

Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja  
predrakavih sprememb  
materničnega vratu



# Koraki mojega življenja

# ZBORNİK

Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije

# 8. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Brdo pri Kranju, 21. november 2018



Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja  
predrakavih sprememb  
materničnega vratu

## 8. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Brdo pri Kranju, 21. november 2018

### ZBORNİK PREDAVANJ

Onkološki inštitut Ljubljana

Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije



ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA



REPUBLIKA SLOVENIJA  
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

## 8. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Brdo pri Kranju, 21. november 2018

### ZBORNİK PREDAVANJ

#### Organizatorja izobraževalnega dne

Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje RS

#### Urednica

Urška Ivanuš

#### Recenzentka

Maja Primic Žakelj

**Znanstveni odbor:** Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj, Mario Poljak, Ana Pogačnik, Margareta Strojan Fležar, Špela Smrkolj, Veronika Kloboves Prevodnik, Barbara Šegedin

#### Organizacijski odbor

Mojca Florjančič, Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj, Mojca Gobec, Blanka Mikl Mežnar, Ana Pogačnik, Mojca Kuster, Tine Jerman, Blaž Podobnik, Taja Ložar

#### Tehnično urejanje

Blaž Podobnik, Tine Jerman, Mojca Kuster

#### Založnik

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

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

01/58 79 606

zora@onko-i.si

Leto izida: 2018

Elektronski zbornik predavanj je dosegljiv na: <https://zora.onko-i.si/za-stroko/izobrazevanja>

DOI: 10.25670/oi2018-002m

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

618.146-006(497.4)(083.97)(0.034.2)

618.146-076.5(082)(0.034.2)

IZOBRAŽEVALNI dan programa ZORA z mednarodno udeležbo (8 ; 2018 ; Brdo pri Kranju)  
Zbornik predavanj [Elektronski vir] / 8. Izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno  
udeležbo, Brdo pri Kranju, 21. november 2018; [organizatorja] Onkološki inštitut Ljubljana  
[in] Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije; [urednica Urška Ivanuš]. - Ljubljana :  
Onkološki inštitut, 2018

ISBN 978-961-7029-12-3

1. Ivanuš, Urška 2. Onkološki inštitut Ljubljana 3. Slovenija. Ministrstvo za zdravje  
297446912

## Kazalo

<b>Predgovor</b> .....	<b>5</b>
<i>Urška Ivanuš</i>	
<b>Petnajst let državnega programa ZORA</b> .....	<b>7</b>
<i>Maja Primic Žakelj, Mojca Florjančič, Urška Ivanuš</i>	
<b>Pregled rezultatov in dela v državnem programu ZORA v letu 2017 in načrti za prihodnost</b> .....	<b>15</b>
<i>Urška Ivanuš, Mojca Florjančič, Tine Jerman, Maja Primic Žakelj</i>	
<b>Program DORA v letu 2018</b> .....	<b>28</b>
<i>Katja Jarm, Cveto Šval, Mateja Krajc, Mateja Kurir, Maksimiljan Kadivec, Kristijana Hertl, Janez Žgajnar, Vesna Škrbec</i>	
<b>Povzetek: SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+ (Priloga 1)</b> .....	<b>35</b>
<i>Elmar A. Joura</i>	
<b>Povzetek: From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine (Priloga 2)</b> .....	<b>36</b>
<i>Elmar A. Joura</i>	
<b>Učinkovitost triažnega testa HPV za odkrivanje predrakavih sprememb visoke stopnje pri starejših ženskah s presejalno diagnozo APC-N</b> .....	<b>37</b>
<i>Vivijana Snoj</i>	
<b>Cepljenje proti HPV: sodobni dokazi iz raziskav in prakse</b> .....	<b>41</b>
<i>Mario Poljak, Polona Maver Vodičar, Anja Šterbenc</i>	
<b>Stališča in odnos ključnih javnosti do cepljenja v Sloveniji – rezultati nacionalne raziskave</b> .....	<b>48</b>
<i>Alenka Kraigher, Veronika Učakar</i>	
<b>Stališča slovenskih ginekologov in medicinskih sester iz ginekoloških ambulant o cepljenju proti HPV</b> .....	<b>53</b>
<i>Tine Jerman, Urška Ivanuš, Mojca Florjančič, Mario Poljak, Špela Smrkolj</i>	
<b>Odziv stroke na dvome javnih osebnosti o učinkovitosti in varnosti cepljenja proti HPV</b> .....	<b>65</b>
<i>Zoran Simonovič</i>	
<b>Mlade ženske: tveganje za predrakave spremembe materničnega vratu nizke in visoke stopnje ter obravnava teh sprememb</b> .....	<b>68</b>
<i>Špela Smrkolj, Nina Jančar, Biljana Milenkovska</i>	
<b>Prekomerno zdravljenje mlade ženske s PIL-NS</b> .....	<b>75</b>
<i>Margareta Strojjan Fležar, Špela Smrkolj, Alenka Repše Fokter</i>	
<b>Vstop deklet, cepljenih proti HPV, v program ZORA</b> .....	<b>80</b>
<i>Nina Jančar</i>	
<b>Atipične ploščate celice v brisu mlade ženske, ki je bila cepljena s štirivalentnim cepivom proti HPV</b> .....	<b>85</b>
<i>Ana Pogačnik, Anamarija Petek</i>	

<b>Obravnavna ženske s pozitivnim testom HPV in negativnim brisom materničnega vratu .....</b>	<b>88</b>
<i>Špela Smrkolj, Mateja Marčec, Leon Meglič, Urška Salobir Gajšek</i>	
<b>Radikalna vaginalna trahelektomija na Ginekološki kliniki v Ljubljani .....</b>	<b>91</b>
<i>Leon Meglič</i>	
Priloge:	
<b>1. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+ .....</b>	<b>95</b>
<i>Članek: Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, Svelato A, Bertacca G, Lombardi S, Joura EA. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. Gynecol Oncol. 2018 Nov;151(2):229-234.</i>	
<i>Dostop na spletu:</i>	
<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825818311636?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825818311636?via%3Dihub</a>	
<b>2. From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine .....</b>	<b>101</b>
<i>Članek: Pils S, Joura EA. From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine. Clin Microbiol Infect. 2015 Sep;21(9):827-33.</i>	
<i>Dostop na spletu:</i>	
<a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X15004383?via%3Dihub">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X15004383?via%3Dihub</a>	
<b>3. Program 8. izobraževalnega dne programa ZORA .....</b>	<b>108</b>
<b>4. Seznam slovenskih avtorjev .....</b>	<b>110</b>

## Predgovor

Spoštovane udeleženke in cenjeni udeleženci Osmega izobraževalnega dne programa ZORA,

Veseli smo, da nam je uspelo organizirati še en, sedaj že tradicionalni izobraževalni dan programa ZORA. Zahvaljujem se vsem, ki ste se odzvali vabilu k predavanju ali udeležbi in upam, da boste domov odšli zadovoljni, z novimi znanji in spoznanji, ki vam bodo koristila pri vašem vsakodnevnem delu. Zavedamo se, da le s sodobnim znanjem in zavzetostjo vseh sodelavcev program ZORA lahko dosega dobre rezultate! Tudi letošnje srečanje je finančno omogočil Onkološki inštitut Ljubljana, sedež državnega programa ZORA, s sredstvi, ki jih programu posebej namenja Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Ker smo želeli, da bi bila udeležba dostopna čim več sodelavkam in sodelavcem programa, smo ga – kot vse dosedanje – organizirali brez kotizacije.

Letos poteka 15 let od vzpostavitve programa ZORA na državni ravni. V prvih petnajstih letih smo uspeli vzpostaviti dobro pregledanost ciljne skupine žensk, veliko truda je bilo vloženega v neprestano nadgrajevanje kakovosti dela na vseh strokovnih področjih. Velik napredek smo naredili na področju citopatologije in lahko se pohvalimo, da imajo skoraj vsi slovenski presejalci opravljen evropski izpit QUATE z odliko. Incidenca raka materničnega vratu se je v tem času prepolovila, Slovenija se v zadnjih letih umešča med države z najmanjšo stopnjo incidence in umrljivosti zaradi tega raka v svetu. V preteklosti temu ni bilo tako. Rak materničnega vratu je bil v obdobju 1962–1965, ob vzpostavitvi Registra raka Republike Slovenije, drugi najpogostejši rak pri ženskah. Zmanjšanje incidence raka materničnega vratu v Sloveniji je posledica učinkovitega odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu v okviru programa ZORA, zmanjšanje umrljivosti bolnic z RMV pa odkrivanja rakov v zgodnejših stadijih in bolj učinkovitega zdravljenja. V zadnjih letih v Sloveniji zbolevajo predvsem ženske, ki se programa ZORA ne udeležujejo redno. Pri njih je rak odkrit praviloma v napredovalem stadiju, ki je kljub sodobnemu zdravljenju slabše ozdravljiv.

Kako naprej? Vsekakor tako, da ne bomo ogrozili odličnih rezultatov programa ali zanemarili strokovnih novosti na področju obvladovanja raka materničnega vratu, ki pred nas postavljajo nove izzive. Smo v obdobju, ko presejalni program že kaže odlične rezultate, ko v presejanje vstopajo deklice, cepljene proti okužbam s HPV in ko imamo na voljo novo presejalno metodo (test HPV), ki med drugim omogoča neodzivnicam samoodvzem brisa v domačem okolju. Da bi se prilagodili novim strokovnim spoznanjem in sodobnim usmeritvam preventive raka materničnega vratu, smo si v Sloveniji za cilj zadali prenoviti informacijski sistem ter kasneje tudi presejalno politiko. S podobno situacijo se srečujejo mnoge države z dobro organiziranim presejalnim programom. Zato morda ni presenetljivo, da je Svetovna zdravstvena organizacija v letu 2018 razglasila nov cilj na področju obvladovanja raka materničnega vratu, in sicer eliminacijo raka materničnega vratu s sinergijo delovanja dveh izjemno učinkovitih populacijskih preventivnih ukrepov – cepljenja proti HPV in presejanja za raka materničnega vratu. Da bomo ta cilj lahko dosegli tudi v Sloveniji, si moramo prizadevati za povečanje precepljenosti proti HPV in postopno in premišljeno uvajanje nujnih sprememb v presejalni program ZORA. Z nepremišljenimi spremembami lahko ogrozimo dobre rezultate programa. Zavedamo se, da nas kljub zelo dobri rezultatom programa ZORA čakajo spremembe, ki ne bodo lahke in se bo na njih nujno dobro pripraviti.

Za uvajanje sprememb je nujna podpora tako žensk in stroke, kot odločevalcev in plačnika. Veseli smo, da sta bila v letu 2018 sprejeta dva pomembna zakonska akta, ki uravnavata delovanja programa ZORA in sta nujna za uvedbo načrtovanih sprememb, opredeljenih tudi v Državnem programu obvladovanja raka 2017–2021. To sta Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (Ur. l. RS, št. 65/2000 in 31/2018) in Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka (Ur. l. RS, št. 57/18). Zakon ukinja obvezno podpisovanje privolitve za vpis izvida triažnega testa HPV v register ZORA, s 1. januarjem 2019 privolitev več ne bo potrebna. Novost je tudi, da presejalni pravilnik ukinja zgornjo

mejo 74 let za priložnostno presejanje. Pravilnik ne spreminja umeščenosti programa ZORA v sistem zdravstvenega varstva, uvaja pa večji red na področju kolposkopije in laboratorijske diagnostike.

Na program letošnjega Izobraževalnega dne programa ZORA smo umestili aktualne teme s področja bolezni, povzročenih z okužbo s HPV, uporabe testa HPV v ginekoloških ambulantah in cepljenja proti HPV. Med strokovnimi dilemami smo izpostavili prekomerno obravnavo mladih žensk s klinično nepomembnimi spremembami materničnega vratu ter obravnavo žensk s pozitivnim izvidom testa HPV brez patoloških sprememb materničnega vratu. Na program smo ponovno umestili prikaze primerov iz prakse in igro vlog. Od tujih strokovnjakov se je letos prijazno odzval na povabilo k sodelovanju profesor Elmar A. Joura, vodilni raziskovalec za 9-valentno cepivo proti HPV. Profesor Joura je priznani ginekolog ter vodja kolposkopske klinike ter svetovalec na področju kolposkopije na Dunaju. Predstavil bo sodobne dokaze in lastne izkušnje s področja preprečevanja, diagnostike in zdravljenja anogenitalnih sprememb, ki jih povzročajo okužbe s HPV. Spregovoril bo tudi o lastnih izkušnjah v komunikaciji z ženskami ter o pomenu cepljenja proti HPV, testa HPV in kondoma v obdobju spremljanja žensk po zdravljenju predrakavih sprememb materničnega vratu.

Z letošnjim letom se je upokojila ena od ustanoviteljic programa ZORA in njena dolgoletna vodja, profesorica Maja Primic Žakelj. V uvodnem predavanju bo predstavila pot, ki jo je prehodila skupaj z ZORO, od prve ideje, do današnjih rezultatov. Pot ni bila kratka in tudi ne lahka, veliko je bilo negotovosti, sprejemati je bilo potrebno težke odločitve. Upamo in si želimo, da bomo tudi v prihodnje vsi skupaj dovolj modri, da se bomo znali na tej prelomnici, na kateri smo, pravilno odločati, ter da bo tudi Slovenija še naprej ostala na pravi poti k cilju Svetovne zdravstvene organizacije – na poti k eliminaciji raka materničnega vratu!

Urška Ivanuš

Vodja Državnega programa ZORA

## Petnajst let državnega programa ZORA

Maja Primic Žakelj, Mojca Florjančič, Urška Ivanuš

*Državni program ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana*

### Povzetek

V Sloveniji imamo organizirani populacijski presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA od leta 2003, priprave nanj pa so se začele že leta 1996. Vanj so vključene ženske, stare 20–64 let, ki se na presejalni pregled enkrat v treh letih lahko naročijo same, ali pa jih nanj povabi izbrani ginekolog ali koordinacijski center. Slovenske ženske so presejalni program ZORA dobro sprejele in več kot 70 % se jih redno udeležuje presejalnih pregledov. Slovenija se lahko pohvali, da se je v petnajstih letih delovanja državnega programa ZORA incidenca raka materničnega vratu skoraj prepolovila, kar je tudi v evropskem merilu velik uspeh. Prispevek prikazuje nastajanje in delovanje programa ZORA, osnovne kazalnike delovanja programa in izzive za naslednje desetletje.

**Ključne besede:** presejanje za raka materničnega vratu, organiziran presejalni program, pregledanost, izvidi citoloških brisov

### Uvod

Presejanje za raka je javnozdravstveni ukrep, pri katerem s preprostimi preiskavami med ljudmi, ki še nimajo nobenih kliničnih težav, iščemo tiste, pri katerih je možno, da že imajo raka ali njegove predstopnje. Vsakemu pozitivnemu testu morajo slediti diagnostične preiskave. Vsi presejalni programi za raka so namenjeni temu, da se zmanjša umrljivost za tistim rakom, ki mu je namenjeno presejanje; pri programih, pri katerih se odkrivajo in zdravijo predrakave spremembe, kot je rak materničnega vratu (RMV), pa je cilj zmanjšati tudi zbolewnost za rakom (1). Seveda je mogoče te kazalce spremljati le, če so na voljo ustrezni podatki, ki jih zbirajo registri umrlih in registri raka. V Sloveniji je register umrlih del standardne zdravstvene statistične službe na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje (2), podatke o novih primerih raka pa zbira Register raka Republike Slovenije, ki na Onkološkem inštitutu Ljubljana deluje že od leta 1950 (3). Pohvalimo se lahko tudi s tem, da imamo enega najstarejših državnih registrov raka v Evropi.

Prav redno spremljanje podatkov o incidenci, tj. številu novih primerov RMV pri nas, je omogočilo spoznanje, da se je število novih primerov konec devetdesetih v Sloveniji vztrajno večalo in da smo bili po incidenci v zgornji tretjini lestvice evropskih držav (3). To pa je bila spodbuda, da smo v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje in Zavodom za

zdravstveno zavarovanje pred skoraj 20 leti načrtali organizirani presejalni program in ga začeli preverjati s pilotsko študijo (4). Izkušnje drugih in številne raziskave so dokazovale, da le tak pristop lahko zveča učinkovitost dotlej spontanega, priložnostnega presejanja, uveljavljenega pri nas več desetletij (5).

Napori za obvladovanje RMV imajo dolgo zgodovino. Prve raziskave, ki so pokazale vpliv dobro organiziranih, kakovostnih presejalnih programov v uporabo brisa materničnega vratu (BMV) na incidenco RMV, so bile objavljene v šestdesetih in sedemdesetih letih prejšnjega stoletja. Kazale so bodisi manjšo incidenco ploščatoceličnega RMV med redno presejanimi ženskami v primerjavi s tistimi, ki na presejanje niso hodile ali pa manjšo incidenco RMV po uvedbi presejalnega programa v primerjavi s tisto pred tem. Ocenili so, da se v presejani populaciji ob primerni udeležbi in kakovosti programa incidenca RMV lahko zmanjša za 80 % ali več (6). Bistveno za uspeh programov pa sta visoka udeležba ciljne skupine žensk in kakovost vseh postopkov, kar je mogoče doseči le z organiziranimi populacijskimi programi. Povsod tam, kjer nista bila izpolnjena oba pogoja, do bistvenega zmanjšanja incidence raka materničnega vratu ni prišlo, kljub razširjenemu priložnostnemu presejanju (7, 8). Čeprav priložnostno (spontano, oportunistično) presejanje lahko prinese dobrobit posameznim ženskam, so uspehi na populacijski ravni bistveno manjši. Poleg tega



lahko tako ostanejo nekatere populacijske skupine popolnoma nepresejane, pri drugih pa je poraba BMV bistveno večja, kot je potrebno.

Prve presejalne programe so v šestdesetih letih prejšnjega stoletja začeli na Finskem, v delu Norveške in na Nizozemskem (5). V začetku devetdesetih let je v okviru programa Evropa proti raku začelo delovati Evropsko presejalno mrežje za raka materničnega vratu, ki je povežalo petnajsterico držav, ki so tedaj sestavljale Evropsko zvezo (9). V okviru tega mrežja so leta 1993 nastale prve Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (10). Postavile so temelje organiziranim presejalnim programom, ki veljajo še danes in vzpostavile koncept zagotavljanja kakovosti (10).

Po zaključku programa Evropa proti raku je leta 2003 Svet Evropske zveze sprejel Priporočila o presejanju za raka v Evropski zvezi (11). Ugotovili so, da je dovolj znanstvenih dokazov, da lahko državam članicam priporočijo, naj vzpostavijo organizirane presejalne programe za RMV in dojk pri ženskah in za raka debelega črevesa in danke pri obeh spolih. Programi naj bodo organizirani v skladu z evropskimi smernicami za zagotavljanje in nadziranje kakovosti. Kot presejalni test za RMV so priporočili BMV (test PAP), ki naj ga začno uporabljati pri ženskah, starih od 20–30 let, ponavljajo pa naj ga na 3–5 let do 60. ali 65. leta starosti. Poudarili so, da je na vseh ravneh presejanja treba zagotoviti čim večjo kakovost, kar je mogoče udejaniti le v organiziranih populacijskih programih; priložnostno presejanje naj bi čim bolj omejili. Zagotoviti je treba tudi spremljanje posameznih žensk in njihovih izvidov, ki nastanejo pri presejanju, v diagnostiki in zdravljenju. Zbirajo naj se v centralnem presejalnem registru zato, da se sproti ugotavlja, ali program dosega zastavljene kratkoročne in dolgoročne cilje.

Leta 2008 je izšlo prvo poročilo o tem, kako države članice upoštevajo Priporočila o presejanju za raka v Evropski zvezi (12). Ugotovili so, da organizirani populacijski programi za raka materničnega vratu tečejo ali jih vzpostavljajo v 15 državah (Danska, Estonija, Finska, Francija, Irska, Italija, Madžarska, Nizozemska, Poljska, Portugalska, Romunija, Slovenija, Španija, Švedska in Velika Britanija); v ostalih državah je bilo presejanje priložnostno. Države so se med seboj razlikovale tudi glede na starost ob začetku in zaključku presejanja in trajanje intervala med presejalnimi pregledi. Tako ponekod prično s presejanjem že pri 20 let starih ženskah, drugod pri starih 30 let, zaključijo pa pri 60 ali 64 letih; pone-

kod zgornje starostne omejitve nimajo. Intervali med pregledi pa so od enega do dveh let pri priložnostnem presejanju, 3–5 let pa v organiziranih programih; ponekod intervale spremenijo glede na starost in so po 50. letu starosti daljši kot pri mlajših.

Leta 2008 so izšle tudi prenovljene Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (13). Te ponovno poudarjajo, da so na populacijski ravni za uspeh presejalnega programa pomembni visoka udeležba ciljne skupine žensk, kakovost vseh postopkov in redno spremljanje, kar je mogoče doseči le z organiziranim programom. Tudi priložnostno (spontano, oportunistično) presejanje sicer lahko prinese dobrobit posameznim ženskam, uspehi na populacijski ravni pa so bistveno manjši. Poleg tega lahko tako ostanejo nekatere populacijske skupine popolnoma nepresejane, pri drugih pa je poraba brisov bistveno večja, kot je potrebno.

Čeprav je presejalnih programov v Evropi vse več, pa ostajajo problem ženske v tistih evropskih državah, predvsem v vzhodni Evropi, ki presejanja za raka materničnega vratu nimajo na voljo. Pri njih sta incidenca raka materničnega vratu in umrljivost med največjimi v Evropi. Glede na to, da v teh državah večinoma ni dovolj kakovostnih laboratorijev za citopatologijo, je toliko pomembneje, da načrtovalci zdravstvene politike razmišljajo o novih metodah za presejanje, predvsem o primarnem testiranju na okužbo s HPV in o primarni preventivi, cepljenju (14). Presejanje z uporabo testa HPV in cepljenje proti HPV obravnava tudi leta 2015 objavljen supplement Evropskim smernicam (15).

### **Obvladovanje raka materničnega vratu v Sloveniji pred uvedbo programa ZORA**

Čeprav so bili v Sloveniji že leta 1960 uvedeni preventivni ginekološki pregledi z odvzemom BMV za odkrivanje predrakavih sprememb (priložnostno, oportunistično presejanje, neorganiziran program), kakovosti celotnega presejalnega postopka, od odvzema BMV do njegovega pregleda v laboratoriju ni nihče sistematično spremljal, prav tako niso bila vzpostavljena merila, po katerih bi bilo mogoče spremljati kakovost presejalnih postopkov, diagnostična obravnava žensk pa je bila kljub strokovnim priporočilom neusklajena. Neorganizirani program kljub dobremu organizacijskemu modelu primarnega zdravstvenega varstva žensk ni zagotavljal kakovosti, dostopnosti, celovitosti ter enake obravnave.

Te pomanjkljivosti je bolj ali manj odsevala tudi incidenca raka materničnega vratu, ki jo od leta 1950 spremlja Register raka Republike Slovenije. Učinkovitost presejanja se standardno resda ocenjuje z manjšanjem umrljivosti, vendar pa uspešno presejanje za RMV ne zmanjša le umrljivosti za tem rakom, ampak že tudi njegovo incidenco; omogoča namreč odkrivanje in zdravljenje že predstopenj te maligne bolezni, ki se tako sploh ne razvije. Seveda pa se učinek presejanja na populacijskih merah bremena bolezni, kot sta umrljivost in incidenca, pokaže, le če je preventivno pregledan (presejan) dovolj velik delež žensk iz ciljne starostne skupine in če so vsi postopki primerne kakovosti (8).

