

Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja
predrakavih sprememb
materničnega vratu



Koraki mojega življenja

ZBORNİK

Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije,
Zveza slovenskih društev za boj proti raku

6

• **IZOBRAŽEVALNI DAN
PROGRAMA ZORA
Z MEDNARODNO UDELEŽBO**

Brdo pri Kranju, 6. november 2015



Onkološki inštitut Ljubljana

Ministrstvo za zdravje republike Slovenije

Zveza slovenskih društev za boj proti raku

6. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Brdo pri Kranju, 6. november 2015

ZBORNİK PREDAVANJ

Založnik: Onkološki inštitut Ljubljana, 2015



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE



ZVEZA SLOVENSkih DRUŠTEV
ZA BOJ PROTI RAKU

6. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Brdo pri Kranju, 6. november 2015

ZBORNİK PREDAVANJ

Organizatorji izobraževalnega dne

Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje RS, Zveza slovenskih društev za boj proti raku

Uredniki

Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj

Recenzenti

Maja Primic Žakelj, Mario Poljak, Urška Ivanuš, Iztok Takač, Mojca Florjančič, Veronika Učakar, Mateja Krajc

Znanstveni svet

Maja Primic Žakelj, Ana Pogačnik, Margareta Strojan Fležar, Alenka Repše Fokter, Špela Smrkolj, Iztok Takač, Martina Bučar, Marko Mlinarič, Urška Ivanuš, Mojca Florjančič

Organizacijski odbor

Urška Ivanuš, Mojca Florjančič, Mojca Kuster, Tine Jerman, Blanka Mikl Mežnar

Tehnično urejanje

Tine Jerman

Založnik

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

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

01/58 79 606

zora@onko-i.si

Leto izida: 2015

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 (6; 2015; Predoslje)
Zbornik predavanj / 6. izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo,
Brdo pri Kranju, 6. november 2015; [organizatorji] Onkološki inštitut Ljubljana [in]
Ministrstvo za zdravje RS ; [uredniki Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj]. Ljubljana:
Onkološki inštitut, 2015

ISBN 978-961-6071-91-8

1. Ivanuš, Urška 2. Onkološki inštitut (Ljubljana) 3. Slovenija. Ministrstvo za zdravje
281769216

Kazalo

Predgovor	5
<i>Maja Primic Žakelj, vodja Državnega programa ZORA</i>	
Pregled dela in novosti v DP ZORA – 2014/2015	7
<i>Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš</i>	
Nove Smernice za zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu	11
<i>Iztok Takač, Špela Smrkolj, Urška Ivanuš, Darja Arko, Andraž Dovnik</i>	
Zapleteni kolposkopski primeri	12
<i>Leon Meglič</i>	
Tveganje prezgodnjega poroda po konizaciji: pregled literature in slovenski rezultati	15
<i>Nina Jančar, Barbara Mihevc Ponikvar, Sonja Tomšič</i>	
HPV negativni rak materničnega vratu	21
<i>Andraž Dovnik, Maja Pakiž, Mario Poljak</i>	
Neobičajna oblika ploščatoceličnega karcinoma	23
<i>Alenka Repše Fokter, Cvetka Skušek Fakin, Boris Pospihalj</i>	
Ujemanje citoloških in histopatoloških izvidov: slovenski rezultati	26
<i>Vivijana Snoj, Urška Ivanuš, Ana Pogačnik, Maja Primic Žakelj</i>	
HPV v Sloveniji: rezultati slovenskih raziskav (2012–2015) in uporaba s HPV-povezane tehnologije	37
<i>Mario Poljak</i>	
Test HPV doma za neodživnice programa ZORA: preliminarni rezultati	49
<i>Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj</i>	
Rak materničnega vratu odkrit s testom HPV doma pri neodživnici	56
<i>Uršula Salobir Gajšek, Jakob Koren, Marica Miklavc, Zlatko Iternička, Simona Šramek Zatler, Alenka Repše Fokter</i>	
CIN 3 po cepljenju proti HPV pri pacientki z družinsko anamnezo raka materničnega vratu	61
<i>Darja Gašperlin Dovnik, Alenka Repše Fokter, Snježana Frkovič Grazio</i>	
Cepljenje proti HPV po konizaciji – kako se pogovarjati s pacientkami	64
<i>Mateja Marčec, Leon Meglič, Urška Salobir Gajšek</i>	
Onkološko genetsko svetovanje in testiranje na Onkološkem inštitutu – dedni rak dojk, jajčnikov in debelega črevesa	66
<i>Mateja Krajc</i>	
Presejanje za raka dojk: Program DORA	70
<i>Katja Jarm, Mateja Krajc, Maja Primic Žakelj, Cveto Šval, Firdeusa Firi Purič, Maksimiljan Kadivec, Kristijana Hertl</i>	
Kazalniki kakovosti in rezultati v slovenskem presejalnem programu DORA	76
<i>Katja Jarm, Mateja Krajc, Cveto Šval</i>	
Nadzor kakovosti dela radiologov – odčitovalcev v procesu presejanja v programu DORA	83
<i>Kristijana Hertl, Maksimiljan Kadivec</i>	

Nadzor kakovosti dela radioloških inženirjev pri presejanju v programu DORA	86
<i>Veronika Kutnar</i>	
Obravnavanje žensk s spremembami materničnega vratu na Onkološkem inštitutu Ljubljana	94
<i>Sebastjan Merlo, Aleš Vakselj</i>	
Cervikalna citologija: nadzor kakovosti v citologiji	96
<i>Ana Pogačnik, Alenka Repše Fokter, Vivijana Snoj, Margareta Strojjan Fležar</i>	
Cervikalna patologija: posodobljena klasifikacija in smernice, informatizacija	100
<i>Margareta Strojjan Fležar, Snježana Frković Grazio, Helena Gutnik</i>	
Histopatološka ocena stanja ekscizijskih robov pri konizaciji	104
<i>Snježana Frković Grazio</i>	
Vloga fizioterapije po operativnem zdravljenju sprememb materničnega vratu	107
<i>Darija Ščepanović</i>	
Spodbujanje udeležbe: kakšne so posledice, če se ženska ne odzove vabilu	112
<i>Mojca Florjančič, Polona Škulj, Mojca Kuster, Maruška Ferjančič</i>	
Vloga zdravstvene nege pri obravnavi pacientk z operativnimi posegi predrakavih sprememb materničnega vratu	116
<i>Danijela Pušnik</i>	
Izkušnje z naročanjem pacientk na preventivne preglede	121
<i>Polonca Abunar, Valentina Vajović</i>	
Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes	125
<i>Povzetek članka: Elfström KM, Arnheim-Dahlström L, von Karsa L, Dillner J. Cervical cancerscreening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes. Eur J Cancer. 2015;51(8):950-68.</i>	
European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination	126
<i>Članek: Von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dilner J, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Souonio E, Tornberg S, Anttila A, European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. Papillomavirus Research. 2015. Dostopno na spletu pred tiskom: http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.006</i>	
Prilogi:	
1. Program 6. izobraževalnega dne programa ZORA	136
2. Kazalo avtorjev	138

Predgovor

Spoštovane udeleženke in cenjeni udeleženci Šestega izobraževalnega dne programa ZORA,

Veseli smo, da ste se spet v velikem številu odzvali vabilu na naše tradicionalno, šesto srečanje. Kot na vsa srečanja doslej, smo tudi tokrat povabili sodelavke in sodelavce programa ZORA različnih strok, ki s svojim vsakodnevnim delom doprinesemo k uspehom programa.

Od tujcev letos prihaja *Dr. Lawrence von Karsa*, dolgoletni sodelavec in vodja skupine za kakovost presejalnih programov pri Mednarodni agenciji za raziskovanje raka v Lyonu (IARC). Predstavil bo pravkar izšle dopolnjene smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu, ki upoštevajo tudi test HPV, govoril pa bo tudi o presejalnih programih v drugih evropskih državah in njihovi prihodnosti. Prikazal bo tudi rezultate slovenskega programa, v primerjavi z nedavno objavljenimi rezultati iz drugih evropskih držav.

Kot vsako leto bomo tudi letos pregledali lanskoletno delo in novosti v programu ZORA. Slovenski strokovnjaki bodo predstavili usmeritve pri nadzoru kakovosti citologije v programu ZORA, novosti v klasifikaciji in terminologiji na področju histopatologije ter usmeritve za histopatološko oceno stanja ekscizijskih robov, usmeritve za zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu, usmeritve za cepljenja proti HPV po konizaciji ter vlogo fizioterapije in zdravstvene nege po operativnem zdravljenju sprememb materničnega vratu.

Prvič bodo predstavljeni slovenski rezultati ujemanja citoloških in histoloških izvidov v programu ZORA, rezultati raziskav s področja HPV in sprejemljivosti testa HPV doma med slovenskimi neodzivnicami ter rezultati raziskave o tveganju prezgodnjega poroda po konizaciji. Sodelavci programa ZORA bodo predstavili zapletene primere iz vsakdanje prakse v kolposkopski ambulanti, pa tudi primer CIN 3 pri ženski cepljeni proti HPV in primer raka materničnega vratu, odkritega pri neodzivnici, ki je opravila test HPV doma. Predstavljena bosta tudi dva redka primera, HPV-negativni rak materničnega vratu in neobičajna oblika ploščatoceličnega karcinoma.

Povabili smo tudi sodelavce presejalnega programa za raka dojk DORA, ki bodo predstavili strategijo za širitev programa DORA, prve rezultate programa in postopke za nadzor kakovosti dela izvajalcev programa. Rubrika »minutka« bo letos namenjena predstavitvi onkološkega genetskega svetovanja in testiranja.

Tudi tokrat smo popoldanske strokovne teme razdelili v dva sklopa, za zdravnike in za medicinske sestre. V popoldanskem sklopu predavanj bodo med drugim prikazani primeri dobre prakse sodelovanja v programu ZORA iz nekaterih slovenskih ustanov, posebno predavanje pa bo namenjeno tudi spodbujanju udeležbe med ciljno skupino žensk v programu ZORA.

Onkološkemu inštitutu Ljubljana, Ministrstvu za zdravje, Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije in Zvezi slovenskih društev za boj proti raku se zahvaljujemo, da smo lahko organizirali srečanje brez kotizacij, udeleženkam in udeležencem pa želimo, da bi jim ta dan ostal v prijetnem in koristnem spominu.

Maja Primic Žakelj

Vodja Državnega presejalnega programa ZORA

Pregled dela in novosti v DP ZORA – 2014/2015

Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Organizirano populacijsko presejanje za raka materničnega vratu je podprto z dokazi in opredeljeno v več uradnih evropskih dokumentih, kot so Priporočilo o presejanju za raka v Evropski zvezi (2003), Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (2008) in nedavne dopolnitve Evropskih smernic (2015). Redna udeležba na presejalnih pregledih za raka materničnega vratu je tudi eno od priporočil prenovljenega Evropskega kodeksa proti raku.

V Sloveniji imamo organizirani populacijski presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu in raka (DP ZORA) že od leta 2003. Slovenske ženske so presejalni program ZORA dobro sprejele in več kot 70 % se jih redno udeležuje pregledov. Slovenija se lahko pohvali, da se je v desetih letih delovanja državnega programa ZORA incidenca raka materničnega vratu prepolovila, kar je tudi v evropskem merilu velik uspeh. Prispevek prikazuje rezultate programa in dejavnost koordinacijskega centra v preteklem letu.

Ključne besede: Državni program ZORA, kazalniki kakovosti, incidenca raka materničnega vratu

Uvod

Državni program ZORA je bil na ravni cele države vzpostavljen leta 2003 in je najstarejši populacijski organiziran presejalni program za raka v Sloveniji. Po najboljših močeh skušamo slediti Evropskim smernicam za zagotavljanje in nadzor kakovosti v presejanju za RMV iz leta 2008 in nedavnim dopolnitvam iz leta 2015. Slovenija je ena od evropskih držav z zgodovinsko največjo registrirano incidenca RMV, ki pa se je v prvih desetih letih delovanja programa prepolovila. S tem se Slovenija uvršča v sam vrh držav, ki so po uvedbi organiziranega presejanja učinkovito uspele zmanjšati breme RMV.

V Enoti za presejalni program in registru ZORA številčno sledimo rezultatom presejanja in diagnostike v presejanju odkritih sprememb, pošiljamo vabila na presejalne preglede in opravljamo številne druge dejavnosti s področja vodenja, koordinacije in promocije programa.

Šele v letu 2015 smo za naš center uspeli dobiti nekaj dodatnih finančnih sredstev in s tem tudi bolje organizirati strokovno delo. Na novo smo predvideli in delno vzpostavili strokovne in delovne skupine za področja ginekologije, laboratorijske diagnostike, informatike, epidemiologije in implementacije novosti v prakso (strokovna podpora programu). Ko bo sprejet nov pravilnik, ki bo opredeljeval delovanje vseh treh presejalnih programov za raka, bomo vzpostavili tudi nov upravni odbor in programski svet. Na strokovnem področju

pripravljamo dodatne smernice za zdravljenje CIN, na področju histopatologije pa uvedbo nove klasifikacije SZO iz leta 2014 in informatizacijo histopatološkega izvida.

Rezultati programa ZORA: dobra pregledanost žensk in vse manj raka materničnega vratu

Pregledanost, obveščenost in odziv na vabila iz Registra ZORA

Dobra pregledanost ciljne skupine prebivalstva je eden najpomembnejših pogojev, ki morajo biti izpolnjeni za učinkovito delovanje presejalnih programov. V programu ZORA od leta 2003 spremljamo triletno pregledanost ciljne skupine žensk, starih 20–64 let. Kazalnik pove, kolikšen delež prebivalk RS v tej starosti se je v priporočenem triletnem intervalu udeležil vsaj enega pregleda z odvzemom BMV. Ciljna triletna pregledanost je 70-odstotna.

V zadnjem obdobju (1.7. 2012–30. 6. 2015) pregledanost v Sloveniji še vedno presega 70 % (71,4 %). Pregledanost presega ciljnih 70 % v starostni skupini 20–49 let, to je v obdobju, ko je število novih bolnic največje, še vedno pa je pregledanost manjša od želene v starosti 50–64 let, čeprav se tudi med starejšimi postopno večja. Pregledanost dosega 70 % v vseh slovenskih statističnih regijah, razen v Podravske, Pomurske, Spodnjeposavske, Notranjsko-kraške in Obalne kraške; razen v zadnji pa se v drugih regijah kaže rastoč trend.

Če pregledanost preračunamo na pet let, kot je presejalni interval na Finskem in v Veliki Britaniji, v državah torej, ki sta drugim v Evropi za zgled, je bila v obdobju 2010–2015 pri nas ta stopnja 81,3-odstotna, kar Slovenijo postavlja ob bok državam z najbolje organiziranim presejanjem za raka materničnega vratu v Evropi. Pregledanost ciljne populacije se med državami zelo razlikuje, okoli 10 % je na Madžarskem in v Franciji, več kot 70 % pa na Danskem, v Veliki Britaniji, na Irskem, Finskem, na Islandiji, v Italiji, na Švedskem in tudi v Sloveniji.

V obdobju od januarja 2012 do decembra 2014 smo iz Registra ZORA poslali 131.119 vabil, 90.327

prvih in 40.792 ponovnih. Iz 27.451 odgovorov je bilo razvidno, da 6.575 žensk nima več maternice, ne želi na pregled ali pa so bile na njem pred kratkim. Od preostalih ustreznih 124.544 žensk smo po poslanem vabilu registrirali 66.989 izvidov; odziv na vabila iz Registra ZORA je bil torej 53,8 %.

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

Tabela 1. Brisi materničnega vratu v Registru ZORA po razlogu odvzema v letih 2005–2014.

Razlog odvzema BMV	Leto									
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Vsi BMV (100 %)	271.171	246.351	260.701	258.305	250.943	249.536	245.370	228.638	221.845	219.091
Presejanje (preventiva + ZORA) (%)	76,6	75,0	76,8	77,3	76,3	76,5	77,5	78,4	79,7	81,4
Kurativa (%)	8,3	9,8	10,0	9,6	9,7	9,6	8,9	8,8	8,4	7,5
Kontrola (%)	12,4	11,4	9,6	9,2	9,3	9,3	9,5	9,1	8,7	8,4
Drugo (%)	2,7	3,8	3,5	4,0	4,8	4,5	4,1	3,7	3,2	2,6
Ni podatka (%)	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0

Tabela 2. Ocena presejalnih BMV (pri ženskah, starih 20–64 let) in vrsta patoloških sprememb v letih 2005–2014.

Ocena BMV	Leto									
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Vsi presejalni BMV (100 %)	193.894	172.079	186.724	185.635	178.157	178.763	177.679	167.518	164.896	165.704
Uporabni BMV	92,1	94,1	93,9	93,6	94,8	94,8	96,4	99,8	99,8	99,9
Normalen BMV	89,0	84,6	87,6	87,6	88,3	88,3	89,7	90,4	90,8	91,1
Reaktivne/neneoplastične spremembe	7,0	7,8	5,4	6,0	5,4	5,6	5,3	4,6	4,7	4,2
Patološke spremembe	7,9	7,3	6,7	6,2	6,1	5,9	4,8	4,9	4,3	4,5
Patološke spremembe ploščatih celic	7,1	6,7	6,4	6,0	5,9	5,6	4,6	4,7	4,2	4,4
APC-N ₁	3,6	3,5	3,9	3,9	3,8	3,7	2,8	2,7	2,4	2,7
APC-VS ₂	–	–	–	–	–	–	0,1	0,3	0,2	0,2
PIL-NS ₃	2,8	2,4	1,8	1,4	1,4	1,3	1,2	1,2	1,1	1,1
PIL-VS ₄	0,7	0,8	0,7	0,6	0,7	0,6	0,6	0,5	0,4	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	0,8	0,6	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
AŽC-N ₆	0,7	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
AŽC-VN ₇	–	–	–	–	–	–	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-N

2 = APC-VS

3 = blaga diskarioza, PIL-NS

4 = zmerna diskarioza, huda diskarioza, PIL-VS

5 = ploščatocelični karcinom

6 = AŽC, AŽC-N

7 = AŽC-VN

8 = huda atipija žleznih celic, AIS, adenokarcinom

– = ni podatka

Tabela 3. Izvidi testa HPV v letu 2014.

Indikacija	HPV+	HPV-	Ni privolitve	Neuporaben	Skupaj
Skupaj (100 %)	3.599	7.493	272	5	11.369
APC-N (%)	53,4	38,8	45,6	40,0	43,6
AŽC-N (%)	1,0	1,1	1,1	-	1,1
PIL-NS, starost 35 let+ (%)	13,3	4,3	4,0	-	7,2
CIN1 (%)	8,6	7,8	3,7	-	8,0
Po zdravljenju CIN (%)	20,4	45,5	34,6	60,0	37,3
Ni podatka	3,3	2,3	11,0	-	2,8

Izvidi BMV v Registru ZORA

V letu 2014 je bilo pri 207.958 ženskah odvzetih in pregledanih 219.091 BMV, v triletnem obdobju (1. 7. 2011–30. 6. 2014) pa je bilo pri skoraj 500.000 ženskah (498.191) pregledanih 661.262 BMV.

Število vseh registriranih BMV v desetletnem obdobju 2005–2014 in odstotno porazdelitev po razlogu odvzema prikazuje Tabela 1. Število BMV se je zmanjšalo predvsem po letu 2011 z uvedbo nove klasifikacije citoloških sprememb in manjši potrebi po kontrolnih BMV.

Izvidi presejalnih BMV in nekateri kazalniki delovanja programa ZORA v letu 2013

V Tabeli 2 je prikazana ocena presejalnih BMV (pri ženskah, starih 20–64 let) in vrsta patoloških sprememb po letih odvzema. Od vseh 165.704, v letu 2014 registriranih izvidov presejalnih BMV, jih je bilo 91,1% opredeljenih kot normalnih, 4,2 % z reaktivnimi/neneoplastičnimi spremembami, patoloških izvidov je bilo 4,5 %; kot kažejo podatki, se v zadnjih letih odstotek patoloških sprememb v presejalnih brisih postopno manjša (7,1 % v letu 2005, 4,4 % v letu 2014).

Med patološkimi izvidi presejalnih BMV so prevladovale spremembe nizke stopnje (APC-N in 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.

Za ženske, ki so bile na presejalnem pregledu v letu 2013, smo iz podatkov Registra ZORA in Registra raka RS pregledali, kakšna je bila njihova nadaljnja pot skozi program glede na izvid BMV. Od 164.364 žensk jih je 1.363 imelo take spremembe v BMV, ki po veljavnih smernicah sodijo na kolposkopijo. Ker v Registru ZORA ne beležimo opravljenih kolposkopij, smo privzeli, da so bile na kolposkopiji tiste ženske, za katere smo v Registru ZORA eno leto po odvzetem BMV registrirali histološki izvid; takih je bilo 1.100 ali 80,7 % od teoretično napotnih na kolposkopijo.

Histopatološki izvid CIN2 in več (CIN2+) je imelo 719 žensk, CIN3 in več (CIN3+) pa 574 žensk. To pomeni, da je verjetnost, da bo ženska, ki pride na presejalni pregled, imela diagnosticiran CIN2+ pri nas 0,44 %, CIN3+ pa 0,35 %. Relativno nizka stopnja odkrivanja cervikalnih intraepiteljskih lezij je lahko posledica dobre presejanosti v Sloveniji ali manjše prevalence okužb s HPV napram nekaterim drugim evropskim državam (npr. Anglijo in Danski). Pozitivna napovedna vrednost kolposkopije oz. histološke preiskave je bila 65 % (za CIN2+) oz. 52 % (za CIN3+), kar je primerljivo z rezultati v drugih evropskih državah.

Pri citološkem izvidu APC-N in PIL-NS (po 35. letu starosti) smernice svetujejo po 6 mesecih ponovitev BMV in triažni test HPV. V letu 2013 je po presejalnem pregledu imelo taka izvida BMV 4.523 žensk. V Registru ZORA smo v naslednjem letu po tej diagnozi pri tej skupini registrirali le 2.878 izvidov testa HPV (63,6 %). Ker je registracija izvidov testa HPV v Registru ZORA dovolj popolna, ni jasno, kakšni so razlogi za to, da nekateri ginekologi smernic še vedno ne upoštevajo, na kar smo opozorili že na našem lanskem srečanju.

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) ter za spremljanje žensk po diagnozi CIN1 in po zdravljenju CIN. Izvide testa HPV beležimo v Registru ZORA; če ženska ne privoli, da se njen izvid vpiše v bazo Registra ZORA, dobimo samo informacijo o opravljenem testu brez vrste izvida. V letu 2011 smo zabeležili 7.783 testov, v letu 2012 12.329, v letu 2013 že 13.085.

V letu 2014 smo v Registru ZORA zabeležili spet manj izvidov testa HPV kot leta 2013, 11.369. Indikacije, ki jih je na napotnico napisal ginekolog, in porazdelitev izvidov, so razvidne iz Tabele 3.

Rak materničnega vratu v Sloveniji do leta 2014 in pregled zgodovine BMV pri bolnicah, zbolelih v letih 2006–2014

V letu 2014 smo v Registru raka RS zabeležili 105 novih primerov raka materničnega vratu, za polovico manj kot leta 2003 (211), na začetku programa. 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. Lahko, da je to 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 bile z RMV diagnosticirane v letih 2006–2014 je pokazal, da se med bolnicami postopno večja delež tistih, ki nimajo v Registru ZORA registriranega nobenega BMV ali pa le enega ali več samo do pol leta pred diagnozo. Gre za bolnice, ki se zagotovo niso redno 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 bolj razširjeno bolezen. Po pričakovanju pa se med bolnicami z invazijsko boleznijo manjša delež tistih, ki se redno udeležujejo presejalnega programa, pa kljub temu zbolijo za rakom; leta 2006 je bilo takih 46 %, leta 2014 pa 38 %.

Zaključek

Državni program ZORA je bil na ravni cele države vzpostavljen leta 2003 in je najstarejši populacijski organiziran presejalni program za raka v Sloveniji. Po najboljših močeh skušamo slediti Evropskim smernicam za zagotavljanje in nadzor kakovosti v presejanju za RMV iz leta 2008 in 2015.

V prihodnosti nas čakajo novi izzivi predvsem pri e-povezavi z izvajalci in uvajanju sistema za zagotavljanje in nadzor kakovosti na vseh ravneh programa. Poseben izziv predstavlja uvajanje s HPV-povezane tehnologije v program v skladu s sodobnimi znanstvenimi spoznanji in dopolnjenimi Evropskimi smernicami iz leta 2015. Še posebej, ker bodo v presejanje kmalu vstopile cepljene generacije deklic z manjšim tveganjem okužbe s HPV, s tem pa tudi manjšim tveganjem predrakavih sprememb visoke stopnje in RMV. Prav tako posebno skrb namenjamo neodzivnicam programa, ki so bolj ogrožene z RMV, ki je pri njih tudi pogostejše odkrit v razširjeni obliki.

Literatura

- Anttila A, Bielska-Lasota M, Primic Žakelj M et al. Determinants for a successful implementation of population-based cancer screening programmes [citirano 2014 Sept 20]. Dosegljivo na: http://www.eusanh.eu/wp/wp-content/uploads/2011/11/EuSANH_Brochure_Cancerscreening.pdf
- 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.
- 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.
- 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).
- 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 še neobjavljeni podatki Registra ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana.
- 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 [citirano 2015 Okt 5]. Dosegljivo na: <http://zora.onko-i.si>
- Ronco G, van Ballegooijen M, Becker N, Chil A, Fender M, Giubilate P, et al. (17 avtorjev). Process performance of cervical screening programmes in Europe. European Journal of Cancer, ISSN 0959-8049. [Print ed.], 2009, vol. 45, no. 15, str. 2659-2670.
- Sankila R, Démaret E, Hakama M, Lyngge E, Schouten LJ, Parkin DM. Evaluation and monitoring of screening programmes. European Commission. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2001.

Nove smernice za zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu

Iztok Takač¹, Špela Smrkolj², Urška Ivanuš³, Darja Arko¹, Andraž Dovnik¹

¹UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Ljubljanska 5, Maribor

²UKC Ljubljana, Ginekološka klinika, Šlajmerjeva 3, Ljubljana

³Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Smernice za zdravljenje predrakavih sprememb na materničnem vratu pripravlja strokovna skupina za pripravo Smernic za zdravljenje predrakavih sprememb na materničnem vratu. Smernice predstavljajo tretjo publikacijo v seriji smernic za obravnavo žensk s spremembami materničnega vratu. Nove smernice vsebinsko dopolnjujejo, vendar ne posegajo v še vedno sodobne in veljavne *Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu* (Uršič Vrščaj 2011) in *Smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji* (Uršič Vrščaj 2012).

V Smernicah za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu je bilo poleg diagnostike raka materničnega vratu natančno opisano tudi zdravljenje. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu iz leta 2011 so se posvetile predvsem obravnavi žensk glede na citološki izvid ter spremljanju žensk s CIN 1 in po zdravljenju CIN, pri čemer se v Smernicah nismo osredotočali na zdravljenje teh sprememb. Le to bo natančno opisano v novih smernicah, ki bodo tako zaokrožile obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu.

Nove smernice bodo razdeljene na več poglavij. Epidemiološkemu uvodu bodo sledila tri poglavja, v katerih bo ločeno opisano predlagano zdravljenje nizkorizičnih in visokorizičnih displazij ter sprememb žleznih celic. V ločenem poglavju bo opisana obravnavna in zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu in adenokarcinoma in situ v nosečnosti. Prikazan bo tudi pomen multidisciplinarnega pristopa k obravnavi pacientke. Zadnje poglavje predstavlja opis možnih zapletov po konizaciji.

Nove smernice bodo omogočile natančnejši vpogled v najnovejša priporočila za zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu. Z novimi smernicami bodo izbrani ginekologi dobili informacijo o najprimernejšem zdravljenju predrakavih sprememb, tako da bodo ženskam lahko dali natančne informacije o prednostih in slabostih predlaganega zdravljenja.

Literatura

- Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut 2011: 1–34.
- Uršič Vrščaj M, Smrkolj Š, Petrič P, et al. Smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut 2012: 1–48.
- Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17: S1–S27.
- Broutet N, Dangou JM, Fadhil I, Lazdane G, Luciani S, Mathur A et al. WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 and adenocarcinoma in situ. Geneva: World Health Organization 2014: 1–34.

Zapleteni kolposkopski primeri

Leon Meglič

UKC Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

Povzetek

Kolposkopija je metoda, ki je stara že 90 let, pa je še vedno zelo uporabna. Od kolposkopista se zahteva precejšnje znanje in večletne izkušnje, da bi lahko suvereno ocenjeval spremembe na materničnem vratu. Še posebno pa to velja pri zapletenih kolposkopskih primerih. Kolposkopija v nosečnosti spada med najbolj zahtevne kolposkopije, saj je zaradi fizioloških sprememb ocenjevanje površine materničnega vratu še dodatno oteženo. Prav tako zahtevna je kolposkopija po operativnem ali radiološkem zdravljenju sprememb na materničnem vratu. Sami posegi površino zelo spremenijo, hkrati pa so to ženske, pri katerih je kolposkopija ključnega pomena za sledenje po primarnem zdravljenju. Pomembno je, da poznamo spremembe na materničnem vratu, ki sledijo nosečnosti ali pa različnim oblikam zdravljenja. Še pomembneje pa je, da znamo videno potem tudi pravilno interpretirati.

Ključne besede: kolposkopija, rak materničnega vratu, CIN, konizacija, LLETZ, laserska vaporizacija, obsevanje

Uvod

Zgodovina kolposkopije je nekoliko nenavadna.

Glede na optične naprave, ki jih uporabljamo danes, bi dejali, da je relativno nova metoda, stara nekaj desetletij. V resnici pa mineva natančno 90 let, kar je dr. Hans Hinselmann (predstojnik ginekološke klinike v Hamburgu) leta 1925 izumil kolposkop. Seveda ob inženirjih takrat (in danes) vodilnih optičnih podjetij Leitz in Zeiss.

Schiller je pregled z Lugolovo raztopino uvedel leta 1927. Šele leta 1941 sta Papanicolaou in Traut objavila uporabnost citologije pri odkrivanju raka materničnega vratu. Leta 1949 pa je Ayre razvil loparček za abrazivno jemanje citoloških brisov, kar je izboljšalo kakovost odvzetih vzorcev. In metode so se začele sestavljati v smiselno celoto.

Minilo je nadaljnjih 25 do 30 let, da se je kolposkopija uveljavila izven nemško govoreče Evrope. Prve raziskave na osnovi kolposkopije se v svetu pojavijo med leti 1950 in 1954.

Sama metoda kolposkopije se z nekaj posodobitvami uporablja tudi danes. Od kolposkopista zahteva precejšnje znanje in večletne izkušnje, da bi lahko suvereno ocenjeval spremembe na materničnem vratu. O posebej zahtevnih primerih pa bomo spregovorili tukaj.

Kolposkopija v nosečnosti

Spada med najbolj zahtevne kolposkopije, saj je zaradi fizioloških sprememb ocenjevanje površine

materničnega vratu še težje. Invazivni rak materničnega vratu je v nosečnosti redek, statistično ne presega 1 na 1000 nosečnic. Vendarle je med vsemi na novo odkritimi bolnicami z invazivnim rakom 1 % takih, ki so noseče. 5 % nosečnic ima bris materničnega vratu (PAP) APC-N in več, čedalje več med njimi ima histološko CIN II ali III (PIL-VS).

Makroskopsko lahko vidimo fiziološke spremembe kot hipertrofijo materničnega vratu, kongestijo in cianozo.

Mikroskopsko pa se pokaže proliferacija intermedialnega sloja in hiperaktivnost bazalnih celic **ploščatoceličnega epitelija** in hiperplazija, hipertrofija ter metaplazija **žleznega epitelija** (najopaznejše pri primigravidah v drugem trimestrju). Mehanični ektropij se pojavlja v prvem trimestrju na sprednji ustni, periferno pa ni vidnih znakov reepitelizacije. V prvem trimestrju se pojavi tudi glandularno cistična displazija. Gre za retencijske ciste okoli zunanje-ga materničnega ustja.

Decidualna reakcija je najznačilnejša, pojavi se zgodaj in prisotna je pri tretjini nosečnic. Najpogostejša oblika so polipi, ki imajo slonokoščeno barvo. Vsi ostali fenomeni se v nosečnosti le še poudarijo do bizarnih oblik: ektropij (hipertrofija papil), transformacijska cona (povečana pravilna vaskularizacija, voluminozne retencijske ciste) in atipična transformacijska cona (nepravilnost mozaika in punktacij).

Kolposkopija v nosečnosti je otežena tako zaradi prej opisanih sprememb, kot tudi zaradi edema vaginalne sluznice, ki lahko celo zakriva maternični

vrat in fizično izjemno moti dostop ter vizualizacijo le-tega, moti pa nas tudi obilna cervikalna sluz. Indikacije za kolposkopijo se pri nosečnicah v ničemer ne razlikujejo od siceršnjih smernic. Po potrebi mora izkušen in dobro opremljen kolposkopist (bipolarna pinceta ali kutor v ambulanti) napraviti tudi biopsijo. Tveganje krvavitve ne presega tveganja, da spregledamo invazivni rak.

Vedeti moramo tudi, da vse spremembe, ki nastanejo v nosečnost, po porodu hitro regresirajo, najkasneje mehanični ektopij (po treh mesecih).

Kolposkopija v nosečnosti se torej v bistvu ne razlikuje od siceršnje. Zares nova je slika decidualizacije, vsa ostala stanja so le poudarjena slika sprememb, ki jih najdemo tudi izven nosečnosti.

Kolposkopija po operativnih posegih

Operativni posegi bistveno spremenijo površino materničnega vratu.

Po operacijah, kot so plastika po Donald-Fothergillu ter po navadni in radikalni trahelektomiji, materničnega vratu ni več možno opazovati. Po vseh teh operacijah se del ali celotni maternični vrat odstrani, preostanek maternice pa se prekrije z vaginalno sluznico. Tako vidimo le vhod v na novo formiran cervikalni kanal (CK). Nadzor je zato mogoč le z brisi PAP in HPV. Kolposkopija pa se omeji na sluznico nožnice ob ustju CK, kjer iščemo VAIN spremembe v povezavi s prvotno patologijo na materničnem vratu.

Nasprotno s tem pa se maternični vrat in z njim morebitna kolposkopija v ničemer ne razlikujejo od siceršnje, če je bila pri bolnici narejena supracervikalna histerektomija. Potrebno je poučiti vse take bolnice, da ne opustijo rednega presejalnega programa.

Zares zahtevne pa so kolposkopije po destruktivskih posegih, kot so krioterapija, kauterizacija, LLETZ in laserska vaporizacija ter klasična konizacija.

Proces celjenja je pri vseh, sicer različnih, postopkih enak. Prva dva tedna je prizadeta površina prekrita z nekrotičnim tkivom. Nevajenemu kolposkopistu se lahko zdi, da gleda nekrotične spremembe raka! Toliko bolj, ker se med neenako globokimi nekrotičnimi polji prikazuje površina, kjer je nekroza že odpadla in se vidijo hemoragična področja. V naslednjih dveh tednih nekrozo nadomesti granulacijsko tkivo, ki se vidi kot temnordeča površina, ki ob dotiku hitro zakrvari. Vse to je posledica novonastalih kapilar v procesu celjenja. Temu sledi proces reepitelizacije, ki vedno poteka od periferije

proti centru. Ta del celjenja lahko traja od 2 do 3 mesece.

Novonastali epitel je videza nezrele metaplazije z izrazitimi kislinsko bledimi področji in deluje kot recidiv oz. ostanek PIL-VS, vključno s slikami mozaika in punktacij.

Okoli poškodovanega dela materničnega vratu pogosto vidimo neovaskularizacijo, ki poteka relativno urejeno in krožno. Lahko jo ločimo od neoplastične vaskularizacije, saj ta poteka žarkasto proti CK ali pa je povsem neurejena.

Celo pol leta po posegu lahko vidimo spremembe, ki spominjajo na ploščatocelično intraepitelijsko lezijo (PIL). Gre za subepitelno fibrozo, ki je gosto in slabo prekrvljena, površina pa je nagubana. Na srečo se z jodom obarva normalno. Taka fibroza v 1–4 % povzroči stenozo CK in s tem povezano dismenorejo ali celo hematometro.

Transformacijska cona (TZ) se po klasični konizaciji pomakne v novonastali CK in kolposkopiji ni dostopna. Enako se zgodi tudi pri globoki eksciziji z diatermijsko zanko (LLETZ). Po laserski vaporizaciji in plitvem LLETZ-u pa smo priča obratni situaciji. Nastopi prolaps endocervikalnega tkiva in novonastala TZ se izboči navzven, ter tako postane bolj vidna. Tej strukturi rečemo tudi **endocervikalni gumb**.

Kolposkopija po obsevanju

Pri raku materničnega vratu FIGO stadij IIA in več se za odstranitev maternice ne odločamo, saj je verjetnost, da bo ostalo rezidualno karcinomsko tkivo, velika. Odstranimo le pelvične bezgavke, zdravljenje pa dokončamo z obsevanjem.

Kolposkopija pri takih bolnicah je nujna za nadzor nad morebitno ponovitvijo bolezni. Citologija je namreč omejena, saj obsevanje povzroči trajne celične spremembe.

Kolposkopiramo z manjšimi in krajšimi kljuni, saj so nožnice vsaj prvih 6 mesecev ožje in občutjive na dotik. Očetni kis dobro pokaže ohranjeno tkivo in spremembe, joda pa ne uporabljamo, ker se obsevano tkivo ne obarva.

Same začetne spremembe trajajo do 6 mesecev in se kažejo v hiperemiji, nekrozi in krčenju materničnega vratu. Pogoste so nekroze zgornjega dela nožnice, kar pregled še otežuje. Po koncu obdobja nekroze nastopi fibroza. Obsevano mesto otrdi, vezivno tkivo prekrije kapilare, zato je površina izrazito bleda. Vidne ostanejo le večje žile, ki tako dobijo

izgled patološkega žilja. Včasih lahko vezivno tkivo zoža vso zgornjo tretjino nožnice in materničnega vratu ne vidimo več. Včasih se fibroza z leti še stopnjuje, izločati se začne sokrvici podobna tekočina, kar daje vtis recidiva. Stanje verificiramo z biopsijo.

Zaključek

Pomembno je, da poznamo spremembe na materničnem vratu, ki sledijo nosečnosti ali pa različnim vrstam zdravljenja. Še pomembneje pa je, da znamo videno potem tudi pravilno interpretirati. Nobena sramota ni, če za pomoč prosimo izkušenega kolega in bolnico pogledamo skupaj ali pa jo pošljemo v center, ki ima s posebnimi stanji več izkušenj. Tako je bolj varno za naše bolnice in za nas same.

Literatura

Torres JE, Riopelle MA. History of the colposcopy in the United States. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1993; 20: 1–12.

Irvin W, Taylor P. Biopsy of lesions of the female genital tract in the ambulatory setting. *J Long Term Eff Med Implants* 2004; 14: 185–199.

Rieck GC, Bhaumik J, Beer HR, Leeson SC. Repeating cytology at initial colposcopy does not improve detection of high-grade abnormalities: A retrospective cohort study of 6596 women. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 228–233.

Kesić V. Kolposkopija posle tretmana grlića, vulve i vagine – reparativne i ožiljne promene. In: Kesić V. Kolposkopija i bolesti donjih genitalnih organa žene. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000; 271–4.

Abu J, Davies Q. Endocervical curettage at the time of colposcopic assessment of the uterine cervix. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 315–320.

Miranda AD, Rodriguez R, Novoa DM, Rojas A, Pachon A, DiazGranados CA. The use of endocervical curettage in women with low-grade squamous intraepithelial lesions or atypical squamous cells of unknown significance on pap smear. *J Low Genit Tract Dis.* 2006; 10: 146–150.

Allard JE, Rodriguez M, Rocca M, Parker MF. Biopsy site selection during colposcopy and distribution of cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2005; 9: 36–9.

Guido RS, Jeronimo J, Schiffman M, Solomon D. The distribution of neoplasia arising on the cervix: Results from the ALTS trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1331–1337.

Kesić V. Kolposkopski izgled cerviksa, vagine i vulve posle zračenja. In: Kesić V. Kolposkopija i bolesti donjih genitalnih organa žene. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000; 271–4.

Pretorius RG, Zhang X, Belinson JL, Zhang WH, Ren SD, Bao YP, et al. Distribution of cervical intraepithelial neoplasia 2, 3 and cancer on the uterine cervix. *J Low Genit Tract Dis* 2006; 10: 45–50.

Massad SL, Wright TC, Cox TJ, Twigg LB, Wilkinson E. Managing abnormal cytology results in pregnancy. *J*

Low Genit Tract Dis 2005; 9: 146–8.

Brown D, Berran P, Kaplan KJ, Winter WE, Zahn CM. Special situations: Abnormal cervical cytology during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 178–185.

Penna C, Fambrini M, Fallani MG, Pieralli A, Scarselli G, Marchionni M. Laser CO2 conization in postmenopausal age: Risk of cervical stenosis and unsatisfactory follow-up. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 771–775.

Tveganje prezgodnjega poroda po konizaciji: pregled literature in slovenski rezultati

Nina Jančar¹, Barbara Mihevc Ponikvar², Sonja Tomšič²

¹UKC Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

²Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, Ljubljana

Povzetek

Cervikalne intraepitelijske neoplazije nastanejo kot posledica okužbe s človeškimi papilomavirusi. Najpogosteje se pojavijo pri ženskah v rodnem obdobju in lahko vodijo v razvoj raka materničnega vratu. Uvedba organiziranega presejanja nam omogoča, da večino teh sprememb odkrijemo in zdravimo pravočasno. Glede na izsledke predhodnih raziskav ima lahko zdravljenje teh sprememb z ekscizijskimi metodami posledice za reproduktivno zdravje žensk, saj poveša tveganje za splav in prezgodnji porod.

Da bi ugotovili, kakšno je tveganje za prezgodnji porod po konizaciji v Sloveniji, smo analizirali vse porode enojčkov v obdobju 2003 do 2012. Iz analize smo izključili vse iatrogeno povzročene prezgodnje porode in carske reze. Od 192.730 porodov, jih je bilo blago prezgodnjih 8.420 (4,4 %), zmerno prezgodnjih 2.250 (1,2 %), zelo prezgodnjih 1.333 (0,7 %) in ekstremno prezgodnjih 603 porodov (0,3 %). Skupno je imelo 4.580 (2,4 %) porodnic v anamnezi konizacijo. V obdobju, ki smo ga analizirali, se je spreminjal način konizacije, zato so imele porodnice, ki so rodile v drugi polovici tega obdobja, pogosteje opravljene manj invazivne posege (npr. LLETZ ali lasersko konizacijo). Izsledki naše raziskave potrjujejo, da je po konizaciji povečano tveganje za prezgodnji porod (OR od 2,6 do 4,8). Tveganje je povečano za vse prezgodnje porode in vse oblike konizacije. Povečano tveganje za prezgodnji porod ostaja tudi po novih, manj invazivnih načinih konizacije, vendar je za polovico manjše, kot po klasični konizaciji.

Zaradi organiziranega presejanja narašča delež porodnic, ki imajo v anamnezi posege na materničnem vratu. Potrebno je redno spremljanje in strokovni razmislek o prednostih in slabostih, ki jih zgodnje zdravljenje prinaša v populacijo slovenskih žensk v rodni dobi.

Ključne besede: prezgodnji porod, konizacija, Slovenija

Uvod

Cervikalne intraepitelijske neoplazije so spremembe na materničnem vratu, ki nastanejo kot posledica okužbe s človeškimi papilomavirusi (HPV). Te spremembe se najpogosteje pojavijo pri ženskah v rodnem obdobju in v nekaterih primerih vodijo v razvoj invazivnega raka materničnega vratu. Po navodilih Smernic za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu ženske s ploščatoceličnimi ali skvamoznimi intraepitelijskimi lezijami visoke stopnje (PIL-VS; cervikalna intraepitelijska neoplazija (CIN) 2. in 3. stopnje) običajno zdravimo z ekscizijskimi metodami, najpogosteje z ekscizijo transformacijske cone z diatermijsko zanko (angl. large loop excision of transformation zone – LLETZ) in klasično konizacijo, redkeje pa z lasersko konizacijo (1–3). PIL-VS nastanejo zaradi dolgotrajne okužbe z visokorizičnimi genotipi HPV. Letno po podatkih Registra raka odkrijemo v Sloveniji okoli 1.000 primerov CIN 3 (957 primerov leta 2010), po-

datkov za CIN 2 v Registru raka ne beležijo. Posegi na materničnem vratu imajo lahko posledice na potek nosečnosti, kar je še posebej pomembno za ženske, ki pred posegom še niso rodile. Možni zapleti so spontani splav, prezgodnji porod in nizka porodna teža (2, 4–7). V tuji in domači literaturi je že bilo objavljeno, da je po ekscizijskih posegih na materničnem vratu tveganje za prezgodnji porod višje (4–6). Prezgodnji porod, ki se v Sloveniji pojavlja v okoli 6 % porodov, je najpomembnejši dejavnik neonatalne obolevnosti in umrljivosti. Prezgodaj rojeni otroci imajo lahko trajne posledice, še zlasti na centralnem živčnem sistemu in dihalih (8). Nižja kot je gestacijska starost novorojenčka, večje je tveganje za perinatalno obolevnost in umrljivost (8). Specializirane neonatalne enote so pripomogle k večjemu preživetju novorojenčkov z zelo nizko porodno težo. Skrb za take nedonošenčke predstavlja veliko obremenitev za zdravstveno blagajno, hkrati pa preživi tudi več otrok s hudimi posledicami, kar njihovo zdravljenje še podraža.

Pregled literature

V metaanalizi raziskav od leta 1960-2007 je bilo objavljeno, da je klasična konizacija povezana s povišanim tveganjem za perinatalno umrljivost (relativno tveganje (RR) 2,78), za zelo prezgodnji porod, manj kot 32 do 34 tednov (RR 2,87) in nizko porodno težo, manj kot 2000 g (RR 2,86) (5). Zaključili so, da zdravljenje z LLETZ nima pomembnejšega vpliva na omenjene perinatalne zaplete (5).

Glede na predhodne raziskave je pojavnost zapletov po zdravljenju predrakavih sprememb materničnega vratu odvisna od tehnike posega, s katerim se spremembe odstranijo, ter od časa, ki mine od posega do zanositve (9–11). Pomemben dejavnik tveganja naj bi predstavljala količina izrezanega tkiva. V nedavni ugnezdni študiji primerov s kontrolami so ugotovili dvakratno povečanje tveganja za zelo prezgodnji (28. do 32. teden) in prezgodnji (32. do 37. teden) pri ekscizijah, ki zajamejo več kot 15 mm tkiva v globino ali merijo več kot 2,66 kubičnih cm (12). Do podobnih zaključkov so prišle tudi druge raziskovalne skupine (13–16). Tveganje za zaplet med nosečnostjo se veča tudi s krajšanjem časovnega intervala med posegom in nosečnostjo. Tako imajo ženske, ki zanosijo v manj kot 12 mesecih po posegu na materničnem vratu, večje tveganje za spontani splav (11, 17).

V zadnjem času pa se pojavljajo tudi ugibanja, če morda že sama prisotnost CIN poveča tveganje za zaplete v nosečnosti (12, 18). Postavlja se vprašanje, če okužba materničnega vratu s HPV lahko sproži mehanizme, ki vodijo v prezgodnji porod. Da bi to ovrgli ali potrdili, bi potrebovali še dodatne raziskave.

Z napredkom kirurških tehnik in smernic za zdravljenje predrakavih sprememb na materničnem vratu se je pojavnost zapletov zmanjšala (3, 9). Mnogim raziskavam, ki so pokazale povečano tveganje za zaplete med nosečnostjo pri ženskah, ki so bile zdravljene zaradi predrakavih sprememb materničnega vratu, je skupna uporaba agresivnejših kirurških tehnik (npr. konizacija s skalpelom), ki pa trenutno ne predstavljajo več standarda zdravljenja (2, 16). Raziskave, ki so vključevale zdravljenje s sodobnimi tehnikami (npr. ekscizija z diatermijsko zanko), so pokazale, da je tveganje za zaplete pri majhnih resekcijah minimalno (6, 9, 12, 16).

Slovenski rezultati

Izsledki zgoraj omenjenih raziskav se precej razlikujejo zaradi razlik v načinu raziskave, številu vključenih žensk in načinu izbire kontrolnih skupin ter uporabljenih kirurških tehnik, zato smo se odločili, da pregledamo še slovenske podatke. V ta namen

smo pod drobnogled vzeli 10-letno obdobje od leta 2003 do 2012. V raziskavo smo vključili vse porode enojčkov od 1. januarja 2003 do 31. decembra 2012. Dvo- in večplodne nosečnosti smo namenoma izključili, saj take nosečnosti že same po sebi predstavljajo tveganje za prezgodnji porod. Uporabili smo podatke, ki jih beležimo v Nacionalnem perinatalnem informacijskem sistemu (NPIS), ki vključuje podatke o vseh porodih in rojstvih v slovenskih porodnišnicah. V porodnem zapisniku je pod rubriko ginekološka anamneza mogoče označiti, ali je imela porodnica v preteklosti opravljeno konizacijo in kakšno vrsto konizacije je imela (klasična konizacija ali drugi, manj invazivni načini). Zato smo želeli preveriti tudi, ali imata oba načina konizacije enak ali različen vpliv na pojav prezgodnjega poroda. Tiste porodnice, ki so imele zabeleženi obe vrsti konizacije, smo uvrstili med klasične konizacije. V Tabeli 1 so prikazani številčni podatki o porodih v Sloveniji od začetka leta 2003 do konca leta 2012.

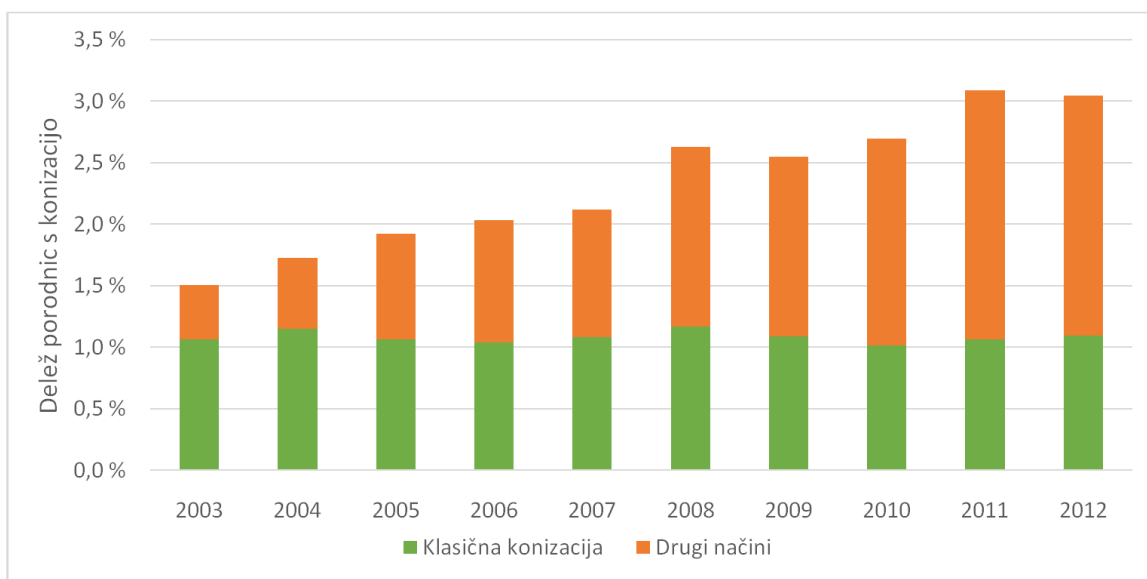
Tabela 1. Porodi, prezgodnji porodi in število porodic s konizacijo v anamnezi pri enoplodnih nosečnostih, Slovenija, 2003–2012.

Vrsta poroda ali konizacije	Število	Odstotek
Porodi ob terminu	184.310	94,3 %
Prezgodnji porodi do 37. tedna	11.158	5,7 %
Prezgodnji porodi do 34. tedna	3.324	1,7 %
Prezgodnji porodi do 32. tedna	2.014	1,0 %
Prezgodnji porodi do 28. tedna	903	0,5 %
Vse oblike konizacije	4.669	2,4 %
Klasična konizacija	2.127	1,1 %
Konizacija - drugi načini	2.542	1,3 %
Skupaj	195.468	100 %

Da bi natančneje ocenili, kakšen vpliv na prezgodnji porod imajo zgolj posegi na materničnem vratu, smo iz analize izključili vse iatrogeno sprožene porode in carske reze pred 37. tednom, ki so bili posledica bolezni, ki so ogrožale nosečnico ali plod (npr.: preeklampsija, kronične bolezni, zastoj plodove rasti, itd). Takšnih porodov je bilo 2.738 (1,4 %). V Tabeli 2 so prikazani številčni podatki o porodih, ki smo jih podrobneje analizirali.

Tabela 2. Porodi, prezgodnji porodi in število porodic s konizacijo v anamnezi pri enoplodnih nosečnostih (izključeni iatrogeno sproženi prezgodnji porodi), Slovenija, 2003–2012.

Vrsta poroda ali konizacije	Število	Odstotek
Porodi ob terminu	184.310	95,6 %
Prezgodnji porodi do 37. tedna	8.420	4,4 %
Prezgodnji porodi do 34. tedna	2.250	1,2 %
Prezgodnji porodi do 32. tedna	1.333	0,7 %
Prezgodnji porodi do 28. tedna	603	0,3 %
Vse oblike konizacije	4.580	2,4 %
Klasična konizacija	2.082	1,1 %
Konizacija - drugi načini	2.497	1,3 %
Skupaj	192.730	100 %



Slika 1. Delež porodnic z enoplodno nosečnostjo (izključeni iatrogeno sproženi prezgodnji porodi) s konizacijo, glede na vrsto konizacije, Slovenija, 2003–2012.

Tabela 3. Število in vrsta konizacije pri porodnicah z enoplodno nosečnostjo (izključeni iatrogeno sproženi prezgodnji porodi), Slovenija, 2003–2012.

Leto	Konizacija			Skupaj (100 %)
	Klasična konizacija	Konizacija-drugi načini	Brez konizacije	
2003	173 (1,1 %)	72 (0,4 %)	16.141 (98,5 %)	16.386
2004	196 (1,1 %)	99 (0,6 %)	16.804 (98,3 %)	17.099
2005	184 (1,1 %)	150 (0,9 %)	17.023 (98,1 %)	17.357
2006	190 (1,0 %)	181 (1,0 %)	17.903 (98,0 %)	18.274
2007	205 (1,1 %)	197 (1,0 %)	18.549 (97,9 %)	18.951
2008	243 (1,2 %)	305 (1,5 %)	20.300 (97,4 %)	20.848
2009	226 (1,1 %)	305 (1,5 %)	20.316 (97,4 %)	20.847
2010	216 (1,1 %)	358 (1,7 %)	20.704 (97,3 %)	21.278
2011	222 (1,1 %)	423 (2,0 %)	20.224 (96,9 %)	20.869
2012	227 (1,1 %)	407 (2,0 %)	20.187 (96,9 %)	20.821
Skupaj	2.082 (1,1 %)	2.497 (1,3 %)	188.151 (97,6 %)	192.730

Tabela 4. Število porodnic z enoplodno nosečnostjo (izključeni iatrogeno sproženi prezgodnji porodi) s konizacijo v anamnezi po starostnih skupinah, Slovenija, 2003–2012.

Starost porodnice	Konizacija		Skupaj (100 %)
	DA	NE	
Do 19 let	7 (0,2 %)	2.868 (99,8 %)	2.875
20–24 let	173 (0,6 %)	26.499 (99,4 %)	26.672
25–29 let	1336 (1,9 %)	70.343 (98,1 %)	71.679
30–34 let	1942 (3,0 %)	62.686 (97,0 %)	64.628
35–39 let	932 (4,1 %)	22.057 (95,9 %)	22.989
40–44 let	183 (4,9 %)	3.546 (95,1 %)	3.729
45–55 let	7 (4,4 %)	151 (95,6 %)	158
Skupaj	4.580 (2,4 %)	188.150 (97,6 %)	192.730

Zanimalo nas je tudi, kakšen je delež porodnic s konizacijo v anamnezi po posameznih starostnih skupinah. Podatki so prikazani v Tabeli 4.

Iz tabel je razvidno, da so se po izključitvi iatrogenih prezgodnjih porodov zmanjšali deleži vseh prezgodnjih porodov, še najbolj pa delež blago prezgodnjih porodov, saj največkrat porod iatrogeno sprožimo prav med 34. in 37. tednom.

V obdobju, ki smo ga analizirali, se je spreminjal način konizacije. Porodnice, ki so rodile v drugi polovici tega obdobja, so imele pogosteje opravljene manj invazivne posege (npr. LLETZ ali lasersko konizacijo). Ob tem je verjetno zaradi organiziranega presejalnega programa in večje pregledanosti žensk naraščal delež porodnic, ki so imele v anamnezi poseg na materničnem vratu (Slika 1) in s tem povečano tveganje za prezgodnji porod. Delež posameznih vrst konizacije glede na leto poroda je prikazan v Tabeli 3.

Delež konizacij pričakovano narašča s starostjo porodnice, saj imajo ženske v poznejšem reproduktivnem obdobju večjo verjetnost za posledice dolgotrajne okužbe s HPV. Izkazalo se je tudi, da je delež konizacij nekoliko višji pri bolj izobraženih ženskah. Med ženskami s srednjo, visoko in višjo izobrazbo jih je imelo konizacijo v anamnezi 2,6 %, med porodnicami s poklicno in brez strokovne izobrazbe

je bil delež žensk s konizacijo od 1,6 do 2,0 %. To verjetno odraža večjo odzivnost bolj izobraženih žensk v programu ZORA ali pa je povezano s starostjo teh žensk ob porodu. Imajo pa porodnice z visoko in višjo izobrazbo nižji delež klasičnih konizacij kot manj izobražene ženske, kar nakazuje na to, da redni preventivni pregledi omogočijo odkrivanje manjših lezij, pri katerih večinoma zadoščajo manj invazivne metode zdravljenja. Pri porodnicah, ki so imele v anamnezi konizacijo, je bila v skupini višje in visoko izobraženih le-ta narejena na klasičen način v 38 %, pri srednje izobraženih v 48 %, pri poklicno izobraženih v 59 % in pri tistih z osnovno šolo ali manj v 66 %. Večji delež konizacij je bil zabeleženih pri kadilkah (3,3 %), kot pri nekadilkah (2,3 %), kar je morda povezano tako z načinom spolnega življenja kadilk, kot tudi z zmanjšano sposobnostjo organizma kadilk, da očistijo okužbo s HPV.

V zadnjem času se pojavljajo raziskave o tem, da imajo tudi novorojenčki, ki so rojeni v gestaciji 37 do 38 tednov lahko več težav v primerjavi s tistimi, ki so rojeni z gestacijo 39 tednov ali ob terminu (19). Ker nas je zanimalo tudi, če konizacija poveča verjetnost za porod pred 39. tednom, smo porode razdelili v skupine, kot je prikazano v Tabeli 5.

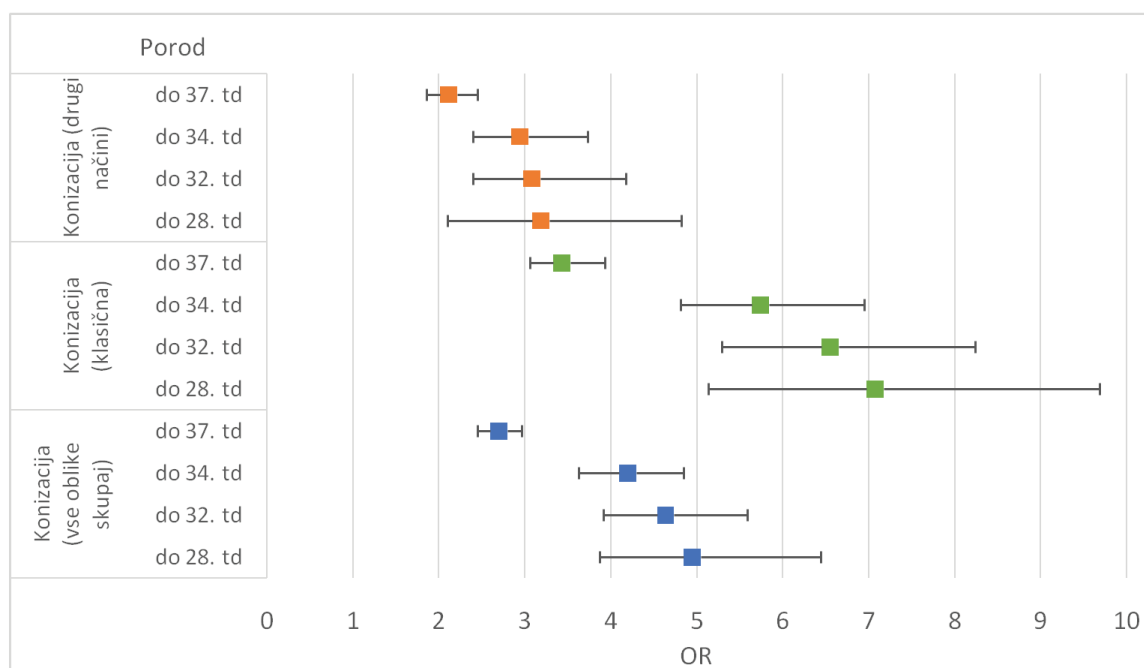
Tabela 5. Število porodnic z enoplodno nosečnostjo (izključeni iatrogeno sproženi prezgodnji porodi) s konizacijo v anamnezi glede na gestacijsko starost novorojenčka, Slovenija, 2003–2012.

Gestacijska starost	Konizacija		
	DA	NE	Skupaj (100 %)
Do 27. tedna 6/7	63 (10,4 %)	540 (89,6 %)	603
Od 28. – 31. tedna 6/7	67 (9,2 %)	663 (90,8 %)	730
Od 32. – 33. tedna 6/7	68 (7,4 %)	849 (92,6 %)	917
Od 34. – 36. tedna 6/7	273 (4,4 %)	5.897 (95,6 %)	6.170
Od 37. – 38. tedna 6/7	1.047 (2,8 %)	35.838 (97,2 %)	36.885
39 tednov in >	3.062 (2,1 %)	144.363 (97,9 %)	147.425
Skupaj	4.580 (2,4 %)	188.150 (97,6 %)	192.730

Tabela 6. Razmerje obojetov (OR) in 95 % interval zaupanja (IZ) za prezgodnji porod pri porodnicah z enoplodno nosečnostjo (izključeni iatrogeno sproženi prezgodnji porodi) s konizacijo v anamnezi, Slovenija, 2003–2012. Primerjalna skupina so porodnice brez posega na materničnem vratu v anamnezi.

Vse konizacije skupaj				
Prezgodnji porod	OR	IZ		p
Do 27. tedna 6/7	4,845	3,726	6,299	< 0,001
Do 31. tedna 6/7	4,539	3,778	5,452	< 0,001
Do 33. tedna 6/7	4,097	3,530	4,755	< 0,001
Do 36. tedna 6/7	2,598	2,355	2,865	< 0,001
Do 38. tedna 6/7	1,634	1,535	1,739	< 0,001
Klasična konizacija				
Prezgodnji porod	OR	IZ		p
Do 27. tedna 6/7	6,976	5,063	9,611	< 0,001
Do 31. tedna 6/7	6,449	5,141	8,091	< 0,001

Do 33. tedna 6/7	5,642	4,675	6,809	< 0,001
Do 36. tedna 6/7	3,333	2,926	3,797	< 0,001
Do 38. tedna 6/7	1,966	1,797	2,149	< 0,001
Konizacija – drugi načini				
Prezgodnji porod	OR	IZ		p
Do 27. tedna 6/7	3,087	2,012	4,737	< 0,001
Do 31. tedna 6/7	2,980	2,221	3,999	< 0,001
Do 33. tedna 6/7	2,846	2,256	3,590	< 0,001
Do 36. tedna 6/7	2,016	1,744	2,330	< 0,001
Do 38. tedna 6/7	1,388	1,273	1,513	< 0,001



Slika 2. Razmerje obetov (OR) in 95 % interval zaupanja za prezgodnji porod pri porodnicah z enoplodno nosečnostjo (izključeni iatrogeno sproženi prezgodnji porodi) s konizacijo v anamnezi, Slovenija, 2003–2012.

V Tabeli 6 in na Sliki 2 je prikazano tveganje (razmerje obetov) prezgodnjega poroda pri ženskah s konizacijo v primerjavi z ženskami brez konizacije in sicer za ekstremno prezgodnji porod pred 28. tednom, zelo prezgodnji porod pred 32. tednom, zmerno prezgodnji porod pred 34. tednom in blago prezgodnji porod pred 37. tednom. Prikazano je tudi tveganje za porod pred 39. tednom. Uporabili smo univariantno analizo, za izračun razmerja obetov, 95 % intervala zaupanja in statistične značilnosti (p vrednost) smo uporabili χ^2 test.

Pripravili smo tudi multivariatno analizo in sicer za vse konizacije skupaj, klasično konizacijo in druge metode. Kot kontrolne spremenljivke smo v te modele vključili: starost porodnice, zaporedni porod, kajenje in izobrazbo. Tudi v multivariatni analizi so vsi rezultati še vedno visoko statistično značilni (ni prikazano).

Rezultati naše raziskave potrjujejo, da je po konizaciji povečano tveganje za prezgodnji porod. Tveganje je statistično značilno povečano za vse prezgodnje porode in vse oblike konizacije. Povečano tveganje za prezgodnji porod ostaja tudi po novih načinih konizacije, vendar je za polovico manjše, kot po klasični konizaciji. Ti rezultati so v skladu z nedavnimi raziskavami (12, 16), da se tveganje za prezgodnji porod veča z velikostjo izrezanega tkiva ob konizaciji. Po konizaciji je tudi nekoliko višje tveganje za porod pred 39. tednom.

Sklep

Glede na izsledke zgoraj omenjenih tujih raziskav in naše raziskave, lahko potrdimo, da imajo ženske po opravljeni konizaciji s katero koli tehniko povečano tveganje za prezgodnji porod. Glede na naše rezultate in rezultate najnovejših raziskav, ki

so analizirale manj invazivne tehnike zdravljenja, pa lahko ženske, ki načrtujejo nosečnost in imajo spremembe na materničnem vratu, kljub temu potolažimo, da so novejše, manj agresivne metode zdravljenja sprememb na materničnem vratu relativno varne in najverjetneje ne bodo imele hujših posledic za njihovo zdravje in potek nosečnosti. Tako jih lahko pomirimo, če bomo dosledno upoštevali smernice za zdravljenje PIL in uporabljali ustrezne tehnike (3, 9). Kljub temu je naša dolžnost, da seznanimo ženske, da se po izrezanju večjega konusa tkiva materničnega vratu tveganje za prezgodnji porod pomembno zveča. Pri mladih ženskah z nizkorizičnimi spremembami materničnega vratu ali skvamoznimi intraepitelijskimi lezijami nizke stopnje (PIL-NS), histološko označenimi kot CIN 1, moramo upoštevati, da je spremljanje predvsem ekspektativno. Vemo namreč, da do 90 % teh sprememb spontano izzveni v obdobju 2 let (3). Zdravimo samo tiste spremembe, ki napredujejo v PIL-VS ali vztrajajo tudi po 2 letih. Za zdravljenje teh sprememb uporabljamo predvsem destruktivske metode, ki ne skrajšajo materničnega vratu (3).

Delež žensk z odkritimi predrakavimi spremembami na materničnem vratu, ki potrebujejo operativno zdravljenje že pred prvo nosečnostjo, v Sloveniji narašča. Tudi to je posledica sistematičnega presejanja. Zato je potrebno redno spremljanje in strokovni razmislek o prednostih in slabostih, ki jih zgodnje odkrivanje in zgodnje zdravljenje, ki ni popolnoma brez posledic, prinašajo v populacijo slovenskih žensk v rodni dobi.

Literatura

- Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut 2011; 1–34.
- Takač I, Arko D, Gorišek B, Kodrič T, Repše-Fokter A. Možnosti zdravljenja predrakastih sprememb materničnega vratu. Zdrav Vestn 2009; 78: 43–8.
- Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis 2013; 17: S1–S27.
- Guzej Z, Lovšin B. Vpliv zdravljenja cervikalne intraepitelijskoneoplazijena trajanje poznejše nosečnosti in pogostost prezgodnjega poroda v SLO – rezultati raziskave za obdobje 2003–2004. Vpliv zdravljenja CIN na trajanje nosečnosti in pogost prezgodnjega poroda v SLO. Onkologija 2007; 1: 63–65.
- Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. BMJ 2008; 337: a1284.
- Kirn V, Geiger P, Riedel C, Bergauer F, Friese K, Kainer F, et al. Cervical conisation and the risk of preterm delivery: a retrospective matched pair analysis of a German cohort. Arch Gynecol Obstet 2015; 291: 599–603.
- Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. BMJ 2014; 349: g6192.
- Platt MJ. Outcomes in preterm infants. Public Health 2014; 128: 399–403.
- Strander B, Adorfsson J. Safety of modern treatment for cervical pre-cancer. BMJ 2014; 349: g6611.
- Khan MJ, Smith-McCune K. Treatment of Cervical Precancers: Back to Basics. Obstet Gynecol 2014; 123: 1339–43.
- Ciavattini A, Clemente N, Carpinì GD, Di Giuseppe J, Giannubilo SR, Tranquilli AL. Loop electrosurgical excision procedure and risk of miscarriage. Fertil Steril 2015; 104: 1043–8.
- Castanon A, Landy R, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, et al. Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: nested case-control study. BMJ 2014; 349: g6223.
- Berretta R, Gizzo S, Dall'Asta A, Mazzone E, Monica M, Franchi L, et al. Risk of preterm delivery associated with prior treatment of cervical precancerous lesion according to the depth of the cone. Disease Markers 2013; 35: 721–6.
- Frega A, Sesti F, De Sanctis L, Pacchiarotti A, Votano S, Biamonti A, et al. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. Int J Gynecol Obstet 2013; 122: 145–9.
- Ortoft G, Henriksen TB, Hansen ES, Petersen LK. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. BJOG 2010; 117: 258–67.
- Kyrgiou M, Valasoulis G, Stasinou SM, Founta C, Athanasiou A, Bennett P, et al. Proportion of cervical excision for cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of pregnancy outcomes. Int J Gynecol Obstet 2014; 128: 141–7.
- Conner SN, Cahill AG, Tuuli MG, Stamilio DM, Odibo AO, Roehl KA, et al. Interval from loop electrosurgical excision procedure to pregnancy and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol 2013; 122: 1154–9.
- Racicot K, Cardenas I, Wunsche V, Aldo P, Guller S, Means RE, et al. Viral infection of the pregnant cervix predisposes to ascending bacterial infection. J Immunol 2013; 191: 934–41.
- Parikh LI, Reddy UM, Männistö T, Mendola P, Sjaarda L, Hinkle S, et al. Neonatal outcomes in early term birth. Am J Obstet Gynecol 2014; 211: 265.e1–265.e11.

Prikaz primera: HPV negativni rak materničnega vratu

Andraž Dovnik¹, Maja Pakiž¹, Mario Poljak²

¹UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo, Ljubljanska 5, Maribor

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Zaloška 4, Ljubljana

Povzetek

Okužba z visokorizičnimi genotipi človeških papilomavirusov (HPV) je nujen, vendar ne zadosten vzročni dejavnik za nastanek skoraj vseh primerov raka materničnega vratu. V primerih raka materničnega vratu je v literaturi opisana pogostnost okužbe s HPV do 99 %. V prispevku opisujemo primer 52-letne bolnice, ki je imela v sklopu presejalnega programa za odkrivanje predrakavih sprememb vsako leto odvzete brise materničnega vratu, ki so bili normalni. Med ambulantno histeroskopijo, na katero je prišla za odstranitev materničnega vložka, smo odkrili raka materničnega vratu, ki je, kot se je z zamejitvenimi preiskavami kasneje izkazalo, že lokalno napredoval in metastaziral v bezgavke v mali medenici in trebuhu ter v oddaljene organe. Testiranje na visokorizične genotipe HPV s hibridizacijskim testom hc2 in z večimi različicami verižne reakcije s polimerazo (PCR) je bilo negativno.

Ključne besede: rak materničnega vratu, HPV

Uvod

Okužba z visokorizičnimi genotipi človeških papilomavirusov (HPV, angl. *human papillomavirus*) je osnovni vzrok za nastanek velike večine predrakavih sprememb na materničnem vratu in raka materničnega vratu (1). Pogostnost okužbe s HPV v primerih raka materničnega vratu je do 99 % (2), obstaja pa tudi manjši delež rakov materničnega vratu, ki so HPV negativni (3, 4). Predstavljamo primer HPV negativnega invazivnega raka materničnega vratu.

Prikaz primera

52-letna bolnica je v začetku novembra 2014 prišla na ambulantno histeroskopijo za odstranitev materničnega vložka (intrauterini sistem, IUS), ki ga je imela vstavljenega pet let. Pred tem bolnica ni navajala težav v smislu bolečin v spodnjem delu trebuha, prav tako ni imela smrdivega izcedka iz nožnice, ob vstavljenem IUS je bila amenoroična. Bolnica je imela leta 2008 opravljeno konizacijo z zanko zaradi prisotnih atipičnih ploščatih celic v brisu materničnega vratu. Pred konizacijo je imela februarja 2007 opravljene triažni test na visokorizične HPV - *Hybrid Capture 2 HPV DNA Test* (hc2, Qiagen, Gaithersburg, ZDA), ki je bil pozitiven. Histološko je šlo za CIN 1, ocena robov konusa zaradi razcefranosti ni bila zanesljiva. Bolnica je kasneje redno hodila na letne odvzeme brisa materničnega vratu, ki so bili vsi negativni. V tem obdobju je bilo dvakrat opravljeno tudi triažno testiranje na prisotnost visokorizičnih genotipov HPV s testom hc2, in sicer oktobra 2012 in novembra 2013, oba izvida sta bila negativna. Zadnji bris je imela odvzet v začetku oktobra 2014 in je bil normalen. Med histeroskopijo je bila v cervikal-

nem kanalu vidna močno spremenjena in suspektna sluznica. Na dveh mestih smo odvzeli biopsijo in material poslali na histološko preiskavo. Histološki izvid je pokazal invazivnega ploščatoceličnega raka materničnega vratu, zmerno diferenciran, deloma nekrotičen, z znaki limfovaskularne invazije.

Bolnico smo sprejeli na oddelek za nadaljnjo diagnostiko. Ob ginekološkem pregledu smo ugotavljali povečano maternico in infiltrirane parametrije levo proksimalno ob maternici. Dodatno smo s ponovno konizacijo z zanko odvzeli še več materiala za histološko preiskavo, poskusili smo napraviti tudi abrazijo maternične votline, vendar zaradi spremenjene anatomije maternice to ni bilo mogoče. Histološki izvid je potrdil diagnozo, prisotna je bila tudi vaskularna invazija. V sklopu diagnostične obravnave je bolnica opravila cistoskopijo in koloskopijo, kjer prodora v sečni mehur ali danko ni bilo videti. UZ trebuha je prikazal razširjen desni sečevod, izvid intravenske urografije pa je bil brez posebnosti. Na preglednem slikanju prsnega koša so bile vidne manjše, do 5 mm velike, spremembe nad desno hemidiafragmo, zato smo bolnico napolnili še na PET CT. PET CT je potrdil metastatsko bolezen z obsežno maligno infiltracijo celotne male medenice, zasevki v ilialnih bezgavkah obojestransko, ob abdominalni aorti, veni cavi inferior ter posamičnimi zasevki v mezenteriju in ob debelim črevesu. Vidni so bile tudi posamični zasevki v mediastinumu in obeh pljučnih hilusih, številne drobne metastaze obojestransko v pljučih in skeletni zasevki v desni sednici, sramnici in križnici.

Novembra 2014 smo ponovno odvzeli bris materničnega vratu za testiranje prisotnosti visokorizič-

nih genotipov HPV s testom hc2, ki je s bil negativen. Dodatno smo z večimi različicami verižne reakcije s polimerazo (PCR) testirali še tkivni vzorec tumorja fiksiran v formalinu na prisotnost vseh genotipov HPV, ki so jih doslej v literaturi opisali v povezavi z rakom materničnega vratu in tudi njihovih najbližjih genomskih sorodnikov. Rezultati vseh PCR so bili negativni. Preiskovani HPV genotipi so bili sledeči: HPV-2, -3, -6, -7, -10, -11, -13, -16, -18, -26, -27, -28, -29, -31, -32, -33, -35, -39, -40, -42, -43, -44, -45, -51, -52, -53, -54, -56, -57, -58, -59, -66, -68, -69, -70, -71, -73, -74, -77, -82, -91, -94, -117, -125.

Bolnica od diagnoze opravlja kombinirano zdravljenje s kemoterapijo in radioterapijo na Onkološkem inštitutu v Ljubljani.

Razprava

HPV negativni rak materničnega vratu naj bi predstavljal biološko zelo redko ločeno skupino raka materničnega vratu in naj bi imel po mnenju nekaterih raziskovalcev slabšo prognozo (5, 6), čeprav to ni bilo dokazano v vseh raziskavah (7). Slabša prognoza HPV negativnih rakov je bila sicer ugotovljena tudi v področju glave in vratu (8) ter pri raku nožnice (9). V nedavni retrospektivni analizi 136 bolnic z rakom materničnega vratu je Rodríguez-Carunchio s sodelavci (10) ugotovil pogostnost HPV negativnega raka 10,2 %, ko so prisotnost visokorizičnih HPV testirali s hibridizacijskim testom hc2. Po ponovnem testiranju s PCR je delež HPV negativnih rakov padel na 5,8 %. Adenokarcinom materničnega vratu je bil pogostejše HPV negativen v primerjavi s ploščatoceličnim rakom. Prav tako so bili HPV negativni raki materničnega vratu v njihovi raziskavi odkriti v bolj napredovalem FIGO stadiju z višjo stopnjo zasevanja v bezgavke in slabšim preživetjem brez ponovitve bolezni (10).