V Sloveniji so začeli uvajati redne preventivne ginekološke preglede in odvzeme BMV na območju Ljubljane, Kranja in Maribora že pred letom 1960, po njem pa po vsej takratni republiki. Učinkovitost preventivnih pregledov se je pokazala z zmanjševanjem zbolewnosti in umrljivosti za rakom materničnega vratu. Po podatkih Registra se je letna incidenca manjšala od leta 1962 (34/100.000 žensk) do leta 1979, ko je bila najmanjša doslej (14/100.000 žensk). Od takrat do leta 1993 v grobi incidenci ni bilo pomembnejših sprememb, leta 1994 pa se je začela ponovno večati in je dosegla leta 1997 vrh (23,1/100.000, 241 novih primerov). Incidenca se je večala predvsem med ženskami, mlajšimi od 54 let.

Da bi stanje izboljšali, je tedanji Minister za zdravstvo imenoval projektno skupino, ki je pripravila predlog za organiziran program. Zdravstveni svet ga je sprejel 5. 11. 1996. Hkrati s predlogom programa je bil potrjen tudi Osutek pravilnika za laboratorije za ginekološko citopatologijo in vsebina registra BMV, ki je bil leta 2000 uvrščen v Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ) (16).

Projekt, ki smo ga poimenovali ZORA, po začetnicah naslova programa – Zgodnje Odkrivanje predRAkavih sprememb), je temeljil na tujih izkušnjah uspešno vodenih organiziranih presejalnih programov in na evropskih smernicah (10).

Cilj programa je bil zmanjšati incidenco za rakom materničnega vratu v Sloveniji za 15 %, s tem, da bo v treh letih imelo pregledan BMV najmanj 70 % žensk, starih 20–64 let. Predlagali smo naslednji načrt dela:

- vzpostavitev centralnega vodenja projekta z informacijskim sistemom za evidenco izvidov vseh BMV (zakonska osnova bo vključena v no-

vem zakonu o evidencah v zdravstvu) in ciljano pošiljanje vabil;

- poenotenje dela ginekološke citopatologije (enak sistem razvrščanja sprememb in enoten obseg podatkov na napotnici/izvidu) ter primerna organiziranost laboratorijev za ginekološko citopatologijo;
- postavitev enotnih smernic za zagotavljanje in nadziranje kakovosti dela ginekologije in ginekološke citopatologije.

Projekt smo pred uvedbo programa na državni ravni preverili s pilotno študijo v ljubljanski zdravstveni regiji. Njeni nosilci, Ministrstvo za zdravstvo, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije in Onkološki inštitut Ljubljana, so sklenili dogovor, po katerem je Ministrstvo za zdravstvo sofinanciralo stroške vodenja študije (v okviru aplikativnih raziskav), ZZS pa je plačeval dodatne zdravstvene storitve. V projektu so sodelovali UKC Ginekološka klinika Ljubljana, laboratoriji za ginekološko citopatologijo Ginekološke klinike, Zdravstvenega doma Ljubljana in Onkološkega inštituta Ljubljana ter ginekologinje in ginekologi primarnega zdravstvenega varstva iz ljubljanske zdravstvene regije (iz zdravstvenih domov in zasebniki s koncesijo). V letu 2001 smo pilotno študijo razširili na obalno področje (Izola, Koper in Piran). Za pilotno študijo na področju ljubljanske zdravstvene regije se je projektna skupina odločila zato, ker so v treh od štirih laboratorijev za citopatologijo na tem področju že računalniško vodili evidenco izvidov BMV, kar je omogočalo začetek vzpostavljanja centralnega informacijskega sistema.

#### **Potek dela: faza priprav na pilotni projekt ZORA (1996–1997)**

Za informacijski sistem je bilo treba najprej zagotoviti zakonsko podlago. Začasno smo jo našli v nacionalnem programu statističnih raziskovanj, ki je register BMV uvrščal v točko IVZ 3.1 - statistika raka. Register organiziranega odkrivanja RMV je bil julija 2000 uvrščen v Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva pod točko IVZ 26 z nazivom Register organiziranega odkrivanja raka RMV (16). Računalniška evidenca vseh izvidov BMV v posameznih laboratorijih in v Registru je bila uvrščena tudi v Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje BMV leta 2001 (17).

Pred začetkom pošiljanja vabil na preventivni ginekološki pregled vzorcu žensk, izbranih izmed tistih, ki si še niso izbrale osebnega ginekologa oz. jim še ni

bil registriran izvid BMV, so bile opravljene naslednje naloge:

- Pripravili smo vsa gradiva, ki so potrebna za vabljenje žensk (vabilo, informativna zgibanka, plakat).
- Ginekološka skupina je pripravila priporočila za ginekologe, ki so vključevala tudi nujni minimalni obseg pregleda in navodila za postopke ob ne-negativnih BMV (18).
- Citološka skupina je v skladu z evropskimi smernicami in po zgledu sorodnih sistemov v tujini določila podatke, ki naj se zbirajo v laboratorijih in v centralnem informacijskem sistemu (nova enotna napotnica z izvidom) in pripravila Navodila za poenotenje izvidov BMV in informacijskega sistema ginekološke citopatologije (19).
- Od 20. marca 1997 do 26. oktobra 1998 je enkrat mesečno pod vodstvom prof. dr. Marije Us-Krašovec potekal tečaj ginekološke citopatologije, ki se ga je udeležilo več kot 40 citologov, ginekologov in drugih, ki so sodelovali v presejanju. Namen tečaja je bil poenotiti delo in terminologijo ginekološke citopatologije v Sloveniji.
- Ob zaključku tečaja so udeleženci opravili test, ki naj bi pokazal morebitna neskladja v odčitavanju, interpretaciji in načinu poročanja o opravljeni preiskavi. Test je obsegal 4 teoretična vprašanja in pregled 6 BMV. Na teoretična vprašanja je pravilno odgovorilo 63 % udeležencev, BMV pa je pravilno ocenilo 69 % udeležencev.
- Oblikovana in natisnjena je bila enotna napotnica z izvidom citopatološke preiskave, ki naj bi po preskusu in morebitnih popravkih postala enotna za vso državo (uvedena je bila s Pravilnikom leta 2001) (17).
- Izdelan je bil računalniški program za vnos podatkov v laboratorijih in za centralni informacijski sistem.
- Z računalnikom in programom so bili opremljeni citološki laboratoriji Zdravstvenega doma Ljubljana, Ginekološke klinike, Onkološkega inštituta, Bolnišnice Maribor in Bolnišnice Celje.
- Sklenili smo pogodbe z izvajalci, ki so opravljali preglede vabljenih žensk in BMV.
- Pripravili smo informativni sestanek s sodelujočimi ginekologi (37) iz zdravstvenih domov in zasebnih ordinacij.
- Promocija: o projektu ZORA smo javnost obveščali s pisnimi prispevki v časopisih in revijah, v radijskih in TV-oddajah ter s posebnim plakatom.

### **Potek dela in rezultati v letih 1998–2001: pilotni projekt**

Centralno registracijo vseh izvidov BMV, narejenih v laboratorijih na področju ljubljanske zdravstvene regije, in njihovim povezovanjem z bazo prebivalc s tega področja smo začeli januarja 1998.

V obdobju od 1. 1. 1998 do 31. 9. 2001 smo registrirali skupaj 441.738 izvidov BMV; 259.890 BMV, pregledanih pri 125.056 ženskah z ljubljanskega področja (7.629 izvidov po povabilu v projekt ZORA), 66.041 izvidov BMV žensk, ki niso imele stalnega bivališča na ljubljanskem področju, in 115.807 izvidov BMV iz laboratorijev iz drugih področij.

Eden od ciljev pilotne študije je bil tudi ugotoviti število žensk, ki same prihajajo na preventivne ginekološke preglede. V letih 1998–2000 smo registrirali najmanj en izvid BMV pri 101.826 ženskah. Ker do avgusta 2000 nismo prejeli vseh BMV iz zasebnega laboratorija SIZE d. o. o. (kljub pisnemu navodilu Ministrstva za zdravje), lahko za obdobje 1998–2000 le ocenimo delež žensk, ki so imele opravljen vsaj en pregled BMV v enem letu.

Če upoštevamo število žensk v starosti 20–64 let v letu 2000, potem je imelo vsaj en BMV v enem letu pregledanih približno 29 % žensk. Deleži po posameznih starostnih skupinah so pokazali, da je bilo najmanj pregledanih v skupini starih nad 65 let (12,5 %), sledile so ženske, stare 60–64 let (17,8 %) in 15–19 let (12,7 %), največ pa je bilo pregledanih žensk v starosti 30–34 let (33,3 %). Te ocene kažejo, da je navodilo o enkrat letnem pregledu BMV pri ženskah, starih nad 20 let, upoštevalo manj kot polovica vseh žensk, starejših od 20 let (v ljubljanski zdravstveni regiji). V letih 1998–2000 pa je imelo vsaj enkrat pregledan BMV 48 % žensk, starih 20–64 let (cilj je 70 %).

Vabila na preventivni ginekološki pregled smo začeli pošiljati januarja 1998. Pošiljali smo jih enkrat tedensko. Dobival jih je naključno izbran vzorec žensk, starih 25–64 let, ki smo ga ob začetku projekta začeli izbirati izmed 72.000 žensk, ki še niso imele registriranega izvida BMV in ki si še niso izbrale osebne ginekologa. Ker smo izvide BMV začeli zbirati v bazi šele konec leta 1997 in podatkovna baza izvidov BMV še ni bila popolna, bi brez podatka o izbranem ginekologu bilo vabljenih preveč žensk, ki bi imele BMV pregledan v zadnjem letu ali dveh. Tudi v pilotnem projektu smo želeli doseči tiste ženske, ki

najmanj tri leta niso bile na preventivnem ginekološkem pregledu.

Z 39 ginekologi iz zdravstvenih domov, iz ene bolnišnice in z zasebnimi ginekologi s koncesijo smo se dogovorili, da smo enkrat tedensko na izbrani dan in uro k njim povabili po šest naključno izbranih žensk iz njihovega okoliša. Poleg njihovih izvidov BMV, ki so jih pošiljali v Register laboratoriji, smo zbirali in registrirali o ženskah še dodatne podatke. Te je ob pregledu ginekolog vpisal v obrazec, ki smo ga pripravili za raziskavo (izobrazba, zadnji pregled pri ginekologu, reproduktivna anamneza, kontracepcija in ugotovitve ob pregledu z diagnozo). Sestavni del obrazca je bilo tudi obvestilo ženski s priporočilom za naslednji pregled, ki ga je preiskovanki ginekolog poslal, potem ko je prejel izvid citološke preiskave. Obvestilo je dobila vsaka, tudi če je bil izvid normalen. Če je bil potreben kontrolni pregled, jo je s tem obvestilom nanj ginekolog tudi povabil.

V obdobju od januarja 1998 do konca junija 2001 smo poslali 26.680 vabil v program ZORA v ljubljanski regiji. Odgovore na vprašanja iz vprašalnika, dodanega vabilu, je vrnilo 12.194 žensk (45,7 %). Po odgovorih se je izkazalo, da merilom izbora ni ustrezalo 3.737 žensk (14,0 %), ker so že bile na pregledu v zadnjih treh letih, niso več imele maternice, niso želele sodelovati ali pa so želele, da jih povabimo kasneje (čez eno leto) oz. niso stanovale na naslovu, na katerega jim je bilo poslano vabilo.

Od predvidoma ustreznih 22.943 žensk, kamor smo prištelili vse, ki odgovorov niso poslale, smo dobili obvestilo o ginekološkem pregledu in/ali izvid BMV za 8.026 žensk (35,0 %). Če k temu dodamo še 3.380 žensk, katerih prejeti izvidi sicer niso imeli oznake ZORA, so pa imele pregledan BMV po datumu vabila, je bil odziv skoraj 43-odstoten, če upoštevamo vsa poslana vabila in skoraj 50-odstoten, če upoštevamo le po odgovorih ustrezne ženske.

V marcu 2001 smo pilotno študijo razširili še na občine Izola, Koper in Piran.

Leta 2002 je Ministrstvo za zdravje izdalo Navodila o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni - Reprodukativno zdravstveno varstvo (20), s tem pa je omogočilo tudi prehod projekta v organiziran presejalni program na ravni vse države.

**Državni program ZORA: organiziran državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih**

## **sprememb in raka materničnega vratu v Sloveniji od leta 2003 do danes**

Od uvedbe državnega programa na Onkološkem inštitutu Ljubljana deluje koordinacijski center s centralnim informacijskim sistemom, Register ZORA. V Registru ZORA se iz citoloških in histoloških laboratorijev mesečno zbirajo podatki o izvidih BMV in o izvidih histoloških preiskav zaradi cervikalne patologije, od leta 2010 tudi izvidi triažnega testa HPV. Citološki izvidi in izvidi triažnega testa HPV so poenoteni in prihajajo v elektronski obliki, večina histoloških izvidov pa prispe v Register ZORA v papirni obliki. S prenovo informacijskega sistema bodo v zaključen krog zbiranja podatkov povezani tudi kolposkopski in histološki izvid, izvid testa HPV ter podatki o zdravljenju.

Od 1. januarja 2003 do 31. oktobra 2018 je bilo v Registru ZORA zabeleženih 3.770.953 izvidov BMV, 125.650 izvidov histoloških izvidov in 106.822 izvidov testa HPV.

Povezava izvidov BMV s Centralnim registrom prebivalstva (CRP) in Registrom prostorskih enot omogoča spremljanje stopnje pregledanosti ciljne skupine (ženske stare 20 do 64 let) ter identifikacijo tistih, ki v zadnjih štirih letih nimajo zabeleženega izvida BMV. Tem pošljemo na naslov stalnega prebivališča vabilo na preventivni ginekološki pregled z odvzemom BMV. Letno tako iz Registra ZORA pošljemo okrog 40.000 vabil, manj kot en odstotek vabil se zaradi neustreznega podatka o stalnem prebivališču ali vitalnem stanju iz CRP vrne. Zaradi posebnosti primarnega zdravstvenega varstva ženk pri nas (izbrani ginekolog), se ženske namreč na presejalne preglede v določenih intervalih lahko naročijo tudi same ali pa jih je po 3 letih od zadnjega pregleda dolžan povabiti ginekolog.

Pomembna naloga koordinacijskega centra od vsega začetka je tudi priprava in izdajanje strokovnih smernic v sodelovanju s strokovnjaki za posamezna področja. V začetku je bilo največ pozornosti posvečene ureditvi citopatološke dejavnosti. Področje citologije 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 BMV tistih žensk, ki so na novo zbolele za RMV in redna, sistematična izobraževanja. Podoben sistem nastaja tudi na področju histopatologije in kolposkopije.

Na področju ginekološke citopatologije je bila z letom 2006 opuščena stara klasifikacija izvida po Papanicolaou in uvedena nova, ki se je približala klasifikaciji Bethesda. Glavna sprememba je bila razdelitev izvida v dve kategoriji: negativen bris in patološki bris. Negativen bris vsebuje samo normalne celične elemente, brez neoplastičnih sprememb, ali pa reaktivne spremembe, ki so benigne narave in lahko nastanejo iz različnih vzrokov (pri vnetjih, vstavljenem materničnem vložku, po obsevanjih in kot posledica drugih nespecifičnih povzročiteljev). V letu 2011 je bila v citologiji dokončno sprejeta izvorna klasifikacija po Bethesda 2001. Po njej je uporabnost brisa razdeljena le v dve skupini, in sicer na uporabni in neuporabni bris. Med patološkimi spremembami ploščatih celic je nova skupina APC-VS (atipične ploščate celice, pri katerih ni mogoče zanesljivo izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje – PIL-VS). Pri žleznihih spremembah je nova delitev atipičnih žleznihih sprememb na AŽC-N (atipične žlezne celice, neopredeljene) in na AŽC-VN (atipične žlezne celice, verjetno neoplastične). Zaradi teh sprememb so bile posodobljena tudi navodila za citološke izvide BMV (21).

Glede na to, da mora posameznim spremembam slediti tudi pravilno ukrepanje ginekologa, so bile v času delovanja programa večkrat posodobljene smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami in navodila ginekologom za delo v programu ZORA, zadnjič leta 2011 (22, 23). Prenovljene smernice priporočajo triažni test HPV, ki je z dodatnimi indikacijami v letu 2011 postal del diagnostičnega postopka pri ženskah z neopredeljenimi atipičnimi ploščatimi in žleznihih celicami, s CIN 1 in po zdravljenju CIN ter pri ploščatih intraepitelijskih lezijah nizke stopnje pri ženskah, starih 35 let in več. Poleg tega pa nove Smernice že vključujejo dodatne celične spremembe v brisu, kot jih vsebuje klasifikacija po Bethesda.

Slovenski podatki kažejo, da ima program ZORA po petnajstih letih delovanja pomembne javnozdravstvene učinke, ki se kažejo v veliki udeležbi žensk v presejanju (pregledanost) in v zmanjševanju bremena RMV v našem prebivalstvu.

**Pregledanost ciljne populacije** je odstotni delež žensk v starosti 20–64 let, ki so v treh letih, kolikor je priporočeni interval med presejalnimi pregledi, opravile vsaj en pregled BMV. V zadnjem obdobju (2014–2017) pregledanost v Sloveniji presega 70 %. Če preračunamo pregledanost na pet let, kot je presejalni interval na Nizozemskem, Finskem in v

Veliki Britaniji, v državah torej, ki so drugim v Evropi vzgled, pri nas ta stopnja presega 80 % in je večja kot v teh državah. Tako visoke stopnje zagotovo ne bi bilo mogoče doseči brez prizadevanja številnih ginekologov v primarnem zdravstvenem varstvu žensk. Pregledanost v zadnjem triletju dosega 70 % v vseh slovenskih regijah, razen v zdravstvenih regijah Murska Sobota, Koper in Maribor. Pregledanost presega ciljnih 70 % v starostni skupini 20–49 let. Še vedno je pregledanost manjša od želene v starosti 50–64 let, to je v obdobju, ko je število novih bolnic največje.

**Incidenca RMV** se je v petnajstih letih delovanja DP ZORA zmanjšala skoraj za polovico, z 211 novih primerov leta 2003 na 121 novih primerov leta 2016. To je tudi za evropska merila odličen dosežek. V primerjavi z drugimi evropskimi državami se s temi vrednostmi sedaj Slovenija že uvršča med države z manjšimi vrednostmi starostno standardiziranih stopenj RMV.

## Zaključek

Program ZORA uspešno deluje predvsem zaradi dobrega dela številnih ginekologov v primarnem zdravstvenem varstvu žensk, presejalcev, citopatologov in patologov v laboratorijih in vseh drugih strokovnjakov, ki sodelujejo v multidisciplinarnem postopku presejanja in zdravljenja predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu. Razvoj novih tehnologij, kot so cepljenje proti HPV in testiranje na okužbo s temi virusi pa prinaša tudi v presejalne programe številne novosti, ki jih bo treba upoštevati tudi pri nas.

Dognanja o vlogi okužbe s HPV pri nastanku RMV nakazujejo, da se bo način obvladovanja raka materničnega vratu v prihodnosti spremenil. V primarni preventivi je uvedba cepljenja pred okužbo z onkogenimi HPV odprla novo poglavje. Kljub cepljenju pa bo še vedno potrebno tudi presejanje, saj cepljenje trenutno ne prepreči okužb z vsemi genotipi HPV (25).

V sekundarni preventivi za primarno presejanje raziskujejo uporabo testa HPV pri ženskah, starejših od 30 let. Pri mlajših je okužba s HPV preveč razširjena in samo prehodna, tako bi po nepotrebnem z dodatnimi pregledi obremenjevali preveč žensk s prehodno okužbo.

V vseh programih se srečujemo tudi z ženskami, ki se presejalnih pregledov iz različnih razlogov ne

udeležujejo. Vzorec za test HPV si z različnimi testerji, ki jih razvijajo številni proizvajalci, lahko vzamejo ženske tudi same doma, kar odpira dodatne možnosti za povečanje udeležbe v presejanju. Z raziskovalnim projektom, ki sta ga finančno omogočila Agencija za raziskovanje RS in Ministrstvo za zdravje, smo preverjali tudi pri nas, kako se neodzivnice DP ZORA odzovejo, če jim na dom pošljemo tester z navodili za samoodvzem vaginalnega vzorca za ugotavljanje okužbe s HPV, ki ga po pošti vrnejo v laboratorij (26).

Na vse te novosti bo treba misliti tudi pri nadaljnjem razvoju programa ZORA, ki ga bo treba posodobljati v skladu z vsemi novimi dognanji, da bo dobrobit presejanja za naše ženske čim večja.

### Literatura

- Hakama M, Coleman MP, Alexe DM, Auvinen A. Cancer screening. In: Coleman MP, Alexe DM, Albrecht T, McKee M. Responding to the challenge of cancer in Europe. Ljubljana: Institute of Public Health of RS, 2008.
- Nacionalni inštitut za javno zdravje. Področje dela. Podatki. Prijava smrti [cited 2018 Oct 20]. Available from: <http://www.nijz.si/sl/podatki/prijava-smrti>.
- Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana [cited 2018 Oct 20]. Available from: <http://www.slora.si>.
- Primic Žakelj M, Zadnik V, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M. Presejanje za raka materničnega vratu v Sloveniji in državni program ZORA. Radiology and Oncology 2006;40,S143–8.
- Sankila R, Démaret E, Hakama M, Lynge E, Schouten LJ, Parkin DM. Evaluation and monitoring of screening programmes. European Commission. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2001.
- IARC working group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. Br Med J 1986;293:659–64.
- International Agency for Research on Cancer. Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention. Vol. 10. Lyon, France: IARC Press; 2005:1–302.
- Lynge E, Törnberg S, von Karsa L, Segnan N, van Delden JJ. Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. Eur J Cancer 2012;48(5):743–8.
- European Cervical Cancer Screening Network [cited 2018 Oct 20]. Available from: <http://www.cancer-network.de/>.
- 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).
- Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December on Cancer Screening. Off J Eur Union 2003;878:34–8.
- von Karsa L, Antilla A, Ronco G et al. Cancer screening in the European Union. Report on the Implementation of the Council Recommendation on cancer screening – First Report. Luxembourg: European Commission 2008; 1–136.
- 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.
- 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; 31S: H32–H45.
- Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S, von Karsa L (Eds.). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening, second edition, Supplements, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, 2015.
- Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva. Ur l RS 2000;65:8093–129.
- Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu. Ur l RS 2001;68:7033–8.
- Uršič Vrščaj M, Rakar S, Kovačič J, Kralj B, Možina A. Priporočila za odkrivanje, zdravljenje in nadzor bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Zdravniška zbornica Slovenije, 2000.
- Pogačnik A, Kirbiš Srebotnik I, Pohar Marinšek Ž, Noč G, Primic Žakelj M. Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu in informacijskega sistema ginekološke citopatologije. Ljubljana: Zdravniška zbornica, 2002.
- Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni - Reprodukivno zdravstveno varstvo. Ur l RS 2002;33:3122–9.
- Pogačnik A, Strojjan Fležar M, Repše-Fokter A, Snoj V, Kirbiš Srebotnik I, Primic-Žakelj M. Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu – klasifikacija po Bethesda. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
- Uršič Vrščaj M, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
- Primic Žakelj M, Uršič Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U, editors. Navodila ginekologom za delo v programu ZORA. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.

24. Bosch FX, Broker TR, Forman D et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2012;30,Suppl 5:G1–G31.
25. Bosgraaf RP, Siebers AG, De Hullu JA et al. The current position and the future perspectives of cervical cancer screening. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14:75–92.
26. Ivanus U, Jerman T, Repše Fokter A, Takač I, Kloboves Prevodnik V, Marčec M, et al. Randomised trial of HPV self-sampling among non-attenders in the Slovenian cervical screening programme ZORA: comparing three different screening approaches. Published Online: 09/14/2018; doi: 10.2478/raon-2018-0036. [cited 2018 Oct 20]. Available from: <https://www.degruyter.com/printahead/j/raon>.

## Pregled rezultatov in dela v državnem programu ZORA v letu 2017 in načrti za prihodnost

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

*Državni program ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana*

### Povzetek

Letos mineva 15 let od vzpostavitve organiziranega populacijskega državnega presejalnega programa za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu in raka ZORA. Za upravljanje programa in nadzor njegove kakovosti skrbimo na sedežu Državnega programa ZORA, na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Prispevek prikazuje novosti na področju mednarodnih usmeritev za obvladovanje raka materničnega vratu, novosti na področju upravljanja in izvajanja programa ZORA v Sloveniji, dejavnost koordinacijskega centra programa ZORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana in izbrane kazalce programa, vključno s primerjavo bremena raka materničnega vratu v Sloveniji in svetu skozi čas.

**Ključne besede:** presejanje za raka materničnega vratu, Državni program ZORA, upravljanje programa, izvajanje programa, rezultati programa, kakovost dela, breme raka materničnega vratu

### Uvod

Letos mineva 15 let od vzpostavitve organiziranega populacijskega državnega presejalnega programa za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu in raka ZORA. Program ZORA je bil na ravni cele države vzpostavljen leta 2003 in je najstarejši populacijski organizirani presejalni program za raka v Sloveniji. Program deluje v skladu s priporočili Evropske zveze iz leta 2003 in Evropskih smernic za zagotavljanje in nadzor kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (RMV) iz let 2008 in 2015 (1–3). Sedež programa in registra ZORA je na Onkološkem inštitutu Ljubljana, na Oddelku za presejanje raka, ki deluje v okviru dejavnosti Epidemiologija in register raka. Prispevek prikazuje novosti na področju mednarodnih usmeritev za obvladovanja RMV, novosti na področju upravljanja in izvajanja programa ZORA v Sloveniji, dejavnost koordinacijskega centra programa ZORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana in izbrane kazalce programa, vključno s primerjavo bremena RMV v Sloveniji in svetu skozi čas.

### Poziv k eliminaciji raka materničnega vratu

Svetovna zdravstvena organizacija je 19. maja 2018 pozvala k globalni eliminaciji RMV s cepljenjem proti okužbi s človeškimi papilomavirusi (angl. *human papillomaviruses*, HPV) in zgodnjim odkrivanjem in učinkovitim zdravljenjem predrakavih in zgodnjih

rakavih sprememb materničnega vratu v okviru organiziranih presejalnih programov, ob tem pa je opozorila na velike razlike v bremenu RMV med razvitim in nerazvitim delom sveta (4). Meja bremena raka, pri kateri posamezna država lahko razglasi eliminacijo RMV še ni povsem jasna, najverjetneje pa jo bo Svetovna zdravstvena organizacija postavila med 6 (meja za redke rake) do 4 (po matematičnih izračunih dosegljiva meja) novih primerov tega raka na 100.000 žensk (4, 5). Za razliko od eradikacije bolezni, kjer z obličja Zemlje odstranimo povzročitelja bolezni (kot se je zgodilo pri črnih kozah) in lahko zato prenehamo izvajati preventivne ukrepe, pri eliminaciji ne pričakujemo iztrebitve povzročitelja in je za ohranjanje eliminacije bolezni preventivne ukrepe nujno izvajati še naprej. Če z ukrepi prekinemo, se bo bolezen povrnila.

Na poziv Svetovne zdravstvene organizacije se je prva odzvala Avstralija, ki je napovedala eliminacijo RMV najkasneje do leta 2035, ko naj bi v Avstraliji zabeležili manj kot 4 nove primere in manj kot 1 smrt na 100.000 žensk zaradi tega raka (5). Avstralija se lahko pohvali z dobro precepljenostjo žensk in moških proti okužbi s HPV in dobro delujočim in učinkovitim presejalnim programom za RMV, kar nam je na 7. izobraževalne dnevu programa ZORA predstavila vabljena predavateljica dr. Megan Smith, sodelavka avstralske strokovne skupine, ki je pripravila načrt za uvedbo cepljenja proti HPV in



prenovo presejalnega programa za RMV v Avstraliji (6).

### **Breme raka materničnega vratu v svetu, Evropi in Sloveniji**

RMV je v svetu četrti najpogostejši ženski rak, letno zbolijo okoli 530.000 žensk in umre okoli 279.000 žensk. Večina zbolelih in umrlih (okrog 85 %) je iz manj razvitih območij sveta (7). Največje breme tega raka je Afriki, kjer starostno standardizirana incidenčna stopnja (svetovni standard) presega 30/100.000 žensk, najmanjša pa Avstraliji/Novi Zelandiji in zahodni Aziji, kjer je ta stopnja 4,4–5,5/100.000 žensk. Še večje so razlike v umrljivosti; v nekaterih predelih Afrike za RMV umre okoli 28/100.000 žensk, medtem ko v Zahodni Evropi, Avstraliji/Novi Zelandiji in Zahodni Aziji manj kot 2/100.000.

V Evropi za RMV letno zbolijo okoli 60.000 žensk in umre okoli 24.000 žensk (7). V Evropi je to šesti najpogostejši rak pri ženskah in drugi najpogostejši rak med mladimi ženskami, starimi 15–44 let. Starostno standardizirana incidenčna stopnja RMV (svetovni standard) je 11,4/100.000, največja je v Vzhodni Evropi (15,4/100.000) in najmanjša v Zahodni Evropi (7,3/100.000). Starostno standardizirana umrljivostna stopnja RMV (svetovni standard) je 3,8/100.000, največja v Vzhodni Evropi (6,2/100.000) in najmanjša v Zahodni Evropi (1,8/100.000).

V Sloveniji se RMV ne umešča več med pogoste rake. V zadnjih letih letno zbolijo okoli 120 žensk in umre 40–50 žensk (8). Najnižja starostno standardizirana incidenčna stopnja RMV (svetovni standard) je bila zabeležena v letu 2014 in je bila 6,8/100.000, najnižja umrljivostna stopnja pa 1,9/100.000 v letu 2013. S temi rezultati se Slovenija umešča med države z najmanjšo incidenco RMV in umrljivostjo zaradi RMV.

V preteklosti temu ni bilo tako. RMV je bil v obdobju 1962–1965, ob vzpostavitvi Registra raka RS, drugi najpogostejši rak pri ženskah. V letu 1962 je bila zabeležena največja registrirana incidenca RMV v Sloveniji – z 286 novimi primeri RMV je bila starostno standardizirana incidenčna stopnja RMV (svetovni standard) 27,5/100.000, kar je primerljivo z incidenco v Afriki danes. Za umrljivost so podatki na voljo od leta 1985 dalje, ko je bila starostno standardizirana umrljivostna stopnja (svetovni standard) 7,7/100.000. Zmanjšanje incidence RMV v Sloveniji

je posledica učinkovitega odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu v okviru programa ZORA, zmanjšanje umrljivosti bolnic z RMV pa odkrivanja rakov v zgodnejših stadijih in učinkovitejšega zdravljenja. Nedavna evropska raziskava, objavljena leta 2015, je pokazala, da so največje stopnje RMV na 100.000 žensk v preteklosti zabeležili v Romuniji, Nemčiji, na Danskem in v Sloveniji (25–35), najmanjše pa v Španiji, Belgiji, na Nizozemskem in Malti (9). Od držav z organiziranimi populacijskimi programi se je incidenčna stopnja RMV glede na zgodovinsko največjo stopnjo najbolj zmanjšala na Danskem (-17,7) in v Sloveniji (-15,7) (9).

### *Spremembe v bremenu RMV po uvedbi DP ZORA*

Po uvedbi programa ZORA leta 2003, se je incidenca RMV skoraj prepolovila (tabela 1). V letu 2016 je Register raka zabeležil 123 novih primerov RMV. Od leta 2011 se še naprej večja incidenčna stopnja CIN3, kar lahko kaže na povečano občutljivost presejalnega programa za odkrivanje patoloških sprememb visoke stopnje, lahko tudi zaradi uvedbe triaznega testa HPV in s tem večjega odkrivanja patoloških sprememb visoke stopnje pri ženskah s presejalnim izvidom BMV nizke stopnje.

V zadnjih letih se je vrh incidence RMV premaknil v starejše starostne skupine, predvsem na račun zmanjšanja incidence pri mladih. Ob tem se manjša delež rakov odkritih v omejenem stadiju na račun večanja deleža rakov odkritih v razširjenem in razsejanem stadiju. V zadnjih letih v Sloveniji (tako kot v drugih evropskih državah s kakovostnimi presejalnimi programi) zbolevalo predvsem ženske, ki se programa ZORA ne udeležujejo redno. Pri njih je rak odkrit praviloma v napredovalem stadiju, ki je kljub sodobnemu zdravljenju slabše ozdravljiv, kar se na populacijski ravni že kaže v zmanjšanem preživetju.

Pri ženskah, ki se udeležujejo presejanja, rake odkrivamo v nižjih stadijih. V letih 2011–2015 je bilo kar 77 % RMV, ki so bili odkriti v okviru presejanja, ob diagnozi v začetnem stadiju (FIGO I), medtem, ko so bili raki, odkriti izven presejanja, ob diagnozi v začetnem stadiju le v 27 %. Pregled zgodovine BMV iz Registra ZORA pri bolnicah z diagnozo RMV v letih 2014 in 2015 je pokazal, da je med njimi več tistih žensk, ki se niso udeleževale presejalnega programa in so prišle na pregled zaradi kliničnih težav ali po daljšem premoru med presejalnimi pregledi. V povprečju gre za starejše ženske, ki imajo ob diagnozi tudi bolj razširjeno bolezen (10).

**Tabela 1:** Incidenca raka materničnega vratu in ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje/CIN3 v Sloveniji po uvedbi DP ZORA (2003–2016). Prikazano je število novih primerov (incidenca), število novih primerov na 100.000 slovenskih žensk (groba incidenčna stopnja) ter starostno standardizirana incidenčna stopnja (evropski in svetovni standard). Tabela je dostopna na spletni strani DP ZORA (<https://zora.onko-i.si/>), vir podatkov je Register raka RS.

Leto	Rak materničnega vratu				PIL-VS/CIN3	
	število novih primerov (incidenca)	število novih primerov/100.000 (groba incidenčna stopnja)	starostno standardizirana incidenčna stopnja (evropski standard)	starostno standardizirana incidenčna stopnja (svetovni standard)	število novih primerov (incidenca)	število novih primerov/100.000 (groba incidenčna stopnja)
2003	211	20,7	18,8	15,3	881	86,4
2004	198	19,4	17,2	13,7	1095	107,4
2005	182	17,8	15,6	12,7	1112	108,9
2006	162	15,8	14,0	11,3	1178	115,2
2007	154	15,0	13,3	10,5	1113	108,7
2008	130	12,7	10,9	8,8	1010	98,5
2009	131	12,7	11,0	8,8	944	91,6
2010	141	13,6	11,8	9,3	962	93,0
2011	142	13,7	11,4	9,0	888	85,6
2012	118	11,4	9,6	7,7	919	88,5
2013	124	11,9	10,0	8,0	1048	100,8
2014	114	11,0	8,7	6,8	1107	106,4
2015	119	11,4	9,4	7,4	1154	110,9
2016	123	11,8	9,8	7,8	1092	105,0

### Novosti na področju upravljanja in izvajanja programa ZORA v Sloveniji

V letu 2018 sta stopila v veljavo dva pomembna zakonska akta, ki uravnavata delovanja programa ZORA in sta nujna za izpolnitev pomembnih ciljev, opredeljenih tudi v Državnem programu obvladovanja raka (DPOR) 2017–2021 (11).

#### *Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva*

Spomladi je bil prenovljen *Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva* (Ur. l. Republike Slovenije (RS), št. 65/2000 in 31/2018) (12), v okviru katerega je bila dopolnjena tudi zbirka Register ZORA. Dopolnitev zbirke je bila nujna, saj zastarela zakonodaja ni omogočala zadostne zakonske podlage za izvajanje programa ZORA v skladu s strokovnimi smernicami. Prav tako ni omogočala prehoda na nov informacijski sistem programa (predstavljen na 7. izobraževalnem dnevu programa ZORA) (13),

ki bo v elektronski krog povezal vse izvajalce programa in bo povezljiv v eZdravje (v izdelavi, predvidena implementacija leta 2020), kot tudi ne prenove presejalne politike programa ZORA (predvidena implementacija po letu 2021) (14). Nadgradnja zbirke državnega programa ZORA je zagotovila zakonsko podlago za zbiranje podatkov o testu HPV, ki je zaradi zastarelosti zakonske podlage do sedaj potekala na podlagi pisne privolitve pacientke – od 1. januarja 2019 dalje privolitev ženske za zbiranje podatkov o trižnem testu HPV ne bo več potrebna. Ob morebitni spremembi presejalne politike programa ZORA v prihodnosti (v skladu z dopolnitvijo priporočil Evropskih smernic iz leta 2015), bo sprememba zbirke omogočala zakonsko podlago za zbiranje podatkov o sodobnih morfoloških in molekularnih presejalnih in diagnostičnih metodah, ter prilagojeno presejanje žensk in spremljanje učinkovitosti programa glede na izhodiščno tveganje za RMV, ki bo pri ženskah cepljenih proti okužbi s HPV pomembno manjše kot pri necepljenih. Po prenovi informacijskega sistema ZORA bo sprememba zbir-

ke omogočala prilagojeno obveščanje žensk o pomembnih terminih in vsebini priporočenih pregledov ter izvidih teh pregledov (korespondence), elektronsko izmenjavo podatkov med ginekologi in laboratoriji, povezljivost v eZdravje, pravočasen vpogled izvajalcem programa v pravilne in popolne podatke o preteklih obravnavah in izvide žensk (osebni ginekolog, lečeči zdravnik in laboratoriji), sprotno spremljanje obravnave žensk v skladu s programskimi smernicami s strani upravljavca programa ter nadzor nad kakovostjo in učinkovitostjo programa ter nad neželenim, priložnostnim presejanjem, kar bo po uvedbi nove presejalne politike še toliko bolj pomembno za zagotavljanje ustreznega ravnovesja med prednostmi in slabostmi presejanja.

*Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka*

Konec poletja 2018 je bil po večletnih pripravah po hitrem postopku sprejet nov *Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka* (Ur. l. RS, št. 57/18) (15), s čimer so prenehala veljati določila vezana na program ZORA v *Pravilniku za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni* (Uradni list RS, št. 19/98, 47/98, 26/00, 67/01, 33/02, 37/03, 117/04, 31/05, 83/07, 22/09 in 17/15). Presejalni pravilnik je stopil v veljavo 8. septembra 2018 in predvideva prehodno obdobje za vzpostavitev predvidenih novosti. Pravilnik ne spreminja umeščenosti programa ZORA v sistem zdravstvenega varstva, presejalne preglede še vedno izvajajo osebni ginekologi za svoje opredeljene ženske, prav tako še naprej sodijo pod okrilje programa ZORA vsi nadaljnji diagnostični postopki sprememb materničnega vratu, zdravljenje in spremljanje po zdravljenju. Pravilnik pa uvaja večji red na področju kolposkopije in laboratorijske diagnostike, saj predvideva, da bodo v Programskih smernicah programa ZORA zapisani standardi za vključevanje izvajalcev v program, kazalci kakovosti dela izvajalcev, način nadzora nad izvajanjem posebnega programa in ukrepi za izvajalce ob neizpolnjevanju standardov ali kazalcev kakovosti. Izvajalci, ki bodo izpolnjevali merila za kolposkopijo in laboratorijsko diagnostiko na področju materničnega vratu, bodo navedeni na uradni spletni strani programa. Na novo bo vzpostavljen Usmerjevalni odbor, ki bo skupen vsem trem presejalnim programom in bo bdel nad učinkovitostjo programov ter se bo opredelil do predlogov sprememb v programu, ki vplivajo na pravice do zdravstvenih storitev, do večjih

organizacijskih sprememb in načina financiranja ter višino sredstev presejalnega programa. Nosilec programa (Onkološki inštitut Ljubljana) prevzema večjo odgovornost za upravljanje programa in po novem imenuje tako vodjo programa kot člane Strokovnega sveta (prej Programskega sveta). Nosilec programa je zadolžen tudi za vabljenje ciljne populacije na preglede, usmerjanje razvoja programa, pripravo in redno revidiranje Programskih smernic, načrtovanje in vodenje programa, vključevanje izvajalcev, ki izpolnjujejo standarde, upravljanje in razvoj informacijskega sistema, promocijo programa, strokovno usposabljanje sodelavcev programa in pripravo načrta dela ter poročila o delu in rezultatih programa.

Za uvedbo sprememb bo potreben čas. Spremembe bo potrebno uvajati premišljeno in postopno, ob čim širšem soglasju stroke. Do nadaljnjega poteka program ZORA enako kot doslej. Ženske se še naprej lahko same naročijo na presejalni pregled, če tega ne storijo jih vabi ginekolog in do prenove informacijskega sistema programa ZORA bo register ZORA še naprej deloval le kot varovalka za tiste ženske, ki v registru nimajo zabeleženega citološkega izvida brisa materničnega vratu (BMV) vsaj 4 leta. Po implementaciji novega informacijskega sistema, se bodo ginekologi lahko opredelili ali bodo še naprej vabili sami, ali bodo vabljenje prepustili registru ZORA, pri čemer ne nameravamo ukiniti samonaročanja žensk na preglede pri osebnih ginekologih in tudi ne standarda za doseganje ustreznega količnika za preventivo – oboje je namreč pomembno za zagotavljanje zadostne pregledanosti ciljne populacije, ki je nujna za doseganje učinka programa. Ženske se bodo vsake tri leta (z vabilom ali brez) še vedno same naročile na pregled – izjema bodo ambulantne, ki bodo na vabilu posredovale termin pregleda. Koncept vabljenja v novem informacijskem sistemu je bil predstavljen na 7. Izobraževalnem dnevu programa ZORA (16). Merila za vključevanje izvajalcev ter kazalce kakovosti dela in način nadzora nad izvajanjem programa bomo dorekli s stroko in zapisali v Programskih smernicah. Izvajalci bodo po sprejemu Programskih smernic imeli na voljo dovolj časa za uskladitev svojega delovanja s pričakovani. Ne sme se namreč zgoditi, da bi z nepremišljenimi in prehitrimi spremembami ogrozili zaupanje žensk in stroke v program ZORA ter dobre rezultate programa. Novost je tudi, da pravilnik ukinja zgornjo mejo 74 let za priložnostno presejanje – ženske lahko tudi po 64. letu starosti po novem presejalne preglede opravljajo vsake tri leta pri svojem osebnem ginekologu, vendar na te preglede ne bodo več

aktivno vabljeni. Ob tem se je treba zavedati, da imajo ženske, ki so se presejalnih pregledov do 64. leta redno udeleževale in imele negativne rezultate testa, izjemno majhno tveganje, da bodo kadarkoli zbolele z RMV. Kar pa ne drži za ženske, ki se pregledov niso redno udeleževale ali so imele patološke izvide, te je smiselno spodbujati k udeležbi tudi po 64. letu starosti.

### **Delo opravljeno v letu 2017 na sedežu programa ZORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana**

Koordinacijska enota programa ZORA ima številne naloge; v njej sledimo rezultatom presejanja, diagnostike in zdravljenja žensk s patološkimi spremembami materničnega vratu, pošiljamo vabila na presejalne preglede ženskam, ki v registru ZORA 4 leta nimajo registriranega izvida BMV in opravljamo številne druge naloge s področja vodenja, koordinacije, zagotavljanja in nadziranja kakovosti dela izvajalcev programa, logistike in promocije programa. Od leta 2015 so nam v pomoč strokovne in delovne skupine za področja laboratorijske diagnostike (citopatologije, histopatologije in molekularne diagnostike), ginekologije, informatike in epidemiologije.

V letu 2017 smo organizirali 7. izobraževalni dan programa ZORA, multidisciplinarni kongres z mednarodno udeležbo, namenjen vsem sodelavcem DP ZORA, ginekologom, medicinskim sestram, citopatologom, patologom, presejalcem, epidemiologom in ostalim. Pripravili smo odmevno delavnico z dr. Megan Smith iz Avstralije, sodelavko avstralske strokovne skupine, ki je pripravila načrt za prenovu presejalnega programa za RMV v Avstraliji. S strokovno skupino za patologijo smo organizirali pilotno elektronsko shemo zagotavljanja kakovosti v patologiji SZKP z namenom standardizacije diagnostike na področju cervikalne patologije v Sloveniji, rezultate in individualne analize s poročili pa predstavili na delavnici za patologe. Za administratorje, presejalce in citopatologe iz laboratorijev, ki uporabljajo program ZOCl, smo organizirali delavnico, na kateri so predavali strokovnjaki s področja informatike.

S predavanji in prispevki (skupaj več kot 40 objav in predavanj) smo sodelovali na strokovnih srečanjih, tako slovenskih kot mednarodnih. Namen predavanj in objav je predstavitev rezultatov programa ZORA in slovenske raziskave o testu HPV doma pri neodzivnicah DP ZORA, ozaveščanja izvajalcev DP ZORA o pomenu kakovosti na vseh ravneh delovanja programa (citologija, patologija, kolposkopija...), ozaveščanja o pomenu in vlogi HPV v naravnem poteku

razvoja RMV in presejanju (triažni test HPV) in podobno.

Vsako leto pripravimo individualna poročila za vse ginekologe v Sloveniji po posameznih ginekoloških ambulantah, s katerimi prikažemo obseg in kakovost dela posameznika. Letna poročila o delu pripravimo tudi za vse citološke in histopatološke laboratorije ter oba molekularna laboratorija. V redno delo osebja registra ZORA spada tudi registracija podatkov, zagotavljanje in nadzor kakovosti podatkov, podpora izvajalcem DP ZORA v obliki tiskanja in distribucije informativnih in drugih gradiv, ki jih izvajalci potrebujejo za nemoteno delo. Vsi stroški tiskanja in distribucije gradiv bremenijo Onkološki inštitut Ljubljana, ki za to prejema tudi namenska sredstva. Posebno pozornost smo namenjali promociji programa ZORA na različnih dobro obiskanih javnih dogodkih, kot je sejem Narava-zdravje, Festival za tretje življenjsko obdobje v Ljubljani... Strateški projekti, pri katerih sodelujejo vse strokovne skupine od leta 2015, so vključevale pripravo standardov za vse izvajalce programa, prenovu zakonodaje, presejalne politike in informacijskega sistema. Prav prenovi informacijskega sistema in standardov so v letu 2017 vse strokovne skupine in zaposleni v Registru ZORA namenili največ pozornosti.

*Strokovna skupina za citopatologijo* je v letu 2017 opravila revizijo BMV žensk, ki so kljub rednemu presejanju zbolele za RMV, prenovila program za šolanje presejalcev in izšolala novo presejalko. Soorganizirala je tudi tečaj in izpit QUATE v slovenskem jeziku. Skupaj je na dveh izpiti Evropski certifikat iz presejanja v cervikalni citologiji pridobilo 29 od 30 slovenskih presejalcev. Vsi so izpit uspešno opravili, večina s pohvalo. *Strokovna skupina za histopatologijo* je organizirala drugi del delavnice diagnostične citologije in patologije materničnega vratu s predavatelji iz Kanade. Skupaj smo izvedli tudi prvo fazo projekta »Upoštevanje smernic za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije pri vzorcih konizacije. Pomembno je tudi sodelovanje in svetovanje pri prenovi informacijskega sistema, saj za vpisovanje v Register ZORA še vedno prejemamo izvide v papirni obliki. Podatke kodiramo in vnašamo v informacijski sistem v koordinacijskem centru. *Strokovna skupina za ginekologijo* je sodelovala pri pripravi in izvedbi kolposkopskega tečaja, izdelavi standardiziranega obvestila po presejalnem pregledu za udeležence presejanja in informativne knjižice z naslovom *Kaj morate vedeti o HPV*, ki je namenjena tako laični kot strokovni javnosti. V letu 2018

smo izdali tudi informativno knjižico za ženske Kolposkopska preiskava.