Kljub temu, da je široko sprejeto, da je okužba s HPV nujen, vendar ne zadosten vzrok za nastanek materničnega vratu (1), so različne raziskovalne skupine poročale o 4–52 % pogostnosti HPV negativnega raka materničnega vratu (11–13). Seveda je rezultate raziskav z velikim deležem HPV negativnega raka materničnega vratu potrebno vzeti z rezervo, zaradi uporabe premalo občutljivih in nevalidiranih HPV testov.

V preteklosti so kot možen vzrok negativnega HPV pri raku materničnega vratu opisali tudi napake pri histološki klasifikaciji in obravnavo raka endometrija kot adenokarcinom materničnega vratu (10). Kot možno razlago so navajali tudi nizko vsebnost HPV DNA v posameznih redkih primerih raka materničnega vratu (4) in deležije posameznih delov genoma HPV pri vključitvi v genom gostitelja (10).

Kaj smo se naučili

HPV negativni rak materničnega vratu je redka najdba, ki je sicer pogostejša v primerih adenokarcinoma materničnega vratu. Podatki v literaturi glede povezave statusa HPV in preživetja se razlikujejo.

Literatura

1. Carter JR, Ding Z, Rose BR. HPV infection and cervical disease: a review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011; 51: 103–8.
2. Monsonego J. Global challenges of cervical cancer prevention. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2000; 21(6): 533–9.
3. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011; 128: 927–35.
4. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048–56.
5. Riou G, Favre M, Jeannel D, Bourhis J, Le Doussal V, Orth G. Association between poor prognosis in early-stage invasive cervical carcinomas and non-detection of HPV DNA. *Lancet* 1990; 335: 1171–4.
6. Higgins GD, Davy M, Roder D, Uzelin DM, Phillips GE, Burrell CJ. Increased age and mortality associated with cervical carcinomas negative for human Papillomavirus RNA. *Lancet* 1991; 338: 910–13.
7. Barreto CL, Martins DB, De Lima Filho JL, Magalhaes V. Detection of Human Papillomavirus in biopsies of patients with cervical cancer, and its association with prognosis. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 643–8.
8. Alos L, Moyano S, Nadal A, Alobid I, Blanch JL, Ayala E, et al. Human papillomaviruses are identified in a subgroup of sinonasal squamous cell carcinomas with favorable outcome. *Cancer* 2009; 115: 2701–9.
9. Alonso I, Felix A, Torne A, Fuste V, del Pino M, Castillo P, et al. Human papillomavirus as a favorable prognostic biomarker in squamous cell carcinomas of the vagina. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 194–9.
10. Rodríguez-Carunchio L, Soveral I, Steenbergen RD, Torné A, Martínez S, Fusté P, et al. HPV-negative carcinoma of the uterine cervix: a distinct type of cervical cancer with poor prognosis. *BJOG* 2015; 122(1): 119–27.
11. Igidbashian S, Schettino MT, Boveri S, Barberis M, Sandri MT, Carinelli S, et al. Tissue genotyping of 37 in situ and invasive cervical cancer with a concomitant negative HC2 HPV DNA test. *J Low Genit Tract Dis* 2014; 18: 87–91.
12. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjose S, Franceschi S, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer* 2012; 131: 2349–59.
13. Lai CH, Huang HJ, Hsueh S, Chao A, Lin CT, Huang SL, et al. Human papillomavirus genotype in cervical cancer: a population-based study. *Int J Cancer* 2007; 120: 1999–2006.

Neobičajna oblika invazivnega ploščatoceličnega karcinoma

Alenka Repše Fokter¹, Cvetka Skušek Fakin², Boris Pospihalj³

¹ SB Celje, Oddelek za patologijo in citologijo, Oblakova 5, Celje

² ZD Trbovlje, Ginekološka ambulanta, Rudarska cesta 12, Trbovlje

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

Povzetek

Z uvedbo programa ZORA nam je v dobrih desetih letih uspelo zmanjšati incidenco raka materničnega vratu za več kot 40 %, k čemur je pomembno pripomogla velika pregledanost žensk v ciljni starostni skupini, izboljšala pa se je tudi kakovost dela vseh, ki v presejalnem programu sodelujemo. Čeprav danes pogosteje zbolevajo neozdravljive, pri katerih je bolezen običajno bolj napredovala, se rak materničnega vratu pojavlja tudi pri ženskah, ki so se redno udeleževale presejalnega programa. Te primere je potrebno še posebno skrbno analizirati in ugotoviti ali bi se z drugačnimi oziroma dodatnimi postopki bolezen lahko izognili. V prispevku predstavljamo primer 57-letne pacientke, ki je kljub rednim ginekološkim pregledom zboleva za redko in neobičajno obliko ploščatoceličnega karcinoma.

Ključne besede: presejalni program ZORA, cervikalna intraepitelijska neoplazija, rak materničnega vratu

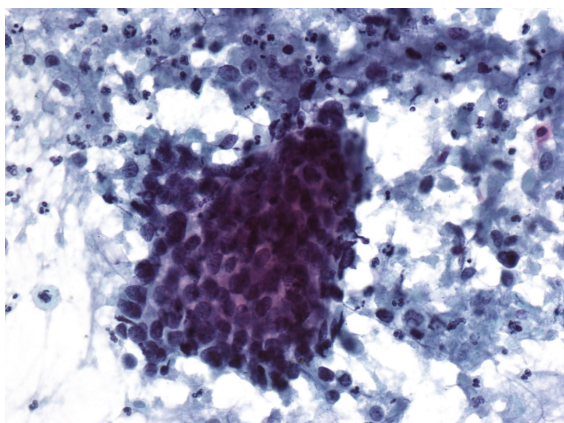
Uvod

Z uvedbo programa ZORA nam je v dobrih desetih letih uspelo zmanjšati incidenco raka materničnega vratu (RMV) za več kot 40 % (1). To pripisujemo predvsem veliki pregledanosti, ki je v ciljni populaciji (20–64 let) več kot 70 %. Znano je, da ženske, ki se presejalnega programa ne udeležujejo, pogosteje zbolijo za RMV, bolezen pa je običajno odkrita v napredovalih stadijih, ko je zdravljenje manj uspešno in prognoza slabša. Še vedno pa ostajajo tudi bolnice, ki kljub rednim ginekološkim pregledom v okviru presejalnega programa zbolijo za RMV. Te primere je potrebno v skladu s strokovnimi smernicami skrbno analizirati in ugotoviti ali in zakaj je presejanje zatajilo (2, 3). V ta namen strokovna komisija za citologijo že od leta 2009 izvaja nadzor delovanja citopatoloških laboratorijev pri ženskah, ki so zbolele za RMV, kljub temu, da se redno udeležujejo programa. Vsako leto pri teh ženskah komisija ponovno pregleda BMV, ki so bili v rednem presejanju ocenjeni kot negativni, kot neneoplastične spremembe ali kot patološke spremembe nizke stopnje (4–8).

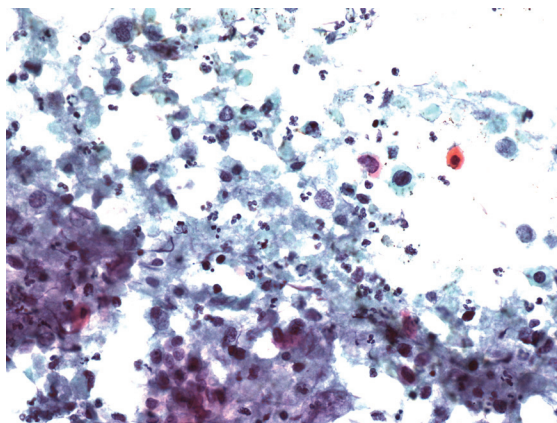
Predstavitev primera

57-letna bolnica je prišla na ginekološki pregled junija 2015 zaradi nekaj dni trajajočega krvavkastega izcedka. Pacientka je 1x rodila, zadnjo menstruacijo je imela v starosti 48 let. Pri 40-letih je imela opravljeno konizacijo, histološki izvid je bil CIN 3, sprememba je bila odstranjena v zdravo. Po pose-

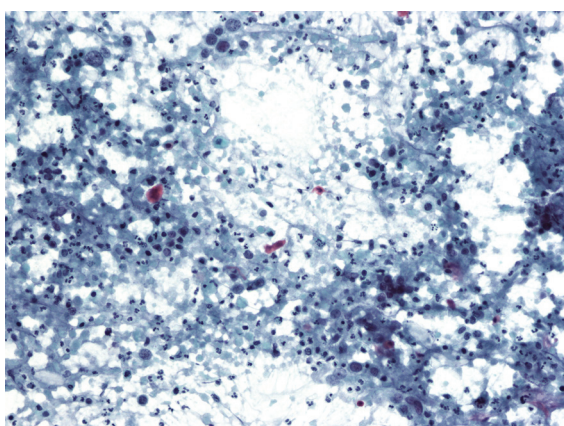
gu je redno hodila na kontrole in vsi njeni brisi so bili normalni, negativen je bil tudi test HPV. Zadnji bris je bil odvzet leta 2013 in je bil brez posebnosti. Pri ginekološkem pregledu je bila vidna stenozna cervikalnega kanala (CK). Ultrazvočno je bila v maternični votlini gosta tekočina, ki je po dilataciji CK odtekla. Zaradi omenjenih težav je ginekologinja ob pregledu odvzela kurativni bris. V bogato celularnem brisu so bile zajete številne skupine hiperkromnih celic s povečanimi jedri, ki so morfološko ustrezale ploščatocelični intraepitelijski leziji visoke stopnje (PIL-VS), kar je prikazano na Sliki 1. Poleg tega pa so bile v vzorcu tudi številne posamično ležeče maligne celice z velikimi, nepravilno oblikovanimi, izrazito hiperkromnimi jedri in citološka diagnoza je bila ploščatocelični karcinom (Sliki 2 in 3), zaradi česar je bila napotena na operativni poseg (TEL). Makroskopsko je bil ektocerviks zglajen, sivkast, zglajeno je bilo tudi področje istmusa. Površina sluznice endometrija je bila drobno zrnčasta ter delno grobo nagubana. Histološko je bilo videti področja PIL-VS (CIN 3) z obsežno ekstenzijo po celotni površini endometrija, kjer so bila vidna multipla žarišča začetnega invazivnega ploščatoceličnega karcinoma z invazijo v miometriju do največ 1,5 mm. Limfovaskularne invazije ni bilo, adneksi so bili brez posebnosti, resekcijski robovi pa so potekali v zdravem (Slika 4).



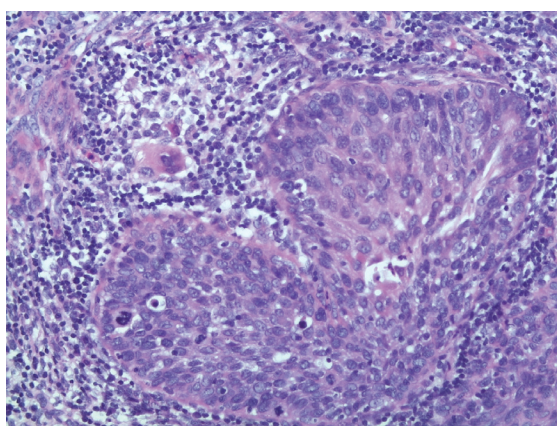
Slika 1. PIL-VS (huda diskarioza). Papanicolaou, x400.



Slika 3. Ploščatocelični karcinom. Papanicolaou, x400.



Slika 2. Ploščatocelični karcinom. Papanicolaou, x400.



Slika 4. Endometrij z žariščem začetnega invazivnega ploščatoceličnega karcinoma. HE, x400.

Razprava

Ploščatocelični karcinom je najpogostejši histološki tip raka, ki se razvije na materničnem vratu in ga je vključno z njegovimi predstopnjami v reprezentativnem brisu materničnega vratu (BMV) tudi najlažje prepoznati. Pri žleznihih spremembah imamo zaradi morfoloških značilnosti, manjše incidence in posledično manjših izkušenj citologi več težav v ocenjevanju. Prav zaradi teh lastnosti je presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb na materničnem vratu najbolj učinkovit pri diagnostiki predrakavih sprememb na ploščatem epiteliju in tudi, če ob pregledu BMV pri asimptomatski ženski najdemo ploščate karcinomske celice, je stadij bolezni običajno I ali II. Informacija o karcinomu materničnega vratu, še posebno pri ženski, ki se je redno udeleževala presejalnega programa, predstavlja tako za ginekologa kot tudi za citopatologa in presejalca vedno velik stres in izjemno pomembna je celovita analiza, ki mora poleg revizije citoloških brisov obravnavati tudi vse ostale postopke.

Načini razraščanja ploščatoceličnega RMV so različni; tumor je lahko eksofitičen, polipoiden, ulceriran, običajno vidimo v bližini tudi področja PIL-VS. Primarni ploščatocelični karcinom endometrija je redek (9–11), bolj pogosto gre za direktno ekstenzijo karcinoma iz materničnega vratu. Površinska ekstenzija v endometrij pa je zelo redka, saj je tudi v literaturi opisanih zelo malo primerov (12).

Zaključek

Naša bolnica je zbolela za redko obliko ploščatocelične neoplazije, ki se je začela visoko v endocervikalnem kanalu in se širila po vsem endometriju, kjer so že bila vidna multipla žarišča začetnega invazivnega ploščatoceličnega karcinoma. Ektocervikalni del materničnega vratu je bil histološko brez posebnosti, kar pojasnjuje tudi normalno kolposkopsko sliko. Reprezentativen BMV, njegova pravilna interpretacija in hitro ukrepanje ginekologinje so nedvomno pripomogli k relativno zgodnji diagnozi.

Kaj smo se naučili

1. V nobenem presejalnem programu se ne moremo popolnoma izogniti pojavljanju karcinomov pri odzivnicah, jih pa večinoma odkrijemo v bolj zgodnjih stadijih kot pri neodzivnicah.
2. Poleg visoke kakovosti dela na vseh ravneh je ključno sodelovanje vseh udeležencev presejalnega programa, medsebojno zaupanje in hitro ter pametno ukrepanje ginekologa, še posebno pri neskladju med klinično, kolposkopsko, citološko in/ali histološko sliko.

Literatura

1. Primic Žakelj M, Ivanuš U. Pregled dela in novosti v DP ZORA – 2013/2014. Zbornik predavanj, 5. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2014. Onkološki inštitut Ljubljana, 2014; 7–11.
2. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. Laboratory guidelines and quality assurance practices for cytology. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Office for Official Publications of the European Communities. Luxembourg (Grand-Duchy of Luxembourg); 2008:153–170.
3. Uršič Vrščaj M RS, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
4. Pogačnik A, Repše Fokter A, Snoj V, Strojman Fležar M. Poročilo opravljeni reviziji brisov bolnic z rakom materničnega vratu zbolelih leta 2008. Register ZORA, Ljubljana 2010.
5. Pogačnik A, Repše Fokter A, Snoj V, Strojman Fležar M. Poročilo opravljeni reviziji brisov bolnic z rakom materničnega vratu zbolelih leta 2009. Register ZORA, Ljubljana 2011.
6. Pogačnik A, Repše Fokter A, Snoj V, Strojman Fležar M. Poročilo opravljeni reviziji brisov bolnic z rakom materničnega vratu zbolelih leta 2010. Register ZORA, Ljubljana 2012.
7. Pogačnik A, Repše Fokter A, Snoj V, Strojman Fležar M. Poročilo opravljeni reviziji brisov bolnic z rakom materničnega vratu zbolelih leta 2011 in 2012. Register ZORA, Ljubljana 2015.
8. Repše Fokter A, Pogačnik A, Snoj V, Primic Žakelj M, Strojman Fležar M. Review of negative and low-grade cervical smears in women with invasive cervical cancer after the first 3 years of the national cervical screening programme in Slovenia. *Cytopathology*, 2012; 23: 23–29.
9. Baggish MS, Woodruff JD. The occurrence of squamous epithelium in the endometrium. *Obstet Gynecol Surv.* 1967; 22: 69–115.
10. Fluhmann CF. Squamous epithelium in the endometrium in benign and malignant conditions. *Surg Gynecol Obstet.* 1928; 46: 309–16.
11. Kay S. Squamous-cell carcinoma of the endometrium. *Am J Clin Pathol.* 1974; 61: 264–9.
12. Marwah N, Garg M, Singh S, Sethi D, Sen R. Unusual form of squamous cell carcinoma of the cervix extending in situ into the endometrium: Three case reports and review of literature. *Int J Appl Basic Med Res.* 2012; 2(2): 139–141.

Ujemanje citoloških in histopatoloških izvidov: slovenski rezultati

Vivijana Snoj¹, Urška Ivanuš², Ana Pogačnik², Maja Primic Žakelj²

¹ SB Izola, Oddelek za patologijo in citologijo, Polje 40, Izola

² Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Ozadje: Analiza ujemanje citoloških in histopatoloških izvidov je ena izmed glavnih metod za zagotavljanje in nadzor kakovosti v citoloških laboratorijih. Priporočajo jo tudi Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu.

Metode: Iz podatkov Registra ZORA smo izračunali v odstotek ujemanja citoloških izvidov s histopatološkimi za Slovenijo in po posamezne citološke laboratorije. V študijo smo vključili vse ženske (ne glede na starost ženske in razlog odvzema BMV), ki so imele v registru ZORA izvid BMV z datumom odvzema v letu 2013 (1. 1. 2013–31. 12. 2013) in v obdobju do enega leta po tem BMV v Registru ZORA zabeležen histopatološki izvid. Če je imela ženska v letu 2013 več BMV, smo izbrali BMV z najhujšimi spremembami. Če je imela ženska v obdobju do enega leta po izbranem BMV več histopatoloških izvidov, smo upoštevali tistega z najhujšimi spremembami.

Rezultati: V letu 2013 je 211.866 žensk imelo vsaj en izvid BMV v registru ZORA, od tega jih je 5,5 % imelo vsaj en izvid patološki (razpon med laboratoriji 2,9–8,3 %). Zaradi BMV VS je bilo na kolposkopijo napotenih 1,2 % žensk (razpon med laboratoriji 0,4–3,2 %). V enem letu po izvidu BMV je imelo poseg 3,0 % žensk. Najpogosteje so poseg imele ženske z BMV VS (77,6 % vseh žensk z BMV VS, razpon med laboratoriji 61,1–86,1 %), redkeje ženske z BMV NS (23,1 % vseh žensk z BMV NS, razpon med laboratoriji 8,6–38,5 %) in najredkeje ženske z negativnim BMV (1,1 % vseh žensk z negativnim BMV, razpon med laboratoriji 0,6–3,2 %). CIN 2+ so odkrili pri 17,1 % vseh žensk s patološkim BMV (razpon med laboratoriji 9,1–26,8 %), najpogosteje pri ženskah z BMV VS (49,5 % vseh žensk z BMV VS, razpon med laboratoriji 24,6–67,2 %), redkeje pri ženskah z BMV NS (7,7 % vseh žensk z BMV NS, razpon med laboratoriji od 2,9–14,1 %). Pozitivna napovedna vrednost parov (BMV VS/CIN 2+) je bila 63,8 % (razpon med laboratoriji 34,4–78,0 %), pri (BMV NS/CIN 2+) pa 33,5 % (razpon med laboratoriji 20,4–38,1 %). Delež neujemajočih parov BMV VS in CIN 2+ je bil 24,6 % (razpon med laboratoriji 19,7–31,4 %). Stopnja napačno negativnih BMV pri ženskah s CIN 2+ je bila 7,1 % (razpon med laboratoriji 3,1–13,1 %).

Razprava: Slovenski rezultati ujemanja med citološkimi in histopatološkimi izvidi so primerljivi s tujimi, kot drugod po svetu pa se med laboratoriji nakazujejo razlike v ocenjevanju BMV. Za zagotavljanje ustrezne obravnave žensk je smiselno ponovno oceniti citološki in histopatološki vzorec takoj, ko se ugotovi, da se izvida ne ujemata. Pri tem so lahko v pomoč klinično-patološke konference, na katerih se ginekolog, citopatolog in histopatolog posvetujejo o nadaljnji obravnavi ženske z neujemajočimi izvidi. Za nadzor kakovosti in primerljivosti dela v slovenskih citoloških laboratorijih je smiselno redno analizirati ujemanje citoloških in histopatoloških izvidov. Z dodatnimi kazalniki lahko nekoliko razjasnimo razloge za neujemanje, kljub temu pa je priporočljiv ponovni pregled neujemajočih parov, saj je le ta najbolj informativen.

Uvod

Analiza ujemanja citoloških in histopatoloških izvidov je ena izmed glavnih metod za zagotavljanje in nadzor kakovosti v citoloških laboratorijih. Priporočajo jo tudi Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (RMV) (1, 2).

Zakaj preverjamo ujemanje med citološkimi in histopatološkimi izvidi

Ujemanje med citološkimi in histopatološkimi izvidi preverjamo iz dveh razlogov (1–3):

- **Da zagotovimo pravočasno in ustrezno obravnavo pacientke z neujemajočimi izvidi:**

takojšnji ponovni pregled brisa materničnega vratu (BMV) in tkivnega vzorca lahko razreši, zakaj se izvida ne ujemata. Razrešijo se napake pri ocenjevanju BMV ali tkivnega vzorca, po drugi strani pa je potrditev neujemanja tudi po ponovnem pregledu obeh vzorcev lahko signal ginekologu, da ponovi kolposkopijo (še posebej pri patološkem izvidu BMV visoke stopnje (BMV VS) ob negativnem histopatološkem izvidu). V Sloveniji neujemanja zaznajo praviloma v laboratorijih, ker na napotnici dobijo tudi predhodno citološko diagnozo. Če neujemanje zazna ginekolog je priporočljivo, da pokliče v citološki ali histopatološki laboratorij in razloge razišče. Podatke o ponovnem pregledu hranijo laboratoriji.

- **Da nadziramo in spodbujamo izboljševanje kakovosti dela v laboratorijih** (tako citoloških kot histopatoloških): z retrospektivnimi študijami ujemanja histopatoloških in citoloških diagnoz ter ponovnim pregledom neujemajočih preparatov. Rezultati tovrstnih analiz služijo predvsem kot povratna informacija laboratorijem o kakovosti njihovega dela in lahko identificirajo tista področja, kjer je smiselno dodatno izobraževanje ali dodatni notranji nadzor kakovosti dela v laboratoriju. Smiselno je, da v laboratoriju ponovno pregledajo neujemajoče preparate BMV in tkivnih vzorcev, pri tem je vsaj občasno dobro, da so v ponovni pregled vključeni tudi zunanji ocenjevalci. Želimo si namreč, da bi bile ženske, ki se udeležujejo presejalnega programa, deležne enako kakovostne obravnave ne glede na to, v katerem citološkem laboratoriju so pregledali njihov BMV. Z drugimi besedami to pomeni, da ima ženska z enako citološko diagnozo enako tveganje CIN 2+ (oz. ga nima), ne glede na to, v katerem citološkem laboratoriju so postavili to citološko diagnozo.

Razlogi za neujemanje citoloških in histopatoloških izvidov

Razlogi za napačne izvide BMV in tkiva za histopatološko preiskavo so različni in jih delimo v dve glavni skupini: napake pri vzorčenju (odvzemu BMV med ginekološkim pregledom ali odvzemu tkivnega vzorca med kolposkopijo) in napake pri ocenjevanju (precenjena ali podcenjena ocena BMV ali tkivnega vzorca).

Tuje študije kažejo, da je najbolj pogost razlog za neujemanje citološkega in histopatološkega izvida **napaka pri vzorčenju** (angl. *sampling error*). V do sedaj največji študiji ujemanja med citološkimi in histopatološkimi izvidi so ugotovili, da je bila napaka pri vzorčenju razlog za 85 % vseh napačno pozitivnih izvidov BMV (BMV pozitiven, histopatološki izvid negativen) in za 95 % vseh napačno negativnih izvidov BMV (BMV negativen, histopatološki izvid pozitiven) (Slika 1). Podobno kažejo tudi druge študije in zdi se, da kljub napredku v tehnologiji BMV (tekočinska citologija, avtomatizirano presejanje s pomočjo računalniškega programa, triažni test HPV ipd.) delež napačnega vzorčenja BMV ali tkivnega vzorca ostaja približno enak (3, 4). Do napake pri vzorčenju lahko pride pri odvzemu BMV (v analizi ujemanja se šteje tak BMV kot napačno negativen) ali pri odvzemu tkivnega vzorca za histopatološki pregled (v analizi ujemanja se šteje tak BMV kot napačno pozitiven).

Napaka pri ocenjevanju vzorca (angl. *interpretation error*) je manj pogosta (15 % vseh napačno pozitivnih BMV in 5 % vseh napačno negativnih BMV) in je lahko posledica napačne ocene BMV ali napačne ocene tkivnega vzorca.

		Histološki izvid		
		pozitiven (npr. CIN 2+)	negativen (npr. brez CIN 2+)	skupaj
Izvid BMV	pozitiven (npr. APC-N+)	pravilno pozitiven BMV (a)	napačno pozitiven BMV (c)	vsi pozitivni BMV (a + c)
	negativen (npr. normalen ali neneoplastične spremembe)	napačno negativen BMV (b)	pravilno negativen BMV (d)	vsi negativni BMV (b + d)
	skupaj	vse pozitivne histologije (a + b)	vse negativne histologije (c + d)	vse ženske (a + b + c + d)

Slika 1. Razvrščanje izvidov BMV glede na histopatološki izvid (zlati standard). Neujemajoči izvidi so napačno negativen BMV ali napačno pozitiven BMV.

Kako analiziramo ujemanje med citološkimi in histopatološkimi izvidi

Ujemanje med citološkimi in histopatološki izvidi analiziramo na podlagi parnih izvidov BMV in histopatologije (en par izvidov predstavlja izvid BMV in izvid histopatologije pri isti ženski), ki jih glede na ujemanje razdelimo v štiri skupine: pravilno pozitiven BMV, pravilno negativen BMV, napačno pozitiven BMV in napačno negativen BMV (Slika 1). V analizo vključimo vse ženske, ki so v določenem času po odvzemu BMV imele opravljen poseg za histopatološko verifikacijo lezije. Pri tem je treba poudariti, da pri napačno negativnem ali pozitivnem izvidu BMV ne gre nujno za napako v ocenjevanju, temveč da so za neujemanje pogostejše krive napake pri vzorčenju (prejšnje poglavje).

Najbolj pogost kazalnik, ki se uporablja v analizi ujemanja med citološkimi in histopatološkimi izvidi, je »**pozitivna napovedna vrednost (PNV) za citološko-histopatološko ujemanje (PNV parov)**«. PNV parov nam pove, kolikšna je verjetnost, da bo pri ženski z npr. BMV VS, ki je imela poseg za histopatološko verifikacijo lezije, odkrit npr. CIN 2+. Z drugimi besedami PNV parov pove, kolikšen odstotek BMV VS se ujema s histopatološkim izvidom CIN 2+ (kolikšen delež žensk s pozitivnim BMV ima dejansko CIN 2+). Kazalnik izračunamo tako, da delimo število žensk z določeno stopnjo patoloških sprememb v BMV, ki so imele histopatološko potrjeno lezijo (npr. ženske s CIN 2+ po izvidu BMV VS) (števec) s številom vseh žensk z BMV iste stopnje, ki so imele biopsijo (npr. ženske z biopsijo po izvidu BMV VS) (imenovalec). Na Sliki 1 bi to pomenilo (če bi v tabelo vnesli le parne izvide žensk z BMV VS, ki so imele poseg za histopatološko verifikacijo) naslednje:

$$PNV \text{ parov (BMV VS/CIN 2+)} = a / a + c^1$$

Ta kazalnik je treba interpretirati previdno. Upoštevati je treba, da so rezultati, ki jih na ta način dobimo, odvisni tudi od tega, kako pogosto se različni ginekologi odločajo za biopsije – manj izkušen ginekolog ali ginekolog, ki pri enaki citološki diagnozi (npr. APC-N) naredi več biopsij (morda tudi slepe biopsije ali biopsije pri manj izrazitih kolposkopskih spremembah), bo imel več negativnih rezultatov (brez CIN 2+) kot izkušen ginekolog ali ginekolog, ki se odloči za biopsijo le takrat, kadar so spremembe izrazite in jasne. Prav tako je rezultat odvisen od kakovosti odvzema BMV in biopsije (napaka pri odvzemu vzorca – na primer negativen izvid biopsije pri BMV VS je najpogostejše povezan z napačnim

mestom odvzema biopsije in ne s kakovostjo ocenjevanja BMV v laboratoriju) in od kakovosti ocene tkivnega vzorca (napaka pri oceni tkivnega vzorca). Zato ta kazalnik ne moremo interpretirati enoznačno in le na podlagi rezultatov tega kazalnika sklepati o kakovosti dela v posameznem laboratoriju. Smiselno pa je, da v laboratoriju pregledajo neujemajoče pare preparatov in pri tem zaprosijo lahko tudi za zunanje ocenjevalca. Le tako je mogoče z gotovostjo ugotoviti, zakaj se izvida ne ujemata.

Z vidika kakovosti dela laboratorija je zaželeno, da je PNV parov različna pri patoloških izvidih BMV nizke stopnje (BMV NS) (ženske naj bi bile v skladu s smernicami naročene na kontrolni pregled čez 6 mesecev) in BMV VS (ženske naj bi bile napotene na takojšnjo kolposkopijo). Pri BMV NS mora biti ta odstotek manjši kot pri BMV VS – če je temu tako, to pomeni, da v laboratoriju najverjetneje dobro ločujejo patološke spremembe VS od sprememb NS. Zaželeno je, da je PNV parov BMV VS/CIN 2+ čim večja (kar pomeni, da na kolposkopijo napotimo ženske z velikim tveganjem in delamo malo prekomerne diagnostike), vendar ne prevelika. Pri zelo velikih PNV namreč obstaja nevarnost, da v laboratoriju spremembe VS podcenjujejo in jih označujejo kot spremembe NS ali celo negativen BMV. Odstopenja vrednosti PNV parov v enem laboratoriju v primerjavi z drugimi so signal, da je treba preveriti kakovost dela v tem laboratoriju in primerjati ocenjevanje tega laboratorija z drugimi (3).

Evropske smernice priporočajo, da vsak laboratorij skrbno spremlja vse ženske s patološkimi BMV in pri neujemajočih rezultatih razjasni razloge, zakaj se izvidi ne ujemajo. Kot kazalnik kakovosti dela laboratorija priporočajo PNV za ujemanje med BMV VS in histopatologijo. Pri BMV NS namreč zadostuje citološka potrditev, da je lezija nazadovala in zato kolposkopija (z ali brez posega) v večini primerov niti ni opravljena (1, 2). Zato je PNV parov (BMV NS/CIN 2+) še bolj podvržena vplivom, ki niso v domeni citološkega laboratorija, ki je postavil citološko diagnozo. Tako lahko npr. ginekolog ne upošteva algoritme smernic za obravnavo žensk z BMV, po drugi strani pa je lahko kolposkopist manj izkušen in se ne odloči pravilno, kdaj je potrebna biopsija.

Evropske smernice ne dajejo posebnih navodil glede izračuna ujemanja med citološkimi in histopatološkimi izvidi in PNV parov tudi ni vključena v seznam kazalnikov za spremljanje kakovosti programa. Sta pa v ta seznam vključena sorodna kazalnika:

- 11. kazalnik: **PNV izvida BMV žensk, napotnih na kolposkopijo (PNV kolpo)** (angl. *positive predictive value for referral to colposcopy*).

¹ Polja b in polja c (druge vrstice v tabeli na Sliki 1) v tem primeru nimamo, ker smo v analizo vključili samo ženske s pozitivnim izvidom BMV (BMV VS).

Ta kazalnik pove, kolikšna je verjetnost, da bo pri ženski, ki je napotene na kolposkopijo (zaradi npr. BMV VS), odkrita lezija (npr. CIN 2+). Kazalnik PNV kolpo (BMV VS/CIN 2+) izračunamo tako, da delimo število žensk z BMV VS, ki so imele histopatološko potrjen CIN 2+ (števec) s številom žensk z BMV VS, ki so bile napotene na kolposkopijo (imenovalec). Ta kazalnik se od PNV parov razlikuje po tem, da se v imenovalec vključi tudi ženske brez posega (brez histopatološkega izvida), ki so bile na kolposkopiji in pri katerih je kolposkopist ocenil, da lezije ni in zato ni opravil biopsije. Ker v Sloveniji podatka o tem, katera ženska je imela opravljeno kolposkopijo brez biopsije in katera ne, nimamo, ta kazalnik izračunamo tako, da v izračunu upoštevamo vse ženske z indikacijo za kolposkopijo (npr. ženske z izvidom BMV VS), ter pri tem privzamemo, da so vse ženske z indikacijo za kolposkopijo le to tudi imele narejeno – pri tem naredimo napako, ker (sicer redke) ženske ne gredo na kolposkopijo. Tudi tu so lahko prisotne napake pri vzorčenju, ki niso povezane s kakovostjo dela laboratorija, ki je ocenil BMV, ki je pripeljal do kolposkopije.

- 13. kazalnik: **Stopnja detekcije CIN** (angl. *detection rate by histopathological diagnosis*). Ta kazalnik pove, kolikšna je verjetnost, da bo pri ženski, ki je imela opravljen presejalni test, odkrita lezija (npr. CIN 2+). Stopnjo detekcije CIN izračunamo tako, da delimo število vseh žensk, ki so imele po presejalnem testu odkrit CIN 2+ (števec) s številom vseh žensk, ki so imele opravljen presejalni test (imenovalec). Stopnja detekcije CIN lahko imenujemo tudi pozitivna napovedna vrednost presejalnega testa za CIN 2+.

PNV se lahko analizira na različne načine. Če analize metodološko niso usklajene, rezultate med seboj le težko primerjamo. Najpogosteje se analize, ki jih zasledimo v strokovnih revijah, razlikujejo v tem, kateri izvidi BMV in histopatologije so vključeni v analizo. Lahko so na primer vključeni vsi patološki BMV, samo BMV NS, samo BMV VS ali kakorkoli drugače; pri histopatologiji je lahko meja za pozitiven izvid CIN1+, CIN2+, CIN3+. Prav tako se razlikujejo definicije BMV VS in BMV NS – visoka stopnja praviloma narekuje takojšnjo kolposkopijo, vendar so smernice, kdaj žensko napotiti na takojšnjo kolposkopijo, v različnih državah različne (še posebej pri izvidih kot so AŽC-N, APC-VS in podobno). Pri primerjavi slovenskih rezultatov s tujimi je treba najprej natančno proučiti metodologijo raziskav in ugotoviti, do katere mere in ali sploh so rezultati primerljivi. Treba je biti pozoren tudi na to (posebej pri PNV za BMV NS) ali je analiza narejena na podlagi parov (PNV parov) ali na podlagi žensk, napotnih na kolposkopijo (PNV kolpo).

Ker je kazalnik PNV težko enolično interpretirati je priporočljivo, da laboratoriji spremljajo dodatne kazalnike kot so na primer (1–5):

- delež patoloških izvidov BMV med vsemi presejalnimi izvidi in razmerje med BMV NS in BMV VS (kazalnik 7 v Evropskih smernicah: razporeditev presejanih žensk glede na presejalni izvid),
- delež žensk napotnih na kontrolni pregled (BMV NS) in kolposkopijo (BMV VS) glede na presejalni izvid BMV (kazalnik 8 v Evropskih smernicah: stopnja napotitve na ponovno testiranje),
- delež žensk s kolposkopijo in/ali posegom po presejalnem izvidu BMV (odvzemom tkiva za histopatološko preiskavo) (kazalnik 10 v Evropskih smernicah: stopnja napotitve na kolposkopijo),
- PNV kolpo (kazalnik 11 v Evropskih smernicah),
- stopnja detekcije CIN 2+ (kazalnik 13 v Evropskih smernicah).

Pri ujemanju citoloških in histopatoloških izvidov nekateri priporočajo tudi spremljanje naslednjih kazalnikov (izračuni se nanašajo na Sliko 1) (3, 4):

- celotno število in delež neujemajočih parov $((c + b) / (a + b + c + d))$,
- stopnja napačno negativnih BMV pri ženskah z lezijo $(b / (a + b))$ na 100 žensk (angl. *false negative smear rate*).

Pri analizi histopatoloških parov se je ves čas treba zavedati, da so razlogi za neujemanje različni (prejšnje poglavje) in da je napaka pri vzorčenju pogostejša kot napaka v interpretaciji. Prav tako je treba biti pozoren na razliko v rezultatih, če računamo stopnjo napačno negativnih BMV na podlagi podatkov iz rednega programa (prva citološka in histopatološka diagnoza) ali na podlagi podatkov po ponovnem ocenjevanju BMV. V prvem primeru so možni razlogi za napačno negativne BMV tako napaka pri vzorčenju kot napaka pri ocenjevanju, v drugem primeru pa se osredotočimo samo na napako v ocenjevanju: zanima nas, kolikšen delež od neujemajočih parov (negativen BMV, pozitivna histopatologija) je posledica podcenjenega BMV. Ko primerjamo slovenske rezultate s tujimi, je treba vedno preveriti, ali so v izračunu upoštevani izvidi iz rednega programa ali izvidi po ponovnem ocenjevanju.

Pri analizi citološko-histopatoloških parov se ne priporoča računanja občutljivosti (Slika 1: $a / (a + b)$) in specifičnosti (Slika 1: $d / (c + d)$) BMV, ker je na kolposkopijo napotnih zelo malo žensk z negativnim izvidom BMV in se zato rezultat ne more generalizirati na celotno delo laboratorija.

Metode

Iz podatkov Registra ZORA smo pregledali, kako se ujemajo citološki in histopatološki izvidi v Sloveniji in v posameznih citoloških laboratorijih. Glavni rezultat je PNV parov (BMV NS/CIN 2+) in (BMV VS/CIN 2+) po laboratorijih in skupaj za celo Slovenijo. Dodatno smo analizirali razliko med citološkimi laboratoriji glede na:

- delež patoloških izvidov BMV (število žensk s patološkim izvidom BMV/število žensk z BMV),
- delež žensk s posegom (ločeno za BMV NS, VS in negativen izvid),
- delež žensk z odkritim CIN 2+ (ločeno za BMV NS, VS in negativen izvid),
- delež neujemajočih parov (»BMV VS brez CIN 2+« ali »CIN 2+ brez BMV VS«),
- stopnja (angl. *rate*) negativnih BMV pri ženskah s CIN 2+ rednem programu.

V študijo smo vključili vse ženske (ne glede na starost ženske in razlog odvzema BMV), ki so imele v registru ZORA izvid BMV z datumom odvzema v letu 2013 (1. 1. 2013–31. 12. 2013) in v obdobju do enega leta po tem BMV v Registru ZORA zabeležen histopatološki izvid. Če je imela ženska v letu 2013 več BMV, smo izbrali BMV z najhujšimi spremembami. Če je imela ženska v obdobju do enega leta po izbranem BMV več histopatoloških izvidov, smo upoštevali tistega z najhujšimi spremembami.

Citološke izvide smo razdelili v dve kategoriji, in sicer glede na stopnjo patoloških sprememb in nadaljnjo obravnavo žensk glede na smernice:

- »BMV NS« – ženske so napotene na kontrolni pregled čez pol leta: atipične ploščate celice, neopredeljene (APC N), PIL nizke stopnje (PIL NS).
- »BMV VS« – ženske so napotene na kolposkopijo: atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti

PIL VS, (APC-VS), PIL visoke stopnje (PIL VS), ploščatocelični karcinom (P-CA), atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N), atipične žlezne celice, verjetno neoplastične (AŽC-VN), endocervikalni adenokarcinom in situ (AIS), adenokarcinom (A-CA), sumljive celice, neopredeljene (SUSP-N), druge maligne celice (MLG-N).

Histopatološke izvide smo razdelili v dve kategoriji, in sicer glede na stopnjo patoloških sprememb in nadaljnjo obravnavo žensk glede na smernice (priporočeno zdravljenje, če odkrijemo CIN 2 ali več). V kategorijo »CIN 2+« smo šteli ženske s histopatološko potrjenim CIN 2, CIN 3, CGIN 2/AIS ali RMV. V kategorijo »brez CIN 2+« smo šteli ženske s histopatološkimi izvidi brez CIN ali s CIN 1 ali s CGIN 1.

Leta 2013 je v Sloveniji pregledovalo BMV 10 laboratorijev v 8 bolnišnicah (SB Izola, BGP Kranj, Onkološki inštitut, UKC Ginekološka klinika, SB Celje, UKC Maribor, SB Murska Sobota, SB Novo Mesto), v zdravstvenem domu Nova Gorica in na Inštitutu za patologijo MF v Ljubljani. Laboratorije smo v rezultatih zakrili s črkami A–J. Ker smo v analize vključili najhujši izvid BMV pri posamezni ženski (in ne vseh BMV), skupni seštevek žensk po laboratorijih (Tabela 2) ni enak skupnemu seštevku žensk v Sloveniji (Tabela 1). Če je namreč imela ženska pregledana dva BMV v dveh različnih laboratorijih, je v analizi za Slovenijo šteta le enkrat (najhujši izvid), v analizah po laboratorijih pa je šteta dvakrat (v vsakem laboratoriju, ki je pregledal BMV).

Rezultati

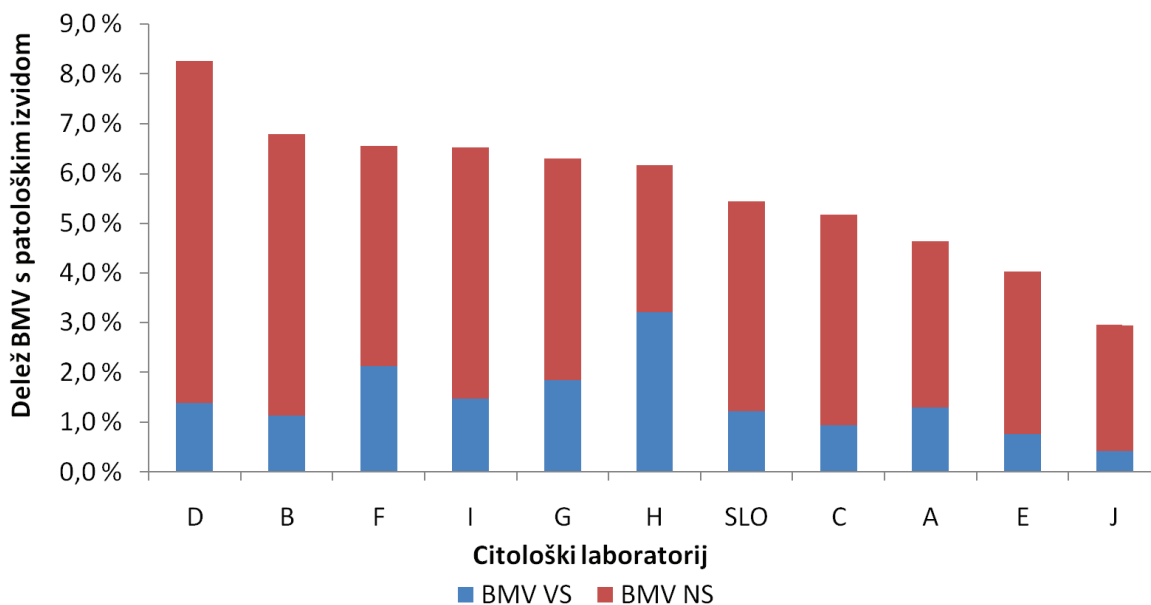
V letu 2013 je 211.866 žensk imelo vsaj en izvid BMV v registru ZORA, od tega jih je 5,5 % (11.551 žensk) imelo patološki izvid, preostale pa so imele negativen izvid (normalen ali neneoplastične spremembe) (Tabela 1). Delež žensk s patološkim izvidom se je med laboratoriji razlikoval, največji (8,3 %) je bil v laboratoriju D in najmanjši (2,9 %) v laboratoriju J (Slika 1).

Tabela 1. Število vseh žensk z BMV ter število žensk s posegom (histopatološkim izvidom) in histopatološko potrjenim CIN 2+ v obdobju do enega leta po odvzemu BMV.

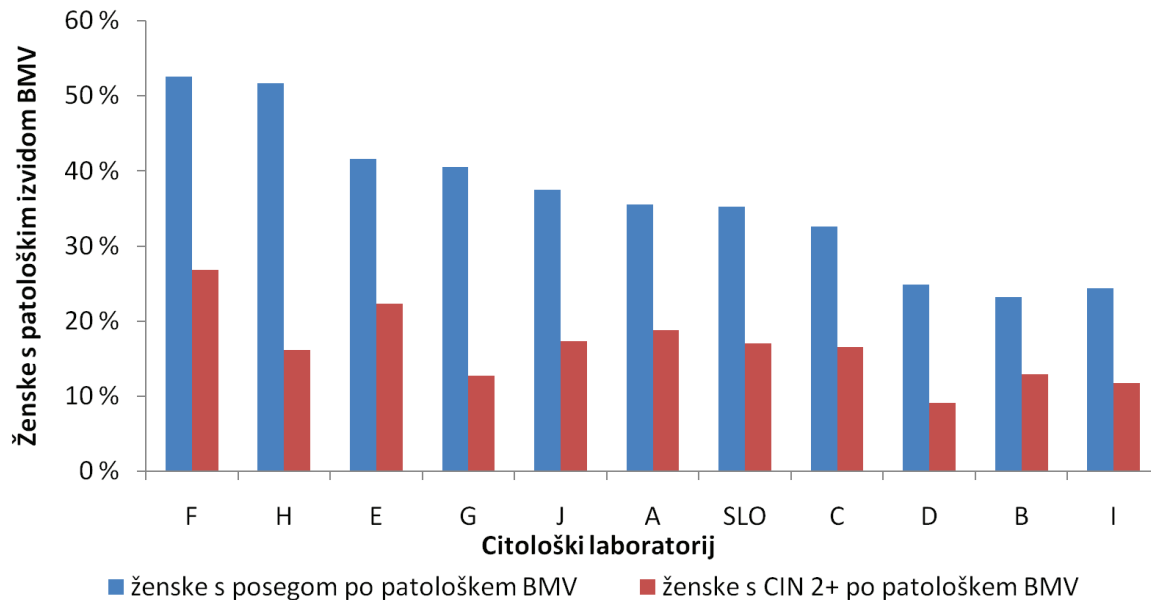
Ženske z BMV v Registru ZORA v letu 2013	Število žensk z BMV (A)	Ženske s posegom (histološkim izvidom) v enem letu po BMV (B)		Ženske s histološko potrjenim CIN 2+ (C)		
		Število	% (B/A)	Število	% (C/B)	% (C/A)
Negativen izvid BMV	200.315	2.303	1,1	151	6,6	0,1
Patološki izvid BMV	11.551	4.075	35,3	1.971	48,4	17,1
BMV NS	8.971	2.073	23,1	694	33,5	7,7
BMV VS	2.580	2.002	77,6	1.277	63,8	49,5
SKUPAJ	211.866	6.378	3,0	2.122	33,3	1,0

Od vseh žensk z BMV v letu 2013 (211.866), bi jih bilo zaradi patološkega BMV VS v skladu smernicami na kolposkopijo napotenih 2.580 (1,2 %) (Tabela 1). Delež žensk z BMV VS se je med laboratoriji razlikoval, največji je bil v laboratoriju H (3,2 %) in najmanjši v laboratoriju J (0,4 %) (Slika 2). Prav tako se

je med laboratoriji razlikoval delež BMV VS med patološkimi BMV, največji je bil v laboratoriju H (52,0 %) in najmanjši v laboratoriju J (14,4 %) (Slika 2), slovensko povprečje je bilo v tem obdobju 22,3 % (2.580/11.551) (Tabela 1).



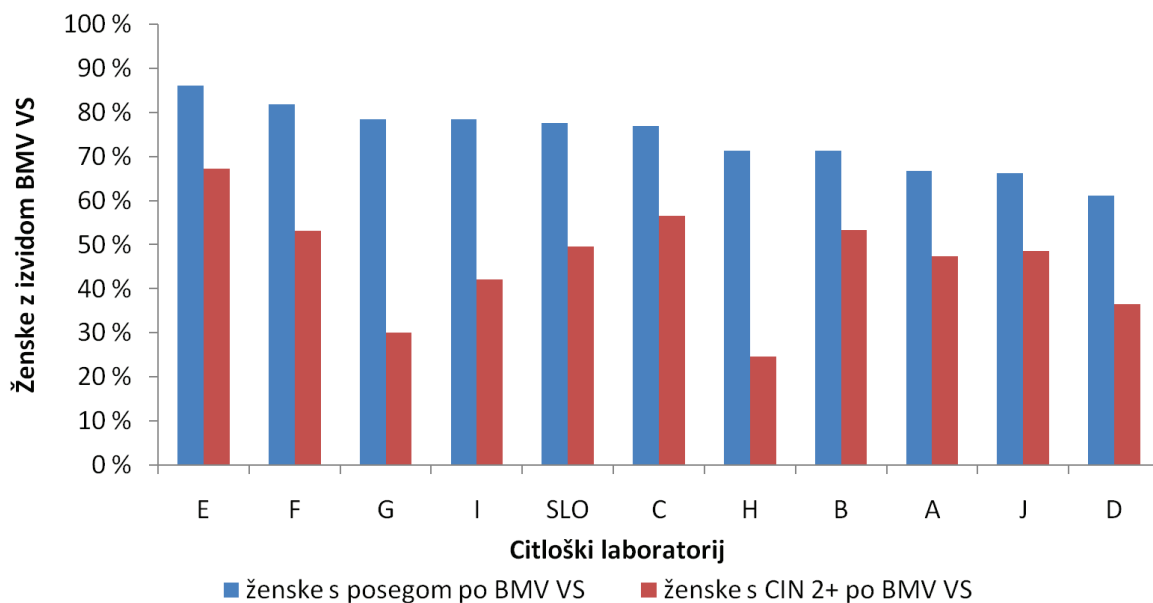
Slika 2. Delež patoloških izvidov BMV VS in BMV NS po laboratorijih.



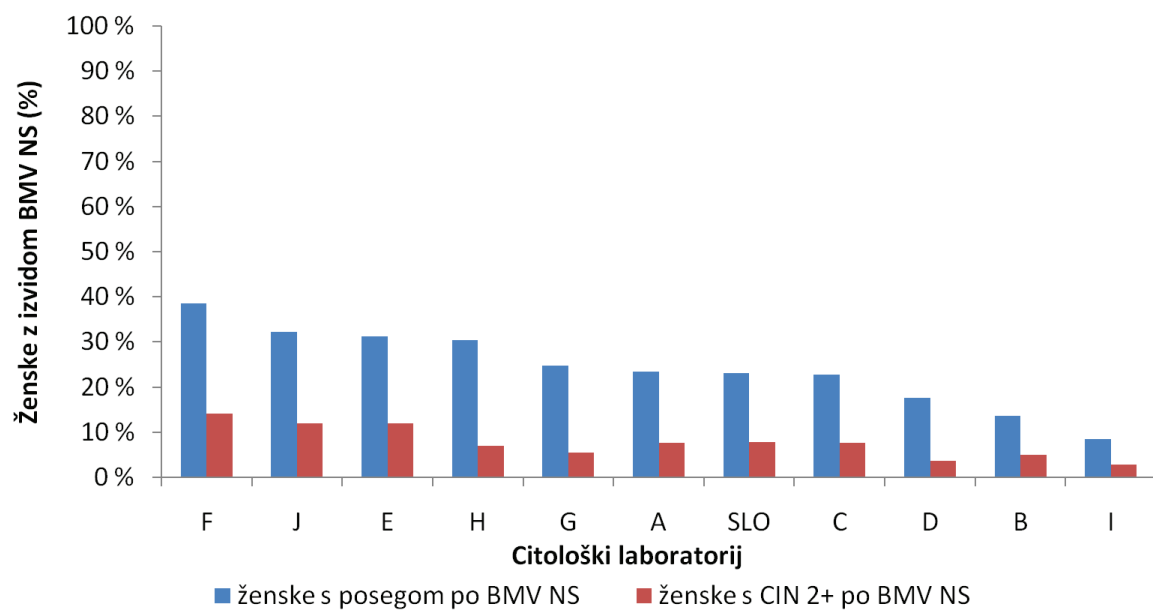
Slika 3. Delež žensk s patološkim izvidom BMV, ki so imele v enem letu po izvidu poseg ali histopatološko potrjen CIN 2+, po laboratorijih.

Od vseh žensk z BMV v letu 2013, jih je 3,0 % v enem letu po izvidu BMV imelo vsaj en poseg (Tabela 1). Poseg je imelo 35,5 % vseh žensk s patološkim izvidom BMV, razpon med laboratoriji je bil od 23,2 %

do 51,6 %. CIN 2+ so odkrili pri 17,1 % vseh žensk s patološkimi BMV, razpon med laboratoriji je bil od 9,1 % do 26,8 % (Slika 3).



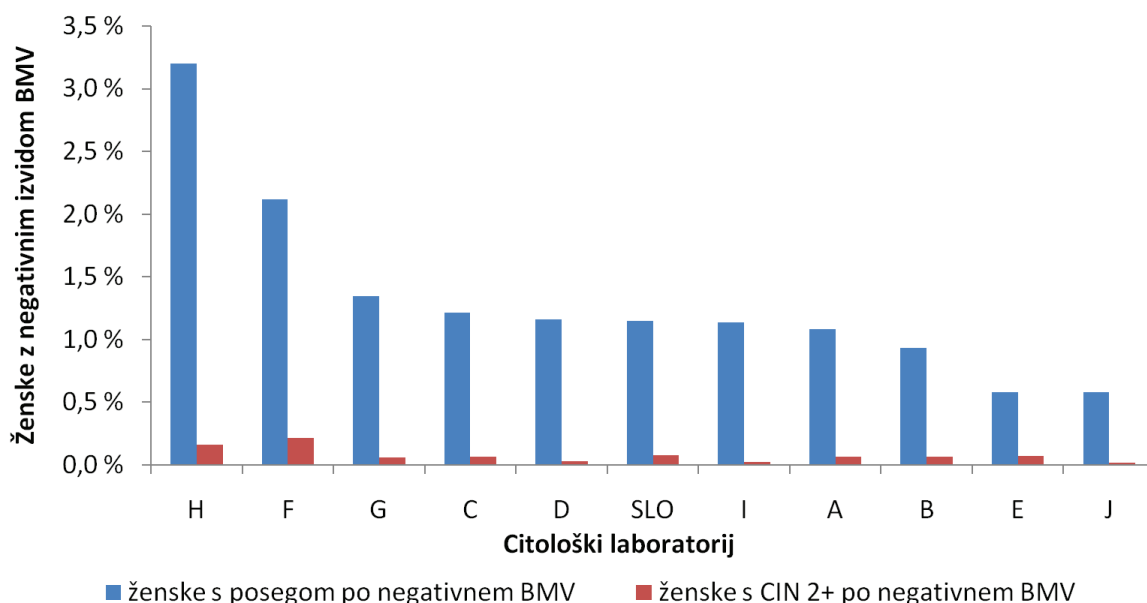
Slika 4. Delež žensk z izvidom BMV VS, ki so imele v enem letu po izvidu poseg ali histopatološko potrjen CIN 2+, po laboratorijih.



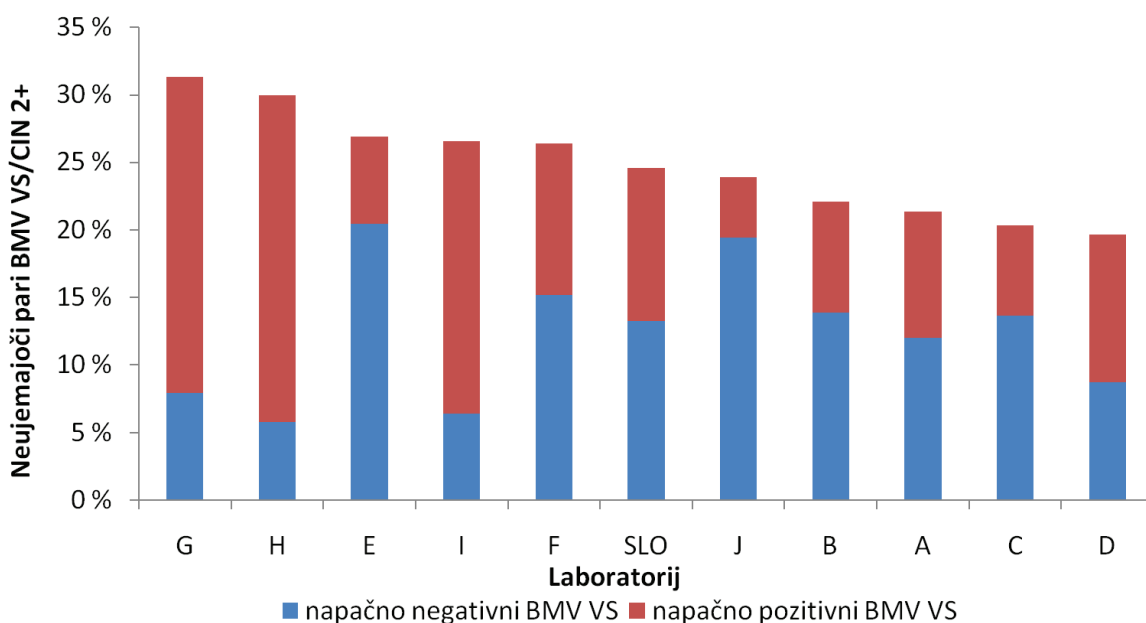
Slika 5. Delež žensk z izvidom BMV NS, ki so imele v enem letu po izvidu poseg ali histopatološko potrjen CIN 2+, po laboratorijih.

Najpogosteje so poseg imele ženske z BMV VS (77,6 % vseh žensk z BMV VS, razpon med laboratoriji od 61,1 % do 86,1 %), ki so imele tudi najpogosteje histopatološko potrjen CIN 2+ (49,5 % vseh žensk z BMV VS, razpon med laboratoriji od 24,6 % do 67,2 %) (Slika 4).

Nekoliko redkeje so imele poseg ženske z BMV NS (23,1 % vseh žensk z BMV NS, razpon med laboratoriji od 8,6 % do 38,5 %), pri njih je bil tudi redkeje odkrit CIN 2+ (7,7 % vseh žensk z BMV NS, razpon med laboratoriji od 2,9 % do 14,1 %) (Slika 5).



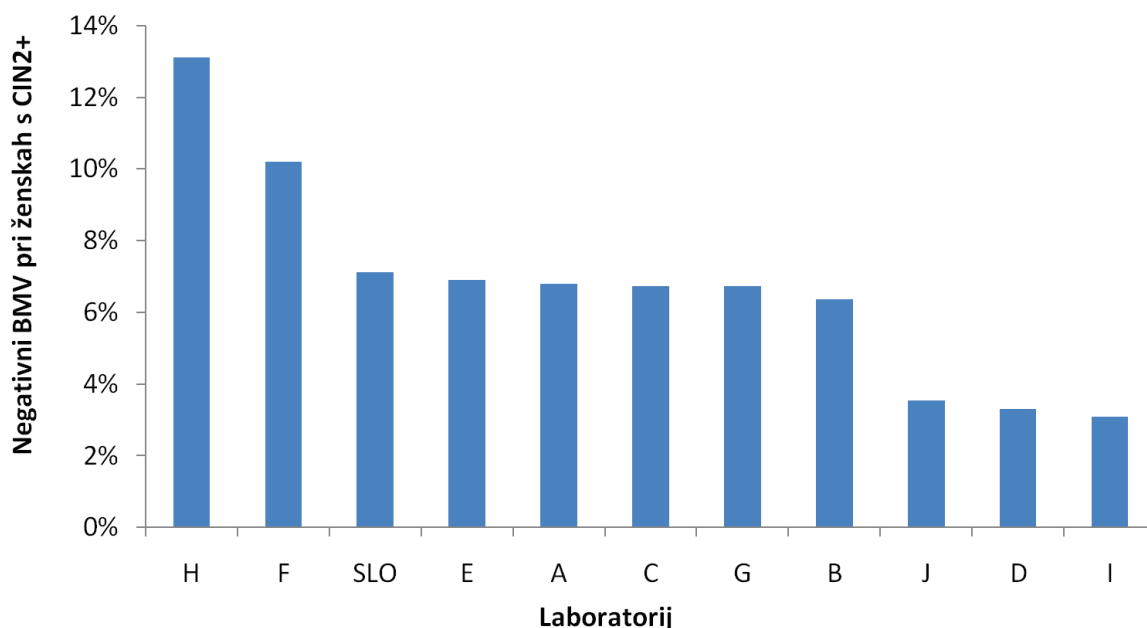
Slika 6. Delež žensk z negativnim izvidom BMV (normalen izvid ali neneoplastične spremembe), ki so imele v enem letu po izvidu poseg ali histopatološko potrjen CIN 2+, po laboratorijih.



Slika 7. Neujemajoči pari izvidov BMV in histopatologije (% glede na vse pare). Prikazano ločeno za napačno negativne pare (»CIN 2+ brez BMV VS« / število vseh parov) in napačno pozitivne pare (število »BMV VS brez CIN 2+« / število vseh parov).

Od vseh žensk z negativnim izvidom BMV jih je imelo poseg 1,1 % (Tabela 1), razpon med laboratoriji je znašal od 0,6 % do 3,2 % (Slika 6). Pri ženskah z negativnim izvidom BMV je bil CIN 2+ izjemno redek (< 0,1 % vseh žensk z negativnim izvidom BMV, razpon med laboratoriji je znašal od < 0,1 % do 0,2 %).

Delež neujemajočih parov med BMV VS in CIN 2+ (BMV VS brez CIN 2+ ali CIN 2+ brez BMV VS) se je med laboratoriji razlikoval in je znašal od 19,7 % do 31,4 %, slovensko povprečje je bilo 24,6 % (Slika 7). V štirih laboratorijih (G, H, I, D) je bilo več parov »BMV VS brez CIN 2+«, v preostalih šestih laboratorijih pa obratno.



Slika 8. Stopnja napačno negativnih izvidov BMV pri ženskah s CIN 2+ (odstotek žensk s CIN 2+, ki so v enem letu pred diagnozo imele najhujši izvid BMV negativen). Kot negativen BMV je štet normalen izvid in neneoplastične spremembe. Izračun (glede na Sliko 1): $Stopnja = b / (b + a)$.

Odstotek žensk, ki so pred diagnozo CIN 2+ imele samo negativen izvid BMV (stopnja napačno negativnih BMV med ženskami s CIN 2+), se je med laboratoriji pomembno razlikoval in je znašal od 3,1 % do 13,1 %, slovensko povprečje je bilo 7,1 % (Slika 8).

Povprečna PNV parov BMV VS/CIN 2+ je bila 63,8 % (razpon med laboratoriji od 34,4 % do 78,0 %), pri BMV NS/CIN 2+ pa 33,5 % (razpon med laboratoriji od 20,4 % do 38,1 %) (Tabela 2).

Tabela 2. PNV za CIN 2+ pri ženskah s posegom (histopatološkim izvidom) v obdobju do enega leta po BMV glede na izvid BMV (BMV VS in BMV NS), po citoloških laboratorijih, ki so postavili citološko diagnozo BMV.

Citološki laboratorij	PNV za CIN 2+ (%) pri ženskah s posegom (histološkim izvidom) po izvidu BMV		
	BMV VS	BMV NS	patološki BMV (skupaj VS in NS)
A	71,1	33,0	53,0
B	74,9	36,2	55,9
C	73,5	33,7	50,7
D	59,6	20,4	36,5
E	78,0	38,1	53,7
F	64,9	36,6	50,9
G	38,3	22,2	31,4
H	34,4	22,9	31,2
I	53,7	33,8	48,3
J	73,3	37,1	46,3
SLOVENIJA	63,8	33,5	48,4

Razprava

Slovenski rezultati ujemanja med citološkimi in histopatološkimi izvidi so primerljivi s tujimi, kot drugod po svetu pa se med laboratoriji nakazujejo razlike v ocenjevanju BMV. Za ustrezno obravnavo žensk je smiselna ponovna ocena neujemajočih parov (tako BMV kot tkivnih preparatov), takoj ko se ugotovi, da se para ne ujemata. Pri tem so lahko v pomoč klinično-patološke konference, na katerih se ginekolog, citopatolog in histopatolog posvetujejo o nadaljnji obravnavi ženske z neujemajočimi izvidi. Za nadzor kakovosti in primerljivosti dela v slovenskih citoloških laboratorijih je smiselno redno analizirati ujemanja citoloških in histopatoloških izvidov, pri čemer si lahko z dodatnimi kazalniki nekoliko razjasnimo razloge za neujemanje, vendar ne dokončno. Zato je priporočljivo ponovno pregledati neujemajoče pare, kar je najbolj informativno. V nadaljevanju podrobneje razpravljamo o rezultatih študije, razlikah med slovenskimi laboratoriji in primerjamo slovenske rezultate s tujimi.

V naši študiji je bila povprečna PNV parov BMV VS/CIN 2+ 63,8 % (razpon med laboratoriji 34,3–78,0 %) pri parih BMV NS/CIN 2+ pa 33,5 % (razpon med laboratoriji 20,4–38,1 %), kar je primerljivo s podatki iz tuje strokovne literature. V programu Britanske Kolumbije sta bili v poročilu za leto 2012 PNV parov za CIN 2+ pri BMV VS 51,5 % in pri BMV NS 23,0 %, v poročilu za leto 2013 pa sta bili PNV parov 53,8 % in 25,0 % (6). Rezultati Islandskega programa so pokazali, da je PNV parov zelo verjetno povezana s

starostjo žensk (7). Izvidi mlajših žensk (20–39 let) so se bolje ujemali tako pri parih BMV VS/CIN 2+ (68,5 % pri razmazu in 69,4 % pri tekočinski citologiji), kot tudi pri parih BMV NS/CIN 2+ (34,1 % in 34,8 %) kot izvidi starejših (40–69) žensk (PNV pri BMV VS 54,8 % in 56,3 %; pri BMV NS pa 16,1 % in 19,0 %). V največji raziskavi, v kateri so raziskovali, kako se ujemajo citološki in histopatološki izvidi, v katero je bilo vključenih 22.439 parnih izvidov, so uporabili nekoliko drugačno metodologijo, kar je razlog za visoko PNV parov v tej študiji (88,9 %). Računali so namreč PNV za pare PIL-NS+/CIN 1+², pri čemer so iz analize popolnoma izključili atipične spremembe (ploščatocelične in žlezne) (4). V angleški študiji, kjer so primerjali razlike v PNV parov pred in po uvedbi tekočinske citologije, so ponovno uporabili nekoliko drugačno metodologijo (8). Ločeno so izračunali PNV parov PIL-NS/CIN2+ (19–23 %), kar je manj kot je rezultat za BMV NS v naši študiji. To pomeni, da imajo slovenske ženske z BMV NS (APC-N ali PIL-NS) večjo verjetnost, da bo pri njih na biopsiji odkrit CIN 2+ kot angleške s PIL-NS. Razlogi za to so lahko zelo različni, povezani bodisi z ocenjevanjem BMV, bodisi s priporočili glede napotitve na kolposkopijo in razlike v kolposkopiji pri teh ženskah (na primer, kako dobro ginekolog prepozna lezije in kako pogosto se odloči za slepe biopsije). PNV parov za PIL-VS pa je v angleški študiji 70–90 %, kar je več kot v naši študiji. Razliko lahko deloma pojasnimo s tem, da so v BMV VS pri nas vštete tudi vse spremembe žlezni celic (ki pa jih je nasploh malo).

Laboratoriji, ki imajo majhno PNV parov in imajo pri ženskah z BMV VS (kljub zadostni količini posegov) malo odkritih CIN 2+, lahko precenjujejo patološke spremembe. Verjetne so seveda tudi druge napake, kot so napake pri vzorčenju med kolposkopijo ali napake pri oceni tkivnega vzorca. Naša študija je pokazala, da imata laboratorija G in H pri ženskah z BMV VS redko ugotovljen CIN 2+ (v 24,6 % in 30,1 % v primerjavi s slovenskim povprečjem 49,5 %), kljub povprečnemu deležu biopsij pri teh ženskah (Slika 4). Prav tako imata ta dva laboratorija majhno razmerje med BMV NS in VS (0,9 in 2,4 v primerjavi s slovenskim povprečjem 3,5) (Slika 2), kar pomeni, da imata med vsemi patološkimi BMV večji delež BMV VS kot je slovensko povprečje. Ta dva laboratorija imata tudi najmanjšo PNV parov BMV VS/CIN 2+ – 34,4% in 38,3 %, kar je skoraj primerljivo s PNV parov pri BMV NS (povprečje za Slovenijo je 33,5 %) (Tabela 2). Laboratorija imata

tudi najmanjšo razliko med PNV parov za CIN 2+ pri BMV VS in BMV NS (12 odstotnih točk in 16 odstotnih točk). Ti rezultati nakazujejo možnost, da v laboratoriju morda prehitro postavijo diagnozo BMV VS. V teh laboratorijih je smiselno ponovno oceniti neujemajoče preparate, predvsem pare »BMV VS brez CIN 2+,« in tudi primerjati ocenjevanje tega laboratorija z drugim. Če tudi ponovni pregled pokaže neujemanje, je to pomemben signal ginekologu, da ponovi kolposkopijo. Analiza neujemajočih parov je pokazala, da imata ta dva laboratorija tudi največ neujemajočih parov, predvsem na račun neujemanja parov »CIN 2+ brez BMV VS« (pojasnilo v nadaljevanju).

Pri laboratorijih, ki imajo nadpovprečen delež neujemajočih parov je verjetno, da bodisi podcenjujejo spremembe visoke stopnje (pari »CIN 2+ brez BMV VS«) bodisi jih precenjujejo (pari »BMV VS brez CIN 2+«). Možne so seveda tudi napake pri vzorčenju ali napake pri oceni tkivnega preparata. Povprečen delež neujemajočih parov BMV VS in CIN 2+ med vsemi pari citološko-histopatoloških izvidov je bil 24,6 % (razpon med laboratoriji 19–31 %) (Slika 7), kar je primerljivo s podatki iz drugih raziskav, kjer je delež neujemanja med citološkimi in histopatološkimi pari med 11 % in 47 % (4). Pri tem je treba upoštevati, da metodologija izračuna teh vrednosti ni bila v vseh študijah enaka (nekateri so kot neujemajoče pare šteli vse patološke BMV brez CIN 1+, nekateri so pri tem izračuna povsem izključili BMV z atipičnimi spremembami ploščatih in žlezni celic – zaradi česar so v primerjavi z našim izračunom dobili boljše ujemanje, ipd.). Naša analiza neujemajočih parov je pokazala, da se laboratoriji pri ujemanju med BMV VS in CIN 2+ razlikujejo predvsem v tem, da imajo nekateri med neujemajočimi pari več parov »CIN 2+ brez BMV VS,« drugi pa več parov »BMV VS brez CIN 2+.« Največ neujemajočih parov sta imela laboratorija G in H, ta dva laboratorija imata tudi največji odstotek parov »BMV VS brez CIN 2+.« Največji odstotek parov »CIN 2+ brez BMV VS« sta imela laboratorija E in J, ki sta sicer imela skupen delež neujemajočih parov primerljiv slovenskemu povprečju. Z vidika nadzora občutljivosti dela laboratorija je predvsem treba raziskati vzroke za pare »CIN 2+ brez BMV VS,« z vidika ustrezne obravnave ženske pa je predvsem treba raziskati vzroke za pare »BMV VS brez CIN 2+.« Če (predvsem v zadnjem primeru) tudi po ponovnem pregledu obeh preparatov neujemanja ne uspemo razrešiti, je to signal ginekologu, da je smiselno ponoviti kolposkopijo.

Velika stopnja negativnih BMV pri ženskah s CIN 2+ lahko nakazuje manjšo občutljivost laboratorija pri odkrivanju CIN 2+ (neprepoznava patoloških sprememb v BMV). Možni so tudi drugi razlogi, kot so

² Kot ujemajoče pare so šteli vse BMV z diagnozo PIL-NS ali več v kombinaciji s CIN 1 in več ter vse negativne izvide BMV brez CIN, kot neujemajoče pare pa so šteli vse negativne izvide v kombinaciji s CIN in vse izvide PIL-NS in več brez CIN.

napaka pri vzorčenju BMV ali napaka v oceni tkivnega vzorca. Analiza stopenj napačno negativnih izvidov BMV pri ženskah s CIN 2+ je pokazala, da se laboratoriji precej razlikujejo po tem, kako pogosto ima ženska pred diagnozo CIN 2+ samo negativen BMV (Slika 8). Največjo stopnjo imata laboratorija H in F, v katerih bi bilo priporočljivo opraviti ponoven pregled napačno negativnih parov (BMV in tkivnega vzorca) v sodelovanju z zunanjimi ocenjevalci. Čeprav se na prvi pogled morda stopnja napačno negativnih BMV pri ženskah s CIN 2+ zdi velika, pa se je treba zavedati, da velika večina žensk z negativnim BMV nima CIN 2+ in da se na negativen izvid BMV v praksi, če ženska nima težav, sumljivih za patološke spremembe materničnega vratu, lahko zanesemo (Slika 6). Še posebej, ker so v to skupino vključene tudi ženske z negativnim izvidom BMV in pozitivnim izvidom triažnega testa HPV po konizaciji, ki jih v skladu s smernicami kljub negativnemu izvidu BMV spremljamo do negativnega izvida testa HPV in šele nato vrnemo v presejanje.

Rezultati naše študije kažejo tudi, da velika večina posegov pri ženskah z negativnim BMV ne odkrije patoloških sprememb materničnega vratu (Slika 6), zato je zelo pomembna izkušnost kolposkopista, ki kolposkopira žensko z negativnim izvidom BMV, ki ima kljub temu indikacijo za kolposkopijo. Z uvedbo triažnega testa HPV v program ZORA se je povečalo število žensk z negativnim BMV, ki so napotene na kolposkopijo, predvsem na račun žensk po zdravljenju CIN, ki imajo negativen kontrolni BMV, a pozitiven triažni test HPV – te ženske so bolj ogrožene, da se jim bolezen ponovi kot ženske z obema negativnima testoma, zato je kolposkopija pri njih zelo zahtevna. Analiza je pokazala, da je 1 ženska od 100 z negativnim izvidom BMV imela poseg za histopatološko verifikacijo lezije (te ženske v opazovanem letu niso imele patološkega izvida) (Slika 6). Razlogi za poseg pri ženski s samo negativnimi izvidi BMV so lahko različni, lahko so imele klinične težave, lahko so bile v skladu s smernicami napotene na kolposkopijo v obdobju spremljanja po zdravljenju CIN (če so imele negativen BMV ob triažnem testu HPV), možni pa so tudi drugi razlogi. Največ posegov je bilo pri ženskah, ki so ga kot negativnega ocenili v laboratorijih H in F (kar 3,2 % in 2,1 % vseh žensk z negativnim izvidom je imelo poseg) in čeprav je bil CIN 2+ odkrit pri zelo majhnem deležu žensk, je bil ta delež še vedno največji med vsemi laboratoriji (okoli 2 ženski na 1.000 žensk z negativnim izvidom BMV). Smiselno bi bilo podrobneje raziskati razloge za posege pri teh ženskah in ugotoviti, zakaj so med laboratoriji pri tem kazalniku razlike (razpon deleža žensk z biopsijo med ženskami z negativnim BMV je od 0,6 do 3,2 %).

Literatura

1. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenk U, Arbyn M, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. European guidelines for quality assurance in cervical screening: recommendations for cytology laboratories. *Cytopathology* 2007; 18: 67–78.
2. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al., editors. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2 ed. Luxembourg: Office of Official Publications of the European Union, European Communities; 2008.
3. Crothers BA, Jones BA, Cahill LA, Moriarty AT, Mody DR, Tench WD, Souers RJ. Quality improvement opportunities in gynecologic cytologic histopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 199–213.
4. Jones BA, Novis DA. Cervical biopsy cytology correlation. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 523–531.
5. 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.
6. Cervical cancer Screening Program. 2012 and 2013 Annual Report. BC Cancer Agency. 2013. Dostopno na: <http://www.screeningbc.ca/Cervix/ForHealth-Professionals/Resources.htm>
7. Sigurdsson K. Is a liquid-based cytology more sensitive than a conventional Pap smear? *Cytopathology*. 2013 Aug; 24(4): 254–63.
8. Blanks RG, Kelly RS. Comparison of cytology and histopathology results in English cervical screening laboratories before and after liquid-based cytology conversion: do the data provide evidence for a single category of high-grade dyskaryosis? *Cytopathology*. 2010 Dec; 21(6): 368–73.

HPV v Sloveniji: rezultati slovenskih raziskav (2012-2015) in uporaba s HPV-povezane tehnologije

Mario Poljak

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

Povzetek

Človeški papilomavirusi (HPV) so raznolika skupina DNA virusov, etiološko povezana z različnimi benignimi, predrakavimi in rakavimi novotvorbami epitelija sluznic in kože pri človeku. Podrobn pregled slovenskih raziskav na področju HPV, ki so bile od leta 1990 do oktobra 2011 objavljene v revijah, ki jih indeksira Science Citation Index (SCI) in/ali PubMed/Medline – skupaj 73 člankov, je bil objavljen konec leta 2011 (*Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2011; 20: 99–112). V tem prispevku predstavljamo 63 raziskovalnih, strokovnih in preglednih člankov slovenskih raziskovalcev, objavljenih od novembra 2011 do septembra 2015 v revijah, ki jih indeksira SCI in/ali PubMed/Medline. Podrobneje so predstavljene predvsem slovenske raziskave novih genotipov HPV, genetske raznolikosti izbranih genotipov HPV, pomembna raziskava »Opozorilno epidemiološko spremljanje okužb s HPV v priložnostnem vzorcu žensk, starih od 20 do 64 let,« raziskave bremena in preprečevanja s HPV povezanih novotvorb v državah Vzhodne in Srednje Evrope ter Srednje Azije ter slovenske raziskave benignih in malignih novotvorb v anogenitalnem področju. Na kratko je predstavljen tudi osnovni koncept diagnostike okužbe s HPV v Sloveniji in po svetu

Ključne besede: HPV, genotip, rak, karcinom, genitalne bradavice, Slovenija

Uvod

Človeški papilomavirusi (angl. *human papillomaviruses*, HPV) so raznolika skupina DNA virusov, etiološko povezana z različnimi benignimi, predrakavimi in rakavimi novotvorbami epitelija sluznic in kože pri človeku. HPV so že skoraj četrto stoletja predmet številnih raziskav v Sloveniji. Podrobn pregled slovenskih raziskav na področju HPV od leta 1990 do oktobra 2011 in sicer 73 člankov, objavljenih v revijah, ki jih indeksirajo Science Citation Index (SCI) in/ali PubMed/Medline, je bil objavljen konec leta 2011 in je prosto dostopen na spletu (1). V tem prispevku bomo na kratko predstavili skupaj 63 raziskovalnih, strokovnih in preglednih člankov slovenskih raziskovalcev, objavljenih od novembra 2011 do septembra 2015 v revijah, ki jih indeksirajo SCI in/ali PubMed/Medline (2). Podrobneje so predstavljene predvsem raziskave, ki so bile osredotočene na okužbe s HPV v anogenitalnem področju. Na koncu prispevka smo predstavili tudi osnovni koncept diagnostike okužbe s HPV v Sloveniji in po svetu.

Novi genotipi HPV

Po podatkih mednarodnega referenčnega centra za HPV (angl. *International Human Papillomavirus Reference Center*), ki deluje pod okriljem inštituta Karolinska (se. *Karolinska Institutet*) v Stockholmu na Švedskem, je bil do 29. septembra 2015 popol-

noma opredeljen in uradno priznan 201 genotip HPV. Nedavno je bilo na podlagi filogenetskih primerjav vseh dostopnih (delnih ali celotnih) nukleotidnih zaporedij genoma HPV v več neodvisnih raziskavah dokazano, da *in vivo* obstaja še več kot 250 možnih novih genotipov HPV. Večje število novoodkritih HPV v zadnjih sedmih letih je posledica uporabe novih, od nukleotidnega zaporedja neodvisnih tehnik pomnoževanja in novih, pogosto rodovno-navzkrižnih širokospektralnih oligonukleotidnih začetnikov, ki omogočajo pomnoževanje širšega spektra HPV in/ali metode globokega sekvenciranja. Omenjene molekularne metode in druge tehnike za identifikacijo in opredeljevanje novoodkritih genotipov HPV kot sta verižna reakcija s polimerazo (angl. *polymerase chain reaction*, PCR) in metoda krožnega pomnoževanja (angl. *rolling-circle amplification*, RCA) smo podrobneje opisali v nedavno objavljenem preglednem članku (3). V članku smo skupaj z raziskovalci iz Švedske dodatno predstavili še kratek pregled novih genotipov HPV, ki so bili odkriti v Sloveniji in na Švedskem (3). V Sloveniji smo odkrili in dokončno opredelili deset uradno priznanih genotipov HPV: HPV-120, HPV-125, HPV-150, HPV-151, HPV-159, HPV-174, HPV-179, HPV-184, HPV-199 in HPV-2014. V obdobju 2012–2015 smo v znanstvenih revijah objavili podatke za sedem: HPV-120, HPV-159, HPV-174, HPV-179, HPV-184, HPV-199 in HPV-204 (4–9). Delno smo opredelili tudi več kot 35 kandidatnih izolatov za nove HPV-genotipe. Delna nukleotidna

zaporedja omenjenih genotipov HPV smo odkrili z uporabo PCR in različnih širokospektralnih oligonukleotidnih začetnikov. Temu je sledilo pomnoževanje in kloniranje celotnih virusnih genomov in njihova genetska oziroma filogenetska opredelitev. Genotip HPV-120, ki se filogenetsko uvršča v rod *Betapapillomavirus* (β -PV) v vrsto β 2 (najbližji sorodnik je HPV-23), je naša raziskovalna skupina odkrila v brisu zadnjičnega kanala, sočasno z raziskovalci v ZDA, ki so ta genotip odkrili v izpirku ustne votline (4). V nadaljevanju skupne raziskave smo z uporabo HPV-120-tipsko značilne PCR v realnem času (angl. *real time PCR*, RT-PCR) HPV-120 dokazali v večjem številu vzorcev ustne votline, zadnjika, anogenitalnih bradavic in dlačnih mešičkov obrvi, s čimer smo potrdili njegov dvojni tkivni tropizem. Z molekularno analizo gena L1 smo v nadaljevanju dokazali številne podtipske različice tega virusa, ki so tvorile dve možni genetski liniji (4). Genotip HPV-159 smo, podobno kot HPV-120, odkrili v brisu zadnjičnega kanala (5). Filogenetsko ga uvrščamo med β -PV, v vrsto β 2, njegov najbližji sorodnik pa je HPV-9. Genotip HPV-174 smo odkrili v tkivnem vzorcu ploščatoceličnega karcinoma (angl. *squamous cell carcinoma*, SCC) kože, ki je vseboval še HPV-9 in HPV-150 (6). Tudi ta genotip uvrščamo med β -PV oziroma v vrsto β 2, njegov najbližji sorodnik pa je HPV-145. Vloga HPV-174 pri nastanku raka kože za zdaj ostaja neznana (6). Pri 64-letnemu imunsko oslabelemu moškemu smo v dveh različnih tkivnih vzorcih kožnih bradavic odkrili dva nova genotipa, ki smo ju kasneje tudi etiolško povezali z nastankom posameznih bradavic. Genotip HPV-179 in HPV-184 filogenetsko uvrščamo v rod *Gammapapillomavirus* (γ -PV), HPV-179 v vrsto γ 15 in HPV-184 v vrsto γ 25 (7). Genotip HPV-199 smo izolirali iz brisa nosnega dela žrela in brisa analnega kanala, izkazuje dvojni tkivni tropizem in ga filogenetsko uvrščamo v rod γ -PV, v vrsto γ 25 (9). Genotip HPV-204 smo odkrili v analnem brisu 36-letnega moškega s HPV-53 pozitivnimi analnimi bradavicami. Novoodkriti genotip je šele tretji opredeljeni predstavnik rodu μ -PV (8).

Vzporedno z naraščanjem števila novih HPV se veča tudi število novoodkritih živalskih papilomavirusov (angl. *Papillomavirus*, PV). Po podatkih zadnjega preglednega članka je bilo popolnoma opredeljenih 131 PV pri 66 različnih živalskih vrstah, ki se taksonomsko razvrščajo v 36 PV-rodov (3). Odkrivanje in potrjevanje novih živalskih PV naj bi spremljali v Referenčnem centru za živalske papilomaviruse (angl. *Animal Papillomavirus Reference Center*) v New Yorku (ZDA), ustanovljenem leta 2010, vendar center še vedno ni polno zaživel. Vsak novi genotip živalskih PV je označen z okrajšavo rodu in vrsto živali, pri kateri je bil osamljen ter z zaporedno številko osamitve (npr. kratici FdPV1

in FdPV2 označujeta PV, odkrita pri domači mački *Felis domesticus*).

V nedavni raziskavi smo s pomočjo novih širokospektralnih oligonukleotidnih začetnikov za HPV in posebne metode vgnezdene PCR (angl. *single tube nested 'hanging droplet' PCR*) odkrili prvi PV *Phodopus sungorus papillomavirus type 1* (PsvPV1), katerega naravni gostitelj je sibirski hrček (*Phodopus sungorus*). Novi živalski virus, ki izkazuje vse značilnosti organizacije genoma PV, smo uvrstili v rod *Pipapillomavirus*, kamor trenutno uvrščamo še šest PV, ki so bili osamljeni pri različnih glodavcih, vključujoč sirijskega hrčka, različne vrste miši in norveško podgano. PsvPV1 je pričakovano najbolj soroden MaPV1 (*Mesocricetus auratus Papillomavirus Type 1*), ki je bil osamljen iz ustne votline sirijskega hrčka (*Mesocricetus auratus*) (10).

Genetska raznolikost izbranih genotipov HPV

HPV so eden redkih primerov v humani virologiji, ko genotipe virusa lahko povežemo z določeno boleznijo. Genotipi HPV kažejo tkivno specifičnost in povezanost z razvojem značilnih bolezenskih sprememb v tarčnem epitelu. Ker se bolezen razvije le pri manjšini oseb, okuženih z določenim genotipom HPV, se je izoblikovala domneva, da znotraj posameznega genotipa HPV obstajajo podtipske različice, ki bi lahko prispevale k večji ali manjši patogenosti virusa. Patogenetska različnost podtipskih različic HPV naj bi izvirala iz genetskih sprememb v kodirajočih in/ali nekodirajočih oziroma uravnalnih področjih genoma HPV.

V sodelovanju z raziskovalci iz Univerze Alberta Einsteina (New York, ZDA) smo na podlagi filogenetske analize in izračuna maksimalnih razlik parov nukleotidnih zaporedij med 43 celotnimi genomi HPV-6 in 32 celotnimi genomi HPV-11 predlagali kriterij za določevanje genetskih linij HPV-6/-11 (1 % odstopanje v celotnem genomu od ostalih podtipskih različic istega genotipa HPV) in genetskih podlinij (0,5–1,0 % odstopanje). Po opisanem predlogu imenujemo skupino podtipskih različic HPV, ki vključujejo referenčno različico, linija A in njene podlinije A1, A2 itd. Skupine podtipskih različic, ki ne vključujejo referenčne različice HPV, imenujemo po abecednem vrstnem redu (linija B, C itd.). Podtipske različice HPV-6 smo uvrstili v dve genetski liniji: A in B ter tri podlinije: B1, B2 in B3, medtem ko smo različice HPV-11 uvrstili v dve podliniji: A1 in A2. Postavili smo tudi sistem za poenoteno številčenje nukleotidnih mest v genomskih zaporedjih genotipov HPV iz rodu *Alphapapillomavirus* (α -PV) (11).

V letu 2014 smo izvedli raziskavo, v kateri smo na podlagi analize celotnih genomov kot prvi raz-

iskali svetovno genomsko raznolikost genotipa HPV-6. V raziskavo smo vključili 530 HPV-6-pozitivnih vzorcev, pridobljenih iz 15 držav iz šestih celin (Evropa, Azija, Severna in Južna Amerika, Avstralija in Afrika). HPV-6-pozitivne vzorce smo pridobili iz različnih anatomskih mest okužbe (anogenitalnih bradavic, papilomov grla in brisov materničnega vratu). Izmed 530 vzorcev smo 492 opredelili nukleotidna zaporedja v genomskih področjih: E5a, E5b, L1 in LCR ter najbolj raznolikim različicam določili celotno nukleotidno zaporedje. Z omenjeno raziskavo smo v gensko banko GenBank prispevali največje število celotnih genomov HPV-6 do sedaj, 130 od 190. Podtipe različice HPV-6 smo filogenetsko uvrstili v genetski liniji A in B ter pet podlinij B1–B5. Z geografsko in klinično povezavo med (pod)linijami HPV-6 smo pokazali, da so različice iz linije B prevladovale globalno, v Aziji različice iz linije A in v Afriki ter Severni in Južni Ameriki različice iz podlinije B3. Različice B3 so bile bolj pogoste pri ženskah in različice B1 in B3 v anogenitalnih okužbah (12).

V naslednji raziskavi, v kateri smo nadaljevali naše delo na področju genetske raznolikosti klinično pomembnih nizkorizičnih genotipov HPV (angl. *low-risk HPV*, LR-HPV), smo opredelili genomsko področja L1, LCR in E6 14 izolatov HPV-40, 49 izolatov HPV-42, 10 izolatov HPV-43 in 35 izolatov HPV-44 (13). Po podatkih iz dosegljive literature je ta raziskava predstavljala prvo opredelitev podtipskih različic HPV-40, HPV-42 in HPV-43 doslej. Pri posameznemu genotipu HPV smo opisali številne različice genomskih področij L1, LCR in E6, opredeljene s številni zamenjavami, vstavki ali izpadi nukleotidov, ki so skupno sestavljale 9 podtipskih različic HPV-40, 30 podtipskih različic HPV-42, tri podtipe različice HPV-43 in 19 podtipskih različic HPV-44. Na osnovi molekularno-filogenetskih analiz združenega zaporedja L1, LCR in E6 smo prvič dokazali, da obstoječe podtipe različice HPV-42 in HPV-43 tvorijo filogenetsko drevo z dvema izrazito ločenima skupinama različic, ki so najverjetneje nastale v procesu evolucijskega ločevanja na dve samostojni taksonomski enoti oziroma dva nova genotipa HPV. Podoben fenomen smo v raziskavi potrdili tudi za HPV-44 (13).

Leta 2008 je bila odkrita nova, domnevno manj patogena različica HPV-16 z značilnim, 63 baznih parov velikim vstavkom v genu E1, ki evolucijsko pripada skupini različic HPV-16 E6-T350G. V raziskavi, v katero smo vključili 390 HPV-16-pozitivnih vzorcev, ki so bili osamljeni pri istemu številu žensk z normalno citologijo, cervikalnimi intraepitelijskimi neoplazijami stopnje 1–3 (angl. *cervical intraepithelial neoplasia* 1–3, CIN 1–CIN 3) in rakom materničnega vratu, smo želeli ugotoviti kolikšen de-

lež okužb s HPV-16 v Sloveniji dejansko povzroča različica z vstavkom v genu E1 HPV-16 E1. Različico HPV-16 E1, ki smo jo dokazovali s pomnoževanjem 146–210 baznih parov velikega dela gena E1 in sekvenciranjem 167 baznih parov velikega dela gena E6, smo dokazali v sedmih od 48 (14,6 %) vzorcev žensk z normalno citologijo, enem od 21 (4,8 %) vzorcev žensk s CIN 1, dveh od 20 (10,0 %) vzorcev žensk s CIN 2, devetih od 131 (6,9 %) vzorcev žensk s CIN 3 in 12 od 170 (7,1 %) vzorcev žensk z rakom materničnega vratu. Čeprav smo zaznali trend upadanja prevalece različice HPV-16 E1 z naraščanjem stopnje cervikalnih sprememb, razlike v njeni prevalenci med ženskami z normalno citologijo, različnimi predrakavimi spremembami ali rakom materničnega vratu niso bile statistično pomembne (14).

Diagnostika okužbe s HPV

Na povabilo Svetovne zdravstvene organizacije (angl. *World Health Organisation*, WHO) smo s priznanimi tujimi raziskovalci na področju HPV napisali dva pregledna članka, ki sta del obsežne HPV-monografije z naslovom »*Comprehensive Control of HPV Infections and Related Diseases*«, objavljene kot posebna izdaja revije *Vaccine* konec leta 2012. HPV-monografija 2012 še vedno predstavlja osnovni vir vseh najpomembnejših informacij na področju HPV in z njimi povezanih bolezni. V prvem članku smo naredili podroben pregled vseh komercialno dostopnih metod za dokazovanje okužbe z *a*-PV. Aprila 2012 smo s pregledom vseh pomembnejših podatkovnih baz ugotovili, da je na svetovnem tržišču vsaj 125 različnih komercialnih testov HPV in vsaj 84 njihovih različic (15). Do konca septembra 2015 se je to število že povišalo na 193 različnih testov HPV in 127 različic.

V sklopu HPV-monografije 2012 smo napisali tudi povzetek ključnih meta-analiz in preglednih člankov, ki so obravnavali uporabnost testiranja HPV za tri ključne klinične indikacije (16):

- triažo bolnic s citološko diagnozo ASC-US (angl. *atypical squamous cells of undetermined significance*) ali LSIL (angl. *low grade squamous intraepithelial lesion*),
- kontrolo uspešnosti zdravljenja sprememb CIN 2+ in
- primarno presejalno testiranje za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu.

Naši izsledki so pokazali, da je triaža žensk z diagnozo ASC-US s klinično validiranim testom HPV statistično značilno občutljivejša metoda za odkrivanje hudih predrakavih sprememb materničnega vratu in enako specifična metoda kot ponavljajoči

se brisi materničnega vratu. V triaži žensk z blago diskariotičnimi celicami se je klinično validiran test HPV izkazal za bolj občutljiv za odkrivanje hudih predrakavih sprememb materničnega vratu kot ponavljajoči se brisi materničnega vratu, vendar je imel znatno manjšo specifičnost. V nadaljevanju smo ugotovili, da je bilo HPV-testiranje statistično značilno občutljivejša in primerljivo specifična metoda za odkrivanje rezidualnega ali recidivnega CIN 2+ kot kontroliranje z brisom materničnega vratu. V primarnem presejalnem testiranju za raka materničnega vratu so klinično validirani testi HPV izkazali večjo občutljivost za odkrivanje CIN 2+ kot citologija toda nekoliko manjšo specifičnost. Slednjo lahko izboljšamo z refleksno citologijo in/ali refleksnim ali sočasnim določanjem HPV-16 in HPV-18 ali nekaterimi drugimi triažnimi testi (npr. imunohistokemično barvanje celične beljakovine p16^{INK4a} ali p16/Ki-67). Izsledki naše raziskave podpirajo uporabo testa HPV kot najbolj primerne metode za triažo žensk z atipičnimi ploščatimi celicami materničnega vratu, za spremljanje žensk po zdravljenju CIN 2+ in pri primarnem presejanju za raka materničnega vratu pri ženskah starejših od 30 let (16).

V letos objavljenem prispevku smo opozorili, da je potrebna previdnost pri interpretaciji rezultatov raziskav, ki z retrogradnim sledenjem spremljajo učinkovitost citologije in HPV testiranja pri presejalnih programih za raka materničnega vratu. Ob pristranskih izvedbah takšnih raziskav lahko zaradi neprimerne zasnovne močno precenimo občutljivost citologije (17).

Zaradi velikega odmeva HPV-monografije 2012 se je WHO odločila pripraviti tudi povzetek celotne monografije, ki je bil objavljen v vseh štirih t.i. regionalnih monografijah, objavljenih kot posebna izdaja revije *Vaccine* konec leta 2013. Ugotovili smo, da je bilo v letu 2008 med 12,7 milijoni novih primerov raka na svetu 4,8 % mogoče pripisati okužbi s HPV, incidenca in umrljivost pa je bila bistveno večja v državah v razvoju kot v razvitih državah. V zadnjih letih se je poznavanje naravnega poteka okužbe s HPV zelo izboljšalo, preizkušane in vpeljane so bile strategije za varno in učinkovito cepljenje proti okužbi s HPV, razvite so bile vedno bolj zanesljive molekularne diagnostične metode za odkrivanje in presejalno testiranje na raka materničnega vratu, svetovna ozaveščenost o HPV in o boleznih, povezanih z okužbo s HPV, se je občutno izboljšala. Hkrati s tem napredkom so se pojavili novi pereči izzivi: cena preprečevanja okužbe s HPV in zdravstvene obravnave, tehnične omejitve pri uvajanju preventivnih programov, družbeni in politični odpor do različnih možnosti preprečevanja okužb in zelo velike razlike v ekonomskih zmo-

žnostih in zdravstvenih sistemih v različnih državah. Preoblikovanje paradigme preprečevanja raka materničnega vratu in ostalih bolezni, povezanih s HPV, zahteva vključitev strateške kombinacije vsaj štirih pomembnih komponent: (i) rutinske uvedbe cepljenja proti HPV za ženske v vseh državah, (ii) povečanja in poenostavitve obstoječih programov presejanja z uporabo novih tehnologij, (iii) povečanja in prilagoditve presejalnih programov za izvajanje v državah v razvoju in (iv) obravnave širšega spektra rakov in ostalih bolezni, ki jih je možno preprečiti s cepljenjem proti HPV pri ženskah in moških (18).

RealTime High Risk HPV (RealTime, Abbott Molecular, Des Plaines, IL ZDA) je test HPV, ki temelji na metodi RT-PCR in je sposoben ločiti med okužbo s HPV-16, HPV-18 in 12 HR-HPV (HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-39, HPV-45, HPV-51, HPV-52, HPV-56, HPV-58, HPV-59, HPV-66 in HPV-68) (19–22). Nemški raziskovalci so v sodelovanju z našim laboratorijem primerjali analitično in klinično občutljivost in specifičnost testa RealTime s testom hc2 pri 545 ženskah, ki so bile napotene na nadaljnjo kolposkopsko obravnavo. Raziskava je pokazala primerljive klinične in analitične rezultate med obema testoma, z izjemo višje analitične specifičnosti testa RealTime v primerjavi s HC2 (21). V nizozemski raziskavi, izvedeni v sodelovanju z našim laboratorijem, so neodvisno potrdili, da RealTime izpolnjuje vse kriterije mednarodnih priporočil za presejalni test za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu (klinično občutljivost, klinično specifičnost in znotraj- in med-laboratorijsko ponovljivost) (20). V pregledu literature, ki je zajemala vse objave analitičnih in kliničnih evalvacij testa RealTime med leti 2009 in 2013, smo ugotovili, da ima test RealTime zelo visoko klinično občutljivost za detekcijo CIN 2+ in CIN 3+ in primerljivo klinično specifičnost s testom HC2. Glede na objavljene rezultate lahko zaključimo, da se test RealTime lahko uporablja v klinični praksi kot validiran triažni test HPV za nadaljnjo obravnavo žensk s nejasnim oziroma mejnim citološkim izvidom ter kot presejalni test za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu (19).

V raziskavi, izvedeni leta 2012, smo primerjali učinkovitost testa RealTime z učinkovitostjo diagnostičnega kompleta INNO-LiPA HPV Genotyping Extra (INNO-LiPA, Fujirebio, Malvern, PA, ZDA) za dokazovanje in identifikacijo HPV v 60 arhivskih tkivnih vzorcih karcinoma ustne votline in ustnega dela žrela, fiksiranih v formalinu. Z obema metodama smo HPV DNA oziroma HPV-16 dokazali v petih (8,3 %) primerih, s čimer smo dokazali, da je RealTime v kombinaciji s kompletom QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Nemčija) hitra, zanesljiva, občutlji-

va in specifična metoda za dokazovanje in delno genotipizacijo tarčnih genotipov HPV v arhivskih tkivnih vzorcih raka glave in vratu (22).

Najbolj pogosto uporabljan test za genotipizacijo HPV, Linear Array HPV Genotyping test (Linear Array, Roche Molecular Diagnostics, Branchburg, NJ, ZDA) zazna prisotnost 37 genotipov HPV, med drugimi tudi vseh 12 HR-HPV. Zaradi navzkrižno reaktivne HPV-33/35/52/58 lovke v vzorcih, kjer dokažemo prisotnost HPV-33, HPV-35 in/ali HPV-58, ne moremo potrditi okužbe s HPV-52. Z uporabo HPV-52 tipsko-značilnega RT-PCR smo dokazali, da ima Linear Array izjemno visoko analitično občutljivost (100 %) za dokazovanje okužbe s HPV-52 v vzorcih, kjer ni dokazane okužbe s HPV-33, HPV-35 in/ali HPV-58, vendar je dodatno testiranje nujno pri vzorcih, kjer dokažemo sočasno okužbo s HPV-33, HPV-35 ali HPV-58 (23).

V nedavno objavljenem preglednem članku smo opredelili, kateri testi HPV, ki se uporabljajo za dokazovanje visokorizičnih genotipov, izpolnjujejo mednarodne kriterije za uporabo v primarnem presejalnem testiranju za raka materničnega vratu. Med teste HPV, ki izpolnjujejo vse kriterije za klinično validacijo lahko uvrstimo Hybrid Capture 2 (hc2) HPV DNA Test (Qiagen Gaithersburg, Inc., MD, ZDA), EIA kit HPV GP HR (Diassay, Rijswijk, Nizozemska), RealTime High Risk HPV test (Abbott Molecular, Des Plaines, IL), cobas 4800 HPV Test (Roche Molecular Systems Inc., Alameda, CA, ZDA), PapilloCheck High-risk Test (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Nemčija), BD Onclarity HPV Assay (BD Diagnostics, Sparks, MD), HPV-Risk assay (Self-Screen BV, Amsterdam, Nizozemska) in APTIMA HPV assay (Hologic, Madison, WI), ko bodo na voljo podatki z vsaj 5 letnim sledenjem (24).

Presečna raziskava »Opozorilno epidemiološko spremljanje okužb s HPV v priložnostnem vzorcu žensk, starih od 20 do 64 let«

V presečno raziskavo »Opozorilno epidemiološko spremljanje okužb s HPV v priložnostnem vzorcu žensk, starih od 20 do 64 let,« ki je potekala med decembrom 2009 in avgustom 2010, je bilo vključenih več kot 4.400 žensk, ki so v 16 izbranih ginekoloških ambulantah po vsej Sloveniji prišle na ginekološki pregled v okviru nacionalnega presejalnega programa za raka materničnega vratu (25, 26). Ginekologi so odvzeli bris materničnega vratu za citološko preiskavo in bris za testiranje na HR-HPV s testom hc2 in RealTime. Prevalenca okužb z vsaj enim od 14 HR-HPV je bila 12,9 %. Prevalenca okužb z HR-HPV je bila najvišja v starostni skupini 20–24 let in se je zniževala s starostjo in najnižja med ženskami z normalnim izvidom citološke pre-

iskave brisa materničnega vratu in se je zviševala s stopnjo cervikalne patologije. Najbolj pogosta je bila okužba s HPV-16 (3,5 %), ki ji je sledila okužba s HPV-31 (2,6 %), HPV-51 (1,8 %) in HPV-52 (1,8 %) (25).

Naključno izbranih 1.000 brisov materničnega vratu je bilo dodatno testiranih na prisotnost 37 genotipov HPV s testom Linear Array v namen določitve prevalence 25 ne-visokorizičnih genotipov HPV. Prevalenca okužbe s temi 25 genotipi HPV je bila 10,0 %, brez sočasne okužbe s HR-HPV pa 4,0 %. Najbolj pogost genotip je bil HPV-53 (2,0 %), ki so mu sledili HPV-54 (1,7 %), HPV-42 (1,6 %) in HPV-89 (1,6 %) (26).

Pri 3.259 ženskah, ki so sodelovale v presečni raziskavi, smo poleg brisa materničnega vratu, ki smo ga testirali na HPV DNA, pridobili tudi serumski vzorec. S testiranjem izbranih genotip-specifičnih anti-HPV protiteles smo ocenili seroprevalenco 11 HR-HPV in 4 LR-HPV in sicer HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-39, HPV-45, HPV-52, HPV-56, HPV-58, HPV-59, HPV-68 in HPV-73. Kumulativna seropozitivnost na enega izmed 15 testiranih genotipov HPV je bila 56 %, na enega od 11 HR-HPV 59,2 % in na enega od 4 LR-HPV 33,1 %. Protitelesa, usmerjena proti kate-remkoli od štirih genotipov HPV, ki so vključeni v štirivalentno cepivo proti HPV, so bila prisotna pri 40,8 % žensk. Seropozitivnost za posamezne cepilne genotipe HPV je bila: HPV-16 (25,2 %), HPV-18 (9,4 %), HPV-6 (19,1 %) in HPV-11 (5,8 %). Starostno-specifična seropozitivnost je bila najvišja pri ženskah, starih 30–39 let (29,6 %) in je upadala s starostjo (14 % pri ženskah, starih 60–64 let) (27). Istočasno s to raziskavo smo opisali tudi validacijo uporabljene serološke metode, ki temelji na tehnologiji Luminex, pri kateri se HPV-specifična protitelesa iz bolnikovega seruma vežejo na HPV-specifične-virusom-podobne delce. Validacija serološke metode je temeljila na primerjavi prisotnosti DNA 15 izbranih genotipov HPV v brisih materničnega vratu in prisotnosti HPV-specifičnih protiteles v serumu. Statistično pomembno povezavo med prisotnostjo anti-HPV genotip-specifičnih protiteles in prisotnostjo HPV DNA smo dokazali pri 13 genotipih HPV. Statistična povezava je bila močnejša pri ženskah, ki so bile okužene samo z enim genotipom HPV, v primerjavi z ženskami, okuženimi z več genotipi HPV (28).

V podraziskavi, ki je vključevala 195 žensk iz osnovne presečne raziskave, okužba s HR-HPV ni imela vpliva na število ali odstotek zrelih jajčnih celic, odstotek oplojenih jajčnih celic, kakovost zarodka ali na stopnjo zanositve in tako ni bila povezana z uspehom postopkov zunajtelesne oploditve (29).

Breme in preprečevanje s HPV povezanih novotvorb v državah Vzhodne in Srednje Evrope ter Srednje Azije

Na povabilo WHO smo koordinirali nastanek obsežne regionalne HPV-monografije z naslovom »*Comprehensive Control of HPV Infections and Related Diseases in the Central and Eastern Europe and Central Asia Region*,« objavljene kot posebna izdaja revije *Vaccine* konec leta 2013. Monografija, ki vsebuje 6 člankov, je prvi in najpopolnejši pregled bremena in trenutnega stanja programov za preprečevanje s HPV povezanih novotvorb v državah Vzhodne in Srednje Evrope ter Srednje Azije (30–33). Podatki za izdelavo monografije so bili poleg natančnega pregleda objav (večinoma objave v lokalnih jezikih) pridobljeni tudi s pomočjo dveh podrobnih vprašalnikov, ki smo jih pripravili ter njihovo izpolnjevanje in analizo koordinirali v našem laboratoriju. Zaradi omejenega prostora v regionalni HPV-monografiji smo del pridobljenih rezultatov objavili tudi v reviji *Acta Dermatovenerologica APA* (34–37).

V Srednji in Vzhodni Evropi z visoko incidenco raka materničnega vratu izstopata predvsem Romunija in Makedonija pred Bolgarijo, Litvo in Srbijo, v Srednji Aziji pa Kirgizistan, Kazahstan in Armenija (33, 38). Visoko breme raka materničnega vratu še poslabšuje pomanjkanje učinkovitega presejanja in vedno višja umrljivost med mlajšimi ženskami. V nekaterih državah je opazen »efekt starostne kohorte«, kjer je tveganje za raka materničnega vratu povečano v zaporednih generacijah žensk, rojenih okrog let 1940–1950, kar je splošni pojav, ki kaže na spremembe spolnega vedenja v teh generacijah in povečano tveganje dolgotrajne okužbe s HPV (33). Možnosti za zmanjšanje bremena s HPV povezanih bolezni so odvisne od sredstev, ki so na razpolago. Zagotovo bi univerzalno cepljenje proti HPV z izboljšanjem presejanja bistveno zmanjšalo breme v teh dveh regijah Evrope in Azije (33, 38).

Objavljeni podatki o bremenu okužb s HPV, presejalnih programih za odkrivanje raka materničnega vratu in uvajanju cepljenja proti HPV v 16 državah Srednje in Vzhodne Evrope so zelo omejeni (31, 38). Analiza 28 najpomembnejših raziskav, narejenih na tkivnih vzorcih raka materničnega vratu, zadnjika in vulve v 16 državah Vzhodne in Srednje Evrope, je pokazala prisotnost HPV DNA v 86,6 % od 2.531 primerov raka materničnega vratu; 87,5 % HPV-pozitivnih rakov je vsebovalo HPV-16 in/ali HPV-18 (31, 37). Prevalenca HPV DNA pri raku zadnjika je bila 90,7 %, HPV-16 je bil prisoten v 86 %. Pri 164 primerih raka vulve je bila HPV DNA ugotovljena pri 32,9 %, delež HPV-16 pozitivnih rakov je znašal od 10,9 % do 27,5 % (37). Prevalenca HPV DNA v ra-

kah materničnega vratu, zadnjika in vulve in distribucija genotipov v Vzhodni in Srednji Evropi je bila primerljiva z ostalimi evropskimi regijami (31, 37). V Vzhodni in Srednji Evropi se oportunistično presejanje na raka materničnega vratu izvaja v devetih od 16 in organizirano presejanje v sedmih od 16 držav. Presejalni programi večinoma temeljijo na uporabi citologije, pregledanost žensk pa niha med nekaj odstotkov do 70 % (31). Breme raka materničnega vratu v državah Vzhodne in Srednje Evrope je praviloma višje v primerjavi z Zahodno in Severno Evropo, predvsem zaradi dolgoletne prakse oportunističnega presejanja, pa tudi zaradi močnega vpliva političnih in ekonomskih sprememb v obdobju prehoda iz komunizma (36). Dober primer vpliva teh sprememb je Latvija, kjer je bilo presejalno testiranje na raka materničnega vratu od začetka 60-ih let prejšnjega stoletja pomemben del preventivne dejavnosti s posledično pomembnim znižanjem incidence do leta 1989, vendar je bilo po letu 1991 prekinjeno. Po ponovni uvedbi presejalnega testiranja, ki je ostalo oportunistično, se je Latvija morala soočiti s številnimi problemi, ki so vplivali na nizko stopnjo presejanja tarčne populacije žensk, in šele uvedba organiziranega presejalnega testiranja leta 2009 je povzročila spremembo v trendu ter spodbudne rezultate (34). Večina držav v regiji se še vedno bori s težavami, ki ovirajo uspešno uvedbo programa, spodbudno dejstvo pa je, da se tudi države, ki so do zdaj imele le oportunistični program presejanja, pospešeno pripravljajo na prenovo programov, ki bodo zagotavljali organizirano nacionalno presejanje na raka materničnega vratu (36).

Pregled trenutnega stanja uvedbe cepljenja proti HPV v 16 državah Vzhodne in Srednje Evrope je pokazal, da je vsaj eno izmed obeh cepiv, ki sta trenutno na tržišču, registrirano v vseh državah z izjemo Črne Gore. Do sedaj je le šest držav (Bolgarija, Češka, Latvija, Romunija, Slovenija in Makedonija) cepivo proti HPV uvedlo tudi v nacionalni program cepljenja in zagotovilo brezplačno rutinsko cepljenje tarčne populacije. Glavno oviro za uvedbo cepiva proti HPV v nacionalni program cepljenja pri ostalih 10 državah predstavlja predvsem visoka cena in negativno mnenje širše javnosti (31, 35). Cepljenje moških trenutno ni vključeno v nacionalni program cepljenja v nobeni izmed 16-tih držav v regiji (35).

Podatki o bremenu s HPV povezanih okužb v Rusiji, zahodnih državah nekdanje Sovjetske zveze, Kavkaški regiji in Centralni Aziji so zelo omejeni, incidenca in umrljivost zaradi raka materničnega vratu pa sta v tej regiji višji kot v večini zahodnoevropskih držav. Ocenjena prevalenca okužb s HPV pri ženskah z normalno citologijo na podlagi zelo

omejenega števila raziskav je znašala od 0 % do 48 %, pri ženskah s predrakavimi spremembami višje stopnje od 77,2 % do 100 % in v rakah materničnega vratu od 89,9 % do 100 %. Programi presejanja so dokaj neuspešni zaradi oportunističnega značaja, problemi z odzivom žensk in pomanjkanja zanesljive citologije s centralnim registrom. Cepivo proti HPV je registrirano v desetih od 12 držav v regiji, vendar nikjer ni zares implementirano, predvsem zaradi visoke cene, slabe dostopnosti in pomanjkanja ozaveščenosti tako širše javnosti kot tudi zdravstvenih delavcev (32).

Na osnovi pridobljenih podatkov smo pripravili tudi prva uradna priporočila za preprečevanje raka materničnega vratu za države Vzhodne in Srednje Evrope ter Srednje Azije. Zaključili smo, da je potrebno takojšnje ukrepanje, ki bo vključevalo neprekinjene, usklajene in stopenjske programe preprečevanja raka materničnega vratu s kombiniranim pristopom cepljenja proti HPV (primarna preventiva) in presejanja na raka materničnega vratu (sekundarna preventiva). Priporočene so tri različne strategije preprečevanja raka materničnega vratu za države Vzhodne in Srednje Evrope ter Srednje Azije, katerih uvajanje je odvisno od obstoječih možnosti in trenutnega stanja v posameznih državah (30):

- Države z organiziranim presejalnim programom si morajo prizadevati za povečanje preglednosti žensk, ki se ne udeležujejo presejanja, za uvedbo testiranja na HPV v obstoječe programe in uvedbo cepljenja proti HPV v nacionalni program cepljenja.
- Države z oportunističnim programom z dobro delujočo mrežo citoloških laboratorijev naj poskušajo postopno spremeniti trenutni program v organizirano presejanje bodisi s testiranjem na HPV ali s citologijo in si hkrati prizadevati za uvedbo cepljenja proti HPV v nacionalni program.
- Države z nedelujočim oportunističnim presejanjem se morajo zavedati, da je uvedba presejalnega programa s citologijo lahko predraga ali celo nedosegljiva zaradi pomanjkanja znanja, usposobljenega kadra, infrastrukture in nadzora kvalitete, zato se v teh državah kot najprimernejša strategija priporoča uvedba cepljenja proti HPV v nacionalni program cepljenja in *de novo* uvedba presejanja s testiranjem na HPV v podaljšanih časovnih intervalih.

Zaradi odmevnosti regionalne HPV-monografije smo bili povabljeni k pisanju dveh preglednih člankov in sicer o bremenu in preprečevanju raka materničnega vratu v Evropi ter cepljenju proti HPV (39, 40). Ugotovili smo, da kljub stabilnemu trendu incidence rak materničnega vratu ostaja

pomemben javnozdravstveni problem v celi Evropi. Incidenčne stopnje se med evropskimi regijami pomembno razlikujejo in so najnižje v Zahodni Evropi, kjer so preventivni programi bistveno boljše razviti, medtem ko so incidenčne in umrljivostne stopnje v Vzhodni in Srednji Evropi bistveno višje in so tesno povezane z intenzivnostjo organiziranega presejanja (39). V evropskih državah z visoko precepljenostjo tarčne populacije s cepivom proti HPV se že kažejo prvi učinki v obliki zmanjšanja prevalece tarčnih genotipov HPV in tudi bolezni, povezanih z okužbo s HPV (40).

S presejanjem in cepljenjem proti HPV imamo izjemno priložnost, znatno zmanjšati pojavnosti raka materničnega vratu, vendar je učinkovitost pogojena z vzpostavitvijo organiziranih presejalnih programov in cepljenjem večjih generacij žensk. Letos smo v ta namen izdali razširjenja priporočila za cepljenje proti HPV, kjer predlagamo, da se cepi vse ženske do starosti 30. let in v nekaterih državah tudi starejše ženske (41). Dodatno bi vsem ženskam po 30. letu omogočili vsaj en presejalni test na HPV. Takšen kombiniran pristop bi bil zlasti primeren v državah Srednje in Vzhodne Evrope, Latinske Amerike, Azije in nekatere delih Afrike (41). Predlagana razširitev programa cepljenja bi lahko pripomogla k opaznemu upadu incidence s HPV povezanih novotvorb (41). Trenutno je rak materničnega vratu eden izmed redkih malignih obolenj, kjer bi z učinkovitim presejanjem in cepljenjem lahko drastično zmanjšali incidenco in umrljivost, če ne celo dosegli eradikacije bolezni (42).

HPV in benigni in maligni tumorji v anogenitalnem področju

Profilaktično štirivalentno cepivo, ki ščiti pred okužbo z genotipi HPV-6, HPV-11, HPV-16 in HPV-18, se je v svetu že izkazalo za učinkovito pri nadzoru širjenja okužb in bolezni, povezanih s tarčnimi genotipi. Štirivalentno cepivo HPV je bilo v Sloveniji uvedeno brez predhodnih zanesljivih podatkov o prevalenci HPV in razporeditvi genotipov HPV v malignih in benignih tumorjih (razen pri raku materničnega vratu) pred uvedbo cepljenja, na podlagi katerih bi lahko ocenili učinek cepljenja s štirivalentnim cepivom.

V raziskavi, opravljeni na 422 histološko potrjenih tkivnih vzorcev anogenitalnih bradavic, odvzetih 315 imunokompetentim bolnikom obeh spolov, smo DNA HPV dokazali pri 306 izmed 315 (97,1 %) bolnikov z anogenitalnimi bradavicami, od tega sta bila HPV-6 in/ali HPV-11 prisotna pri 92,4 % bolnikov, kar nakazuje, da bi nastanek večine teh tumorjev lahko preprečili s profilaktičnim štirivalentnim HPV cepivom. Prevalenca HPV-6 se v anogenitalnih

bradavicah med spoloma statistično ni razlikovala, nasprotno je bil HPV-11 trikrat pogostejši pri moških z anogenitalnimi bradavicami. Več bradavic sočasno prisotnih na različnih anatomskih mestih smo našli pri 90 izmed 315 (29 %) bolnikov z anogenitalnimi bradavicami. Pri vseh 90 bolnikih smo v vseh bradavicah posameznega bolnika dokazali prisotnost istega genotipa HPV (43).

V raziskavi, ki je sledila, smo na 45 izolatih HPV-6, osamljenih iz svežih tkivnih vzorcev anogenitalnih bradavic, odvzetih 18 naključno izbranim bolnikom s HPV-6 povzročeni sočasni bradavicami, s sekvenčno analizo štirih genomskih področij HPV-6 (L1, E5a, E5b in LCR) dodatno potrdili našo domnevo, da je nastanek multiplih bradavic pri posameznem bolniku posledica okužbe z eno samo genomsko različico HPV-6 in ne posledica okužbe z več različicami istega genotipa (44).

V mednarodni raziskavi, ki je vključevala tkivne vzorce iz 24 držav, in v kateri je sodeloval tudi naš laboratorij, smo med 43 histološko potrjenimi intraepitelijskimi neoplazijami zadnjika stopnje 2 in 3 (angl. *anal intraepithelial neoplasia*, AIN) dokazali prisotnost HPV v 95,3 % ter med 496 vzorci raka zadnjika v 88,3 %. Najbolj pogosto zaznan genotip HPV, tako v AIN 2 oziroma AIN 3 kot v raku zadnjika je bil HPV-16, ki je bil dokazan v 75,4 % in 80,7 % vzorcev, v invazivnim raku zadnjika mu je sledil HPV-18 (3,6 %). V pod-vzorcu 116 rakov zadnjika smo dokazali tudi povečano izražanje p16^{INK4A} v 95 % vseh HPV pozitivnih rakov, kar kaže na zelo podobno patogenetsko povezavo med okužbo s HPV in rakom zadnjika kot z rakom materničnega vratu (45).

V raziskavi, objavljeni leta 2011, v katero je bilo vključenih 21 vzorcev raka zadnjika, odvzetih istemu številu bolnikov iz Slovenije, smo prisotnost HPV DNA dokazali v vseh 21 preiskanih vzorcih. Pričakovano je bil najpogosteje najden genotip HPV-16 (v 19 izmed 21 vzorcev) (46).

V Sloveniji mikroinvazivni SCC predstavlja pomemben delež novoodkritih rakov materničnega vratu. V nedavno objavljeni raziskavi so želeli ugotoviti zanesljivost histopatološke ocene mikroinvazivnega SCC pri bolnicah, diagnosticiranih v naši državi v obdobju let od 2001 do 2007. Za ponoven histopatološki pregled je bilo primernih 250 primarnih biopsij, od tega je bilo 73,6 % ponovno ocenjenih kot mikroinvazivni SCC z izrazito prevladujočim FIGO-stadijem IA1 in velikim deležem zgodnje stromalne invazije znotraj tega stadija. Avtorji so zaključili, da je ponovni pregled biopsij pokazal znaten delež precenjenih diagnoz, najpogostejša histopatološka sprememba v precenjenih vzorcih pa je bil ob-

sežen CIN 3 z vraščanjem v kripte endocervikalnih žlez (47).

Vpliv HPV na lastnosti semenske tekočine pri neplodni populaciji še ni dokončno opredeljen. V nedavni raziskavi smo želeli določiti prevalenco HPV v parnih vzorcih: brisih zunanega spolovila in vzorcih semenske tekočine, odvzetih 340 slovenskim moškim iz neplodnih parov ter opredeliti ali okužba s HPV vpliva na lastnosti semenske tekočine. Prisotnost HPV DNA je bila dokazana v 37,1 % brisov zunanega spolovila in 13,6 % vzorcev semenske tekočine, z visoko skladnostjo HPV genotipov prisotnih na obeh mestih vzorčenja. Najpogosteje dokazana genotipa v vzorcih zunanega spolovila sta bila HPV-CP6108 in HPV-84, v vzorcih semenske tekočine pa HPV-53 in HPV-CP6108. Prevalenca HPV v semenski tekočini z normalnimi in patološkimi lastnostmi se ni pomembneje razlikovala, prav tako okužba s HPV ni vplivala na kakovost semenske tekočine, zato sklepamo, da okužba s HPV ne vpliva bistveno na zmanjšanje plodnosti moških (48).

Ostale raziskave na področju HPV

Od novembra 2011 smo slovenski raziskovalci objavili 11 raziskav na temo okužb s HPV v povezavi z različnimi benignimi in malignimi tumorji glave in vratu. Največ raziskav je proučevalo pomen okužbe z nizkorizičnimi genotipi HPV v nastanku papilomov grla ter njihovim preprečevanjem in zdravljenjem (43, 49–58).

β -PV so predvsem pri imunsko oslabilih osebah povezani z nastankom predrakavih sprememb in raka kože. V nedavni raziskavi smo dokazali, da je 65,2% moških, ki imajo spolne odnose z moškimi, okuženih z vsaj enim genotipom β -PV (59). V raziskavi, objavljeni konec leta 2011, smo pokazali, da so β -PV neenakomerno razporejeni v obrveh in da celo vzorci, v katerih je združenih več dlačnih mešičkov, ne zagotavljajo popolne informacije o celotnem spektru genotipov HPV prisotnih v obrveh (60).

Slovenski raziskovalci so med drugim objavili tudi več člankov iz področja bazičnih raziskav, kjer so preučevali uravnavanje izražanja virusnih genov, vstop in prenos virusa v jedro celice ter vlogo različnih beljakovin v naravnem poteku okužbe (61–64).

Osnovni koncept diagnostike okužbe s HPV

HPV dokazujemo skorajda 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 uporabo poliklonskih protiteles z imunohistokemično metodo, vendar se zaradi nizke občutljivosti in nezmožnosti določanja genotipa HPV te metode ne uporabljajo v rutinski diagnostiki okužb s HPV.

HPV-testiranje se v številnih državah, vključno s Slovenijo, rutinsko uporablja za boljše prepoznavanje žensk z večjim tveganjem za rak materničnega vratu. V Sloveniji se triažni test HPV (hc2) rutinsko uporablja od leta 2010 kot pomoč pri odločitvi, ali ženska potrebuje kolposkopski pregled ali ne. Indikacije za uporabo triažnega testa HPV pri ženskah 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 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. V nadaljevanju bomo le na kratko predstavili osnovni koncept HPV-testiranja v primerjavi z drugimi mikrobiološkimi testi, ki jih uporabljamo v medicini.

Smernice, ki narekujejo uporabo testov HPV, temeljijo izključno na uporabi klinično preverjenih testov. Kljub zelo velikemu številu HPV testov, smo po nedavnem natančnem pregledu objav v medicinskih revijah ugotovili, da le zelo omejeno število testov HPV na tržišču (manj kot desetina) zadovoljuje minimalnim kriterijem za varno uporabo v klinične namene za vsaj eno od dogovorjenih kliničnih indikacij. Poleg tega za več kot 65 % testov HPV, ki so trenutno komercialno dostopni, kljub obsežnemu pregledu literature, nismo našli niti ene same objave o evalvaciji 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 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.

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 uvedbo novih komercialno dostopnih testov HPV, so nedavno 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. Mednarodna priporočila temeljijo na tem, da morajo testi HPV izpolnjevati vse dogovorjene standarde za klinično občutljivost, klinično specifičnost in znotraj- in med- laboratorijsko ponovljivost, medtem ko se lahko razlikujejo glede na tehnologijo testiranja, stopnjo avtomatizacije, materialne stroške testiranja in sposobnost analize različno velikega števila vzorcev.

HPV-testiranje za boljše prepoznavanje žensk z večjim tveganjem za rak 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 čimer narašča število nepotrebnih kolposkopij in biopsij, slabo korelacijo testa HPV s histologijo, nepotrebno zdravljenje in posledično v zdravnikovo nezaupanje pozitivnim rezultatom testa HPV.

Druga posebnost testov HPV, v primerjavi z drugimi mikrobiološkimi testi, je ta, da je za boljše prepoznavanje žensk z večjim tveganjem za rak materničnega vratu, potrebno uravnovesiti in zmanjšati 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 genotipov HPV, 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 občutljivosti. Prav tako je potrebno imeti v mislih, da ne glede na najvišjo možno analitično občutljivost testa HPV, s katerim izvedemo presejalno testiranje na rak materničnega vratu, negativni izvid ni nikoli popolno zagotovilo za odsotnost bolezni, zaradi mnogih drugih od testa HPV neodvisnih dejavnikov, kot so npr. nekvalitetno odvzet

bris, za bris nedostopna sprememba, zamenjan vzorec, neprimeren transport vzorca, prisotnost bioloških in nebioloških zaviralcev v vzorcu, napaka izvajalca testiranja, zamenjava izvida, neprimerno razumevanje rezultata testa.

Glavni cilji za nadaljnje izboljšave testov HPV so avtomatizacija, boljša klinična občutljivost in višja klinična specifičnost. Raziskave razumevanja mehanizmov patogeneze napredovanja predrakavih sprememb do raka materničnega vratu, ostajajo prednostna naloga, saj bi lahko rezultati takšnih raziskav privedli k odkritju novih biomarkerjev za CIN 3/rak materničnega vratu, ki bi jih lahko uporabili kot nove tarče v obstoječih triažnih testih ali presejalnih programih.

Za razliko od uveljavljene uporabe testa HPV pri ženskah, trenutno vsa vodilna svetovna strokovna združenja odločno odsvetujejo uporabo testa HPV pri moških. Tako ameriški Center for Disease Control and Prevention (CDC) v svojih zadnjih smernicah iz leta 2015 nedvomno navaja, da se test HPV ne priporoča za testiranje moških in testiranje partnerjev HPV-pozitivnih žensk. Za razliko od žensk so namreč pri moških koristi testiranja HPV nejasne. Tudi če pri moškem dokažemo okužbo s HPV, ga ne moremo zdraviti, preden lezija ne postane klinično vidna in če sploh zahteva zdravljenje. To pomeni, da klinično pomembnih lezij pri moškem v naravnem poteku bolezni s testiranjem na HPV ne odkrijemo nič prej, kot bi jo tudi sicer. Tudi ni jasno, kako naj HPV-pozitivne moške brez klinično vidnih lezij spremljamo, še posebej, ker so okužbe s HPV tudi pri moških izjemno pogoste, a večinoma klinično nepomembne.

Literatura

- Poljak M. A review of 20 years of human papillomavirus research in Slovenia. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2011; 20 (3): 99–112.
- Poljak M, Kocjan BJ, Maver PJ, Seme K, Fujs Komloš K, Jelen MM, et al. Pregled raziskav človeških papilomavirusov v Sloveniji 2012–2014. *Med Razgl.* 2014; 53 (Suppl. 6): 183–199.
- Kocjan BJ, Bzhalava D, Forslund O, Dillner J, Poljak M. Molecular methods for identification and characterization of novel papillomaviruses. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21 (9): 808–16.
- Bottalico D, Chen Z, Kocjan BJ, Seme K, Poljak M, Burk RD. Characterization of human papillomavirus type 120: a novel betapapillomavirus with tropism for multiple anatomic niches. *J Gen Virol.* 2012; 93 (Pt 8): 1774–9.
- Kocjan BJ, Hošnjak L, Seme K, Poljak M. Complete genome sequence of a novel human betapapillomavirus HPV-159. *Genome Announc.* 2013; 1 (3): e00298–13.
- Kocjan BJ, Steyer A, Sagadin M, Hošnjak L, Poljak M. Novel human papillomavirus type 174 from a cutaneous squamous cell carcinoma. *Genome Announc.* 2013; 1 (4): e00445–13.
- Hošnjak L, Kocjan BJ, Pirš B, Seme K, Poljak M. Characterization of two novel gammapapillomaviruses, HPV179 and HPV184, isolated from common warts of a renal-transplant recipient. *PLoS One.* 2015; 10 (3): e0119154.
- Kocjan BJ, Šterbenc A, Hošnjak L, Chouhy D, Bolatti E, Giri AA, et al. Genome announcement: complete genome sequence of a novel Mupapillomavirus, HPV204. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2015; 24 (2): 21–3.
- Oštrbenk A, Kocjan BJ, Hošnjak L, Li J, Deng Q, Šterbenc A, et al. Identification of a Novel Human Papillomavirus, Type HPV199, Isolated from a Nasopharynx and Anal Canal, and Complete Genomic Characterization of Papillomavirus Species Gamma-12. *PLoS One.* 2015; 10 (9): e0138628.
- Kocjan BJ, Hošnjak L, Račnik J, Zdravec M, Poljak M. Complete genome sequence of Phodopus sungorus Papillomavirus Type 1 (PsPV1) isolated from a Siberian hamster - a novel member of the Pipapillomavirus genus. *Genome Announc.* 2014; 2 (2): e00311–14.
- Burk RD, Chen Z, Harari A, Smith BC, Kocjan BJ, Maver PJ, et al. Classification and nomenclature system for human alphapapillomavirus variants: General features, nucleotide landmarks and assignment of HPV6 and HPV11 isolates to variant lineages. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2011; 20 (3): 113–23.
- Jelen MM, Chen Z, Kocjan BJ, Burt FJ, Chan PK, Chouhy D, et al. Global genomic diversity of human papillomavirus type 6 (HPV6) based on 724 isolates and 190 complete genome sequences. *J Virol.* 2014; 88 (13): 7307–16.
- Maver PJ, Kocjan BJ, Seme K, Poljak M. Genomic diversity of low-risk human papillomavirus genotypes HPV 40, HPV 42, HPV 43 and HPV 44. *J Med Virol.* 2014; 86 (2): 272–82.
- Bogovac Ž, Lunar MM, Kocjan BJ, Seme K, Jančar N, Poljak M. Prevalence of HPV-16 genomic variant carrying a 63 bp duplicated sequence within the E1 Gene in Slovenian women. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2011; 20 (3): 135–9.
- Poljak M, Cuzick J, Kocjan BJ, Iftner T, Dillner J, Arbyn M. Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses. *Vaccine.* 2012; 30 Suppl 5: F100–6.
- Arbyn M, Ronco G, Anttila 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.
- Giorgi Rossi P, Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Why follow-back studies should be interpreted cautiously: The case of an HPV-negative cervical lesion. *Cancer Cytopathol.* V tisku 2015.
- Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine.* 2013; 31 Suppl 8: H1–31.

19. Poljak M, Oštrbenk A. The AbbottHigh Risk HPV test is a clinically validated human papillomavirus assay for triage in the referral population and use in primary cervical cancer screening in women 30 years and older: a review of validation studies. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2013; 22 (2): 43–7.
20. Hesselink AT, Meijer CJ, Poljak M, Berkhof J, van Kemenade FJ, van der Salm ML, et al. Clinical validation of the Abbott RealTime High Risk (HR) HPV assay according to the guidelines for HPV DNA test requirements for cervical screening. *J Clin Microbiol.* 2013; 51 (7): 2409–10.
21. Jentschke M, Soergel P, Lange V, Kocjan B, Doerk T, Luyten A, et al. Evaluation of a new multiplex real time PCR assay for the detection of human papillomavirus infections in a referral population. *Int J Gynecol Cancer.* 2012; 22 (6): 1050–6.
22. Kocjan BJ, Maver PJ, Hošnjak L, Zidar N, Odar K, Gale N, et al. Comparative evaluation of the Abbott Real-Time High Risk HPV test and INNO-LiPA HPV Genotyping Extra test for detecting and identifying human papillomaviruses in archival tissue specimens of head and neck cancers. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2012; 21 (4): 73–5.
23. Oštrbenk A, Kocjan BJ, Poljak M. Specificity of the Linear Array HPV Genotyping Test for detecting human papillomavirus genotype 52 (HPV-52). *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2014; 23 (3): 53–6.
24. 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.
25. 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.
26. Učakar V, Poljak M, Oštrbenk A, Klavs I. Pre-vaccination prevalence of infections with 25 non-high-risk human papillomavirus (HPV) types among 1000 Slovenian women in cervical cancer screening. *J Med Virol.* 2014; 86 (10): 1772–9.
27. Učakar V, Jelen MM, Faust H, Poljak M, Dillner J, Klavs I. Pre-vaccination seroprevalence of 15 human papillomavirus (HPV) types among women in the population-based Slovenian cervical screening program. *Vaccine.* 2013; 31 (43): 4935–9.
28. Faust H, Jelen MM, Poljak M, Klavs I, Učakar V, Dillner J. Serum antibodies to human papillomaviruses (HPV) pseudovirions correlate with natural infection for 13 genital HPV types. *J Clin Virol.* 2013; 56 (4): 336–41.
29. Jančar N, Vrtačnik Bokal E, Poljak M, Oštrbenk A. High-risk human papillomavirus (HPV) infection in women undergoing in vitro fertilization. *Zdrav Var.* 2013; 52 (3): 157–61.
30. Poljak M, Rogovskaya SI, Kesić V, Bray F, Berkhof J, Seme K, et al. Recommendations for cervical cancer prevention in Central and Eastern Europe and Central Asia. *Vaccine.* 2013; 31 Suppl 7: H80–2.
31. Poljak M, Seme K, Maver PJ, Kocjan BJ, Cuschieri KS, Rogovskaya SI, et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Central and Eastern Europe. *Vaccine.* 2013; 31 Suppl 7: H59–70.
32. Rogovskaya SI, Shabalova IP, Mikheeva IV, Minkina GN, Podzolkova NM, Shipulina OY, et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia. *Vaccine.* 2013; 31 Suppl 7: H46–58.
33. Bray F, Lortet-Tieulent J, Znaor A, Brotons M, Poljak M, Arbyn M. Patterns and trends in human papillomavirus-related diseases in Central and Eastern Europe and Central Asia. *Vaccine.* 2013; 31 Suppl 7: H32–45.
34. Vibergera I, Poljak M. Cervical cancer screening in Latvia: A brief history and recent improvements (2009–2011). *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2013; 22 (1): 27–30.
35. Seme K, Maver PJ, Korać T, Canton A, Částková J, Dimitrov G, et al. Current status of human papillomavirus vaccination implementation in central and eastern Europe. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2013; 22 (1): 21–5.
36. Maver PJ, Seme K, Korać T, Dimitrov G, Döbrössy L, Engele L, et al. Cervical cancer screening practices in central and eastern Europe in 2012. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2013; 22 (1): 7–19.
37. Škamperle M, Kocjan BJ, Maver PJ, Seme K, Poljak M. Human papillomavirus (HPV) prevalence and HPV type distribution in cervical, vulvar, and anal cancers in central and Eastern Europe. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2013; 22 (1): 1–5.
38. Znaor A, van den Hurk C, Primic-Zakelj M, Agius D, Coza D, Demetriou A, et al. Cancer incidence and mortality patterns in South Eastern Europe in the last decade: gaps persist compared with the rest of Europe. *Eur J Cancer.* 2013; 49 (7): 1683–91.
39. Kesic V, Poljak M, Rogovskaya S. Cervical cancer burden and prevention activities in Europe. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21 (9): 1423–33.
40. Poljak M. Prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination and primary prevention of cervical cancer: issues and challenges. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 Suppl 5: 64–9.
41. Bosch FX, Robles C, Díaz M, Arbyn M, Baussano I, Clavel C, et al. HPV-FASTER: broadening the scope for prevention of HPV-related cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* V tisku 2015.
42. Poljak M. Towards cervical cancer eradication: joint force of HPV vaccination and HPV-based cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21 (9): 806–7.
43. Komloš KF, Kocjan BJ, Košorok P, Luzar B, Meglič L, Potočnik M, et al. Tumour-specific and gender-specific pre-vaccination distribution of human papillomavirus types 6 and 11 in anogenital warts and laryngeal papillomas: A study on 574 tissue specimens. *J Med Virol.* 2012; 84 (8): 1233–41.

44. Fujs Komloš K, Košorok P, Kocjan BJ, Poljak M. Genetic diversity of HPV-6 in concurrent multiple anogenital warts. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2013; 22 (1): 31–3.
45. Alemany L, Saunier M, Alvarado I, Quirós B, Salmieron J, Shin HR, et al. HPV DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer.* 2015; 136 (1): 98–107.
46. Komloš KF, Kocjan BJ, Košorok P, Rus T, Toplak J, Bunič M, et al. Distribution of HPV genotypes in Slovenian patients with anal carcinoma: preliminary results. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2011; 20 (3): 141–3.
47. Gutnik H, Matisic JP, Zakelj MP, Flezar MS. Microinvasive cervical squamous cell carcinoma in Slovenia during the period 2001-2007. *Radiol Oncol.* 2014; 48 (3): 282–8.
48. Golob B, Poljak M, Verdenik I, Kolbezen Simoniti M, Vrtačnik Bokal E, Zorn B. High HPV infection prevalence in men from infertile couples and lack of relationship between seminal HPV infection and sperm quality. *BioMed Res Int.* 2014; 2014: 956901.
49. Kocjan BJ, Gale N, Hočevnar-Boltežar I, Seme K, Fujs Komloš K, Hošnjak L, et al. Identical human papillomavirus (HPV) genomic variants persist in recurrent respiratory papillomatosis for up to 22 years. *J Infect Dis.* 2013; 207 (4): 583–7.
50. Hočevnar-Boltežar I, Maticič M, Šereg-Bahar, Gale N, Poljak M, Kocjan BJ, et al. Human papilloma virus vaccination in patients with an aggressive course of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014; 271 (12): 3255–62.
51. Boltežar IH, Bahar MS, Žargi M, Gale N, Maticič M, Poljak M. Adjuvant therapy of laryngeal papillomatosis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2011; 20 (3): 175–80.
52. But-Hadzic J, Jenko K, Poljak M, Kocjan BJ, Gale N, Strojjan P. Sinonasal inverted papilloma associated with squamous cell carcinoma. *Radiol Oncol.* 2011; 45 (4): 267–72.
53. Gale N, Zidar N, Poljak M, Cardesa A. Current views and perspectives on classification of squamous intraepithelial lesions of the head and neck. *Head Neck Pathol.* 2014; 8 (1): 16–23.
54. Strojjan P, Kuhar CG, Žumer B, Kadivec M, Karner K, Fajdiga I, et al. TPF induction chemotherapy and concomitant irradiation with cisplatin and cetuximab in unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2014; 36 (11): 1555–61.
55. Odar K, Kocjan BJ, Hošnjak L, Gale N, Poljak M, Zidar N. Verrucous carcinoma of the head and neck - not a human papillomavirus-related tumour? *J Cell Mol Med.* 2014; 18 (4): 635–45.
56. Poljak M, Kocjan BJ, Hošnjak L. Role of human papillomaviruses in esophageal carcinoma: an updated systematic review from 1982 to 2013. *Future Virol.* 2014; 9 (1): 69–86.
57. Strojjan P, Zadnik V, Šifrer R, Lanišnik B, Didanović V, Jereb S, et al. Incidence trends in head and neck squamous cell carcinoma in Slovenia, 1983-2009: role of human papillomavirus infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* V tisku 2014.
58. Mlakar J, Kocjan BJ, Hošnjak L, Pižem J, Beltram M, Gale N, et al. Morphological characteristics of conjunctival squamous papillomas in relation to human papillomavirus infection. *Br J Ophthalmol.* 2015; 99 (3): 431–6.
59. Mlakar B, Kocjan BJ, Hošnjak L, Fujs Komloš K, Milošević M, Poljak M. Betapapillomaviruses in the anal canal of HIV positive and HIV negative men who have sex with men. *J Clin Virol.* 2014; 61 (2): 237–41.
60. Komloš KF, Kocjan BJ, Šterbenc A, Jelen MM, Seme K, Košorok P, et al. Genomic distribution of beta papillomaviruses in single eyebrow hair samples and pools of eyebrow hair samples. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2011; 20 (3): 155–60.
61. Tlučková K, Marušič M, Tóthová P, Bauer L, Šket P, Plavec J, et al. Human papillomavirus G-quadruplexes. *Biochemistry.* 2013; 52 (41): 7207–16.
62. Broniarczyk J, Bergant M, Goździcka-Józefiak A, Banks L. Human papillomavirus infection requires the TSG101 component of the ESCRT machinery. *Virology.* 2014; 460-461: 83–90.
63. Pim D, Broniarczyk J, Bergant M, Playford MP, Banks L. A Novel PDZ Domain Interaction Mediates the Binding between Human Papillomavirus 16 L2 and Sorting Nexin 27 and Modulates Virion Trafficking. *J Virol.* 2015; 89 (20): 10145–55.
64. Broniarczyk J, Massimi P, Bergant M, Banks L. Human Papillomavirus Infectious Entry and Trafficking Is a Rapid Process. *J Virol.* 2015; 89 (17): 8727–32.

Test HPV doma za neodzivnice programa ZORA: preliminarni rezultati

Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Ozadje: Neodzivnice organiziranih populacijskih presejalnih programov za raka materničnega vratu so bolj ogrožene s tem rakom kot redne udeleženke presejalnih pregledov. Pri njih je bolezen praviloma odkrita v napredovalem, neozdravljivem stadiju, kar povečuje umrljivost. V svetu zato iščejo nove načine, kako neodzivnice pritegniti k sodelovanju. Ena izmed najbolj obetavnih metod je presejanje s testom HPV doma, pri katerem ženska po pošti na dom prejme tester za samoodvzem vaginalnega vzorca.

Metoda: Iz registra ZORA smo naključno izbrali 1.000 žensk starih 30–64 let, ki v zadnjih štirih letih niso imele registriranega brisa materničnega vratu in so imele stalno bivališče v celjski ali mariborski regiji. Ženske smo naključno razporedili v štiri skupine, tri intervencijske (po 150 žensk v skupino A in B ter 200 žensk v skupino C) in eno primerjalno (500 žensk). Intervencijske skupine so se razlikovale v tem, ali so ženske lahko izbirale med testom PAP pri ginekologu in testom HPV doma ali ne, in ali so morale tester naročiti ali ne. Vsem ženskam iz intervencijske skupine smo na dom poslali napovedno pismo, v katerem smo jim ponudili možnost, da opravijo samoodvzem vzorca za test HPV doma ter vzorec po pošti pošljejo v Citološki laboratorij Onkološkega inštituta Ljubljana, kjer so opravili analizo prisotnosti onkogenih HPV v vzorcu s testom HC2. Ženske s pozitivnim izvidom testa HPV doma so bile povabljene v UKC Maribor ali SB Celje na ginekološki pregled. Ženskam iz primerjalne skupine smo po pošti poslali običajno centralno vabilo za pregled pri ginekologu. Glavni rezultati študije so odzivnost žensk, poraba in izmet testerjev. Za preverjanje ali so razlike v rezultatih med skupinami posledica naključja smo uporabili test hi-kvadrat pri stopnji tveganja $\alpha = 0,05$ v programskem paketu SPSS 16.

Rezultati: Odzivnost je bila statistično značilno večja v vseh intervencijskih skupinah (22–35 %) v primerjavi s primerjalno skupino (12 %). Med intervencijskimi skupinami je bila odzivnost najmanjša v skupini C, v kateri so morale ženske tester naročiti, vendar je bila v tej skupini tudi najmanjša poraba testerjev (16,5 %) in najmanjši izmet testerjev (24,2 %).

Zaključek: Slovenske neodzivnice so test HPV doma dobro sprejele. V primerjavi z evropskimi randomiziranimi raziskavami je bila odzivnost v naši raziskavi med največjimi. Odzivnost je bila največja v tisti skupini, ki ni imela možnosti izbire in ji ni bilo treba naročiti testerja. Zdi se, da možnost izbire ni povezana s stopnjo odzivnosti in izmetom testerjev, če ženskam ni treba naročiti testerja. Obvezno naročilo testerja odzivnost sicer manjša, vendar je možnost izbire v tej skupini morda pomembna. Pred morebitno uvedbo testa HPV doma za neodzivnice v program ZORA je treba proučiti vse vidike te intervencije.

Ključne besede: test HPV doma, neodzivnice, presejalni program ZORA, rak materničnega vratu

Uvod

Rak materničnega vratu je eden redkih rakov, ki ga je mogoče preprečiti s tem, da se pravočasno odkrijejo in zdravijo predrakave spremembe. Zato so pomembni vsi ukrepi, ki povečajo odkrivanje teh sprememb pri čim večjem deležu žensk. Slovenski državni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA teče skladno s priporočili Sveta Evropske zveze. Od

vedbe programa leta 2003 se je incidenca RMV zmanjšala za približno polovico, z 211 novih primerov v letu 2003 na 105 novih primerov v letu 2014 (1). V zadnjem triletnem obdobju je bila pregledanost žensk iz ciljne skupine programa ZORA nekaj čez 70 % (1). Pregledanost v zadnjih letih presega ciljnih 70 % v starostni skupini 20–49 let, še vedno pa je premajhna v starosti 50–64 let, to je v starostnem obdobju, ko je pri neodzivnicah največ RMV.

Analiza podatkov iz Registra ZORA in Registra raka RS je pokazala, da se od vseh žensk, ki so zbolele za RMV v letih 2008–2009 in 2010–2011, več kot polovica (54,7 % in 60,8 %) ni udeleževala pregledov v priporočenih intervalih. Pri ženskah brez presejalnega izvida v Registru ZORA je bila bolezen najpogosteje odkrita v razširjeni obliki (FIGO II+ pri 75,3 % in 80,2 % neodzivnic). Pri ženskah, ki so se redno udeleževale presejalnih pregledov, je bila bolezen najpogosteje odkrita v mikroinvazivni (FIGO IA pri 42,2 % in 50,5 % odzivnic) ali omejeni obliki (FIGO IB pri 43,0 % in 36,2 % odzivnic) (2). Naši rezultati potrjujejo ugotovitev, da so ženske, ki se presejalnega programa ne udeležujejo redno, bolj ogrožene z RMV. Pri njih je bolezen pogosteje odkrita v razširjeni obliki, zaradi katere je potrebno obsežno zdravljenje, prognoza pa je slabša. To potrjuje tudi analiza novih primerov RMV iz kasnejšega časovnega obdobja (1).

Nove izzive na področju preventive RMV je prineslo spoznanje, da je za njegov nastanek odgovorna dolgotrajna okužba z onkogenimi človeškimi papilomavirusi (HPV) (3). To odkritje je omogočilo ukrepanje tako na področju primarne (cepljenje), kot sekundarne preventive (uporaba testov za določanje okužbe z onkogenimi HPV v presejalnih programih, testi HPV). Klinično preverjeni testi HPV so bolj občutljivi za odkrivanje CIN 2+ kot citološki pregled brisa materničnega vratu (BMV) in imajo večjo petletno negativno napovedno vrednost. So dokazano učinkovita metoda za triažo žensk s patološkimi spremembami nizke stopnje in sledenje žensk po zdravljenju CIN. Uveljavljajo se tudi kot presejalna metoda, predvsem med ženskami po 30. letu starosti (4, 5). Prevalenca HPV je namreč odvisna od starosti žensk in je največja med 20. in 30. letom (6, 7). Pri večini žensk okužba izzveni sama po sebi, če pa vztraja, je verjetnost za nastanek RMV večja.

Test HPV je mogoče opraviti tudi tako, da si ženska s posebnim testerjem odvzame vzorec sama doma in ga po pošti pošlje v laboratorij (test HPV doma) (5, 8). Nedavna metaanaliza 16 randomiziranih raziskav (od tega 10 evropskih), ki so bile opravljene pri neodzivnicah presejalnih programov, je pokazala da je bila v intervencijskih skupinah povprečna odzivnost na test HPV doma 20,7 % (razpon med študijami od 6,4–34 %), če ženski testerja ni bilo treba naročiti in 9,7 % (samo 3 študije), če je morala tester naročiti ali ga prevzeti v lekarni (9). V primerjalnih skupinah je bila povprečna odzivnost 10,3 %. Odzivnost so izračunali tako, da so delili število žensk, ki so v 9–12 mesecih po vključitvi v študijo imele vsaj en presejalni test (bodisi test HPV doma ali test PAP), s številom vseh vključenih žensk. Metaanaliza je pokazala, da je odzivnost v povprečju

statistično značilno večja v intervencijski kot primerjalni skupini, 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.

Kakovost vzorcev je bila v vseh raziskavah dobra, neuporabnih je bilo okoli 1 % samoodvzetih vzorcev (8–10). Povprečen delež žensk s pozitivnim izvidom testa HPV doma je bil okoli 10 %, v intervencijskih skupinah 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 študijami 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 testu PAP na ginekološko odvzetem vzorcu (78–91 % pri mejni vrednosti APC-N ali PIL-NS, 95 % IZ = 72–95 %), vendar manjša kot pri testu 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 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 ginekološkem 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 ginekološkem vzorcu in testu HPV na samoodvzetem vzorcu po petih letih tveganje presešlo 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 rabijo triažni test pred napotitvijo na kolposkopijo.

Zaradi povečanega tveganja RMV pri neodzivnicah in dobrih rezultatov testa HPV doma, nedavne Dopolnitve evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (2015) priporočajo, da države z organiziranim presejalnim programom proučijo možnost za uvedbo testa HPV doma za neodzivnice (5). Smernice priporočajo test HPV doma za ženske, ki se presejalnih pregledov ne udeležujejo redno, ne priporočajo pa zaenkrat uporabe tega testa pri ženskah, ki se udeležujejo rednih presejalnih pregledov, še posebej če je v programu v uporabi presejalni test HPV.

V Sloveniji smo spomladi leta 2014 izvedli prvo pilotsko randomizirano študijo s testom HPV doma pri neodzivnicah programa ZORA, v katero smo vključili 1.000 žensk. Pilotna študija je bila namenjena prvi oceni sprejemljivosti testa HPV doma med slovenskimi neodzivnicami in preverjanju protokolov. Sledila ji je večja randomizirana študija, ki se bo zaključila konec letošnjega leta in v katero bodo vključene praviloma vse neodzivnice iz celjske in mariborske regije. Raziskavo financirata Javna agencija za raziskovalno dejavnost republike Slovenije (ARRS) in Ministrstvo za zdravje (številka raziskave L3-5512). Nosilec raziskave je Onkološki inštitut Ljubljana, sodelujoči ustanovi sta UKC Maribor in SB Celje.

Metode

V prispevku so prikazani preliminarni rezultati odzivnosti na test HPV doma iz manjše pilotske randomizirane študije, ki je bila narejena v okviru raziskave Test HPV doma za neodzivnice programa ZORA. Študija je bila izvedena spomladi leta 2014 z namenom, da prvič v Sloveniji preverimo sprejemljivost testa HPV doma med neodzivnicami programa ZORA in ob tem tudi preverimo izvedljivost in kakovost študijskih protokolov. Iz registra ZORA smo naključno izbrali 1.000 žensk starih med 30–64 let, ki v zadnjih štirih letih niso imele registriranega BMV in so imele stalno bivališče v celjski ali mariborski regiji. Ženske smo naključno razporedili v štiri skupine, tri intervencijske in eno primerjalno. Ženskam iz intervencijske skupine smo na dom poslali dopis, v katerem smo jim ponudili možnost, da opravijo samoodvzem vzorca za test HPV doma ter vzorec po pošti pošljejo v laboratorij. Ženskam iz intervencijske skupine A (150 žensk) smo dva tedna po napovednem pismu na dom poslali tester, razen če so sporočile, da testerja ne želijo prijeti. Ženskam iz intervencijske skupine B (150 žensk) smo ponudili možnost izbire med pregledom pri ginekologu ali testom HPV doma, vendar jim testerja ni bilo treba naročiti posebej. Ženskam iz intervencijske skupine C (200 žensk) smo ponudili možnost izbire, vendar so morale tester naročiti. Ženskam iz primerjalne skupine P (500

žensk) smo po pošti poslali običajno centralno vabilo za pregled pri ginekologu. V raziskavi smo uporabili tester Qvintip® (Aprovix AB, Uppsala, Švedska). Samoodvzete brise so ženske po pošti poslale v Citološki laboratorij Onkološkega inštituta Ljubljana, kjer so tudi opravili analizo prisotnosti onkogenih HPV v vzorcu po metodi Hybrid Capture 2 HPV DNA testom (HC2) (Qiagen, Hilden, Nemčija) (test HPV), ki se uporablja rutinsko v programu ZORA in zazna 13 onkogenih genotipov HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). V skladu z navodili proizvajalca je bila za pozitiven izvid testa HPV upoštevana mejna vrednost 1 RLU (angl. *relative light unit*). Vse ženske s pozitivnim izvidom in vzorec žensk z negativnim izvidom testa HPV doma smo povabili na ginekološki pregled v UKC Maribor in SB Celje, glede na to v kateri regiji so imele stalno bivališče.

Glavni raziskovalni rezultat, opisan v tem prispevku, je odzivnost žensk v študiji. Zanimalo nas je, koliko žensk bo v obdobju enega leta po vključitvi v študijo, opravilo presejalni pregled, bodisi test HPV doma, bodisi test PAP pri ginekologu, glede na to, v katero skupino so bile naključno dodeljene. Dodatno nas je tudi zanimalo, kakšna je bila poraba testerjev v posamezni skupini in kakšen je bil izmet testerjev.

Odzivnost smo izračunali tako, da smo delili število žensk z opravljenim presejalnim testom v posamezni skupini (števec) s številom vseh žensk, ki smo jih naključno izbrali v to skupino.

Porabo testerjev smo izračunali tako, da smo delili celokupno število poslanih testerjev v posamezni skupini (števec) s številom vseh žensk, ki so bile naključno izbrane v to skupino. Poraba testerjev pove, kolikšnemu deležu vseh žensk vključenih v raziskavo (%) smo na dom poslali tester.