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

### Izbrani kazalci kakovosti dela in učinkovitosti programa ZORA

#### *Pregledanost žensk po starosti in po regiji stalnega bivališča*

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

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

V obdobju od 1. 7. 2014 do 30. 6. 2017 je bila pregledanost 72-odstotna. Kot v vseh obdobjih od začetka delovanja programa tudi v zadnjem obdobju pregledanost presega ciljnih 70 % v starostni skupini 20–49 let, čeprav se v zadnjih letih v starostnih skupinah 20–29 let in 40–44 let zmanjšuje (tabela 2). V ostalih starostnih skupinah se pregledanost veča ali ostaja na podobni ravni. Pregledanost je še vedno manjša od zelene v starosti 50–64 let, čeprav se počasi, a vztrajno veča. Pregledanost dosega 70 % v vseh slovenskih zdravstvenih regijah razen v murskosoboški, mariborski in koprski (tabela 3). Podatki o pregledanosti ciljne populacije programa ZORA so dostopni na spletni strani programa ZORA v interaktivni obliki in tabelarni obliki (17).

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

#### *Izvidi citoloških brisov materničnega vratu v Registru ZORA*

V letu 2017 je bilo pri 199.994 ženskah odvzetih in pregledanih 212.410 BMV, v triletnem obdobju (1. 7. 2014–30. 6. 2017) pa je bilo pri skoraj 500.000 ženskah (486.421) pregledanih 646.807 BMV.

**Tabela 2.** 3-letna pregledanost ciljne populacije po starostnih skupinah.

Starostna skupina	Obdobje					
	2008–2011		2011–2014		2014–2017	
	Št. pregledanih žensk	Pregledanost	Št. pregledanih žensk	Pregledanost	Št. pregledanih žensk	Pregledanost
20–24 let	55.116	90,7 %	48.405	88,9 %	42.880	86,8 %
25–29 let	55.846	81,0 %	51.066	79,2 %	46.540	78,4 %
30–34 let	58.914	78,9 %	57.318	78,7 %	54.403	80,4 %
35–39 let	55.072	76,6 %	56.486	76,4 %	57.282	77,0 %
40–44 let	57.563	77,1 %	53.601	75,5 %	54.256	74,8 %
45–49 let	55.984	72,8 %	56.108	73,0 %	53.499	73,9 %
50–54 let	50.392	66,1 %	50.310	66,7 %	51.847	67,8 %
55–59 let	42.886	56,6 %	45.599	60,0 %	46.007	61,9 %
60–64 let	30.150	48,8 %	36.111	51,2 %	40.016	54,2 %

Število vseh registriranih BMV v desetletnem obdobju 2008–2017 in odstotno porazdelitev po razlogu odvzema prikazuje tabela 4. Število BMV se manjša predvsem po letu 2011 z uvedbo novih *Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu*, nove klasifikacije citoloških sprememb in manjši potrebi po kontrolnih BMV. Okoli 80 % vseh BMV je presejalnih, okoli 20 % BMV pa je odvzetih zaradi dodatne diagnostike po patološkem presejalnem izvidu BMV

nizke stopnje ali zaradi spremljanja po zdravljenju predrakavih sprememb materničnega vratu.

#### Izvidi presejalnih BMV

Tabela 5 prikazuje rezultate samo presejalnih BMV (pri ženskah, starih 20–64 let) in vrsto patoloških sprememb po letih odvzema. Od vseh 156.346 izvidov presejalnih BMV, registriranih v letu 2017, jih je bilo 99,9 % uporabnih, 90,4 % je bilo opredeljenih

**Tabela 3.** 3-letna pregledanost ciljne populacije po zdravstvenih regijah.

Zdravstvena regija	Obdobje					
	2008–2011		2011–2014		2014–2017	
	Št. pregledanih žensk	Pregledanost	Št. pregledanih žensk	Pregledanost	Št. pregledanih žensk	Pregledanost
Celje	72.150	75,0 %	70.162	73,9 %	68.823	74,2 %
Koper	30.937	68,1 %	30.114	66,5 %	29.833	67,4 %
Kranj	46.101	72,9 %	44.948	71,8 %	43.559	71,4 %
Ljubljana	143.480	72,5 %	142.838	72,2 %	140.650	72,2 %
Maribor	70.200	68,5 %	69.421	69,2 %	66.256	68,4 %
Murska Sobota	26.783	68,4 %	25.666	67,4 %	25.162	69,1 %
Nova Gorica	24.496	78,2 %	24.534	79,1 %	24.196	80,6 %
Novo mesto	30.737	71,4 %	29.776	69,2 %	30.464	71,6 %
Ravne	16.681	72,4 %	17.383	77,1 %	16.447	75,3 %

**Tabela 4.** Brisi materničnega vratu v Registru ZORA po razlogu odvzema v letih 2008–2017 (%).

Razlog odvzema BMV	Leto									
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Presejanje (preventiva + ZORA)	77,3	76,3	76,5	77,5	78,4	79,7	81,4	80,3	79,4	79,6
Kurativa	9,6	9,7	9,6	8,9	8,8	8,4	7,5	8,4	9	9,1
Kontrola	9,2	9,3	9,3	9,5	9,1	8,7	8,4	9	9,4	9,2
Drugo	4	4,8	4,5	4,1	3,7	3,2	2,6	2,3	2,1	2,2
Ni podatka	0	0	0,1	0	0	0	0	0	0	0

kot normalnih. V 4,5 % presejalnih BMV so bile prisotne neneoplastične spremembe in v 4,9 % patološke spremembe. Kot kažejo podatki, se je v zadnjih desetih letih odstotni delež patoloških sprememb v presejalnih BMV postopno manjšal in se v zadnjih letih ustalil pri okoli 5 %.

Med patološkimi izvidi presejalnih BMV so prevladovala spremembe nizke stopnje (atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N) in ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS)), patoloških sprememb visoke stopnje je bilo v presejalnih BMV manj kot 1 %. Izjemno redke so bile patološke spremembe žlezni celic, ki so bile prisotne v 0,1 % presejalnih BMV.

#### Izvidi testa HPV v Registru ZORA

Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, objavljene leta 2011, priporočajo uporabo testa HPV za triažo pri citoloških diagnozah APC-N, AŽC-N in PIL-NS (pri ženskah, starih 35 let in več), za spremljanje stanja pri ženskah po diagnozi CIN1 in po zdravljenju zaradi CIN (18). Izvide testa HPV zapisujemo v Registru ZORA; če ženska ne privoli, da se njen izvid vpiše v register, dobimo samo informacijo o opravljenem testu brez izvida. S 1. januarjem 2019 stopijo v veljavo dopolnitve Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva, v skladu s katerimi privolitve ženske za vpis izvida testa HPV v Register ZORA ne bo več potrebna (12).

Tabela 6 prikazuje število testov HPV zabeleženih v Registru ZORA po indikacijah, v letih 2010 do 2017. Število testov se z leti postopoma večja. V letu 2017 smo v Registru ZORA zabeležili 12.390 triažnih testov HPV, največ z indikacijo APC-N (6.445) in po zdravljenju CIN (3.505), kar je nekoliko manj kot smo predvideli ob uvedbi triažnega testa HPV v Slovenijo. Analize v preteklosti so pokazale, da se kljub nesporno večji občutljivosti triažnega testa HPV v primerjavi s kontrolnim BMV, le ta v praksi premalo uporablja: ženske stare 20–64 let s presejalno diagnozo APC-N v obdobju 1.7.2012–30.6.2013 so imele triažni test HPV po presejalni diagnozi le v 61,2 % (19), ženske s presejalno diagnozo v letu 2015 pa 67,1 % (10). Tabela 7 prikazuje uporabo triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N v obdobju 1. 1. 2017 do 31. 8. 2017. Triažni test HPV je bil opravljen le pri 66,9 % žensk. Dodatnih 14,2 % žensk je bilo na kontrolnem

ginekološkem pregledu, na katerem pa je bil odvzet zgolj BMV, ne pa tudi triažni test HPV. Opaziti je razliko v uporabi triažnega testa HPV glede na regijo stalnega bivališča ženske.

Triažni test HPV so imele po presejalni diagnozi APC-N najpogosteje opravljene ženske iz regije Ravne in Nova Gorica (v 83,6 % in 80,3 %), obenem so bile ženske iz teh dveh regij le redko na kontrolnem pregledu, na katerem je bil odvzet le BMV (v 4,9 % in 3,9 %). Najredkeje so imele triažni test HPV po presejalni diagnozi opravljene ženske iz regij Koper (56,9 %), Novo Mesto (60,5 %), Murska Sobota (62,3 %) in Kranj (63,0 %). Ženske s stalnim bivališčem v regiji Koper so imele največjo verjetnost, da bodo po presejalnem izvidu APC-N imele odvzet le kontrolni BMV (25 % vseh žensk s presejalno diagnozo APC-N in stalnim bivališčem v regiji Koper).

**Tabela 5.** Ocena presejalnih BMV (pri ženskah, starih 20–64 let) in vrsta patoloških sprememb v letih 2008–2017 (%).

Ocena BMV	Leto									
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
<b>Št. vseh presejalnih BMV (100 %)</b>	<b>185.635</b>	<b>178.157</b>	<b>178.763</b>	<b>177.679</b>	<b>167.518</b>	<b>164.896</b>	<b>165.704</b>	<b>161.169</b>	<b>158.604</b>	<b>156.346</b>
Uporabni BMV	93,6	94,8	94,8	96,4	99,8	99,8	99,9	99,8	99,9	99,9
Normalen BMV	87,6	88,3	88,3	89,7	90,4	90,8	91,1	90,4	90,6	90,4
Reaktivne/neneoplastične spremembe	6	5,4	5,6	5,3	4,6	4,7	4,2	4,4	4,3	4,5
Patološke spremembe	6,2	6,1	5,9	4,8	4,9	4,3	4,5	5,1	4,9	4,9
<b>Patološke spremembe ploščatih celic</b>	<b>6</b>	<b>5,9</b>	<b>5,6</b>	<b>4,6</b>	<b>4,7</b>	<b>4,2</b>	<b>4,4</b>	<b>4,9</b>	<b>4,8</b>	<b>4,8</b>
APC-N <sub>1</sub>	3,9	3,8	3,7	2,8	2,7	2,4	2,7	2,8	2,9	2,9
APC-VS <sub>2</sub>	-	-	-	0,1	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3
PIL-NS <sub>3</sub>	1,4	1,4	1,3	1,2	1,2	1,1	1,1	1,3	1,2	1,2
PIL-VS <sub>4</sub>	0,6	0,7	0,6	0,6	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,4
P-CA <sub>5</sub>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Patološke spremembe žleznih celic</b>	<b>0,2</b>	<b>0,2</b>	<b>0,2</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,2</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>
AŽC-N <sub>6</sub>	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
AŽC-VN <sub>7</sub>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AIS/A-CA <sub>8</sub>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Drugo</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Sumljive celice, neopredeljene	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Druge maligne celice	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

**Tabela 6.** Število testov HPV v obdobju 2010–2017 po indikaciji.

Indikacija	Število testov HPV po letih							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
APC-N	868	4.421	4.244	4.622	4.959	5.694	6.329	6.445
AŽC-N	0	23	158	152	126	146	133	139
PIL-NS, > 35 let	171	827	750	802	814	1.022	1.169	1.231
CIN 1	134	864	988	1.027	904	837	926	921
Po zdravljenju CIN	2	1.471	6.022	6.430	4.242	3.666	3.647	3.505
Ni podatka	28	177	168	245	324	256	193	149
<b>Skupaj</b>	<b>1.203</b>	<b>7.783</b>	<b>12.330</b>	<b>13.278</b>	<b>11.369</b>	<b>11.621</b>	<b>12.397</b>	<b>12.390</b>

**Tabela 7.** Uporaba triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N v letu v obdobju 1. 1. 2017 do 31. 8. 2017. Prikazano je število in odstotek žensk s triažnim testom HPV in žensk, ki so imele v istem opazovanem obdobju po presejalni diagnozi odvzet samo BMV, triažni test HPV pa ob tem kljub priporočilu ni bil odvzet.

Zdravstvena regija	Št. žensk s presejalno diagnozo APC-N	Ženske s triažnim testom HPV po presejalni diagnozi APC-N		Ženske s samo BMV po presejalni diagnozi APC-N	
		število	%	število	%
Celje	286	185	64,7	36	12,6
Koper	211	120	56,9	54	25,6
Kranj	411	259	63,0	70	17,0
Ljubljana	936	621	66,3	154	16,5
Maribor	519	371	71,5	62	11,9
Murska Sobota	122	76	62,3	11	9,0
Nova Gorica	178	143	80,3	7	3,9
Novo mesto	157	95	60,5	20	12,7
Ravne	122	102	83,6	6	4,9
Neznano	55	32	58,2	6	10,9
<b>SKUPAJ</b>	<b>2997</b>	<b>2004</b>	<b>66,9</b>	<b>426</b>	<b>14,2</b>

### *Histopatološki izvidi brisov materničnega vratu v Registru ZORA*

V Registru ZORA beležimo tudi izvide vseh histopatoloških preiskav materničnega vratu in histerektomij. Izvid zaenkrat še ni standardiziran za elektronsko pošiljanje Registru ZORA, zato nam izvide iz laboratorijev pošiljajo v papirni obliki, v Registru pa rezultate kodiramo in vpisujemo v informacijski sistem. Ker je veliko dela ročnega in ker izvide prejemamo z zamudo, so trenutno obdelani izvidi do leta 2016. V letu 2016 smo v Registru ZORA registrirali 9.340 histopatoloških izvidov 7.854 žensk. Od teh izvidov jih je okoli 64 % posledica manjših, praviloma diagnostičnih posegov (biopsija, ekscizija ali abrazija), okoli 22 % je terapevtskih, 14 % pa je histerektomij (tabela 8).

Tabela 9 prikazuje histopatološke diagnoze glede na vrsto posega. Pri manjših, praviloma diagnostičnih

posegih je okoli 40 % vseh vzorcev vsebovalo benigne spremembe, v okoli 15 % vzorcih pa patoloških sprememb ni bilo. PIL-NS je bila prisotna v okoli 20 % vzorcev, prav tako PIL-VS ali rak.

Pri večini večjih, praviloma terapevtskih, posegih je bila v odvzetem tkivu prisotna PIL-VS/CIN2, PIL-VS/CIN3 ali rak (v nekaj manj kot 70 %), medtem ko je bila v 15 % prisotna PIL-NS, ki jo v skladu s strokovnimi smernicami operativno zdravimo le, če vztraja ob pozitivnem triažnem testu HPV več kot 1-2 leti (18). Tudi pri terapevtskih posegih so bile v okoli 10 % prisotne le benigne spremembe, v okoli 4 % pa v odvzetem tkivu sprememb ni bilo. V Registru ZORA spremljamo tudi diagnoze pri vseh histerektomijah, napravljenih ne glede na razlog; zato pri večini teh posegov ni sprememb na materničnem vratu ali pa so benigne (v letu 2016 pri skoraj 90 % histerektomij).



**Tabela 8.** Vrste posegov pri histopatoloških izvidih, opravljenih v letih 2007–2016 (%).

Vrste posegov		Leto									
		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<b>Št. vseh posegov (100 %)</b>		<b>8.566</b>	<b>8.771</b>	<b>7.749</b>	<b>8.671</b>	<b>7.677</b>	<b>8.190</b>	<b>8.417</b>	<b>8.102</b>	<b>9.197</b>	<b>9.340</b>
Diagnostični poseg	Biopsija in ekscizija	48,6	49,9	53,2	51	49,3	50,4	49,5	44,7	41,2	43,1
	Abrazija	15,2	16	11,2	15,1	16,9	18	18,1	20,6	20,4	20,6
Terapevtski poseg	Konizacija	7,8	7,9	8,8	8,3	8,6	7,1	7,5	7,7	6,1	5,1
	LLETZ	16,6	15	16,3	15,7	14,6	16	12,5	14,5	14,5	14,5
	Rekonizacija	0,5	0,6	0,6	0,3	0,8	0,6	0,7	0,7	1,3	1,8
	Amputacija cerviksa	0	0,2	0,1	0,4	0,2	0,3	0,5	0,5	0,4	0,4
Histerektomija		10,2	9,5	9	8	8,9	6,8	10,9	10,5	14,9	13,8
Ni podatka		1	1	0,8	1,3	0,7	0,9	0,3	0,8	1,1	0,6

**Tabela 9.** Histopatološke diagnoze glede na vrsto posega, opravljenega v letu 2016.

Histopatološka diagnoza / Poseg	Diagnostični poseg		Terapevtski poseg		Histerektomije		Ni podatka		Skupaj	
	Število	%	Število	%	Število	%	Število	%	Število	%
Ploščatocelični karcinom cerviksa	64	1,1	34	1,7	19	1,5	1	1,9	118	1,3
Endocervikalni adenokarcinom cerviksa	15	0,3	7	0,3	11	0,9	0	0,0	33	0,4
Drugi malignomi cerviksa	9	0,2	2	0,1	1	0,1	0	0,0	12	0,1
AIS	18	0,3	17	0,8	3	0,2	0	0,0	38	0,4
PIL VS/CIN3	715	12,0	938	46,0	23	1,8	3	5,6	1.679	18,0
PIL VS/CIN2	475	8,0	426	20,9	7	0,5	3	5,6	911	9,8
PIL NS	1.245	20,9	306	15,0	73	5,7	4	7,4	1.628	17,4
Benigne spremembe	2.362	39,7	201	9,9	607	47,0	36	66,7	3.206	34,3
Brez patoloških sprememb	869	14,6	81	4,0	548	42,4	2	3,7	1.500	16,1
Ni mogoče opredeliti	182	3,1	28	1,4	0	0,0	5	9,3	215	2,3
<b>Skupaj</b>	<b>5.954</b>	<b>100,0</b>	<b>2.040</b>	<b>100,0</b>	<b>1.292</b>	<b>100,0</b>	<b>54</b>	<b>100,0</b>	<b>9.340</b>	<b>100,0</b>

Spremljanje presejalnih citoloških izvidov in histoloških diagnoz je pomembno, ker s primerjavo izvida presejalne in diagnostične preiskave lahko ocenimo mere veljavnosti presejalnega testa, kot je na primer napovedna vrednost za predrakave spremembe visoke stopnje ali raka. Na podlagi vrednosti teh parametrov lahko vrednotimo kakovost dela posameznih laboratorijev.

#### **Analiza časov od odvzema vzorca do sprejema v laboratorij in izvida**

Tabela 10 prikazuje povprečno vrednost in največje število dni, ki so minili od odvzema vzorca (za BMV, triažni test HPV ali tkivnega vzorca) do sprejema v

laboratorij, od sprejema vzorca v laboratorij do izvida in od odvzema vzorca do izvida. Prikazan je tudi odstotek izvidov, ki dosegajo standard glede na Navodila za ginekologe za delo v Programu ZORA iz leta 2011. *Standard pri BMV in triažnem testu HPV je za laboratorij odstotek izvidov, pri katerih je od sprejema do izvida minilo 21 dni ali manj, pri ginekologih pa odstotek izvidov, pri katerih je od odvzema BMV do sprejema v laboratorij minilo 7 dni ali manj.* Od odvzema BMV do izdaje izvida tako naj ne bi minilo več kot 28 dni. Pri histopatoloških izvidih RSK za patologijo in sodno medicino kot kazalnik kakovosti priporoča delež biopsij, pri katerih je čas od sprejema vzorca v laboratorij do izvida 7 delovnih dni ali manj, v tem času naj bi bilo pregledanih

95 % vzorcev. 7 delovnih dni v letnem povprečju pomeni približno 10 dni (z vikendi in prazniki), kar smo upoštevali kot standard od sprejema vzorca v laboratorij do izvida. V poročilo so vključeni vsi izvidi, ne glede na razlog odvzema in starost žensk. Povprečno število dni od odvzema do sprejema BMV v laboratorij je 4,8, največje pa 173; 82,9 % vseh BMV je v citopatološki laboratorij sprejetih v 7 dneh. Povprečno število dni od sprejema BMV v laboratorij do izdaje izvida je 11,3, največje pa 93; 85,4 % vseh BMV je ocenjenih v 21 dneh po sprejemu. Povprečno število dni od odvzema BMV do izdaje izvida je 16,1, največje pa 180; 86,6 % vseh BMV je pregledanih v 28 dneh od odvzema. Pri

testih HPV so povprečni časi krajši. Večji odstotek vzorcev kot pri BMV je v laboratorij poslan pravočasno (90,5 %) in nato v laboratoriju tudi pravočasno analiziran (99,7 %). Pri kar 99,6 % vseh testov HPV je čas od odvzema vzorca do izvida krajši od 28 dni. Povprečno število dni od odvzema do sprejema tkivnega vzorca v laboratorij je 1, največje pa 35. Povprečno število dni od sprejema tkivnega vzorca v laboratorij do izdaje histopatološkega izvida je 5,0, največje pa 111. Časovni standard za obravnavo vzorca v histopatološkem laboratoriju je bil dosežen v 93,1 %. Povprečno število dni od odvzema tkivnega vzorca do izdaje histopatološkega izvida je 6, največje pa 111.

**Tabela 10.** Analiza časov do sprejema in izvida za vzorce odvzete v letu 2017 za Slovenijo.

Tip izvida	Dnevi od odvzema do sprejema			Dnevi od sprejema do izvida			Dnevi od odvzema do izvida		
	Povprečje	Največ	Doseganje standarda	Povprečje	Največ	Doseganje standarda	Povprečje	Največ	Doseganje standarda
Izvidi BMV	4,8	173	82,9 %	11,3	93	85,4 %	16,1	180	86,6 %
Izvidi HPV	3,3	69	90,5 %	4,7	34	99,7 %	7,9	71	99,6 %
Histopatološki izvidi	1	35	-	5	111	93,1 %	6	111	-

Slika 1 prikazuje razporejanje števila vzorcev (BMV, za triažni test HPV ali tkivnega vzorca) glede na dneve od odvzema vzorca do izvida, zamude so obarvane z oranžno. Vključeni so isti izvidi kot v tabeli 10.