Izmet testerjev smo izračunali tako, da smo delili število žensk, ki smo jim na dom poslali tester in od njih nismo prejeli samoodvzetega vzorca (števec je število poslanih testerjev – število vrnjenih vzorcev) s številom žensk, ki smo jim poslali tester. Izmet testerjev se lahko izračuna tudi kot $1 - \text{odzivnost}$ po poslanem testerju. Izmet testerjev nam pove, koliko od poslanih testerjev smo poslali zaman, saj ženske niso vrnile samoodvzetega vzorca.

Za preverjanje ali so razlike v rezultatih med skupinami posledica naključja, smo uporabili test hi-kvadrat pri stopnji tveganja $\alpha = 0,05$ v programskem paketu SPSS 16.

Rezultati

Povprečna starost žensk je bila med študijskimi skupinami primerljiva (razpon od 49,9–50,3 let).

Povprečna starost žensk, ki so opravile vsaj en presejalni test, se klinično ni pomembno razlikovala od starosti žensk, ki niso opravile nobenega testa (49,0 let v primerjavi s 50,3 let) in tudi ne od povprečne starosti žensk, vključenih v študijo. V skupini C, kjer so ženske morale tester naročiti, so bile ženske, ki so naročile tester, v povprečju nekoliko starejše od tistih, ki testerja niso naročile (51,4 let v primerjavi z 49,6 let), vendar ta razlika ni bila statistično značilna ($p = 0,345$).

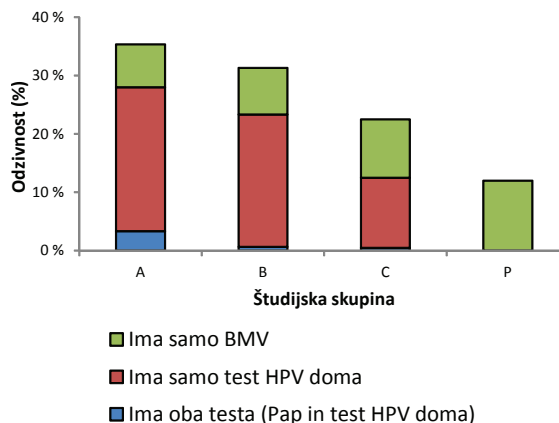
Od 1.000 vključenih žensk jih je v enem letu po vključitvi imelo vsaj en presejalni test 205 (20 %). Odzivnost je bila statistično značilno večja v vseh intervencijskih skupinah v primerjavi s primerjalno (Slika 1). Študijska skupina A (brez možnosti izbire in brez obveznega naročila testerja) je imela odzivnost največjo, skoraj trikrat večjo kot primerjalna skupina (35 % v primerjavi z 12 %). Med intervencijskimi skupinami je bila odzivnost najmanjša v skupini C (možnost izbire in obvezno naročilo testerja) (22 %). Pri intervencijskih skupinah smo uspeli ugotoviti statistično značilno razliko v odzivnosti le med skupinama A in C.

Med vsemi ženskami iz intervencijskih skupin, ki so imele vsaj en presejalni test, jih je večina imela samo test HPV doma (65,5 %), okoli pol manj jih je imelo samo test PAP (29,7 %) in le malo žensk je imelo oba testa (4,8 %). Za test HPV doma so se najpogosteje odločile ženske iz skupin A in B (okoli 70 % žensk, ki so imele vsaj en test) (Slika 1). Tudi ženske iz skupine C, ki so morale tester naročiti, so se pogosteje odločile in opravile samo test HPV doma kot samo test PAP pri ginekologu, vendar je bila ta razlika manjša (53,3 % vseh žensk, ki so opravile presejalni test, je opravilo test HPV doma in 44,4 % test PAP pri ginekologu). Delež žensk, ki so imele oba testa, je bil največji v skupini A (9,4 % vseh žensk, ki so imele vsaj en test oziroma 3,3 % vseh žensk, vključenih v to študijsko skupino), v primerjavi s skupinama B (2,1 % in 0,7 %) ter C (2,2 % in 0,5 %) (Slika 1).

Razprava

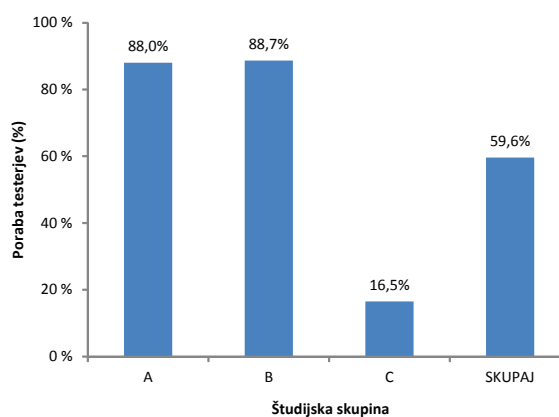
Slovenske neodzivnice so test HPV doma dobro sprejele. Odzivnost žensk s presejalnim testom v enem letu po vključitvi v študijo je bila v vseh intervencijskih skupinah klinično pomembno in statistično značilno večja kot v primerjalni skupini.

Starost ni bila statistično značilen napovedni dejavnik za to, ali bo ženska opravila test HPV doma ali ne in tudi ne za to, ali bo ženska v skupini C naročila tester ali ne. To pomeni, da so se neodzivnice vseh starosti približno enako pogosto odločale, da bodo naročile in/ali opravile test HPV doma. To se



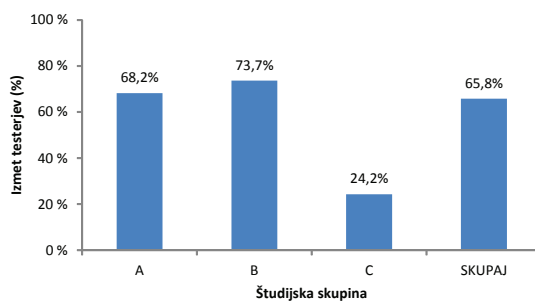
Slika 1. Odzivnost (%) žensk 12 mesecev po vključitvi v študijo glede na študijsko skupino (A, B, C in P) in vrsto presejalnega testa (test HPV doma, test PAP ali oba testa).

Poraba testerjev je bila največja v skupinah A in B, kjer ženskam ni bilo treba naročiti testerja, in sicer okoli 88 %. V skupini C je bila poraba testerjev pomembno manjša, in sicer je bila 16,5 %.



Slika 2. Poraba testerjev po študijskih skupinah (A, B in C).

Izmet testerjev je bil približno trikrat večji v skupinah A in B (okoli 7 na 10 poslanih testerjev) kot v skupini C (2,5 testerjev na 10 poslanih) (Slika 3).



Slika 3. Izmet testerjev po študijskih skupinah (A, B in C).

razlikuje od rezultatov pregledanosti žensk v programu ZORA, kjer se presejalnih pregledov bolje udeležujejo mlajše ženske, pri starejših od 50 let pa je pregledanost manjša. Ker se na test HPV doma ženske različnih starosti odzivajo enako, bi uvedba testa HPV doma za neodzivnice v program ZORA najverjetneje najbolj povečala pregledanost predvsem med starejšimi ženskami, med katerimi je pregledanost v programu ZORA manjša, kar bi bilo tudi najbolj dobrodošlo.

Skupina A v naši študiji je metodološko najbolj primerljiva tujim randomiziranim študijam med neodzivnicami, kjer ženskam testa HPV doma ni bilo treba naročiti. Če primerjamo slovenske rezultate z rezultati nedavnega sistematičnega pregleda rezultatov in metaanalizo vidimo, da se slovenski rezultati s 34-odstotno odzivnostjo uvrščajo med študije z največjo odzivnostjo (povprečna odzivnost v tujih študijah je bila 20,7 %, razpon med študijami od 6,4–34 %) (9).

Skupina C v naši študiji je metodološko najbolj primerljiva randomiziranim študijam med neodzivnicami, kjer so ženske test HPV doma morale naročiti. Pri nedavnem sistematičnem pregledu študij so v strokovni literaturi našli samo tri študije, kjer so uporabili tovrsten pristop. V teh študijah ni bilo razlike med povprečno odzivnostjo na test HPV doma v intervencijskih skupinah in odzivnostjo v primerjalnih skupinah (9,7 % v primerjavi z 10,3 %) (9). To se ne ujema z našimi rezultati, kjer je bila odzivnost v intervencijski skupini C sicer res manjša kot v intervencijskih skupinah, kjer ženskam testerja ni bilo treba naročiti (A in B), vendar klinično pomembno in statistično značilno večja kot v primerjalni skupini (22 % v primerjavi z 12 %). Razlika v rezultatih je lahko povezana z metodološkimi razlikami med študijami, razlikami v organiziranosti in dostopnosti presejalnih programov ali z razlikami med ženskami v različnih državah. Zanimivo je, da je bil delež žensk, ki so opravile presejalni test PAP pri ginekologu v naši raziskavi v tej skupini podoben kot v primerjalni (10,5 % in 12 %), razlika v odzivnosti je bila torej predvsem na račun odzivnosti žensk, ki so opravile test HPV doma. Možno je, da je v tej skupini možnost izbire med testom HPV doma in testom PAP pri ginekologu tisti dejavnik, ki je povečal odzivnost. Lahko da so ženske, ki bi se sicer odzvale na ponovno vabilo, praviloma odšle h ginekologu na test PAP, od tistih, ki se ne bi odzvale, pa so nekatere naredile test HPV doma. Manjša odzivnost glede na drugi dve intervencijski skupini je pričakovana, saj se je morala v tej skupini ženska bolj potruditi, da je lahko opravila pregled – bodisi je morala naročiti tester ali se naročiti pri ginekologu. Manjša odzivnost v skupini C v primerjavi z drugima dvema

intervencijskima skupinama ter še vedno večja kot v primerjalni skupini nakazuje, da je hitra in enostavna dostopnost do presejalnega testa pomemben dejavnik, ki je povezan s tem, ali se bo ženska odločila in opravila presejalni test ali ne. Manj kot bo ženska imela korakov do opravljenega testa, večja je verjetnost, da bo test opravila.

V skupini A je bila v primerjavi s skupino B odzivnost sicer nekoliko večja, vendar ta razlika ni bila statistično značilna. Ker je bila edina razlika med tema skupinama ta, da so ženske v skupini B imele možnost izbire med pregledom pri ginekologu in testom HPV doma sklepamo, da možnost izbire pri ženskah, ki jim testerja ni treba naročiti, ni povezana z odločitvijo ženske, ali bo opravila presejalni testa ali ne, oziroma ni pozitivni napovedni dejavnik za odziv..

Pričakovano sta bila poraba testerjev (16,5 %) in izmet testerjev (24,2 %) najmanjša v študijski skupini C, kjer smo ženskam tester poslali le, če so ga naročile. V tej skupini so bili zato stroški na eno pregledano žensko pomembno manjši kot v drugih dveh skupinah. Razlike v stroških nastanejo zaradi različne količine opravljenega dela in porabljenega materiala, razlike v poštnih stroških in stroških testerjev. Ker pa je bila odzivnost v tej skupini manjša kot v drugih dveh intervencijskih, bi bil z javnozdravstvenega vidika tovrsten pristop k neodzivnicam manj učinkovit kot pristop, v katerem ženskam testerja ne bi bilo treba naročiti, vendar še vedno bolj učinkovit kot če bi ženskam poslali običajno centralno vabilo.

V študijo smo vključili dovolj žensk, da smo uspeli ugotoviti klinično pomembne statistično značilne razlike v odzivnosti pri različnih pristopih. Vendar velikost vzorca ne zadošča za druge analize, kot so prevalenca HPV med ženskami, ki opravijo test HPV doma, verjetnost da bo ženska po pozitivnem izvidu testa HPV doma odšla na ginekološki pregled in verjetnost, da bo pri teh ženskah odkrita predrakava sprememba visoke stopnje ali rak materničnega vratu. Te analize bomo lahko najverjetneje izvedli po koncu večje randomizirane študije, ki se bo zaključila predvidoma konec tega leta.

Zahvala

Projekt »Test HPV doma za neodzivnice programa ZORA« je po našem vedenju največja randomizirana študija kadarkoli opravljena v Sloveniji. V pilotnem projektu, katerega rezultate opisujemo v tem prispevku, je bilo v raziskavo vključenih 1.000 neodzivnic, v večjo študijo, ki še poteka, pa bodo do konca tega leta vključene vse neodzivnice iz celjske in mariborske regije, skupaj več kot 20.000 žensk.

Tako obsežnega projekta ni mogoče izpeljati brez velike skupine sodelavcev, ki vsak po svoje, s svojim specifičnim strokovnim znanjem, dobro voljo in vloženim časom pripomorejo, da projekt lahko teče po zastavljenih protokolih in da je pravočasno in kakovostno poskrbljeno za prav vse ženske, ki rabijo obravnavo v zdravstveni ustanovi.

Ginekologinje in ginekologi iz sodelujočih raziskovalnih ustanov Univerzitetnega kliničnega centra Maribor in Splošne bolnišnice Celje, so po študijskem protokolu sprejeli in pregledali ženske s pozitivnim izvidom testa HPV doma, ter poskrbeli za njihovo nadaljnjo obravnavo, kadar je bilo to potrebno, sodelovali so predvsem Mateja Marčec in Urška Salobir Gajšek, pa tudi Jakob Koren, Maja Pakiž, Tatjana Kodrič, Andrej Cokan, Sarah Dobnik in Jure Knez. Medicinske sestre iz obeh ustanov so sprejemale ženske ob vstopu v ginekološko ambulanto in koordinirale delo v ambulantah, še posebej Marica Miklavc, Marcela Živko in Aleksandra Muhič. Ambulantni ginekologi iz obeh regij, pa tudi drugod, so projekt sprejeli dobronamerno in so v preteklih dveh letih v svojih ambulantah obravnavali ženske, ki se po povabilu v študijo odločile za presejalni pregled pri ginekologu. Citologi in presejalci iz obeh ustanov so ocenili citološke preparate teh žensk, predvsem citopatologinje Alenka Repše Fokter, Simona Hutter Čelik in Kristina Gornik Kramberger ter presejalci Nina Irgel, Lidija Salobir, Nevenka Štiglic Toš, Ana Katarina Seher, Branko Antolovič, Maja Fras, Barbara Jelen, Patricija Pernat in Saša Praznic. Slavica Vuzem in Barbara Verk sta vsakodnevno koordinirali dokumentacijo in preparate med sedežem programa ZORA in ustanovo. Patologi iz obeh ustanov so ocenili histopatološke preparate v študijo vključenih žensk, predvsem Rajko Kavalari in Simona Šramek Zatlje.

Alenka Repše Fokter in Iztok Takač sta koordinatorja raziskave v SB Celje in UKC Maribor. Z njima smo dobro sodelovali in sprotno reševali vsakodnevna delovna vprašanja. Alenka Repše Fokter je sodelovala tudi pri oblikovanju ideje kako preveriti sprejemljivost testa HPV doma v Sloveniji.

V Citološkem laboratoriju OIL vsakodnevno sprejemajo in analizirajo samoodvzete vzorce, ki jih ženske pošljejo po pošti, ocenjujejo citološke preparate ter tudi pripravljajo preparate za imunocitokemično diagnostiko pri teh ženskah. Tega ne bi bilo mogoče izpeljati brez dobre koordinacije in strokovnega dela Veronike Kloboves Prevodnik in Nataše Nolde ter brez podpore vodje laboratorija Žive Pohar Marinšek. Poleg že omenjenih citopatologinj preparate ocenjujejo tudi Sandra Jezeršek in Ula Klopčič. Simona Uhan Kastelic ter ostali presejalci (Janja Zalar, Mojca Lešnjak in Simon Buček)

ocenjujejo citološke vzorce in sodelujejo pri sprejemu in analizi samoodvzetih vzorcev. Uršula Prosenc Zmrzljak in Marina Bučič iz molekularnega laboratorija pod vodstvom Srdjana Novakovića dnevno sprejemata vzorce iz citološkega laboratorija, jih po potrebi analizirata ter pripravita za shrambo v skladu s študijskim protokolom. Patologinja Biljana Grčar Kuzmanov sodeluje pri neodvisnem ocenjevanju histopatoloških preparatov žensk, vključenih v študijo, ob podpori vodje laboratorija za patologijo Barbare Gazič. Sonja Bebar, Sebastjan Merlo in medicinska sestra Marta Janežič iz ginekološkega oddelka OIL skrbijo za ginekološko obravnavo prostovoljk v fazi priprave protokolov in tudi kasneje.

K nemotenemu delu na projektu so doprinesli tudi drugi sodelavci Onkološkega inštituta Ljubljana, predvsem generalni direktor Janez Remškar, Silva Kristančič, Marinka Zadel Vidmar, Vijoleta Kaluža, Rok Kikel, Silvo Fotivc, Špela Tršar, Mateja Robnik, Majda Hribar in Metka Šmerc ter zaposleni na vložišču.

Margareta Strojani Fležar z Medicinske Fakultete v Ljubljani je sodelovala pri ponovni oceni manjšega deleža histopatoloških preparatov in svetovala glede uporabe nove terminologije in novega histopatološkega izvida za potrebe študije v praksi. Matejka Rebolj in Jesper Bonde iz molekularnepatološkega laboratorija Univerzitetne bolnišnice Kopengahen na Danskem ter Atilla Lorincz iz laboratorija za molekularno epidemiologijo Wolfson Institute of Preventive Medicine, Univerze Queen Mary v Londonu so nas povabili na študijsko izmenjavo in ogled delovnih procesov v njihovih laboratorijih pred vzpostavitvijo študijskih protokolov in so nam na razpolago za konzultacije v času trajanja projekta.

Vsem imenovanim in tudi drugim, ki so kakorkoli pripomogli k izvedbi tega projekta, odgovorna za raziskavo Maja Primic Žakelj in Urška Ivanuš, koordinatorica projekta in raziskovalka pri pripravi projektne dokumentacije za ARRS in MZ, izražava globoko zahvalo in pohvalo.

Posebna zahvala gre požrtvovalnim sodelavcem na sedežu programa ZORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana, Mojci Florjančič, Tinetu Jermanu in Mojci Kuster, ki vsakodnevno pripravljajo zelo različno pošto in testerje za neodzivnice, materiale za pregled v kolposkopski ambulanti, sprejemajo in registrirajo vse izvide žensk in drugo projektno dokumentacijo ter pripravljajo podatke za analize in so vedno in dobrovoljno na voljo tako ženskam kot številnim sodelavcem projekta na voljo za dodatna vprašanja, pojasnila in reševanje vsakodnevnih delovnih dilem.

Povsem na koncu gre zahvala preminuli profesori-
ci Marjetki Uršič Vrščaj z OIL, ki je že leta 2008 kot
prva v Sloveniji daljnovidno začela razmišljati o te-
stu HPV doma pri neodzivnicah programa ZORA in
s katero smo leta 2009 začeli pripravljati projektno
dokumentacijo, ki je bila dokončana leta 2011 in
dokončno potrjena in sprejeta konec leta 2012.

Projekta ne bi mogli izvesti brez financerjev, ARRS
in MZ. Proizvajalcem testerjev in reagentov se za-
hvaljujemo, da so nam omogočili nakup materia-
lov po raziskovalnih cenah ter tako omogočili, da
bomo v raziskavo vključili vse neodzivnice iz obeh
sodelujočih regij.

Literatura

1. Primic Žakelj M, Ivanuš U. Pregled dela in novosti v
DP ZORA – 2014/2015. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M,
editors. 6 izobraževalni dan programa ZORA; Brdo
pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2015.
2. Primic-Žakelj M, Ivanuš U. Aktivnosti DP ZORA v letu
2011. In: Ivanuš U, Žakelj MP, Florjančič M, Kuster M,
editors. 3 izobraževalni dan programa ZORA; Brdo
pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2012. p.
9–14, 89–92.
3. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic
risks to humans. Vol. 64. Human Papillomaviruses:
International Agency for Research on Cancer; 1995.
4. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U,
Segnan N, et al., editors. European guidelines for
quality assurance in cervical cancer screening. 2 ed.
Luxembourg: Office of Official Publications of the
European Union, European Communities; 2008.
5. 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 Com-
munities, 2015.
6. Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L,
Munoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype
distribution of cervical human papillomavirus DNA
in women with normal cytology: a meta-analysis.
The Lancet Infectious Diseases. 2007; 7(7): 453–9.
7. Učakar V, Poljak M, Klavs I. Pre-vaccination preva-
lence and distribution of high-risk human papillo-
mavirus (HPV) types in Slovenian women: a cervical
cancer screening based study. *Vaccine*. 2012; 30(2):
116–20.
8. Ivanuš U, Primic Žakelj M. Samoodvzem vaginalne-
ga vzorca za test HPV pri neodzivnicah presejalnih
programov raka materničnega vratu. *Onkologija*.
2012; 2: 78–86.
9. 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 system-
atic review and meta-analysis of randomised trials.
Eur J Cancer. 2015 Nov; 51(16): 2375–85.
10. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ, Verhoef VM, Suonio
E, Dillner L, Minozzi S, Bellisario C, Banzi R, Zhao FH,
Hillemanns P, Anttila A. Accuracy of human papil-
lomavirus testing on self-collected versus clinician-
collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol*.
2014 Feb; 15(2): 172–83.

Rak materničnega vratu odkrit s testom HPV doma pri neodzivnici

Uršula Salobir Gajšek¹, Jakob Koren¹, Marica Miklavc¹, Zlatko Iternička², Simona Šramek Zatler², Alenka Repše Fokter²

¹ SB Celje, Ginekološko porodniški oddelek, Oblakova 5, Celje

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

Povzetek

Biologija predrakavih in začetnih rakavih bolezni materničnega vratu in preprosta metoda odvzema brisa materničnega vratu je omogočila razvoj organiziranih presejalnih programov z namenom zgodnjega odkrivanja in zmanjšanja obolevnosti in umrljivosti za rakom materničnega vratu. Odkritje vloge HPV v nastanku raka materničnega vratu je vodilo do vključitve testov HPV v presejalne programe. Za uspešnost presejalnega programa je potrebno, da se udeleži programa vsaj 70 % ciljne populacije v triletnem obdobju. Analize pojavljanja raka materničnega vratu pri nas in po svetu so pokazale, da velik delež žensk, ki zbolijo za tem rakom pripada tisti skupini žensk, ki niso hodile na ginekološke preglede in sodijo v skupino neodzivnic. Z razvojem brisov na HPV, ki omogočajo samoodvzem brisa doma, se je pojavila nova možnost vključitve te skupine žensk v presejalni program. Prikazujemo primer odkritega raka materničnega vratu zaradi pozitivnega testa HPV na samoodvzetem brisu (test HPV doma) pri neodzivnici v raziskovalnem projektu državnega programa ZORA. Alternativna možnost testa HPV doma s priključeno nadaljnjo obravnavo pri ginekologu lahko zmanjša delež neodzivnic in posledično vodi v večjo uspešnost presejalnega programa.

Ključne besede: samoodvzem brisa, test HPV doma, neodzivnice, rak materničnega vratu

Uvod

V Sloveniji je bil leta 2010 rak materničnega vratu (RMV) po pogostosti enajsto najpogostejše rakavo obolenje pri ženskah (1). RMV je eden redkih rakov, ki ga lahko preprečimo s pravočasnim odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb. Potek bolezni in enostavna dostopnost materničnega vratu sta osnova učinkovitega presejalnega programa odkrivanja patologije materničnega vratu. Od leta 1960 je v Sloveniji teklo priložnostno presejanje v okviru ginekološke dejavnosti, vendar se učinkovitost tako organizirane preventive ni več odražala v incidenci raka materničnega vratu. Zaradi tega je bil leta 2003 vzpostavljen državni program z namenom zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (ZORA), ki je organiziran presejalni program. Vodi ga koordinacijski center s centralnim informacijskim sistemom, Register ZORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana (2). V letu 2003 je v Sloveniji za RMV zbolelo 211 žensk, incidenca je bila 20,7/100.000 žensk, po desetih letih delovanja presejalnega programa se je incidenca skoraj razpolovila in je bila v letu 2013 11,3/100.000, zbolelo je 117 žensk (1, 3).

Potek bolezni in enostavna dostopnost materničnega vratu sta osnova učinkovitega presejalnega

programa odkrivanja patologije na materničnem vratu. Temeljni kamen predstavlja revolucionarno odkritje Georgea Papanicolaoua, PAP test (4, 5), sledita mu kolposkopija in histološka verifikacija spremembe na materničnem vratu. Od odkritja vloge HPV in uvedbe enostavnih metod določanja prisotnosti HPV v brisu materničnega vratu (BMV), je test HPV postal sestavni del vseh presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu (6–9). V Sloveniji so od leta 2011 v uporabi posodobljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (10, 11).

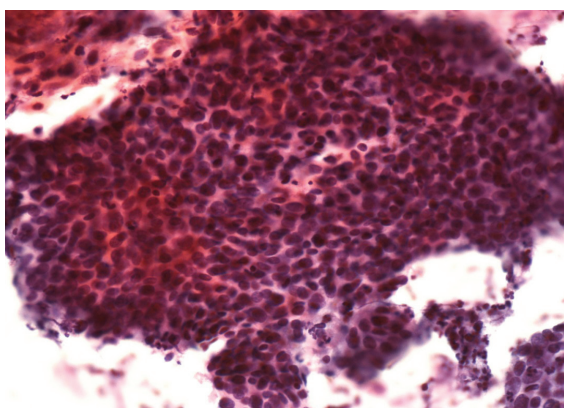
Dobro organiziran presejalni program je temelj, ki pripelje v znižanje pojavljanja RMV (12). Zahteva zadostno udeležbo žensk v program, kar pomeni, da se programa udeleži vsaj 70 % ciljne populacije v triletnem programu (13). Analize pojavljanja RMV pri nas in po svetu so pokazale, da velik delež žensk, ki zbolijo za RMV pripada tisti skupini žensk, ki niso hodile na ginekološke preglede in sodijo v skupino neodzivnic. Tako v tujini kot v Sloveniji pri neodzivnicah odkrijemo okoli 50–60 % novih primerov RMV (2, 14–18). Neodzivnice zbolevalo za razširjenimi oblikami RMV, zato je cilj novih usmeritev presejalnih programov, tako v svetu kot pri nas, da bi se zmanjšal delež neodzivnic. Z razvojem te-

stov HPV, ki omogočajo samoodvzem brisa doma, se je pojavila nova možnost vključitve te skupine žensk v presejalni program. V Sloveniji v okviru Onkološkega inštituta Ljubljana teče od avgusta 2013 do julija 2016 triletna raziskava: Pilotna raziskava sprejemljivosti in kakovosti samoodvzema vaginalnega vzorca za test HPV pri neodzivnicah v Državnem presejalnem programu za raka materničnega vratu DP ZORA (št. projekta L3-5512), ki sta jo omogočila Ministrstvo za zdravje RS in Javna agencija za raziskovalno dejavnost RS. Sodelujoči raziskovalni ustanovi sta Splošna bolnišnica Celje in Univerzitetni klinični center Maribor.

Prikaz primera

Štiriinšestdesetletna pacientka je bila pri nas 16. 7. 2015 na pregledu zaradi pozitivnega izvida testa HPV doma. Bris si je odvzela sama doma, v okviru študije samoodvzema brisa za test HPV doma pri neodzivnicah. V Registru ZORA ima zadnji BMV registriran leta 2004, ko je bil normalen. Na vabilo centralnega Registra 2007 se ni odzvala. Je astmatik, v terapiji prejema Seratide. Zadnje mesečno perilo je imela v starosti 50 let, rodila je dvakrat, enkrat splavila, do sedaj ni imela ginekoloških težav. Pri pregledu je bil narejen PAP test, odvzem HPV brisa in kolposkopija, kot predvideva protokol študije. Kolposkopija je pokazala spremembo na materničnem vratu sumljivo za rak materničnega vratu (dvignjena, nad nivojem, slatinasta sprememba z žilami na 3. uri tik ob cervikalnem kanalu, izrazita krvavitev s površine, večji del ektocerviksa gost bel epitelij). Zaradi sumljive kolposkopske slike je bila poleg odvzema BMV narejena biopsija, na mestu kolposkopsko vidne največje spremembe, se je tkivo drobilo. Vstavljen je bila tamponada, ki si jo je sama odstranila.

V BMV so bile skupine celic s hiperkromnimi, gosto zbitimi jedri, ki bi morfološko ustrezale PIL-VS oziroma hudo diskariotičnim celicam (Slika 1), v



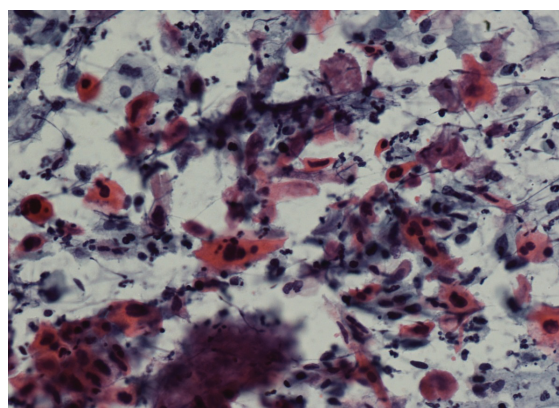
Slika 1. Področje s skupino hudo diskariotičnih celic (PIL-VS). Papanicolaou, x400.

večjem delu brisa pa je bila citološka slika dovolj tipična, da je bila citološka diagnoza ploščatocelični karcinom (Slika 2), ginekološko odvzet bris za test HPV je bil pozitiven, histološki izvid biopsije pa je bil CIN 3 (Slika 3). Zaradi neujemanja citologije in histologije je bila 7. 8. 2015 narejena klasična konizacija. Histološki izvid je pokazal obsežne displastične spremembe visoke stopnje, PIL visoke stopnje v tranzicijski coni, ektocervikalno, globoko endocervikalno in v številnih endocervikalnih žlezah. V eni rezini je bil ob karcinomu in situ tudi invazivni ploščatocelični karcinom, velikocelični tip, s fokalnim poroženevanjem, z največjo globino invazije 0,3 mm, največji površinski premer tumorja je 1 mm, po točkovanju ocenjen z 9 točk (Slika 4). Ektocervikalni in endocervikalni resekcijski rob ni v zdravo, globok lateralni resekcijski rob poteka v zdravo. Pacientka čaka na nadaljnjo operativno terapijo.

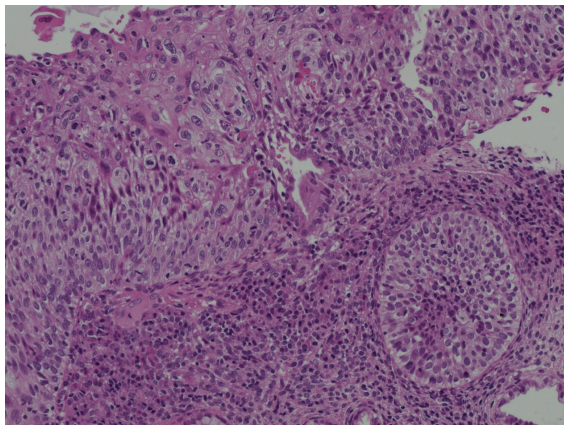
Razprava

Samoodvzem brisa doma predstavlja alternativo metodo za vključitev tistih žensk v presejalni program odkrivanja RMV, ki ne hodijo na redne ginekološke preglede in se ne javijo na večkratno vabljenje na pregled. Razlogi za neodzivnost so različni.

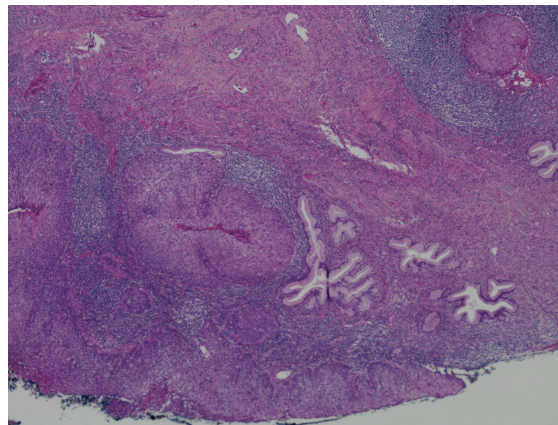
Upoštevanje raziskav, narejenih tako v svetu kot tudi v slovenskem prostoru, ki so pokazale prisotnost visoko rizičnih tipov HPV pri RMV in CIN 3 (19, 20), so temelj samoodvzema brisov. Predvideva se, da se bodo neodzivnice pogosteje vključile v program in da se bo s tem dodatno zmanjšalo obolenje za RMV in CIN 2+. Za samoodvzem brisa so razvili različne testerje, ki so različno uporabljeni v objavljenih študijah, najpogosteje uporabljena metoda za analizo samoodvzetih brisov na prisotnost okužbe z visoko rizičnimi HPV je Hybrid Capture 2® (HC2) (18, 21, 22). Študije so pokazale, da je kakovost in izvid samoodvzetega brisa primerljiv z



Slika 2. Ploščatocelični karcinom pri isti bolnici. Papanicolaou, x400.



Slika 3. Biopsija, PIL-VS (CIN 3). HE, x400.



Slika 4. Konus, področje invazivnega ploščatočeličnega karcinoma. HE, x400.

izvidom brisa odvzetega pri zdravstvenem osebju (18, 21, 22). Pomembno je, da se ženske, ki so opravile samoodvzem brisa in so imele pozitiven izvid, vključijo v nadaljne postopke. Raziskave kažejo, da pozitiven izvid ženske skrbi in se zato odzovejo na nadaljnja vabila.

V švicarski študiji, kjer so vključili 120 žensk, ki so bile napotene v kolposkopsko ambulanto, so analizirali dve vrsti brisov za samoodvzem, suhega z vatirano palčko in ESwab, kjer vatirano palčko po odvzemu shranimo v 1 ml gojišča. Samoodvzemu je sledil pregled z odvzemom brisa za tekočinsko citologijo in Hybrid Capture HPV test (HC2), kolposkopija in biopsija, če je bila potrebna. Odkritih je bilo 23 CIN 2+ lezij, ESwab je bil v 91,3 % pozitiven, suhi bris v 73,9 % in HC2 v 69,6 %. Široko gledano je bil suhi bris nekoliko manj specifičen vendar mnogo bolj sprejemljiv in enostavnejši za transport, za natančnejše zaključke, pa je potreben večji vzorec (23).

V ameriški raziskavi so testirali DelphiScreener® pri 198 ženskah, izmed 5509 žensk, ki so vstopale v redni presejalni program. Ob prvem obisku sta bila odvzeta citološki bris in bris na HPV, nato pa so si čez en mesec, a znotraj treh mesecev, odvzele samobris. Študijsko skupino 198 žensk sta predstavljali 2 skupini, ene so imele normalne izvide presejalnega testa, v drugi skupini pa so bile tiste, ki so imele patološki bris ASC-US ali več. 197 žensk si je lahko odvzelo bris. Test DelphiScreener® omogoča citologijo in genotipizacijo HPV. Primerljivost citologije je bila slaba, ujemanje HPV testiranja srednje dobra, medtem, ko sta bili obe metodi primerljivi pri odkrivanju CIN 2+ lezij, ki jih je bilo sedem (24). V Čilu, kjer imajo triletni presejalni program in je pregledanost slaba, v letu 2009 le 64 %, so naredili študijo, v kateri so izmed 5900 hišnih obiskov z namenom vključitve žensk, ki 3 leta nimajo PAP brisa, identificirali 1345 žensk starih 30–64 let. V

študijo so vključili 1332 žensk, izmed njih so izključili 66 zaradi opravljene histerektomije in 12 zaradi nosečnosti. Od 1254 vključenih se 102 ženski ni odločilo za samoodvzem brisa (8,1 %) in za nobeno sodelovanje. Bris si je odvzelo 1085 žensk, od tega je bilo 1076 uporabnih brisov. 124 (11,4 %) žensk je bilo pozitivnih na HPV, 18 žensk na predlagano kolposkopijo ni prišlo. Pri 35 je bil nenormalen kolposkopski izvid: 12-krat CIN 2+, 7-krat CIN 3+, vključujoč en RMV. Odkriti delež vstopne skupine za CIN 2+ je bil 1,1 %, za CIN 3+ pa 0,7 % (25).

Meta-analiza Snijdersa in sod. je zajela vse članke objavljene na PubMed med januarjem 1992 in januarjem 2012, ki so obravnavale primerjavo samoodvzetih brisov z odvzetim brisom za citologijo in HPV, ki ga odvzame zdravstveno osebje. Celotna analiza je pokazala, da je samoodvzeti bris za CIN 2+ enako občutljiv kot citološki test PAP, vendar manj specifičen. Manjša specifičnost je med drugim posledica detekcije prehodnih HPV okužb, ki ne vodijo v razvoj CIN 2+. Del zmanjšane specifičnosti pa gre na račun vaginalnih okužb, posebno nizkorizični sevi HPV. Povečana občutljivost za dokaz CIN 2+ se nakazuje pri samoodvzetih brisih, pri katerih se nožnica spira in je v dobljenem vzorcu večje število celic (21).

Arbyn s sodelavci je v letu 2014 objavil analizo 36 študij, v katere je bilo vključenih 154.556 žensk, vključitveno merilo je bilo, da je samoodvzemu sledil odvzem brisa pri zdravstvenem osebju. Analizirali so tri skupine žensk: neodzivnice v rednem presejanju (16 študij), skupino žensk z visokim tveganjem (3 študije) in skupino, ki je bila poslana na kolposkopijo zaradi predhodnega pozitivnega presejalnega testa (17 študij). Analiza med neodzivnicami je pokazala, da lahko presejanje s testom HPV doma odkrije okoli 76 % CIN 2+ in 84 % CIN 3+, presejanje s testom PAP okoli 71–83 % CIN 2+ in 78–91 % CIN 3+ (pri mejni vrednosti izvida APC-N

ali PIL-NS), presejanje z ginekološko odvzetim testom HPV pa 91 % CIN 2+ in 95 % CIN 3+. Specifičnost testa HPV doma za CIN 2+ je 86 %, testa PAP 91–97 % in ginekološko odvzetega testa HPV 88 %. Skupna občutljivost HPV testiranja je bila značilno manjša pri samoodvzetem brisu glede na ginekološko odvzet bris za test HPV in za 4 % manj specifična pri izključitvi CIN 2+. Občutljivost HPV testa doma je primerljiva testu PAP v odkrivanju CIN 3+, vendar manj senzitivna za odkrivanje CIN 2+ pri mejni vrednosti izvida APC-N. Pri mejni vrednosti PAP PIL-NS je bil HPV tesat doma bolj občutljiv v odkrivanju CIN 2+ in CIN 3+. Vsi testi so pokazali izjemno majhno (< 1 %) tveganje že prisotnega CIN 3+ ob negativnem rezultatu testa, vendar je tveganje v skupini žensk z velikim tveganjem po petih letih po izvidu testa HPV doma ali testa PAP presešlo 1 %. V študijah so bile uporabljene različne metode določanja HPV. Izkazalo se je, da je test HPV doma za dokaz CIN 2+ manj občutljiv nasproti ginekološko odvzetemu brisu za test HPV, kadar je uporabljena metoda HC2, Cervista ali APTIMA, prav tako je manjša specifičnost pri HC2 in Cervisti, ne pa pri APTIMI. Občutljivost in specifičnost obeh načinov odvzema brisa je bila primerljiva, če so se uporabili testi GP5+/6+ PCR, SPF10 PCR, Abbott Real Time hrHPV, DNACHIP, modificiran GP5+/6+PCR z Luminescencnim branjem ali MALDI-TOF. Kovariantna analiza je pokazala skupno manjšo občutljivost testa HPV doma, kar pa je posledica tega, da je bil v večini študij uporabljen test HC2. Analiza ni uspela ugotoviti ali je način samoodvzema povezan z občutljivostjo in specifičnostjo. Kadar je bil uporabljen test HC2, je bil samoodvzeti brisa pri vseh načinih samoodvzema manj občutljiv kot ginekološko odvzeti bris, razlika je bila statistično značilna pri krtački, suhem brisu ali tamponu. Pri testu GP5+/6+ PCR na HPV je bila občutljivost samoodvzetega brisa s krtačko ali izpirkom primerljiva z ginekološko odvzetim brisom in ravno tako, kadar so bili uporabljeni testi na osnovi PCR. Večina študij je bila narejena s testom HC2 (skupaj 18 študij), za druge teste so na voljo praviloma podatki iz ene same študije (izjema je GP5+/6+ PCR za katerega je bilo na voljo 5 študij). Študija zaključuje, da je boljše izbira ginekološko odvzet bris za test HPV kot samoodvzeti, ker je pri ginekološko odvzetemu brisu za test HPV večja tako občutljivost kot specifičnost. Samoodvzem brisa predlaga kot dopolnilno strategijo, poseben pomen ima tam, kjer je nemogoče vzpostaviti rednega presejalnega programa in kjer bi ženske samoodvzem brisa boljše sprejele kot ginekološki odvzem (22).

Zaključek

Ali bo postal test HPV doma osnovni test v presejanju za odkrivanje predrakave in rakave bolezni

materničnega vratu, bo pokazal čas. Zagotovo ta trenutek postaja pomemben način in dopolnilo, da se doseže večja pregledanost ciljne populacije. Zaenkrat test PAP ostaja tisti triažni test, ki skupaj s kolposkopijo in biopsijo omogoča dokončno postavitev diagnoze.

Najverjetneje bo razvoj presejanja šel tudi v smeri samoodvzetega brisa, ki bo omogočil testiranje na HPV in določitev dodatnih parametrov na genetsko molekularnem nivoju – biomarkerjev. Veliko se obeta od molekularnih triažnih testov na samoodvzetem vzorcu – hiper-metilacija promotorskih genov DNA sodelujočih v kancerogenezi.

Ali bo samoodvzem brisa ostal rezerviran le za neodzivnice ali pa kot nov način presejanja v celoti, bo potrebno dobro opredeliti vse vključene dejavnike, direktne in indirektno (26).

Kaj smo se naučili:

1. Glede na dosedanje izsledke je postal HPV test zaradi velike občutljivosti in negativne napovedne vrednosti pomemben v presejanju za predrakave in rakave bolezni materničnega vratu.
2. Z razvojem samoodvzema brisa doma in kasnejše testiranje samoodvzetega brisa na okužbo s HPV v laboratoriju, se je pojavila nova možnost vključitve te skupine žensk v presejalni program.
3. Pri ženskah, ki opravijo test HPV doma, zaenkrat test PAP ostaja tisti triažni test, ki skupaj s kolposkopijo in biopsijo, omogoča dokončno postavitev diagnoze.

Literatura

1. Spletna stran SLORA- Dostopno na: <http://www.slo-ra.si/stevilo-novih-bolnikov>
2. Primic Žakelj M, Ivanuš U. Deset let delovanja programa ZORA. Zbornik predavanj, 4. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2013. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana: 2013: 7–11.
3. ZORA, državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb. Dostopno na: <http://zora.onko-i.si/>
4. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus, 1941. Arch Pathol Lab Med 1997; 121:211–24.
5. Repše Fokter A. Vrednotenje citološkega izvida in nova klasifikacija. Onkologija 2007, 9/1: 56-9.
6. Robert D. Burk, Zigu Chen, Koenraad Van Doorslaer. Human Papillomaviruses: Genetic Basis of Carcinogenicity Public Health Genomics. 2009 August; 12(5–6): 281–290. Published online 2009 August 11.
7. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/press.html

8. Poljak M., Kocjan B.J., Seme K., Fujs K., Potočnik M., Luzar B., Gale N. Humani virusi papiloma (HPV). *Onkologija* 2005, 9: 60–72.
9. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17–27.
10. Uršič Vrščaj M RS, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
11. Ivanuš U, Primic Žakelj M. Uporaba triažnega testa HPV v programu ZORA v letu 2012. Zbornik predavanj, 4. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2013. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2013: 27–34.
12. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al., editors. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2 ed. Luxembourg: Office of Official Publications of the European Union, European Communities; 2008.
13. Priporočila Sveta EU z dne 2. decembra 2003 o presejalnih pregledih za odkrivanje raka (2003/878/EC), 327 (2003).
14. Karsa L, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M, et al. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening, 1st report. Luxembourg: Services of the European Commission; 2008.
15. Weller DP, Patnick J, McIntosh HM, Dietrich AJ. Uptake in cancer screening programmes. *The Lancet Oncology*. 2009; 10(7): 693–9.
16. Primic-Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2009.
17. Državni program za obvladovanje raka, letno poročilo 2013. Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje, 2014 (dosegljivo na spletu).
18. Ivanuš U, Primc Žakelj M. Samoodvzem vaginalnega vzorca za test HPV pri neodzivnicah presejalnih programov raka materničnega vratu. *Onkologija* 2012; 14: 78–86.
19. de Sanjose S, Quint WG, Alemani L, et al. Human papillomavirus attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1048–56.
20. Jančar N., Vrtačnik Bokal E., Poljak M. Razporeditev genotipov človeških virusov papiloma pri bolnicah z rakom materničnega vratu in cervikalno intraepitelijsko neoplazijo tretje stopnje (CIN 3) v Sloveniji. *Onkologija* 2011, 15/2: 93–7.
21. Snijders PJF, Verhoef VMJ, Arbyn M, Ogilvie G, Minozzi S, Banzi R, vanKemenade FJ, Heideman DAM, Meijer CJLM. High-risk HPV testing on self-sampled versus clinician-collected specimens: A review on the clinical accuracy and impact on population attendance in cervical cancer screening. *Int. J. Cancer*, 2013: 132, 2223–36.
22. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJF, Verhoef VMJ, Suonio E, Dillner L, Minozzi S, Bellisario C, Banzi R, Zhao FH, Hillemanns P, Anttila A. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. www.thelancet.com/oncology, 2014/15; 172–83.
23. Eperon I, Vassilakos P, Navarria I, Menoud PA, Gauthier A, Pache JC, Boulvain M, Untie S, Petignat P. Randomized comparison of vaginal self-sampling by standard vs. dry swabs for Human papillomavirus testing. *BMC Cancer* 2013, 13: 353. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/13/353>
24. Jones HE, Mansukhani MM, Tong GX, Westhoff CL. Validity and Reliability of Using a Self-Lavaging Device for Cytology and HPV Testing for Cervical Cancer Screening: Findings from a Pilot Study. *PLOS ONE* 2013; 8/12: 1–7.
25. Léniz J, Barriga MI, Lagos M, Mol B, Ibáñez C, Pusche KI, Ferreccio C. HPV vaginal self-sampling among women non-adherent to Papanicolaou screening in Chile. *Salud pública de México* 2013; 55/ 2, 162–9.
26. Rozemeijer K et al. Offering Self-Sampling to Non-Attendees of Organized Primary HPV Screening: When Do Harms Outweigh the Benefits? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 24(5) May 2015; 773–82.

CIN 3 po cepljenju proti HPV pri pacientki z družinsko anamnezo raka materničnega vratu

Darja Gašperlin Dovnik¹, Alenka Repše Fokter², Snježana Frković Grazio³

¹ Zasebna ginekološka ordinacija, Gašperlin Dovnik Darja, Gregorčičeva 5, Celje

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

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

Povzetek

Poleg okužbe s HPV so za razvoj raka materničnega vratu potrebni še drugi dejavniki. Mednje sodijo druge infekcije, kajenje, tvegano spolno obnašanje in drugi vplivi iz okolja, znano pa je tudi, da je rak materničnega vratu bolj pogost pri ženskah s pozitivno družinsko anamnezo. V prispevku predstavljamo primer mlade ženske cepljene proti HPV, ki je imela v družinski anamnezi raka materničnega vratu in je pri 26 letih zbolela za ploščatocelično intraepitelijsko lezijo visoke stopnje (CIN 3).

Ključne besede: cervikalna intraepitelijska neoplazija, rak materničnega vratu, HPV, družinska anamneza

Uvod

V razvoju raka materničnega vratu (RMV) sodeluje več nevarnostnih dejavnikov. V praksi se srečujemo tudi z družinskim pojavljanjem cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) in RMV. Podatek o družinski anamnezi CIN in RMV je pogosto prezrt. Od leta 2007 imamo v Sloveniji možnost cepljenja proti okužbam z visokorizičnimi genotipi humanih papilomavirusov (HPV). Na voljo imamo 2 cepivi, štirivalentno, proti genotipom 16, 18, 11, 6 in dvovalentno proti najpogostejšima genotipoma 16 in 18.

Predstavitev primera

Decembra leta 2004 je takrat 16 letna deklica prvič prišla na ginekološki pregled in posvet zaradi predpisovanja kontracepcije. Menarha je nastopila pri 12 letih. Prvi spolni odnos je imela pri 16 letih, nekaj mesecev pred tem pregledom. Ob pregledu je navajala dismenoreje, izcedek zaradi vnetja nožnice in željo po kontracepciji. Dekličina mati je bila po tretjem porodu v starosti 32 let operirana zaradi raka materničnega vratu (stadij IB) po metodi Wertheim-Meigs-Novak. Naknadno je bila obsevana, nastal je postradiacijski cistitis, obojestranska hidronefroza, imela je večkrat vstavljeno nefrostomo in več dolgih hospitalizacij zaradi vnetij sečil, akutnih pielonefritisov in urosepse. Drugih primerov raka na materničnem vratu v družini ni bilo. Zaradi poznavanja družinske anamneze sem deklici predlagala uporabo kondoma in postkoitalno zaščito, če bi ta zatajil. Ob prvem pregledu je dobila navodila o možnosti prenosa HPV pri spolnih od-

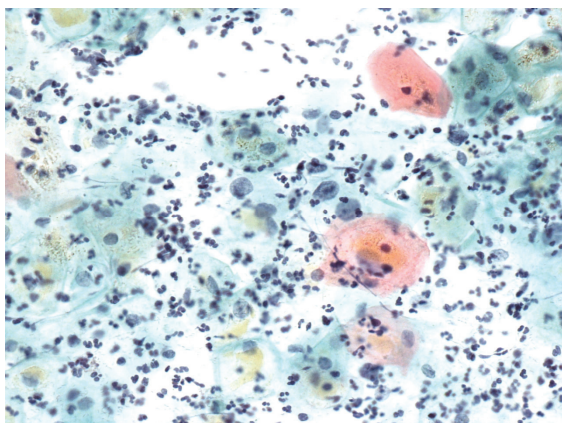
nosih, Naklofen duo za dismenorejo in Geonistin za vnetje nožnice.

Avgusta 2005 je prišla v ambulanto z željo po kontracepcijskih tabletah in jih tudi dobila. Jemala jih je skoraj 10 let. Februarja 2007 je imela narejen prvi bris materničnega vratu. Kljub starosti komaj 19 let, sem se zanj odločila zaradi postkoitalnih krvavitev in družinske anamneze. Izvid je bil normalen.

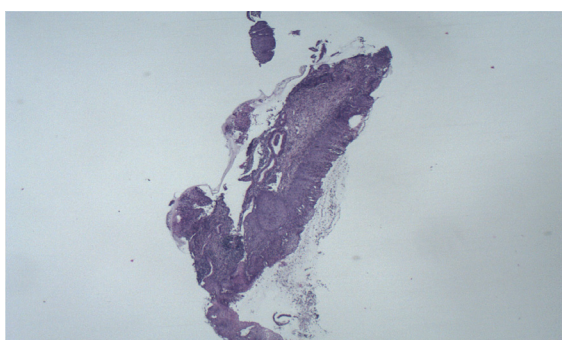
V letu 2007 se je v Sloveniji pričelo cepljenje proti HPV. Bolnici sem ga svetovala. Prvi odmerek štirivalentnega cepiva je dobila 26. 2. 2007, drugi 23. 4. 2007 in zadnji 27. 8. 2007. Do prvega odmerka cepiva je imela tri spolne partnerje.

Maja 2009 je bil odvzet BMV (bris materničnega vratu) v sklopu programa ZORA, citološki izvid je bil normalen. Leta 2010 in 2011 se je zdravila zaradi vnetja nožnice. Junija 2012 je bil citološki izvid BMV normalen.

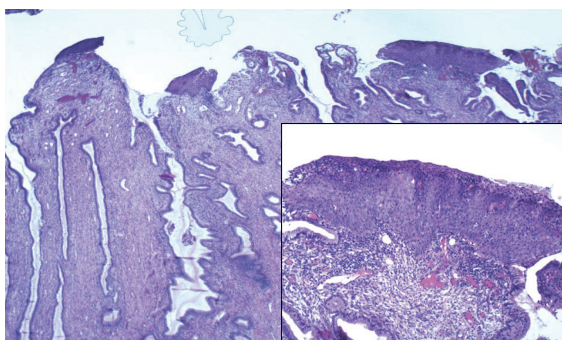
Leta 2014 si je dala vstaviti silikonske vsadke v dojke in na mestu šivov je prišlo do vnetja. Ob pregledu zaradi teh težav se je odločila še za pregled BMV, ki pa ji maja 2014 še ni pripadal in si je storitev doplačala. Izvid BMV je bil tokrat atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N) (Slika 1). Z običajnim postopkom po smernicah se bolnica ni strinjala (1). Pol leta čakanja na ponovni citološki bris in triažni test HPV ji je bilo predolgo. Zato je bila predstavljena na mesečni klinično patološki konferenci v Celju. Odločili smo se za genotipizacijo virusa HPV iz cervikalnega brisa, ki je junija 2014 pokazala prisotnost okužbe materničnega vratu z genotipi HPV



Slika 1. Atipične ploščate celice, neopredeljene. Papanicolaou, x400.



Slika 2. PIL visoke stopnje (CIN 2) na biopsiji. HE, x4.



Slika 3. Konus: PIL visoke stopnje.

16 in 31. Naknadno je bila narejena kolposkopija, ki je pokazala atipično transformacijsko cono in Reidov indeks 4. Julija 2014 je bila na UKC v Ljubljani narejena biopsija porcije. Izvid je pokazal ploščato intraepitelijsko lezijo visoke stopnje (CIN 2) (Slika 2). Septembra 2014 je bil narejen LLETZ. Izvid: »V številnih pregledanih rezinah izreza porcije so v področju transformacijske cone diskontinuirani fokusi skvamozne intraepitelijske lezije visoke stopnje (CIN 3), kar prikazuje Slika 3. Vsi ekscizijski robovi potekajo v zdravem.« Marca 2015 vzeta BMV je bila negativna. Citološki bris materničnega vratu avgusta letos je bil opredeljen kot normalen, prav tako ni bilo več prisotnih visokorizičnih tipov virusov HPV.

Razprava

Rak materničnega vratu (RMV) je najhujša posledica okužbe s HPV, ki se razvije postopoma skozi zaporedje znanih dogodkov. RMV nastane le pri ženskah, ki so dolgotrajno okužene z enim ali več visokorizičnimi genotipi HPV, najpogosteje z genotipi HPV 16 in HPV 18 (2).

Čeprav se z virusom okuži večina spolno aktivnih žensk, vztraja okužba več let le pri 10 % okuženih. Poleg okužbe z visokorizičnimi genotipi virusov HPV so za razvoj RMV potrebni še drugi dejavniki. Mednje sodijo druge infekcije, kajenje, tvegano spolno obnašanje in dolgotrajna uporaba oralne kontracepcije, še posebno v državah brez organiziranega presejalnega programa, s katerim bi take ženske odkrili in zdravili pred invazivno obliko bolezni. Vseh dejavnikov tveganja za vztrajanje okužbe in razvoj RMV še ne poznamo, vemo pa, da je RMV pogostejši pri ženskah s pozitivno družinsko anamnezo (3–8). To so proučevali predvsem v Skandinaviji in ZDA (Utah), kjer imajo dolgo zgodovino populacijskih registrov in registrov raka s podatki, ki take analize omogočajo. Ugotovili so, da je tveganje za razvoj RMV večje pri ženskah s pozitivno družinsko anamnezo ne glede na to ali gre za mamo, hčerko ali sestro. Tveganje za razvoj ploščatoceličnega RMV je 74–80 % večje pri sorodnicah bolnic z RMV v prvem kolenu (mami, sestri, hči). Pri adenokarcinomu materničnega vratu je tveganje sorodnic v prvem kolenu za 39–69 % večje kot v populaciji. To morda odraža podobne okoljske dejavnike, infekcije ali možne genetske dejavnike (4). Vpliv genetskih dejavnikov potrjuje študija Magnussona in sodelavcev, ki opisuje večje tveganje za razvoj RMV pri bioloških materah in pravih sestrah, manjše pri polsestrah, pri nebioloških starših oziroma svojcih pa povečanega tveganja ni (9, 10).

Zelo pomembno je, da se s cepljenjem prične pred prvo izpostavljenostjo virusom HPV. Pri naši bolnici je bilo cepljenje prepozno, saj je bila spolno aktivna že 2 leti pred prvim odmerkom. Cepljenje je profilaktično in ne terapevtsko.

Naša bolnica je dolga leta uporabljala oralno hormonsko kontracepcijo, kar je statistično povezano s pogostejšim pojavljanjem CIN in RMV. Ženske, ki uporabljajo hormonsko kontracepcijo redkeje uporabljajo barijerne metode kontracepcije, kar je lahko eden od vzrokov. Verjetno pa zaradi dobre zaščite pred nosečnostjo tudi svobodneje menjujejo spolne partnerje.

Pri bolnicah s pozitivno družinsko anamnezo je potrebno skrbno spremljanje in hitro ukrepanje ob kakršnemkoli patološkem izvidu ali klinični sliki,

smiselni pa bi bili morda tudi pogostejši pregledi brisov.

Kaj smo se naučili

1. CIN in RMV se pojavljata pogosteje pri sorodnicah bolnic v prvem kolenu, kar je zelo verjetno povezano z večjo razširjenostjo znanih dejavnikov tveganja za okužbo s HPV v teh družinah (na primer podobna oblika spolnega vedenja ipd). Pomembni pa so tudi spremljajoči dejavniki, ki zmanjšujejo verjetnost, da bo ženska očistila okužbo s HPV – le ti so lahko zunanji (npr. kajenje, dolgotrajno jemanje oralne hormonske kontracepcije) ali notranji, genetski (npr. variacije v genih, ki regulirajo imunski odziv na HPV in/ali tumor) (4).
2. Smiselno bi bilo proučiti, kdaj je tveganje pri ženskah z več nevarnostnimi dejavniki dovolj veliko, da bi bilo pri njih koristno vpeljati bolj pogosto presejanje ali bolj občutljiv presejalni test z večjo negativno napovedno vrednostjo (test HPV).
3. Precepljenost deklic proti okužbi s HPV ni optimalna. V odločanju za cepljenje bi morali nameniti več pozornosti deklicam z družinsko anamnezo CIN in RMV in jih seznaniti s tveganjem, preden odklonijo preventivno cepljenje.
4. Cepiva proti okužbi z virusi HPV so profilaktična, niso učinkovita pri že obstoječi okužbi s HPV in je zato pomembno cepljenje pred začetkom spolne aktivnosti. Spolno že aktivne ženske je treba pred morebitnim cepljenjem seznaniti, da v primeru predhodno že nastale okužbe z virusom HPV, za nazaj ne morejo biti zaščitene.
5. Verjetno bi bila smiselna uvedba cepljenja proti HPV za dečke.

Literatura

1. Uršič Vrščaj M RS, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
2. Poljak M, Kocjan BJ, Oštrbenk A, Hošnjak L. Značilnosti okužbe s HPV. Zbornik 5. izobraževalnega dne programa ZORA. Onkološki inštitut 2014.
3. Hemminki K, Dong C, Vaittinen P. Familial risks in cervical cancer: is there a hereditary component? *Int. J. Cancer* 1999; 82: 775–781.
4. Hussain SK, Sundquist J, Hemminki K. Familial clustering of cancer at human papillomavirus-associated sites according to the Swedish Family-cancer Database. *Int J Cancer* 2008; 122(8): 1873–8.
5. Hemminki K, Chen B. Familial risks for cervical tumors in full and half siblings: etiologic apportioning. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1413–4.
6. Vink JM, van Kemenade FJ, Meijer C, Casparie MK, Meijer GA, Boomsma DI. Cervix smear abnormalities:

linking pathology data in female twins, their mothers and sisters. *European Journal of Human Genetics* 2011; 19: 108–111.

7. Couto E, Hemminki K: Heritable and environmental components in cervical tumors. *Int J Cancer* 2006; 119: 2699–2701.
8. Zelmanowicz AM, Schiffman M, Herrero R et al: Family history as a co-factor for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: results from two studies conducted in Costa Rica and the United States. *Int J Cancer* 2005; 116: 599–605.
9. Magnusson PK, Sparen P, Gyllensten UB. Genetic link to cervical tumours. *Nature* 1999; 400: 29–30.
10. Magnusson PK, Lichtenstein P, Gyllensten UB. Heritability of cervical tumours. *Int J Cancer* 2000; 88: 698–701.

Cepljenje proti HPV po konizaciji – kako se pogovarjati s pacientkami

Mateja Marčec¹, Leon Meglič², Uršula Salobir Gajšek³

¹ SB dr. Jožeta Potrča Ptuj, Potrčeva cesta 23, Ptuj

² UKC Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

³ SB Celje, Ginekološko porodniški oddelek, Oblakova 5, Celje

Povzetek

Okužba s HPV je pogosta spolno prenosljiva okužba. Imamo zelo uspešna cepiva za preprečevanje okužbe z najpogostejšimi, zato lahko uspešno preprečujemo bolezni, ki jih le-ti povzročajo. Največji učinek pa dosežemo le, če se cepimo pred stikom s HPV virusom, torej pred začetkom spolnih odnosov. Objavljene pa so že raziskave o ugodnem vplivu cepljenja tudi po zdravljenju predrakavih sprememb.

Ključne besede: okužba s HPV, cepljenje po zdravljenju CIN, svetovanje pacientom

Cepljenje proti HPV pred izpostavitvijo okužbi

Danes je jasno znano, da so HPV nujen vzrok raka materničnega vratu, zato je cilj preventivnih cepiv preprečiti nastanek genitalnih bradavic, predrakavih sprememb na materničnem vratu in raka materničnega vratu. Preventivno cepljenje proti HPV zmanjšanja verjetnost, da bo ženska zbolela s predrakavimi spremembami visoke stopnje, predvsem zaradi dobre zaščite pred okužbo z genotipi HPV, proti katerim cepivo zaščiti. Cepljenje je tudi zelo učinkovito pri preprečevanju drugih s HPV povezanih okužb in bolezni, vključno z dolgotrajno okužbo, nizko tveganimi lezijami in genitalnimi bradavicami. Cepljenje je povezano z malo stranskimi učinki, ki so večinoma blagi. Najboljši učinek pa seveda dosežemo, če cepimo HPV naivno populacijo. Torej preden so se srečali s HPV, preden so imeli spolne odnose (1).

Dovoljenje za uporabo cepiva proti HPV okužbi imajo v Evropi tri cepiva: dvovalentno (proti dvema genotipoma HPV), štirivalentno in devetvalentno cepivo. Slednje v Sloveniji še ni na voljo. Imunogenost dvovalentnega cepiva je bila dokazana pri ženskah do starosti 55 let, štirivalentnega pa do 45 let. Imunogenost je povezana s starostjo. Deklice, stare od 9 do 13 let so razvile višji titer protiteles, kot ženske, stare 16 do 26 let, zato je Evropska agencija za zdravila odobrila pri deklicah cepljenje z le dvema odmerkoma cepiva. Cepljenje nas zaščiti le proti tistim genotipom, proti katerim smo bili cepljeni, čeprav poročajo tudi o navzkrižni imunosti za sorodne genotipe. Cepivo varuje proti okužbi z določenimi genotipi HPV, s katerimi oseba še ni bila okužena. Cepljenje ne zdravi že prisotnih okužb s HPV ali predrakavih sprememb materničnega vratu, niti že prisotnih genitalnih bradavic (2).

Cepljenje proti HPV po konizaciji

Profilaktično cepivo je učinkovito, ker sproži nastanek visokega nivoja protiteles. Veliko višjega, kot pri naravni imunizaciji. Pri nastanku predrakavih sprememb materničnega vratu je torej naravna imunost zatajila. Pomeni to torej, da cepljenje žensk po zdravljenju cervikalnih intraepitelnih neoplazij (CIN) nima učinka? V retrospektivni analizi štirivalentnega cepiva so ugotovili, da je cepivo nudilo zaščito tudi pred ponovitvijo bolezni v skupini žensk, ki so jih zdravili zaradi CIN, ne glede na HPV genotip. Tveganje, da se CIN ponovi, je bilo 4,3 na 100 oseb-let pri cepljenih in 8,4 pri necepljenih. Cepljena populacija je imela tako skoraj za polovico nižje tveganje za recidiv (znižanje za 48,3 %). Za visoko tvegane CIN je bilo znižanje tveganja še večje. Za CIN 2+ 64,9 % in CIN 3 73,5 % (3). Iz tega lahko sklepamo, da je vzrok za ponovitev bolezni okužba epitelija okoliških tkiv spolovila, ki se razširi iz primarne produktivne lezije oziroma lezij istega ali novega spolnega partnerja (4).

Druga, nerandomizirana raziskava Kanga s sod. je zajela 737 žensk starosti 20–45 let, ki so bile cepljene s štirivalentnim cepivom po eksciziji z diatermijsko zanko (angl. *large loop excision of the transformation zone* (LLETZ)) zaradi CIN 2 in CIN 3. V cepljeni skupini so pacientke prvo dozo dobile en teden po LLETZ-u, naslednji dve dozi pa dva in šest mesecev kasneje. Recidiv so ugotovili pri 4,9 % pacientk. Ugotovili so manjše tveganje za ponovitev CIN lezije pri cepljenih kot necepljenih pacientkah. Pri cepljenih so ugotovili ponovitev v 2,5 %, pri necepljenih pa v 7,2 %, ne glede na genotip HPV. Če so ločeno analizirali ponovitve le pri pacientkah, okuženih z genotipom 16 in/ali 18, je

recidiv dobilo 2,5 % cepljenih in 8,5 % necepljenih pacientk (5).

Obe študiji (3, 5) nakazujeta, da bi ženske, ki že primarno niso razvile ustreznega imunskega odgovora za očiščenje onkogene HPV okužbe, imele veliko pridobitev od primarnega cepljenja, tako pa bodo imele korist vsaj od sekundarnega HPV cepljenja. Visok titer protiteles po cepljenju očitno uspešno prepreči infekcijo novih področij epitelija, ki se razvije kot posledica širjenja iz že obstoječih področij HPV infekcije ali od nove izpostavljenosti HPV virusom (4).

Ne glede na primarno ali sekundarno cepljenje po zdravljenju CIN pa tudi v Sloveniji še vedno velja priporočilo, da ostaja shema presejalnih pregledov enaka kot pri necepljeni populaciji (6).

Zaključek

Obe vrsti cepiva, ki ju je danes uporabljamo v Sloveniji, sta namenjeni izključno preprečevanju okužbe z omenjenimi genotipi HPV in nista namenjeni zdravljenju že obstoječe okužbe s HPV. Prav tako cepljenje v času okužbe ne pospeši izločanja HPV pri predhodno okuženih in ne vpliva na razvoj bolezni (na primer upočasnitev ali preprečitev napredovanja bolezni), povzročene z genotipom HPV, s katerim je bila ženska okužena pred cepljenjem. Kljub temu cepljenje že spolno aktivnih žensk ni prepovedano ali odsvetovano, enako velja tudi za ženske, ki so bile ali so še okužene s HPV ali so se zdravile zaradi posledic okužbe s HPV. Podatki raziskav nakazujejo, da je HPV cepljenje po zdravljenju s HPV povzročenih bolezni povezano z nižjo stopnjo ponovitev le teh, tudi višje tveganjih (3, 5). Po zdravljenju CIN lezij svetujemo, da se s pacientko pogovorite o smiselnosti preventivnega cepljenja, ki ga svetujemo. Poudariti pa jim je treba, da ne glede na cepljenje, preventivni pregledi ostanejo enaki.

Literatura

1. Rabout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2007; 177(5): 469–79.
2. Najpogostejša vprašanja in odgovori o okužbi s HPV, raku materničnega vratu in cepljenju proti HPV. Dosegljivo septembra 2015 na <http://www.nijz.si/najpogostejša-vprasanja-in-odgovori-o-okuzbi-s-hpv-raku-maternicnega-vratu-in-cepljenju-proti-hpv>
3. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, et al. FUTURE I and II Study Group. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*. 2012; 344: 1–14.
4. Brotherton JM, Wrede CD. Offering HPV vaccination to women treated for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia: what do you need to know? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014; 54(4): 393–4.
5. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol*. 2013; 130(2): 264–8.
6. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.

Onkološko genetsko svetovanje in testiranje na onkološkem inštitutu – dedni rak dojk, jajčnikov in debelega črevesa

Mateja Krajc

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Uvod

Samo štiri leta po odkritju *BRCA1* in *BRCA2* genov, ko so dodatni dokazi potrdili, da so za večino dednih rakov dojk in jajčnikov odgovorne mutacije v teh genih, smo tudi na Onkološkem inštitutu Ljubljana že leta 1999 začeli z raziskovalnim projektom, katerega cilj je bil vzpostavitev učinkovitega sistema za odkrivanje nosilcev mutacij in ustrezno svetovanje glede preventivnih ukrepov.

Naše izkušnje in izkušnje drugih držav so pokazale, da ima pravočasno odkrivanje nosilcev mutacij v *BRCA1* in 2 genih velik pomen za preprečevanje in zgodnje odkrivanje dednih oblik raka dojk in jajčnikov ter prostate pri moških. Zato je bilo genetsko testiranje in svetovanje leta 2008 uvrščeno med redne dejavnosti Onkološkega inštituta Ljubljana. Dejavnost od začetka vključuje multidisciplinarni pristop k obravnavi bolnikov, kar zagotavlja primerno in kakovostno obravnavo pacientov. Naše strokovno delo na tem področju smo zaokrožili z izdelavo in objavo klinične poti.

V ambulanti poleg družin, kjer se pojavlja rak dojk in jajčnikov, obravnavamo tudi družine s sumom na dedni rak debelega črevesa, dedni maligni melanom, dedni rak ščitnice, dedne polipoze, Peutz-Jeghers sindrom, Muir-Torre sindrom, Li-Fraumeni sindrom in ostale, redkejšje dedne sindrome v smislu raka.

Paciente, ki so visoko ogroženi spremljamo v naši ustanovi. Temu imamo namenjeno ambulantno že od septembra 2010. Smo ena redkih inštitucij, ki pacientom omogoča celovito genetsko testiranje in svetovanje, spremljanje (*follow-up*) in preventivne posege, in ne le opravljanje genskega testa.

Indikacije za onkološko genetsko svetovanje

Na genetsko svetovanje so napoteni posamezniki iz družin, kjer je postavljen sum, da se rak v družini pojavlja zaradi dedovanja genske okvare. V teh družinah se rak pojavlja bolj pogosto, posamezniki pa zbolevalo mlajši, lahko tudi za večimi raki hkrati.

Na dedni sindrom raka dojk in/ali jajčnikov pomislimo vedno, kadar je vsaj ena ženska od dveh

bolnih v družini po isti krvni veji zbolela za rakom dojk pred 50. letom starosti. Za test na mutacije na *BRCA1/2* genih in genih, ki so tudi povezani s tem dednim sindromom, se lahko odloči vsak, ki je opravil temeljit pogovor v okviru genetskega svetovanja in ustreza kriterijem za genetsko testiranje.

Sum na **dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke** pa je postavljen, kadar vsaj trije sorodniki v družini zbolijo za rakom debelega črevesa ali raki, ki so povezani s tem dednim sindromom, kjer je en od treh bolnih sorodnik v prvem kolenu od drugih dveh, med njimi pa je vsaj en zbolel za rakom pred 50. letom starosti.

Indikacije za napotitev na posvet za dedni rak dojk in/ali jajčnikov:

- znana mutacija na *BRCA* genih (ali drugih genih, ki so povezani z večjo ogroženostjo za raka dojk) v družini,
- rak dojk pred 40. letom,
- obojestranski rak dojk,
- rak dojk in jajčnikov,
- rak jajčnikov,
- moški z rakom dojk,
- trojno negativni rak dojk,
- pozitivna družinska anamneza:
 - sorodnica v prvem kolenu z rakom dojk pred 40. letom,
 - sorodnik moškega spola v prvem kolenu z rakom dojk,
 - sorodnica v prvem kolenu z obojestranskim rakom dojk,
 - dve sorodnici v prvem in drugem kolenu (po isti krvni veji) z rakom dojk pred 60. letom ali z rakom jajčnikov, ne glede na starost,
 - tri sorodnice v prvem ali drugem kolenu z rakom dojk ali jajčnikov (po isti krvni veji).

Indikacije za napotitev na posvet za dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke:

- znana mutacija v družini,
- vsaj trije sorodniki z rakom debelega črevesa (RDČ), od teh je eden zbolel pred 50. letom, eden je sorodnik v prvem kolenu od drugih dveh,
- osebe, ki so zbolele za dvema rakoma, povezanima s HNPCC (to pa so kolorektalni rak, rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak tre-

- bušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega trakta),
- osebe z RDČ in sorodnikom v prvem kolenu z RDČ in/ali s povezanim rakom in/ali kolorektalnim adenomom, vsaj eden od rakov je bil odkrit pred 45. letom in adenom odkrit pred 40. Letom,
 - osebe z RDČ ali karcinomom endometrija, zbolele pred 45. Letom,
 - osebe z adenomi, mlajše od 45 let.

Dedni rak dojk in/ali jajčnikov

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah v razvitih državah, tudi v Sloveniji. Največkrat se pojavlja sporadično, kar pomeni, da zbolita ena ali dve sorodnici iz iste družine.

Pri jemanju družinske anamneze v smislu raka lahko pri 25–30 % na novo odkritih rakov dojk izvemo, da je v isti družini za to vrsto raka zbolelo več posameznikov v več generacijah. Takim rakom pravimo »družinski raki dojk.« Za to obliko raka dojk običajno zbolijo bolnice v podobni starosti kot bolnice s sporadičnim rakom.

Pri 3–5 % bolnic z rakom dojk pa zasledimo obsežno družinsko anamnezo. V teh družinah najdemo več sorodnic v več generacijah – po isti krvni veji, ki so zbolele za rakom dojk. Velikokrat navedejo tudi podatek, da se v družini pojavlja rak jajčnikov. Te bolnice so pogosto mlajše od petdeset let in zbole vajo od deset do dvajset let prej, kot je to običajno v populaciji. Pri njih lahko najdemo prirojeno gensko okvaro. Tem rakom dojk pravimo »dedni raki dojk.« Nekatero bolnice z ugotovljeno dedno okvaro lahko zbolijo tudi za več kot enim rakom.

Verjetnost, da se rak dojk pojavi pri ženski, ki podeduje gensko okvaro, je torej večja v primerjavi s splošno populacijo, ni pa nujno, da se rak dojk in/ali jajčnika tudi razvije. Vse nosilke genskih okvar namreč za rakom ne zbolijo.

Pri nosilkah okvarjenega BRCA1 gena je tako verjetnost, da bo ženska v svojem življenju zbolela za rakom dojk, 60–85 % (pri ženskah brez genske okvare okoli 10 %) in za rakom jajčnikov 20–40 % (pri ženskah brez genske okvare 1–2 %).

Tudi pri nosilkah mutiranega BRCA2 gena opažamo povečano zbolevanje za rakom dojk (ogroženost je nekoliko nižja kot pri BRCA1) in jajčnikov; pri slednjem je ogroženost tudi nekoliko nižja kot pri nosilkah BRCA1 in znaša 10–20 %. Je pa genska okvara BRCA2 gena povezana s povečano ogroženostjo za nastanek raka dojk pri moških in za raka prostate.

Na podlagi ocene ogroženosti lahko posameznik vsekakor bolj informirano odloča o svojem zdravju, prav tako jim lahko na podlagi teh izvidov njihovi zdravniki priporočajo njim primerne presejalne ukrepe. Zadnje raziskave poročajo, da ženske, ki so redno pod nadzorom in se odločajo za preventivne ukrepe živijo dlje od vrstnic z *BRCA* okvaro, ki se za strogo presejanje ne odločijo (tudi umirajo zaradi drugih vzrokov). Ženska z opravljeno preventivno mastektomijo, na primer, za 95 % zmanjša ogroženost, da bo zbolela za rakom dojk, kot ženska, ki tega posega ne opravi.

Kadar pri posameznici odkrijemo gensko okvaro na *BRCA1/2* genu, ji to informacijo predamo na genetskem svetovanju. Na posvetu se prav tako pogovorimo o možnih ukrepih v smislu preventive. V okviru delovanja ambulate za spremljanje visoko ogroženih omogočamo in priporočamo ukrepe, predstavljene v nadaljevanju, zdravnik, ki spremlja posameznike, pa se glede na zadnje izvide lahko odloči za njihove morebitne spremembe. S presejalnimi pregledi (nadzorom) začnemo pri 25. letih starosti, sledimo mednarodnim smernicam, preglede pripravimo individualizirano za vsakega obravnavanega posameznika:

- mesečno samo-pregledovanje dojk,
- polletni klinični pregled dojk s pričetkom pri 25. letih starosti,
- letna mamografija (po 30. letu starosti) v kombinaciji z ultrazvočno preiskavo dojk in letni MRI-dojk (po 25. letu starosti), izmenjaje na šest mesecev,
- možnost preventivne mastektomije z ali brez rekonstrukcije,
- polletni ginekološki pregled s transvaginalnim ultrazvokom,
- spremljanje tumorskega markerja CA 125,
- možnost preventivne kirurške odstranitve jajčnikov in jajcevodov po končanem rodnem obdobju.

Ženske se lahko spremljajo v okviru ambulantnih pregledov na Onkološkem inštitutu. Prav tako vse, ki bi rade opravile preventivne operacije, napotimo k ustreznim specialistom na obravnavo za dogovor o operacijah. Vključena je tudi obravnava pri psihologu.