### Zaključek

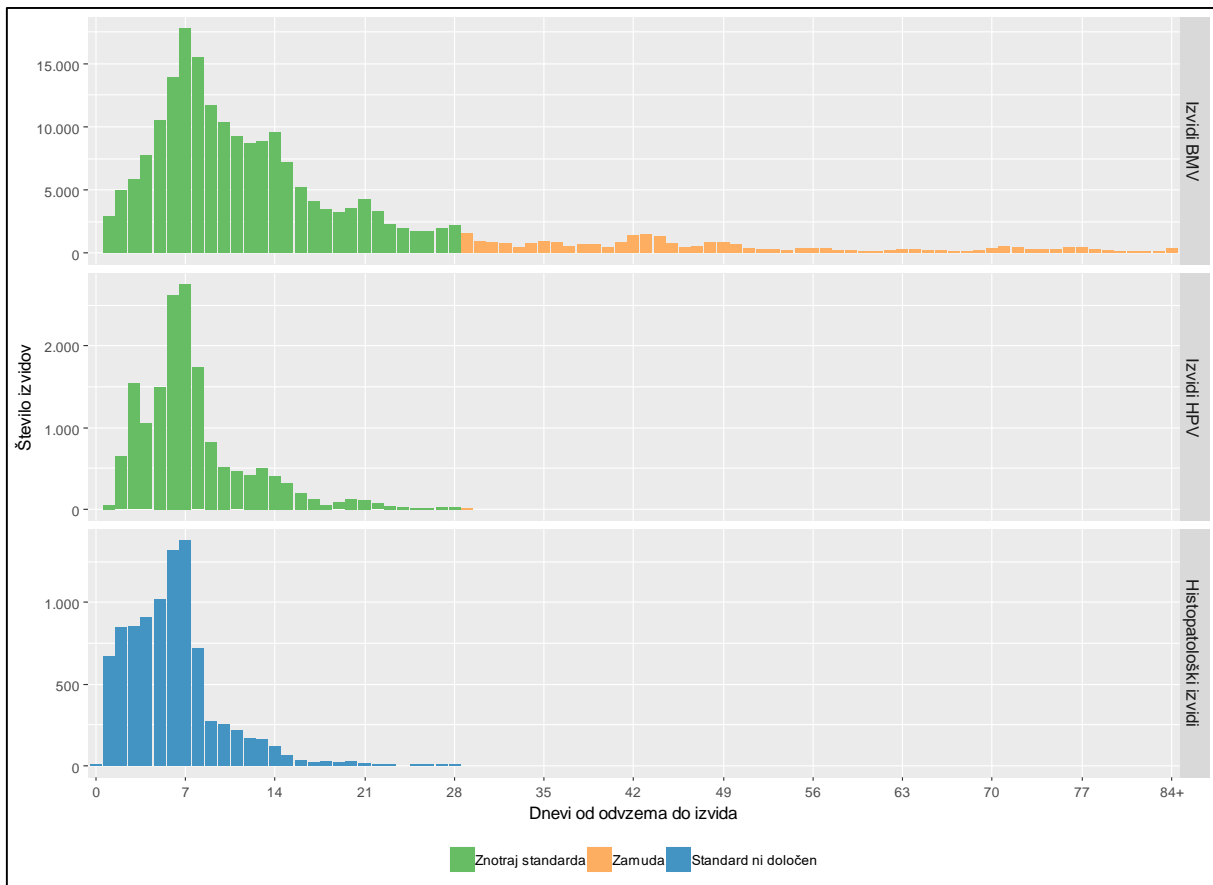
Po 15. letih delovanja program ZORA dosega zelo dobre rezultate, ki se kažejo v prepovoljeni incidenca RMV. Tega rezultata brez zadostne pregledanosti žensk, kakovostnega dela ginekologov in strokovnjakov v laboratorijih ter ustrezne zakonske podlage za delovanje programa zagotovo ne bi dosegli. Izjemen napredek je bil v teh letih narejen na področju citopatologije, na kar kaže tudi podatek, da imajo vsi slovenski presejalci (z izjemo enega) od leta 2017 dalje opravljen evropski izpit za presejanje QUATE in, da so izpit skoraj vsi opravili z odliko. V prvih 15. letih delovanja programa ZORA se je pomembno zmanjšal tudi odstotek žensk, ki so po presejalnem testu napotene na dodatno diagnostiko, kar je izjemno pomembno z vidika zmanjševanja nepotrebne diagnostike, ki po nepotrebem obremenjuje tako ženske kot ambulate in zdravstveno blagajno. V obdobju, ko presejalni program že kaže odlične rezultate, ko v presejanje vstopajo deklice cepljene proti okužbam s HPV in smo si v Sloveniji za cilj zadali prenoviti informacijski sistem ter kasneje tudi presejalno politiko, je Svetovna zdravstvena organi-

zacija razglasila nov cilj na področju obvladovanja RMV.

To je eliminacija tega raka s sinergijo učinkov dveh izjemno učinkovitih populacijskih preventivnih ukrepov – cepljenja proti HPV in presejanja za RMV. V Sloveniji oba ukrepa že izvajamo organizirano, na populacijski ravni. Prizadevati si moramo za povečanje precepljenosti proti HPV in postopno, premišljeno uvajanje nujnih sprememb v presejalni program ZORA, saj bi z nepremišljenimi spremembami lahko ogrozili dobre rezultate programa. Po drugi strani pa ne moremo spregledati dejstva, da so cepljene deklice pomembno manj ogrožene z RMV kot njihove necepljene vrstnice, zato bodo prilagoditve presejalnega programa potrebne. Prav tako ne moremo spregledati dejstva, da je na voljo nov test (test HPV), ki ima pomembno večjo občutljivost za patološke spremembe materničnega vratu visoke stopnje kot BMV, negativen izvid tega testa pa ženskam zagotavlja večjo varnost kot negativen izvid BMV. Vendar je uporaba tega testa izven indikacij lahko nevarna, saj lahko zaradi velikega števila pozitivnih rezultatov (predvsem pri mladih ženskah) vodi do prekomernega odkrivanja klinično nepomembnih patoloških sprememb, ki tudi brez zdravljenja nikoli ne bi napredovala v RMV. Odkrivanje teh sprememb za ženske pomeni nepotrebne skrbi, pa tudi večje tveganje nepotrebni invazivni diagnostičnih posegov in zdravljenja z mogočimi zapleti.

Zaključimo lahko, da nas, kljub zelo dobrim rezultatom, čakajo spremembe, ki pa ne bodo lahke in se

bo na njih nujno dobro pripraviti.



Slika 1. Dnevi od odvzema vzorca do izvida v letu 2017 za Slovenijo.

## Literatura

- Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December on Cancer Screening. Off J Eur Union 2003; 878: 34–8.
- 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.
- World Health Organisation webpage. Sexual and reproductive health. [WHO Director-General calls for all countries to take action to help end the suffering caused by cervical cancer](#) (dostopano 5. 11. 2018)
- Hall MT, Simms KT, Lew JB, Smith MA, Brotherton JM, Saville M, Frazer IH, Canfell K. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. Lancet Public Health. 2018.
- Zbornik 7. izobraževalnega dne programa ZORA; 2017; 17. maj 2017; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana. [Prilogi 2 in 3](#).
- M. Ervik, F. Lam, J. Ferlay, L. Mery, I. Soerjomataram, F. Bray (2016). Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Available from: <http://gco.iarc.fr/today> (dostopano 03. 05. 2018)
- Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. [www.slora.si](http://www.slora.si) (dostopano 03. 05. 2018).
- 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.
- Primic Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Florjančič M. Preventiva rakamaterničnega vratu v Sloveniji: rezultati in uspehi. Zbornik 7. izobraževalnega dne programa ZORA; 2017; 17. maj 2017; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.
- [Državni program obvladovanja raka 2017–2021](#). Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje; 2017.
- [Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva](#) (Ur. l. Republike Slovenije (RS), št. 65/2000 in 31/2018).
- Spletna stran državnega programa ZORA. Projekt prenove informacijskega sistema programa ZORA. Onkološki inštitut Ljubljana. Dokumentacija dostopna na: <https://zora.onko-i.si/zastroke/projekti/zorica/> (dostopano 5. 11. 2018).

14. Ivanuš U, Primic Žakelj M. Novi izzivi v presejanju za raka materničnega vratu: izhodišča za presojo prenove presejalne politike DP ZORA. Zbornik 7. izobraževalnega dne programa ZORA; 2017; 17. maj 2017; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.
15. *Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka* (Ur. l. RS, št. 57/18).
16. Ivanuš U, Primic Žakelj M, Florjančič M, Jerman T, Kuster M, Pogačnik A, Kloboves Prevodnik V, Smrkolj Š, Gašper Oblak U, Strojjan Fležar M, Pižem J, Frković Grazio S. Noe funkcionalnosti prenovljenega informacijskega sistema DP ZORA. Zbornik 7. izobraževalnega dne programa ZORA; 2017; 17. maj 2017; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.
17. Spletna stran državnega programa ZORA. Publikacije, kazalniki, pregledanost. Onkološki inštitut Ljubljana, nazadnje posodobljeno januarja 2018. Dostopno na: <https://zora.onko-i.si/publikacije/kazalniki/>
18. Uršič Vrščaj M, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
19. 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.

## Program DORA v letu 2018

Katja Jarm, Cveto Šval, Mateja Krajc, Mateja Kurir, Maksimiljan Kadivec, Kristijana Hertl, Janez Žgajnar, Vesna Škrbec

*Državni program DORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana*

### **Povzetek**

Državni presejalni program za raka dojk DORA je konec leta 2017 dosegel 100 % pokritost ciljne populacije z organiziranim programom, od začetka leta 2018 pa so vse ženske aktivno vabljene v program. Od začetka implementacije programa leta 2008 do popolne pokritosti države je poteklo 10 let, kar je primerljivo z ostalimi evropskimi državami z dobro vzpostavljenimi presejalnimi programi za raka dojk.

V desetih letih smo v presejalnem programu odkrili raka dojk pri več kot 2.000 ženskah, opravili smo 312.262 mamografij. Okoli 70 % v programu DORA odkritih rakov je ob diagnozi v omejenem stadiju, med odkritimi izven presejalnega programa pa okoli 50 %. Vsi presejalni centri DORA se enotno povezujejo z računalniško aplikacijo DORA, delujejo po enakih standardnih postopkih in so vključeni v stalen strokovni nadzor.

Ženske med 50. in 69. letom, ki imajo vidne ali tipne spremembe dojk, za program DORA niso ustrezne in jih osebni zdravniki še naprej napotujejo v centre za bolezni dojk. Žensk po prebolelem raku dojk v program DORA ne vabimo, saj potrebujejo drugačen nadzor po zdravljenju. Ženske po 50. letu, ki so bolj ogrožene, da zbolijo za rakom dojk (zmerna ogroženost), glede na trenutno veljavne smernice za obravnavo raka dojk spremljamo vsako leto; preko programa DORA vsaki dve leti, vmes pa opravijo klinični pregled in mamografijo v območnem centru za bolezni dojk.

V letu 2018 je program poleg zaključka širitve dosegel tudi dva zakonska mejnika. Register DORA je bil vpisan v Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstva, sprejet je bil Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka.

**Ključne besede:** presejalni program, rak dojk, širitev, 10 let delovanja

### **Uvod**

Državni program DORA (DOjka in RAK) je organiziran populacijski presejalni program zgodnjega odkrivanja raka dojk s presejalno mamografijo za ženske v starosti 50 do 69 let, ki so v program pisno povabljene na dve leti. Pregled z mamografijo omogoča, da na zanesljiv način zaznamo rakave spremembe v dojkah, ko še niso tipne.

Nosilec in upravljevec organiziranega presejanja za raka dojk v Sloveniji je Onkološki inštitut Ljubljana (OIL). Program poteka v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje (MZ) in Zavodom za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS). OIL kot upravljevec vodi program, strokovno nadzoruje in koordinira izvajalce, organizira in izvaja izobraževanje kadrov, upravlja z računalniško aplikacijo DORA in podatkovnim skladiščem, vodi centralni sistem vabljenja s klicnim centrom in obvešča ženske o izvidih, skrbi za odnose z

javnostmi ter spremlja uspešnost programa s kazalniki kakovosti.

Program DORA od leta 2018 deluje po Sloveniji z 20 mamografi in letno aktivno (z osebnimi vabili z vnaprej določenim terminom pregleda) vabi na presejanje okoli 140.000 žensk (1). V program je vključenih 16 zdravstvenih zavodov iz cele Slovenije, ki izvajajo presejalne mamografije v presejalnih centrih. Na OIL deluje presejalno-diagnostični center (PDC) programa, kjer se izvaja dodatna diagnostika in zdravljenje žensk z rakom dojk, odkritim v presejanju.

Dolgoročni cilj programa je zmanjšati število smrti zaradi raka dojk v ciljni populaciji za 25 do 30 % (2-4). Vzdrževanje kakovosti v celotnem poteku presejanja je ključnega pomena za učinkovitost presejanja. Kakovost program zagotavlja tako, da deluje v skladu z evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti,

osebje v programu je posebej izobraženo za presejanje, kakovostno izvajanje dela ter tehnično kakovost opreme pa zagotavljamo s strokovnim nadzorom. Na ta način je obravnava žensk enako kakovostna v vseh presejalnih centrih.

Aprila 2008 je bila v programu DORA slikana prva ženska iz ciljne skupine, aprila 2018 pa je program praznoval deseto obletnico obstoja in obeležil dokončno pokritost celotne države z organiziranim presejalnim programom.

### Širitev programa DORA po državi zaključena

Vzpostavljanje programa DORA je potekalo postopoma od leta 2008. Večletni proces vzpostavljanja takih nacionalnih populacijskih organiziranih programov je značilen tudi za druge evropske države (5-7).

Slovenija je leta 2003 začela s pripravami na uvedbo presejalnega programa za raka dojke v skladu z evropskimi priporočili (8), ki so potekale na OIL med leti 2003 in 2007. Program DORA je začel delovati marca 2008 na OIL z vabljenjem žensk med 50. in 69. letom iz Osrednjeslovenske regije, prva ženska je bila slikana 21. aprila 2008. Poleg OIL so program DORA na začetku izvajali še v dveh mobilnih enotah v omenjeni regiji, nato pa se je presejalno slikanje žensk v letih 2013 in 2014 razširilo v Splošno bolnišnico (SB) Trbovlje, v Univerzitetni klinični center Maribor, Zdravstveni dom (ZD) Ljubljana in ZD Maribor.

Program je bil od začetka 2008 do 2015 omejen le na dve območni enoti (OE) ZZZS, Ljubljano in Maribor. Leta 2014 so se začele intenzivne priprave na širjenje programa po Sloveniji. Prvotni predlog širjenja programa za vse slovenske ženske v starosti od 50 do 69 let je bilo treba zaradi zaostrenih finančnih razmer v državi revidirati. V sodelovanju partnerjev programa (OIL, ZZZS in MZ) je nastal Strateški načrt programa DORA 2015-2020. Ta načrt določa merila, postopke in časovnico za širitev programa na celo državo z natančno opredelitvijo nalog in odgovornosti posameznih deležnikov in s poudarkom na nadzoru kakovosti. Ključni novosti tega načrta širitve sta uporaba obstoječih digitalnih mamografov v javnih zdravstvenih ustanovah po Sloveniji in usmerjeno usposabljanje izvajalcev za delo v programu DORA (9).

Leta 2015 sta se programu pridružila ZD Domžale in SB Ptuj, SB Ptuj kot prva ustanova po usmeritvah novega načrta širitve. V letu 2016 se je program v skladu s časovnico Strateškega načrta razširil še na pet OE ZZZS, in sicer v OE Kranj, Koper, Nova Gorica,

Novo mesto in Krško z odprtjem štirih presejalnih centrov, ki so izpolnili vse zahteve za vključitev v program DORA (Bolnišnica za porodništvo in ginekologijo Kranj, SB Izola, SB Nova Gorica in ZD Novo mesto). Naslednje leto, 2017, je sledila vključitev še treh preostalih OE ZZZS, Murska Sobota, Celje in Ravne na Koroškem. Otvoritev presejalnih centrov DORA je bila novembra v SB Murska Sobota, decembra pa v SB Slovenj Gradec in v SB Celje. To je pomenilo, da je bila z razširitvijo na OE ZZZS Ravne in Celje vsem ženskam v Sloveniji med 50. in 69. letom zagotovljena pravica do vključitve v državni presejalni program.

V začetku leta 2018 je bil dosežen cilj, da so vse ustrezne ženske iz cele Slovenije aktivno vabljene v program DORA. V okviru programa DORA so začele delovati tri dodatne presejalne enote; presejalna mobilna enota OIL na Jesenicah, presejalni center v ZD Celje in mamograf v SB Brežice. Konec leta 2018 je načrtovan tudi zagon PDC programa v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor, kamor bodo na nadaljnje preiskave in zdravljenje napotene ženske iz severovzhodne Slovenije.

Skupaj s širitvijo programa DORA v posamezne OE se je v skladu s Splošnim dogovorom za ženske od 50. do 69. leta v teh OE ukinilo oportunistično izvajanje preventivnih mamografij. ZZZS je izvajalcem mamografij odvzel 40 % pogodbeno dogovorjenega programa. Izbrani osebni zdravniki in izbrani ginekologi so dobili navodilo, da od začetka izvajanja programa DORA na njihovem območju žensk z napotnicami (z oznako na napotnici Z01.6 – rutinski mamogram osebe brez težav ali druge diagnoze) ne pošiljajo več na preventivne (presejalne) mamografije, ki bi se izvajale izven programa DORA v okviru oportunističnega presejanja za raka dojke (10).

Program DORA septembra 2018 vključuje vso slovensko ciljno populacijo žensk, ki obsega 280.000 žensk (1). Letno je v program povabljenih okoli 140.000 žensk, ob vsaj 70-odstotni udeležbi pa bo letno opravljenih okoli 100.000 mamografij. Presejalne mamografije se izvajajo na 20-ih mamografih v stacionarnih enotah v 16-ih javnih zdravstvenih zavodih in v treh mobilnih enotah. V mrežo presejalnih centrov programa DORA je vključenih 13 javnih zdravstvenih zavodov v vseh OE ZZZS. Poleg teh presejanje poteka v treh javnih zdravstvenih zavodih na najeti mamografski opremi, kjer presejanje izvajajo radiološki inženirji z OIL. Vsa nadaljnja obravnava v presejanju odkritih sprememb na dojkah in zdravljenje v presejanju odkritih rakov dojke se trenutno izvajata v PDC OIL. Vsi centri delujejo po enotnih standardih, ki

jih opredeljujejo Evropske smernice kakovosti (11), in v njih poteka reden strokovni nadzor. Zagotavljanje kakovosti v programu poteka na več ravneh: spremljajo se kakovost dela radioloških inženirjev in radiologov, kakovost mamografov in kazalniki kakovosti programa.

Ženske iz posameznih občin so povabljenе v njim najbližjo presejalno enoto DORA, razporeditev prikazuje slika 1. Seznam presejalnih centrov s pripadajočimi občinami je objavljen tudi na spletni strani programa (<https://dora.onko-i.si>).

### **Posebnosti obravnave žensk v programu DORA**

Pogoji za vabljenje žensk v program DORA so: starost med 50. in 69. letom (8), stalno prebivališče v Republiki Sloveniji, brez predhodnega raka dojke (12) in veljaven status zavarovane osebe (13). Pri starosti ženske upoštevamo le letnico rojstva, torej vabimo ženske, ki v določenem letu dopolnijo najmanj 50 ali največ 69 let. V letu 2018 tako vabimo ženske, rojene v letih od vključno 1949 do vključno 1968. Register DORA je na dnevni ravni povezan z Registrom raka Republike Slovenije (RRRS), tako da ženske, ki imajo v RRRS zabeleženo diagnozo invazivnega ali neinvazivnega raka dojke, niso ustrezne za vabljenje v presejalni program. Status zavarovane osebe je pogoj skladno s 15. členom Zakona o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju, kar zavarovana oseba izkazuje z veljavno kartico zdravstvenega zavarovanja ZZZS (13). Ženska, ki je prejela vabilo v program DORA in ima stalno prebivališče v Republiki Sloveniji, vendar nima statusa zavarovane osebe in nima kartice zdravstvenega zavarovanja, ki jo izda ZZZS, ni upravičena do kritja stroškov za opravljen mamografski pregled iz naslova obveznega zdravstvenega zavarovanja. Z evropsko kartico zdravstvenega zavarovanja ženska v programu DORA ne more sodelovati.

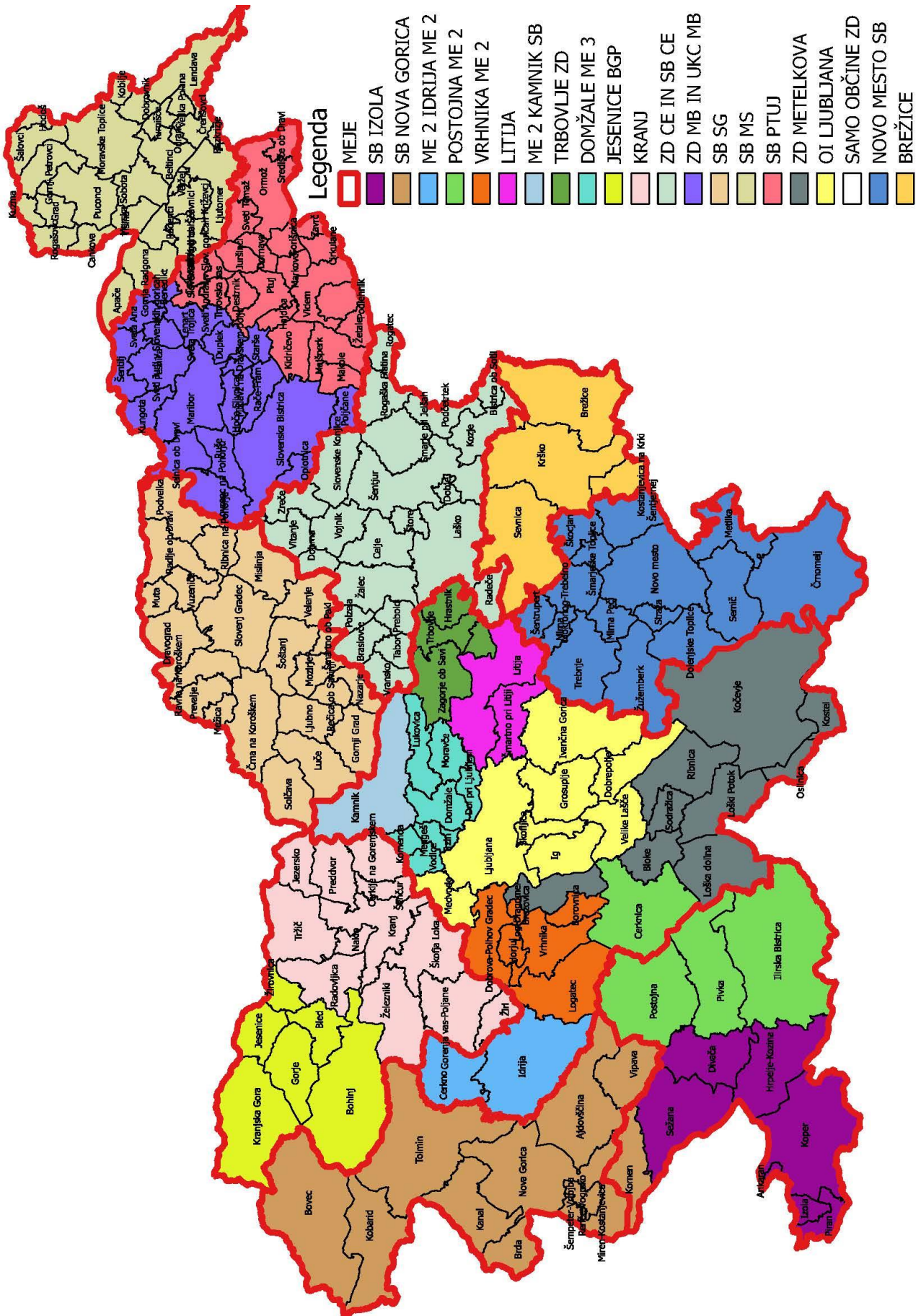
Za presejalni pregled dojke v novo odprtih presejalnih centrih v SB Celje, ZD Celje, SB Murska Sobota, SB Slovenj Gradec in SB Brežice bodo vse ustrezne ženske, ki spadajo v posamezni presejalni center, prejele vabilo v dveh letih po pričetku presejanja na njihovem območju. Dve leti je priporočen interval presejanja in urniki slikanj v presejalnih centrih so sestavljeni tako, da se za prvi krog vabljenja vse ženske vrstijo v dveh letih. Izbor žensk za vabljenje je naključen, računalniško generiran. Ženska se lahko na presejalno mamografijo naroči tudi sama preko objavljenih kontaktov programa DORA. Povabljenе je nato vsaki dve leti glede na predhodno mamografijo.

Iz Registra DORA ženska na dom prejme osebno vabilo, v katerem so že vnaprej določeni datum, ura in lokacija slikanja. Za presejalno slikanje ženske ne potrebujejo napotnice. Obisk v presejalnem centru traja približno pol ure, od tega slikanje dojke le nekaj minut. Mamografske slike pregledata dva radiologa neodvisno drug od drugega zato, da je izvid zanesljivejši. Posebnost programa DORA je konsenz, sestane dveh radiologov odčitovalcev in tretjega, odgovornega radiologa, kadar je izvid obeh odčitovalcev različen ali od obeh pozitiven. Na konsenzu vsi trije ponovno pregledajo mamografske slike, kar poteka brez navzočnosti ženske. Na ta način se delež žensk, ki morajo v PDC na dodatno diagnostiko, več kot dvakrat zmanjša, s tem pa tudi nepotrebna zaskrbljenost žensk. Vse udeleženke programa DORA so v najkrajšem možnem času obveščene o izvidih oziroma povabljenе na dodatne preiskave, kadar je to potrebno, in sicer v enem tednu.

Normalen izvid presejalne mamografije "Pri pregledu nismo našli bolezenskih sprememb v vaših dojkah" pomeni, da na mamografiji ni bilo vidnih bolezenskih znakov raka dojke. Izvid je standardiziran in ga prejme večina žensk v programu DORA, saj le pri manjšem deležu populacije najdemo raka dojke. Ultrazvočna preiskava se v okviru programa DORA izvaja samo, če je mamografija sumljiva, torej takrat, ko raka dojke ni mogoče izključiti. Podrobnosti benignih sprememb v okviru presejalnega programa ne obravnavamo.

Vsem udeleženkam svetujemo, da si v obdobju med dvema presejalnima mamografijama same mesečno redno pregledujejo dojke in v primeru novo nastale spremembe na dojkah takoj obiščejo osebne zdravnika ali ginekologa. Za rakom dojke lahko zbolijo tudi med dvema mamografskima slikanjema (intervalni rak).

Presejalno mamografijo lahko opravijo tudi ženske s kozmetičnimi silikonskimi vsadki. Silikonski vsadki v dojki sicer nekoliko zmanjšajo prikaz tkiva, vendar je preglednost še vedno zadovoljiva. Radiološkega inženirja je treba pred preiskavo opozoriti na take vsadke. Tehnika slikanja dojke z vsadki se nekoliko razlikuje od slikanja dojke brez vsadkov. Pri slikanju dojke brez vsadkov naredimo za vsako dojko dva posnetka, s silikonskimi vsadki pa naredimo za vsako dojko štiri posnetke. Poškodba vsadkov je zelo malo verjetna, saj je stiskanje dojke prilagojeno. Pri sumu na poškodbo vsadkov preiskava ni priporočljiva.



Slika 1: Zemljevid slovenskih občin glede na vabljenje ustreznih žensk v določene presejalne enote programa DORA. Odebeljena rdeča črta predstavlja meje OE ZZZS.



## Rezultati 10 let delovanja programa DORA

V program DORA smo od aprila 2008 do aprila 2018 povabili 231.600 žensk, nekatere večkrat za več presejalnih krogov. Slikanja se je udeležilo 170.000 žensk, nekatere večkrat v večih presejalnih krogih. Za ženske, ki so bile slikane med prvimi aprila 2008, se je namreč aprila 2018 začel že šesti presejalni krog. V desetih letih smo opravili 312.262 presejalnih mamografij, raka dojk smo odkrili pri 2.004 ženskah. Okoli 70 % žensk z rakom dojk, odkritim v programu DORA, ima ob diagnozi negativne bezgavke (omejen stadij bolezni), med odkritimi izven presejalnega programa pa okoli 50 % (14). Postopno povečevanje števila letno opravljenih mamografij prikazuje tabela 1. V desetih letih je bila povprečna udeležba vabljenih

nih žensk v programu 73 %. Udeležba pomeni, kolikšen delež žensk od povabljenih se mamografije tudi udeleži (15).

Med 1.000 ženskami, ki opravijo presejalno mamografijo v programu DORA, bo:

- 110 žensk obravnavanih na konsenzu (brez njihove vednosti oz. navzočnosti),
- 970 imelo normalen rezultat mamografije,
- 30 žensk imelo odkrite nejasne spremembe na mamografskih slikah in bodo opravile dodatno diagnostiko;
  - 11 od teh jih bo imelo biopsijo dojke,
  - 6 jih bo imelo postavljeno diagnozo raka dojke po biopsiji (15).

**Tabela 1:** Število slikanih žensk v programu DORA po letih.

Leto	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Število slikanih žensk	1.654	3.281	9.884	19.794	25.121	25.695	32.588	39.745	57.012	69.534

### Posebna pojasnila za napotovanje žensk v program DORA

Ob razširitvi programa na celo državo so se pojavila določena vprašanja glede napotovanja žensk v program DORA; na nekatera odgovarjamo v nadaljevanju.

Program DORA je namenjen zgodnjemu odkrivanju raka dojk pri (navidezno) zdravih ženskah med 50. in 69. letom. Ženske, ki imajo vidne ali tipne spremembe dojk, za program DORA niso ustrezne in jih opredeljeni zdravniki še naprej napotujejo v centre (ambulante) za bolezni dojk. Klinični pregled dojk ni del presejalnega slikanja v okviru programa DORA, ženske z aktualnimi težavami z dojkami pa potrebujejo drugačno obravnavo kot v programu DORA - z drugačnimi metodami in pogostejšim sledenjem. Poleg organizirane presejalne mamografije namreč še vedno potekajo redni pregledi, na katere ženske lahko po svoji strokovni presoji napotita ginekolog ali osebni zdravnik.

Žensk po prebolelem invazivnem ali neinvazivnem raku dojk v program DORA skladno s smernicami diagnostike in zdravljenja ne vabimo, saj potrebujejo drugačen nadaljnji nadzor po končanem zdravljenju. Podatek o raku dojk programu omogoča povezava z RRRS. Po veljavnih smernicah se žensko po končanem zdravljenju spremlja vsako leto z mamografijo v ustanovah, kjer je bila zdravljena, oziroma v centrih za bolezni dojk (12).

V letu 2018 so bile posodobljene smernice za diagnostiko in zdravljenje raka dojk, ki jih je pripravila širša skupina strokovnjakov z OIL. Nove smernice v sklopu zgodnjega odkrivanja raka dojk pri zmerno ogroženih asimptomatskih ženskah sedaj vključujejo tudi program DORA, prejšnje so ga le za splošno populacijo (16). Ženske po 50. letu, ki so bolj ogrožene, da zbolijo za rakom dojk zaradi družinske obremenitve ali reproduktivnih dejavnikov (zmerna ogroženost), glede na trenutno veljavne smernice spremljamo vsako leto, in sicer v programu DORA vsaki dve leti, vmes pa opravijo klinični pregled in mamografijo v območnem centru za bolezni dojk (12). Kategorija ogroženosti (populacijska, zmerna in visoka) se določi s pomočjo matematičnih modelov za izračun ogroženosti. Priporočljiv program za izračun ogroženosti je S-IBIS (12,17,18).

### Zakon o zbirkah podatkov in pravilnik o presejalnih programih

V letu 2018 je program DORA poleg zaključka širitve dosegel tudi dva mejnika, ki ga z uradnimi predpisi umeščata na zemljevid zdravstvene politike. Oba dosežka sta tudi horizontalna cilja za presejalne programe Državnega programa za obvladovanje raka 2017-2021 (19).

V Uradnem listu RS je bil dne 4. 5. 2018 objavljen Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ-B), ki začne veljati petnajsti dan po objavi, uporabljati

pa se začne 1. 1. 2019. Med zbirke je bil uvrščen tudi Register organiziranega zgodnjega odkrivanja in obravnave raka dojk oziroma Register DORA (20).

Za vrednotenje učinkovitosti presejanja je v presejalnem informacijskem sistemu potrebno zbirati in obdelovati vse podatke, ki se nanašajo na izvide presejalnega testa in diagnostičnih preiskav. Za vabljenje ustreznih žensk sta pomembna tudi register prebivalcev in register raka ter njuna povezava. Za upravljanje zbirke osebnih podatkov program DORA ni imel zadostne zakonske podlage in je od leta 2008 deloval v skladu z odločbo informacijskega pooblaščenca. Zato je bila za nemoteno nadaljnje izvajanje programa nujna zakonska opredelitev zbirke. Vzpostavitev zbirke podatkov programa DORA v ZZPPZ-B je zagotovila zakonsko podlago za upravljanje programa; za določitev in spremljanje ciljne populacije, za zbiranje in hranjenje podatkov o pregledanih ženskah in za ustrezen pretok informacij med izvajalci programa, ki zagotavlja optimalno strokovno obravnavo žensk. Zbirka podatkov o presejanju je nujna tudi za vrednotenje uspešnosti programa ter za klinične in epidemiološke raziskave (20).

Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka je bil objavljen v Uradnem listu RS dne 24. 8. 2018. Določa namen, organizacijo in delovanje treh presejalnih programov za raka v Sloveniji (DORA, ZORA, Svit) (21).

## Zaključek

Program DORA je dosegel svoj drugi strateški cilj, da od leta 2018 naprej vsaka ženska med 50. in 69. letom starosti vsako drugo leto prejme osebno vabilo na presejalni mamografski pregled v njej najbližjo presejalno enoto programa DORA. Organizacija programa že od začetka sledi usmeritvam evropskih smernic in daje največji poudarek zagotavljanju kakovosti v vseh postopkih presejanja. Skrb za vrhunsko in povsod enako kakovost presejalnih storitev je sicer podaljšala razširitev programa na celo Slovenijo, vendar kazalniki kakovosti slovenskega presejalnega programa za raka dojk, ki so v skladu z evropskimi priporočili, izkazujejo, da je postopno vzpostavljanje programa smiselno. Rezultati že nakazujejo, da bomo dosegli cilj presejanja, to je zmanjšanje umrljivosti za rakom dojk. Izziv v prihodnosti je doseči, da bo udeležba ciljne populacije žensk v programu v vseh OE ZZS čim večja, celo nad 75 %.

## Literatura

1. Statistični urad Republike Slovenije, SI-STAT podatkovni portal. [cited 2018 July 3]. Available from: <http://pxweb.stat.si/pxweb/dialog/statfile2.asp>
2. European Parliament, Committee on Women's Rights and Equal Opportunities, JOENS. European Parliament Resolution on Breast Cancer in the European Union (2002/2279(INI)). OJ C 68 E;611–617.
3. Breast cancer screening. IARC Handbooks on Cancer Prevention. Volume 7. 2002: 179–81.
4. Breast Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 15. 2016.
5. Lyng E, Sven Törnberg, Lawrence von Karsa, Nereo Segnan, Johannes J.M. van Delden. Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. EJC 2012;48:743–8.
6. Fracheboud J1, de Koning HJ, Boer R, Groenewoud JH, Verbeek AL, Broeders MJ, van Ineveld BM, Hendriks JH, de Bruyn AE, Holland R, van der Maas PJ; National Evaluation Team for Breast cancer screening in The Netherlands. Nationwide breast cancer screening programme fully implemented in The Netherlands. Breast. 2001;10(1):6–11.
7. Domingo L1, Jacobsen KK, von Euler-Chelpin M, Vejborg I, Schwartz W, Sala M, Lyng E. Seventeen-years overview of breast cancer inside and outside screening in Denmark. Acta Oncol. 2013;52(1):48–56.
8. Council of the European Union. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). OJ L 327/34–38.
9. Strokovni svet programa DORA. Strateški načrt programa DORA 2015–2020. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2015.
10. Splošni dogovor za pogodbeno leto 2018. Priloga ZD ZAS, 28. člen.
11. 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.
12. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana. Onkološki inštitut Ljubljana; 2018.
13. Zakon o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju. Ur l RS 72/06, 114/06, 91/07, 76/08, 62/10, 87/11, 40/12, 21/13, 91/13, 99/13, 99/13, 111/13, 95/14, 47/15, 61/17, 64/17.
14. Zadnik V, Primic-Žakelj M. SLORA. Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. [cited 2018 Sept 3]. Available from: [www.slora.si](http://www.slora.si).
15. Kadivec M, Kurir M, Hertl K, Jarm K, Mate K, Škrbec V, et al. Letno poročilo o Državnem presejalnem programu za raka dojk DORA v letu 2017 ter plan za leto 2018. Onkološki inštitut Ljubljana. Ljubljana; 2018.
16. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk. Ljubljana. Onkološki inštitut Ljubljana; 2014.
17. IBIS projekt. Razvoj in implementacija orodja za

določanje individualne ogroženosti z rakom dojk v slovenski populaciji [spletna stran na Internetu]. [cited 2018 Apr 10]. Available from:

[http://www.sicris.si/public/jqm/prj.aspx?lang=slv&opdescr=search&opt=2&subopt=400&code1=cmn&code2=auto&psize=1&hits=1&page=1&count=&search\\_term=23050&id=10339&slng=&order\\_by=](http://www.sicris.si/public/jqm/prj.aspx?lang=slv&opdescr=search&opt=2&subopt=400&code1=cmn&code2=auto&psize=1&hits=1&page=1&count=&search_term=23050&id=10339&slng=&order_by=)

18. Smernice diagnostike in zdravljenja raka dojk. V: Novaković S, Zakotnik B, Žgajnar J, Duratović Konjević A (ur.). Zbornik 31. onkološki vikend. Ljubljana. Onkološki inštitut Ljubljana; 2018: 55–81.
19. Državni program obvladovanja raka 2017–2021. Republika Slovenija, Ministrstvo za zdravje; 2017.
20. Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva. Ur I RS 65/00, 47/15, 31/18.
21. Pravilnik za izvajanje organiziranih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka. Ur I RS 57/18.

## SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+

*Povzetek članka: Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, Svelato A, Bertacca G, Lombardi S, Joura EA. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+. Gynecol Oncol. 2018 Nov;151(2):229-234*

### Highlights

- After conization, HPV vaccine shows 80% clinical effectiveness in disease relapse prevention.
- Clinical benefits of vaccination are demonstrated up to 4 years.
- HPV vaccine has no therapeutic effect on prevalent HPV infection or disease.
- HPV vaccination is beneficial as an adjuvant additional to surgical treatment.

### Conclusions

Quadrivalent HPV vaccination in women who undergo surgical therapy for CIN2+ cervical lesion and FIGO stage IA1 cervical cancer reduce the risk of recurrent disease in the order of 80%. Data from the SPERANZA study sustained the clinical effectiveness of HPV vaccination after LEEP treatment in high grade cervical lesions and initially invasive cervical cancer. The clinical implications of this strategy may influence the post treatment management of HPV diseases. This does not imply a therapeutic effect of the vaccines but underlines its role as an adjuvant to surgical treatment.

Nevertheless, a randomized, placebo controlled study, with a larger number of patients, would be required to confirm our findings and our hypothesis. However, with the current body of evidence of clinical efficacy, it is already doubtful if a ethical review board would approve such a placebo controlled trial.

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.08.33>

Povezava do članka: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825818311636?via%3Dihub>

## From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine

*Povzetek članka: Pils S, Joura EA. From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine. Clin Microbiol Infect. 2015 Sep;21(9):827-33.*

### Abstract

An investigational monovalent human papillomavirus (HPV) 16 virus-like particle vaccine has been shown to prevent persistent infection and cervical disease related to HPV 16 and was proof of concept (2002). Designed to prevent the bulk of invasive cervical cancer, quadrivalent (HPV 6/11/16/18) and bivalent (HPV 16/18) vaccines have been available since 2006 and 2007, respectively. They are highly effective in preventing HPV 16/18-related cervical precancer; the quadrivalent version also prevents genital warts related to HPV 6/11. It has been shown that the precursors of vulvar, vaginal and anal cancer related to the vaccine types are effectively prevented. This led to a paradigm shift from a female-only cervical cancer vaccine to a vaccine for the prevention of HPV-related disease and cancer for both sexes. Vaccination before the start of sexual activity is most effective, and consequently most programs target 9- to 12-year-olds. Additionally, recent studies have proven the noninferior immunoresponse of a two-dose schedule in these age cohorts. Gender-neutral vaccination has become more common; it improves coverage and also provides protection to all males. Recently a nine-valent HPV vaccine (HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58) was licensed; it provides high and consistent protection against infections and diseases related to these types, with ~90% of cervical and other HPV-related cancers and precancers potentially being avoided. Coverage is key. Efforts must be made to provide HPV vaccination in low-resource countries that lack screening programs. In countries with cervical cancer screening, HPV vaccination will greatly affect screening algorithms.

**Keywords:** Cervical cancer; HPV vaccine; genital neoplasm; genital warts; papillomavirus infection

Povezava do članka: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X15004383?via%3Dihub>

## Učinkovitost triažnega testa HPV za odkrivanje predrakavih sprememb visoke stopnje pri starejših ženskah s presejalno diagnozo APC-N

### *Predstavitev primera*

Vivijana Snoj

*Oddelek za patologijo in citologijo, Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, Izola*

#### **Povzetek**

Citološki izvid brisa materničnega vratu (BMV) je prvo sito, na podlagi katerega lahko žensko bodisi vrnemo v redno presejanje ali pa jo obremenimo z dodatnimi pregledi. Od 1. oktobra 2010 lahko v Sloveniji pri ženskah s patološkimi spremembami nizke stopnje naredimo triažni test HPV. Test nam pomaga rešiti primere, pri katerih je citopatološki izvid podcenjen. Z njim povečamo občutljivost citopatološkega izvida za CIN2+. Prikazujemo primer 62-letne ženske, pri kateri je bil citološki izvid dvakrat v razmaku štirih let APC-N, po pozitivnem triažnim testom HPV je bila narejena biopsija, ki je pokazala invazivni adenoskvamozni karcinom v stadiju FIGO IB1. Dve leti po operaciji je ženska brez znakov bolezni v mali medenici.

**Ključne besede:** presejanje za raka materničnega vratu, bris materničnega vratu, atipične ploščate celice-neopredeljene, triažni HPV test, rak materničnega vratu

#### **Uvod**

V dobro organiziranem presejalnem programu je citološki izvid brisa materničnega vratu (BMV) zelo pomemben, saj je prvo sito, na podlagi katerega žensko bodisi vrnemo v redno presejanje ali pa jo obremenimo z dodatnimi pregledi, tudi invazivnimi. Uvedba triažnega testa HPV pri ženskah z diagnozo APC-N nam pomaga razlikovati ženske, ki potrebujejo nadaljno obravnavo od tistih, ki jih lahko vrnemo v presejanje. Švedska raziskava je pokazala, da je bila prevalenca HPV pri ženskah med 60. in 89. letom starosti pri prvem testiranju 4,1 %. Pri drugem testiranju je bilo še vedno pozitivnih 2,6 % žensk. Večina je imela v biopsiji displastične spremembe, le 1/5 teh žensk je imela spremembe v BMV (1). V pomenopavzi se namreč transformacijska cona pomakne v cervikalni kanal in je težje dostopna pravilnemu vzorčenju.

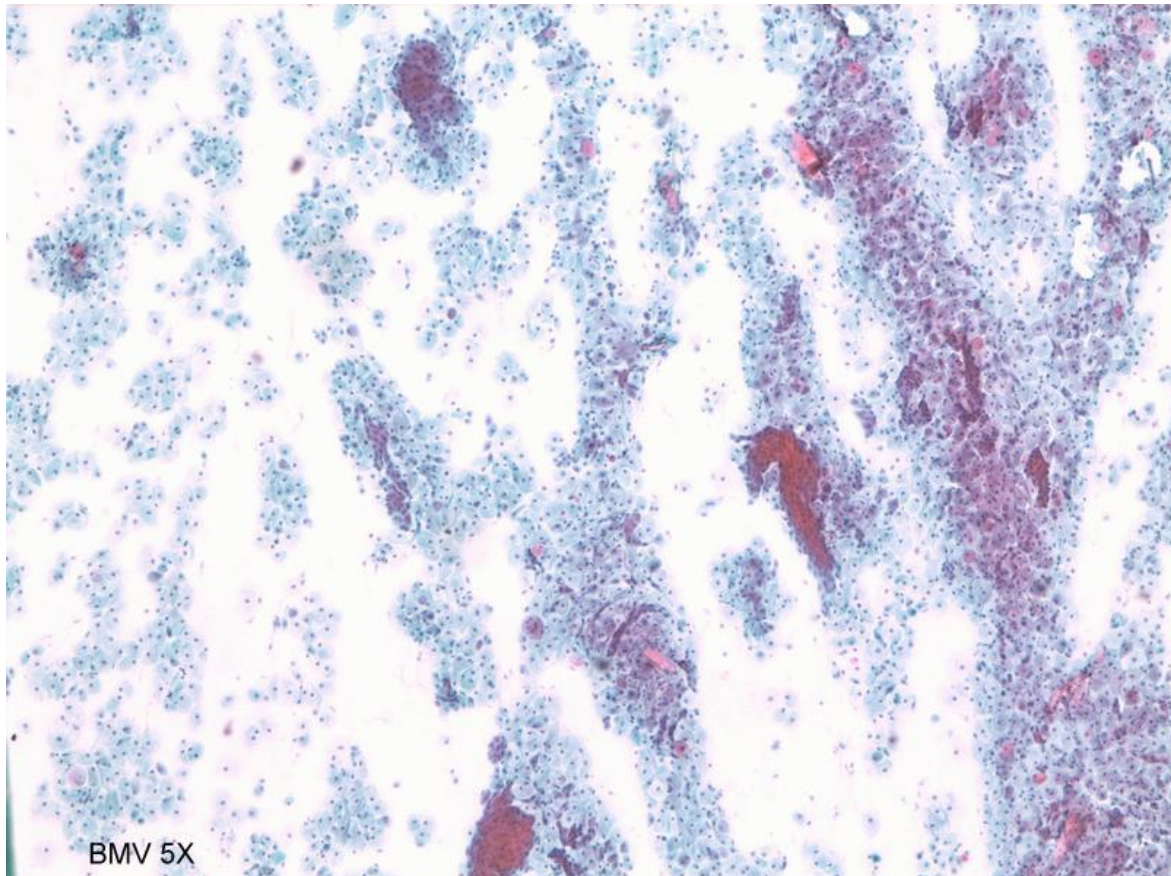
#### **Prikaz primera**

Pri 62-letni ženski smo v BMV diagnosticirali patološke spremembe nizke stopnje, APC-N. Čez 11 mesecev je bil izvid normalen. Gospa je prišla na kontrolo čez 4 leta in ponovno so bile v BMV prisotne patološke spremembe, APC-N. Napravljen je bil triažni test HPV, ki je bil pozitiven. Sledili sta biopsija, ki je pokazala CIN3 in nato konizacija, ki je pokazala invazivni

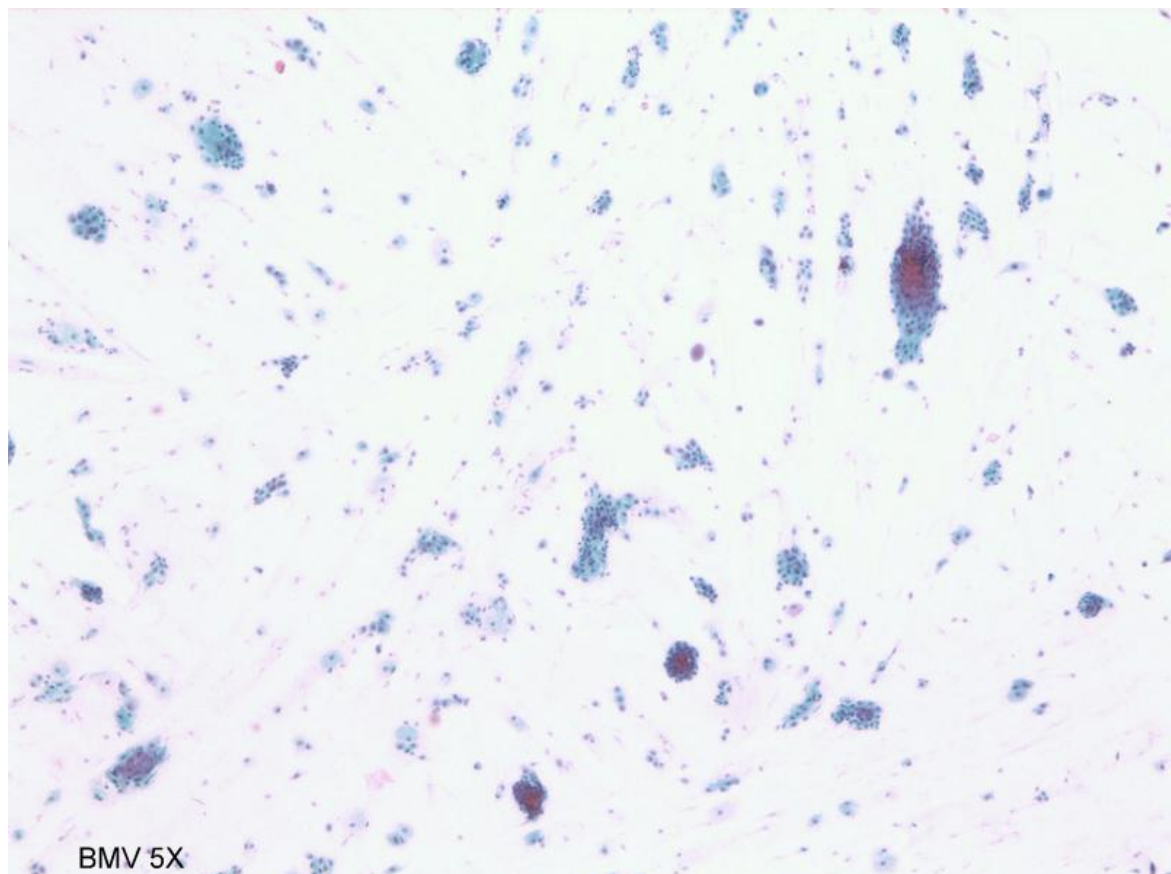
adenoskvamozni karcinom. Nato je bila narejena totalna histerektomija s pelvično limfadenektomijo (FIGO status IB1). Pri zadnji kontroli dve leti po operaciji je ženska brez bolezni v mali medenici.