Dedni nepolipozni rak debelega črevesa in danke

Podobno kot pri dednem raku dojk in/ali jajčnikov, tudi pri raku debelega črevesa in danke najdemo družine, kjer se ta rak pojavlja bolj pogosto. Rak debelega črevesa in danke se pojavlja pri ženskah in moških ter je tretji najpogostejši rak pri obeh spolih.

Največkrat se rak debelega črevesa pojavlja sporadično, zbolita le eden ali dva člana iste družine. Pri teh bolnikih veljajo splošni dejavniki tveganja za razvoj raka na debelem črevesu, kot so starost, telesna teža, vrsta prehrane, kajenje in telesna dejavnost.

Pri 25 % novo odkritih rakov debelega črevesa ugotavljamo, da je v isti družini v več generacijah nekaj posameznikov zbolelo za tem rakom. Takim rakom pravimo »družinski raki debelega črevesa.« Člani take družine imajo nekoliko večjo verjetnost, da bodo zboleli za rakom. Za to vrsto raka debelega črevesa navadno zbolijo bolniki v podobni starosti kot bolniki s sporadičnim rakom.

Pri petih do desetih odstotkih bolnikov z rakom debelega črevesa pa zasledimo obsežno družinsko anamnezo, saj bolniki navajajo več sorodnikov v več generacijah po eni strani družine (materi ali očetu), ki so prav tako zboleli za rakom debelega črevesa in/ali raki, povezanimi z njim. Ti bolniki so pogosto mlajši in zbolevali pred petdesetim letom. Takim rakom pravimo »dedni raki debelega črevesa«. Nekateri bolniki z dednim rakom debelega črevesa lahko zbolijo tudi za več kot enim rakom. Znanih je več genov, ki so lahko odgovorni za bolj pogosto pojavljanje raka debelega črevesa in danke ter rakov, ki so povezani s tem dednim sindromom (rak endometrija, rak jajčnikov, rak želodca, rak trebušne slinavke, rak tankega črevesa in rak urinarnega trakta). Največkrat gre za okvare na *MLH1*, *MSH2* ali *MSH6* genih (MMR geni), ki povzročajo dedni nepolipozni sindrom raka debelega črevesa in danke. Kljub imenu »nepolipozni« pri tem sindromu najdemo adenomatozne polipe, vendar jih je malo. Ta oblika raka debelega črevesa se pogosteje pojavlja v desnem delu črevesa.

Nosilci mutacije na genih, ki so odgovorni za dedni nepolipozni sindrom raka debelega črevesa in danke imajo 50 % verjetnost, da mutacijo prenesejo na svoje potomce. **Posamezniki s podedovanimi mutacijami na teh genih imajo do 80 % verjetnost, da bodo zboleli za rakom debelega črevesa in danke v povprečni starosti 44 let. Ženske, ki so nosilke mutacij pa se soočajo tudi z večjo ogroženostjo za raka jajčnikov in maternice.**

Nosilci mutacij zbolevali 10 do 20 let prej, kot se sicer ti raki pojavljajo v populaciji, zato se pri njih redni pregledi pričnejo izvajati prej, kot to velja za splošno populacijo.

Običajno jih že po 20. letu starosti pričnemo spremljati s kolonoskopijami. Program preventivnih pregledov sestavimo individualizirano za vsakega posameznika v okviru konzilija za onkološko genetsko svetovanje in testiranje.

Prednost tega programa spremljanja je, da lahko raka debelega črevesa in danke preprečujemo že z odstranjevanjem polipov, ki jih najdemo med pregledom.

Rak jajčnika in dedni sindromi

Rak jajčnika se lahko pojavlja v okviru obeh opisanih dednih sindromov, zato je pomembno pri vseh bolnicah natančno preveriti družinsko anamnezo in aktivno iskati nosilke mutacij. Zdravim nosilkam mutacij na *BRCA* in *MMR* genih svetujemo redne preglede na 6 mesecev z ginekološkim UZ in kontrolo CA-125 (s pričetkom med 30 – 35. letom starosti), po 40. letu starosti oziroma po zaključku rodne dobe pa svetujemo preventivno kirurgijo (tubektomijo in ovariektomijo).

Na populacijskem nivoju je prav tako pomembno glede preventive raka jajčnikov omeniti mnenje ACOGC (*American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice*) iz 2015, kjer svetujejo, da resekcija jajcevodov lahko pomaga pri preprečevanju raka jajčnikov tudi v populaciji žensk, ki nimajo dokazane genetske obremenitve.

Pri načrtovanju kirurškega posega v medenici zaradi benignih vzrokov se zato priporoča posvet o tveganju in pričakovani dobroti sočasne preventivne odstranitve jajcevodov. Zaenkrat svetujejo, naj se stopnja invazivnosti operativnega posega zaradi tega ne zviša, oziroma naj operaterji ostanejo pri načrtovanem minimalno invazivnem pristopu; dodatna odstranitev jajcevodov tako ne bo zvišala tveganja za zaplete oziroma bo poseg enako varen. Laparoskopska odstranitev jajcevodov je glede kontraceptivnega učinka enako učinkovita kot laparoskopska sterilizacija, vendar v tem primeru ni možna rekanalizacija. Za ocenjevanje učinka odstranitve jajcevodov pri preprečevanju raka jajčnikov so potrebne kontrolirane randomizirane študije.

Pravni in etični vidik genskega testiranja

Za posameznike, ki so nosilci genskih okvar in vedo za visoko ogroženost, je ta informacija lahko veliko breme. To spoznanje lahko spremljajo čustvene stiske, depresija ali jeza. Pri sorodnikih, kjer genske okvare nismo odkrili, pa velikokrat opazamo občutek krivde.

Za gensko testiranje se vsak posameznik odloča samostojno in svobodno. Morebitna odklonitev testiranja je pravica posameznika in ne sme v ničemer vplivati na obravnavo pacienta. Vsi podatki o rezultatu genetskega testiranja so tajni, osebe pa

zavezano k molčečnosti v skladu z zakonom. Prav tako podatkov o testiranju in izvidu testiranja nima od testirancev nihče pravice zahtevati, niti jih niso dolžni komur koli posredovati.

Zaključek

Posamezniki, ki se zavedajo večje ogroženosti za raka in vedo, da so nosilci genske okvare, lahko lažje in bolj informirano soodločajo pri programu kontrol in rednih pregledov. Po drugi strani pa lahko posamezniki, ki niso nosilci genske okvare, opustijo pogoste programe kontrol. Negativen izid testa lahko predstavlja olajšanje tako za preiskovano osebo kot za njene sorodnike.

Zavedati se moramo, da populacijska ogroženost za raka tudi pri teh posameznikih ostaja in da je pomembno, da se vključujejo v presejalne programe, ki jih država omogoča splošni populaciji (DORA, ZORA in SVIT).

Literatura

1. Onkološki inštitut Ljubljana: Genetsko svetovanje [internet] [citirano 2015 24 Sept] Dosegljivo na http://www.onko-i.si/si/dejavnosti/zdravstvena_dejavnost/skupne_zdravstvene_dejavnosti/genetsko_svetovanje/
2. Smernice zdravljenja raka dojk, Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2014 http://www.onko-i.si/uploads/media/Smernice_diagnostike_in_zdravljenja_raka_dojk_2014.pdf
3. Genetic/familial high risk assessment: breast and ovarian, V.I.2015, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology.
4. Genetic/familial high risk assessment: Colorectal, V.I.2015, NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology.
5. SGO Clinical Practice Statement: Genetic Testing for Ovarian Cancer [internet] Society of Gynecologic Oncology [citirano 2015 24 Sept] Dosegljivo na <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/genetic-testing-for-ovarian-cancer/>
6. Salpingectomy for ovarian cancer prevention. Committee Opinion No. 620. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2015; 125: 279–81.
7. Klinična pot onkološkega genetskega svetovanja za dedni rak dojk in/ali jajčnikov, http://www.onko-i.si/uploads/media/Svetovanje_in_testiranje_za_dedni_rak_dojk_in_ali_jajcnikov.pdf
8. Klinična pot onkološkega genetskega svetovanja za dedni nepolipozni rak debelega črevesa, http://www.onko-i.si/uploads/media/Svetovanje_in_testiranje_za_dedni_nepolipozni_rak_debelega_crevesa_in_danke.pdf
9. Informacijska zbiranka za bolnike, ki so napoteni v ambulanto za onkološko genetsko svetovanje – Dedni rak dojk in/ali jajčnikov, Onkološki inštitut Ljubljana, 2013

Presejanje za raka dojk: program DORA

Katja Jarm, Mateja Krajc, Maja Primic Žakelj, Cveto Šval, Firdeusa Firi Purić, Maksimiljan Kadivec, Kristijana Hertl

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Državni program DORA (DOjka in RAK) je organiziran populacijski presejalni program zgodnjega odkrivanja raka dojk s presejalno mamografijo za ženske v starosti od 50. do 69. leta, ki jih vabimo vsaki dve leti. Organizirano presejanje se razlikuje od obstoječega priložnostnega; vabljenje žensk je ciljano, mamografija digitalna, vsi presejalni postopki so informacijsko podprti z aplikacijo DORA, kriteriji izvajanja presejanja in kakovosti so usklajeni z zahtevami evropskih smernic že od samega začetka, odčitavanje mamogramov je dvojno neodvisno, seznanjanje žensk z izvidi in postopki nadaljnje obravnave mora biti speljano v predpisanih časovnih rokih.

Program DORA se na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL) izvaja od leta 2008 na stacionarnem mamografu. Od 2010 naprej presejalno slikanje poteka tudi v dveh mobilnih enotah, ena od njiju kroži v različnih krajih Slovenije. Od leta 2013 poteka slikanje v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor in Splošni bolnišnici Trbovlje, od leta 2014 pa še v Zdravstvenem domu Ljubljana, Metelkova, in Zdravstvenem domu Adolfa Drolca Maribor. Program se trenutno izvaja v dveh območnih enotah ZZS, Ljubljana in Maribor.

Od začetka vabljenja v program DORA (21. aprila 2008) do 30. 6. 2015 je bilo povabljenih 114.472 žensk, nekatere že večkrat (za več krogov), udeležba je bila 78-odstotna, opravljenih je bilo 139.486 mamografij in odkritih 864 primerov raka dojk.

Strateški načrt programa DORA 2015–2020 določa merila in postopke za širitev programa na celo državo z natančno opredelitvijo nalog in odgovornosti posameznih deležnikov in poudarkom na nadzoru kakovosti.

Ključne besede: rak dojk, presejanje, DORA, Slovenija, mamografija, nadzor kakovosti, strateški načrt

Uvod

V Sloveniji in tudi drugod v Evropi je rak dojk najpogostejši rak pri ženskah. Vsako leto v Sloveniji za rakom dojk zboli okrog 1.200 žensk, med njimi ima samo polovica žensk ob diagnozi bolezen v omejenem stadiju. Res je, da se delež rakov, odkritih v omejenem stadiju, veča, vendar ne toliko, kot bi pričakovali – leta 1985 je bilo v omejenem stadiju odkritih 36 % primerov, leta 2011 pa 51 % (1).

Skupina strokovnjakov Mednarodne agencije za raziskave raka (IARC) je leta 2002 pregledala vso takratno z dokazi podprto znanje in raziskave na področju presejanja in za presejanje za raka dojk ugotovila, da je dovolj dokazov, da presejanje z mamografijo pri ženskah v starosti 50 do 69 let zmanjša umrljivost za rakom dojk in da mora tako presejanje postati državna javnozdravstvena dejavnost v tej starostni skupini žensk. Presejalni program za raka dojk lahko zmanjša umrljivost za ra-

kom dojk med pregledanimi ženskami za 25 %. Po objavi teh izsledkov v posebni publikaciji (2) je leta 2003 Svet Evropske unije priporočil državam članicam vzpostavitev presejalnih programov za raka, in sicer za raka dojk, materničnega vratu in danke ter debelega črevesa (3).

Priprave na vzpostavitev presejanja za raka dojk v Sloveniji so aktivneje potekale od leta 2003 in leta 2007 je organizacijo državnega programa DORA potrdil Zdravstveni svet. Centralizirana oblika programa je imela hierarhično strukturo z dvema presejalno-diagnostičnima centroma in mobilnimi presejalnimi enotami. Aprila 2008 so bile v presejalnem programu slikane prve ženske iz Osrednjeslovenske regije. Kasneje je bil koncept programa DORA zaradi zaostrenih finančnih razmer v državi in racionalnega načrtovanja javnih sredstev spremenjen in pripravljen je bil nov dokument z opredeljenimi standardi, dejavnostmi in organiziranostjo programa – Strateški načrt programa DORA 2015–2020 (4).

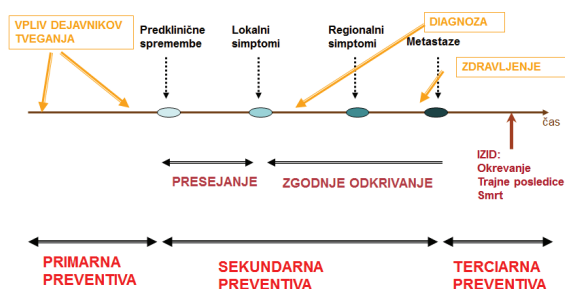
Program DORA

Presejanje

Presejanje je (ang. *screening*) je preiskovanje navidezno zdravih ljudi s čim bolj preprosto preiskavo, da bi pri njih odkrili morebitno zgodnjo obliko bolezni in jo začeli zgodaj zdraviti (Slika 1). Individualno (priložnostno, oportunistično) presejanje poteka na pobudo posameznika ali zdravnika. V organiziranem presejanju zdravstveni sistem spodbuja skupino zdravih posameznikov, da bi se odločila za testiranje, za katero se drugače ne bi. Tak program naj zajame vsaj 70 % ciljnega prebivalstva (5). Organizirano presejanje za raka dojk prinaša številne novosti v primerjavi z oportunističnim; ločena obravnava simptomatskih in zdravih žensk, dodatno ciljano izobraževanje osebja, dnevno nadzorovana tehnična kakovost mamografskih aparatov, dvojno odčitavanje mamografskih slik (mamogramov), ločen način financiranja in uvedba plačevanja po številu opravljenih mamografij in odčitavanj, multidisciplinarni sestanki, preverjanje kakovosti dela z vnaprej pripravljenimi kazalniki, poseben informacijski sistem (6).

Državni presejalni program DORA

Program DORA je državni organiziran presejalni program za raka dojk, ki ga organizira Onkološki inštitut Ljubljana v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje in Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Program omogoča ženskam med 50. in 69. letom starosti vsaki dve leti pregled z mamografijo z vnaprejšnjim vabljenjem, kjer gre za slikanje dojk z rentgenskimi žarki. Presejalna dejavnost v programu DORA pomeni, da s preprosto in učinkovito metodo – mamografijo – redno preiskujemo zdrave ženske v določenem starostnem obdobju, da bi med njimi odkrili klinično netipne in subjektivno nezaznavne tumorje dojk, katerih zdravljenje je manj invazivno in bistveno uspešnejše. Dolgoročni cilj presejanja je zmanjšati umrljivost za rakom dojk v skupini presejanih žensk.



Slika 1. Naravni potek rakave bolezni in umeščene presejanje (7).

Presejalni postopek

Vabljenje žensk v programu DORA poteka aktivno, vsaka ženska dobi na dom pisno vabilo, v katerem so že določeni kraj, datum in ura presejalne mamografije. Ženski, ki se ne odzove na vabilo, čez en mesec ponovno pošljemo vabilo. V presejalnem centru žensko sprejme zdravstveni administrator, diplomirani radiološki inženir (DRI) pa opravi presejalno mamografijo in slike takoj po preiskavi pošlje po internetni povezavi v centralni računalniški arhiv DORA. Mamografijo v informacijskem sistemu neodvisno odčitata dva radiologa. Ko oba ne ugotovita sprememb, ženska prejme domov obvestilo o negativnem izvidu, ponovno bo povabljena čez dve leti. Ko si oceni radiologov nasprotujeta ali kadar oba ocenita, da je izvid pozitiven, k odločitvi o rezultatu mamografije pristopi še tretji radiolog (konsenz). O rezultatu mamografije je ženska obveščena v 5 delovnih dneh. Če je na mamogramu vidna nejasna sprememba, ženska opravi dodatne preiskave pri radiologu: neinvazivne (povečavo s kompresijo, dodatne projekcije, tomosintezo dojke ali ultrazvočni pregled ali magnetno-rezonančno slikanje) in/ali invazivne (debeloigelnna biopsija). O izvidih dodatnih preiskav, o morebitni operaciji in o rezultatih kirurškega zdravljenja odloča na timskih sestankih multidisciplinarna skupina: radiolog, patolog, kirurg, radiološki inženir, medicinska sestra. Ženska, ki je bila slikana v presejalnem programu DORA, najkasneje v dveh tednih po mamografiji pozna svojo (morebitno) diagnozo in načrt zdravljenja raka. Operirana mora biti v najkrajšem času po diagnozi, to je v treh tednih.

Informacijska podpora

Program DORA je informacijsko podprt s posebej zanj izdelano računalniško aplikacijo DORA. Ta omogoča spremljanje vseh postopkov presejanja za posamezno žensko v posameznih presejalnih krogih, shranjevanje vseh izvidov preiskav in nadzorovanje podatkov v programu. Na ta način je možno redno spremljanje kazalnikov kakovosti. Vzpostavljene ima povezave s Centralnim registrom prebivalstva, Registrom prostorskih enot in Registrom raka Republike Slovenije. Hrani osebne podatke o ženskah iz ciljne skupine ter izvide presejalnih in diagnostičnih pregledov in zdravljenja.

Komunikacija s ciljno populacijo

Na populacijski ravni je presejalni program uspešen, le če se ga udeleži več kot 70 % vseh povabljenih žensk. Le v tem primeru je možno doseči cilj presejalnega programa za raka, to je zmanjšanje umrljivosti zaradi raka dojk v ciljni skupini žensk za 25–30 % (2).

Evropske smernice določajo, da je vsaka ženska, ki sodeluje v presejanju, upravičena do ustreznih in nedvoumnih informacij o presejanju, kar ji omogoči svobodno in utemeljeno odločitev o sodelovanju. Te informacije morajo biti uravnotežene, odkrite, primerne, resnične, podprte z dokazi, dostopne, spoštljive in, če je potrebno, prilagojene posameznici (6).

V samem poteku slikanja žensk od pošiljanja vabil na presejalno slikanje, telefonskega stika v klicnem centru, sprejema ženske v presejalnem centru, mamografskega slikanja, sporočanja rezultatov do dodatne diagnostike (če je bil presejalni test pozitiven) lahko ženska doživi neprijetno izkušnjo, ki jo odvrne od ponovne udeležbe v naslednjem presejalnem krogu. Določene postopke presejanja in dodatne diagnostike, odnos osebja do vključenih žensk, načine sporočanja rezultatov mamografije in dodatne diagnostike je možno prilagoditi tako, da so ženskam čim bolj prijazni in neobremenjujoči. Presejanje kot zdravstvena storitev se namreč razlikuje od obravnave simptomatskih žensk in v presejanje vključena populacija žensk se razlikuje od bolnih, ki same iščejo zdravniško pomoč. V presejanju zdravstveni sistem išče morebitne bolnice, saj vabimo (na videz) zdrave ženske in jih zmotimo v njihovem vsakdanjem življenju. Odnos osebja do slikanih žensk in približanje storitve ženskam je odločilnega pomena za udeležbo v presejanju in za njegov uspeh na populacijski ravni. Veliko naporov namenjamo ženskam prijazni organizaciji programa, ki omogoča, da vsak mamogram v kar najkrajšem času odčitata dva radiologa in da večina žensk dobi izvid v 2–4 dneh po slikanju. Če je potrebna nadaljnja obravnava, je že v nekaj dneh poklicana na OIL, kjer pri večini že isti dan opravimo vse potrebne preiskave. Zadovoljstvo žensk s presejanjem pomembno prispeva k njihovi udeležbi v naslednjem krogu. Vsi zaposleni v programu DORA se udeležujejo tudi posebnega izobraževanja o komunikaciji. Prijazen, miren in spoštljiv stik z žensko se pričakuje od radiološkega inženirja, ki se sreča z vsako žensko, poleg tega pa tudi od administrativnega osebja, od medicinske sestre, ki je v stiku z ženskami po elektronski pošti in telefonskih pogovorih, ter od vseh zdravnikov, ki sodelujejo pri dodatni diagnostiki in zdravljenju.

V presejalnem procesu je pomembno, da ženske, ki jih povabimo, obravnavamo ločeno od simptomatskih in bolnih. Zdrave asimptomatske ženske imajo drugačen pristop k odkrivanju bolezni in drugače doživljajo duševno stisko kot simptomatske. Številne odkrite benigne spremembe v dojkah, ki sicer ne bi bile odkrite, povzročajo tesnobo med vabljenimi ženskami. V organiziranem presejanju je treba narediti vse, da tesnobo in stisko žensk kar najbolj

zmanjšamo, saj se bodo le tako odzvale na vabilo na nadaljnje presejalne preglede (6).

Prepoznavnost programa DORA v ciljni populaciji je proces, ki ga ni mogoče doseči čez noč. Pomembno vlogo pri tem igrajo tudi nevladne organizacije in razni mediji z objavami o pomenu zgodnjega odkrivanja raka na dojkah ter ustno izročilo – če je več žensk s programom zadovoljnih, se jih več v njihovi okolici odloči odzvati na vabilo na presejanje.

Trenutna organiziranost programa DORA

Program DORA trenutno poteka v dveh območnih enotah Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (OE ZZZS), in sicer Ljubljana in Maribor. Presejalno slikanje se opravlja na 7 mamografskih aparatih; na OIL od leta 2008 na stacionarnem mamografu, od 2010 naprej v dveh mobilnih enotah (ena od njiju kroži po krajih), od leta 2013 v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor in Splošni bolnišnici Trbovlje, od leta 2014 pa še v Zdravstvenem domu Ljubljana Metelkova in Zdravstvenem domu Adolfa Drolca Maribor.

Za ženske, ki nimajo stalnega prebivališča v omejenih dveh OE ZZZS, veljajo enake pravice za preventivno mamografijo kot pred uvedbo programa DORA: med 50. in 69. letom starosti do brezplačne preventivne mamografije vsako drugo leto z napotnico osebnega zdravnika ali ginekologa v katerem koli centru, ki to storitev opravlja.

Kakovost v programu DORA

Zdravstvene storitve v programu DORA izvajalci opravljajo po vnaprej predpisanih zahtevah programa. Potek dela ter doseženi standard kakovosti morata biti skladna s strokovno sprejetimi evropskimi smernicami in standardi kakovosti (6).

Protokol za izvajalce programa DORA sestavljajo zahteve, postopki in kazalniki kakovosti dela sodelujočih v programu. Vsi vključeni centri so dolžni na enoten način izvajati program z upoštevanjem vseh strokovnih zahtev (4). V tem se organiziran presejalni program DORA tudi razlikuje od slikanja dojk zunaj programa (za simptomatske ženske in ženske z napotnico za oportunistično presejanje).

Če so ugotovljena odstopanja od predvidenih standardov, mora presejalni center izvesti ukrepe za izboljšanje storitev v programu DORA. Če izvajalec odstopanj ne odpravi v dogovorjenem roku, začnejo teči postopki za njegovo postopno izključitev iz programa.

Zagotavljanje kakovosti v programu poteka na več ravneh: spremljajo se kakovost mamografov, kakovost dela DRI in radiologov in učinkovitost programa.

Meritve kakovosti mamografskih aparatov potekajo dnevno, nadzoruje jih pooblaščen izvedenec medicinske fizike na Zavodu za varstvo pri delu (4).

Za zagotavljanje kakovosti mamogramov v programu DORA dvakrat letno ocenjujemo mamograme vseh DRI. V Sloveniji uporabljamo kombinacijo angleških (PGMI – *Perfect, Good, Moderate, Inadequate*) in nemških (Stufen – stopnja 1, 2, 3) meril; stopnja 1 pomeni mamograme, ocenjene kot *odlične* in *dobre*, stopnja 2 *srednje* in stopnja 3 *neustrezne*. Vsak DRI mora doseči vsaj 75 % slik prve stopnje in največ 3 % slik tretje stopnje. Vsi ocenjeni mamogrami so v letni statistiki naključno izbrani. Pri DRI, ki se uvajajo, oziroma pri DRI, ki dlje časa niso pri delu (npr. porodniški, bolniški izostanki), se nekaj časa ocenjujejo vsi mamogrami. S takim načinom dela sproti odkrivamo tipične napake pri pozicioniranju in jih lahko sproti odpravljamo. Slike se ocenjuje redno, enkrat tedensko (4).

Nadzorni radiolog ocenjuje tudi kakovost odčitavanja mamogramov pri radiologih odčitovalcih, in sicer na podlagi pravilno in napačno negativnih izvidov v presejanju ter na podlagi intervalnih rakov (primer raka dojk, ki je diagnosticiran zunaj presejanja v času med dvema presejalnima mamografijama).

Kakovost izvajanja presejalnega programa in njegovo učinkovitost merimo s kazalniki kakovosti. Kazalniki kakovosti so vrednosti, izračunane na podlagi zbranih podatkov v presejalnem programu. Meritev je objektivna kategorija. Vrste in želene vrednosti kazalnikov predpisujejo Evropske smernice (6).

Rezultati v programu DORA

Program DORA trenutno z vabili pokriva 38 % ciljne slovenske populacije. Od začetka presejanja do konca junija 2015 smo povabili 114.472 žensk, nekatere med njimi že večkrat, saj letos poteka četrti krog presejanja. V vsem tem času smo opravili 139.486 mamografij (Tabela 1).

Od vseh povabljenih se je presejanja udeležilo 78 % žensk; 71 % žensk v prvem krogu, v nadaljnjih krogih pa je udeležba (delež vabljenih žensk, ki so se udeležile presejanja) velika, 90 % in več (Tabela 1).

Tabela 1. Prikaz nekaterih rezultatov državnega presejalnega programa DORA, 21. 4. 2008 do 30. 6. 2015.

Število povabljenih žensk	178.813
Število slikanih žensk	139.642
Udeležba	78,1 %
Število žensk, ki so imele dodatno diagnostiko	5.243 (3,8 % slikanih)
Število igelnih biopsij	1.785 (1,3 % slikanih)
Število odkritih primerov raka	864 (0,6 % slikanih)
Število terapevtskih operacij	843

Na konsenzu pregledajo mamograme 12 % slikanih žensk, kar poteka brez njihove navzočnosti. Tako se zmanjša delež žensk, ki morajo na nadaljnjo diagnostiko, na 3–5 %.

Na nadaljnje preiskave povabimo približno vsako dvajseto žensko. Večina žensk opravi ponovno – ciljno slikanje dojk ali slikanje s kompresijo določene predela dojke. Večina sumljivih sprememb se razreši že s tem usmerjenim slikanjem. Pri nekaterih opravimo ultrazvočni pregled dojk. Pri več kot 80 % teh žensk ugotovimo, da nimajo raka, ampak le zgostitev tkiva ali benigne spremembe. Le pri enem odstotku vseh slikanih je potrebna igelna biopsija spremembe v dojk. Vsaka biopsija ne pomeni diagnoze raka, teh je od vseh slikanih približno pol odstotka. V povprečju odkrijemo 6 rakov dojk na 1.000 slikanih žensk.

V presejalnem procesu morajo vsi postopki potekati čim hitreje, da se zmanjša nelagodje pregledovanih. V programu DORA so ženske o rezultatu presejalne mamografije obveščene v povprečno štirih delovnih dneh, o rezultatu dodatne diagnostike pa v povprečno petih dneh. Le na kirurško zdravljenje čakajo v povprečju glede na evropske smernice (15 delovnih dni) predolgo – 20 delovnih dni (8).

Tabela 2. Število slikanih žensk v programu DORA po letih (podatki na dan 6. 2. 2015).

Leto	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Število slikanih žensk	1.654	3.281	9.884	19.794	25.121	32.588

Rezultati v programu DORA so večinoma skladni s priporočili evropskih smernic (Tabela 3).

Tabela 3. Nekateri kazalniki kakovosti programa DORA.

Kazalnik kakovosti	Dosežek programa DORA	Dosežek, sprejemljiv v EU	Cilj EU	
Pokritost celotnega števila ciljnih žensk z vabili (v letu 2014)	36,5 %	/	/	
Delež povabljenih žensk, ki so prišle na mamografijo (2008–2014)	77,3 %	> 70 %	> 75 %	
Delež slikanih žensk, ki so imele nadaljnjo obravnavo (2008–2014)	v prvem presejalnem krogu	4,8 %	< 7 %	< 5 %
	v nadaljnjih presejalnih krogih	2,3 %	< 5 %	< 3 %
Delež primerov invazivnega raka (≤ 10 mm), odkritega v presejanju 2008–2014	v prvem presejalnem krogu	32,3 %	/	≥ 25 %
	v nadaljnjih presejalnih krogih	32,9 %	≥ 25 %	≥ 30 %

Strateški načrt programa DORA 2015–2020

Pri presejalnih programih, kakršen je tudi državni presejalni program za raka dojk DORA, je najpomembnejša vrhunška kakovost. Zato je OIL po priporočilih evropskih strokovnjakov z izvajanjem programa začel leta 2008 v manjšem obsegu v Ljubljanski regiji, od takrat pa se vsako leto postopno širi in zajema nove regije. Prilagajanje dela celotnega programa Evropskim smernicam za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka dojk namreč zahteva čas za izobraževanje dodatnega osebja in nabavo novih aparatov.

Program se mora čim prej vzpostaviti po vsej Sloveniji in omogočiti presejalni pregled dojk visoke kakovosti vsem ženskam v državi. V ta namen je OIL skupaj z drugimi deležniki pripravil *Strateški načrt programa DORA 2015–2020* (4). Ta opredeljuje dopolnjeni in spremenjeni koncept Državnega presejalnega programa za raka dojk DORA za obdobje naslednjih 5 let.

V strateškem načrtu so predvideni vizija, vrednote in cilji programa za naslednjih pet let, odgovornosti posameznih akterjev, zahteve za vključitev stacionarnih presejalnih centrov v program, predvidena časovnica širitve programa na območje celotne Slovenije in prednostna področja za predvideno obdobje. Načrt je bil predstavljen Programskemu svetu programa DORA marca 2015 in uradno potrjen. Opredeljeni strateški cilji programa v obdobju 2015–2020 so:

1. Do leta 2016 razviti trajnostni sistem upravljanja in stabilno nacionalno infrastrukturo za

učinkovito izvajanje programa DORA v skladu z opredeljenimi Evropskimi standardi kakovosti.

2. Do leta 2017 Slovenija doseže standard, ko vsaka prebivalka med 50. in 69. letom starosti vsako drugo leto prejme osebno vabilo na pregled v sebi najbližjo presejalno enoto DP DORA.
3. Do leta 2020 je povprečna dosežena udeležba v programu DORA v vsaki OE ZZZS več kot 70 %, 10 let po pokritju celotne populacije se zmanjša umrljivost za rakom dojk v presejani populaciji za 25 %, zadovoljstvo vključenih žensk pa presega povprečno zadovoljstvo v Evropski uniji.

Trenutno potekajo dejavnosti za širitev DP DORA v OE ZZZS Ljubljana, Maribor, Koper in Nova Gorica.

Zaključek

Program DORA ustreza večini predpisanih vrednosti kazalnikov kakovosti v Evropskih smernicah. Presejanja se udeleži več kot 70 % vabljenih žensk. Od začetka presejanja do junija 2015 smo pri presejanih ženskah odkrili 864 primerov raka dojk, 74 % v omejenem stadiju.

Zdrava populacija ima drugačna pričakovanja od zdravstvenih storitev kot bolniki in tudi nižji prag tolerance za neučinkovitost zdravstvenega sistema. Ker je udeležba žensk zelo pomembna za uspeh programa, smo v programu DORA posebej pozorni na odnos osebja do žensk.

Prizadevamo si, da se bo program čim prej razširil na področje celotne države in tako omogočil visokokakovostno presejalno mamografijo po smernicah EU vsem slovenskih ženskah v starosti 50–69

let. V ta namen je nastal *Strateški načrt programa DORA 2015–2020*, ki opredeljuje cilje in poslanstvo programa v naslednjih 5 letih. V tem času naj bi v program DORA vključili celotno ciljno populacijo in vzpostavili še drugi presejalno-diagnostični center v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor, kakovost dela v programu pa bi omogočala doseglo dolgoročnega cilja presejanja – zmanjšanje umrljivosti za rakom dojk med pregledanimi ženskami.

Literatura

1. Zadnik V, Primic-Žakelj M. SLORA. Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Doseženo 16. 7. 2015 s spletne strani <http://www.slora.si>
2. Breast cancer screening. IARC handbooks on cancer prevention 2002: 179–81.
3. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). OJ L 327/34–38.
4. Strokovni svet programa DORA. Strateški načrt programa DORA 2015-2020. Onkološki inštitut Ljubljana. Ljubljana; 2015.
5. Primic-Žakelj M. Presejanje za raka kot javnozdravstveni ukrep. In: Dražavni presejalni programi za raka. XIX. seminar 'In memoriam Dušana Reje'. Ljubljana: Zveza društev za boj proti raku, 2011: 7–12.
6. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, Puthaar E (editors). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th ed.
7. Zaletel-Kragelj L, Eržen I, Premik M. Izbrani javnozdravstveni pristopi in ukrepanja. In: Uvod v javno zdravje. Ljubljana: Medicinska fakulteta Ljubljana, Katedra za javno zdravje, 2007: 331.
8. Jarm K, Krajc M, Šval C. Statistično poročilo programa DORA za leto 2014. Onkološki inštitut: Ljubljana, 2015.

Prispevek je povzet po prispevku, objavljenem v zborniku XXIII. seminarja 'In memoriam dr. Dušana Reje': Kaj sporoča prenovljeni evropski kodeks proti raku.

Kazalniki kakovosti in rezultati v slovenskem presejalnem programu DORA

Katja Jarm, Mateja Krajc, Cveto Šval

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Za vrednotenje kakovosti izvajanja presejalnega programa za zgodnje odkrivanje raka in njegove učinkovitosti uporabljamo kazalnike kakovosti: kratkoročne, nadomestne in dolgoročne. Slovenski državni presejalni program za raka dojk DORA že od začetka uvajanja operativno in vsebinsko sledi zahtevam Evropskih smernic in po sedmih letih delovanja skoraj v celoti dosega želene vrednosti kazalnikov kakovosti.

Glavni cilj presejanja za raka dojk je zmanjšanje umrljivosti za rakom dojk v presejani populaciji (ženske, stare 50–69 let) za 25 %. Ta cilj je dolgoročen, pričakujemo, da ga bomo zaznali vsaj 10 let po vzpostavitvi programa DORA po celi Sloveniji. Trenutni kratkoročni kazalniki kakovosti pa že napovedujejo uspešnost programa, saj se več kot 70 % vabljenih žensk presejanja tudi udeleži, kar je pogoj za doseg cilja presejanj. Poleg tega odkrivamo dovolj rakov v začetnem stadiju in dovolj majhne rake.

Povprečna udeležba vabljenih žensk v programu DORA je od začetka presejanja do zdaj 78 %. Do junija 2015 smo med slikanimi ženskami odkrili 864 rakov dojk, 74 % od teh v omejenem stadiju.

Širitev presejalnega programa na celotno državo morajo spremljati stalne aktivnosti za zagotavljanje kakovosti na vseh ravneh presejalnega procesa.

Ključne besede: rak dojk, presejanje, DORA, evropske smernice, kazalniki kakovosti, Slovenija

Uvod

Rak dojk je v Sloveniji in v Evropi najpogostejši rak pri ženskah. Po podatkih Registra raka Republike Slovenije predstavlja petino vseh rakov pri ženskah, povprečna groba incidenčna stopnja se ves čas povečuje (obdobje 1991–95; 71/100.000, 1996–2000; 89/100.000, leta 2011; 110/100.000). Leta 2011 je zbolelo 1.143 žensk vseh starosti, 83 % po 50. letu, 407 jih je zaradi tega raka umrlo. Povprečna groba umrljivostna stopnja se ne zmanjšuje (obdobje 1991–95; 37/100.000, 1996–2000; 36/100.000, leta 2011; 39/100.000). V starostni skupini 50–69 let je leta 2011 za rakom dojk zbolelo 594 žensk, 127 jih je umrlo. Delež rakov, odkritih v omejenem stadiju, se večja, čeprav ne v tolikšni meri, kot bi pričakovali – leta 1985 je bilo v omejenem stadiju odkritih 36 % primerov, leta 1995 42 %, leta 2011 pa 51 % (1).

Z organiziranim presejalnim programom za zgodnje odkrivanje raka dojk, z učinkovito diagnostiko in optimalnim zdravljenjem lahko zmanjšamo umrljivost za rakom dojk in s tem breme tega raka v populaciji.

Program DORA je organiziran državni populacijski presejalni program za raka dojk za ženske, stare 50–69 let. Metoda presejanja je mamografsko slikanje dojk vsaki dve leti. Strateški cilji Programa so razviti trajnostni sistem upravljanja s stabilno infrastrukturo in učinkovitim izvajanjem presejanja v skladu z Evropskimi smernicami, vabljenje vseh slovenskih žensk in zadovoljstvo vključenih žensk, ki bo omogočalo vsaj 70 % udeležbo v programu DORA (2). Dolgoročni cilj Programa je zmanjšanje umrljivosti za rakom dojk med redno pregledovanimi ženskami za 25 % (3, 4).

V presejalnem procesu je pomembno, da ženske, ki jih povabimo, obravnavamo ločeno od simptomatskih in bolnih. Zdrave asimptomatske ženske imajo drugačen pristop k odkrivanju bolezni in drugače doživljajo duševno stisko v primerjavi s simptomatskimi. Številne odkrite benigne spremembe v dojkah, ki sicer ne bi bile odkrite, povzročajo tesnobo med vabljenimi ženskami. V organiziranem presejanju je treba narediti vse, da tesnobo in stisko žensk znižamo na najmanjšo možno raven, saj se bodo le v tem primeru ženske udeležile tudi nadaljnjih presejalnih pregledov (5). Ker je udeležba žen-

sk zelo pomembna za uspeh programa, dajemo v programu DORA poseben poudarek na odnos oseba do vabljenih.

Program DORA se mora čimprej vzpostaviti po vsej Sloveniji in omogočiti kakovosten presejalni pregled dojk vsem ženskam v državi. Onkološki inštitut Ljubljana (OIL) je skupaj z drugimi deležniki pripravil Strateški načrt programa DORA 2015–2020, ki določa merila in postopke za širitev Programa na celo državo z natančno opredelitvijo nalog in odgovornosti posameznih deležnikov in s poudarkom na nadzoru kakovosti (2).

Kazalniki kakovosti presejalnega programa za raka dojk

Za doseg zmanjšanja bremena raka dojk v populaciji so ključne storitve vrhunske kakovosti. Zagotovimo jih lahko z usmerjenim usposabljanjem, zadostnim številom ponovitev presejalnih in diagnostičnih testov, z multidisciplinarnimi sestanki, merjenjem kazalnikov kakovosti in standardnih vrednosti ter rednim pregledovanjem/nadzorom (audit) delovnih postopkov (5).

Kazalniki so vrednosti, izračunane na podlagi zbranih podatkov o posamezni zdravstveni storitvi ali o določenem vidiku zdravstvenega sistema. Meritev je objektivna kategorija, številna vrednost. Vrednotenje posameznega rezultata kazalnika je ključno, saj šele ustrezna presoja dosežene vrednosti nakaže morebitne nadaljnje aktivnosti v smislu izboljšav (6). Njihov namen je ponuditi analitičen vpogled v celoten statističen postopek, uporabnikom statističnih rezultatov pa podati pomembne dodatne informacije, ki jim bodo omogočale dodatno in ustreznejšo uporabo rezultatov (7).

Spremljanje kazalnikov kakovosti izvajanja in učinkovitosti programa je osnovni element kakovostnega presejalnega programa. Za vrednotenje učinka presejanja je pomembno dosledno beleženje in shranjevanje vseh podatkov o vsaki ženski v presejalnem postopku, od vabljenja in presejalnega testa, do rezultatov nadaljnjih obravnav, sklepov multidisciplinarnih konzilijev, načrta zdravljenja in diagnoze (5). To zagotavlja posebej za presejalni program DORA izdelana računalniška aplikacija DORA, ki omogoča spremljanje vseh postopkov presejanja za posamezno žensko v posameznih presejalnih krogih, shranjevanje vseh izvidov preiskav in nadzorovanje podatkov v Programu. Vzpostavljene ima povezave s Centralnim registrom prebivalstva (CRP), Registrom prostorskih enot (RPE) in Registrom raka Republike Slovenije (RRRS), s stacionarnimi in mobilnimi presejalnimi

enotami, centrom za dodatno obravnavo in sistemi PACS (*picture archiving communication system*). Aplikacija vsebuje več modulov:

- centralni register DORA (naročanje žensk, urniki),
- aplikacija za slikanje,
- aplikacija za odčitavanje,
- aplikacija za dodatno diagnostiko/obravnave in
- podatkovno skladišče.

Kazalniki izvajanja programa se uporabljajo za sprotno vrednotenje kakovosti programa, za oceno učinkovitosti programa pa potrebujemo dolgočasno spremljanje ciljne populacije in kazalnikov učinka programa. Uporabljamo kratkoročne, nadomestne in dolgoročne kazalnike.

Kratkoročni kazalniki odražajo kakovost dejavnosti med postopkom presejanja, uporabimo jih za merjenje kakovosti delovanja presejalnega programa. Kratkoročni kazalniki za vrednotenje kakovosti delovanja programa so:

- pokritje ciljne populacije (z vabili, s presejalnim testom),
- udeležbe ciljne populacije,
- delež ponovno vabljenih zaradi tehnično slabe mamografije,
- delež žensk, ki so klicane na nadaljnjo obravnavo,
- delež žensk, ki so prišle na nadaljnjo obravnavo,
- delež invazivnih diagnostičnih preiskav (debeloigelnja biopsija),
- delež malignih lezij,
- delež igelnih biopsij z napačno negativnim rezultatom,
- pozitivna napovedna vrednost (PNV) za presejalno mamografijo, PNV za nadaljnjo obravnavo, PNV za debeloigelnjo biopsijo,
- razmerje med benignimi in malignimi biopsijami,
- opravljeni kirurški postopki,
- čas med presejalno mamografijo in poslanim izvidom,
- čas med presejalno mamografijo in prvim dnem nadaljnje obravnave,
- čas med odločitvijo za kirurški poseg in operacijo,
- delež žensk, ki so bile povabljene v naslednji krog presejanja v 2 letih (+/- 2 meseca),
- delež žensk, ki so bile povabljene v naslednji krog presejanja čez 2 leti in 6 mesecev.

Dolgoročni kazalnik učinkovitosti presejalnega programa za raka in tudi cilj presejanja je zmanjšanje umrljivosti za rakom v presejani populaciji. Ker je za vrednotenje tega kazalnika potrebno počakati vsaj 10 let po pokritju vse ciljne populacije,

za napoved zmanjšanja umrljivosti za rakom dojk uporabljamo nadomestne kazalnike:

- delež intervalnih rakov,
- stopnja odkrivanja raka dojk: število odkritih rakov dojk na tisoč presejalnih mamografij,
- stadij ob diagnozi raka dojk,
- delež rakov dojk, ki so manjši ali enaki 10 mm,
- delež rakov dojk, ki so manjši od 15 mm,
- delež invazivnih rakov dojk,
- delež rakov dojk z metastazami v bezgavkah (5).

V Evropskih smernicah so opredeljeni kazalniki kakovosti z referenčnimi vrednostmi (Slika 1). Na oddelku Epidemiologija in register raka na OIL v Registru DORA pripravljamo osnovno statistiko Programa, posebne statistike za notranji nadzor kakovosti programa in izračunavamo nabor kazalnikov kakovosti, ki jih primerjamo z zelenimi vrednostmi smernic (Slika 2).

Performance indicator	Acceptable level	Desirable level
13. Proportion of screened women subjected to early recall following diagnostic assessment ^{4T2}	< 1%	0%
14. Breast cancer detection rate, expressed as a multiple of the underlying, expected, breast cancer incidence rate in the absence of screening (IR) ^{1T33, 4T1} <ul style="list-style-type: none"> • initial screening examinations • subsequent-regular screening examinations 	3 x IR 1.5 x IR	> 3 x IR > 1.5 x IR
15. Interval cancer rate as a proportion of the underlying, expected, breast cancer incidence rate in the absence of screening ^{1T33} <ul style="list-style-type: none"> • within the first year (0-11 months) • within the second year (12-23 months) 	30% 50%	< 30% < 50%
16. Proportion of screen-detected cancers that are invasive ^{1T33, 4T1}	90%	80-90%
17. Proportion of screen-detected cancers that are stage II+ ^{1T33} <ul style="list-style-type: none"> • initial screening examinations • subsequent-regular screening examinations 	NA 25%	< 30% < 25%
18. Proportion of invasive screen-detected cancers that are node-negative ^{1T33} <ul style="list-style-type: none"> • initial screening examinations • subsequent-regular screening examinations 	NA 75%	> 70% > 75%
19. Proportion of invasive screen-detected cancers that are ≤ 10 mm in size ^{1T33, 4T1} <ul style="list-style-type: none"> • initial screening examinations • subsequent-regular screening examinations 	NA ≥ 25%	≥ 25% ≥ 30%
20. Proportion of invasive screen-detected cancers that are < 15 mm in size ^{7A.2}	50%	> 50%

Slika 1. Primer kazalnikov v Evropskih smernicah za zagotavljanje kakovosti (5, stran 12).

UDELEŽBA	
DEFINICIJA	Delež povabljenih žensk, ki so prišle na presejalno mamografijo. (angl. <i>Proportion of women invited that attend for screening</i>).
ŠTEVEC	Število žensk, ki so bile v določenem časovnem obdobju naročene in so kadarkoli opravile presejalno mamografijo.
IMENOVALEC	Število žensk, ki so bile v določenem obdobju naročene.
ENOTA	Ženska (odstotni delež).
VHODNI PARAMETER	Datum (datum od-do) prvega naročila (rezerviranega termina) za posamezen krog.
PODSKUPINE	Starostne skupine, OE ZZS, presejalni krogi.
EU STANDARD	sprejemljiva vrednost > 70 % želena vrednost > 75 %
OPOMBA	- Ženska, ki je bila v prvem obdobju, za katerega računamo udeležbo, naročena, pa se je prenaročila in bila slikana potem v drugem obdobju (ki ni vključeno v izračun udeležbe), se upošteva v statistiki (v števcu in imenovalcu) prvega obdobja. - Število slikanih glede na mmg aparat (glede na število opravljenih mmg) in glede na naročene ženske se lahko v istem časovnem obdobju (isti vhodni parametri) razlikuje; naročene ženske so bile lahko slikane kadarkoli, izven vhodnih parametrov, zaradi prenaročanja, reaktivacije ipd.
SLOVAR	Naročilo = prvi datum za posamezen krog, ki ga ženska dobi za mmg slikanje (rezerviran termin na urniku).
PREDLOGI ZA IZBOLJŠAVE	

Slika 2. Primer kazalnika *Udeležba*.

Tabela 1. Število slikanih žensk v programu DORA po letih (8).

LETO	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015 (do 30.6.)	SKUPAJ
ŠTEVILO SLIKANIH ŽENSK	1.654	3.281	9.884	19.794	25.121	25.695	32.588	21.469	139.486

Tabela 2. Udeležba v programu DORA po presejalnih krogih in Območnih enotah ZZS v obdobju od začetka presejanja aprila 2008 do konca leta 2014 (za ženske, ki so bile vabljene na slikanje v obdobju 21. 4. 2008 – 31. 12. 2014) (8).

Številka kroga	OE ZZS	Starostna skupina	Število povabljenih žensk	Število slikanih žensk	Udeležba (%)
1	OE LJ	50–54	33.078	23.679	71,6
		55–59	21.937	15.690	71,5
		60–64	19.391	13.683	70,6
		65–69	17.911	11.581	64,7
		Vsota	92.317	64.633	70,0
	OE MB	50–54	2.879	2.329	80,9
		55–59	2.725	2.176	79,9
		60–64	2.657	2.092	78,7
		65–69	1.861	1.407	75,6
		Vsota	10.122	8.004	79,1
	VSOTA		102.439	72.637	70,9
2	OE LJ	50–54	9.394	8.251	87,8
		55–59	12.125	10.774	88,9
		60–64	11.504	10.370	90,1
		65–69	8.712	7.680	88,2
		Vsota	41.735	37.075	88,8
3	OE LJ	50–54	511	486	95,1
		55–59	2.683	2.533	94,4
		60–64	2.862	2.719	95,0
		65–69	2.262	2.163	95,6
		Vsota	8.318	7.901	95,0
4	OE LJ	55–59	142	138	97,2

Številka kroga	OE ZZS	Starostna skupina	Število povabljenih žensk	Število slikanih žensk	Udeležba (%)
		60–64	188	177	94,1
		65–69	207	198	95,7
		Vsota	537	513	95,5
SKUPAJ			153.029	118.126	77,2

Rezultati programa DORA

DORA trenutno poteka v dveh območnih enotah Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije (OE ZZS), v OE Ljubljana od leta 2008, v OE Maribor od leta 2013. Presejalno slikanje se izvaja na sedmih mamografskih aparatih. Kako se je z leti povečevalo število slikanih glede na postopno vključevanje novih presejalnih enot, prikazuje Tabela 1 (8).

Z organiziranim presejalnim programom z vabili pokrivalo tretjino ciljne slovenske populacije (38 %). Udeležba (delež povabljenih žensk, ki se presejalnega slikanja udeleži) v programu DORA od začetka do konca leta 2014 presega 70 %. V letu 2014 je bila celotna udeležba žensk 78,7 %, saj je veliko žensk vključenih v nadaljnje presejalne kroge (drugi, tretji in četrti), ko je udeležba velika.

Udeležba v OE Maribor, ki je bila vključena v program DORA junija 2013, je v prvem krogu velika, 79 %. Iz te OE na presejalno slikanje v ZD Maribor in UKC Maribor aktivno vabimo ženske iz Mestne občine Maribor, polovica vabljenih pa se naroči samih – to pomeni, da ženske s stalnim prebivališčem v OE Maribor same pokličejo v klicni center DORA in se naročijo na presejalni pregled; pri teh pričakujemo, da se bodo skoraj zagotovo udeležile presejalnega slikanja.

Konsenz je sestanek, kjer poleg dveh neodvisnih odčitavalcev v primeru nesoglasja in kadar oba označita, da sta na mamogramski sliki (mamogramu) opazila sumljivo spremembo, slike pregleda še tretji, odgovorni radiolog. V okviru konsenza se obravnava med 5–15 % slikanih žensk, odvisno od izkušenosti radiologov odčitavalcev in presejanosti populacije. Program DORA ustreza navedenim merilom, na konsenzu smo v letu 2014 obravnavali 11,3 % slikanih žensk.

Na konsenzu tako pregledajo mamograme približno vsake desete slikane ženske, vendar to za ženske ne predstavlja obremenitve, ker poteka brez njihove prisotnosti. Na ta način se zmanjša delež žensk, ki morajo ponovno priti v presejalno-diagnostični center na dodatno diagnostiko, s tem pa tudi nepotrebna zaskrbljenost in stres ženske.

Približno vsako dvajseto slikano žensko povabimo na nadaljnjo obravnavo, t.j. dodatno diagnostiko. Odstotek vabljenih na nadaljnjo obravnavo (t.i. *recall rate*) zaradi sumljivih sprememb na presejalni mamografiji je poleg udeležbe pomemben kazalnik kakovosti. Želene in ciljne vrednosti predpisujejo Evropske smernice; v prvem krogu presejanja naj bi se ta odstotek gibal med 5 % in 7 %, v nadaljnjih pa naj bi dosegal vrednosti pod 3 % (5). Pri več kot 80 % žensk, ki so napotene na dodatno diagnostiko po presejalni mamografiji, se pri nadaljnji obravnavi izkaže, da nimajo raka, ampak le zgostitev tkiva ali benigne spremembe. Take spremembe razjasnimo hitro z dodatno neinvazivno diagnostiko – z dodatnimi mamografskimi posnetki, ultrazvočno preiskavo ali samo s primerjavo s starejšimi mamogrami.

V letu 2014 smo na nadaljnje obravnave povabili 3,4 % vseh slikanih žensk v vseh presejalnih krogih; v prvem krogu je bil ta odstotek 5,7 %, v nadaljnjih krogih pa 2,1 % in 1,6 %. V okviru nadaljnje obravnave večina žensk opravi ciljano slikanje dojke ali slikanje s kompresijo določenega predela dojke. Večina sumljivih sprememb se razreši že s tem usmerjenim slikanjem. V obdobju od 21. 4. 2008–31. 12. 2014 smo dodatno obravnavali 4.536 žensk, samo v letu 2014 pa 1.026 žensk. V letu 2014 so pri 95,5 % teh žensk opravili dodatna slikanja (druge projekcije, povečava s kompresijo), 68,8 % jih je opravilo ultrazvočno preiskavo dojke.

Le pri enem odstotku vseh slikanih je potreben invaziven postopek, igelna biopsija spremembe v dojki. Tudi med temi ne pomeni vsaka biopsija diagnoze raka, teh je od vseh slikanih približno pol odstotka. V letu 2014 je bila pri 31,6 % žensk na nadaljnji obravnavi potrebna biopsija z debelo iglo. Pozitivna napovedna vrednost presejalnega testa (mamografije) znaša 17 %, igelne biopsije pa 100 % – vse ženske z rezultatom igelne biopsije, ki je diagnostična za raka dojke, imajo tudi dejansko raka.

Število v presejanju odkritih rakov je največje med ženskami, ki se prvič udeležijo presejanja, med njimi odkrijemo 8 rakov na 1.000 slikanih žensk. Pri ženskah, ki se udeležujejo že nadaljnjih krogov presejanja, se ta delež prepolovi, ker je vedno več žensk že presejanih.

V Tabeli 3 so prikazani nekateri kazalniki kakovosti programa DORA, sprejemljive in želene vrednosti, kot jih predlagajo Evropske smernice za ženske, vabljen od začetka presejanja do 31. 12. 2014. Ženske se programa udeležujejo v dovolj velikem odstotku, delež vabljenja na nadaljnjo obravnavo

je nižji od 5 %. Ženske so o rezultatih presejanja in dodatne diagnostike obveščene ustrezno hitro, v štirih in petih delovnih dnevih, le na operativno zdravljenje čakajo predolgo, povprečno več kot tri tedne. Odkrivamo dovolj majhne rake in ustrezen odstotek le-teh v omejenem stadiju.

Tabela 3. Nekateri kazalniki kakovosti programa DORA ter sprejemljive in želene vrednosti, kot jih predlagajo Evropske smernice (za ženske, ki so bile vabljen na slikanje v obdobju 21. 4. 2008–31. 12. 2014).

KAZALNIK KAKOVOSTI		Dosežek programa DORA	Dosežek, sprejemljiv v EU	Cilj EU
Udeležba		77,8 %	> 70 %	> 75 %
Odstotek slikanih žensk za nadaljnjo obravnavo	Prvi presejalni krog	4,8 %	< 7 %	< 5 %
	Nadaljnji presejalni krogi	2,2 %	< 5 %	< 3 %
Odstotek slikanih žensk s ponovitvijo presejalne mamografije zaradi tehničnih vzrokov		0,02 %	< 3 %	< 1 %
Odstotek slikanih žensk s ponovitvijo presejalne mamografije v času presejanja		4,6 %	--	--
Odstotek invazivnih rakov, odkritih v presejanju		76,1 %	90 %	80–90 %
Stopnja v presejanju odkritih rakov na 1.000 slikanih	Prvi presejalni krog	7,7/1000	7,5/1000	> 7,5/1000
	Nadaljnji presejalni krogi	4,8/1000	3,7/1000	> 3,7/1000
Odstotek v presejanju odkritih rakov, ki so stadij II ali več	Prvi presejalni krog	30,3 %	--	< 30 %
	Nadaljnji presejalni krogi	19,5 %	25 %	< 25 %
Odstotek v presejanju odkritih invazivnih rakov z negativnimi bezgavkami	Prvi presejalni krog	68,5 %	--	> 70 %
	Nadaljnji presejalni krogi	73,2 %	75 %	> 75 %
Odstotek v presejanju odkritih invazivnih rakov, ki so <= 10 mm	Prvi presejalni krog	34,2 %	--	>= 25 %
	Nadaljnji presejalni krogi	33,3 %	>= 25 %	>= 30 %
Odstotek v presejanju odkritih invazivnih rakov, ki so manjši od 15 mm		55,5 %	50 %	> 50 %
Število delovnih dni med presejalno mamografijo in rezultatom		3,5 dd	15 delovnih dni	10 delovnih dni
Število delovnih dni med nadaljnjo obravnavo in rezultatom		4,7 dd	5 delovnih dni	5 delovnih dni
Število delovnih dni med odločitvijo za operacijo in operacijo		20,5 dd	15 delovnih dni	10 delovnih dni
Odstotek žensk, ki na rezultat mamografije niso čakale več kot 15 delovnih dni		98,8 %	95 %	> 95 %
Odstotek žensk, ki na nadaljnjo obravnavo niso čakale več kot 5 delovnih dni		87,3 %	90 %	> 90 %
Odstotek žensk, ki na rezultat nadaljnje obravnave niso čakale več kot 5 delovnih dni		94,6 %	90 %	> 90 %
Odstotek žensk, ki na operacijo niso čakale več kot 10 delovnih dni		16,9 %	70 %	> 70 %
Odstotek lokalizacij vsaj 1 cm od tumorja		99,2 %	90 %	> 90 %
Odstotek žensk, pri katerih je bila izvedena ponovna operacija zaradi nepopolne ekscizije tumorja		9,9 %	10 %	< 10 %
Odstotek žensk z netipnim tumorjem, ki je bil odstranjen v eni operaciji		82,4 %	--	> 90 %

Pripravljeno dne 19. 5. 2015.

Zaključek

Kazalniki kakovosti v programu DORA skoraj v celoti ustrezajo predpisanim vrednostim v Evropskih smernicah, kar napoveduje, da bo program dosegel dolgoročni cilj, to je, da se bo zmanjšala umrljivost za rakom dojk v presejani skupini žensk.

Zdrava populacija ima drugačna pričakovanja pri zdravstvenih storitvah kot bolniki in tudi nižji prag tolerance pri učinkovitosti zdravstvenega sistema. Ker je udeležba žensk zelo pomembna za uspeh programa, dajemo v programu DORA poseben poudarek na odnos osebja do žensk.

Trenutni strateški cilj je zagotoviti organiziran presejalni program za raka dojk za ženske iz ciljne skupine po celi Sloveniji do leta 2018.

Literatura

1. Zadnik V, Primic-Žakelj M. SLORA. Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. Doseženo 20. 7. 2015 s spletne strani <http://www.slora.si>
2. Strokovni svet programa DORA. Strateški načrt programa DORA 2015-2020. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2015. In press 2015.
3. Breast cancer screening. IARC handbooks on cancer prevention 2002: 179–81.
4. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). OJ L 327/34–38.
5. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, Puthaar E (eds). European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. Fourth Edition. European Commission. Luxembourg 2006.
6. Poldrugovac M, Simčič B, et al. Priročnik o kazalnikih kakovosti. Ljubljana: Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje; 2010.
7. Seljak R. Kazalniki kakovosti. Ljubljana: Statistični urad Republike Slovenije; 2011.
8. Jarm K, Krajc M, Šval C. Statistično poročilo programa DORA za leto 2014. Onkološki inštitut Ljubljana 2015.

Nadzor kakovosti dela radiologov – odčitovalcev v procesu presejanja v programu DORA

Kristijana Hertl, Maksimiljan Kadivec

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Leta 2003 je Svet Evropske zveze državam članicam priporočil, naj do leta 2008 vzpostavijo program presejanja za raka dojk, ki bo za 25 % zmanjšal umrljivost za rakom dojk med presejanimi ženskami. Predpogoj za doseg tega cilja je kakovostno organiziran program, ki lahko z mamografijo dovolj zgodaj odkriva raka dojk in tako dolgoročno izboljša preživetje. Eden ključnih pogojev je dodatno izobraževanje in visoka kakovost dela radiologov. V okviru programa DORA smo za radiologe, ki odčitavajo mamografije, oblikovali vrsto zahtev, ki odčitovalcu omogočijo pridobivanje in tudi vzdrževanje izkušenosti pri prepoznavanju majhnih, večinoma še netipnih rakov dojk.

Ključne besede: presejanje za raka dojk, kontrola kakovosti

Uvod

DORA je preventivni državni program za zgodnje odkrivanje raka dojk (RD), ki je pričel delovati aprila 2008 v osrednjem delu Slovenije in se bo v naslednjih letih postopoma razširil po celi državi. Ženske, stare 50–69 let so s pisnim vabilom povabljeni na preventivno mamografijo (brez kliničnega pregleda dojk) vsaki dve leti.

Organiziran presejalni program za RD je bistven za zgodnje odkrivanje raka dojk in zmanjšanje umrljivosti (1). Ključni elementi takega programa so ustrezna izobraženost in strokovna usposobljenost osebja (predvsem radiologov in radioloških inženirjev, pa tudi drugih, ki so vključeni v nadaljnjo diagnostiko in zdravljenje), dvojno odčitavanje mamografskih slik (zaključene skupine štirih mamogramov pri eni ženski – mamografiji), interdisciplinarno sodelovanje, ustrezna tehnična kakovost mamografskih naprav (mamografov), ustrezen informacijski sistem ter določitev, spremljanje in preverjanje kazalnikov kakovosti programa.

V presejanje vabimo navidezno zdrave ženske, ki ne opažajo sprememb v dojkah. Številne raziskave v svetu so namreč pokazale, da je mogoče z mamografijo odkriti v dojkah majhne tumorje, ki so še netipni. Taki tumorji imajo veliko boljše napoved izida boleznih kot tumorji odkriti v kasnejši fazi.

Mamografija je ena izmed najbolj zahtevnih slikovnih diagnostičnih metod. Pri nobeni od drugih slikovnih diagnostik nista kakovost posnetka in izkušnost radiologov odčitovalcev tako pomembna kot prav pri mamografiji, saj je glavni cilj odkrivanje že nekaj mm velikih RD.

Odkrivanje čim večjega števila majhnih invazivnih rakov obenem s čim manjšim številom nepotrebnih dodatnih preiskav je za radiologa zahtevna naloga. Mamografski izgled majhnih RD namreč ni vedno značilen in ga radiolog zaradi neznačilnega izgleda lahko spregleda ali ga napačno opredeli kot benigno spremembo. Prepoznavanje majhnih rakov dojke je še dodatno težko pri dojkah z veliko žleznega tkiva, saj je gostota RD in žleznega tkiva na mamografiji podobna. Presoja otežuje tudi raznolik izgled normalnega tkiva dojk, ki je, podobno kot pri prstnih odtisih, pri vsaki ženski drugačen (2).

Glede na pogosto neznačilen izgled predvsem majhnih RD je prepoznavanje sprememb v dojkah močno odvisno od izkušenosti odčitovalca. To pa je tudi vzrok, zakaj je po Evropskih smernicah zelo priporočljivo neodvisno dvojno odčitavanje vseh mamografij v presejanju (3). Dvojno odčitavanje se lahko izvaja na različne načine: neodvisno odčitavanje dveh radiologov brez soglasja, odčitavanje s soglasjem (konsenzom) ali dvojno odčitavanje z odločujočim mnenjem (arbitražo) tretjega. V slovenskem programu presejanja smo se odločili za tretjo od naštetih možnosti. Vsako mamografijo, pri kateri sta eden ali oba odčitovalca opazila sumljive spremembe, ponovno pregledajo na skupnem sestanku (konsenzu) s tretjim, najbolj izkušenim radiologom. Vsi trije skupaj sprejmejo odločitev ali se žensko povabi na dodatno obravnavo ali ne. Analiza naših rezultatov je pokazala, da je 18–25 % RD videl le en radiolog in bi bili lahko pri enojnem odčitavanju spregledani.

Izkušnost v prepoznavanju majhnih RD je odvisna tudi od števila mamografij, ki jih letno odčita vsak radiolog odčitovalec. Smernice Evropske zveze

zato priporočajo, naj letno vsak odčitovalec odčita vsaj 5.000, nadzorni radiolog pa vsaj 10.000 presejalnih mamografij (3). Pri tako veliki količini mamografij radiologi vidijo dovolj majhnih RD za vzdrževanje oz. izboljšanje izkušenosti.

Predpogoj za učinkovito zgodnje odkrivanje RD so tudi kakovostni mamogrami, za katere je odgovoren predvsem radiološki inženir (4). Slaba kakovost mamogramov ima za posledico slabši uspeh presejanja: večje število spregledanih rakov, večje število napačno pozitivnih izvidov in nezadostno zmanjšanje umrljivosti (5). O kakovostnem mamogramu govorimo, kadar prikaže kar največ tkiva dojke, je primerno osvetljen, dovolj kontrasten, brez šumov ali artefaktov ter narejen z najnižjo možno dozo sevanja. Tak posnetek radiologu omogoči razpoznavo bolnega tkiva z največjo možno občutljivostjo in specifičnostjo (6).

V Evropskih smernicah so zahteve za kakovost dela radioloških inženirjev natančno opredeljene. Priporočila za nadzor kakovosti dela radiologov odčitovalcev v Evropskih smernicah niso tako podrobno opredeljene, zato poskušamo v programu DORA na podlagi lastnih izkušenj postopoma postavljati okvire zahtev za nadzor kakovosti dela tudi za radiologe.

Načrtovane zahteve za odčitovalce v programu DORA

1. Zahteve za sprejem novih radiologov odčitovalcev v program DORA

Predpogoj za bodoče odčitovalce je opravljena specializacija iz radiologije ter izkušnje v odčitavanju diagnostičnih mamografij (vsaj 500 na leto, glede na določbe Evropskih smernic za diagnostično enoto). Bodoči kandidat mora imeti tudi izkušnje pri nadaljnji obravnavi sprememb v dojkah (ciljana kompresija, povečava, ultrazvočni pregled (UZ), citološka punkcija pod UZ), kar mu omogoča dragoceno povratno informacijo.

2. Zahteve za šolanje novih odčitovalcev

Vsi kandidati morajo na začetku opraviti enodnevni multidisciplinarni tečaj (MDT), ki ga organizira Referenčni center programa DORA na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (OIL). Tečaj sestavljajo splošne predstavitve dela radiologov, radioloških inženirjev, kirurgov, patologov in epidemioologov v programu DORA, dobijo pa tudi osnovne informacije o organizaciji, poteku in zahtevah programa. Sledi dvodnevni teoretični tečaj o mamografskem izgledu patoloških sprememb v dojkah.

Praktično izpopolnjevanje v odčitavanju presejalnih mamografij traja 14 dni in prav tako poteka v Referenčnem centru OIL. Vsak kandidat naj bi v tem času za vajo odčital vsaj 500 presejalnih mamografij in pregledal arhivske slike v presejanju odkritih RD. Pred pričetkom in po končanem šolanju mora opraviti test, na katerem mora odčitati mamografije 50 žensk. Za pozitivno opravljen test se šteje, če je pravilno našel vsaj 80 % RD in imel manj kot 7 % napačno pozitivnih izvidov. Če uspešno opravi zaključni test in izpolnjuje vse omenjene zahteve, lahko prične z odčitavanjem mamografij v programu DORA.

3. Zahteve za oceno kakovosti dela odčitovalcev

Vsakih 6 mesecev dobi odčitovalec v pisni obliki podatke o uspešnosti svojega odčitavanja (računalniški izpis), v katerem so navedeni:

- Njegov **povprečni delež (%) za konsenz priporočenih žensk** (»recall« za konsenz) – *priporočena vrednost* < 7 %.
- **Občutljivost** odčitavanja (tu ne gre za klasičen izračun občutljivosti, ki upošteva tudi intervalne RD, temveč gre le za »radiologovo občutljivost« pri dvojnem odčitavanju) (OBČUTLJIVOST = št. RD, ki jih je odčitovalec ocenil z BIRADS 4a, 4b ali 5/št. vseh RD, ki sta jih pri dvojnem odčitavanju odkrila oba odčitovalca skupaj) – *priporočena vrednost* > 80 %.
- **DORA ID številke** vseh žensk, pri katerih je odčitovalec napačno ocenil spremembe v dojki z BIRADS 1 ali 2 in so se po nadaljnji obravnavi izkazale za RD.
- Izračun **deleža rakov, ki jih je prepoznal le en odčitovalec v paru**.
- Pri vseh navedenih rezultatih dobi tudi rezultate prejšnjih ocenjevanj (za primerjavo).

Za lažjo primerjavo svoje uspešnosti vsak odčitovalec, poleg svojih rezultatov, dobi tudi povprečne vrednosti rezultatov celotne skupine odčitovalcev. Odčitovalec mora vsakič ponovno pregledati slike žensk, ki jih je napačno ocenil kot negativne (samo-ocenjevanje). Skupaj z nadzornim radiologom ponovno pregledata mamografije spregledanih RD in skupaj analizirata mamografske značilnosti, na katere mora biti bolj pozoren pri nadaljnjih odčitavanjih.

4. Ukrepi pri neizpolnjevanju zahtevanih standardov

Posledice nedoseganja priporočenih rezultatov v programu DORA še niso dorečene. Države z organiziranim presejanjem se pri tem poslužujejo različnih načinov – od izključitve odčitovalca iz programa do obvezne udeležbe dodatnih izobraževanj.

5. Načrtovane aktivnosti za vzdrževanje izkušnosti odčitovalcev

Stalno izobraževanje radiologov odčitovalcev kot tudi stalno preverjanje (pregledovanje) svojih rezultatov in napak je predpogoj za ohranjanje izkušnosti v odčitavanju presejalnih mamografij.

- V skladu z EU priporočili mora vsak **odčitovalec letno odčitati vsaj 5.000, nadzorni radiolog pa vsaj 10.000 presejalnih mamografij** (3) (nekateri odčitovalci trenutno še ne dosegajo priporočenega števila, vendar ga bodo zaradi širjenja programa kmalu dosegli). Odčitovalec začetnik prvih 3000 mamografij odčita v paru z nadzornim radiologom in tudi kasneje je manj izkušen odčitovalec vedno v paru z bolj izkušenim.
- Za pridobivanje znanja je pomembna tudi **obvezna prisotnost obeh odčitovalcev na konsenzu**. Skupaj z nadzornim radiologom ponovno pregledata vse sumljive mamografije, ki sta jih priporočila za konsenz in skupno sprejmejo odločitve o nadaljnji obravnavi.
- Obvezna je tudi **udeležba na pred-/pooperativni konferenci** (vsaj takrat, ko se obravnavajo ženske, katerih slike je odčital radiolog). Na konferenci sodelujeta poleg nadzornih radiologov tudi kirurg in patolog. V prvem delu konference se obravnava vse ženske, pri katerih je bila na nadaljnji obravnavi narejena igelna biopsija, v drugem delu pa ženske po operaciji. Tako konsenz kot pred-/pooperativna konferenca nudita odčitovalcu pomembno povratno informacijo o raznolikem izgledu v presejanju odkritih RD. V pripravi je tudi računalniški program, kjer bo lahko vsak odčitovalec (za vse ženske, ki jim je odčital mamografije) preveril rezultate dodatnih obravnav in operacije (tak način bo koristen predvsem za odčitovalce izven OIL, ki se težje udeležijo konferenc).
- Pomembno izkušnjo nudi odčitovalcem tudi obvezen **skupinski pregled intervalnih RD**. Intervalni RD je rak, odkrit izven presejanja pri ženski, pri kateri je bil izvid zadnje presejalne mamografije pred manj kot dvema letoma negativen. Seznam intervalnih RD pripravlja Register DORA v povezavi z Registrom raka RS na OIL. Na skupnih sestankih (vsakih nekaj mesecev) primerjamo izvide zadnje presejalne mamografije z izvidi po diagnozi RD ter analiziramo morebitne napake, ki bi jih lahko naredili pri odčitavanju.
- Vsake 3 leta je obvezna udeležba na **obnovitvenemu tečaju** za odčitovalce in nadzorne radiologe.
- Obvezen je vsaj en mednarodni tečaj s področja diagnostike boleznij dojke vsake 3 leta.

- Če bo mogoče, želimo, da odčitovalci opravijo vsake 3 leta tudi katerega od mamografskih testov v tujini, s katerimi bi dodatno ovrednotili uspešnost dela odčitovalcev.

Zaključek

Poudariti je treba, da je presejanje za RD (*screening*) preventivni program, ki vabi vsaki 2 leti na presejalno mamografijo ženske, ki nimajo težav z dojkami. Pri večini gre za zdrave ženske, ki jim ne želimo (po nepotrebem) povzročati stresa z napačno pozitivnimi izvidi ali dodatne škode zaradi rentgenskih žarkov ali spregledanih RD. Z načrtovanimi aktivnostmi in rednimi nadzori kakovosti dela se trudimo ohranjati visoko občutljivost in specifičnost odčitovalcev pri odkrivanju majhnih, netipnih RD.

Literatura

1. Broeders M1, Moss S, Nyström L, Njor S, Jonsson H, Paap E, Massat N, Duffy S, Lynge E, Paci E; EU-ROSCREEN Working Group. The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 1: 14–25.
2. HERTL K. Analiza kakovosti mamografskega presejanja v Zdravstvenem domu Domžale v obdobju 1998-2002 : [magistrska naloga]. Ljubljana: [K. Hertl], 2004.
3. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, Puthaar E (eds). *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis*. Fourth Edition. European Commission. Luxembourg 2006.
4. Hofvind S, Vee B, Sorum R, Hauge M, Ertzaas AO. Quality assurance of mammograms in the Norwegian breast cancer screening program. *European journal of radiography*. 2009; 1: 22–29
5. Klabunde C, Bouchard F, Taplin S, Scharpantgen A, Ballard-Barbash R. Quality assurance for screening mammography: an international comparison. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55: 204–12.
6. Renner M, Hertl K, Guna F. Klinična presoja kakovosti mamogramov. *Radiol Oncol* 2001;35 (Suppl 1): S7–S18.

Nadzor kakovosti dela radioloških inženirjev pri presejanju v programu DORA

Veronika Kutnar

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Mamografija je metoda izbora za zgodnje odkrivanje raka dojke, zato je treba imeti v mamografskem timu strokovno izobražen kader. Za zagotavljanje kakovosti mamografskih slik v programu DORA se 1- do 2-krat na leto oceni mamograme vseh diplomiranih radioloških inženirjev (DRI), ki delajo v tem programu, pri tem pa mora vsak doseči vsaj 75 % slik prve stopnje in največ 3 % slik tretje stopnje. Vsi ocenjeni mamogrami so v letnem statističnem pregledu izbrani naključno.

Poznamo več meril za ocenjevanje slik. V Sloveniji imamo obrazec ocenjevanja, ki je kombinacija meril PGMI (Anglija) in Dokustufen (Nemčija) ter naših večletnih izkušenj.

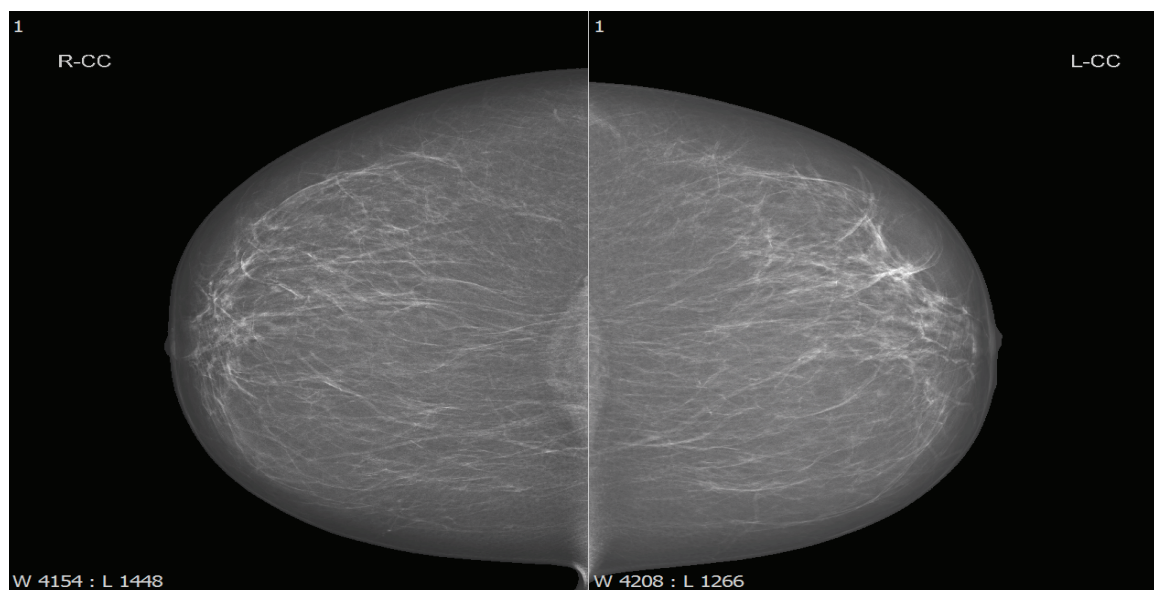
S sprotnim izobraževanjem in rednim nadziranjem kakovosti dela diplomiranih radioloških inženirjev je mogoče zagotoviti kakovost mamografskih slik, s tem pa tudi boljšo obravnavo preiskovank.

Ključne besede: mamografija, merila ocenjevanja mamogramov, nadzor kakovosti, PGMI, DORA

Uvod

Mamografija je metoda izbora za zgodnje odkrivanje raka dojke, zato je treba imeti v mamografskem timu strokovno izobraženo osebje. Vse klinično osebje, ki dela v presejalnem programu, mora imeti osnovno znanje o načelih presejanja, diagnostike in zdravljenja raka dojke. Udeležiti se mora izobraževanja, ki ima tako akademske kot klinične vsebine v priznanem izobraževalnem centru. Ker sta pomembna multidisciplinarni pristop in komunikacija med strokovnjaki različnih strok, mora biti tudi izobraževanje multidisciplinarno (1).