#### **Razprava**

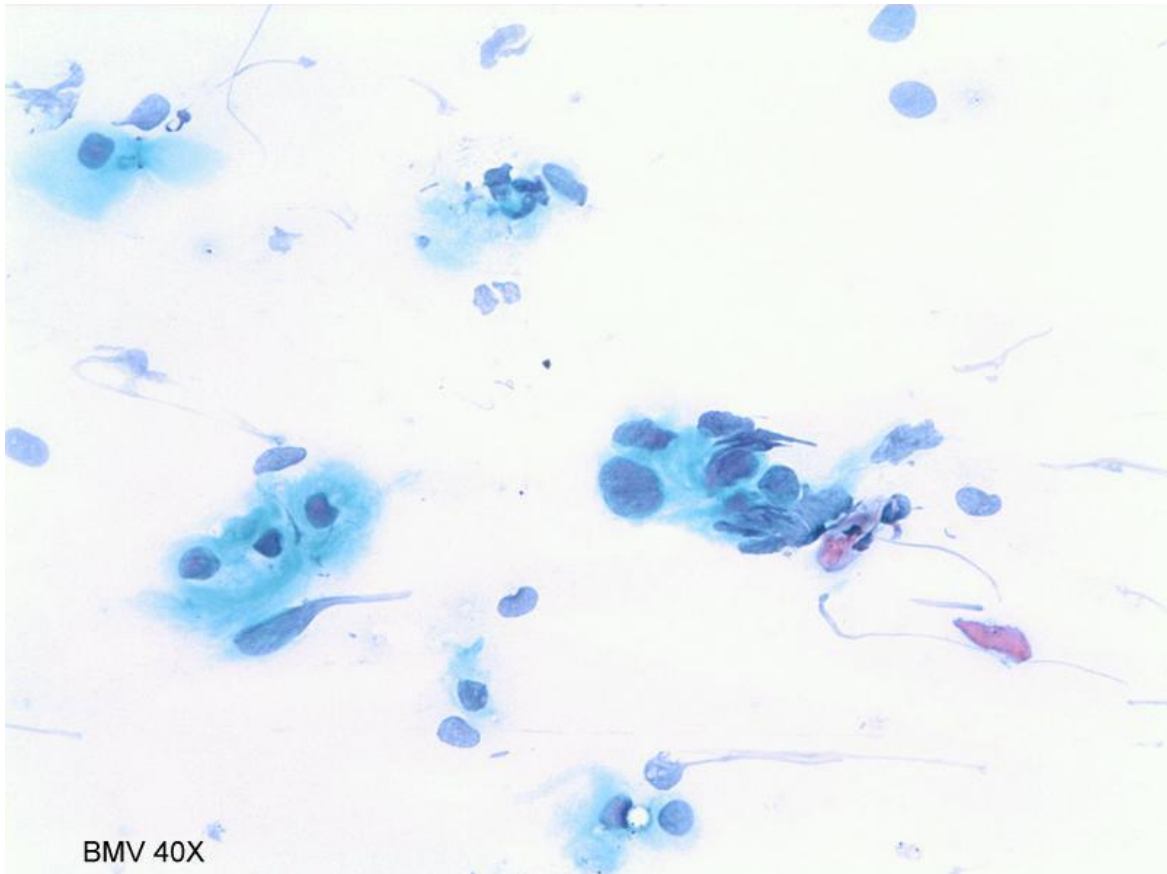
V Sloveniji posvečamo veliko pozornosti kakovosti citologije, kajti izvid BMV je prvo sito žensk, na podlagi katerega lahko žensko bodisi vrnemo v redno presejanje ali pa jo obremenimo z dodatnimi pregledi, tudi invazivnimi. Pri mladih ženskah se pri patoloških spremembah nizke stopnje raje odločimo za neradikalne postopke, pri starejših pa za bolj radikalne, oziroma za dodatne preiskave, s katerimi želimo povečati občutljivost citologije za CIN2+. Zato smo v programu ZORA 1. oktobra 2010 uvedli triažno testiranje HPV in sicer se po Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami (2) triažni test HPV opravi hkrati s kontrolnim BMV šest mesecev po presejalni diagnozi APC-N in pri ženskah, starejših od 35 let pri presejalni diagnozi PIL-NS. V naši študiji, kjer smo primerjali občutljivost citologije z občutljivostjo triažnega testa HPV smo ugotovili, da se je z uvedbo novih smernic – to je dvotirni triaži žensk s spresejalno diagnozo APC-N, povečala občutljivost za CIN2+ iz 82,4% na 98,4% in za CIN3+ iz 81,1% na 98,1 (3). Tudi v našem primeru smo prav zaradi pozitivnega triažnega testa HPV revidirali BMV in ga ponov-



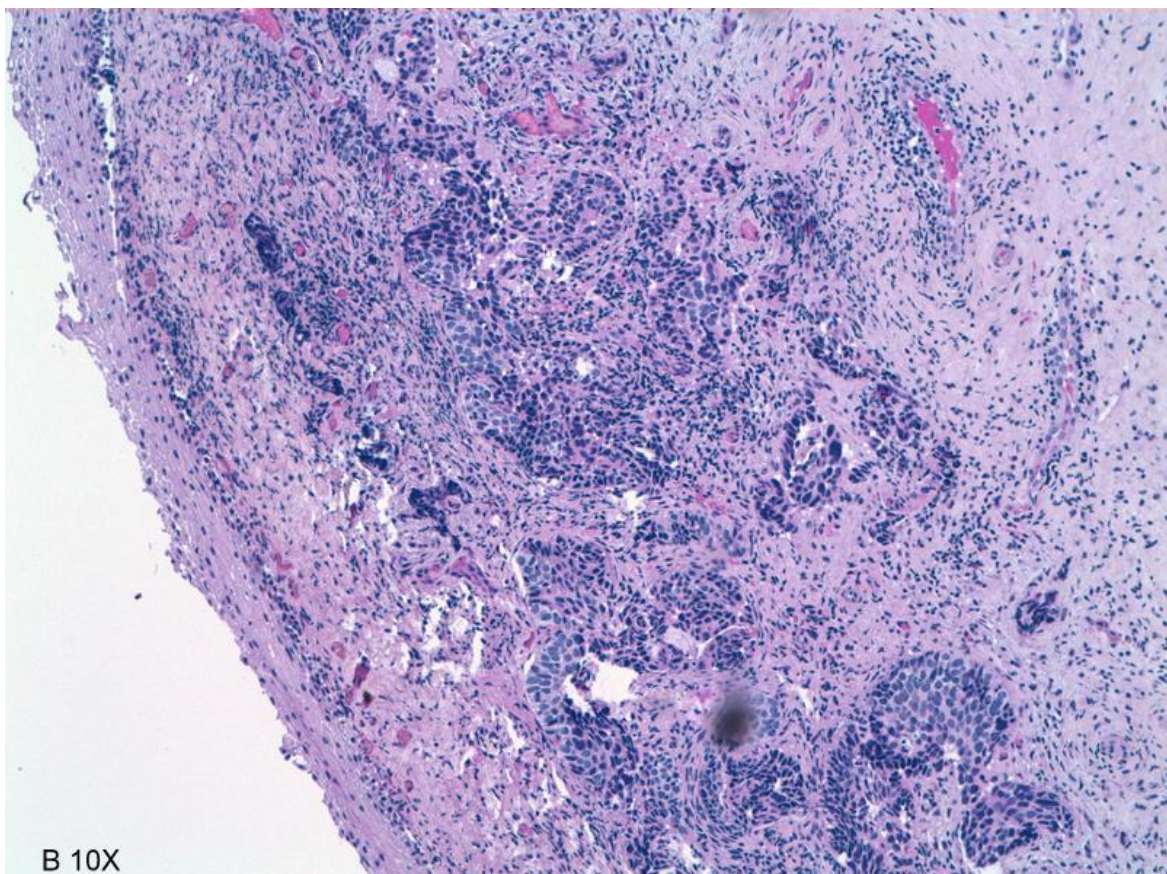
**Slika 1.** Regularne ploščate celice, PAP x 50.



**Slika 2.** Regularne žlezne celice, PAP x 50.



**Slika 3.** Atipične ploščate celice, PAP x 400.



**Slika 4.** Invazivni ploščatocelični karcinom, HE x 100.



no ocenili kot APC-N. Prav zaradi pozitivnega triažnega testa HPV je ginekolog žensko napotil na biopsijo, ki je pokazala invazivni adenoskvamozni karcinom. Dve leti po operaciji je ženska brez bolezni v mali medenici.

### **Zaključek**

V skladu s Smernicami za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu je pri ženskah, starejših od 35 let, pri katerih izvid BMV kaže patološke spremembe nizke stopnje (APC-N in PIL-NS), potrebno narediti triažni test HPV. Ta test nam pomaga rešiti primere, pri katerih je izvid BMV bodisi podcenjen bodisi v njem ni reprezentativnih celic. Po naši raziskavi s triažnim testom HPV povečamo občutljivost izvida za CIN2+(3).

### **Literatura**

1. Hermansson RS, Olovsson M, Hoxell E, Lindstrom AK (2018) HPV prevalence and HPV related dysplasia in elderly woman. PLoS ONE 13(1): e0189300. [cited 2018 Oct 20]. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189300>
2. Uršič-Vrščaj M, 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.
3. Ivanuš U. Uvedba triažnega testa HPV v programu ZORA: Ocena prednosti in slabosti javnozdravstvene intervencije. Specialistična naloga. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2013.

## Cepljenje proti HPV: sodobni dokazi iz raziskav in prakse

Mario Poljak, Polona Maver Vodičar, Anja Šterbenc

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

### Povzetek

Rezultati številnih kliničnih raziskav in podatki uspešnih nacionalnih programov cepljenja po svetu potrjujejo, da je cepivo proti človeškim papilomavirusom (HPV) učinkovito in izjemno varno. V državah z visoko precepljenostjo že beležijo pomembno upadanje prevalence okužb s HPV, genitalnih bradavic in predrakavih sprememb na materničnem vratu. Ob pojavu domnevnih povezav cepiva s težko opredeljivimi sindromi se ponekod po svetu borijo z nezaupanjem v varnost cepiva proti HPV, vendar so velike populacijske raziskave te povezave ovrgle in potrdile odličen varnostni profil cepiva. Največji izziv predstavlja uvedba cepiva v državah v razvoju, kjer je težko zagotoviti trajnostno finančno podporo in primerno zdravstveno infrastrukturo. Univerzalno cepljenje, ki zajema tudi dečke/moške, je na voljo le v posameznih državah, vendar se njihovo število počasi povečuje. V Sloveniji je bilo cepivo proti HPV v letu 2009 uvedeno v nacionalni program cepljenja za deklice v 6. razredu osnovne šole, precepljenost je žal le okoli 50 %.

**Ključne besede:** človeški papilomavirusi, HPV, cepljenje, učinkovitost, varnost, implementacija

### Uvod

Človeški papilomavirusi (angl. *human papillomaviruses*, HPV) so heterogena skupina virusov, ki so etiološko povezani z nastankom številnih benignih, predrakavih in rakavih sprememb epitelijske sluznice in kože pri človeku. Klinično najpomembnejši genotipi HPV spadajo v rod Alfa; med njimi sta nizkorizična genotipa HPV-6 in HPV-11 glavna povzročitelja genitalnih bradavic in papilomov grla, visokorizični genotipi HPV (najpomembnejša sta HPV-16 in HPV-18, sledijo pa jim HPV-31, HPV-33, HPV-35, HPV-39, HPV-45, HPV-51, HPV-52, HPV-56, HPV-58 in HPV-59) pa so v svetovnem merilu etiološko povezani s praktično 100 % primerov raka materničnega vratu, 88 % raka zadnjika, 78 % nožnice, 25 % raka vulve, 50 % raka penisa ter 31 % raka ustnega dela žrela (1).

Okužba s HPV je najpogostejša spolno prenosljiva okužba na svetu; ocenjujejo, da se vsaj enkrat v življenju s HPV okuži večina spolno aktivnih oseb (2). Čeprav je večina okužb s HPV prehodne narave, se pri 5–10 % okuženih žensk razvije trajna okužba, ki predstavlja večje tveganje za razvoj malignih novotvorb.

Trenutno imajo dovoljenje za splošno uporabo tri cepiva: dvovalentno cepivo *Cervarix* (GlaxoSmithKline Biologicals, Belgija), ki ščiti pred okužbo s HPV-16 in HPV-18, štirivalentno cepivo *Gardasil/Silgard* (Merck

& Co., ZDA/Sanofi Pasteur MSD, Francija), ki ščiti pred okužbo s HPV-6/-11/-16/-18, in devetvalentno cepivo *Gardasil 9* (Merck & Co.), ki ščiti pred okužbo s HPV-6/-11/-16/-18/-31/-33/-45/-52/-58.

### Uporaba cepiv proti HPV – kopičenje kliničnih dokazov in širitev indikacij

Učinkovitost in varnost dvovalentnega in štirivalentnega cepiva pri preprečevanju okužbe s tarčnimi genotipi HPV in posledično pri preprečevanju nastanka predrakavih sprememb, povezanih s HPV, sta bili obsežno opredeljeni v številnih kliničnih raziskavah v zadnjih dveh desetletjih. Številnim dvojno slepim randomiziranim nadzorovanim kliničnim poizkusom faze III na ženskah v starosti 15–26 let so sledile raziskave učinkovitosti in varnosti na starejši populaciji žensk, populaciji moških in različnih subpopulacijah, kot so moški, ki imajo spolne odnose z moškimi, bolniki, okuženi s HIV in drugi. Na podlagi ugotovitev kliničnih raziskav sta leta 2006 ameriška Agencija za zdravila in hrano (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) in Evropska agencija za zdravila (angl. *European Medicines Agency*, EMA) odobrili štirivalentno cepivo proti HPV za preprečevanje genitalnih bradavic in predrakavih sprememb ter raka materničnega vratu, nožnice in zunanlega spolovila, povzročeni s genotipi HPV-6/-11/-16/-18, za ženske v starosti 9–26 let. Dvovalentno cepivo proti HPV je

EMA odobrila leta 2007, FDA pa leta 2009 za preprečevanje predrakavih sprememb in raka materničnega vratu, ki jih povzročata genotipa HPV-16/18 pri ženskah v starosti 9–25 let. Indikacije štirivalentnega cepiva so bile v letu 2009 razširjene na moške v enaki starostni skupini za preprečevanje genitalnih bradavic, leta 2010 pa še na predrakave spremembe in rak zadnjika za oba spola.

Od oktobra 2014 dalje Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) priporoča uporabo dveh odmerkov dvovalentnega ali štirivalentnega cepiva proti HPV pri osebah, ki s cepljenjem začnejo pred dopolnjenim 15. letom (3). Odločitev temelji na rezultatih raziskav, ki so dokazale, da je protitelesni odgovor po dveh prejetih odmerkih tako po kakovosti kot tudi trajanju zaščite v tej starostni skupini enakovreden odgovoru, ki ga v višjih starostnih skupinah sicer zagotovijo trije odmerki. Najnovejša raziskava na deklkah v starosti 10–18 let, ki trenutno poteka v Indiji, pa nakazuje, da se sicer 2- do 3-krat nižja, vendar še vedno ustrezna raven protiteles, ki je stabilen vsaj štiri leta, vzpostavi že po enem samem odmerku cepiva (4).

V letu 2014 odobreno devetvalentno cepivo proti HPV, ki vključuje sedem visokorizičnih genotipov HPV, povečuje potencial za preprečevanje raka materničnega vratu z dosedanjih 70 %, doseženih z dvovalentnim in štirivalentnim cepivom, na več kot 90 % (5). Indikacije za preprečevanje s HPV povezanih sprememb pri devetvalentnem cepivu ostajajo enake kot pri štirivalentnem cepivu. Klinične študije so pokazale, da devetvalentno cepivo spodbudi enakovreden protitelesni odziv proti genotipom HPV-6/-11/-16/-18 kot štirivalentno cepivo, hkrati pa učinkovito zaščiti tudi pred okužbo s HPV-31/-33/-45/-52/-58, pri čemer je pogostnost stranskih učinkov primerljiva s štirivalentnim cepivom. Tudi za devetvalentno cepivo na podlagi raziskav imunogenosti od 2016 velja, da v starostni skupini do 15 let pri obeh spolih zadostuje cepljenje z dvema odmerkoma (6).

Čeprav je incidenca okužb s HPV najvišja pri mladih kmalu po začetku spolne aktivnosti, v nekaterih državah opažajo drugi višek okužb s HPV pri odraslih v srednjih letih, morda zaradi večjega števila ločitev in novih partnerstev v tem obdobju (7). Pri posameznikih tako ostaja tveganje za svežo okužbo s HPV tudi v kasnejšem življenjskem obdobju, cepivo pa se je tudi pri kohortah starejših ljudi izkazalo za varno in je zagotovilo učinkovito zaščito pred svežo okužbo s tarčnimi genotipi HPV, predvsem pri ženskah brez dokazov predhodne okužbe z genotipi HPV, vključenimi v

cepivo (8). Posledično je FDA 5. oktobra 2018 odobrila uporabo devetvalentnega cepiva tudi za ženske in moške v starostni skupini 27–45 let (9).

### Učinkovitost cepiv proti HPV v realnem življenju

Glede na naravni potek novotvorb, ki so vzročno povezane z okužbo s HPV, je bilo pričakovati, da se bo učinkovitost cepiva proti HPV na populacijski ravni najprej odražala v zmanjšanju incidence okužb z genotipi HPV, vključenimi v cepivo, ter zmanjšanju incidence genitalnih bradavic (v državah, kjer so uporabljali štirivalentno cepivo). Temu naj bi sledilo zmanjšanje incidence predrakavih sprememb, medtem ko lahko konkretnije znižanje incidence raka materničnega vratu zaradi dolge karcinogeneze pričakujemo šele v daljšem časovnem obdobju. Najobsežnejši sistematični pregled 26 randomiziranih kliničnih poskusov je nedvomno potrdil, da cepivo proti HPV učinkovito preprečuje predrakave spremembe materničnega vratu pri cepljenih ženskah v kontroliranih pogojih kliničnih študij (10). V realnem življenju pa je bil opazen dramatičen populacijski učinek na prevalenco okužb s HPV, trajnih okužb s HPV, genitalnih bradavic in cervikalne intraepitelijske neoplazije celo v državah z zgolj 50 % precepljenostjo (11). Sistematični pregled globalnih izkušenj s štirivalentnim cepivom v prvem desetletju je pokazal zmanjšanje števila okužb s HPV-6/-11/-16/-18 in genitalnih bradavic za 90 %, cervikalnih intraepitelijskih neoplazij (CIN) nizke stopnje za 45 % in visoke stopnje za 85 %, učinek pa je bil viden že po štirih letih izvajanja cepljenja proti HPV tudi v državah z nizko precepljenostjo (12).

O pomembnem upadu incidence okužb s tarčnimi genotipi HPV v zadnjih letih poročajo iz številnih razvitih držav: Avstralije, ZDA, skandinavskih držav, Anglije, Škotske, Nizozemske, pa tudi iz držav v razvoju kot je Gana. Poleg drastičnega upada okužb s tarčnimi genotipi HPV, ki so vključeni v dvovalentno oziroma štirivalentno cepivo, številne raziskave nakazujejo tudi pomembno zmanjšanje okužb s HPV-31/-33/-45, kar nakazuje na vzpostavitev navzkrižne zaščite pred sorodnimi genotipi HPV (11, 13, 14). Dodatno so v raziskavah ugotavljali pojav čredne imunosti, saj je bilo mogoče opaziti zmanjšanje incidence okužb s tarčnimi genotipi HPV in genitalnih bradavic tudi v kohortah necepljenih žensk in moških (12, 15–18).

V letu 2018 so bili objavljeni prvi dokazi o zmanjšanju incidence ponavljajoče respiratorne papilomatoze (redke bolezni, povzročene z okužbo s HPV-6/-11,

najpogosteje pridobljene ob rojstvu) pri otrocih v obdobju 2012–2016 kot posledice uspešnega nacionalnega programa cepljenja v Avstraliji (19).

V državah z večletnim dobro izvajanim nacionalnim programom cepljenja je že opazen tudi znaten populacijski upad prevalence predrakavih sprememb materničnega vratu. V Avstraliji so prvi upad pri najmlajši kohorti žensk (<20 let) opazili že v prvih letih izvajanja programa, vpliv cepljenja na znižanje prevalence predrakavih sprememb materničnega vratu za 21 % pa je bil v letu 2014 opazen tudi pri kohorti žensk, ki so bile v času cepljenja stare 18–26 let in v velikem deležu spolno aktivne (20). Podobno spodbudni rezultati so vidni tudi na Švedskem, kjer so na podlagi analize 1,4 milijona žensk dokazali, da cepivo učinkovito preprečuje CIN druge ali višje stopnje (CIN2+) pri ženskah, ki so bile v času cepljenja stare 17 (75%), 17–19 (46%) oziroma 20–29 let (22%) (21). V ekološki študiji v ZDA, ki je zajela več kot 9 milijonov žensk, so med 2007 in 2014 ugotavljali 59,2 % in 39,8 % zmanjšanje števila primerov CIN2+ pri ženskah v starosti 15–19 in 20–24 let (22). Da je učinkovitost cepiva pri deklacijah tudi po več kot 10 letih nad 90 %, dokazuje študija, ki spremlja ženske iz štirih skandinavskih držav: po 12 letih spremljanja v celotni kohorti niso odkrili nobenega primera CIN2+, ki bi bil posledica okužbe s HPV-16 ali HPV-18 (23).