Pravilni položaj dojke (pozicioniranje) na obeh standardnih posnetkih (projekcijah), od zgoraj navzdol in poševno polstranski, omogoča največji možen pregled tkiva dojke in najboljše odkrivanje raka dojke (2). Za doseganje visokokakovostnih mamogramov se 1- do 2-krat letno izvaja nadzor kakovosti mamografskih slik. Vsak diplomirani radiološki inženir (DRI), ki dela v programu DORA, mora doseči vsaj 75 % slik prve stopnje in največ 3 % slik tretje stopnje. Ocenjuje se 30 sklopov mamogramov (1 sklop mamogramov vsebuje 4 mamografske slike oz. 4 mamograme) za enega DRI, vsi ocenjeni mamogrami pa so v letnem statističnem pregledu



Slika 1. Odlični CC posnetek.

naključno izbrani. Standardna mamografija je sestavljena iz štirih mamogramov, in sicer:

- dva mamograma od zgoraj navzdol (cranio-caudalno oz. CC-projkciji) in
- dva poševna polstranska mamograma (mediolateral oblique oz. MLO-projkciji).

Merila, ki jih morajo izpolnjevati DRI

Pomembno je, da je na mamografski sliki vidna cela dojka oz. čim več tkiva dojke. Nadzor kakovosti mamografskih slik temelji na evropskih smernicah za zagotavljanje kakovosti mamografskih slik in naših izkušenj.

Za zagotavljanje kakovosti mamografskih slik v programu DORA 1- do 2-krat letno ocenjujemo mamograme vseh DRI, ki delajo v tem programu.. Vsi ocenjeni mamogrami so v letnem statističnem pregledu naključno izbrani. Pri DRI, ki se uvajajo, oziroma pri DRI, ki so dlje časa odsotni (npr.: poročniške, bolniške), se ocenjujejo vsi mamogrami v določenem časovnem obdobju. S takim načinom dela sproti odkrivamo značilne napake pri pozicioniranju in jih lahko sproti odpravljamo. Zato je pomembno, da mamograme ocenjujemo sproti, vsaj enkrat tedensko (3).

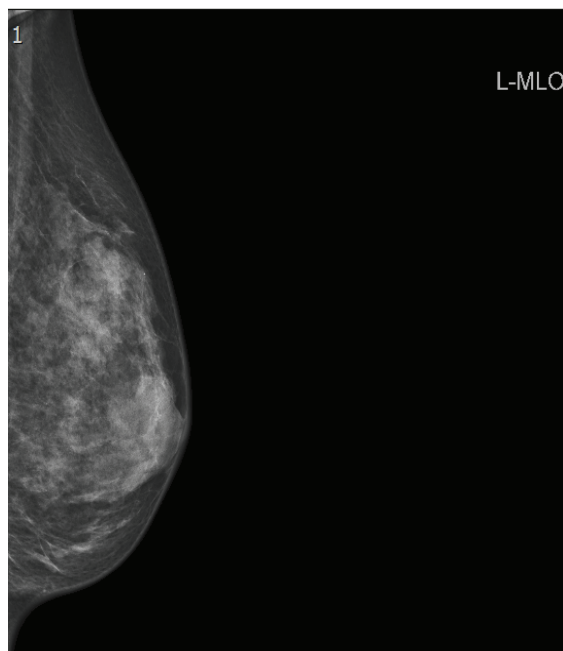
Merila za ocenjevanje mamografskih slik

Poznamo več meril za ocenjevanje slik, najbolj znani pa so:

- PGMI (*Perfect, Good, Moderate, Inadequate*): uporaba v Angliji,
- EAR (*Exelent, Acceptable, Repeat*): uporaba v Avstraliji,
- Dokustufen 1, 2, 3 (Stopnje 1, 2, 3): uporaba v Nemčiji.

V Sloveniji imamo svoj sistem za ocenjevanje, ki združuje merila PGMI in Dokustufen. Dopolnili smo ga z nekaj dodatnimi merili, ki smo jih določili iz naših večletnih izkušenj saj v omenjenih merilih niso dovolj natančno opredeljena. Tako kot se tehnika pozicioniranja izboljšuje, se izpopolnjujejo in dopolnjujejo tudi merila.

Stopnja 1 pomeni odlične (P – *perfect*) in dobre (G – *good*) slike. Odlične slike so vse tiste, ki so brez napak, slika je simetrična in dojka je na njih v celoti prikazana (Slika 1). Dobre slike so vse tiste, ki imajo manjše napake (npr. manjše gube, ki ne zakrivajo diagnostično pomembnih delov dojke, manjša asimetrija slik...) oziroma manjka manjši del dojke (npr. medialni ali lateralni).



Slika 2. Primer 3. stopnje – robno prikazana prsna mišica.

Stopnja 2 pomeni zmerne (M – *moderate*) slike. To so vse tiste slike, ki imajo večje napake – npr.: izrazite kožne gube, bradavica ni v profilu, večja asimetrija (1–4 cm), inframamarna guba (IMF) ni razpeta itd.

Stopnja 3 pomeni neustrezne oziroma pomanjkljive (I – *inadequate*) slike. To so vse tiste slike, ki niso zadostne za dobro diagnozo. Značilne napake so: večji del medialnega ali lateralnega parenhima manjka, nezadostna dolžina prsne mišice, prsna mišica pri MLO-projkciji je le robno prikazana, slaba kompresija, izrazite kožne gube globoko v parenhimu itd. (Slika 2).

Iz ocenjevanja mamogramov v programu DORA so izključeni (oziroma se jih označi pod anatomijo) vsi mamogrami preiskovanke, pri katerih zaradi anatomskih vzrokov ni možno narediti slike prve ali druge stopnje in je to vpisano v anamnestični obrazec DORA (invalidski vozički, bolezn, poškodbe, anatomija dojke/prsnega koša).

Potek ocenjevanja vseh DRI v programu DORA

Pri nadzoru kakovosti dela vseh zaposlenih DRI v programu DORA naključno izberemo 30 sklopov mamogramov oz. manj v primeru bolniške/poročniške odsotnosti. Ne ocenjujejo se tisti sklopi, pri kateri so zapisani objektivni tehni razlogi za slabšo sliko (npr. poškodba rame, bolečine v hrbtnici, slabo pokretna – bergle, vozički...). Skupna povprečna ocena pozicioniranja mora biti nad 75 % slik prve stopnje. Po naših izkušnjah smo dodali pogoj, da mora vsak DRI imeti nad 75 % tudi vsako projekcijo

posamezno (CC in MLO), kajti velikokrat se je zgodilo, da so bili odstotki MLO-projekcije bistveno slabši od CC-projekcije, vendar pa do tega ne bi smelo prihajati, kajti obe projekciji sta enako pomembni.

Nadzor kakovosti dela oz. pregled rezultatov se zaradi velikega obsega dela (število delujočih DRI) izvaja različno, in sicer:

- 1-krat letno (mesec september) za tiste DRI, ki so pri dveh zaporednih pregledih rezultatov dosegli oceno 85 % ali več slik prve stopnje, pregledanih posamezno za CC in MLO projekcijo.
- 2-krat letno (mesec marec in september) za tiste DRI, ki so pri dveh zaporednih pregledih dosegli oceno manj kot 85 % slik prve stopnje, pregledanih posamezno za CC in MLO-projekcijo.

Večkrat letno je ocenjevanje le pri določenem DRI v primeru slabega vmesnega rezultata, ki ga poda odgovorni radiolog – takrat sledi ocena slik za obdobje 5 delovnih dni.

Nadzor kakovosti dela diplomiranih inženirjev radiologije

Po končanem ocenjevalnem obdobju se odgovorni DRI DORA za nadzor kakovosti (NK) najprej sestane osebno z vsakim ocenjevanim DRI, ki ni dosegel 75 % skupno ali pri posamezni projekciji, mu pojasni rezultate, komentira oceno in pogostejše napake. Pogovoriti se mora v obdobju 14 dni po razglasitvi rezultatov ocenjevanja. V obdobju enega meseca po razglasitvi rezultatov pa se sestane odgovorni DRI DORA za NK še z ostalimi DRI.

V primeru, da DRI ne doseže ocene pozicioniranja nad 75 %, sledi:

- 1–2 dni slika z odgovornim DRI DORA za NK.
 - o Nadaljuje s samostojnim slikanjem (skupaj 10 delovnih dni).
- Ponovna ocena slik (20 sklopov mamogramov) iz tega obdobja.
 - o Povprečna ocena nad 75 % – nadaljuje s slikanjem.
 - Ponovna ocena slik v naslednjem ocenjevalnem obdobju.
 - o Povprečna ocena pod 75 % – pogovor z nadrejenimi (odgovorni radiolog in vodja DRI).
 - DRI slika dodatno še 5 delovnih dni.
- Ponovna ocena slik (15 sklopov mamogramov) iz tega obdobja.
 - o Povprečna ocena nad 75 % – nadaljuje s slikanjem.
 - Ponovna ocena slik v naslednjem ocenjevalnem obdobju.

- o Povprečna ocena pod 75 % - uradno opozorilo – pričetek postopka za prekinitev dela v programu DORA.

O vseh rezultatih ocenjevanja in nadaljnjih postopkih se sproti obvesti vodjo programa DORA in odgovornega radiologa za kakovost. Njim se pošlje tudi vse grafe in tabele, narejene v programu Microsoft Excel, z vsemi opisi napak za vsakega DRI posebej.

V programu DORA za redni nadzor kakovosti skrbita dva DRI. Poglavitne naloge DRI zadolženih za nadzor kakovosti mamografskih slik so:

- sprotno spremljanje in izvajanje nadzora kakovosti mamografskih slik,
- ocenjevanje mamogramov,
- reševanje problemov in iskanje rešitev,
- pregled ponovljenih slik, presoja razloga ponovitve,
- redno izobraževanje – usposabljanje osebja (4).

Rezultati in razprava

Zadnji statistični pregled je bil narejen septembra 2015 za obdobje od oktobra 2014 do septembra 2015, vanj pa so bili vključeni vsi DRI, ki delajo v programu DORA.

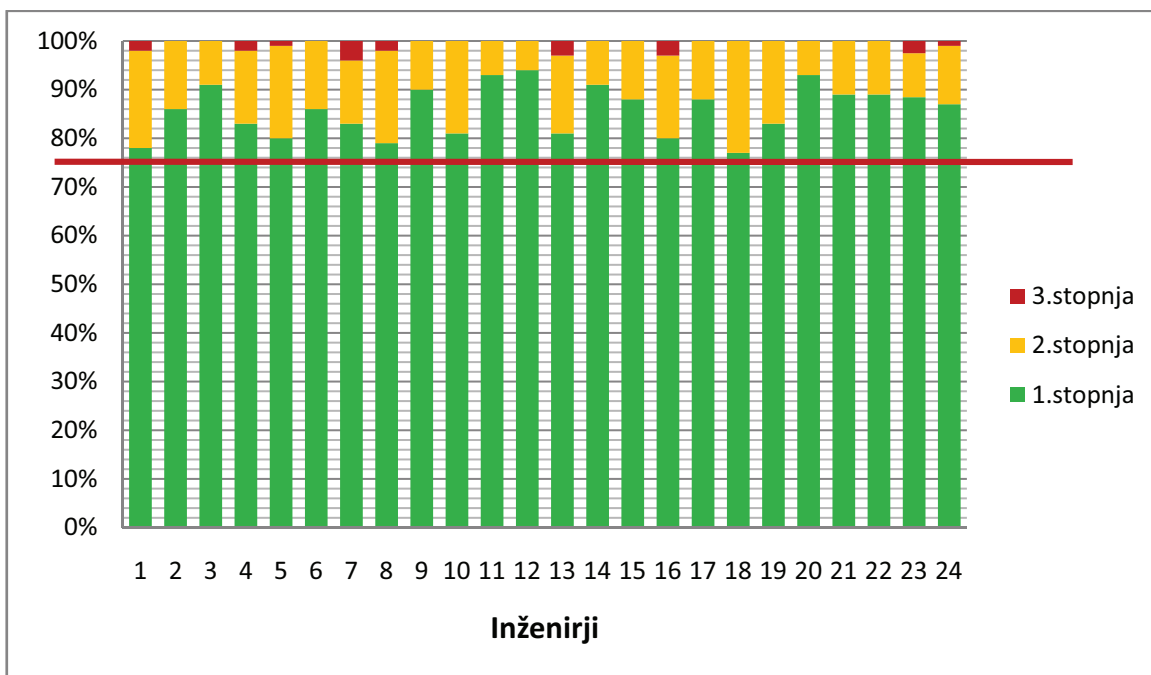
V tej skupini je bilo 24 od 28 DRI, ki so zaposleni na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL), 8 od 8 DRI iz Univerzitetnega kliničnega centra Maribor, 6 od 6 DRI iz Zdravstvenega doma Maribor in 6 od 6 DRI iz Zdravstvenega doma Ljubljana – Center, torej je bilo skupno ocenjenih 44 DRI od skupno 48 DRI. Od vseh DRI, ki delajo v programu DORA, so izvzeti tisti, ki so bili dlje časa odsotni zaradi porodniškega ali daljšega bolniškega staleža.

Za vsakega inženirja je bilo naključno izbranih 30 sklopov mamogramov, kar pomeni, da je bilo skupaj ocenjenih 1.320 sklopov. Ker je standardna mamografija sestavljena iz štirih mamogramov, to pomeni končno ocenjenih 5.280 mamogramov.

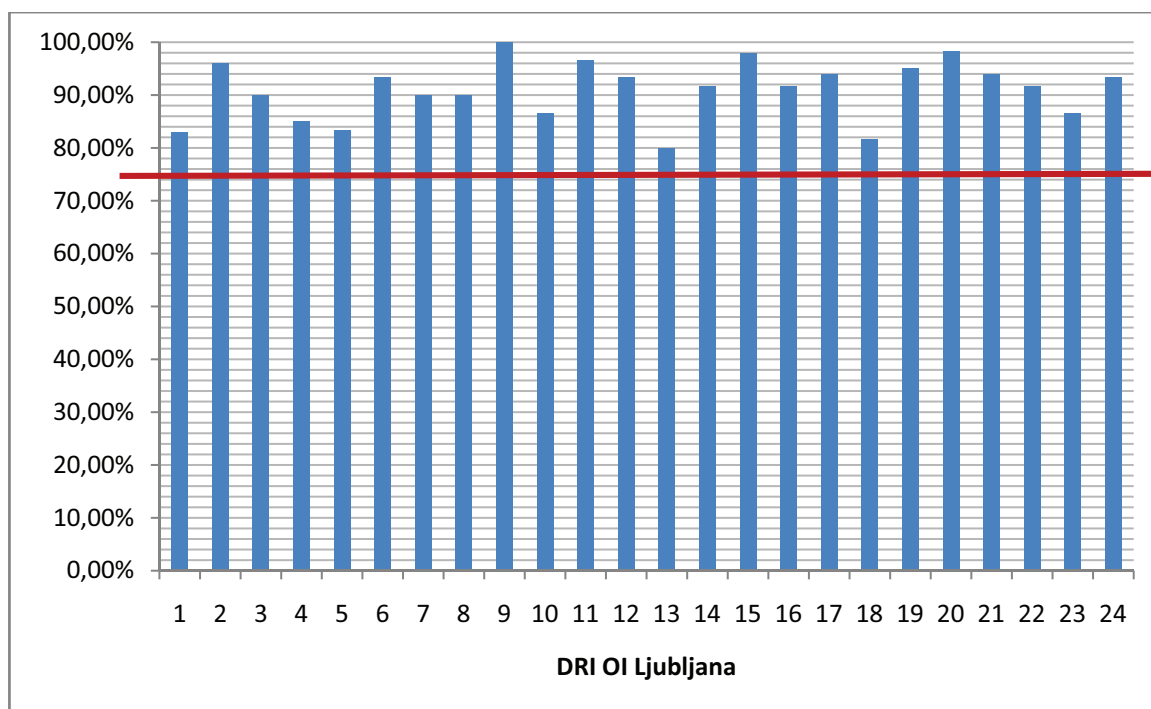
Slika 3 prikazuje skupne rezultate ocene mamogramov 24 DRI, ki so zaposleni na OIL v programu DORA, ocenjenih po merilih, opisanih v poglavju *Merila za ocenjevanja ocenjevanje mamografskih slik*.

Sliki 4 in 5 prikazujeta rezultate posameznih DRI za vsako projekcijo posamezno. Iz tega lahko vidimo, da ima večina DRI slabše rezultate pri MLO-projekciji.

Na sliki 6 so prikazane napake pri pozicioniranju v CC-projekciji. Kot je razvidno iz grafa, so najpogo-



Slika 3. Delež skupnih rezultatov glede na kakovost ocene slik za 24 DRI, ki delajo v programu DORA na OIL.



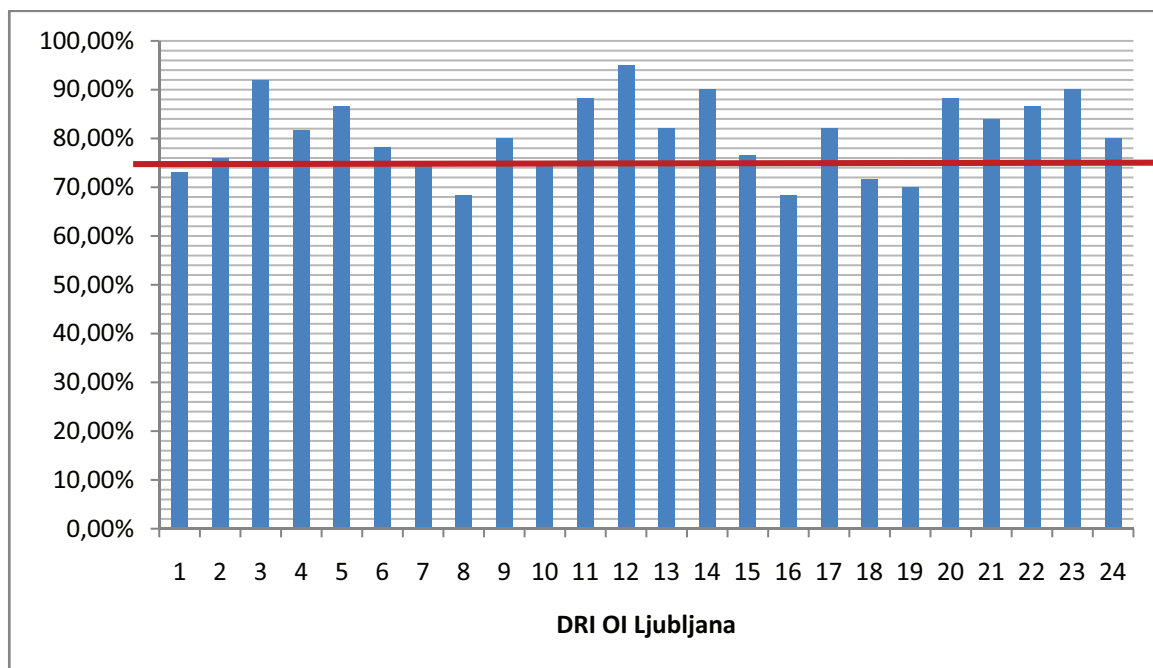
Slika 4. Rezultati kakovosti mamogramov pri CC-projkciji.

stejšje napake, ki jih napravimo DRI: manjkajoč medialni del dojke, asimetričnost CC mamogramov, zvrnjena prsna bradavica, ipd.

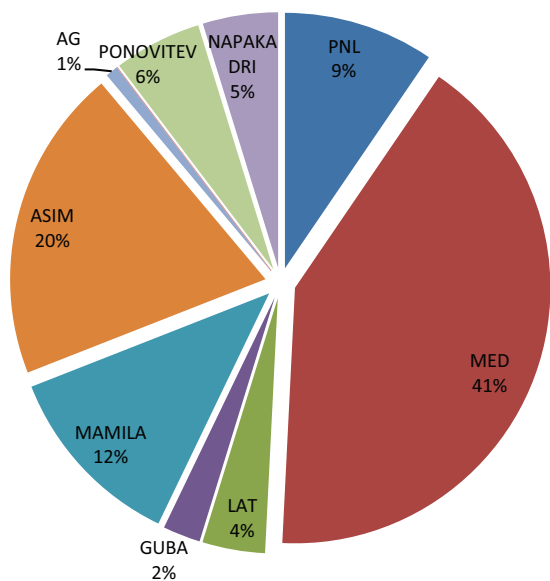
mamarnem delu dojke oziroma s prikazom le-tega, prikazom prsne bradavice v profilu, nezadosten kot prsne mišice, manjkajoč bazalni del dojke, ipd.

Že iz Slik 4 in 5 lahko vidimo, da so MLO-projkcije zahtevnejše od CC, torej naredimo pri polstranskih projekcijah več napak. Slika 7 prikazuje, katere napake naredimo najpogosteje pri MLO-projkciji. Največkrat so težave s prisotnostjo gube v infra-

Dober DRI mora narediti 97 % slik prve in druge stopnje, ki so diagnostično uporabne, največ 3 % slik pa lahko ponovi (slike tretje stopnje) (2). Z nadzorom kakovosti sproti odkrivamo značilne napake

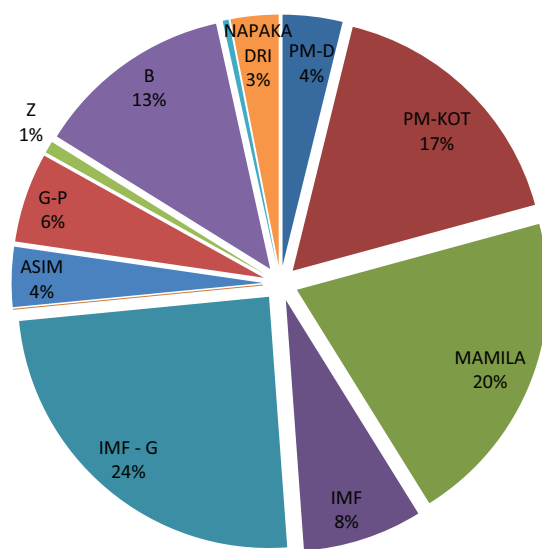


Slika 5. Rezultati kakovosti mamogramov pri MLO-projekciji.



Slika 6. Najpogostejše napake pri CC-projekciji z razloženimi kraticami.

PNL – *pectoral nipple line* (linija med prsno mišico in bradavico); MED – manjka medialni del dojke; LAT – manjka lateralni del dojke; ASIM – asimetrija; AG – zračni jašek.



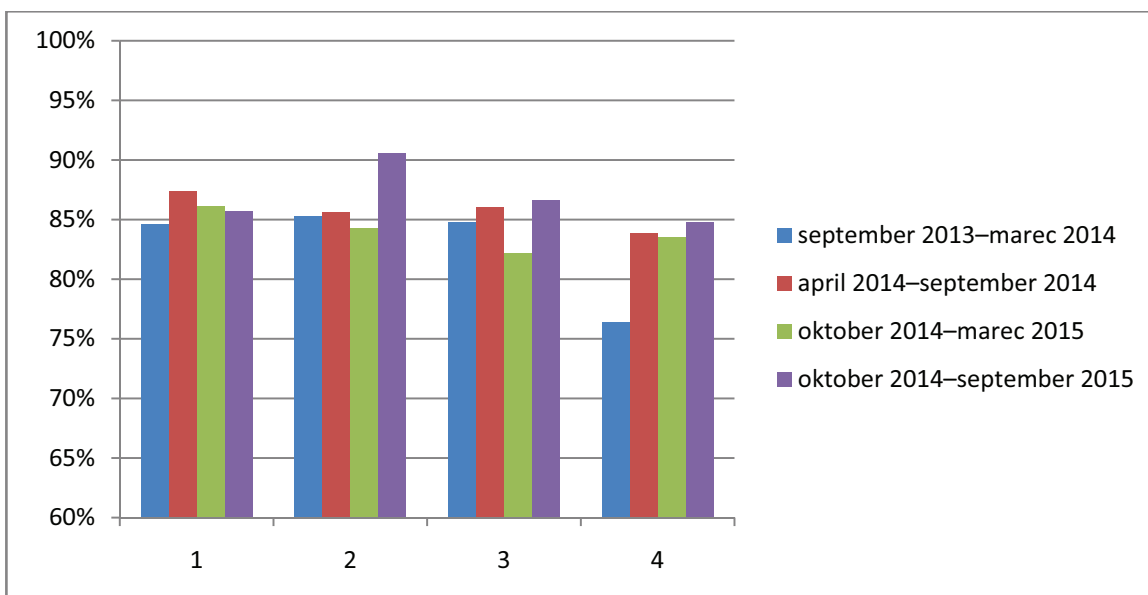
Slika 7. Najpogostejše napake pri MLO-projekciji z razloženimi kraticami.

PM-D – nezadostna dolžina prsne mišice; PM-KOT – nezadosten kot prsne mišice; IMF – neprikazan inframamarni predel; IMF-G – inframamarna guba, ASIM – asimetrija; G-P – guba v pazduhi; Z – zavoj – konec dojke; B – bazalni del dojke manjka.

DRI pri pozicioniranju in jih tako lahko sproti odpravimo. Slika 8 prikazuje skupno povprečno očno DRI po posameznih ustanovah, ki že delajo v programu DORA. Tako lahko z nadzorom kakovosti tudi preverjamo in spremljamo samo nihanje kakovosti slikanja po posameznih ustanovah, ki slikajo v programu DORA.

Zaključek

Kakovost dela radioloških inženirjev zagotavljamo s sprotim izobraževanjem in spremljanjem rezultatov njihovega dela. Vse to je pomembno za kakovostnejšo obravnavo preiskovank (5).



Slika 8. Delež DRI po kakovosti dela v 4 različnih ustanovah, ki delujejo v programu DORA v štirih časovnih obdobjih.

Nadzor kakovosti mamografskih slik je pomemben predvsem za vsakega posameznega DRI, saj le tako lahko odkrije svoje najpogostejše napake in jih sam ali pa s pomočjo odgovornega DRI za nadzor kakovosti odpravi. Z rednimi pregledi lahko spremljamo, ali se kakovost veča ali manjša in pravočasno ukrepamo.

Diplomirani radiološki inženir, odgovoren za kakovost, pa s sprotnim spremljanjem dela svojih sodelavcev zagotavlja sprotno reševanje problemov in iskanje rešitev.

Literatura

1. Krajc M, Primic Žakelj M, Maučec Zakotnik J. Povzetek evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti presejanja in diagnostike raka dojke. *ISIS*. 2006; 6: 48–54.
2. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality as-

surance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition. European Commission. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2006 (ISBN 92-79-01258-4): 167–80.

3. Nemanič P. Mamografija: Pozicioniranje in kontrola kakovosti mamografskih slik. In: Završnik J, ed. Simpozij boleznij dojke; 2014 april 3. – 5.; Maribor, Slovenija. Maribor: Zdravstveni dom dr. Adolfa Drolca; 2014.
4. NHS Cancer Screening Programmes. Quality assurance guidelines for mammography including radiographic quality control. National quality assurance coordinating group for radiography. NHSBSP Publication No 63. Sheffield, UK. 2006: 6–14, 40–3.
5. Moreira C, Svoboda K, Poulos A, Taylor R, Page A, Rickard M. Comparison of the validity and reliability of two image classification systems for the assessment of mammogram quality. *J Med Screen*. 2005; 12: 38–42.

Priloga 1: Merila za oceno kakovosti mamografskih slik v Sloveniji z razloženimi kraticami

KONTROLA KAKOVOSTI MAMOGRAFSKIH SLIK		
STOPNJA 1	STOPNJA 2	STOPNJA 3
CC	CC	CC
PNL do 1,5cm	PNL nezadosten (> 1,5cm – 3cm)	PNL > 3cm
Mamila v profilu	Mamila ni v profilu	Mamila izrazito v parenhimu
Manjše kožne gube	Izrazite kožne gube	Izrazite kožne gube v parenhimu
Manjša asimetrija do 1cm	Izrazita asimetrija (1-4cm)	Izrazita asimetrija > 4cm
Viden medialni del parenhima - kot do 10°	Manjši del med. parenhima manjka - kot 10° - 20°	Večji del med. parenhima manjka – kot večji od 20°
Delno viden lateralni del parenhima - kot do 10°	Manjši del lat. parenhima manjka - kot 10° - 20°	Večji del lat. parenhima manjka - kot večji od 20°
Manjši artefakti		Gibalni artefakti
Dobra kompresija (ostre konture, razpiti parenhim)		Slaba kompresija
MLO	MLO	MLO
Dolžina PM do mamile	Dolžina prikazane PM manj od 2/3	Dolžina prikazane PM manj od 1/3
PM kot 20° (izjemoma 10°)	PM kot manjši od 20°	PM le robno prikazana
Mamila v profilu	Mamila ni v profilu	Mamila izrazito v parenhimu
IMF razpiti	IMF ni razpiti	IMF ni prikazana
Manjše kožne gube	Izrazite kožne gube	Izrazite kožne gube v parenhimu
Manjša asimetrija do 1cm	Izrazita asimetrija (1-4cm)	Izrazita asimetrija > 4cm
Dobra kompresija	IMF se nakazuje	Slaba kompresija
Manjši artefakti		Gibalni artefakti

PNL – *pectoral nipple line* (linija med prsno mišico in bradavico); PM – *pectoral muscle* (prsna mišica); IMF – *inframammary fold* (inframamarna guba); CC – *cranio-caudal* (posnetek od zgoraj navzdol); MLO – *medio-lateral oblique* (poševni polstranski posnetek).

Priloga 2: PGMI merila (Anglija)**APPENDIX 2****Appendix 2a PGMI criteria for image assessment of MLO and CC view**

Perfect	Good	Moderate	Inadequate (technical)
<i>Medio-lateral view</i>			
Both images (L and R) meet all criteria listed below: 1. Whole breast imaged [†] 2. Correct annotations clearly shown [‡] 3. Appropriate exposure 4. Appropriate compression 5. Absence of movement 6. Correct processing 7. Absence of processing and handling artefacts 8. Skin fold free 9. Symmetrical images	Both images (L and R) meet all criteria listed below: 1. Whole breast imaged [†] 2. Correct annotation clearly shown [‡] 3. Appropriate exposure 4. Appropriate compression 5. Absence of movement 6. Correct processing 7. Processing and handling artefacts [‡] 8. Skin folds [‡] 9. Asymmetrical images [‡]	1. Correct annotation 2. Appropriate exposure 3. Appropriate compression 4. Pectoral muscle not to nipple level 5. Pectoral muscle not at appropriate angle 6. Nipple not in profile 7. Infra-mammary angle not clearly demonstrated 8. Absence of movement 9. Minor processing and handling artefacts 10. More severe skin folds (note skin folds should not obscure breast tissue)	1. Part of the breast not imaged 2. Inadequate compression 3. Incorrect exposure 4. Incorrect processing 5. Overlying artefacts (including skin folds which obscure the breast tissue) 6. Inadequate identification
<i>Cranio-caudal view</i>			
1. Whole breast imaged [†] 2. Correct annotations clearly shown [‡] 3. Correct exposure according to workplace practice 4. Adequate compression 5. Absence of movement 6. Correct processing 7. Absence of processing and handling artefacts 8. Skin fold free 9. Symmetrical images	1. Whole breast imaged [†] 2. Correct annotations clearly shown [‡] 3. Correct exposure according to workplace practice 4. Adequate compression 5. Absence of movement 6. Correct processing 7. Processing and handling artefacts [‡] 8. Skin fold [‡] 9. Asymmetrical images [‡]	1. Whole breast imaged [†] 2. Correct annotations clearly shown [‡] 3. Correct exposure according to workplace practice 4. Adequate compression 5. Absence of movement [‡]	1. Part of the breast not imaged 2. Inadequate identification 3. Incorrect exposure 4. Inadequate compression 5. Incorrect processing 6. Overlying artefacts [‡]

Notes for medio-lateral view. [†]Other criteria: pectoral muscle shadow to nipple level; pectoral muscle at appropriate angle; nipple in profile; infra-mammary angle clearly demonstrated. [‡]Other criteria: woman's identification; anatomical markers; positional markers (if used); radiographer identification; date of examination. [§]Minor degrees of 7, 8 and 9 will be acceptable. Notes for cranio-caudal view. [†]Other criteria: medial border of the breast shown; some of the axillary tail of the breast is shown; nipple in profile; pectoral muscle shadow on the posterior edge of the breast (if possible). [‡]Other criteria: women's identification; anatomical markers; positional markers (if used); radiographer identified; date of examination. [§]Minor deviations in criteria 7-9 will be acceptable. [¶]Images meet criteria 1-5, but the following is noted: nipple not in profile; minor processing and handling artefacts; more severe skin folds (skin folds should not obscure breast tissues). [‡]Including skin folds which obscure the breast tissue

Priloga 3: Kriteriji Dokustufe (Nemčija)

Dokustufen Übersicht (nach BMV-Ä Anlage 9.2)		Stufe I	Stufe II	Stufe III	
1	MLO	Brust (einschließlich Cutis, Subcutis, Drüsenkörper und Fettgewebe)	Vollständig abgebildet	Unvollständig abgebildet	Diagnostisch relevante Drüsenkörperanteile nicht abgebildet
		Pektoralismuskel	Relaxiert bis Höhe Mamille abgebildet Im richtigen Winkel (> 10°)	Nicht bis Höhe Mamille Nicht im richtigen Winkel (< 10°)	Nur am Rand erfasst
		Mamille (nicht anwendbar, wenn Mamille nicht eindeutig dargestellt ist)	Im Profil abgebildet	Nicht im Profil	
		Inframammärfalte (nicht anwendbar, wenn Darstellung aus anatomischen Gründen nicht möglich ist und entsprechend dokumentiert)	Dargestellt	Nicht dargestellt	
2	CC	Brust (einschließlich Cutis, Subcutis, Drüsenkörper und Fettgewebe)	Adäquat abgebildet	Nicht adäquat abgebildet	Diagnostisch relevante Drüsenkörperanteile nicht abgebildet
		Mamille (nicht anwendbar, wenn Mamille nicht eindeutig dargestellt ist)	Pektoralis-Nipple-Line: cc ≥ mlo – 1,5cm Im Profil	Pektoralis-Nipple-Line: cc < mlo – 1,5cm Nicht im Profil	
			Mittig oder < 20° nach medial oder lateral	> 20° nach medial oder lateral	> 20° nach lateral UND größere Anteile des axillären Ausläufers nicht abgebildet
3	Beschriftung	Ausreichend Screening-Identifikations-Nr., Projektions- und Seitenangabe, Aufnahme datum, Erstellerstandort		unzureichend	
4	Belichtung und Kontrast (im Zweifelsfall: Messung optischer Dichte mit Densitometer im diagnostisch relevanten Bereich: Dopt. <0,6 = Unterbelichtung / Dopt >2,5 = Überbelichtung)	Korrekt		Unterbelichtung Erhebliche Überbelichtung Unzureichender Kontrast	
		Geringe Überbelichtung akzeptabel, sofern ohne Informationsverlust			
5	Kompression	Gut Scharfe Abbildung der DK-Strukturen + adäquates Aufspreizen des D-Gewebes		Unzureichend	
6	Bewegungsunschärfe	Keine		Bewegungsunschärfen	
7	Entwicklungs- u. Handhabungsartefakte	Keine oder geringe		Artefakte mit Einschränkung diagnostischer Aussage	
8	Hautfalten	Keine oder in geringem Umfang	Ausgeprägte Hautfalten	Ausgeprägte Hautfalten mit Einschränkung diagnostischer Aussage	
9	Symmetrie (nur auf 1 von 2 Aufnahmen anwendbar!)	Symmetrisch bis gering Asymmetrisch	Deutliche Asymmetrie		

Obravnavanje žensk s spremembami materničnega vratu na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Sebastjan Merlo, Aleš Vakselj

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Redna udeležba v kakovostnem, organiziranem presejalnem programu ženskam zagotavlja manjše tveganje raka materničnega vratu in napredovalih stadijev tega raka. Preprečevanje raka je pomembna javnozdravstvena intervencija, saj zagotavlja večje zdravje populacije ter je tudi stroškovno bolj učinkovita kot zdravljenje bolezni. Poleg dobrobiti pa udeležba na presejalnem pregledu za (povečini zdrave) ženske pomeni dodatno obveznost in tudi psihološko breme med čakanjem na rezultat. V primeru odstopanja rezultata od normale je zaskrbljenost še toliko večja zaradi strahu pred boleznijo in negotovosti o nadaljnjih postopkih. Ključnega pomena je primerna in dovolj obsežna razlaga glede narave sprememb, vzročnih dejavnikov, interpretacija citološkega izvida in pojasnitev nadaljnjih diagnostičnih in terapevtskih postopkov. Odločilno vlogo pri zmanjševanju psihičnega stresa ima primeren način podajanja izsledkov, dialog s pacientko in dobra komunikacija sodelujočih v procesu presejanja in zdravljenja. V prispevku je prikazana obravnava žensk na Onkološkem inštitutu Ljubljana, tudi z vidika pristopov za zmanjševanje stresa ob sporočanju izvidov.

Ključne besede: presejanje, predrakave spremembe materničnega vratu, rak materničnega vratu, klinična obravnava, citološki izvid, kolposkopija, komunikacija, psihični stres

Uvod

Organizirani presejalni programi za odkrivanje patoloških sprememb materničnega vratu predstavljajo velik doprinos k zmanjšanju bremena raka materničnega vratu (RMV). Ženske, ki se redno udeležujejo presejalnih pregledov, imajo manjše tveganje, da bodo zbolele za tem rakom, kot ženske, ki se presejalnih pregledov ne udeležujejo. Poleg koristi pa ima sodelovanje v presejanju za žensko lahko tudi negativne posledice, med drugim tudi psihološke. V primeru rezultata, ki odstopa od normale, se pri veliki večini žensk pojavi zaskrbljenost oziroma občutek strahu. Le-ta lahko izhaja tudi iz nepoznavanja nadaljnjih diagnostičnih in terapevtskih postopkov, ugibanja o vplivu na spolno življenje in plodnost, o morebitnih zapletih v nosečnosti ter slabega poznavanja bolezni. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana si še posebej prizadevamo, da s premišljeno komunikacijo z žensko in z dobrim sodelovanjem z izbranim ginekologom ženskam ne povzročamo nepotrebnih dodatnih skrbi.

Svetovanje ženskam s predrakavimi spremembami materničnega vratu

Odločilno vlogo pri pojasnitvi izvida citološkega brisa in morebitnih sprememb materničnega vratu ima izbrani ginekolog. Pri njem prejme ženska osnovne informacije o pomenu in poteku presejanja, razlago izvidov citološkega brisa ter tudi poja-

snila o nadaljnjem poteku sledenja ter diagnostično-terapevtskih postopkih, če so ti potrebni.

V kolikor je potrebna kolposkopija, je zelo pomembno, da ženska pri kolposkopistu prejme enake odgovore na svoja vprašanja kot jih je pri izbranem ginekologu. Zato pristopamo k vsakemu kolposkopskemu primeru hitro in se običajno predhodno posvetujemo z izbranim ginekologom glede pričakovanj, domnev ter morebitnih posebnosti pri posamezni ženski.

Večina žensk si po potrjeni spremembi materničnega vratu želi čim hitrejšo obravnavo. Bolj si želijo aktivnega ukrepanja (kolposkopija z biopsijo, če je to potrebno) kot dolgotrajno sledenje (na primer s ponovnim brisom materničnega vratu). Velikokrat gre torej za neujemanje med (pre)visokimi pričakovanji zaskrbljenih žensk in kliničnimi priporočili, ki želijo racionalizirati obravnavo celotne populacije in preprečiti nepotrebno in pogosto škodljivo in prekomerno diagnostiko in zdravljenje teh žensk.

Kolposkopija na OI Ljubljana

Na OI Ljubljana uporabljamo sistematičen pristop pri kolposkopskem pregledu, ki je skladen z Navodili ginekologom za delo v programu ZORA, s priporočili Evropske zveze za kolposkopijo (EFC, European Federation for Colposcopy) in s priporočili Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti pri prese-

janju raka materničnega vratu. Pregled obsega vizualizacijo porcije uteri, pregled s prostim očesom in kolposkopom (običajna povečava, zeleni filter), nanos očetne kisline in kasneje Lugolove raztopine. Standardizirano opisujemo transformacijsko cono, punktacije, mozaicizme, žilno risbo in morebitna razbarvanja epitela (lego, velikost, izgled). Glede na kolposkopski izvid sledi še odvzem biopsij. Po prejemu histološkega izvida ga redno primerjamo z izvidom kolposkopije za lastno kontrolo.

V primeru patološkega histološkega izvida nadaljujemo z vsemi potrebnimi operativnimi postopki, zapisanimi v slovenskih smernicah. Na tak način je ženska v naši oskrbi celotno obravnavo, do dokončanja zdravljenja. Po zdravljenju izvajamo kontrole pri nas. Le te postopoma zopet preidejo v domeno izbranega ginekologa. Vsa dokumentacija s strani Onkološkega inštituta je vedno posredovana obravnavani ženski in izbranemu osebnemu zdravniku. Uvajamo tudi pošiljanje izbranemu oziroma lečečemu ginekologu.

Obravnava žensk s patološkimi izvidi, ki ne želijo nadaljnje obravnave.

V množici žensk, ki vestno skrbijo za svoje zdravje, naletimo tudi na take, ki po prejemu patološkega citološkega izvida nadaljnje obravnave ne želijo. Glede na rezultate velike evropske multicentrične študije je med ženskami s patološkimi spremembami nizke stopnje takih okoli 7 %. V teh primerih imamo sistemsko urejeno komunikacijo z izbranim ginekologom in tudi z žensko. Ponovno poizkusimo s pogovorom in razlago glede potrebnosti dodatnih diagnostičnih postopkov.

Zaključek

Obravnava žensk s spremembami materničnega vratu na Ol Ljubljana je v slovenskem prostoru že uveljavljena in ustaljena praksa z vso potrebno logistično, strukturno in strokovno podporo za zagotavljanje optimalne interdisciplinarne oskrbe žensk s še tako posebnimi potrebami. Sedanja komunikacija z lečečimi ginekologi in ženskami poteka uspešno s pomočjo pisnih, telefonskih in internetnih medijev.

Literatura

- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al., editors. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2 ed. Luxembourg: Office of Official Publications of the European Union, European Communities; 2008.
- Bekkers RL, van de Nieuwenhof HP, Neesham DE, Hendriks JH, Tan J, Quinn MA. Does experience in colposcopy improve identification of high grade abnormalities? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Nov; 141(1): 75–8.
- Frederiksen ME, Lynge E, Rebolj M. What women want. Women's preferences for the management of low-grade abnormal cervical screening tests: a systematic review. *BJOG.* 2012 Jan; 119(1): 7–19.
- Heinonen A, Tapper AM, Leminen A, Sintonen H, Roine RP. Health-related quality of life and perception of anxiety in women with abnormal cervical cytology referred for colposcopy: an observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013; 169(2): 387–91.
- Kola S, Walsh JC. Patients' psychological reactions to colposcopy and LLETZ treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Sep;146(1):96-9.
- Korfage IJ, Essink-Bot ML, Westenberg SM, Helmerhorst T, Habbema JD, van Ballegooijen M. How distressing is referral to colposcopy in cervical cancer screening?: a prospective quality of life study. *Gynecol Oncol.* 2014; 132(1): 142–8.
- Nazeer S, Shafi MI. Objective perspective in colposcopy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Oct; 25(5): 631–40.
- O'Connor M, Waller J, Gallagher P, Martin CM, O'Leary JJ, D'Arcy T, Prendiville W, Flannelly G, Sharp L; Irish Screening Research Consortium (CERVIVA). Understanding Women's Differing Experiences of Distress after Colposcopy: A Qualitative Interview Study. *Women's Health Issues.* 2015; 25(5): 528–34.
- Sharp L, Cotton S, Thornton A, Gray N, Cruickshank M, Whynes D, Duncan I, Hammond R, Smart L, Little J. Who defaults from colposcopy? A multi-centre, population-based, prospective cohort study of predictors of non-attendance for follow-up among women with low-grade abnormal cervical cytology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Dec; 165(2): 318–25.
- Tahseen S, Reid PC. Psychological distress associated with colposcopy: patients' perception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Jul; 139(1): 90–4.
- Uršič Vrščaj M RS, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celotno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
- Van Ballegooijen M, van den Akker-van Marle E, Patnick J, Lynge E, Arbyn M, Anttila A, Ronco G, Dik J, Habbema F. Overview of important cervical cancer screening process values in European Union (EU) countries, and tentative predictions of the corresponding effectiveness and cost-effectiveness. *Eur J Cancer.* 2000;36(17): 2177–88.
- Vernon SW. Risk perception and risk communication for cancer screening behaviors: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1999; (25): 101–19.

Cervikalna citologija: nadzor kakovosti v citologiji

Ana Pogačnik¹, Alenka Repše Fokter², Vivijana Snoj³, Margareta Strojman Fležar⁴ (strokovna skupina DP ZORA za citologijo)

¹ Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

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

³ SB Izola, Oddelek za patologijo in citologijo, Polje 40, Izola

⁴ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Inštitut za patologijo, Korytkova 2, Ljubljana

Povzetek

Glavni cilj nadzora kakovosti pri odkrivanju predrakavih sprememb materničnega vratu je omogočiti ženskam najboljšo možno obdelavo ne glede na to, v katerem citološkem laboratoriju je pregledan njihov bris. Pri tem je treba upoštevati uravnoteženost med dobrobitjo in škodo/stroški, ki ob tem nastanejo, vključno z morebitno škodo, ki nastane zaradi napačno negativnih ali pozitivnih testov. Če hočemo omogočiti dober nadzor kakovosti, moramo imeti zapisana pravila, ki določajo kako se program za zagotavljanje in nadzor kakovosti izvaja. Kakovost cervikalne citologije se začne z ustreznim odvzemom vzorca, njegovo ustrežno obdelavo takoj po odvzemu in kasneje v laboratoriju, nadaljuje se z dobrim presejanjem in interpretacijo morebitnih sprememb ter zaključi s posredovanjem izvida ginekologu. V vseh fazah pa je potrebno spremljati rezultate in stalno nadzirati kakovost opravljenega dela.

Ključne besede: program ZORA, presejanje, cervikalna citologija, nadzor kakovosti

Uvod

Najpomembnejši dosežek programa ZORA je zgotovo zmanjšanje incidence raka materničnega vratu (RMV). Od uvedbe programa leta 2003 do leta 2013 se je zmanjšala za 42 % (1). To pripisujemo veliki pregledanosti žensk v ciljni starostni skupini in seveda tudi večanju kakovosti dela na vseh ravneh. Glavni cilj nadzora kakovosti pri odkrivanju predrakavih sprememb materničnega vratu je omogočiti ženskam najboljšo možno obdelavo ne glede na to, v katerem citološkem laboratoriju je pregledan njihov bris. Pri tem je treba upoštevati uravnoteženost med dobrobitjo in škodo/stroški, ki ob tem nastanejo, vključno z morebitno škodo ki nastane zaradi napačno negativnih ali pozitivnih testov. Kakovost cervikalne citologije se začne z ustreznim odvzemom vzorca materničnega vratu, njegovo ustrežno obdelavo po odvzemu in v laboratoriju, dobrim presejanjem in interpretacijo morebitnih sprememb ter se zaključi s posredovanjem izvida ginekologu.

Evropske smernice in pravilnik

Če hočemo omogočiti dober nadzor kakovosti, moramo imeti zapisana pravila, ki določajo kako se program za zagotavljanje in nadzor kakovosti izvaja. V drugi izdaji Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v cervikalni citologiji, ki so izšle leta 2008, so v 4. poglavju zapisane laboratorijske smernice

zagotavljanja kakovosti za citologijo, razdeljene na naslednje štiri tematike : osebe in organizacija, materialne zahteve, obdelava citološkega vzorca in analiza ter kot četrta tematika citološki izvidi (2). V vsakem poglavju je natančno opisano kakšne so zahteve, da bi zagotovili čim boljšo kakovost procesa.

V Sloveniji smo že leta 2001 (revizija leta 2004) pripravili in izdali Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji, ki pregledujejo brise materničnega vratu (BMV) (Pravilnik) (3). Ta pravilnik je prvi, ki določa minimalne pogoje, ki jih mora izpolnjevati laboratorij, da lahko dobi dovoljenje za delo. Podobno kot v evropskih smernicah, le veliko bolj na kratko, so v njem zapisane zahteve po kadrih, opreми prostorov, obdelavi preparatov, pregledu BMV in končnem izvidu ter o notranjem in zunanem nadzoru kakovosti. Na podlagi tega pravilnika smo dosegli prvi velik napredek v kakovosti pregledovanja BMV: zmanjšali smo število laboratorijev oziroma mest, kjer so pregledovali BMV brez nadzora; določili smo, da morajo nadzorovati delo presejalcev citopatologi; sestavili smo enoten citološki obrazec z izvidom in dosegli obvezno pošiljanje izvidov v centralni Register ZORA. Spremembe, ki so bile potrebne, so sicer povzročile pri nekaterih izvajalcih programa negotovanje, vendar smo vztrajali na njih in v teh letih je večina ugotovila, da so bile spremembe nujne, ker vodijo v boljšo kakovost dela in posledično omogočajo dosega-

nje boljših rezultatov. Enoten citološki izvid smo zadnjič posodobili leta 2011 in ga v celoti izenačili s klasifikacijo po Bethesda. S tem smo omogočili, da se slovenski rezultati lahko primerjajo z rezultati iz Evrope in drugega razvitega sveta. Klasifikacija po Bethesda, ki izvira iz ZDA, je bila prvič predlagana za cervikalno citologijo leta 1988, nato prvič posodobljena 1991 in ponovno na Mednarodni usklajevalni konferenci leta 2001. Tako sedaj predstavlja sistem, ki ga za cervikalno citologijo uporablja večina držav (4). Tudi Evropske smernice priporočajo, da za pregledovanje BMV uporabljamo terminologijo, ki se lahko prevede v klasifikacijo po Bethesda. Na podlagi v pravilniku zapisanih pravil lahko izvajamo nadzor kakovosti v laboratorijih, ki pregledujejo BMV. Notranji nadzor kakovosti se izvaja v samem laboratoriju in zanj je odgovoren vodja laboratorija, zunanji nadzor pa se izvaja s pomočjo centralnega zbiranja podatkov in nato s strani komisij, ki jih imenuje Ministrstvo za zdravje. Nadzor kakovosti izvaja strokovna delovna skupina citopatologinj DP ZORA. V evropskih smernicah so zapisane tudi tri glavne metode za notranji nadzor kakovosti in sicer:

- metode, ki temeljijo na ponovnem pregledu BMV,
- metode, ki temeljijo na centralnem zbiranju podatkov izvidov in primerjavi rezultatov med laboratoriji in posameznimi presejalci in citopatologi,
- metode, ki temeljijo na citološko-histološki ali citološko-klinični korelaciji.

Ponovno pregledovanje BMV

V evropskih smernicah je opisanih več načinov ponovnega pregleda BMV in sicer:

- hitri ponovni pregled BMV, ki so bili primarno ocenjeni kot neuporabni ali negativni,
- ponovni pregled naključno izbranih 10 % negativnih ali neuporabnih BMV,
- ponovni pregled BMV, ki so bili ocenjeni kot negativni in so kasneje bile ugotovljene na ponovnem BMV patološke spremembe visoke stopnje,
- avtomatiziran ponovni pregled,
- in še nekaj drugih možnosti.

V Sloveniji hitrega ponovnega pregleda redno ne delamo, je pa nekaj laboratorijev, ki so v preteklosti poskušali predvsem v študijske namene s hitrim ponovnim pregledom, v enem od laboratorijev pa so v okviru Šole za presejalce ponovno pregledovali naključno izbrane BMV. Razlog, da se tega ponovnega pregleda ne poslužujemo več je predvsem pomanjkanje presejalcev, oziroma prenizka

cena pregleda BMV, ki ne omogoča zaposlovanja potrebnega števila presejalcev. V evropskih smernicah je predvideno, da se lahko namesto ponovnega pregleda BMV izvaja nadzor kakovosti s spremljanjem rezultatov citoloških izvidov, ki se zbirajo v centralnem registru.

Centralno zbiranje citoloških in histopatoloških izvidov

Centralno zbiranje podatkov predstavlja eno od pomembnih možnosti nadzora kakovosti. Z njim smo začeli leta 1998, ko je začel delovati pilotni presejalni program v osrednjem delu Slovenije. Nato smo program razširili na obalno regijo, kjer je bila incidenca RMV velika. Leta 2003 smo presejalni program razširili na celo Slovenijo in s tem se je v registru ZORA začela registracija vseh BMV iz cele Slovenije. Prepoznali smo razlike med posameznimi laboratoriji, ki pregledujejo BMV, jih opozarjali na te razlike, organizirali delavnice in sestanke v okviru Sekcije za citopatologijo in s tem postopoma te razlike zmanjševali. Zavedati se moramo, da je interpretacija citoloških (kakor tudi histoloških) sprememb subjektivna in predvsem odvisna od usposobljenosti preiskovalcev. V literaturi so opisane razlike med interpretacijo istih sprememb med različnimi preiskovalci, kakor tudi razlike v interpretaciji istih sprememb s strani istega preiskovalca (5–7). Zato je bil korak k izboljšavi kakovosti in tudi preverjanju kakovosti ustanovitev Šole za presejalce na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, v okviru katere smo leta 2006 s pomočjo inštruktorice iz Vancouvra izobrazili prve 4 nove presejalce nato pa v naslednjih treh letih še dodatnih 11 presejalcev. Nadaljevali smo še s tremi enotedenskiimi tečaji za tako imenovane starejše presejalce, ki so z uspešno opravljenim zaključnim izpitom dokazali, da lahko kvalitetno opravljajo to delo. Prav v letošnjem letu se je 18 slovenskih presejalcev (več kot polovica vseh slovenskih presejalcev) udeležilo Evropskega tečaja iz citopatologije »8th Annual Tutorial of Cytology«, ki ga je v Ljubljani organizirala Sekcija za citopatologijo SZD skupaj z Medicinsko fakulteto in Evropsko federacijo za citologijo (EFCS). Prav vsi udeleženci iz Slovenije so uspešno opravili zaključni izpit QUATE in pridobili tudi Evropski certifikat iz presejanja v cervikalni citologiji.

Zelo pomemben element nadzora kakovosti citološkega presejanja pa predstavlja centralno zbiranje histopatoloških izvidov, ki smo ga vzpostavili leta 2004. To je omogočilo primerjavo citoloških in histopatoloških izvidov. To je še posebej pomembno za citološke oddelke, ki nimajo na istem oddelku histopatološke enote in v primeru, ko so izvidi BMV, biopsije in konizacije registrirani v različnih

laboratorijih (enem citološkem in dveh histopatoloških) – ko na primer ginekolog po tem, ko prejme izvid biopsije iz enega histopatološkega laboratorija napoti žensko h ginekologu operaterju, ki tkivo pošlje v drug histopatološki laboratorij. Zaenkrat histopatološki laboratoriji pošiljajo kopije pisnih izvidov v register ZORA, vendar upamo, da bomo ob nedavni zagotovitvi finančnih sredstev s strani zavarovalnice uspeli histopatološke izvide poenotiti in jih informatizirati, tako da bodo patološki oddelki v naslednjem letu v centralni Register ZORA pošiljali izvide v informatizirani obliki. Centralna registracija standardiziranih histopatoloških izvidov je pomembna tudi zaradi nadzora kakovosti na področju histopatologije.

Citološko-histološka korelacija in citološko-klinična korelacija

V Pravilniku je v poglavju o zunanjem nadzoru zapisana obveza o povezovanju citoloških in histoloških izvidov, ki so posredovani v Register ZORA. Nimamo pa zapisane obveze o povezovanju citoloških izvidov s kliničnim stanjem, ker v centralnem Registru ZORA za enkrat še ne zbiramo kolposkopskih izvidov. V Evropskih smernicah je zapisano, da predstavlja citološko-histološka in citološko-klinična korelacija zelo pomemben del nadzora kakovosti in sicer naj bi laboratoriji, ki pregledujejo BMV vzpostavili mehanizem, s katerim bi vse ženske, pri katerih so postavili diagnozo patološke spremembe visoke stopnje spremljali in jih primerjali s histološko diagnozo. Ta korelacija bi morala biti dokumentirana v laboratorijskih dokumentih o nadzoru kakovosti. Pri nas povezavo izvidov omogoča centralni register ZORA. Rezultati citološko-histološke korelacije za leto 2013 so predstavljeni v ločenem prispevku v tem zborniku z naslovom *Ujemanje citoloških in histoloških izvidov: slovenski rezultati* (Snoj in sod.).

Revizija BMV pri bolnicah z RMV

Strokovna komisija za citologijo že od leta 2009 izvaja nadzor delovanja citopatoloških laboratorijev in sicer pri ženskah, ki so zbolele za RMV, kljub temu, da se redno udeležujejo programa. Vsako leto pri teh ženskah komisija ponovno pregleda BMV, ki so bili v rednem presejanju ocenjeni kot negativni, kot neneoplastične spremembe ali kot patološke spremembe nizke stopnje. Če ugotovi, da so bili BMV podcenjeni o tem obvesti vodjo laboratorija, ki ponovno s svojimi presejalci pregleda te BMV in napiše poročilo (8–11). V letu 2010 smo v okviru Sekcije za citopatologijo organizirali tudi delavnico in ponovno pregledali vse BMV, ki so bili po oceni strokovne komisije podcenjeni. Organizacijo podobne delavnice načrtujemo tudi v letu 2016.

Anketa o zagotavljanju in nadzoru kakovosti dela v laboratorijih

V letošnjem letu smo v laboratorijih izvedli anketo o izpolnjevanju pogojev, ki jih določa Pravilnik. Rezultati ankete so pokazali, da se večina laboratorijev kakor tudi ginekologov, ki sodelujejo v presejalnem programu, drži pravil, ki jih določa Pravilnik, predvsem kar se tiče izvajanja notranjega nadzora tehnične kakovosti, kakor tudi izvajanje strokovnega nadzora. Ugotavljamo tudi, da je zahteva, da so na preparatih zapisani priimki žensk preiskovank, v večini primerov izpolnjena in da so med ginekologi samo izjeme, ki menijo, da jim zapis priimka na stekelce vzame preveč časa. Zahteva zapisa priimka na stekelce je za zagotavljanje kakovosti tako pomembna, da izgovor izgube časa nikakor ne vzdrži. Če je stekelce v fiksativu brez zapisanega priimka, nikoli več ne moremo ugotoviti kateri ženski pripada. Citološko-histološko korelacijo kot zunanji nadzor kakovosti lahko izvajajo v omejenem obsegu samo trije laboratoriji, ki imajo na istem oddelku patološko enoto, sicer pa za vse laboratorije to korelacijo izvajajo v centralnem registru ZORA, praviloma letno po posameznih laboratorijih in za celo Slovenijo. Zavedamo se, da bi bilo potrebno Pravilnik predrugačiti in izboljšati, zato smo že razmišljali o njegovi celoviti prenovi, vendar so naši predlogi obstali na Ministrstvu za zdravje, z razlago, da naj bi temeljiteje prenovili pravilnike vseh treh presejalnih programov.

V letošnjem letu smo tudi izvedli reformo organizacije programa ZORA in si s strani zavarovalnice pridobili nekaj več denarnih sredstev, saj je bila ZORA med vsemi presejalnimi programi finančno najbolj podhranjena. Na sedežu programa so bile ustanovljene strokovne skupine, ki bodo odgovorne za razvoj in kakovost posameznega strokovnega področja v programu ZORA. Delovale bodo preko delovnih skupin in komisij.

Namesto zaključka

Vse od vzpostavitve programa ZORA leta 2003 je bila posebna pozornost v programu namenjena skrbi za zagotavljanje in nadzor kakovosti citologije. Citologija je tisto področje v programu ZORA, ki ima najbolj dodelan sistem za zagotavljanje in nadzor kakovosti. Elementi tega sistema so enotna citološka napotnica in izvid s poenoteno terminologijo, centralna registracija podatkov v Registru ZORA, standardi in navodila za delo v citopatoloških laboratorijih, vsakoletna revizija brisov materničnega vratu žensk, ki so na novo zbolele za RMV, sistematična izobraževanja in zakonska podlaga za zagotavljanje in nadzor kakovosti na področju citologije.

Ena od pomembnih delovnih nalog Strokovne skupine za citopatologijo v letu 2015 je pripraviti pisen predlog sheme za zagotavljanje in nadzor kakovosti na področju citologije v programu ZORA. Shema bo vključena v protokol za zagotavljanje in nadzor kakovosti v presejalnem programu ZORA, ki ga (podobno kot za ostala dva presejalna programa v Sloveniji) predvideva nov presejalni pravilnik.

Literatura

1. Primic Žakelj M, Ivanuš U. Pregled dela in novosti v DP ZORA – 2013/2014. Zbornik predavanj, 5. izobraževalni dan program ZORA, 2014.
2. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenk U, Segnan N et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. European communities 2008, Belgium.
3. Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu (Ur.l.RS, št.68/2001 in 128/2004).
4. Herbert A, Bergeron C, Wiener H, Schenk U, Klinkhamer P, Bulten J, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. *Cytopathology* 2007; 18: 213–9.
5. Grenko RT, Abendroth CS, Frauenhoffer EE, Ruggerio FM, Zaino RJ. Variance in the interpretation of cervical biopsy specimen obtained for atypical squamous cell of undetermined significance. *Am J Clin Pathol* 2000;114: 735–40.
6. Stoler MH, Schiffman MA. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretation. *JAMA* 2001; 285: 1500–5.
7. Stoler MH. Toward objective quality assurance: the eyes don't have it. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 520–2.
8. Pogačnik A, Repše Fokter A, Snoj V, Strojjan Fležar M. Poročilo opravljeni reviziji brisov bolnic z rakom materničnega vratu zbolelih leta 2008. Register ZORA, Ljubljana 2010.
9. Pogačnik A, Repše Fokter A, Snoj V, Strojjan Fležar M. Poročilo opravljeni reviziji brisov bolnic z rakom materničnega vratu zbolelih leta 2009. Register ZORA, Ljubljana 2011.
10. Pogačnik A, Repše Fokter A, Snoj V, Strojjan Fležar M. Poročilo opravljeni reviziji brisov bolnic z rakom materničnega vratu zbolelih leta 2010. Register ZORA, Ljubljana 2012.
11. Pogačnik A, Repše Fokter A, Snoj V, Strojjan Fležar M. Poročilo opravljeni reviziji brisov bolnic z rakom materničnega vratu zbolelih leta 2011 in 2012. Register ZORA, Ljubljana 2015.

Cervikalna patologija: posodobljena klasifikacija in smernice, informatizacija

Margareta Strojman Fležar¹, Snježana Frković Grazio², Helena Gutnik¹ (strokovna skupina za patologijo DP ZORA)

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

² UKC Ljubljana, Oddelek za patologijo, Štajmerjeva 3, Ljubljana

Povzetek

Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije za cervikalno neoplazijo je v letu 2013 pripravila delovna skupina v RSK za patologijo in sodno medicino. Po izidu nove klasifikacije tumorjev ženskih reproduktivnih organov Svetovne zdravstvene organizacije v letu 2014 smo smernice posodobili. Najpomembnejša novost je uvedba dvotirnega sistema za histopatološko ocenjevanje predrakavih sprememb na ploščatem epitelu, ki razlikuje med intraepitelijskimi lezijami nizke in visoke stopnje. Ob novi oceni ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (PIL-VS) moramo ob diagnozi PIL-VS obvezno opredeliti tudi stopnjo po CIN (CIN2 ali CIN3), ker so mlajše bolnice s CIN2 lahko deležne konzervativne obravnave, po drugi strani pa v Registru raka RS ločeno beležijo izvide s CIN3. V smernice smo dodali še priporočila za uporabo imunohistokemičnega barvanja p16 na tkivnih vzorcih materničnega vratu in komentar o povrhnje invazivnem ploščatoceličnem karcinomu po priporočilih projekta LAST. ZORA pripravlja tudi informatizacijo standardiziranega histopatološkega izvida za cervikalno patologijo, s katero bomo v histopatološkem izvidu zagotovili enake podatke (standardni nabor podatkov), na enak način (standardni zapis), v enakem obsegu (brez manjkajočih ali odvečnih podatkov) za celo Slovenijo.

Ključne besede: ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje, ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje, povrhnje invazivni ploščatocelični karcinom, p16

Uvod

V lanskem letu (2014) je izšla nova klasifikacija tumorjev ženskih reproduktivnih organov SZO (Svetovne zdravstvene organizacije), v kateri je na področju patologije materničnega vratu nekaj pomembnih novosti. V poglavju ploščatoceličnih tumorjev in in predstopenj so svetovno priznani strokovnjaki uvedli dvotirni sistem, ki ga že več let uporabljamo v citoloških izvidih za brise materničnega vratu in razlikuje med intraepitelijskimi lezijami nizke in visoke stopnje. Avtorji poudarjajo, da tak sistem bolje odraža biološko naravo lezij in je tudi bolj ponovljiv za histopatološko oceno.

Novosti smo privzeli tudi v posodobljenih »Smernicah za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije – cervikalna neoplazija« (v nadaljevanju Smernice), ki jih je prvič pripravila delovna skupina v RSK za patologijo in sodno medicino in so postale veljavne konec l. 2013 (1). Smernice smo podrobno predstavili na 5. Zorinem dnevu (2). Novosti so vključene v poglavju »Histopatološki izvid«, ostali deli Smernic ostajajo zaenkrat nespremenjeni. V isto poglavje smo dodali tudi priporočila za uporabo imunohistokemičnega določanja p16 po projektu LAST (angl. *The lower anogenital squamous termi-*

nology standardization project for HPV-associated lesions) in komentar za povrhnje invazivni ploščatocelični karcinom.

Novosti v histopatološkem izvidu cervikalne patologije

V Smernicah smo predvideli, da naj histopatološki izvid obvezno vsebuje makroskopski opis vzorca in v standardiziranem protokolu za izvid navedli nabor najosnovnejših podatkov v makroskopskem opisu, pri čemer nabor podatkov ostaja enak (pri manjših vzorcih je to število in velikost koščkov, pri resektatih pa navedemo vse organe v vzorcu, jih izmerimo, opišemo vidne tumorje, njihovo oddaljenost od resekcijskih robov, posebej zabeležimo podatke o bezgavkah) (1). Sledi izvid svetlobno-mikroskopske preiskave, nato navedemo rezultate imunohistokemičnih barvanj (tudi specialnih, če so bila izvedena).

V diagnozi navedemo:

- anatomsko lokalizacijo odvzetega vzorca / vrsto tkiva in način odvzema,
- histopatološko diagnozo.

Predrakave spremembe

Med pripravo prve izdaje Smernic smo se patologi strinjali, da moramo v diagnozi uporabljati klasifikacijo po SZO. Do letošnjega leta je bila v uporabi tritirna klasifikacija za diagnozo predrakavih sprememb na ploščatem epiteliju: cervikalna intraepitelijska neoplazija stopnje 1, 2 ali 3 (CIN1, CIN2, CIN3) (3). Aprila 2014 je izšla nova klasifikacija tumorjev ženskega reproduktivnega trakta SZO, v kateri so uvedli dvotirno klasifikacijo: ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS) in ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS), ki je podobna citološki klasifikaciji brisov materničnega vratu po Bethesda. Avtorji navajajo, da je dvotirna klasifikacija biološko pomembnejša in bolj ponovljiva za histopatološko oceno (4).

Do nadaljnjega za PIL-VS obvezno navedemo tudi prejšnjo klasifikacijo SZO, ki je opredelila predrakave spremembe na ploščatem epiteliju kot CIN2 ali CIN3 (3, 4). Razlog za dodatno navajanje CIN2 je, da se ginekolog pri mlajših bolnicah s to diagnozo lahko odloči za spremljanje in odloži kirurško zdravljenje. Enako priporočilo navajajo tudi v projektu LAST (5). CIN3 pa zaenkrat še vedno beležijo kot ločeno entiteto tudi v Registru raka RS in ne samo v Registru ZORA, zato potrebujejo v izvidu tudi ta podatek.

PIL-NS je širša kategorija kot CIN1 in vključuje tudi condyloma accuminatum, koilocitozo in koilocitno atipijo; te specifične diagnoze lahko navedemo ob PIL-NS v oklepaju (3, 4).

Edina predrakava sprememba žleznega epitelija je po novi klasifikaciji SZO endocervikalni adenokarcinom in situ (AIS) (6). V nekaterih državah uporabljajo terminologijo cervikalna glandularna (žlezna) intraepitelijska neoplazija (CGIN), ki je v primeru AIS enaka CGIN visoke stopnje (CGIN-VS). Glede kategorije CGIN nizke stopnje navajajo, da kriteriji niso ponovljivi in dorečeni, zato ni navedena kot posebna entiteta. (6). V novi klasifikaciji SZO uvrščajo stratificirano mucin-producirajočo intraepitelijsko lezijo (SMILE) v endocervikalni AIS in ni več posebna entiteta (6).

Ponovno moramo poudariti, da je izvid za resekcijske robove pri konizaciji obvezen del histopatološkega izvida za predrakave spremembe, saj pomembno vpliva na odločitev o nadaljnjem spremljanju bolnice.

Invazivni karcinom

Histološki tip in diferenciacijo navedemo po novi klasifikaciji SZO, ki sicer ostaja podobna prejšnji (4, 6). Ostale zahteve za histopatološki izvid so nespre-

menjene: navedemo globino in širino invazije ter morebitno limfovaskularno invazijo, izvid resekcijskih robov, bezgavk in drugih organov. Navedemo oceno FIGO stadija in TNM stadija, vendar končnega stadija patolog iz operativno odstranjenega tumorja oz. organov ne more zanesljivo določiti. Pomembni so tudi izvidi drugih preiskav, zato se končni stadij določi na multidisciplinarnem konziliju.

Navedemo šifro histopatološke diagnoze po ICD/SNOMED.

Povrhnje invazivni ploščatocelični karcinom

V novi klasifikaciji SZO ne najdemo več mikroinvazivnega karcinoma (tako ploščatoceličnega kot žleznega) kot posebne, od drugih, bolj napredovalih invazivnih karcinomov ločene kategorije (4). V knjigi ni pojasnila za to odločitev, morda je umik zgodnje oblike ploščatoceličnega karcinoma posledica tega, da kljub široki uporabi tega termina v stroki glede njegove enotne, standardne definicije ni bilo konsenza. Mikroinvazivni karcinom (tumor v stadiju IA) je po kriterijih FIGO karcinom, ki je razpoznaven le mikroskopsko (vsak makroskopsko viden karcinom je že po definiciji vsaj v stadiju IB), meri v premeru do vključno 7 mm, globina invazije v stromo pa ni večja od 5 mm, ne glede na morebitno prisotnost limfovaskularne invazije. Po FIGO se sicer stadij IA dodatno, le na podlagi globine invazije, razdeli na podstadija IA1 (globina invazije \leq 3 mm) in IA2 (globina invazije $>$ 3 mm in \leq 5 mm). Kriteriji Združenja ginekoloških onkologov (*Society of Gynecologic Oncologists*, SGO) so drugačni – mikroinvazivni karcinom je karcinom, ki v globino invadira stromo cerviksa na enem ali več mestih do vključno 3 mm in pri katerem ni invazije tumorja v limfne ali krvne žile. Glede na to, da so v primeru diagnoze mikroinvazivnega karcinoma v izvidu patologa pogosto manjkale ostale značilnosti tumorja, je umik ločene kategorije iz klasifikacije morda logična rešitev - mikroinvazivni karcinom je le invazivni karcinom v določenem stadiju, zato je smiselno, da se diagnoza invazivnega karcinoma tudi v primerih tako zgodnje invazije zapiše po enakem protokolu, kot velja za vse invazivne karcinome in zajema vse potrebne podatke (lokacija, tip tumorja, gradus, največji premer tumorja, največja globina invazije, morebitna multifokalnost, predstopnje, robovi...). Menimo, da je smiselno uporabiti termin povrhnje invazivni ploščatocelični karcinom (angl. *superficially invasive squamous cell carcinoma*), ki je povzet po projektu LAST, v primerih pT1a1 oz. FIGO 1A1 tumorja, ki je v celoti ekscidiran, in je bolnica, glede na biološko naravo tumorja, lahko le konzervativno zdravljena.

Imunohistokemično barvanje na p16

Biološki označevalec p16, ki je povezan s transformirajočo okužbo s HPV in odraža aktivacijo celične proliferacije po aktivaciji HPV onkogene E6/7, je uporaben v diagnostiki ploščatoceličnih lezij materničnega vratu (4, 5). Imunohistokemično barvanje na p16 ocenimo kot pozitivno samo v primerih, ko je obarvanje celic močno in difuzno pozitivno v bloku (v jedrih ali v jedrih in citoplazmi) v 2/3 ali celotni debelini epitelija, ki morfološko lahko ustreza PIL-VS. Neenakomerna (heterogena) in šibka obarvanost jeder je nespecifična in jo lahko najdemo v reaktivni ploščatocelični metaplaziji ali spremembah nizke stopnje (PIL-NS).

- Imunohistokemično barvanje na p16 je posebej pomembno pri ocenjevanju sprememb, ki so morfološko podobne CIN2, vendar priporočila vključujejo še nekaj drugih pomembnih primerov. Priporočila so v celoti povzeta po projektu LAST in so vključena v posodobljene Smernice (5). Imunohistokemično barvanje na p16 priporočajo za razlikovanje PIL-VS (CIN2 ali CIN3) od morfološko podobnih sprememb ploščatega epitelija (spremembe, za katere vemo, da nimajo neoplastičnega potenciala: npr. nezrela ploščatocelična metaplazija, atrofija, reparativne spremembe epitelija, tangencialno rezan epitelij),
- za oceno diagnostično težavnega CIN2: močna difuzna pozitivna reakcija v bloku je značilna za predrakave spremembe visoke stopnje, negativna ali fokalno neenakomerno pozitivna reakcija pa za spremembe nizke stopnje ali spremembe, ki niso povezane s HPV,
- kot dodatno metodo, kadar se ocene diagnostično težavnih ploščatoceličnih sprememb med različnimi patologi ne ujemajo in je v diferencialni diagnozi PIL-VS (CIN2 ali CIN3),
- izjemoma v vzorcih, v katerih morfološko nismo našli PIL-VS (ocenjeni manj kot ali enako CIN1), vendar obstaja tveganje, da bomo spregledali morebitne spremembe visoke stopnje; tvegani primeri so tisti, ki imajo predhodno citološko oceno PIL-VS, APC-VS, APC-N/ HPV16+, AŽC-N.

Imunohistokemično barvanje na p16 pomaga prikazati displastičen epitelij v zgornjih primerih, ko bi lahko spregledali PIL-VS, zlasti v pičlih in poškodovanih vzorcih (npr. v abradatu cervikalnega kanala) – pri tem pa priporočila poudarjajo, da mora pri ponovnem pregledu HE preparata pozitivni segment epitelja za diagnozo PIL-VS izpolnjevati tudi morfološke kriterije.

Z izjemo zgornjih primerov praviloma velja, da imunohistokemično barvanje na p16 ni potrebno

za histopatološko diagnozo ploščatoceličnih lezij, ki morfološko ustrezajo CIN1 ali CIN3, ali pa ne ustrezajo kriterijem za PIL (negativne).

Informatizacija histopatoloških izvidov

Namen standardiziranega informatiziranega histopatološkega izvida je, da vsi oddelki za patologijo v Sloveniji ginekologom posredujejo enake podatke (standardni nabor podatkov), na enak način (standardni zapis), v enakem obsegu (brez manjkajočih ali odvečnih podatkov) in posebna opažanja napišejo pod »Opombe.« Protokol za standardiziran histopatološki izvid za patologijo materničnega vratu, ki je del Smernic, vsebuje osnovni nabor podatkov in je osnova za pripravo informatiziranega izvida. Pri izvajanju informatizacije bomo upoštevali zahteve stroke, da se histopatološki izvid z vsemi potrebnimi podatki vnese v (prilagojen) informacijski sistem samo enkrat. S strani patologov pripravljen nabor podatkov v histopatološkem izvidu bomo uskladili še z ginekologi, ki se glede na histopatološki izvid odločajo o nadaljnji obravnavi ženske, in upoštevali Register ZORA, ki spremlja in nadzira kakovost na tem področju. Predvidevamo, da bo do vzpostavitve e-ZORA ostal izvid za ginekologa v tiskani obliki, podatki v e-obliki pa se pošljejo v Register ZORA.

Zaključek

Histopatološka diagnoza, ki jo postavimo na tkivnem vzorcu materničnega vratu, pomembno vpliva na nadaljnjo obravnavo bolnic s predrakavimi spremembami in rakom materničnega vratu. Upamo, da bodo standardizirani in informatizirani histopatološki izvidi materničnega vratu omogočili tudi lažje zbiranje izvidov, na podlagi katerih bodo mogoče bolj zanesljive epidemiološke analize patologije materničnega vratu kot tudi bolj zanesljive analize primerjave citologije, izvidov HPV testov in kolposkopije v Državnem presejalnem programu zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (ZORA) z namenom zagotavljanja in nadzora kakovosti dela vseh izvajalcev programa.

Literatura

1. Strojjan Fležar M, Frković Grazio S, Gutnik H, Gašljevič G, Glumbič I, Bračko M. Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije – cervikalna neoplazija. Dosegljivo na: <http://www.zpsm.si/normativi-in-smernice/>
2. Strojjan Fležar M. Nove smernice in obrazec za cervikalno patologijo. V: Ivanuš U (ur.), et al. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2014, str. 73–76.

3. Wells M, Östor AG, Crum CP. Tumors of the uterine cervix. In: Tavassoli FA, Devilee P. Eds. WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003. p. 260–289.
4. Stoler M, Bergeron C, Colgan TJ, Ferenczy AS, Herrington CS, Kim K-R, et al. Squamous cell tumours and precursors. Tumours of the uterine cervix. In: WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. Lyon: IARC Press; 2014. p. 169–182.
5. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendation from the College of American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Arch Pathol Lab Med 2012; 136: 1266–97.
6. Wilbur DC, Colgan TJ, Ferenczy AS, Hirschowitz I, Loening T, McCluggage WG, et al. Glandular tumors and precursors. Tumours of the uterine cervix. In: WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. Lyon: IARC Press; 2014. p. 183–194.

Histopatološka ocena stanja ekscizijskih robov pri konizaciji

Snježana Frković Grazio

UKC Ljubljana, Oddelek za patologijo, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

Povzetek

Pri zdravljenju predrakavih sprememb materničnega vratu danes najpogosteje uporabljamo ekscizijske metode. V veliki večini primerov z ekscizijo oz. konizacijo, ki jo največkrat opravimo s tehniko ekscizije transformacijske cone z električno zanko (angl. *Large Loop Excision of Transformation Zone – LLETZ*), bolezenske spremembe pozdravimo, v določenem deležu pa spremembe vztrajajo ali se ponovno pojavijo. Znak vztrajanja oziroma ponovitve bolezni (PRB) so patološki citološki brisi v obdobju spremljanja po opravljenem posegu. Delež bolnic s PRB po opravljenem LLETZ-u se v objavljenih študijah močno razlikuje, v večini pa je manjši od 15 %.

Med dejavnike, ki vplivajo na pogostost PRB, štejemo tudi prizadetost robov ekscidiranega tkiva. Podatki o tem, kako pogosto v tkivu, odstranjenem z LLETZ, displastične spremembe segajo v ekscizijski rob, se v literaturi močno razlikujejo – v objavljenih serijah se ta delež giblje od 9 % do 54 %. V več študijah se je izkazalo, da je tveganje za PRB večje, če displastične spremembe segajo v endocervikalni rob, kot pa če je prizadet le ektocervikalni rob. Tveganje je večje tudi pri starejših bolnicah. Čeprav navedeni rezultati kažejo, da je napovedna vrednost ocene stanja ekscizijskih robov, še zlasti pri LLETZ, omejena, je dovolj pomembna, da ostaja sestavni del rutinskega histopatološkega izvida, saj vsaj v določenih primerih lahko pomaga pri odločitvi o nadaljnjih diagnostičnih in/ali terapevtskih postopkih. Vrednost tega dejavnika, enako kot vseh drugih histopatoloških dejavnikov, bo nedvomno večja, če bo obravnava bolnice vodena multidisciplinarno, sodelovanje med kolposkopistom in patologom/citologom pa čim tesnejše.

Ključne besede: konizacija, ekscizijski rob, histopatološki izvid

Uvod

Pri zdravljenju predrakavih sprememb materničnega vratu danes najpogosteje uporabljamo ekscizijske metode, katerih velika prednost je med drugim tudi ta, da omogočajo histopatološki pregled odstranjenega tkiva (1). V veliki večini primerov z ekscizijo oz. konizacijo, ki jo največkrat opravimo s tehniko ekscizije transformacijske cone z električno zanko (angl. *Large Loop Excision of Transformation Zone – LLETZ*), bolezenske spremembe pozdravimo, v določenem deležu pa spremembe vztrajajo ali se ponovno pojavijo. Znak vztrajanja (persistence) ali ponovitve (rekurence) bolezni (PRB) so patološki citološki brisi v obdobju spremljanja po opravljenem posegu. Delež bolnic s PRB po opravljenem LLETZ-u v objavljenih študijah močno variira, v večini pa je manjši od 15 %.

Ocena stanja ekscizijskih robov pri konizaciji

Med dejavnike, ki vplivajo na pogostost PRB, štejemo tudi prizadetost robov ekscidiranega tkiva. Podatki o tem, kako pogosto v tkivu, odstranjenem z LLETZ, displastične spremembe segajo v ekscizijski rob, se v literaturi močno razlikujejo – v objavljenih serijah se ta delež giblje od 9 % do 54 % (2).

Razlogi za te velike razlike so lahko različni, saj na pogostost prizadetosti robov vplivajo številni dejavniki, ki so povezani z bolnico (npr. starost), naravo bolezenskih sprememb (razširjenost, stopnja), ginekologom (izurjenost, obseg preiskav pred posegom, izvedba posega) in patologom (obsežnost in natančnost preiskave).

V idealnih primerih dobimo z metodo LLETZ stožčasto oz. diskoidno oblikovan del porcije materničnega vratu, pri katerem ločimo tri robove: ektocervikalni rob (zunanji rob baze, prekrte s sluznico), endocervikalni rob (rob cervikalnega kanala, praviloma ob vrhu konusa) ter globoki lateralni oz. radialni rob, ki ga predstavlja plašč stožca. Neredko so vzorci LLETZ na eni strani odprti oz. razprti (imajo obliko črke U) ali pa so poslani v dveh ali več delih.

Poslano tkivo vzorči patolog v celoti, pri makroskopskem rezanju pa se uporabljata dva pristopa (3, 4). Pri prvem, t.i. radialnem rezanju, sveže tkivo konusa odpremo s škarjami skozi cervikalni kanal, ga razpremo in pripnemo na ustrezno podlago s sluznično stranjo navzgor, fiksiramo (čez noč) in nato serijsko zaporedno režemo na rezine debeline 2–3 mm. Pri drugem, t.i. serijskem zaporednem rezanju, celoten fiksiran konus narežemo na zapore-

dne sagitalno oz. parasagitalno potekajoče rezine debeline 2–3 mm. Patolog lahko opredeli lokacijo sprememb, ki jo lahko uporabimo za korelacijo s kolposkopskim izvidom, le takrat, ko mu ginekolog pošlje orientiran vzorec (običajno s šivom na 12. uri).

O tem, kako obsežno naj bo vzorčenje z dodatnimi globljimi rezinami posameznega bloka, med patologi ni enotnega pogleda. Prevladuje mnenje, da zadostuje že ena rezina, v kateri pa mora biti zajeta celotna površina sluznice in vsi ekscizijski robovi – večinoma to dosežemo z rezanjem stopničaste serije rezin (običajno vsaj 5 rezin v razmaku približno 200 µm). Globlji rezi so potrebni v primerih, če stopnja bolezenskih sprememb v bioptičnem vzorcu ni skladna z napotno diagnozo ali če so spremembe sumljive za invazijo. Takšen način vzorčenja priporočajo tudi slovenske Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju cervikalne neoplazije (5).

Histopatološki izvid mora obvezno vsebovati tudi podatek o tem, ali patološka najdba (PIL, AIS, invazivni karcinom) sega v rob in v katerega izmed robov. Če gre za invazivni karcinom, ki ne sega v robove, mora patolog natančno določiti razdaljo tumorja od najbližjega ekscizijskega roba in ga specifikirati.

Ocena stanja ekscizijskih robov je dostikrat težka in nezanesljiva, včasih pa sploh nemogoča. Oceno lahko otežujejo termični artefakti, ki so pogosti v področju robov pri vzorcih, odvzetih z LLETZ (6, 7). V teh primerih nam lahko včasih pomagata imunohistokemični barvanji za p16 ali Ki67, ki kažeta tipično pozitivno reakcijo tudi v PIL-VS, ki je močno termično poškodovan in suboptimalen za oceno morfologije. Ocena robov prav tako ne bo možna v primerih, ko je epitel povsem odluščen, površina vzorca pa denudirana. Ocena stanja robov je še zlasti problematična v primerih, ko je tkivo odstranjeno v več delih, še posebej, če teh vzorcev ni mogoče zanesljivo orientirati oz. natančno določiti njihovega medsebojnega odnosa.

Pomen ocene stanja ekscizijskih robov je pri invazivnem karcinomu nedvomen, saj skupaj z drugimi lastnostmi tumorja, ki jih moramo standardno opredeliti v histopatološkem izvidu, odločilno vpliva na nadaljnjo obravnavo bolnic. Bolj vprašljiv pa je njen pomen pri prekurzorskih lezijah. Podatki v literaturi so pogosto nasprotujoči, rezultate različnih študij pa je zaradi razlik v metodologiji in definicijah težko medsebojno primerjati. Dejstvo je, da pri veliki večini bolnic, zdravljenih s klasično konizacijo ali LLETZ (ne glede na to, ali so bili ekscizijski robovi pozitivni ali negativni) ne pride do PRB. Po

drugi strani pa ni dvoma, da je verjetnost PRB značilno povezana s prizadetostjo ekscizijskih robov. Obsežna meta-analiza 66 študij, ki so proučevale to povezavo in v katere je bilo vključenih več kot 35.000 preiskovank, je pokazala, da je bilo razmerje tveganj pri bolnicah z negativnimi robovi in pri bolnicah s pozitivnimi ali neopredeljivimi robovi za PRB katerekoli stopnje 5,47, za PRB visoke stopnje (CIN2 ali CIN3) pa 6,09. Pri bolnicah, ki so bile zdravljene s klasično konizacijo, je bila pri negativnih robovih pogostost PRB katerekoli stopnje 2 %, pri pozitivnih 27 %, razmerje tveganj pa 7,37. Pri bolnicah, ki so bile zdravljene z LLETZ, je bila pri negativnih robovih pogostost PRB katerekoli stopnje 7 %, pri pozitivnih 22 %, razmerje tveganj pa 3,34 (8).

V več študijah se je izkazalo, da je tveganje za PRB večje, če displastične spremembe segajo v endocervikalni rob, kot pa če je prizadet le ektocervikalni rob. Tveganje je večje tudi pri starejših bolnicah.

Zaključek

Čeprav navedeni rezultati kažejo, da je napovedna vrednost ocene stanja ekscizijskih robov (še zlasti pri LLETZ) omejena, je dovolj pomembna, da ostaja sestavni del rutinskega histopatološkega izvida, saj vsaj v določenih primerih lahko pomaga pri odločitvi o nadaljnjih diagnostičnih in/ali terapevtskih postopkih. Vrednost tega dejavnika, enako kot vseh drugih histopatoloških dejavnikov, bo nedvomno večja, če bo obravnavana bolnica vodena multidisciplinarno, sodelovanje med kolposkopistom in patologom/citologom pa čim tesnejše.

Literatura

1. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19: 545–61.
2. Jakus S, Edmonds P, Dunton C, King S. Margin status and excision of cervical intraepithelial neoplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55: 520–7.
3. Hirschowitz L, Ganesan R, Singh N, McCluggage WG. Dataset for histological reporting of cervical neoplasia. April 2011. Dosegljivo na: <http://www.rcpath.org/publications-media/publications/datasets/cervical-neoplasia.htm>
4. Histopathology reporting in cervical screening – an integrated approach. 2nd edition. NHSCSP Publication No 10. Sept 2012. Dosegljivo na: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp10.pdf>
5. Združenje za patologijo in sodno medicino SZD: Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije. Jan 2014. Dosegljivo na: <http://www.zpsm.si/wp-content/uploads/2015/01/Maternični-vrat.pdf>
6. Montz FJ, Holschneider CH, Thompson LDR. Large-loop excision of the transformation zone: Effect on

- the pathologic interpretation of resection margins.
Obstet Gynecol 1993; 81: 976–82.
7. Ioffe OB, Brooks SE, De Rezende RB, Silverberg SG. Artifact in cervical LLETZ specimens: correlation with follow-up. Int J Gynecol Pathol 1999; 18: 115–21.
 8. Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. Lancet Oncol 2007; 8: 985–93.

Vloga fizioterapije po operativnem zdravljenju sprememb materničnega vratu

Darija Ščepanović

UKC Ljubljana, Ginekološka klinika, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

Povzetek

Namen prispevka je na podlagi pregleda literature predstaviti priporočila za fizioterapevtsko obravnavo žensk po operativnem zdravljenju sprememb materničnega vratu. Predstavljena bo vloga fizioterapije predvsem po vaginalnih in abdominalnih histerektomijah (in trahelektomijah) ter laparoskopskih histerektomijah (in trahelektomijah). Na kratko bodo opisani elementi fizioterapevtske obravnave tudi pred ginekološko operacijo, saj je le ta pogoj za optimalno obravnavo po operaciji. Večina priporočil za fizioterapevtsko obravnavo pred in po ginekološki operaciji je nastala zgolj na podlagi kliničnih izkušenj, saj so dokazi o njeni učinkovitosti zelo pomanjkljivi.

Ključne besede: ginekološke operacije, fizioterapija pri ginekoloških operacijah, abdominalna ginekološka operacija, vaginalna ginekološka operacija.

Uvod

Elementi fizioterapevtske obravnave so v pred in po operativno obravnavo pacientov vključeni že stoletja. V 5. stoletju pred našim štetjem je Hipokrat priporočal »popravljalne« vaje in uporabil masažo kot terapijo pri zaprtju. Kasneje je zdravilec Caelius Aurelianus, ki je živel v obdobju 400 let našega štetja uporabil hidrogimnastiko, kinezioterapijo in vaje z utežmi za rehabilitacijo sklepov. Fizioterapija kot stroka je doživela razcvet v ZDA v zgodnjem 20. stoletju, ko je Mary McMillan razvila različne pripomočke za rehabilitacijo po operaciji v vojni ranjenih vojakov (1). Danes fizioterapija vključuje obravnavo pacientov pred in po različnih operativnih posegih npr. pred in po ortopedskih operacijah in transplantacijah. Ima pa tudi pomembno vlogo v ginekologiji in ginekološki onkologiji tako pred in po ginekoloških operacijah. Vendar vloga fizioterapije pred in po ginekoloških operacijah ni tako dobro definirana kot je npr. vloga fizioterapije pred in po rekonstrukciji sprednje in zadnje križne vezi, kjer je rehabilitacija z dokazi podprta. Tako je zaslediti številne objavljene raziskave, ki so ugotovljale učinkovitost programov vadbe doma v primerjavi s programom vadbe pod nadzorom fizioterapevta, vpliv pogostnosti in število obravnav na izid rehabilitacije, učinkovitost različnih programov vadbe na laksnost ligamentov po operaciji... (2). V primerjavi s tem fizioterapevtska obravnavo pred in po ginekološki operaciji ni z dokazi podprta oz. so dokazi o učinkovitosti rehabilitacije bodisi pred ali po ginekološki operaciji zelo pomanjkljivi.

Cilji fizioterapevtske obravnave pacientk z operativnim zdravljenjem so v grobem enaki kot pri

drugih abdominalnih operacijah. Fizioterapevtska obravnavo po ginekološki operaciji je usmerjena predvsem v preprečevanje respiratornih in cirkulatornih motenj, olajšanje gibanja, poučevanje pravilne mehanike gibanja in obravnavo mišično-skeletnih težav, ki so posledica operativnega posega (3). Da bi zagotovili kar se da optimalno fizioterapevtsko obravnavo, se mora le ta začeti že pred operacijo.

Prispevek definira vlogo fizioterapije po operativnem zdravljenju zaradi sprememb materničnega vratu. Predstavljena bo vloga fizioterapije predvsem po operativnem zdravljenju, pri katerem narava operacije zahteva fizioterapevtsko obravnavo. To so predvsem vaginalne in abdominalne histerektomije ter laparoskopske histerektomije in trahelektomije. Da bi zagotovili kar se da optimalno fizioterapevtsko obravnavo, se mora le ta začeti že pred operativnim zdravljenjem. Zato bo najprej na kratko predstavljen ta del fizioterapevtske obravnave.

Fizioterapevtska obravnavo pred operativnim posegom

Predoperativna obravnavo v obliki dajanja navodil je lahko individualna ali v skupini, vendar avtorji izpostavljajo, da če je le mogoče naj bo le ta individualna (4). Lahko je pred ali ob samem sprejemu v bolnico.

Kot pri vsaki operaciji imajo tudi pri ginekoloških operacijah tukaj nekatere pacientke večje tveganje za pooperativne komplikacije. Subjektivna ocena mora vključevati oceno splošnega dobrega poču-

tja, obstoječih respiratornih (respiratorna obolenja, kajenje, debelost) ali cirkulatornih problemov (globoka venska tromboza, pljučna embolija) in funkcijo medeničnih organov (t.j. zaprtje oteženo odvajanje blata, povečana frekvenca uriniranja, urgenca, urgentna urinska inkontinenca) (5). Za preprečevanje respiratornih problemov je zato izrednega pomena učenje tehnik globokega dihanja in učinkovitega izkašljevanja. Vaje, ki izboljšajo vensko cirkulacijo in zgodnja mobilizacija lahko pripomorejo k preprečevanju cirkulatornih zapletov.

Priprava na operacijo naj vključuje tudi informacijo o pravilni mehaniki gibanja, kar bo olajšalo pooperativno mobilizacijo (gibanje po postelji, vstajanje in leganje v posteljo, vstajanje, sedanje na stol, funkcijske aktivnosti) in zmanjšalo pritisk v trebušni votlini. Seznaniti jo je potrebno tudi z načini zaščite rane med kašljanjem.

Idealno je, če je pacientka pol leta pred operacijo napotena na fizioterapevtsko obravnavo mišic medeničnega dna. V nasprotnem primeru pa mora pacientka dobiti informacijo o vadbi mišic medeničnega dna in funkcijski rabi le teh.

Za zmanjšanje pritiska na medenično dno je pomembno učenje pravilne tehnike odvajanja blata, ki vključuje pravilen položaj in aktivacijo ustreznih mišic (4).

Učenje vaj za krepitev trebušnih mišic pred operacijo lahko olajša njihovo aktivacijo po operaciji. Poleg tega lahko pripomorejo k boljši stabilnosti hrbtenice in medenice, k preprečevanju bolečin v hrbtu in ponovni vzpostavitvi mišične funkcije po operaciji (6).

Predoperativna fizioterapevtska obravnava mora vključevati tudi informacije glede omejitev, ki jih bo po operaciji potrebno upoštevati, aktivnosti, ki so priporočljive in informacije o poteku rehabilitacije.

Fizioterapevtska obravnava po operativnem posegu

Fizioterapevtska obravnava se lahko začne že takoj po ginekološki operaciji. Takšen pristop poudarja funkcionalno mobilnost in aktivnosti vsakdanjega življenja. Dodatna rehabilitacija pa vključuje še preventivne ukrepe za globoko vensko trombozo in dihalne vaje. Vključeni so tudi fizioterapevtski postopki za povečanje mobilnosti, navodila za zaščito kirurške rane, ki so večinoma določena glede na kirurški pristop (3). Vsi fizioterapevtski postopki so individualizirani za pacientko, glede na vrsto operacije in ob upoštevanju vseh pooperativnih

zapletov in načina življenja po odhodu iz bolnišnice (4).

Na dan operacije je najbolje videti pacientko neposredno po operaciji. Preverimo operacijski zapisnik s pomočjo katerega pridobimo natančne informacije o postopku operacije. Le z upoštevanjem vrste, resnosti in izida operacije lahko pravočasno in učinkovito izvedemo fizioterapevtsko obravnavo. K oceni sodi tudi ocena stanja zavesti, kjer ugotovimo ali pacientka spi ali je omotična oziroma budna. Preverimo prag bolečine, analgezijo, rano, cevke in položaj pacientke, ki je po navadi leže na hrbtu. Fizioterapija je na dan operacije kratka, poudarek pa je na zagotavljanju optimalne respiratorne in cirkulatorne funkcije z dihalnimi vajami in vajami za izboljšanje cirkulacije. Izvede avskultacijo prsnega koša, cirkulacijo goleni pa preveri s Homanovim testom, palpacijo ali opazovanjem. Spodbuja se globoko dihanje z kratkimi inspiratornimi zadržki (7). Še posebno so ogrožene kadilke, pacientke s prekomerno telesno težo in obstoječimi respiratornimi obolenji (8).

Po vaginalnih operacijah pacientke običajno nimajo težav z globokim dihanjem. Posebno pozornost je potrebno nameniti kadilkam, pri katerih lahko globoko dihanje izvabi kašelj in se ga zato raje izogibajo (8).

Pri abdominalni operaciji daje fizioterapevt tudi oporo v področju rane (z rokami, z blazino ali z brisačo), ter pomaga pacientki pri izkašljevanju. Pacientka naj ponavlja te vaje vsako uro (3).

Pri produktivnem kašlju je potrebna pomoč pri odstranjevanju sekreta. Pri abdominalni operaciji so vertikalni in visoki rezi še posebno boleči in ovirajo pacientko pri izkašljevanju, kar je potrebno upoštevati pri zdravljenju v smislu podpore in zmanjševanja bolečine.

Po vaginalni operaciji ima pacientka običajno vstavljen trak v nožnico, kar lahko zaradi povečanega pritiska v medenici povzroči neudobje in bolečine v križu. Ogrevanje in nežno zibanje medenice na boku lahko bolečine olajša.

V eni od raziskav so ugotavljali učinke jazz glasbe na postoperativno bolečino in srčni utrip pri pacientkah po elektivni histerektomiji (9). Ugotovili so, da je bil pri pacientkah, ki so po operaciji 30 minut poslušale jazz glasbo srčni utrip pomembno nižji v primerjavi s kontrolno skupino. Tudi intenziteta bolečine je bila v primerjavi s kontrolno manjša.

Prvi dan po operaciji je pacientka običajno bolj budna in ima boljši nadzor nad bolečino, kar ji omo-

goča, da se posede in sedi vsaj 10 min. Da se zmanjša možnost dihalnih zapletov, je potrebna čimprejšnja mobilizacija pacientke (8). Pokažemo ji obracanje v postelji in dvigovanje iz ležečega v sedeč položaj. Izogiba naj se uporabi trapeza, saj lahko postane »odvisna« od njega in ima kasneje težave doma pri vstajanju. Zaradi prekomerne rabe trapeza lahko pride do bolečin v ramenskem obroču in do bolečega trebuha. Pacientka mora tudi prvi dan po operaciji vsako uro nadaljevati z globokim dihanjem in asistiranim izkašljevanjem, vsakih 15 minut pa mora izvajati vaje za cirkulacijo s spodnjimi udi. V raziskavi (9) so ugotovili, da je povečana venska cirkulacija v mečih in femoralnih venah prisotna le še 10–15 minut po izvajanju plantarne/dorzalne fleksije, zato je potrebno spodbujati pacientke, da izvajajo te vaje vsakih 15 minut.

Po obsežnih abdominalnih operacijah npr. po totalni abdominalni histerektomiji se lahko pojavijo težave z vetrovi. Literatura za lajšanje priporoča zibanje medenice (anteriorni/posteriorni nagib), aktivacijo m. *transversus abdominis*, masažo in zgodnjo mobilizacijo (6).

Drugi dan po operaciji pacientka nadaljuje z vajami iz prvega dne in hoja na kratke razdalje, če je potrebno s pomočjo fizioterapevta. K vajam vključimo še nežno zibanje medenice, kar pomaga pri lajšanju neudobja v hrbtu zaradi daljšega ležanja. Aktivacija m. *transversus abdominis* bo izboljšala zmogljivost mišice in pripomogla k lajšanju bolečin zaradi vetrov. Zaradi zmanjšanja analgetičnih sredstev ima lahko pacientka večje bolečine in težje izkašljeuje. V tem primeru je priporočljivo fizioterapevtsko obravnavo izvajati okoli 20 minut po analgeziji. Pri kašljanju naj sedi na robu postelje s podprtimi nogami. Z blazino ali v svitek zvito brisačo naj podpira rano (ali presredek pri vaginalni operaciji), da zagotovi dobro oporo pri kašljanju. Nekatere pacientke po operaciji težko globoko dihajo in vzdržujejo normalen volumen pljuč. V tem primeru je za spodbujanje globokega dihanje lahko koristna spirometrija. Izogibati se je potrebno vajam in aktivnostim, ki čezmerno povečajo pritisk v trebušni votlini (4).

Od tretjega dne in naprej se lahko stopnja aktivnosti poveča. Pri tem se spodbuja daljše sedenje in hoja na daljše razdalje, ter nadaljevanje s terapevtskimi vajami iz prejšnjih dni. Vaje za krepitev mišic medeničnega dna priporočajo šele takrat, ko je odstranjen urinski kateter (4). Glede izvajanja vadbe mišic medeničnega dna, ko je še urinski kateter vstavljen, se mnenja delijo. Nekateri so mnenja, da se vadba ne sme izvajati, dokler je urinski kateter še vstavljen, ker naj bi bila vadba neučinkovita, lahko pa bi povzročila celo poškodbo sečnice ali

druge neželene učinke (11). Spet drugi so mnenja, da vadbo lahko izvajajo, če jih pri tem ne ovira bolečina (4). Prav tako so v literaturi različna mnenja, kdaj po odstranitvi katetra lahko pacientka začne z vadbo mišic medeničnega dna. Ponekod jo svetujejo takoj po odstranitvi katetra, drugje pa šele po prvem kontrolnem pregledu pri kirurgu, ki je nekje 6 tednov po operaciji.

Pred odpustom je potrebno pacientko poučiti o okrevanju doma, ki je pri vaginalnih in laparoskopskih operacijah običajno hitrejše. Krajši je tudi čas hospitalizacije. Upoštevač vrsto operacije in zdravnikova navodila, jo je potrebno informirati o tem, kdaj se lahko vrne na delo, kdaj lahko začne s telesno dejavnostjo, domačimi opravili, vožnjo z avtom, rekreativnimi dejavnostmi. Pacientko je potrebno spodbujati, da prične z hojo, najprej počasno, ki jo počasi stopnjuje do 6 tednov po operaciji in sicer 30 do 40 minut hitre hoje 3 krat tedensko do 6 tednov po operaciji. Pacientkam je potrebno svetovati, da se na dan večkrat uležijo in počivajo, saj se doma zlahka utrudijo. Vožnje avtomobila se naj izogiba dokler ji nenadni, hitri gibi povzročajo bolečino, to je nekje od 4 do 6 tedna. Izogibati se je potrebno visoko intenzivnim aktivnostim kot so tenis, tek, odbojka...tja do 10. oz. 12 tedna po operaciji. Nizko intenzivne aktivnosti kot so plavanje, nizko odbojna aerobika se lahko pričnejo po 6 tednih po operaciji oz. po kontrolnem pregledu pri kirurgu. Po tem pregledu se lahko, če ni posebnosti vrnejo tudi na delo s polnim delovnim časom.

Že med hospitalizacijo in tudi ob odpustu je potrebno poudarjati pomembnost varovanja hrbtenice in pravilnega dvigovanja bremen z namenom varovanja trebušne stene in rane. Po operaciji je prvih 6 tednov dovoljeno dvigovanje le lažjih predmetov (okrog 1 kg), težje predmete pa šele po 8 do 10 tednih (4).

Pri vseh aktivnostih, ki povečujejo pritisk v trebušni votlini je potrebno hoteno aktivirati mišice medeničnega dna in mišico *transversus abdominis*. Dosledno je potrebno upoštevati tudi pravilno tehniko defekacije. Poleg tega se pri pacientkah po vaginalni histerektomiji priporoča, da med poskusom iztrebljanja za zaščito z roko podprejo presredek.

Limfedem

Pri pacientkah, ki so jim pri operaciji odstranili medenične bezgavke se lahko razvije limfedem v spodnjih udih, v spodnjem delu trebuha in/ali dimljah. Potrebno jih je informirati o ukrepih za preprečevanje limfedema kot so izogibanje statičnim položajem, večkratna elevacija spodnjega/-ih uda/-ov, ponavljanje terapevtskih vaj tekom dne-

va, izogibanje težkim in ponavljajočim se aktivnostim s spodnjim/-i udom/-i, uporabo kompresijskih oblačil med izvajanjem vaj, izogibanje uporabi oblačil, ki bi lahko ovirala cirkulacijo, primerna prehrana, izogibanje visoki vročini in izogibanje injekcijam na poškodovanem/-ih spodnjem/-ih udu/-ih (12).

Pacientke je potrebno tudi opozoriti na znake, ki lahko nakazujejo limfedem. To so predvsem občutek teže in oteklina na spodnjih udih, v področju simfize in vulve. V primeru teh znakov je potrebno čim prej obiskati zdravnika in fizioterapevta. Takojšnja obravnava lahko zmanjša stopnjo edema in omogoči pacientki lažje obvladovanje edema, saj limfedem povzroča izgubo funkcije spodnjega uda, bolečino in neudobje ter posledično vpliva na psihološko slabo počutje (13). Celostna obravnava limfedema zajema manualno limfno drenažo, kompresijsko povijanje, elevacijo uda, terapevtsko vadbo in skrb ter nego kože (12).

Ambulantna fizioterapija po operaciji

Idealno bi bilo, da bi bila ženska po prvem kontrolnem pregledu pri ginekologu napotena na fizioterapevtsko obravnavo za oceno okrevanja. Poleg tega je cilj fizioterapevtske obravnave zmanjšati morebitno bolečino in obravnavo morebitnih novo nastalih težav. Posledica ginekološke operacije je lahko poškodba mišic, kosti ali vezivnega tkiva. Poškodba perifernih živcev je lahko direktna ali indirektna posledica operacije, kar ima lahko za posledico spremembe v delovanju sečnega mehurja, črevesja, bolečino, spolne motnje in parastezije (14–16). V Tabeli 1 so opisani najpogostejši simptomi, ki se lahko pojavijo po ginekološki operaciji in pa priporočeni fizioterapevtski postopki (3, 4).

Zaključek

Vloga fizioterapije po operativnem zdravljenju sprememb materničnega vratu je usmerjena predvsem v preprečevanje respiratornih in cirkulatornih zapletov, spodbujanje čimprejšnje aktivacije, učenje pravilne mehanike gibanja in krepitev trebušnih ter mišic medeničnega dna. Da bi zagotovili optimalno obravnavo, se mora fizioterapevtska obravnava začeti že pred operacijo.

Literatura

1. Murphy W. Healing the generations: A history of physical therapy and the American physical therapy association. Lyme, CT: Greenwich; 1995.
2. Van Grinsven, van Cingel REH, C. J. M. Holla CJM, van Loon CJM. Evidence-based rehabilitation following anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* (2010) 18:1128–44
3. Zachwieja MM, Mutone MF. Physical therapy management before and after gynecologic surgeries. In: Iron JM, Iron GL. *Women's Health in Physical therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 185–205.
4. Sapsford R, Bullock-Saxton J, Markwell S. *Physiotherapy and gynaecological surgery. Women's health: A Textbook for physiotherapists*. 1th ed. London: WB Saunders Company Ltd; 1998. p. 466–73.
5. Cook T. *Gynaecological surgery*. In: Mantle J, Haslam J, Barton S. *Physiotherapy in obstetrics and gynaecology*. 2th ed. London: Butterworth-Heinemann; 2004. p. 309–30.
6. Richardson CA, Jull GA. An historical perspective on the development of clinical techniques to evaluate and treat the active stabilizing system of the lumbar spine. *Aust J Physiother Monograph*. 1995; 1: 5–13.
7. Hall JC, Tarala R, Harris J, Tapper J, Christiansen K. Incentive spirometry versus routine chest physiotherapy for prevention of pulmonary complications after abdominal surgery. *Lancet*. 1991; 20: 53–6.

Tabela 1. Pregled najpogostejših simptomov po ginekološki operaciji in njihovo lajšanje.

Simptomi	Fizioterapevtski postopki
Neudobje v področju trebušne stene – motnje senzibilitete, bolečina	Manualna terapija (mobilizacija brazgotine, prečno frikcijska masaža. . .)
Disparevnija	Manualna terapija (mobilizacija brazgotine v nožnici, manualna terapija miofascialnih prožilnih točk, masaža obravnava mišičnih fascij), vadba mišic medeničnega dna laser, tehnike desenzibilizacije
Bolečina v področju nožnice, presredka med sedenjem ali nošenju obleke	Mobilizacija brazgotine, manualna terapija miofascialnih prožilnih točk, laser, protibolečinska električna ali magnetna stimulacija
Urinska inkontinenca, fekalna inkontinenca	Ukrepi za zdrav življenjski slog, manualna terapija, vadba mišic medeničnega dna z ali brez biološke povratne zveze, magnetna terapija, vadba sečnega mehurja, metode za nadzor nuje
Zaprtje	Svetovanje glede prehrane, učenje pravilne tehnike odvajanja blata z ali brez biološke povratne zveze
Radikularna bolečina, parastezije, šibkost mišic spodnje uda, bolečine v križi, v medeničnem obroču ali kolku	Manualna terapija, kinezioterapija, elektroterapija

8. Main E, Denehy L. *Physiotherapy for respiratory and cardiac problems: Adults and paediatrics*, 5ed, *Physiotherapy Essentials*, Churchill Livingstone; 2015.
9. Rafer L, Austin F, Frey J, Mulvey C, Vaida S, Prozesky J. Effects of jazz on postoperative pain and stress in patients undergoing elective hysterectomy. *Adv Mind Body Med*. 2015; 29: 6–11.
10. Luttrell N. The effect of ankle plantar flexion and dorsiflexion on venous blood flow velocity in postsurgical patients. Honours thesis, Department of physiotherapy, University of Queensland; 1996.
11. Haslam J, Pomfret I. Should pelvic floor muscle exercises be encouraged in people with an indwelling urethral in situ?. *J Assoc Chart Physiother Women's Health*. 2002; 91: 18–22.
12. Stuver MM, ten Tusscher MR, Agasi-Idenburg CS, Lucas C, Aaronson NK, Bossuyt PMM. Conservative interventions for preventing clinically detectable upper-limb lymphoedema in patients who are at risk of developing lymphoedema after breast cancer therapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 2. Art. No.: CD009765. DOI.
13. Yost KJ, Cheville AL, Al-Hilli MM, Mariani A, Barrette BA, McGree ME, Weaver AL, Dowdy SC. Lymphoedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. *Obstet Gynecol*. 2014; 124: 307–15.
14. Brown JS, Sawaya G, Thom DH, Grady D. Hysterectomy and urinary incontinence: a systematic review. *Lancet*. 2000; 355: 535–9.
15. Goktas SB, Gun I, Yildiz T, Sakar MN, Caglayan S. The effect of total hysterectomy on sexual function and depression. *Pak J Med Sci*. 2015; 31: 700–5.
16. Kim HS, Kim K, Ryoo SB, Seo JH, Kim SY, Park JW et al. Conventional versus nerve-sparing radical surgery for cervical cancer: a meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2015; 26: 100–10.

Spodbujanje udeležbe: kakšne so posledice, če se ženska ne odzove vabilu

Mojca Florjančič, Polona Škulj, Mojca Kuster, Maruška Ferjančič

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Državni program ZORA v vseh letih svojega delovanja na področju cele Slovenije dosega dobre rezultate, tako v pregledanosti žensk, kot tudi v zmanjšanju incidence raka materničnega vratu. Še vedno ostaja skupina žensk, ki kljub številnim vabilom ne pride na presejalni pregled. Če zbolijo za rakom materničnega vratu, jim je bolezen odkrita v bolj napredovalem stadiju, kot pri tistih, ki se redno udeležujejo presejalnih pregledov.

Ključne besede: rak materničnega vratu, vabilo na ginekološki pregled, odzivnost na vabilo, pregledanost

Uvod

Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (DP ZORA) je organiziran presejalni program za raka, ki na področju cele Slovenije poteka od leta 2003. Pred tem je potekalo priložnostno presejanje v okviru ginekološke dejavnosti od leta 1960. Ciljna populacija programa so ženske, stare 20–64 let, cilj pa v obdobju treh let na preventivni ginekološki pregled z odvzemom brisa materničnega vratu (BMV) privabiti več kot 70 % žensk. Namen programa je povečati pregledanost ciljne skupine žensk programa ter zmanjšati incidenco, zboleznost in umrljivost za rakom materničnega vratu (RMV) v Sloveniji.

Odzivnost žensk na vabila

V 12 letih delovanja je Koordinacijski center programa ZORA na Onkološkem inštitutu poslal več kot 500.000 (prvih in ponovnih) vabil ter zabeležil več kot 100.000 odgovorov. To kaže, da DP ZORA dobro deluje kot varnostni mehanizem pri ženskah, ki se pregleda niso udeležile same, nimajo izbranega ginekologa, jih ti ne povabijo ali pa se ne odzovejo na vabilo svojega izbranega ginekologa in jih bolj vzpodbudi vabilo iz koordinacijskega centra. V povprečju odgovori na naše vabilo 20 % žensk, na preventivni ginekološki pregled z odvzemom BMV pa jih gre 52 % (1).

Triletna pregledanost ciljne populacije žensk

Priporočen interval med presejalnimi pregledi je vsaj en ginekološki pregled z odvzemom BMV v obdobju treh let, po tem, ko je imela ženska v razmiku enega leta dva izvoda BMV ocenjena kot normalna. Triletna pregledanost pomeni odstotni delež žensk

v starosti 20–64 let, ki so v treh letih opravile vsaj en pregled z odvzemom BMV.

Po 12 letih delovanja programa je triletna pregledanost žensk v starostni skupini 20–64 let na področju cele Slovenije več kot 70 %, posamezna manjša območja, regije in občine pa se med seboj še vedno zelo razlikujejo. Manjšo pregledanost je Register ZORA (RZ) zabeležil pri ženskah s stalnim prebivališčem v Notranjsko-kraški, Obalno-kraški, Podravske, Pomurske in Spodnjeposavske statistični regiji. Razlike so tudi med starostnimi skupinami pregledanih žensk; še vedno so najslabše pregledane ženske, stare 60–64 let (50 %), najbolj pa stare 20–24 let (86,6 %) (2).

Zelo pomemben cilj DP ZORA je zmanjšati incidenco RMV, kar je eden od vidnejših uspehov programa, saj se je incidenca od uvedbe programa 2003 do leta 2014 prepolovila (z 211 novih primerov v letu 2003 na 105 novih primerov leta 2014) (4).

Bolnice z RMV

Najzgodnejše oblike raka potekajo brez simptomov. Krvavitev iz nožnice je najpogostejši zgodnji znak bolezni. Največkrat je to krvavitev, ki se pojavi po spolnih odnosih, pri defekaciji ali kot neredna krvavitev izven menstrualnega ciklusa oziroma kot pomenopavzna krvavitev. Kasnejši simptomi so odvisni predvsem od načina širjenja bolezni (5).

Značilnost žensk, ki zbolijo za RMV je, da se večina od njih ne udeležuje rednih presejalnih pregledov v okviru programa ZORA. Več kot tretjina teh žensk opravi pregled šele takrat, ko se že pojavijo znaki bolezni (krvavitve, bolečine). Neodzivnice praviloma zbolijo za razširjeno ali razsejano obliko raka,

pri kateri je napoved izida boleznih slabša. Pri ženskah, ki se redno udeležujejo presejalnih pregledov, večinoma odkrijemo že predrakave spremembe ali pa raka v začetnem stadiju, ko je ozdravljiv s preprostim operativnim posegom. Ženska v takih primerih praviloma ohrani maternico in lahko še vedno zanosi. Predvidevamo, da gre za pričakovani učinek presejalnega programa, saj se ob večji pregledanosti populacije in počasne narave napredovanja boleznih predrakave spremembe odkrivajo in zdravijo še predno se razvije RMV (2).

Zgodovina BMV pri bolnicah z RMV, zbolelih leta 2012

V RZ na Onkološkem inštitutu je od leta 2003 evidentiranih preko 3 milijone izvidov BMV. Izvide BMV v RZ pošiljajo vsi citološki laboratoriji, ne glede na razlog odvzema.

Za ta prispevek smo pregledali zgodovino BMV pri bolnicah, pri katerih je bila, po podatkih Registra raka RS, bolezen odkrita v letu 2012. V tem letu je za RMV zbolelo 118 žensk (3).

Zanimalo nas je, koliko bolnic je imelo pred diagnosticirano boleznijo evidentirane izvide BMV. Glede na zgodovino BMV smo jih razdelili v tri skupine:

- presejalni status 0 (PS0): bolnice brez evidentiranih BMV pred postavitvijo diagnoze RMV,
- presejalni status 1 (PS1): bolnice z evidentiranimi BMV do 6 mesecev pred postavitvijo diagnoze RMV in
- presejalni status 2 (PS2): bolnice z evidentiranimi izvidi BMV v obdobju 6–42 mesecev pred postavitvijo diagnoze RMV.

Bolnice v skupini s presejalnim statusom 0 in 1 uvrščamo med neodzivnice programa ZORA, bolnice s presejalnim statusom 2 pa so redno hodile na ginekološke preglede z odvzemom BMV.

Tabela 1. Starostna struktura bolnic z RMV v letu 2012 glede na presejalni status.

Starostna skupina	Presejalni status (PS)			
	0	1	2	Skupaj
20–34	0	2	9	11
35–49	10	7	18	35
50–64	16	8	20	44
65+	21	2	5	28
Skupaj	47	19	52	118

Kot je prikazano v Tabeli 1, so mlajše bolnice z RMV redno opravljale ginekološke preglede z odvzemom BMV, v skupini neodzivnic, ki se pregledov niso udeleževale, pa je več starejših. Povprečna starost bolnic s PS0 je 63 let, s PS1 51,9 let, bolnic s PS2 pa 48,3 let.

Podobne rezultate nam kaže tudi triletna pregledanost ciljne skupine žensk. V zadnjem triletnem obdobju (2011–2014) pregledanost presega ciljnih 70 % v starostni skupini 20–49 let, pri starejših ženskah pa je pregledanost manjša od 70 % (6).

V Tabeli 2 so prikazane histološke vrste rakov bolnic z RMV v letu 2012. Ploščatocelični karcinom je najpogostejši v vseh treh skupinah.

Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije je 85–90 % vseh invazivnih RMV ploščatoceličnih, 10–15 % je adenokarcinomov. V Sloveniji je bil delež adenokarcinomov v obdobju 2001–2010 12 % (7). Ker je spremembe žleznih celic v brisu težko odkriti, se kljub presejanju incidenca adenokarcinoma ne manjša tako pomembno, kot ploščatoceličnega karcinoma.

Tabela 2. Histološka vrsta rakov glede na presejalni status pri bolnicah z RMV v letu 2012.

Histološka vrsta	Presejalni status (PS)			
	0	1	2	Skupaj
Ploščatocelični karcinom	37	17	35	89
Adenokarcinom	8	2	16	26
Drugi karcinomi	2	0	1	3
Skupaj	47	19	52	118

Adenokarcinom je v letu 2012 odkrit pri 22 % vseh bolnic z RMV, izmed bolnic, ki redno hodijo na preventivne preglede (PS2) je teh 30,8 %, kar kaže na to, da je to vrsto raka težko odkriti in se pojavlja pri mlajših ženskah.

V Tabeli 4 je prikazano število novih primerov RMV leta 2012 po kliničnem stadiju FIGO. Stadij opredeljuje razširjenost boleznih ob diagnozi. V spodnji preglednici je prikazana nova klasifikacija ginekoloških rakov mednarodnega združenja ginekologov in porodničarjev (FIGO) (8). Ti stadiji se še dodatno delijo glede na globino vraščanja v skupine A in B. Za našo obdelavo smo jih združili v stadij IA in IB ter stadij II in več.

Tabela 3. Nova klasifikacija ginekoloških rakov mednarodnega združenja ginekologov in porodničarjev (FIGO).

Stadij	Obrazložitev
Stadij I	karcinom, omejen na maternični vrat (širjenje na telo maternice se ne upošteva)
Stadij II	karcinom se širi zunaj maternice, toda ne do medenične stene ali do spodnje tretjine nožnice
Stadij III	tumor se širi do medenične stene in/ali vključuje spodnjo tretjino nožnice in/ali povzroča hidronefrozo ali nefunkcionalno ledvico
Stadij IV	karcinom, razširjen zunaj male medenice ali (z biopsijo dokazano) vraščanje v sluznico mehurja ali rektuma; samo bulozni edem ne dovoljuje klasifikacije v stadij IV

Tabela 4. FIGO stadij glede na presejalni status bolnic z RMV v letu 2012.

FIGO stadij	Presejalni status (PS)			
	0	1	2	Skupaj
IA	0	4	23	27
IB	8	5	23	36
II+	34	10	6	50
Neznan	5	0	0	5
Skupaj	47	19	52	118

Iz Tabele 4 je razvidno, da so bolnice, ki so se redno udeleževale ginekoloških pregledov z odvzemom BMV, zbolele za nižjim stadijem RMV (pri 88,5 % teh bolnic je bil ugotovljen stadij FIGO I), kot neodzivnice (le 17 % bolnic s stadijem FIGO I). Le 11,5 % bolnic, ki so redno opravljale ginekološke preglede, je imelo ob diagnozi stadij FIGO II in več, medtem ko je bilo med neodzivnicami takih kar 72,3 %.

Primeri bolnic z RMV v letu 2012 glede na presejalni status

Primer št. 1 (PS0): bolnica ni hodila na preglede in pred ugotovitvijo bolezni nima evidentiranega nobenega izvida BMV

Gospa B. L. je prejela dve vabili iz Registra ZORA, in sicer 28. 10. 2004 in 22. 6. 2006, na kateri se ni odzvala. Rodila je 3-krat, 1-krat je imela splav, zadnjo menstruacijo pri 55 letih. V glavnem je bila zdrava.

V februarju 2012 (v starosti 61 let) se je oglasila pri ginekologu zaradi krvavitev in bolečin v spodnjem delu trebuha in križu. Na ginekološki urgenci je bila narejena biopsija porcije, histološko potrjen ploščatocelični karcinom.

Narejena je bila limfadenektomija, ki je potrdila pozitivne bezgavke, tumor je preraščal steno mehurja, zato je bil opredeljen stadij bolezni 4A.

Zdravljena je bila z radiokemoterapijo in brahiterapijo.

V marcu 2013 je bolezen napredovala in bolnica je avgusta 2013 umrla.

Primer št. 2 (PS1): bolnica ima evidentiran en izvid BMV v obdobju manj kot 6 mesecev pred ugotovitvijo bolezni

Gospa V. C. je iz Registra ZORA prejela dve vabili (15. 3. 2007 in 30. 8. 2011) in se nanju odzvala. Bris leta 2007 je bil normalen. Naslednji pregled je opravila šele v letu 2012 (eno leto po prejemu vabila), ko je 2-krat opazila kri in svetel izcedek iz nožnice. Bris je pokazal ploščatocelični karcinom. Opravljena je bila biopsija in histerektomija, stadij bolezni 2A, torej še omejen – ni razširjen na bezgavke. Zdravljena je bila tudi s tele- in brahiradioterapijo.

Primer št. 3 (PS2): bolnica ima evidentiranih več izvidov BMV pred diagnozo RMV saj je redno hodila na ginekološke preglede

Gospa L. G. ni prejela iz registra ZORA nobenega vabila, saj je redno hodila na preglede z odvzemom BMV (leta 2005, 2006, 2008, 2009). Vsi izvidi so bili normalni. V letu 2011 je imela patološki izvid BMV, zato je bila opravljena biopsija porcije in v letu 2012 LLETZ, ki je potrdil ploščatocelični karcinom materničnega vratu. Ker rakave spremembe niso bile odstranjene v zdravo, je bila opravljena še rekonizacija, stadij bolezni 1A.

Gospa se še naprej redno kontrolira pri ginekologu, vsi brisi so normalni.

Zaključek

V 12 letih delovanja programa ZORA se je incidenca RMV razpolovila, triletna pregledanost pa je več kot 70 %. Iz podatkov Registra raka in Registra ZORA je razvidno, da je državni preventivni program lahko uspešen le ob zadostni odzivnosti ciljne populacije, upoštevanju strokovnih norm in smernic in seveda kakovostnega dela vseh sodelavcev programa.

Ženske, ki redno opravljajo preventivne ginekološke preglede, redkeje zbolijo za rakom materničnega vratu. Pri njih večinoma odkrijejo že predrakave spremembe ali raka v začetnem stadiju, ko je ozdravljiv s preprostim operativnim posegom. Ženska v takih primerih praviloma ohrani maternico in lahko še vedno zanosi.

Kljub temu v Sloveniji ostaja skupina žensk, ki se ne odziva na aktivno vabljenje k udeležbi v program

ZORA. Te ženske za državni program predstavljajo izziv, saj bo treba za njih najti primeren način za spodbudo k aktivni udeležbi v program. Mogoče bo to presejanje na nov način s testom HPV, ki si ga bo ženska sama opravila doma. To možnost trenutno preverjamo z epidemiološko raziskavo v celjski in mariborski regiji.

Literatura

1. Objavljeni in še neobjavljeni podatki Registra ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana.
2. Primic Žakelj M, Ivanuš U. Pregled dela in novosti v DP ZORA – 2013/2014. In Ivanuš U, Primic Žakelj M, editors. 5.izobraževalni dan programa ZORA. Zbornik; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana, 2014.
3. Objavljeni in še neobjavljeni podatki Registra raka RS, Onkološki inštitut Ljubljana.
4. ZORA. Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (internet). Onkološki inštitut Ljubljana. Dosegljivo na: <http://zora.onko-i.si>
5. Uršič Vrščaj M, Baškovič M. Tumorji rodil. In Novaković S, Hočevar M, Jezeršek Novaković B, Strojani P, Žgajnar J, editors. Onkologija: raziskovanje, diagnostika in zdravljenje raka; Ljubljana, 2009.
6. Primic Žakelj M., Ivanuš U. Presejanje za raka materničnega vratu: Program ZORA. In Primic Žakelj M editor. Seminar in memoriam dr. Dušan Reje; Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2015.
7. Snoj V, Pogačnik A. Adenokarcinom materničnega vratu. In Ivanuš U, Primic Žakelj M, Florjančič M, Kuster M, editors. 3.izobraževalni dan programa ZORA. Zbornik; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana, 2012.
8. Takač I, Fokter N. Nova klasifikacija ginekoloških rakov mednarodnega združenja ginekologov in porodničarjev FIGO. Zdrav. Vest. 2011, 80 233–9.

Vloga zdravstvene nege pri obravnavi pacientk z operativnimi posegi predrakavih sprememb materničnega vratu

Danijela Pušnik

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

Povzetek

Predrakave spremembe materničnega vratu so lahko ob rednih obiskih pri ginekologu in nadaljnjih strokovnih obravnavah odkrite še preden prerastejo v raka materničnega vratu. Možno jih je operativno odstraniti. V prispevku so opisane aktivnosti zdravstvene nege v predoperativnem in pooperativnem obdobju tako v specialistični ambulantni kot hospitalni dejavnosti. Predstavljen je postopek standarda aktivnosti zdravstvene nege pri operativnem posegu predrakavih sprememb materničnega vratu v UKC Maribor. Ob odpustu iz bolnišnice je poudarek na zdravstveno vzgojnem delu medicinske sestre.

Ključne besede: predrakave spremembe materničnega vratu, operativni poseg, predoperativna zdravstvena nega, pooperativna zdravstvena nega, zdravstvena vzgoja

Uvod

Rak materničnega vratu je eden od rakov, ki ga že mnogo let preprečujemo oziroma odkrivamo v zgodnji fazi. Breme raka materničnega vratu je pomemben kazalnik kakovosti. Začetki v Sloveniji segajo v 60. leta, takrat smo pričeli z rednimi odvzemi brisov materničnega vratu (BMV) na ginekoloških pregledih. Incidenca invazivnega raka materničnega vratu se je iz 28,8/100.000 v letu 1961 zmanjšala na 16,1/100.000 v letu 1982 (1). Z rednim spremljanjem se je po nekaj letih izkazalo, da je število obolelih spet poraslo, vzrok pa so bili neredni obiski več kot polovice žensk pri ginekologu (2). Uveden je bil Državni program ZORA, ki ga poznamo tako zdravstveni delavci kakor pacientke, s ciljem odkriti zgodnje predrakave spremembe materničnega vratu.

Razvoj raka materničnega vratu poteka počasi: od prvih predrakavih sprememb v različnih stopnjah glede na izraženost neoplastičnih sprememb pa do nastanka invazivnega raka materničnega vratu traja od 6 do 10 let, v redkih primerih je to obdobje krajše od 3 let (3).

Skozi zgodovino se je spreminjalo tudi zdravljenje predrakavih sprememb. Histerektomija predstavlja danes metodo čezmernega zdravljenja, če niso prisotni še nekateri drugi dejavniki. Prav tako izgublja na pomenu še pred leti zelo uveljavljena klasična konizacija, predvsem zaradi enakih rezultatov kot pri izvedenih manj invazivnih oblikah zdravljenja (4). Današnja doktrina postopkov in zdravljenja je opredeljena v Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega

vratu (5), kjer so jasno postavljeni algoritmi zdravljenja glede na stopnjo sprememb celic in starost pacientk. Smernice priporočajo tudi sledenje po zaključenem zdravljenju predrakavih sprememb.

Sodobno kirurško zdravljenje zahteva hitro obravnavo pacientk, čemur se je morala prilagoditi tudi zdravstvena nega (ZN). Pridobiti smo morali ustrezna nova znanja na področju obravnave predrakavih sprememb materničnega vratu na vseh nivojih zdravstvenega varstva ter spremeniti in prilagoditi standarde aktivnosti ZN. Pomembno vlogo pri tem imajo strokovna združenja zdravstvene in babiške nege ter zdravstveni zavodi, ki v skladu s politiko učee organizacije skrbijo za strokovno čim bolj usposobljen kader.

Vloga ZN v ambulantni dejavnosti

Medicinska sestra v dispanzerjih za ženske izvaja zdravstveno vzgojno delo, med katere spada tudi:

- informiranje o pomenu in namenu rednih preventivnih ginekoloških pregledih z odvzemi BMV,
- informiranje o dejavnih tveganja za nastanek raka materničnega vratu,
- posredovanje informacij o Državnem programu ZORA,
- priprava promocijskih gradiv in obveščanje pacientk (6).

Prav tako vodi evidenco izvidov BMV, ureja pacientkino dokumentacijo ter spremlja statistične podatke, pošilja vabila neodzivnicam ali pacientkam za kontrolne preglede.

Kadar prejme pacientka napotnico za obravnavo v kolposkopski ambulanti, ji po pogovoru z zdravnikom ponovno razloži namen in potek pregleda, ji pomaga v primeru prisotnega strahu zaradi neznanega nadaljnjega poteka diagnosticiranja in zdravljenja ter svetuje ali pomaga pri naročanju v specialistično ambulanto.

Medicinska sestra v centru za naročanje naroči pacientko v skladu s Pravilnikom o vodenju čakalnih seznamov ter pristojnostmi na napotnici na pregled v kolposkopski ambulanti. Upošteva tudi menstrualni cikel.

V ambulanti sodeluje pri kolposkopskem pregledu in pri morebitnih odvzemih brisov za citološko preiskavo in HPV ali pri odščipih tkiv za histološko preiskavo. Poznati mora smernice in algoritme obravnav pri posameznih stopnjah predrakavih sprememb materničnega vratu, saj lahko le tako poteka delo nemoteno in brez zastoja. Odgovorna je za vodenje izvidov diagnostičnih postopkov in posegov ter ostale pacientkine zdravstvene dokumentacije. Kadar je pri pacientki predviden operativni poseg, mora znati pacientki razložiti postopke pred sprejemom na poseg. Izroči ji vso potrebno dokumentacijo za pripravo doma ter obvestilo, da bo za poseg obveščena po telefonu. Pacientkam, ki še imajo menstruacijo, izroči telefonsko številko oddelka, kamor sporočijo prvi dan menstruacije, v primeru da ne bodo uvrščene na poseg takoj. Že v kolposkopski ambulanti pred posegom je pacientko potrebno seznaniti z nadaljnjimi spremljanji v ambulanti po zaključenem zdravljenju.

Vloga ZN ob operativnem zdravljenju predrakavih sprememb

V UKC Maribor izvajamo vse operativne posege (v lokalni ali splošni anesteziji) pri predrakavih spremembah materničnega vratu na oddelku. Aktivnosti izvajamo po protokolu priprav na operativni poseg ter po standardu aktivnosti ZN pri pacientkah, pri katerih bo izveden operativni poseg zaradi predrakavih sprememb materničnega vratu. Dokumenti so del sistema kakovosti v UKC Maribor. Pacientko obvestimo o datumu teden dni pred posegom. Aktivnosti ZN izvajamo po procesni metodi dela.

Ugotavljanje potreb po ZN

Zbiranje informacij

Sprejem: Sprejem pacientke na oddelk je planiran dan pred posegom ali na dan operativnega posega v dopoldanskem času (pacientka dobi uro za sprejem), razen v primeru, ko ima pacientka operativni

poseg v lokalni anesteziji. Takrat pride pacientka isti dan za sprejem. Vse potrebno za sprejem se uredi v kolposkopski ambulanti, na dan sprejema se opravi samo administrativni sprejem.

Podatki kontinuirane ZN: seznanimo se z morebitnimi posebnostmi prejšnjih hospitalizacij.

Pregled dokumentacije:

- medicinske: pregledamo napotnico za bolnišnično zdravljenje, popis bolezni, temperaturni list, izpolnjena in podpisana soglasja za zdravljenje, izpolnjen vprašalnik za anestezijo ter izvide, ki jih je pacientka že prinesla s seboj (kolposkopski karton, izvidi laboratorijskih preiskav),
- negovalne: pregledamo že obstoječo negovalno dokumentacijo morebitnih predhodnih hospitalizacij, list kontinuirane ZN.

Pregled in opazovanje (merjenje): Ugotavljamo zdravstveno stanje pacientke po 14 osnovnih življenjskih aktivnostih Virginie Henderson, celovito opazujemo pacientke (počutje, razpoloženje, obnašanje - prisotnost strahu, bolečine), izvajamo meritve vitalnih funkcij, telesne višine in teže.

Pogovor: Pacientko sprašujemo o podatkih, ki se nanašajo na bolezenski proces (bolečina, vaginalni izcedek, krvavitev), o podatkih spremljajočih boleznih, zdravilih, alergijah, psihični in fizični pripravljenosti na operativni poseg in sposobnosti samooskrbe.

Zbrane podatke dokumentiramo v sprejemno negovalno dokumentacijo in analiziramo.

Na podlagi dobljenih podatkov oblikujemo oziroma izberemo negovalne diagnoze in jih rangiramo. So osnova za izdelavo načrta ZN:

- strah pred operativnim posegom in njegovim izidom,
- pomanjkanje znanja o pripravi na op. poseg,
- pomanjkanje znanja o poteku op. posega,
- pomanjkanje znanja o negi in rehabilitaciji po op. posegu.
- strah pred bolečino,
- zaskrbljenost,
- spremenjen odnos do telesne podobe,
- motnje v ritmu spanja,
- nemoč,
- nezmožnost orientacije na oddelku
- spolnost – spremenjena funkcija,
- zvišana možnost poškodb,
- zvišana možnost okužb (7).

Opredelimo negovalne cilje:

- pacientka bo seznanjena o pripravi na op. poseg in o poteku op. posega,
- pacientka bo seznanjena o negi in rehabilitaciji po op. posegu,
- bolečina bo minimalna,
- pacientka bo pomirjena,
- pacientka bo sprejela samo sebe po op. posegu,
- pacientki bo zagotovljeno nekaj urno nemoteno spanje,
- pacientka bo aktivno sodelovala,
- pacientka se bo znala orientirati v novem okolju,
- pacientka bo sprejela informacije o spolnosti po op. posegu
- do poškodb ne bo prišlo,
- do okužbe ne bo prišlo.

Izvedba aktivnosti ZN

Na voziček za izvedbo negovalnih intervencij pripravimo:

- razkužilo za roke,
- material za merjenje vitalnih funkcij,
- material za odvzem krvi za laboratorij in napotnice, v primeru, da pacientka ni opravila preiskav ambulantno,
- aceton in vata za odstranitev laka na nohtih,
- pripomočke za pripravo operativnega polja po standardu aktivnosti ZN,
- pripomočke za osebno higieno po potrebi,
- posodico za zobno protezo po potrebi,
- operacijsko perilo,
- identifikacijski trak,
- zdravstveno dokumentacijo – klinična pot.

Psihična priprava:

- pacientko seznanimo s cilji in namenom aktivnosti ZN,
- jo pomirimo in motiviramo za sodelovanje,
- pri izvedbi upoštevamo sprejemljive in opravilne želje pacientke.

Fizična priprava:

- zaščitimo pacientkina oblačila in lastnino,
- odstranimo nakit, proteze in druge pripomočke,
- namestimo jo v ustrezen položaj, ki ga zahteva aktivnost ZN.

Aktivnosti izvajamo ob dosledni osebni pripravi ter v prostoru, kjer je zagotovljena ustrežna temperatura ter diskretnost.

Aktivnosti ZN dan pred posegom v splošni anesteziji:

- izmerimo vitalne funkcije, težo, višino ter pripravimo dokumentacijo za anesteziologa,
- pripravimo operativno polje po protokolu priprav na operativne posege na Oddelku za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk,
- pacientko seznanimo s prehranskim režimom – lahka hrana, pitje veliko tekočine, tešča od polnoči,
- pacientko seznanimo ali pa ji pomagamo pri higieni oskrbi za operativni poseg, (umivanje, odstranitev nakita, ličil...).

Aktivnosti na dan operativnega posega v splošni anesteziji:

- izvedemo higieni oskrbo pacientke in posteljne enote (umivanje, prestiljanje),
- pacientki damo predpisano premedikacijo (ko pokliče operacijska medicinska sestra oz. eno uro pred operativnim posegom), ob tem pacientko opozorimo, da ne vstaja sama ampak le ob pomoči medicinske sestre (nastavitev zvonca v bližino pacientke),
- preverimo, ali je tešča,
- pacientki pomagamo preobleči v op. srajco,
- prosimo jo, da si odstrani protezo in jo hranimo v posodo za preteze,
- pacientko z vso njeno zdravstveno dokumentacijo odpeljemo s posteljo v operacijski blok, ustno in pisno jo predamo operacijski medicinski sestri.

Aktivnosti po posegu:

- po operativnem posegu je pacientka 90 min oz. do stabilnih vitalnih funkcij na opazovanju v prebujevalnici, na monitorju spremljamo pulz, Sa O₂, krvni tlak in dihanje, spremljamo krvavitve.

Posebности ZN na oddelku:

- Pacientko opozorimo, da bo prvič vstala ob pomoči medicinske sestre,
- klicno napravo ji namestimo v doseg rok,
- kontroliramo krvavitve ob obhodih po bolniški sobi,
- apliciramo predpisano protibolečinsko terapijo,
- pomagamo pri toaleti,
- ponudimo ji tekočino in obrok,
- svetujemo ji, kako si odstrani vaginalni tampon,
- o vsaki spremembi ali poslabšanju pacientkinega zdravstvenega stanja obvestimo zdravnika,
- pacientko pripravimo na odpust in izvedemo odpust po navodilu »Odpust pacienta iz bolni-

šnice,« podamo še ustna navodila, ki so sicer že zapisana v odpustnici.

Aktivnosti ZN pri posegu v lokalni anesteziji:

- pacientko preoblečemo,
- izmerimo vitalne funkcije,
- preverimo higiensko urejenost pacientke
- pregledamo sprejemno dokumentacijo ter izpolnimo negovalno dokumentacijo,
- pacientko z zdravstveno dokumentacijo pospremimo v operacijski blok, ustno in pisno jo predamo operacijski medicinski sestri, ki ima pomembno vlogo, da zagotavlja pacientki udobno psihofizično mikroklimo z ustreznim pogovarjanjem in nebesedno komunikacijo v času izvajanja posega.

Po operativnem posegu pacientko takoj sprejmemo na oddelek,

- opozorimo jo, da naj počiva nekaj časa,
- kontroliramo krvavitev,
- po potrebi apliciramo predpisano protibolečinsko terapijo,
- pacientki pomagamo pri osnovnih življenjskih aktivnostih, če je potrebno,
- o vsaki spremembi ali poslabšanju pacientkinega zdravstvena stanja obvestimo zdravnika,
- sodelujemo pri odpustu pacientke po popolnanski viziti,
- pacientki damo ustrezna navodila za doma.

V zadnjem obdobju pridejo za sprejem na dan operativnega posega tudi pacientke, pri katerih bo izveden poseg v splošni anesteziji. Tudi odpuščene so isti dan. To zahteva hitrejšo organizacijo dela na oddelku.

Vrednotenje ZN:

- ugotovimo ali smo z rezultati negovalnih intervencij dosegli zastavljene cilje,
- vrednotimo tudi potek dogodkov.

Dokumentiranje, poročanje:

- izvedbe negovalnih intervencij zabeležimo v pacientkino dokumentacijo (medicinsko, negovalno),
- o vsaki spremembi ali poslabšanju pacientkinega zdravstvenega stanja obvestimo zdravnika.

Zagotavljanje kontinuirane ZN

Kakovostno in neprekinjeno ZN zagotavljamo z ustno predajo informacij in z doslednim izpolnjevanjem vseh dogovorjenih obrazcev ZN:

- iz ene delovne izmene v drugo,
- pri premestitvi pacientke iz oddelka na oddelek,
- pri premestitvi pacientke v drugo institucijo.

Vloga ZN po zaključenem zdravljenju

Po zaključenem zdravljenju je pomembno, da pacientko spremljamo po smernicah. Pred odhodom iz bolnišnice jo seznanimo s terminom kontrole v ambulanti, seznanimo jo tudi z navodili o zdravem načinu življenja po posegu pa tudi v daljšem življenjskem obdobju. **Navodila ob odpustu** so zabeležena že v odpustnem pismu, medicinska sestra pa pacientke ob odpustu z njimi ponovno seznaniti ter jim odgovori na morebitna dodatna vprašanja:

- navodilo za odstranitev vaginalnega tampona (zvečer ali naslednje jutro),
- svetovanje glede spolnih odnosov, uporabe tamponov in kopanja v stoječih vodah v času prisotnega izcedka iz nožnice,
- nasvet glede jemanja protibolečinskih zdravil in drugih predpisanih zdravil,
- priporočilo za kontrolni pregled pri izbranem ginekologu ter morebiti v kolposkopski ambulanti,
- nasvet, kam v primeru poslabšanja zdravstvenega stanja,
- zapisano imajo tudi telefonsko številko in uro dostopnosti ter elektronski naslov, kjer lahko prejmejo dodatne informacije.

Zaključek

Vsi postopki ne tečejo vedno kot po maslu. Prav je, da o težavah, neskladnostih spregovorimo in timsko iščemo najboljše rešitve. Pacientke različno sprejemajo in doživljajo resnost obolenja ter posega. Zgodi se, da poseg večkrat zaporedoma zaradi drugih obveznosti prelagajo (predvsem mlajše pacientke), kar pa lahko vpliva na obsežnost obolenja. Zato je prav, da so že v času obravnave v kolposkopski ambulanti seznanjene z resnostjo obolenja in zdravljenja. Na oddelku pa moramo zavzeto voditi čakalne sezname za operativne posege. Ustrezno izobražena medicinska sestra bo vedno znala izvajati aktivnosti v skladu z novostmi in bo pacientki v veliko oporo. Pri delu bo kompetentna in odgovorna.

Literatura

1. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Kovačič J, Kralj B, Možina A. Priporočila za odkrivanje, zdravljenje in nadzor bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu. - 1. izdaja – Ljubljana: Zdravniška zbornica Slovenije, 2000.

2. Možina A, Uršič Vrščaj M, Rakar S, Bokal Vrtačnik E, Takač I. Kazalniki kakovosti in standardi na področju odkrivanja in zdravljenja prekancerov materničnega vratu. *Zdrav Vestn* 2003; 72: supl. II: 49–53.
3. Možina A. Zgodnja detekcija raka materničnega vratu, kolposkopski tečaj. Zbornik predavanj. Ljubljana: SPS Ginekološka klinika Ljubljana, 2002.
4. Lomšek M, Rakar S, Kobal B. Zdravljenje prekancerov materničnega vratu: analiza podatkov zdravljenih bolnic na ginekološki kliniki v obdobju 1996 – 2000. *Zdrav Vestn* 2003; 72: supl. II: 147–50. Uršič-Vrščaj M, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2011.
5. Oblonšek M. Zdravstveno vzgojni vidik Državnega programa zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu [mag. delo]. Maribor: Fakulteta za zdravstvene vede; 2011.
6. Gordon M. Negovalne diagnoze: priročnik. Maribor: Rogina d.o.o., 2003.

Izkušnje z naročanjem pacientk na preventivne preglede

Polonca Abunar, Valentina Vajović

ZD Novo mesto, Dispanzer za ženske, Kandijska cesta 4, Novo mesto

Povzetek

Državni program ZORA ima namen zmanjšati obolevnost in umrljivost za rakom materničnega vratu v Sloveniji. V Zdravstvenem domu Novo mesto sodelujemo v programu od leta 2003. Cilj je vsaj 70 % triletna pregledanost žensk v starosti od 20–64 let. Naš cilj je, da se čim več žensk odzove na vabila na preventivne preglede, zato jim skušamo program čim bolj približati in jim omogočiti čim lažje naročanje. Poseben problem predstavlja romska populacija, kjer je še vedno preveliko število žensk, ki nimajo izbranega osebne ginekologa in ne hodijo na ginekološke preglede.

Ključne besede: bris materničnega vratu, sistem naročanja, komunikacija, romska problematika

Uvod

V prispevku je opisan način izvajanja Državnega programa ZORA v Zdravstvenem domu Novo mesto. V našem dispanzerju imamo opredeljene ženske dolenske regije in Bele Krajine. Precej opredeljenih pacientk prihaja tudi iz drugih regij Slovenije. Na našem območju imamo tudi številčno močno romsko populacijo, katere večina biva v neprimeren življenjskih razmerah, ki neposredno zvišujejo izpostavljenost tveganja za njihovo zdravje.

V dispanzerju za ženske v Zdravstvenem domu Novo mesto imamo štiri ginekološke ambulante. Delo opravljajo štiri ginekologinje. Zaposlene imamo štiri srednje medicinske sestre in dve diplomirani medicinski sestri. Skupno imamo opredeljenih preko 20.000 pacientk, od tega pacientk v starosti od 20–64 let preko 16.000.

Pomen komunikacije med zdravstvenim osebjem in ženskami

V našem dispanzerju opredeljujemo dekleta od 15. leta starosti dalje. Največ mladostnic pride prvič h ginekologu zaradi želje po kontracepciji, prihajajo pa tudi zaradi težav glede menstrualnega ciklusa, bolečih spolnih odnosov, ponavljajočih vnetij nožnice, neželene nosečnosti; imamo nekaj primerov nosečnic med Romkami starimi od 14–18 let.

Pri delu z mladostnicami še posebej pazimo, da ravnamo zgledno, s prijazno besedo, brez obsojanja. Pogovarjamo se spoštljivo (v našem dispanzerju vse mladostnice vikamo), gradimo enakopraven odnos. Zavedamo se, da gre za občutljivo skupino populacije, da je za to obdobje značilno tvegano vedenje in pomanjkljivo znanje, zato je nujen profesionalen in empatičen odnos tako medicinske sestre

kot zdravnika. Medicinske sestre jim z zdravstveno vzgojnim svetovanjem posredujemo informacije za varno, odgovorno spolnost. Naš cilj je, da nam mladostnice zaupajo, da se pri nas počutijo varne in da vedo, da se lahko kadarkoli obrnejo na nas.

Nasploh je pri delu v dispanzerju za ženske pomembna ustrezna komunikacija med medicinsko sestro in pacientko. Mladim ženskam je pred prvim ginekološkim pregledom potrebno razložiti potek in način pregleda. Pogosto jim je ob prvem pregledu neprijetno. Medicinske sestre delujemo pomirjujoče, omogočimo jim zasebnost, razložimo jim tudi, kako jih bomo obvestili o izvidu in nadaljnjih pregledih.

Organizirani presejalni programi, kar je tudi DP ZORA, so z vidika komunikacije poseben primer, saj zdravstveni delavci ponujamo zdravstvene storitve navidezno zdravi populaciji in skušamo posameznike prepričati, da se udeležijo preventivnega pregleda. Številne raziskave so potrdile, da je način komuniciranja enako pomemben kot sama vsebina sporočanja in da vpliva na to, kako ženske upoštevajo priporočila glede presejanja. Zato je natančno, razumljivo in celostno informiranje žensk o bolezni, tveganjih za nastanek bolezni in presejalnem programu nujno (1).

Izvajanje programa ZORA

V Državni program Zora smo se vključili leta 2003. Cilj programa je doseči, da bo vsaj 70 % žensk v starosti od 20–64 let enkrat v treh letih opravilo ginekološki pregled in odvzem brisa materničnega vratu (BMV) za citološki pregled.

S programom ZORA dekleta seznanimo že ob prvem obisku. Razložimo jim pomen programa in

povemo, da jim prvi preventivni BMV pripada, ko dopolnijo 20 let, v primeru težav pa ginekologinja bris odvzame tudi prej.

V našem dispanzerju letno odvezamemo približno 5.000 preventivnih BMV, v skladu s Smernicami za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami, sprejetimi leta 2011. Podatki plansko analitske službe Zdravstvenega doma Novo mesto kažejo na dobro realizacijo preventivnega programa (2). Od skupnega števila odvzetih BMV je večji del preventivnih brisov odvzetih ženskam, ki se same naročijo na preventivni pregled po telefonu, osebno ali preko elektronskega naročanja.

Tabela 1. Število odvzetih preventivnih BMV, Zdravstveni dom Novo mesto.

Leto	ZZS šifra K1012 (preventivni BMV)		
	plan (št.)	realizacija (št.)	realizacija/plan (%)
2008	5.258	5.189	98,69
2009	5.390	4.520	83,86
2010	5.463	4.833	88,47
2011	5.478	4.684	85,51
2012	5.635	4.451	78,99
2013	5.234	4.737	90,50
2014	5.301	4.746	89,53

Vse ženske, ki jemljejo kontracepcijo, sproti opozarjamo na predviden termin naslednjega pregleda. Vsaka ženska, ki ni prepričana, kdaj mora na naslednji ginekološki pregled, nas lahko kadarkoli v ordinacijskem času ambulante pokliče in preveri predviden termin pregleda. Ker se medicinska sestra v ordinacijskem času ambulante zaradi dela ne more oglasiti na vsak telefonski klic, smo v Zdravstvenem domu Novo mesto marca 2013 uvedli elektronsko naročanje. Vsako pacientko, ki pride v naše ambulante, seznanimo z možnostjo naročanja na preglede preko elektronskega naročanja. Pacientke, predvsem mlajše, so ta način naročanja zelo lepo sprejele, se ga pa lepo poslužujejo že tudi starejše pacientke.

Vsakodnevno medicinske sestre spremljamo elektronsko pošto. Ko nam dopušča čas, največkrat na koncu ordinacijskega časa, vsako pacientko, ki nam piše preko elektronske pošte, pokličemo in se dogovorimo za ustrezen termin pregleda. Pri naročanju skušamo ustreči njihovim željam glede termina pregleda. Povprečno vsaka naša ambulanta prejme 3–5 elektronskih sporočil dnevno. Seveda se še vedno, če je le mogoče, oglasimo na telefonski klic. Pritožb glede naročanja praktično nimamo.

Obveščanje pacientk o oceni BMV

Vsaki ženski, ki pri nas opravi BMV razložimo, na kakšen način obveščamo o izvidu BMV. Vsako pacientko opozorimo, naj se drži naših priporočil in navodil glede naslednjega ginekološkega pregleda.

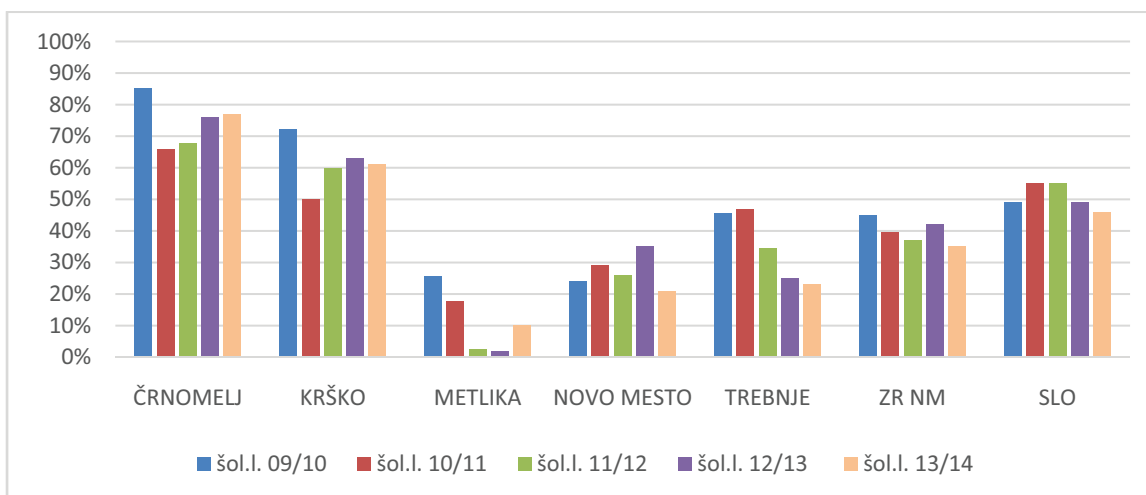
Ženskam s patološko ocenjenim BMV pošljemo obvestilo o izvidu s predvidenim terminom ponovnega pregleda. Ženske s patološkim izvidom BMV, ki jih moramo po smernicah napotiti na nadaljnjo obravnavo v kolposkopsko ambulanto, pokličemo po telefonu in jih prosimo, da se čimprej oglašijo pri nas, da jim razložimo potek nadaljnje obravnave.

Ženskam z negativnim izvidom BMV, ki imajo naslednjo kontrolo čez tri leta, obvestil ne pošiljamo. Pacientkam povemo, da v kolikor obvestila o odvzemu BMV ne prejmejo, to pomeni, da imajo kontrolo čez tri leta, saj je njihov BMV ocenjen kot negativen. Če se ženska kljub temu želi prepričati o izvidu brisa, nas lahko pokliče v ambulanto.

Ženskam s patološkim BMV, ki ne pridejo na pregled, kot jim je naročeno, pošljemo vabila s priporočeno pošto, kjer navedemo datum in uro pregleda. Če se dvakrat ne odzovejo na vabilo, se povežemo s patronažno službo. Patronažna medicinska sestra obišče pacientko na domu, jo pozove, da se naroči na ginekološki pregled in ji hkrati tudi razloži pomen zgodnjega odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb na materničnem vratu.

Vabila na preventivne ginekološke preglede z odvzemom BMV pošiljamo mesečno, glede na izpise iz računalnika. Neprecenljivo pomoč nam predstavlja centralni informacijsko-komunikacijski center na Onkološkem inštitutu Ljubljana (Register ZORA), ki nam pomaga identificirati tiste ženske, ki že več kot štiri leta niso imele odvzetega BMV, a bi ga po ginekoloških smernicah v sklopu DP ZORA morale imeti, kot tudi ženske, ki po patološkem brisu in priporočilu citologa niso opravile kontrolnega pregleda.

Ženski, ki ji pošljemo vabilo na preventivni ginekološki pregled z odvzemom BMV prvič, pošljemo vabilo Zora in priložimo knjižico ZORA. V vabilu navedemo datum in uro pregleda, navedemo pa tudi telefonsko številko ambulante, tako da, v kolikor jim določeni termin ne ustreza, pokličejo in se dogovorimo za drug datum. V kolikor se na to vabilo ne odzovejo, jim vabilo ponovno pošljemo s priporočeno pošiljko. Če odziva še vedno ni, se tudi tokrat obrnemo na patronažno službo. Nekatere ženske, ki že četrto leto niso prišle na odvzem BMV in se na naša vabila ne odzivajo, se odzovejo



Slika 1. Precepljenost deklic proti HPV, dolenska regija (3).

na centralno vabilo, poslano iz koordinacijskega centra DP ZORA. Trudimo se, da jih na ginekološki pregled z odvzemom BMV naročimo v roku enega meseca.

Odziv na vabila, ki jih pošiljamo iz našega dispanzerja je zadovoljiv. 64 % žensk se odzove na prvo vabilo ZORA in pridejo na datum, kot ga določimo v vabilu. 12 % žensk nas pokliče in se dogovorimo za datum, ki jim odgovarja. Od pacientk, ki jim pošljemo vabilo s priporočeno pošto, se jih odzove 74 %. Pacientke, ki se ne odzovejo na vabilo s priporočeno pošto, obiše patronažna medicinska sestra. Po obisku patronažne medicinske sestre se jih 96 % naroči na ginekološki pregled.

Cepljenje proti okužbi s humanimi papilomavirusi (HPV)

V okviru primarne preventive se v Sloveniji od leta 2009 nudi brezplačno cepljenje proti okužbi z visokorizičnimi genotipi HPV deklicam v šestem in osmem razredu osnovne šole.

Medicinske sestre v okviru zdravstveno vzgojnega svetovanja mladostnico opozorimo na glavne dejavnike tveganja za okužbo s HPV in sicer:

- začetek spolnih odnosov v zgodnjih najstniških letih,
- pogostejše menjavanje spolnih partnerjev,
- neuporaba kondoma.

Po podatkih Nacionalnega inštituta za javno zdravje – OE Novo mesto precepljenost deklic naše regije za obdobje zadnjih petih let ne presega 40 % (3).

Kljub dobri dostopnosti cepljenja je precepljenost deklic majhna. Slab odziv na cepljenje je verjetno posledica nezaupanja in pomanjkljivega znanja o

značilnostih okužbe s HPV in njeni povezavi z nastankom raka na materničnem vratu ali dvoma o varnosti in učinkovitosti novih s HPV povezanih tehnologij (4).

Ginekološke ambulante in ambulante šolske medicine si bomo skupaj morale še naprej vztrajno prizadevati za boljšo osveščenost staršev in deklet in na ta način prispevati k večji precepljenosti.

Sodelovanje za zdravje Romov – program Soro

Poseben izziv na našem področju predstavlja romska populacija.

V občini Novo mesto imamo sedem romskih naselij, v katerih živi približno 900 Romov. Večina jih biva v neprimernih življenjskih razmerah, ki neposredno zvišujejo tveganje za njihovo zdravje. Na njihov slabši zdravstveni položaj vplivajo tudi obstoječe socialne in ekonomske razmere, neizobraženost, brezposelnost ter dejavniki, povezani z nezdravim življenjskim slogom prebivalcev.

Zdravstveni dom Novo mesto je pridružen partner Norveškega finančnega mehanizma 2009–2014 za izvedbo projekta Sodelovanje za zdravje Romov. K projektu je pristopila tudi Občina Kočevje. Z razvojem preventivnih programov se bo romska populacija na področju Občine Kočevje in Mestne občine Novo mesto seznanila o dejavnih tveganjih za zdravje in se aktivno vključevala v preventivne oblike zdravstvenega varstva. Na ta način želimo prispevati k zmanjševanju razlik v zdravju med romsko in splošno populacijo.

Z izvajanjem projekta smo pričeli februarja 2015, zaključili pa ga bomo aprila 2016. Za izvajanje projekta sta zadolženi diplomirana medicinska sestra in zdravnica šolske medicine. Maja 2015 sta začeli

obiskovati romske družine na domu. Za obiske se dogovorita s predstavnico romske skupnosti.

Romi se na projekt dobro odzivajo, veseli so obiska zdravstvenega osebja v njihovi skupnosti in so pripravljeni na sodelovanje. Ob obisku družina dobi vprašalnik o dejavnih tveganja. Glede na izpolnjen vprašalnik, se določi dejavnike tveganja in načrtuje ukrepe. Iz vprašalnika, ki je namenjen ženski, je razvidno ali ima izbranega osebne ginekologa in ali hodi na redne preventivne ginekološke preglede.

Cilji projekta:

- Izboljšati komunikacijo javnih delavcev, ki delajo z Romi.
- Povečati informiranost in osveščenost romske populacije na področju zdravja (preventiva, higiena, prehrana, gibanje).
- Povečati udeležbo pri programih preventivne zdravstvene oskrbe med Romi vključno s povečano precepljenostjo romskih otrok.
- Zvišanje števila Romov z izbranim zdravnikom, zobozdravnikom, ginekologom, pediatrom in zmanjševanje vrst v dežurni ambulanti.
- Uskladiti in povečati medinstitucionalno sodelovanje in sodelovanje z nevladnimi organizacijami.
- Umestiti financiranje mobilne zdravstvene službe v romskih naseljih in trajnost dela romskega koordinatorja (5).

Zaključek

Vključitev v državni presejalni program ZORA je vsekakor olajšalo delo ginekološkim ambulantam, omogoča boljšo preglednost in sistematičnost dela. Da presejalni program resnično dobro deluje, pa nedvomno kažejo podatki zadnjih dvanajstih let, ko se incidenca RMV vztrajno manjša (6).

Hiter napredek sodobne informacijske tehnologije je bolnikom omogočil, da na enostaven način dostopajo do številnih zdravstvenih informacij ter s tem do večje osveščenosti. Skladno s tem tudi od zdravstvenega osebja pričakujejo dobro osveščenost in veliko strokovnega znanja. To znanje je potrebno bolnikom posredovati na ustrezen način, s korektnim odnosom in dobro komunikacijo. Na ta način vzpostavimo medsebojno zaupanje, spodbudimo bolnikovo sodelovanje in vplivamo na končni uspeh zdravljenja (1).

Za uspešno opravljanje našega dela je potrebno tudi redno izobraževanje in seznanjanje zdravstvenega osebja z novostmi na svojem strokovnem področju.

Literatura

1. Duratović A. Pomen komunikacije v odnosu med zdravstvenim osebjem in ženskami v državnem presejalnem programu Zora. 4. izobraževalni dan programa Zora. Zbornik; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2013.
2. Arhiv plansko analitske službe Zdravstvenega doma Novo mesto.
3. Statistični podatki Nacionalnega inštituta za javno zdravje, OE Novo mesto.
4. Ivanuš U. Uporaba triažnega testa HPV v programu ZORA v letu 2012. 4. izobraževalni dan programa Zora. Zbornik; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2013.
5. Spletna stran Zdravstvenega doma Novo mesto: <http://www.zd-nm.si> PROJEKT SORO.
6. Spletna stran DP ZORA: <http://zora.onko-i.si/>

Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes

Članek: Elfström KM, Arnheim-Dahlström L, von Karsa L, Dillner J. Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes. *Eur J Cancer*. 2015; 51(8): 950–68.

Abstract

Background: Cervical screening programmes have reduced cervical cancer incidence and mortality but the level of success is highly variable between countries. Organisation of programmes is essential for equity and cost-effectiveness. However, there are differences in effectiveness, also among organised programmes. In order to identify the key organisational components that determine effectiveness, we performed a Europe-wide survey on the current status of organisation and organised quality assurance (QA) measures in cervical cancer prevention programmes, as well as organisation-associated costs.

Methods: A comprehensive questionnaire was developed through systematic review of literature and existing guidelines. The survey was sent to programme organisers, Ministries of Health and experts in 34 European Union (EU) and European Free Trade Agreement (EFTA) countries. Detailed aspects of programme organisation, quality assurance, monitoring, evaluation and corresponding line-item costs were recorded. Documentation of programme guidelines, protocols and publications was requested.

Results: Twenty-nine of 34 countries responded. The results showed that organised efforts for QA, monitoring and evaluation were carried out to a differing extent and were not standardised, making it difficult to compare the cost-effectiveness of organisation and QA strategies. Most countries found it hard to estimate the costs associated with launching and operating the organised programme.

Conclusions: To our knowledge, this is the first questionnaire to request detailed information on the actual organisation and QA of programmes. The results of this survey can be used as a basis for further development of standardised guidelines on organisation and QA of cervical cancer screening programmes in Europe.

Keywords: cervical cancer screening, guidelines, health policy, prevention, quality assurance

Povezava do članka: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25817010>

ARTICLE IN PRESS

Papillomavirus Research ■ (■■■■) ■■■-■■■



Contents lists available at ScienceDirect

Papillomavirus Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pvr

European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination

Lawrence von Karsa^{a,*}, Marc Arbyn^b, Hugo De Vuyst^c, Joakim Dillner^d, Lena Dillner^e, Silvia Franceschi^f,
Julietta Patnick^g, Guglielmo Ronco^h, Nereo Segnan^h, Eero Suonio^a, Sven Törnbergⁱ, Ahti Anttila^j

^a Quality Assurance Group, Section of Early Detection and Prevention, International Agency for Research on Cancer, 150 Cours Albert Thomas, 69372 Lyon Cedex 08, France

^b Belgian Cancer Centre / Unit of Cancer Epidemiology, Scientific Institute of Public Health, J. Wytsmanstraat 14, 1050 Brussels, Belgium

^c Prevention and Implementation Group, Section of Early Detection and Prevention International Agency for Research on Cancer, 150 cours Albert Thomas, 69372 Lyon Cedex 08, France

^d Department of Laboratory Medicine and the Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Huddinge campus F56, Karolinska Institutet, 17176 Stockholm, Sweden

^e Department of Clinical Microbiology, Karolinska University Hospital, Solna, 17176 Stockholm, Sweden

^f Infections and Cancer Epidemiology Group, Section of Infections, International Agency for Research on Cancer, 150 cours Albert Thomas, 69372 Lyon Cedex 08, France

^g NHS Cancer Screening Programmes, Directorate of Health and Wellbeing, Public Health England, Fulwood House, Old Fulwood Rd, Sheffield S10 3TH, United Kingdom

^h Department of Cancer Screening and Unit of Cancer Epidemiology, Center for Epidemiology and Prevention in Oncology, CPO Piedmont, University Hospital Città della Salute e della Scienza, via S. Francesco da Paola 31, 10123 Turin, Italy

ⁱ Department of Cancer Screening, Stockholm Regional Cancer Centre, PO Box 6909, 10239 Stockholm, Sweden

^j Mass Screening Registry, Finnish Cancer Registry, Unioninkatu 22, FI-00130 Helsinki, Finland

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 May 2015

Received in revised form

11 June 2015

Accepted 15 June 2015

Keywords:

Mass screening

Vaccination

Cervical neoplasms

Human papillomavirus

Evidence-based guidelines

Population-based programme

ABSTRACT

In a project coordinated by the International Agency for Research on Cancer (IARC) 31 experts from 11 European countries and IARC have developed supplements to the current European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. The supplements take into account the potential of primary testing for human papillomavirus (HPV) and vaccination against HPV infection to improve cervical cancer prevention and control and will be published by the European Commission in book format. They include 62 recommendations or conclusions for which the strength of the evidence and the respective recommendations is graded. While acknowledging the available evidence for more efficacious screening using HPV primary testing compared to screening based on cytology, the authors and editors of the supplements emphasize that appropriate policy and programme organization remain essential to achieve an acceptable balance between benefit and harm of any screening or vaccination programme. A summary of the supplements and all of the graded recommendations are presented here in journal format to make key aspects of the updated and expanded guidelines known to a wider professional and scientific community.

© 2015 Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Contents

Background	2
Publication format	2
Methodology	2
Grading of recommendations and supporting evidence	4
Screening for cervical cancer with primary testing for human papillomavirus	4
Organization of cytology-based or HPV-based cervical cancer screening	6
Implementation of vaccination against human papillomavirus in Europe	6
Discussion and conclusions	8
Disclaimer	8

* Corresponding author. Tel.: +33 4 72 73 84 85; fax: +33 4 72 73 85 75.

E-mail address: larryvonkarsa@post.harvard.edu (L. von Karsa).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.006>

2405-8521/© 2015 Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Please cite this article as: L. von Karsa, et al., (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.006>

Competing interests	8
Acknowledgements	9
References	9

Background

In the current 28 Member States of the European Union (EU), approximately 34,000 new cases of cervical cancer and 13,000 deaths due to the disease occur annually [17]. Despite significant progress in Europe in recent decades in reducing the burden of cervical cancer, rates of death attributed to the disease are still high in many of the 'new' Member States that joined the EU after 2003: estimates of the annual age-standardized rates per 100,000 women in Hungary (6.9), the Slovak Republic (6.9), Poland (7.4), Latvia (8.2), Bulgaria (8.8) and Lithuania (9.8) are five to seven times higher, and in Romania (14.2) ten times higher than in Finland (1.4) and Malta (1.2), the EU Member States with the lowest rates in 2012. The age-standardized incidence rates of cervical cancer reveal a similar picture. The current 10-fold gradient in the mortality rates of cervical cancer among the EU Member States largely reflects the persistent absence, or inadequate implementation of cervical cancer screening programmes more than 10 years after organized, population-based screening programmes following European quality assurance guidelines were unanimously recommended by the Health Ministers of the EU [10].

Quality assurance aims to ensure that an endeavour leads to the outcome for which it is intended; this is particularly important for complex systems, such as screening programmes designed to lower the burden of cancer in the population [44]. The second edition of the European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening [4,5] was published seven years ago. The continuing clear need to improve implementation of cervical cancer screening in the EU underlines the importance of re-emphasizing the European guidelines through the publication of the present supplements to the second edition. The supplements have been developed in a time of transition. Vaccination of girls and possibly also of boys in the future against the human papillomavirus (HPV) types that cause approximately 70% of cervical cancer has become an additional, complementary option of cervical cancer prevention, the main impact of which will emerge in a few decades when currently vaccinated girls are in their thirties and forties. In addition, cytology¹ is no longer the only test suitable for use in cervical cancer screening in the EU. The evidence presented in the first of the present supplements shows that primary testing for oncogenic HPV² fulfils the requirements for evidence-based screening tests laid down in the Council Recommendation [10],

¹ Conventional cervical cytology with Papanicolaou staining (Pap smear) and validated liquid-based cervical cytology (LBC) are evidence-based screening tests that fulfil the requirements of the Council Recommendation on Cancer Screening of 2 December 2003 if performed in accordance with the European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. The applicable items in the Council Recommendation of 2 December 2003 are 1(a) for conventional cervical cytology with Papanicolaou staining (Pap smear) and 1(a) in combination with 6(e) for validated liquid-based cervical cytology (LBC) (see Annex 2 of the Supplements volume [10]). Primary testing for oncogenic HPV with validated assays also fulfils the requirements of the Council Recommendation of 2 December 2003 for evidence-based screening tests, provided the recommendations in Supplements 1 and 2 to the second edition of the European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening are followed. The applicable items in the Council Recommendation are 6(c) and 6(e) (see Annex 2 of the Supplements volume [10]).

² Oncogenic HPV refers to the 13 high-risk HPV types (hrHPV): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68. These include the 12 HPV types currently classified as *carcinogenic to humans* and one type (68) classified as *probably carcinogenic to humans* in the IARC monograph series [7,19]. Unless otherwise indicated, the terms HPV primary testing and HPV primary screening used in this supplement refer to HPV testing conducted with systems based on validated hrHPV DNA assays.

provided that cervical cancer screening programmes follow the recommendations for quality assurance published in the second edition [4,5] and the present supplements of the European guidelines [2,11,34].

Of particular importance is the recent evidence from the second round of European randomized controlled trials showing a more pronounced effect of cervical screening using HPV primary testing compared to cytology-based screening [35,6]. Given the evidence for improved efficacy of HPV primary screening that is explained in the first supplement, decision-makers, advocates, professionals, and women in the EU are increasingly confronted with the question of whether or not, and if so, how these new developments should be integrated into more successful approaches to control cervical cancer in Europe, both for the individual women affected and for the population as a whole. By focusing on the core topics of primary HPV testing in the first supplement [34], organization of HPV-based and cytology-based screening programmes in the second supplement [2], and implementation of HPV vaccination programmes in the third supplement [11], the joint publication of these supplements aims to provide appropriate answers to these important questions and to lay the foundation for further development of the comprehensive European guidelines in the coming years.

Publication format

The supplements are presented in a joint volume including 62 main recommendations and conclusions for which the strength of the evidence and the respective recommendations is graded according to a defined format. These recommendations are presented at the beginning of each supplement and their annotation indicates the places in the subsequent text where the evidence and the rationale pertaining to each recommendation are explained, including cross-references to other supplements and recommendations. This enables the reader to rapidly review the key content of the supplements and to identify places in the volume likely to be of interest for further reading. In addition, some statements of advisory character are considered to be good practice but not sufficiently important to warrant formal grading are provided in each supplement.

Methodology

To develop the evidence-based recommendations, the approach used for the European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis [27] was adopted and modified slightly to take into account the different subject matter and time period of the present project. A multidisciplinary group of authors and editors experienced in quality assurance in cervical cancer screening, programme implementation and guideline development collaborated with a 'literature group' consisting of epidemiologists with special expertise in the field of cervical cancer screening and in systematic literature review. Experts in HPV vaccination were also

(footnote continued)

Oncogenic HPV also induces other cancers than those of the cervix uteri, such as vulvar, vaginal, anal and oropharyngeal cancers.

Please cite this article as: L. von Karsa, et al., (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.006>

Table 1Screening for cervical cancer with primary testing for human papillomavirus^A. Recommendations and conclusions. Supplement 1^B.**Suitability of HPV primary testing for use in cervical cancer screening programmes**

1.1 Primary testing for oncogenic HPV^C can be used in an organized, population-based programme for cervical cancer screening (I-A) provided the other recommendations in this supplement are followed (VI-A). Primary testing for oncogenic HPV outside an organized population-based programme is not recommended (see also Suppl. 2, Rec. 2.1) (VI-E).^{Sect. 1.2.1.3; 1.2.3}

Avoidance of co-testing (HPV and cytology primary testing) at any given age

1.2 Only one primary test (either cytology or testing for oncogenic HPV) should be used at any given age in cervical cancer screening (see also Rec. 1.3–1.7) (II-A).^{Sect. 1.3.1}

Age at which to start HPV primary testing in cervical cancer screening programmes

1.3 Routine HPV primary screening can begin at age 35 years or above (see also Rec. 1.1) (I-A).^{Sect. 1.3.2.1}

1.4 Routine HPV primary screening should not begin under age 30 years (I-E).^{Sect. 1.3.2.1}

1.5 The available evidence is insufficient to recommend for or against beginning routine HPV primary screening in the age range 30–34 years (VI).^{Sect. 1.3.2.1}

Age at which to stop HPV primary testing in cervical cancer screening programmes

1.6 In the absence of sufficient evidence on the optimal age at which to stop screening, HPV primary screening could stop at the upper age limit recommended for cytology primary screening (60 or 65 years), provided a woman has had a recent negative test (VI-B).^{Sect. 1.3.2.2}

Cervical screening using cytology primary testing outside the age range of HPV primary testing

1.7 Cervical screening based on cytology primary testing conducted outside the age range of HPV primary testing should follow the guidance provided for cytology-based screening in the second edition of the European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, and in Supplement. 2 (see also Rec. 1.9, 1.10, 1.22 and 1.34) (VI-A).^{Sect. 1.3.2.1}

Screening interval after a negative HPV primary test

1.8 The screening interval for women with a negative HPV primary test result should be at least 5 years (I-A) and may be extended up to 10 years depending on the age and screening history (III-C).^{Sect. 1.3.3}

Management of women without an adequate HPV primary test result

1.9 Some women attending cervical cancer screening may prefer not to be tested for HPV. If a woman declines HPV primary testing, cytology can be performed (see also Rec. 1.7) (VI-C).^{Sect. 1.3.4}

1.10 Non-attenders and women with a technically inadequate HPV test result should be invited to have a new sample taken (VI-A); alternatively cytology testing without additional sample taking may be performed if technically feasible and preferred by the woman (see also Suppl. 2, Rec. 2.9–2.11) (VI-B).^{Sect. 1.3.4; 2.4}

Management of women after a positive HPV primary test

1.11 Cervical screening programmes using HPV primary testing must adopt specific policies on triage, referral and repeat testing of women with positive primary test results, taking into account the guidance in Rec. 1.12–1.31. The policies must include guidance on when women with positive HPV test results should be invited to return to routine screening. (VI-A).^{Sect. 1.3.5}

1.12 Screening programmes should carefully monitor management of HPV-positive women. Monitoring should include compliance of individual women with further follow-up of positive primary test results, as well as results of triage, referral, colposcopies, biopsies, and treatment of precancers (VI-A).^{Sect. 1.3.5}

1.13 Triage, referral and repeat testing policies (see Rec. 1.11) should be regularly reviewed and, if necessary, revised taking into account the results of monitoring (see Rec. 1.12) and the available evidence (VI-A).^{Sect. 1.3.5}

Secondary testing**• Cytology triage**

1.14 Women testing positive for oncogenic HPV at primary screening should be tested without delay for cervical cytology (cytology triage) (I-A).^{Sect. 1.4.1.1} The cytology test should preferably use the specimen collected during the HPV screening visit (VI-A).^{Sect. 1.4.1.1}

1.15 Direct referral to colposcopy of all HPV-positive women is not recommended (I-D).^{Sect. 1.4.1.1}

1.16 Depending on the result of cytology triage, HPV-positive women should be referred to repeat testing, or to colposcopy (see Rec. 1.18–1.21) (I-A).^{Sect. 1.4.1.1}

1.17 Quality assurance of laboratories and professional practice in the provision of cytology, colposcopy and histopathology services used in cytology triage in HPV primary screening should comply with the recommendations in Chap. 3–6 of the European Guidelines second edition (see also Rec. 1.35) (VI-B).^{Sect. 1.4.1.1}

• Referral of women with pre-invasive or more severe cytology at triage

1.18 Women with ASC-H (atypical squamous cells, high-grade squamous lesion cannot be excluded), HSIL (high grade squamous intraepithelial lesion), AIS (adenocarcinoma in situ) or a more severe finding at cytology triage should be referred to colposcopy without further observation or testing (III-A).^{Sect. 1.4.1.2}

• Referral of women with minor cytological abnormalities at initial triage

1.19 Women with ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance), AGC (atypical glandular cells), or LSIL (low grade squamous intraepithelial lesion) at triage after an initial HPV primary test in a screening episode may be followed up by retesting, preferably after 6–12 months, or referred directly to colposcopy (see Rec. 1.22–1.31) (VI-C).^{Sect. 1.4.1.2}

Referral of women with negative cytology at initial triage

1.20 Women who have negative cytology (negative for epithelial abnormality) at triage after a positive initial HPV primary test in a screening episode should be followed up by re-testing after an interval shorter than the regular screening interval, but after at least 6–12 months (see also Sect. 1.4.1 and Rec. 1.23 and 1.24) (VI-A).^{Sect. 1.4.1.2}

1.21 Direct referral to colposcopy of women with negative cytology at triage is not recommended (I-D).^{Sect. 1.4.1.2}

Management of women at repeat testing

1.22 The prevalence of HPV and the quality and organization of cytology screening affect the efficiency, effectiveness and appropriateness of management of women at repeat testing. These factors should be taken into account in the regular review of management protocols for repeat testing (see also rec. 1.13) (VI).^{Sect. 1.4.3}

• Type and interval of repeat testing

1.23 Cytology repeat testing after at least 6–12 months is an acceptable alternative to HPV repeat testing (see also Chap. 6, Sect. 6.3.1 in European Guidelines, second edition) (III-B).^{Sect. 1.5.1}

1.24 Women who were HPV-positive and cytology normal (negative for epithelial abnormality) in primary screening may be managed by HPV retesting with or without cytological triage, and after an interval of preferably at least 12 months (III-B).^{Sect. 1.5.1}

• Protocols using HPV testing with cytology triage in repeat testing

1.25 Women should be referred to colposcopy if cytology triage of a positive repeat HPV test yields ASC-US (VI-B) or more severe cytology (VI-A).^{Sect. 1.5.3}

1.26 Women who have negative cytology triage (negative for epithelial abnormality) of a positive (repeat HPV test) may be managed by one of the following options (see also Rec. 1.11–1.13) (VI-B).^{Sect. 1.5.3}

- Referral to second repeat testing after at least 12 months

- Referral to colposcopy
- Return to routine screening

1.27 Women who have a negative repeat HPV test should return to routine screening (III-A). Cytology triage is not needed for these women (III-E).^{Sect. 1.5.3}

• Protocols using cytology testing alone in repeat testing

1.28 Women with ASC-US or more severe cytology at repeat testing should be referred to colposcopy (VI-B).^{Sect. 1.5.3}

1.29 Women with normal cytology at repeat testing should return to routine screening (III-A).^{Sect. 1.5.3}

Please cite this article as: L. von Karsa, et al., (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.006>

Table 1 (continued)

Suitability of HPV primary testing for use in cervical cancer screening programmes**● Protocols using HPV testing alone in repeat testing**1.30 Women who have a negative repeat HPV test should return to routine screening (II-A).^{Sect. 1.5.3}1.31 Women who have a positive repeat HPV test should be referred to colposcopy (II-C).^{Sect. 1.5.3}**Self-sampling in screening programmes using HPV primary testing**1.32 The clinical accuracy of HPV primary testing on self-collected samples taken for cervical screening is sufficient to conduct organized, population-based pilot programmes for women who have not attended screening despite a personal invitation and a personal reminder (see also Rec. 1.33 and Suppl. 2, Rec. 2.8–2.13) (III).^{Sect. 1.7}**Selection of HPV tests suitable for primary cervical cancer screening**1.33 Cervical cancer screening programmes should adopt an HPV primary test for use only if it has been validated by demonstrating reproducible, consistently high sensitivity for CIN2+ and CIN3+ lesions, and only minimal detection of clinically irrelevant, transient HPV infections (VI-A).^{Sect. 1.2.1.3; 1.6}**Implementation of HPV primary testing in cervical cancer screening programmes**1.34 HPV primary screening programmes should follow the guidance in the European Guidelines, that is relevant to any cervical screening programme irrespective of the method of primary testing used. The relevant guidance includes the recommendations on programme organization, planning, monitoring and evaluation (see current Suppl. 2, and second edition, Chap. 2); communication; and quality assurance of the entire screening process including sampling, histopathologic interpretation and classification of cervical tissue; and management of detected lesions (see second edition, Appendix 1 and Chap. 3–6) (VI-A).^{Sect. 1.2.3}1.35 Like cervical cytology testing, HPV testing should be performed only on samples processed and analysed in qualified laboratories, accredited by authorized accreditation bodies and in compliance with international standards. The laboratory should perform a minimum of 10,000 tests per year (see also Rec. 1.34) (VI-A).^{Sect. 1.6}1.36 Any decision to implement HPV primary testing in cervical cancer screening should take into account health economic factors, and whether correct use of the test as specified in the instructions of the manufacturer and in accordance with the recommendations in this supplement can be organized (VI-B).^{Sect. 1.2.1.3; 1.3.2.1}

- Health economic factors to consider in planning and subsequent steps in programme implementation include the prevalence of HPV infections; the burden of repeat testing, colposcopies, and CIN treatments resulting from HPV testing; and the quality and impact of existing cytology screening programmes.
- Assessments should be conducted to determine the optimal target age groups and screening intervals based on the chosen test and management protocols.
- The feasibility and sustainability of the programme should be assured through adequate resourcing and coordination, including coordinated planning, feasibility and pilot studies, and quality-controlled rollout across a country or region (see Suppl. 2 and Annex 1).

^A Source: [34].^B Sect. (superscript) after each recommendation in the list refers the reader to the section/s of the Supplements dealing with the respective recommendation. Rec. followed by a number refers to the number of the respective recommendation.^C Oncogenic HPV refers to the 13 high-risk HPV types (hrHPV): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68. These include the 12 HPV types currently classified as *carcinogenic to humans* and one type (68) classified as *probably carcinogenic to humans* in the IARC monograph series [7,19]. Unless otherwise indicated, the terms *HPV primary testing* and *HPV primary screening* used in this supplement refer to HPV testing conducted with systems based on validated hrHPV DNA assays. Oncogenic HPV also induces other cancers than those of the cervix uteri, such as vulvar, vaginal, anal and oropharyngeal cancers.

recruited to participate in the project together with the other editors, authors and reviewers. The literature group systematically retrieved, evaluated and synthesized relevant publications dealing with cervical cancer screening according to clinical questions defined by the authors and editors. The clinical questions were subsequently elaborated according to the Patient-Intervention-Comparison-Outcome-Study (PICOS) method [18,30,31] that was modified slightly to take into account the aim of screening to lower the burden of the disease in the population.

Bibliographic searches for most clinical questions were limited to the time period January 2000 to March 2012 and were performed on Medline, and in many cases also on Embase and the Cochrane Library. Priority was given to recent comprehensive reviews. Additional searches were conducted without date restrictions or starting before 2000 if the authors or editors who were experts in the field knew that there were relevant papers published before 2000. Where no observational data were available, outcomes simulated by mathematical models and expert opinion were accepted as the lowest level of evidence. Papers of adequate quality recommended by authors because of their clinical relevance were also included, especially in the time period after March 2012 and up to December 2014 prior to completion of final editing of the draft manuscripts that began in July 2014. Preliminary versions of the draft supplements were repeatedly reviewed and revised through multidisciplinary meetings and discussions in which authors, editors and members of the literature group participated. Prior to finalization and review by the complete group of editors, the draft manuscripts were intensively reviewed by selected editors and/or external experts.

The editorial board was responsible for the final formulation of the supplements and the grading of the evidence and strength of the recommendations. The level of evidence and the strength of each of the graded recommendations are indicated using the slightly modified scales adopted for the European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening [27,41]; see below:

Grading of recommendations and supporting evidence

For the level of evidence:

- I. Consistent multiple randomised controlled trials (RCTs) of adequate sample size, or systematic reviews (SRs) of RCTs, taking into account heterogeneity
- II. One RCT of adequate sample size, or one or more RCTs with small sample size
- III. Prospective cohort studies or SRs of cohort studies; for diagnostic accuracy questions, cross-sectional studies with verification by a reference standard
- IV. Retrospective case-control studies or SRs of case-control studies, trend analyses
- V. Case series; before/after studies without control group, cross-sectional surveys
- VI. Expert opinion

For the strength of the respective recommendation:

- A. Intervention strongly recommended for all patients or targeted individuals
- B. Intervention recommended
- C. Intervention to be considered but with uncertainty about its impact
- D. Intervention not recommended
- E. Intervention strongly not recommended

Screening for cervical cancer with primary testing for human papillomavirus

The first of the present supplements [34] aims to inform European policy makers and public health specialists, and any other interested parties about the critical issues that should be

Please cite this article as: L. von Karsa, et al., (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.006>

considered in weighing the potential benefit and harm of cervical screening programmes based on HPV primary testing. It includes 36 graded recommendations dealing with the suitability of HPV primary testing for use in cervical cancer screening. Key messages and topics covered in the supplement include the lack of appropriate benefit from co-testing, and the appropriate target age group and interval for HPV primary testing. Management protocols for women with positive or technically inadequate HPV primary tests, the clinical accuracy of HPV testing using self-collected samples, and the selection of tests suitable for primary screening are also covered; and other policies and professional and scientific standards, such as consideration of health economic issues, are indicated that should be adhered to in the design and implementation of quality-assured cervical cancer screening programmes based on HPV primary testing. It is not the intention of the authors and editors to promote recent research findings before they have been demonstrated to be of proven benefit in clinical practice. The supplement therefore focuses on the use of primary testing for HPV DNA in cervical cancer screening with cytology triage in the EU. As far as possible the authors and editors have attempted to achieve an equitable balance that is applicable across a wide spectrum of cultural and economic healthcare settings in

the EU. As with any standards and recommendations, these should be continuously reviewed in the light of future experience.

The scientific justification for the recommendations in the first supplement is provided by over 110 publications cited in the text, including published cross-sectional and longitudinal data from eight randomized clinical trials conducted in Canada, Finland, India, Italy, Sweden, The Netherlands and the United Kingdom [1,8,12,20–24,26,28,29,32,33,35–40]. It should be noted that the efficacy of HPV primary testing in cervical cancer screening has been demonstrated in studies using clinician-based samples. The authors and editors emphasize that currently the clinical accuracy of HPV primary testing on self-collected samples is sufficient to conduct organized, population-based pilot programmes for women who have not attended screening despite a personal invitation and a personal reminder (Rec. 1.32 in Suppl. 1 [34], see also Table 1). Policy makers and professionals must be aware, however, that HPV testing on self-taken samples is less accurate than on clinician-taken samples. For this reason, self-sampling is not recommended for all women invited to screening (see Sect. 1.7 in [34] and Sect. 2.4.4 and Rec. 2.8–2.13 in Suppl. 2 [2], see also Table 2).

The authors and editors also emphasize that despite the convincing evidence for more efficacious screening using HPV primary testing,

Table 2
Organization of cytology-based and HPV-based cervical cancer screening^A. Recommendations and conclusions. Supplement 2^B.

- 2.1 Irrespective of the method of primary testing (cytology or HPV assay) cervical cancer screening should always be performed in an organized, population-based screening programme with comprehensive quality assurance covering all steps in the screening process (see also Suppl. 1, Rec. 1.34, and Annex 1 and 2) (VI-A).^{Sect. 2.3}
 - 2.2 If organized, population-based cervical screening programmes do not currently exist in a country or region, decision-makers should review the relevant policy on cervical cancer screening taking into account the Council Recommendation on Cancer Screening (Annex 2), the European Guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, second edition, and the present Supplements (see also Annex 1) (VI-A).^{Sect. 2.3}
 - 2.3 In countries or regions in which population-based cervical screening programmes using cytology primary testing are currently established, decision-makers should consider whether implementation of HPV primary testing in existing programmes would improve the balance between harm and benefit, and if so, integrate the change into the comprehensive cancer control programme (see also Suppl. 1, Rec. 1.1 and 1.36) (VI-A).^{Sect. 2.3}
- Quality-assured process of screening programme implementation**
- 2.4 If a decision is made to implement HPV primary testing in an existing population-based cervical screening programme, comprehensive planning, feasibility testing and pilot programmes should be conducted prior to routine implementation to ensure that an appropriate balance between harm and benefit is achieved in the transition to HPV primary screening, including effective and efficient use of resources (see also Annex 1) (VI-A).^{Sect. 2.3.1}
 - 2.5 If a decision is made to implement a population-based cervical screening programme in a country or region previously lacking such a programme, special attention must be paid not only to selecting the method of primary testing (cytology or HPV testing), but also to testing and developing the capacity for a population-based approach to programme implementation including building up comprehensive quality assurance (see also Rec. 2.4 and Annex 1 and 2) (VI-A).^{Sect. 2.3.2}
 - 2.6 The introduction of new population-based screening programmes should be coordinated by a unit with a comprehensive mandate and sufficient autonomy and resources to ensure that the European quality assurance guidelines are followed and that international experts familiar with the process and determinants of successful programme implementation can be consulted (see also Annex 1) (VI-A).^{Sect. 2.3.3}
- Population based approach to cervical cancer screening**
- **Avoiding financial barriers to participating in screening**
- 2.7 Screening should be free of charge or subject to only a limited charge for women who attend, regardless of whether cytological or HPV screening is offered (I-A).^{Sect. 2.4.1}
- **Personal invitation letters**
- 2.8 Personal invitation letters to participate in screening should include a scheduled appointment (date, time and place) and instructions about how to change the appointment if necessary (I-A).^{Sect. 2.4.2}
- **Personal reminders**
- 2.9 Women who do not attend screening should receive a personal reminder (I-A). The reminder should be sent by letter and should include a scheduled appointment (date, time and place) and instructions about how to change the appointment if necessary (II-A).^{Sect. 2.4.3}
 - 2.10 A second personal invitation reminder should be sent if there is no response to an initial reminder (I-B).^{Sect. 2.4.3}
 - 2.11 Personal invitation reminders may also be delivered by telephone call, provided women who are not reached by telephone are sent a reminder letter (I-B).^{Sect. 2.4.3}
- **Self-sampling**
- 2.12 Piloting self-sampling for women who did not participate in primary HPV screening despite a personal invitation and a personal reminder is recommended, provided it is conducted in an organized, population-based screening programme with careful monitoring and evaluation of the aimed performance and outcomes (see Rec. 2.8–2.11 and Suppl. 1, Rec. 1.32 and 1.36) (I-A).^{Sect. 2.4.4}
 - 2.13 Prior to rollout towards national implementation, a self-sampling pilot project should demonstrate successful results compared to clinician-based sampling (positivity rate, positive predictive value of a positive test result, and cost-effectiveness). The pilot should also demonstrate that key organizational problems, such as the appropriate screening interval and compliance with invitation and management protocols for women with positive test results, have been adequately resolved (III-D).^{Sect. 2.4.4}
- Monitoring cervical cancer screening performance**
- 2.14 Monitoring of population-based cervical screening programmes should include the performance parameters defined in the European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening (Suppl. 2, and Chap. 2 and 7 of the second edition 2) (VI-A).^{Sect. 2.6}
 - 2.15 Programmes should achieve an invitation coverage of 95% (acceptable level) (III-A); > 95% is desirable (III-A).^{Sect. 2.6.1}
 - 2.16 Programmes should achieve an examination coverage of 70% (acceptable level) (III-A); > 85% is desirable (VI-A).^{Sect. 2.6.1}
 - 2.17 Programmes should achieve a participation rate of 70% (acceptable level) (III-A); > 85% is desirable (VI-A).^{Sect. 2.6.1}

^A Source: [2].

^B See footnote B of Table 1.

appropriate screening policy and programme organization are essential to achieving an acceptable balance between benefit and harm of any screening programme. These principles are particularly important in HPV primary screening, in order to avoid substantial increase in the number of women with positive test results and additional colposcopies and treatment of no additional benefit to participating women. Following the recommendations in the present supplement will enable programmes to achieve the potential benefit of HPV primary testing in cervical cancer screening while minimizing the risks (see Rec. 1.11 in [34], see also Table 1).

While most of the recommendations in the first supplement focus on the opportunities and the challenges of HPV primary screening that set it apart from cytology-based screening; decision-makers, programme managers and professionals should also be aware of the guidance in the previously published volume of the second Guidelines edition [4,5] that is relevant to any cervical screening programme irrespective of the method of primary testing used (see Rec. 1.34). Of prime importance in this regard are also the recommendations on programme organization, planning, monitoring and evaluation in the second supplement. The authors and editors also emphasize the importance of using reliable, validated HPV tests (see Rec. 1.33) in qualified laboratories, accredited by authorized accreditation bodies and in compliance with international standards (see Rec. 1.35). In addition, any decision to implement HPV primary testing in cervical cancer screening should take into account health economic factors, and whether correct use of the test as specified in the instructions of the manufacturer and in accordance with the recommendations in the supplement can be organized (see Rec. 1.36). The authors and editors also point out that sustainability is crucial to the success of any cervical screening programme, and in the first supplement they underline the importance of the respective recommendations in Supplement 2 and in Annex 1 of the Supplements volume.

Organization of cytology-based or HPV-based cervical cancer screening

The second supplement [2] addresses the persisting gap in the EU between knowledge of the potential of population-based cervical screening to reduce the burden of the disease in the population, on the one hand, and the extent to which this knowledge has been translated into effective national programmes to control cervical cancer, on the other hand. As pointed out in the Council Recommendation on cancer screening (Annex 2 of the Supplements volume, see also [10]), the most effective and appropriate way for screening to reduce cervical cancer incidence and mortality is through implementation of population-based programmes according to the European quality assurance guidelines. Despite this knowledge, many old and new Member States of the European Union do not have population-based screening programmes in place or have programmes that are underperforming. The supplement provides 17 recommendations on the policy and organizational issues that are inherent to the use of cytology and HPV testing in screening programmes. First and foremost is recognition of the need to implement HPV primary screening only in organized, population-based programmes (see Rec. 2.1 in Suppl. 2 [2], see also Table 2). This is an important prerequisite for effective quality assurance of any cancer screening programme (see Annex 1 [25,43] and of the Supplements volume) and one that applies particularly to HPV primary screening.

The scientific justification for the recommendations in the second supplement is provided by over 90 publications cited in the text. In light of the evidence that HPV primary screening of appropriate quality can yield better results than cytology-based screening, policy-makers in EU countries or regions with cytology-based population programmes are advised to review current policies and consider whether transition to HPV primary screening would improve the balance between harm

and benefit in their programmes. Policy makers in EU countries or regions lacking any population-based cervical screening programme are advised to review current policies and consider implementation of organized population-based cervical screening programmes taking into account the current European guidelines [4,5], including the supplements [2,11,34], and the Council Recommendation [10] (see Rec. 2.2 and 2.3). In addition to these general aspects, problems are discussed that are commonly encountered in implementing cervical cancer screening programmes in EU Member States with population-based programme policies, in those with opportunistic programmes, or in Member States in Central and Eastern Europe, and solutions are suggested that have proven to be effective in successful European screening programmes. The recommendations in the supplement are focussed on strategies to optimize screening attendance, including invitations, reminders and self-sampling. For evaluation and monitoring, the supplement also provides key performance indicators specifically related to HPV primary screening; and for the first time, European quality standards are introduced for key performance indicators (coverage by invitation, coverage by examination; and rate of participation or uptake) (see Rec. 2.15–2.17).

In the text more detailed advice is provided on the steps that programme management should take in navigating the protracted process of establishing an organized, population-based screening programme, including a checklist for planning, feasibility testing, piloting, monitoring and evaluation (see Sect. 2.7). This guidance illustrates and supplements the recommendations in Annex 1 dealing with the determinants of successful implementation of cancer screening programmes [25,43]; see also [3,45].

Implementation of vaccination against human papillomavirus in Europe

The third of the present supplements [11] summarizes the evidence base for HPV vaccination using the currently licensed bivalent and quadrivalent vaccines in the EU.³ Over 90 publications are cited and nine graded recommendations are provided to promote effective implementation of this tool for cervical cancer control in the EU. Clinical trials have shown the current prophylactic HPV vaccines to be safe and highly effective against persistent vaccine-related HPV infections and anogenital precancerous lesions among women who were not infected by these types at the time of vaccination [13,46,48]; see also [15,16]. The use of HPV vaccines in pre-adolescent girls and young women for the primary prevention of cervical cancer and some other HPV-related diseases has been endorsed by the European Medicines Agency (EMA) in 2006 (quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine)⁴ and 2007 (bivalent HPV 16/18 vaccine),⁵ and in a position paper by the World Health Organization (WHO) in 2009 and 2014 [47,49]. Since then, 21 of the 28 Member States of the European Union plus Norway and Iceland have introduced national HPV vaccination programmes. Recently, WHO updated its HPV vaccines position paper to recommend a two-dose regimen with increased flexibility in the interval between doses [49]. EMA has also granted marketing authorizations for bivalent and quadrivalent vaccines in the EU for a two-

³ The 9-valent vaccine that was recommended by the European Medicines Agency (EMA) in March 2015 for the prevention of diseases caused by nine types of human papillomavirus (HPV) was not considered in the preparation of the present supplement because at the time of writing and editing the Supplements it was not licensed for use in the EU. See accessed 28/05/2015: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/03/WC500184898.pdf.

⁴ See summary of product characteristics, accessed 10/04/2015: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf.

⁵ See summary of product characteristics, accessed 10/04/2015: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf.

Table 3
Organization of HPV vaccination^A. Recommendations and conclusions. Supplement 3^B.

3.1	HPV vaccination is best implemented through organized, population-based programmes (III-A). ^{Sect. 3.6}
•	A population-based programme is likely to achieve higher coverage, less social inequalities in vaccine uptake, and lower vaccination costs per vaccine (III). ^{Sect. 3.6}
•	If a country has started implementation with the opportunistic approach, transition to an organized, preferably school-based (or other public-service-based) programme is recommended (III-A). ^{Sect. 3.6}
Target age for HPV vaccination	
3.2	The primary target group to consider for routine population-based vaccination is girls at an age before the onset of sexual activity, usually between 10 and 13 years (I-A). ^{Sect. 3.2.1}
•	Targeting older girls and young women with catch-up vaccination at the start of a routine vaccination programme can accelerate the impact of the vaccination programme (I). ^{Sect. 3.2.2}
Monitoring and evaluation of HPV vaccination programmes	
3.3	Organized, population-based HPV vaccination programmes should have systematic register-based monitoring of coverage and safety. Long-term evaluation of vaccine safety and effectiveness is recommended in all countries. Appropriate legal frameworks must be developed, taking funding and organizational resources into account (VI-A). ^{Sect. 3.3}
•	Coordination between vaccine evaluation and cancer control programmes is recommended. It will be critical to assess the impact of the vaccine and its synergies with screening and health education (VI-A). ^{Sect. 3.3}
•	Long-term evaluation based on systematic registration of HPV vaccination and linkage studies using relevant healthcare registries should be used to assess vaccine effectiveness and safety in various settings. If a country has the capacity, it is desirable that assessment of vaccine impact include: surveillance for vaccine-related and other oncogenic HPV infections, precancerous lesions, and HPV-related cancers (VI-A). ^{Sect. 3.3}
•	The minimum set of information for monitoring HPV vaccination should include data on vaccine coverage, monitoring of adverse events following immunization and, if possible, a sentinel surveillance of impact on precancerous lesions (VI-A). ^{Sect. 3.3}
3.4	Standard definitions and parameters for coverage of vaccination should be developed and used in vaccination monitoring (VI-A). ^{Sect. 3.5}
•	Age at primary vaccination, age at catch-up vaccination, number of doses by single year of age and time between doses, and duration of follow-up since offering primary vaccination should be included in the definitions and performance parameters (VI-A). ^{Sect. 3.5}
Planning, piloting, and modifying HPV vaccination programmes	
3.5	Planning and modification of vaccination programmes and policies should take into account local conditions, including vaccine and vaccination costs and resources required in monitoring, provision of information, and communication. Pilot studies are recommended to assess how to improve coverage and public awareness (VI-A). ^{Sect. 3.6}
Procurement	
3.6	Decision-makers should be aware of the wide range of prices for HPV vaccines in the EU and the potential to reduce the overall costs of HPV vaccination programmes by negotiating vaccine prices that are comparable to the low prices obtained in some EU Member States (VI-A). ^{Sect. 3.6}
Coverage target for HPV vaccination programmes	
3.7	HPV vaccination programmes should aim for a minimum coverage of 70% and preferably > 80% (III-A). ^{Sect. 3.5}
•	The reported 3-dose coverage of primary vaccination in a population-based vaccination programme should reach 70% within the first 12 months (III-A). The same coverage target applies for programmes using a 2-dose schedule (VI-A). ^{Sect. 3.5}
HPV screening and HPV vaccination	
3.8	Vaccination status should be known to screening and vaccination registries for women reaching the target screening age (VI-A). ^{Sect. 3.3}
3.9	Planning and research on synergies between HPV vaccination and HPV screening is recommended to improve the effectiveness and cost-effectiveness of prevention of HPV-related disease (VI-A). ^{Sect. 3.2}

^A Source: [11].^B See footnote B of Table 1.

dose schedule administered by injection at a 6-month interval for girls aged 9–14 and 9–13 years, respectively. If the respective vaccines are administered at an older age, the three-dose schedule should be used [15,16]. Some EU countries, such as Belgium, France, Italy and the UK, have already implemented a 2-dose HPV vaccination schedule.

The primary target group for routine vaccination is girls at an age before debut of sexual activity, usually 12–13 years. Targeting older girls and young women with catch-up vaccination at the start of a routine vaccination programme can accelerate the impact of the vaccination programme, as clinical trials have shown satisfactory immune response and efficacy against infection in women aged 15–26 years being HPV 16 and 18 DNA negative. The question whether boys should also be included in the HPV vaccination target population is currently under debate and is the subject of ongoing research. Vaccination of boys could contribute to herd immunity and offer protection against other HPV-related cancers and genital warts in the vaccinated subjects. Moreover, mathematical modelling studies indicate that vaccinating boys would be cost-effective if vaccine coverage in girls is lower than 30–50%, as is the case in a number of EU Member States, or if vaccine cost is substantially diminished, i.e., is halved.

Clinical trials and post-licensure studies have shown that the current vaccines are safe, and efforts are still on-going to monitor rare events like auto-immune diseases, or possible adverse effects in special groups such as women who have been inadvertently vaccinated while being pregnant. An important measure in process-monitoring of HPV vaccination is the assessment of vaccine coverage data by year of birth and number of administered doses. In addition, individual vaccination records should be retained, to permit linkage of

HPV-related disease incidence with individual vaccination status in the future.

A measurable early indicator of the impact of vaccination will be the prevalence of HPV infections in young vaccinated women. Indirect evidence of population level impact of the HPV vaccines has already been provided through the demonstration of a decrease in the prevalence of HPV, the incidence of high-grade cervical abnormalities, and the incidence of genital warts soon after the introduction of vaccination programmes. However, long-term monitoring of endpoint indicators is essential to assure that programmes attain their expected impact. This will require careful assessment of changes in the epidemiology of severe precancerous lesions and cancers over decades through linkage between screening and cancer registries irrespective of early indicator studies.

As of early 2014, seven EU countries had not yet initiated HPV vaccination campaigns, all of them new Member States (Estonia, Hungary, Lithuania, Poland, Slovakia, Cyprus and Croatia). HPV vaccination is perceived as being too expensive by many new Member States, but vaccine prices for vaccination campaigns have decreased considerably in recent years, and modelling studies have shown that cost-effectiveness of HPV vaccination tends to be largest in countries with the highest cervical cancer burden, as is the case in most of these countries.

In most of the EU Member States with HPV vaccination campaigns, the vaccine is offered free of charge, predominantly through organized, population-based programmes distributing the vaccine at schools or public health centres. The success in terms of coverage of the target groups has been highly variable, ranging from < 30% to 80% and over. At the lower end of the range, in France and Luxemburg, the

Please cite this article as: L. von Karsa, et al., (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.006>

programmes rely on opportunistic vaccination. The highest rates of 80% and above are in countries or regions with population-based vaccination programmes (Denmark, Malta, Portugal, Sweden and the UK and Flemish community in Belgium). Most of the countries choose routine target groups that include ages in the range 11–13 years. Organized school-based programmes usually provide the best coverage and more equitable access to HPV vaccines, followed by organized programmes through health-care centres and through general practitioners. Opportunistic programmes usually achieve low or ill-defined levels of coverage. Vaccination campaigns targeting adolescents pose specific challenges, compared to those targeting younger children aged 10–13 years.

Given the current variation in HPV vaccination coverage in the EU, the importance of an organized, population-based approach to vaccine delivery and the need for adaptation of existing vaccine delivery infrastructure to the special requirements of HPV vaccination are common to all EU countries (see Rec. 3.1 in Suppl. 3 [11], see also Table 3). Higher vaccination coverage is a reasonable goal in many EU Member States. HPV vaccination programmes should aim at a minimum coverage of 70% and preferably > 80% (see Rec. 3.6). Effective monitoring and evaluation will be key to improving the coverage and effectiveness of vaccination programmes across the EU. Organized, population-based HPV vaccination programmes should have systematic register-based monitoring of coverage and safety. Long-term evaluation of vaccine safety and effectiveness is recommended in all countries. Appropriate legal frameworks must be developed, taking funding and organizational resources into account (see Rec. 3.3). Every effort should be made to record individual vaccination status to ensure that it will be known for future cohorts reaching the target age for screening (see Rec. 3.8).

Discussion and conclusions

In an evidence-based process, supplements have been developed that expand the current second edition of the European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening [4,5] to cover topics essential to successful implementation of population-based programmes for HPV primary screening and vaccination. In addition to a large package of recommendations graded according to the strength of the recommendations and the supporting evidence, numerous recommendations considered to be good practice by the authors and editors but not of sufficient importance to warrant formal grading are provided in the 200-page Supplements volume that will be published by the European Commission. Neither the Supplements volume nor the previously published volume of the second Guidelines edition should be regarded as a text book or in any way a substitute for practical clinical training and experience, but together they provide important European reference documents that decision makers in EU Member States and other countries should consult to determine whether current policies and programmes for cervical cancer prevention and control can be improved before a new and fully revised third edition of the European guidelines becomes available.

The need for further improvement in cervical cancer prevention and control in Europe, particularly in many of the newer EU Member States is the rationale for focusing the present supplements on topics relevant to HPV primary screening and vaccination. The completion of the supplements by a multidisciplinary group of experts in cervical screening, HPV vaccination and quality assurance and their publication by the European Commission has the potential to become a watershed in improvement of cervical cancer prevention and control in Europe. Based on robust evidence the editors of the supplements explain that cytology primary testing is no longer the only method for population-based cervical

cancer screening that fulfils the requirements of the Council Recommendation on Cancer Screening of 2 December 2003. HPV primary testing is also an appropriate, evidence-based screening method, provided the recommendations in the supplements are followed in programme implementation.

Recognition of the conformity of cervical cancer screening based on HPV primary testing with the Council Recommendation on Cancer Screening is of prime importance because the first report on cancer screening in the EU documented considerable interest in the EU members states in following through on the Council Recommendation by establishing and improving cancer screening programmes in accordance with European Guidelines for quality assurance [9,42]. Raising awareness for the supplements through publication of the present summary should encourage responsible authorities and programme managers to review current policies to determine whether further improvement in cervical cancer prevention and control may be achieved through modification of existing screening programmes or implementation of new, HPV-based programmes where cervical screening programmes are lacking; and through optimized implementation of HPV vaccination.

The choice of content of the present summary is to some extent arbitrary and cannot in any way be regarded as an alternative to the requirement for reading each supplement as a whole and within the context of the complete second edition of the European quality assurance guidelines [4]. This will be possible when the full Supplements volume is available. It should be kept in mind however, that despite encouraging progress, the availability of the extensive supplements will not provide answers to all of the questions that are relevant to future improvement in cervical cancer prevention and control in Europe. Additional points, such as the potential role of methods other than cytology in triaging women with positive HPV test results and evaluation of new primary tests and vaccines require further attention.

It has recently been pointed out that the variation in Europe in the implementation of cancer screening offers a unique opportunity to learn from best practices in collaboration between cancer registries and screening programmes [3] and in quality assurance [14]. In order to accelerate improvements in cancer control, cancer registries should take co-responsibility with screening and vaccination programmes and registries in promoting continuous improvement of primary and secondary cancer prevention in Europe. Additional sustainable investments are vital to further development of infrastructures and activities for quality assurance, including organization training, evaluation and monitoring in the national settings and also at the pan-European level. This is an important point that is also emphasized in Annex 1 [43] of the Supplements volume and that not only applies to cervical cancer screening but also HPV vaccination [3,14].

Disclaimer

The views expressed in this document are those of the authors. Neither the European Commission nor any other organization, nor any person acting alone or on behalf of others can be held responsible for any use that may be made of the information in this document.

The authors of the present manuscript are the members of the editorial board of the current supplements to the second edition of the European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. J. Dillner served on the editorial board only for issues related to screening, not vaccination.

Competing interests

J. Dillner has received research grants to his university with significant funding from Merck/SPMSD, a manufacturer of HPV

vaccines, for monitoring studies on HPV vaccines. He declares no personal remuneration.

L. Dillner is the spouse of J. Dillner who has reported the competing interest listed above.

G. Ronco is employed by the CPO Piemonte and City of Health and Science of Turin that will receive doses of HPV vaccine free of charge from GSK for use in a future research study. The value of the non-monetary support is less than 36,000€.

Acknowledgements

Financial support was provided by the European Union Public Health Programme (Project no. 2006 322, European Cooperation on Development and Implementation of Cancer Screening and Prevention Guidelines [ECCG]). For the preparation of the present manuscript, MA was supported by the 7th Framework Programme of DG Research of the European Commission through the COHEAHR Network (grant 603019).

Special thanks are due to the IARC staff in the Quality Assurance, Screening and Communication Groups who provided technical and editorial assistance.

References

- [1] A. Anttila, L. Kotaniemi-Talonen, M. Leinonen, M. Hakama, P. Laurila, J. Tarkkanen, N. Malila, P. Nieminen, Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme, *BMJ* 340 (2010) c1804. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c1804>.
- [2] A. Anttila, G. Ronco, F. Nicula, P. Nieminen, M. Primic Žakelj, Organization of cytology-based or HPV-based cervical cancer screening, S2, in: A. Anttila, A. Arbyn, H. De Vuyst, J. Dillner, L. Dillner, S. Franceschi, J. Patnick, G. Ronco, N. Segnan, E. Suonio, S. Törnberg, L. von Karsa (Eds.), *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening*, second edition, Supplements, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, 2015 (in press).
- [3] A. Anttila, S. Lönnberg, A. Ponti, E. Suonio, P. Villain, J.W. Coebergh, L. von Karsa, Towards better implementation of cancer screening in Europe through improved monitoring and evaluation and greater engagement of cancer registries, *Eur. J. Cancer* 51 (2015) 241–251.
- [4] M. Arbyn, A. Anttila, J. Jordan, U. Schenck, G. Ronco, N. Segnan, H. Wiener, A. Herbert, J. Daniel, L. von Karsa (Eds.), *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening*, second edition, European Commission, Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, 2008.
- [5] M. Arbyn, A. Anttila, J. Jordan, G. Ronco, U. Schenck, N. Segnan, H. Wiener, A. Herbert, L. von Karsa, *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*. Second edition—summary document, *Ann. Oncol.* 21 (3) (2010) 448–458.
- [6] M. Arbyn, G. Ronco, A. Anttila, C.J.L.M. Meijer, M. Poljak, G. Ogilvie, G. Koliopoulos, P. Naucler, R. Sankaranarayanan, J. Peto, Evidence regarding HPV testing in secondary prevention of cervical cancer, *Vaccine* 30 (Suppl. 5) (2012) F88–F99.
- [7] V. Bouvard, R. Baan, K. Straif, Y. Grosse, B. Secretan, F. El Ghissassi, L. Benbrahim-Tallaa, N. Guha, C. Freeman, L. Galichet, V. Coglianò, A review of human carcinogens—Part B: biological agents, *Lancet Oncol.* 10 (4) (2009) 321–322.
- [8] N.W. Bulkmans, L. Rozendaal, P.J. Snijders, F.J. Voorhorst, A.J. Boeke, G. R. Zandwijk, F.J. van Kemenade, R.H. Verheijen, K. Groningen, M.E. Boon, H.J. Keuning, M. van Ballegoijen, A.J. van den Brule, C.J. Meijer, POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women, *Int. J. Cancer* 110 (1) (2004) 94–101.
- [9] Commission of the European Communities, Report from the Commission to the Council, the European Parliament, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions – Implementation of the Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC) Brussels, COM (2008) 882 final. Brussels: Commission of the European Communities, 2008. 26. Council of the European Union.
- [10] Council of the European Union, Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC), *Off. J. Eur. Union* L 327 (2003) 34–38.
- [11] H. De Vuyst, R. Howell-Jones, D. Levy-Bruhl, P. Giorgi Rossi, S. Franceschi, Implementation of vaccination against human papillomavirus in Europe, S3, in: A. Anttila, M. Arbyn, H. De Vuyst, J. Dillner, L. Dillner, S. Franceschi, J. Patnick, G. Ronco, N. Segnan, E. Suonio, S. Törnberg, L. von Karsa (Eds.), *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening*, second edition, Supplements, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, 2015 (in press).
- [12] M.G. Dijkstra, D. van Niekerk, D.C. Rijkaart, F.J. van Kemenade, D.A. Heideman, P.J. Snijders, C.J. Meijer, J. Berkhof, Primary hrHPV DNA testing in cervical cancer screening: how to manage screen-positive women? A POBASCAM trial substudy, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 23 (1) (2014) 55–63.
- [13] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Introduction of HPV vaccines in EU countries—an update, Stockholm. Available from: (http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/20120905_gui_hpv_vaccine_update.pdf), 2012 (accessed 10.04.2015).
- [14] K.M. Elfström, L. Arnheim-Dahlström, L. von Karsa, J. Dillner, Cervical cancer screening in Europe: quality assurance and organization of programmes, *Eur. J. Cancer* 51 (2015) 950–968.
- [15] European Medicines Agency (EMA), Cervarix. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. EMA/620356/2012. Available from: (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000721/WC500024639.pdf), 2014a (accessed 10.04.2015).
- [16] European Medicines Agency (EMA), Gardasil. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. EMA/391688/2012. Available from: (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000703/WC500021147.pdf), 2014b (accessed 10.04.2015).
- [17] J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent, S. Rosso, J.W. Coebergh, H. Comber, D. Forman, F. Bray, Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012, *Eur. J. Cancer* 49 (6) (2013) 1374–1403.
- [18] T. Greenhalgh, Why read papers at all? In: *How to Read a Paper: The Basics of Evidence-Based Medicine*, BMJ Publishing Group, London, 1997, pp. 1–14.
- [19] IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100B: A Review of Human Carcinogens: Biological Agents, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2012.
- [20] H.C. Kitchener, M. Almonte, P. Wheeler, M. Desai, C. Gilham, A. Bailey, A. Sargent, J. Peto, HPV testing in routine cervical screening: cross sectional data from the ARTISTIC trial, *Br. J. Cancer* 95 (1) (2006) 56–61.
- [21] H.C. Kitchener, C. Gilham, A. Sargent, A. Bailey, R. Albow, C. Roberts, M. Desai, J. Mather, A. Turner, S. Moss, J. Peto, 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 (6) (2011) 864–871.
- [22] L. Kotaniemi-Talonen, P. Nieminen, A. Anttila, M. Hakama, Routine cervical screening with primary HPV testing and cytology triage protocol in a randomised setting, *Br. J. Cancer* 93 (8) (2005) 862–867.
- [23] M. Leinonen, P. Nieminen, L. Kotaniemi-Talonen, N. Malila, J. Tarkkanen, P. Laurila, A. Anttila, Age-specific evaluation of primary human papillomavirus screening vs conventional cytology in a randomized setting, *J. Natl. Cancer Inst.* 101 (23) (2009) 1612–1623.
- [24] M.K. Leinonen, P. Nieminen, S. Lönnberg, N. Malila, M. Hakama, A. Pokhrel, P. Laurila, J. Tarkkanen, A. Anttila, Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland, *BMJ* 345 (2012) e7789. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e7789>, Epub 2012 Nov 29.
- [25] E. Lyng, S. Törnberg, L. von Karsa, N. Segnan, J.J.M. van Delden, Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes, *Eur. J. Cancer* 48 (2012) 743–748.
- [26] M.H. Mayrand, E. Duarte-Franco, I. Rodrigues, S.D. Walter, J. Hanley, A. Ferenczy, S. Ratnam, F. Coutlee, E.L. Franco, Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer, *N. Engl. J. Med.* 357 (16) (2007) 1579–1588.
- [27] S. Minozzi, P. Armaroli, N. Segnan, European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition – principles of evidence assessment and methods for reaching recommendations, *Endoscopy* 44 (2012) SE9–SE14.
- [28] P. Naucler, W. Ryd, S. Törnberg, A. Strand, G. Wadell, K. Elfgrén, T. Rådberg, B. Strander, B. Johansson, O. Forslund, B.G. Hansson, E. Rylander, J. Dillner, Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer, *N. Engl. J. Med.* 357 (16) (2007) 1589–1597.
- [29] P. Naucler, W. Ryd, S. Törnberg, A. Strand, G. Wadell, K. Elfgrén, T. Rådberg, B. Strander, O. Forslund, B.G. Hansson, B. Hagmar, B. Johansson, E. Rylander, J. Dillner, Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening, *J. Natl. Cancer Inst.* 101 (2) (2009) 88–99.
- [30] D. O'Connor, S. Green, J.P.T. Higgins, Defining the review question and developing criteria for including studies, in: J.P.T. Higgins, S. Green (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Wiley Cochrane Series), Wiley-Blackwell, UK, 2008.
- [31] W.S. Richardson, M.C. Wilson, Nishikawa, R.S. Hayward, The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions, *ACP J. Club* 123 (1995) A12–A13.
- [32] D.C. Rijkaart, J. Berkhof, L. Rozendaal, F.J. van Kemenade, N.W. Bulkmans, D.A. Heideman, G.G. Kenter, J. Cuzick, P.J. Snijders, C.J. Meijer, Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial, *Lancet Oncol.* 13 (1) (2012) 78–88.
- [33] G. Ronco, N. Segnan, HPV testing for primary cervical cancer screening, *Lancet* 370 (9601) (2007) 1740–1742.
- [34] G. Ronco, M. Arbyn, Meijer C.J.L.M., P.J.F. Snijders, J. Cuzick, Screening for cervical cancer with primary testing for human papillomavirus, S1, in: A. Anttila,

Please cite this article as: L. von Karsa, et al., (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.006>

- Arbyn, H. De Vuyst, J. Dillner, L. Dillner, S. Franceschi, J. Patnick, G. Ronco, N. Segnan, E. Suonio, S. Törnberg, L. von Karsa (Eds.), *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening*, second edition, Supplements, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, 2015 (in press).
- [35] G. Ronco, J. Dillner, K.M. Elfström, S. Tunesi, P.J. Snijders, M. Arbyn, H. Kitchener, N. Segnan, C. Gilham, P. Giorgi-Rossi, J. Berkhof, J. Peto, C.J. Meijer, Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials, *Lancet* 383 (9916) (2014) 524–532.
- [36] G. Ronco, P. Giorgi-Rossi, F. Carozzi, M. Confortini, P. Dalla Palma, A. Del Mistro, B. Ghiringhello, S. Giraldo, A. Gillio-Tos, L. De Marco, C. Naldoni, P. Pierotti, R. Rizzolo, P. Schincaglia, M. Zorzi, M. Zappa, N. Segnan, J. Cuzick, Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial, *Lancet Oncol.* 11 (3) (2010) 249–257.
- [37] G. Ronco, P. Giorgi-Rossi, F. Carozzi, P. Dalla Palma, A. Del Mistro, L. De Marco, M. De Lillo, C. Naldoni, P. Pierotti, R. Rizzolo, N. Segnan, P. Schincaglia, M. Zorzi, M. Confortini, J. Cuzick, Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial, *Lancet Oncol.* 7 (7) (2006) 547–555.
- [38] G. Ronco, N. Segnan, P. Giorgi-Rossi, M. Zappa, G.P. Casadei, F. Carozzi, P. Dalla Palma, A. Del Mistro, S. Folicaldi, A. Gillio-Tos, G. Nardo, C. Naldoni, P. Schincaglia, M. Zorzi, M. Confortini, J. Cuzick, Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial, *J. Natl.Cancer Inst.* 98 (11) (2006) 765–774.
- [39] R. Sankaranarayanan, B.M. Nene, K.A. Dinshaw, C. Mahe, K. Jayant, S.S. Shastri, S.G. Malvi, R. Chinoy, R. Kelkar, A.M. Budukh, V. Keskar, R. Rajeshwarker, R. Muwonge, S. Kane, D.M. Parkin, M.K. Chauhan, S. Desai, B. Fontaniere, L. Frappart, A. Kothari, E. Lucas, N. Panse, A cluster randomized controlled trial of visual, cytology and human papillomavirus screening for cancer of the cervix in rural India, *Int. J. Cancer* 116 (4) (2005) 617–623.
- [40] R. Sankaranarayanan, B.M. Nene, S.S. Shastri, K. Jayant, R. Muwonge, A.M. Budukh, S. Hingmire, S.G. Malvi, R. Thorat, A. Kothari, R. Chinoy, R. Kelkar, S. Kane, S. Desai, V.R. Keskar, R. Rajeshwarker, N. Panse, K.A. Dinshaw, HPV screening for cervical cancer in rural India, *N. Engl. J. Med.* 360 (14) (2009) 1385–1394.
- [41] N. Segnan, J. Patnick, L. von Karsa, (Eds.), *European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis*, in: first edition, European Commission, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, 2010.
- [42] L. von Karsa, A. Anttila, G. Ronco, A. Ponti, N. Malila, M. Arbyn, et al., *Cancer Screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on Cancer Screening—First Report*, European Commission, Luxembourg, 2008.
- [43] L. von Karsa, A. Anttila, M. Primic Žakelj, C. de Wolf, M. Bielska-Lasota, S. Törnberg, N. Segnan, Stockholm statement on successful implementation of population-based cancer screening programmes. Annex 1a, in: N. Perry, M. Broeders, C. de Wolf, S. Törnberg, R. Holland, L. von Karsa (Eds.), *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis*, fourth edition, Supplements, European Commission, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, 2013, pp. 123–128.
- [44] L. von Karsa, J. Patnick, N. Segnan, *European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group*, et al., *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication*, *Endoscopy* 45 (2013) 51–59.
- [45] L. von Karsa, Y.-L. Qiao, K. Ramadas, N. Keita, S. Arrossi, P.B. Dean, N. Al Alwan, R. Sankaranarayanan, *Screening—implementation*, Chapter 4.8, in: B. W. Stewart, C.P. Wild (Eds.), *World Cancer Report 2014*, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2014, pp. 330–336.
- [46] WHO, Global advisory committee on vaccine safety, report of meeting held 17–18 June 2009, *Wkly. Epidemiol. Rec.* 84 (32) (2009) 325–332.
- [47] WHO, Human papillomavirus vaccines. WHO position paper, *Wkly. Epidemiol. Rec.* 84 (15) (2009) 118–131.
- [48] WHO, Global advisory committee on vaccine safety, report of meeting held 11–12 December 2013, *Wkly. Epidemiol. Rec.* 89 (7) (2014) 53–60.
- [49] WHO, Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014, *Wkly. Epidemiol. Rec.* 89 (43) (2014) 465–491.

Priloga 1

Program 6. izobraževalnega dne programa ZORA

6. november 2015, Kongresni center Brdo pri Kranju

1. SKLOP: 8.30–10.40

Moderatorji: Maja Primic Žakelj, Iztok Takač, Ana Pogačnik

- 8.30–8.45 **Pozdravni nagovori**
- 8.45–9.05 **Pregled dela in novosti v DP ZORA – 2014/2015**
Maja Primic Žakelj, vodja DP ZORA
- 9.05–9.25 **Presejalni programi za RMV v Evropi: slovenski rezultati v primerjavi z drugimi**
Lawrence von Karsa, IARC
- 9.25–9.35 **Nove Smernice za zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu**
Iztok Takač, Špela Smrkolj, Urška Ivanuš, Darja Arko, Andraž Dovnik
- 9.35–10.50 **Zapleteni kolposkopski primeri**
Leon Meglič
- 9.50–10.05 **Tveganje prezgodnjega poroda po konizaciji: pregled literature in slovenski rezultati**
Nina Jančar, Barbara Mihevc Ponikvar, Sonja Tomšič
- 10.05–10.15 **Prikaz primera: HPV negativni rak materničnega vratu**
Andraž Dovnik, Maja Pakiž, Mario Poljak
- 10.15–10.25 **Prikaz primera: Neobičajna oblika invazivnega ploščatoceličnega karcinoma**
Alenka Repše Fokter, Cvetka Skušek Fakin, Boris Pospihalj
- 10.25–10.40 **Ujemanje citoloških in histopatoloških izvidov: slovenski rezultati**
Vivijana Snoj, Urška Ivanuš, Ana Pogačnik, Maja Primic Žakelj

2. SKLOP: 11.10–13.00

Moderatorji: Mario Poljak, Urška Ivanuš, Urška Salobir Gajšek

- 11.10–11.40 **Dopolnjene evropske smernice za presejanje RMV: uporaba s HPV povezane tehnologije**
Lawrence von Karsa, IARC, urednik dopolnjene izdaje Evropskih smernic 2015
- 11.40–12.00 **HPV v Sloveniji: rezultati slovenskih raziskav (2012–2015) in uporaba s HPV-povezane tehnologije**
Mario Poljak
- 12.00–12.15 **Test HPV doma za neodzivnice programa ZORA: preliminarni rezultati**
Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj
- 12.15–12.25 **Prikaz primera: Rak materničnega vratu odkrit s testom HPV doma pri neodzivnici**
Uršula Salobir Gajšek, Jakob Koren, Marica Miklavc, Zlatko Iternička, Simona Šramek Zatler, Alenka Repše Fokter
- 12.25–12.35 **Prikaz primera: CIN 3 po cepljenju proti HPV**
Darja Gašperlin Dovnik, Alenka Repše Fokter, Snježana Frković Grazio
- 12.35–12.50 **Cepljenje proti HPV po konizaciji – kako se pogovarjati s pacientkami**
Mateja Marčec, Leon Meglič, Urška Salobir Gajšek
- 12.50–13.00 **Razprava**

3. SKLOP: 14.00 – 16.30

Moderatorji: Maja Primic Žakelj, Gorazd Noč, Mateja Krajc

- 14.00–14.10 **Informatizacija DP ZORA**
Anže Droljc
- 14.10–14.15 Minutka za genetiko: **Onkološko genetsko svetovanje in testiranje na Onkološkem inštitutu – dedni rak dojke, jajčnikov in debelega črevesa**
Mateja Krajc
- 14.15–15.05 **Pomembne informacije o DORI**
- **Širitev presejalnega programa DORA**
Maksimiljan Kadivec, vodja programa DORA
 - **Rezultati in kazalniki kakovosti v slovenskem presejalnem programu DORA**
Katja Jarm, Mateja Krajc, Cveto Šval
 - **Nadzor kakovosti dela radiologov – odčitovalcev v procesu presejanja v programu DORA**
Kristijana Hertl, Maksimiljan Kadivec
 - **Nadzor kakovosti dela radioloških inženirjev pri presejanju v programu DORA**
Veronika Kutnar

SEKCIJA A – STROKOVNE TEME na področju cervikalne citologije, patologije in ginekologije

Moderatorice: Alenka Repše Fokter, Snježana Frković Grazio, Nina Jančar

- 15.10–15.20 **Obravnavna žensk s spremembami materničnega vratu na OI Ljubljana**
Sebastjan Merlo, Aleš Vakselj
- 15.20–15.35 **Cervikalna citologija: nadzor kakovosti v citologiji**
Ana Pogačnik, Alenka Repše Fokter, Vivijana Snoj, Margareta Strojjan Fležar
(strokovna skupina za citologijo DP ZORA)
- 15.35–15.50 **Cervikalna patologija: posodobljena klasifikacija in smernice, informatizacija**
Margareta Strojjan Fležar, Snježana Frković Grazio, Helena Gutnik (strokovna skupina za patologijo DP ZORA)
- 15.50–16.05 **Histopatološka ocena stanja ekscizijskih robov pri konizaciji**
Snježana Frković Grazio
- 16.05–16.30 **Razprava**

SEKCIJA B – STROKOVNE TEME na področju zdravstvene nege

Moderatorici: Mojca Florjančič, Mojca Kuster

- 15.10–15.30 **Vloga fizioterapije po operativnem zdravljenju sprememb materničnega vratu**
Darija Ščepanović
- 15.30–15.40 **Spodbujanje udeležbe: kakšne so posledice, če se ženska ne odzove vabilu**
Mojca Florjančič, Polona Škulj, Mojca Kuster, Maruška Ferjančič
- 15.40–15.50 **Vloga zdravstvene nege pri obravnavi pacientk z operativnimi posegi predrakavih sprememb materničnega vratu**
Danijela Pušnik
- 15.50–16.00 **Izkušnje z naročanjem pacientk na preventivne preglede**
Polonca Abunar, Valentina Vajović
- 16.00–16.30 **Razprava**

Priloga 2

Seznam slovenskih avtorjev:

Alenka Repše Fokter
Aleš Vakselj
Ana Pogačnik
Andraž Dovnik
Barbara Mihevc Ponikvar
Boris Pospihalj
Cvetka Skušek Fakin
Cveto Šval
Danijela Pušnik
Darija Ščepanović
Darja Arko
Darja Gašperlin Dovnik
Firdeusa Firi Purić
Helena Gutnik
Iztok Takač
Jakob Koren
Katja Jarm
Kristijana Hertl
Leon Meglič
Maja Pakiž
Maja Primic Žakelj
Maksimiljan Kadivec
Margareta Strojjan Fležar
Marica Miklavc
Mario Poljak
Maruška Ferjančič
Mateja Krajc
Mateja Marčec
Mojca Florjančič
Mojca Kuster
Nina Jančar
Polona Škulj
Polonca Abunar
Sebastjan Merlo
Simona Šramek Zatler
Snježana Frković Grazio
Sonja Tomšič
Špela Smrkolj
Urška Ivanuš
Urška Salobir Gajšek
Valentina Vajović
Veronika Kutnar
Vivijana Snoj
Zlatko Iternička

Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja
predrakavih sprememb
materničnega vratu



Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije, Zveza slovenskih društev za boj proti raku

6. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Brdo pri Kranju, 6. november 2015



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE



ZVEZA SLOVENSkih DRUŠTEV
ZA BOJ PROTI RAKU