Nedavno sta bili objavljeni vmesni analizi finske razi-skave, ki s pomočjo finskega registra raka spremlja dolgoročno učinkovitost dvovalentnega in štirivalentnega cepiva za preprečevanje CIN3 in invazivnega raka pri ženskah, ki so bile cepljene med leti 2003 in 2005 v okviru randomiziranih kliničnih raziskav. Po 4,5–10 letih spremljanja so odkrili 75 primerov CIN3 pri necepljenih ženskah in štiri primere CIN3 pri cepljenih ženskah; od tega so bili trije primeri posledica okužbe HPV-16, v vseh treh primerih pa je bila dokazana predhodna okužba s HPV-16 že v času cepljenja (24). V raziskavi, ki je opredeljevala učinkovitost cepiva za preprečevanje invazivnega raka, so v kohorti necepljenih žensk odkrili 10 primerov invazivnega raka (osem primerov raka materničnega vratu, en primer raka zunanjega spolovila in en primer raka ustnega dela žrela) in nobenega primera invazivnega raka v kohorti cepljenih žensk (25). To je prvi objavljeni dokaz, da cepivo učinkovito ščiti pred invazivnimi raki, povzročenimi s HPV (25).

Avstralija bo po vsej verjetnosti postala prva država na svetu, ki bo izkoreninila rak materničnega vratu. Nedavno objavljena modelna analiza predvideva, da bo umrljivost zaradi raka materničnega vratu v

Avstraliji leta 2034 manj kot 1 na 100.000 žensk, kar potrjuje izjemno učinkovitost njihovega nacionalnega preventivnega programa (26).

### Varnost cepiv proti HPV

Varnost cepiv proti HPV je bila celovito preizkušana, od strogih evalvacij v številnih raziskavah pred izdajo dovoljenja, do obsežnega spremljanja stranskih učinkov s pomočjo aktivnega in pasivnega nadzora v okviru uporabe cepiva v realnem življenju. Sistematični pregled randomiziranih kliničnih raziskav je glede varnosti cepiv z veliko gotovostjo pokazal, da je bilo tveganje za resne neželene učinke v skupinah cepljenih proti HPV primerljivo s skupinami, ki so prejele placebo ali katero koli drugo cepivo (10).

Kljub temu so vzniknile govorice o domnevni povezavi cepiva s težko opredeljivimi sindromi s heterogeno in pogosto nejasno etiologijo ter slabo opredeljeno epidemiologijo. Čeprav brez jasnih dokazov, so strahovi pred tovrstnimi »stranskimi učinki« in nezaupanje v varnost cepiva resno ogrozili že uveljavljene in ponekod tudi zelo uspešne nacionalne programe cepljenja.

Na Danskem, kjer so v prvih letih nacionalnega programa cepljenja dosegali 80–90 % precepljenost, je leta 2012 domnevna povezava cepiva proti HPV s sindromom posturalne ortostatske tahikardije (angl. *postural orthostatic tachycardia syndrome*, POTS), predstavljena v dokumentarnem filmu in razširjena preko socialnih medijev, povzročila dramatičen upad precepljenosti na zgolj 20–30 % (27). Čeprav je bila povezava jasno ovržena, se je precepljenost ponovno povzpela nad 70 % šele leta 2018. Posledično je tretjina deklet, ki bi lahko bila cepljena pravočasno, cepivo prejela šele v času, ko so že bile spolno aktivne, dobre začetne možnosti za vzpostavitev čredne imunosti pa so bile preložene za približno 4–5 let (27).

Na Japonskem je senzacionalistično poročanje medijev o pojavu kompleksnega regionalnega bolečinskega sindroma (angl. *complex regional pain syndrome*, CRPS) pri redkih cepljenih posameznikih leta 2013 povzročilo umik vladnega priporočila za cepljenje proti HPV, kljub pomanjkanju znanstvenih dokazov ali podrobnih medicinskih preiskav primerov. Precepljenost je z več kot 70 % v trenutku strmoglavila na 3,9 % (28).

Globalni svetovni odbor za varnost cepiv pri SZO (angl. *Global Advisory Committee on Vaccine Safety*,

GACVS) je po pregledu podatkov konec leta 2015 zaključil, da ni dokazov za povezavo med cepivom proti HPV in POTS ali CRPS. Poleg tega so številna znanstvena poročila v zadnjem času ovrgla povezavo med cepivom proti HPV in sindromi kot so POTS, CRPS, sindrom kronične utrujenosti, primarna odpoved ovarijev in drugimi težko opredeljivimi stanji, pa tudi med različnimi avtoimunskimi in nevrološkimi boleznimi, vensko tromboembolijo in možgansko kapjo, anafilakso in ostalimi resnimi neželenimi učinki. Tako je poročilo o varnosti cepiva po 80 milijonih apliciranih odmerkov v ZDA pokazalo, da ima cepivo proti HPV odličen varnostni profil brez zaznanih varnostnih signalov, z izjemo sinkope, ki pa je znan možni neželeni dogodek po vsakem cepljenju in ga je mogoče preprečiti (29). Dve veliki skandinavski študiji sta pokazali, da ni povezave med štirivalentnim cepivom in nastankom avtoimunskih bolezni tako pri deklicah kot tudi pri dečkih (30, 31). V raziskavi, ki je zajela skoraj 135.000 cepljenih žensk na Finskem, niso potrdili nobene povezave med dvovalentnim cepivom in 38 preiskovanimi možnimi neželenimi učinki, med katerimi so pod drobnogled vzeli tudi razvpite POTS, CRPS in sindrom kronične utrujenosti (32).

Treba je poudariti, da časovna povezanost med cepljenjem proti HPV in pojavom različnih simptomov ne pomeni tudi vzročne povezanosti. Vse neželenne dogodke je potrebno natančno prijavljati, poročila podrobno pregledati in oceniti pomen in povezanost s cepljenjem.

### Izzivi in ovire pri uvedbi cepljenja proti HPV

Cepivo proti HPV je bilo v prvih letih obstoja na voljo le v nacionalnih programih visoko razvitih držav. V globalni študiji precepljenosti s cepivom proti HPV so ocenili, da je bilo do oktobra 2014 v nacionalni program cepljenja zajetih 118 milijonov žensk, vendar so od tega predstavljale ženske iz držav v razvoju le 1 % (33). Najmanj en odmerek cepiva proti HPV je prejelo 59 milijonov žensk, popolno cepljenih pa je bilo 47 milijonov žensk, kar predstavlja 1,4 % svetovne populacije žensk (33). Čeprav je na svetovni ravni le 14 % vseh primerov raka materničnega vratu diagnosticiranih v razvitih državah, kar 70 % precepljenih žensk prihaja iz teh držav; nasprotno pa več kot dve tretjini svetovnega bremena raka materničnega vratu nosijo države v razvoju, ki bi najbolj potrebovale učinkovit nacionalni program cepljenja proti HPV (33).

S pomočjo donatorjev in s podporo globalnih partnerjev kot so SZO, PAHO (angl. *Pan American Health*

*Organization*) in GAVI (angl. *The Global Vaccine Alliance*), ki povečujejo dostopnost cepiv po subvencioniranih cenah, se je v zadnjih letih nekoliko povečalo tudi število držav v razvoju z nacionalnim programom cepljenja. Nedavni pregled izkušenj s cepljenjem proti HPV znotraj demonstracijskih projektov ali nacionalnih programov v 45 državah z nizkim in nižjim srednjim prihodkom je pokazal, da je v teh državah precepljenost večinoma dosegala 70–90 %, povsod pa presegala 50 % (34). Kljub neizmerno slabši zdravstveni infrastrukturi je tako precepljenost višja kot v nekaterih razvitih državah, npr. Franciji in ZDA. Nacionalni program cepljenja je bil do 4. oktobra 2018 na voljo v 91 državah sveta, kar predstavlja manj kot polovico držav na svetu (35).

Ključne izzive za uvedbo cepljenja proti HPV predstavljajo: i) visoke cene cepiv; ii) nezadostna zdravstvena infrastruktura v državah v razvoju, kjer pogosto sicer obstaja utečen sistem cepljenja dojenčkov in otrok, ne pa tudi adolescentov; iii) doseganje ciljne populacije in vzdrževanje ustrezne ravni precepljenosti; in iv) napačne predstave javnosti o varnosti in učinkovitosti cepiva ter prepočasno ali nezadostno ukrepanje zdravstvenih avtoritet ob pojavu kontroverznih zgodb o stranskih učinkih.

Dodatni izziv predstavlja uvedba cepljenja proti HPV za dečke/moške. Čeprav večino bremena raka, povezanega s HPV, predstavlja rak materničnega vratu, pa je v ZDA že leta 2015 incidenca raka ustnega dela žrela, ki je pogostejši pri moških, presegla incidenco raka materničnega vratu (36). Poleg tega sta za prenos HPV odgovorna oba spola, pri čemer bi imelo univerzalno cepljenje bistveno večji vpliv na preprečevanje raka materničnega vratu zaradi vzpostavitve kolektivne zaščite. Hkrati bi lahko s cepljenjem obeh spolov zmanjšali prevalenco drugih rakov, povezanih s HPV, hitreje in učinkoviteje pa bi se zmanjšala tudi prevalenca genitalnih bradavic.

Po tem ko je FDA odobrila cepivo za moške, je v letu 2011 le ZDA omogočila cepljenje dečkov v okviru nacionalnega programa; do leta 2015 je priporočilo za cepljenje v okviru nacionalnega programa na dečke razširilo še pet držav (Kanada, Avstralija, Izrael, Trinidad in Tobago, Madžarska), do leta 2018 pa se je število držav že povzpelo na 27, kar kaže na spodbuden trend k širši dostopnosti cepiva za oba spola (37).

### Cepljenje proti HPV v Sloveniji

V Sloveniji je bilo štirivalentno cepivo proti HPV na

voljo samoplačniško od decembra 2006, v shemo nacionalnega programa cepljenja pa je bilo uvedeno leta 2009, ko smo začeli cepiti deklice v 6. razredu osnovne šole v starosti 11–12 let s tremi odmerki cepiva, od šolskega leta 2014/2015 pa po priporočilu SZO z dvema odmerkoma cepiva. Od druge polovice leta 2016 je pri nas na voljo devetvalentno cepivo proti HPV, ki je v nacionalnem programu zamenjalo štirivalentno cepivo. Cepijo se lahko tudi deklice in ženske, ki so obiskovale 6. razred v šolskem letu 2009/2010 ali kasneje in še niso bile cepljene (zamu-dnice), pri čemer se cepljenje opravi s številom odmerkov glede na starost ob prvem cepljenju (dva ali trije odmerki). Za vse ostale je cepljenje proti HPV samoplačniško.

Žal precepljenost proti HPV šestošolk v Sloveniji vsa leta obstoja nacionalnega programa niha med 44 % in 55,3 %, v povprečju pa ostaja pod 50 %. Opazne so precejšnje razlike v precepljenosti po zdravstvenih regijah, saj je v Ravnah na Koroškem cepljenih skoraj 80 % deklic, medtem ko v Ljubljani precepljenost vsa leta komaj presega 30 %. S tako precepljenostjo ostaja potencial cepiva proti HPV v veliki meri neizkoriščen, vzroke pa je iskati v nezaupanju in slabi ali napačni obveščeniosti javnosti in zdravstvenih delavcev, ki naj bi cepljenje promovirali in izvajali, pa tudi v premajhni podpori odgovornih državnih ustanov in organov.

Cepljenje dečkov je pri nas možno od 9. leta starosti dalje, vendar le-ti niso vključeni v nacionalni program cepljenja. Posamezne regije so se v zadnjih letih odločile za financiranje cepljenja dečkov iz občinskega proračuna, precepljenost pa v zadnjih dveh letih dosega 25 – 69 % (38).

### Zaključek

Čeprav sprejeto z oklevanjem, kritizirano zaradi visokih cen in pospremljeno s kontroverznimi zgodbami, ki rušijo že dobro vpeljane nacionalne programe cepljenja, cepivo proti HPV predstavlja revolucionarni korak v preprečevanju rakov povezanih s HPV, predvsem raka materničnega vratu. V kombinaciji s presejalnim programom lahko cepljenje proti HPV drastično zmanjša zbolewnost in umrljivost zaradi raka materničnega vratu. Po dvanajstih letih uporabe so nekatere države z visoko precepljenostjo ciljne populacije na dobri poti k izkoreninjenju te bolezni. Vendar v številnih državah v razvoju, kjer je incidenca raka materničnega vratu najvišja, nimajo učinkovitega nacionalnega programa cepljenja, po drugi

strani pa se ponekod v razvitih državah kljub dokazani učinkovitosti in varnosti cepiva borijo z nizko precepljenostjo. V prihodnosti bo potrebno za doseganje polnega potenciala cepiva zagotoviti razpoložljivost cepiva proti HPV obema spoloma, širši starostni skupini in vsem državam sveta.

### Literatura

1. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141(4):664–70.
2. Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S3/52–61.
3. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014-Recommendations. *Vaccine*. 2015;33(36):4383–4.
4. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmy PO, Basu P, Prabhu P, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine*. 2018;36(32 Pt A):4783–91.
5. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;372(8):711–23.
6. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA*. 2016;316(22):2411–21.
7. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789–99.
8. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1154–68.
9. FDA. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old. [cited 2018 Okt 10]. Available from: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm622715.htm>.
10. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD009069.
11. Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd

- effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(5):565–80.
12. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):519–27.
  13. Cameron RL, Kavanagh K, Pan J, Love J, Cuschieri K, Robertson C, et al. Human papillomavirus prevalence and herd immunity after introduction of vaccination program, Scotland, 2009–2013. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(1):56–64.
  14. Donken R, King AJ, Bogaards JA, Woestenbergh PJ, Meijer CJLM, de Melker HE. High Effectiveness of the Bivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Against Incident and Persistent HPV Infections up to 6 Years After Vaccination in Young Dutch Women. *J Infect Dis.* 2018;217(10):1579–89.
  15. Kahn JA, Widdice LE, Ding L, Huang B, Brown DR, Franco EL, et al. Substantial decline in vaccine-type human papillomavirus (HPV) among vaccinated young women during the first 8 years after HPV vaccine introduction in a community. *Clin Infect Dis.* 2016;63(10):1281–7.
  16. Bollerup S, Baldur-Felskov B, Blomberg M, Baandrup L, Dehlendorff C, Kjaer SK, et al. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the danish human papillomavirus vaccination program for girls and women. *Sex Transm Dis.* 2016;43(4):238–42.
  17. Pillsbury AJ, Quinn HE, Evans TD, McIntyre PB, Brotherton JML. Population-Level Herd Protection of Males From a Female Human Papillomavirus Vaccination Program: Evidence from Australian Serosurveillance. *Clin Infect Dis.* 2017;65(5):827–32.
  18. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, Bateson D, McNamee K, Stewart M, et al. Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination. *J Infect Dis.* 2018;217(10):1590–600.
  19. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, Booy R, Walker PJ, Berkowitz R, et al. A Prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program. *J Infect Dis.* 2018;217(2):208–12.
  20. Brotherton JM, Gertig DM, May C, Chappell G, Saville M. HPV vaccine impact in Australian women: ready for an HPV-based screening program. *Med J Aust.* 2016;20:184–184e1.
  21. Herweijer E, Sundström K, Ploner A, Uhnoo I, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: a population-based study. *Int J Cancer.* 2016;138(12):2867–74.
  22. Flagg EW, Torrone EA, Weinstock H. Ecological association of human papillomavirus vaccination with cervical dysplasia prevalence in the United States, 2007–2014. *Am J Public Health.* 2016;106(12):2211–8.
  23. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic countries. *Clin Infect Dis.* 2018;66(3):339–45.
  24. Lehtinen M, Lagheden C, Luostarinen T, Eriksson T, Apter D, Harjula K, et al. Ten-year follow-up of human papillomavirus vaccine efficacy against the most stringent cervical neoplasia end-point-registry-based follow-up of three cohorts from randomized trials. *BMJ Open.* 2017;7(8):e015867.
  25. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer.* 2018;142(10):2186–7.
  26. Hall MT, Simms KT, Lew JB, Smith MA, Brotherton JM, Saville M, et al. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study. *Lancet Public Health.* In press 2018.
  27. Lyng E, Skorstengaard M, Lübker CL, Thamsborg L. HPV-vaccination impact in Denmark: is the vaccine working? *Expert Rev Vaccines.* 2018;17(9):765–7.
  28. Ueda Y, Enomoto T, Sekine M, Egawa-Takata T, Morimoto A, Kimura T. Japan's failure to vaccinate girls against human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(3):405–6.
  29. Gee J, Weinbaum C, Sukumaran L, Markowitz LE. Quadrivalent HPV vaccine safety review and safety monitoring plans for nine-valent HPV vaccine in the United States. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(6):1406–17.
  30. Grönlund O, Herweijer E, Sundström K, Arnheim-Dahlström L. Incidence of new-onset autoimmune disease in girls and women with pre-existing autoimmune disease after quadrivalent human papillomavirus vaccination: a cohort study. *J Intern Med.* 2016;280(6):618–26.
  31. Frisch M, Besson A, Clemmensen KKB, Valentiner-Branth P, Mølbak K, Hviid A. Quadrivalent human papillomavirus vaccination in boys and risk of autoimmune diseases, neurological diseases and venous thromboembolism. *Int J Epidemiol.* 2018;47(2):634–41.
  32. Skufca J, Ollgren J, Artama M, Ruokokoski E, Nohynek H, Palmu AA. The association of adverse events with bivalent human papilloma virus vaccination: A nationwide register-based cohort study in Finland. *Vaccine.* 2018;36(39):5926–33.
  33. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(7):e453–63.
  34. Gallagher KE, Howard N, Kabakama S, Mounier-Jack S, Burchett HED, LaMontagne DS, et al. Human papillomavirus (HPV) vaccine coverage achievements in low and middle-income countries 2007-2016. *Papillomavirus Res.* 2017;4: 2–8.

35. WHO. Vaccine in National Immunization Programme Update – World Health Organization. [cited 2018 Okt 10]. Available from:  
[http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx)
36. Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers - United States, 1999-2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(33):918–24.
37. Phillips M, Morais E, Kothari S, Tantri A, Parellada CI, Cashat M, et al. Evolution of gender-neutral HPV vaccination in national immunization programs around the world. 32nd International Papillomavirus Conference; 2018 Oct 2–6; Sydney, Australia. Poster IPVC8-0348.
38. Janja Schweiger Nemanič. Kaj se dogaja na področju cepljenja dečkov s HPV cepivom /GNV - gender neutral vaccine. Sekcija za šolsko, študentsko in adolescentno medicino. Strokovno srečanje – HPV cepljenje; 2018 Sept 10; Ljubljana, Slovenija.



## Stališča in odnos ključnih javnosti do cepljenja v Sloveniji – rezultati nacionalne raziskave

Alenka Kraigher, Veronika Učakar

Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Zaloška 29, Ljubljana

### Povzetek

V Sloveniji nismo dovolj dobro poznali stališč in odnosa ključnih javnosti do varovanja pred nalezljivimi boleznimi s cepljenjem, da bi lahko ustrezno usmerili aktivnosti za ohranjanje zadostne precepljenosti prebivalstva. Izsledkov tujih raziskav, ki so bile narejene v drugačnih socialnih okoljih in na drugih populacijah, ni mogoče neposredno prenesti v naš prostor. Z obsežno raziskavo, v kateri so sodelovale matere otrok, vključenih v program cepljenja in zdravniki, smo identificirali odnos ključnih javnosti do obvladovanja nalezljivih bolezni s cepljenjem. Analizirali smo tudi objave slovenskih medijev o cepljenju v zadnjih nekaj letih. Izsledki so izhodišče za nadaljnje bolj podrobne raziskave med prepoznanimi ključnimi skupinami in so osnova za spremljanje stanja na tem področju. Omogočajo izdelavo strateških načrtov na področju obvladovanja nalezljivih bolezni s cepljenjem in ozaveščanje prebivalcev o tem, kako pomembno je cepljenje.

**Ključne besede:** nalezljive bolezni, cepljenje, precepljenost, presečna raziskava, medijske objave

### Uvod

Nalezljive bolezni so že stoletja med najpomembnejšimi javnozdravstvenimi problemi, ki pestijo človeštvo. Zanje je značilno množično širjenje v obliki epidemij in celo pandemij, ki zahtevajo ogromno človeških žrtev (1). Po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) in drugih strokovnih virov s cepljenjem otrok po svetu preprečimo 2,5 milijona smrti na leto (2, 3). S prospektivnimi in retrospektivnimi epidemiološkimi in kliničnimi študijami ter pri sistematičnem spremljanju podatkov o zbolelih za nalezljivimi boleznimi, so dokazani učinki cepljenja na zmanjšanje števila zbolelih, zmanjšanje smrtnosti ter zmanjšanje zapletov in težkih okvar zdravja, ki so znani pri večini nalezljivih bolezni, proti katerim obstaja cepljenje (4, 5, 6). Kljub temu, da se v zadnjih letih precepljenost nekoliko zmanjšuje, imamo v Sloveniji še vedno dokaj velik delež cepljenih oseb proti nalezljivim boleznim, zato se nekatere od njih (davica, otroška paraliza, rdečke) v našem prostoru ne pojavljajo več (7). Če pa bi se precepljenosti še naprej zmanjševala, bi se te bolezni lahko začele ponovno pojavljati in širiti ter povzročati epidemije, kot se dogaja v nekaterih evropskih državah, kjer se zadnja leta srečujejo v velikimi epidemijami ošpic (8). V Sloveniji je bilo izvedenih le nekaj raziskav, ki so proučevale stališča in odnos ključnih javnosti do obvladovanja nalezljivih bolezni s cepljenjem, večina je bila omejena na ceplje-

nje proti točno določeni nalezljivi bolezni (9, 10). Raziskovanje tega področja je pri nas potrebno, posebej še zato, ker v tuji literaturi opisanih izsledkov raziskav, ki so bile narejene v drugačnem družbenem okolju in na drugih populacijah, ni mogoče neposredno prenesti v naš prostor.

Cepljenje neposredno zmanjšuje pojavnost in širjenje nalezljivih bolezni. Razprave o pomenu, varnosti, učinkovitosti in učinkih cepljenja so se v zadnjem desetletju intenzivirale ter razširile v različne kroge ljudi, ne le drugod v Evropi in svetu, ampak tudi pri nas. Kažejo se v zmanjševanju deleža cepljenih (11). Na odločitev glede cepljenja imajo pomemben vpliv znanje, okolica in pretekle izkušnje. Sodobna informacijska tehnologija z internetom in družbenimi omrežji ponuja neomejeno možnost širjenja informacij in dezinformacij tudi s področja cepljenja (12). Napačne informacije o tem, da je cepljenje vzrok za avtizem, so nastale z uporabo družbenih omrežij, po katerih so se razširjali lažni rezultati raziskav, kar so povzemali tudi množični mediji in tako vplivali na javno mnenje. To je v mnogih državah privedlo do manjšega števila cepljenj in do večkratnega povečanja izbruhov ošpic (13, 14).

Pri vprašanih stališč in odnosa do cepljenja se soočamo s tremi kritičnimi skupinami: mladimi starši, ki so ključni odločevalci, zdravniki in drugimi zdravstvenimi delavci, kot ključnimi vplivneži ter novinarji, ki

posredujejo med enimi in drugimi (15). V naši raziskavi smo vse tri skupine obravnavali z različnimi raziskovalnimi metodami, v prispevku so predstavljeni najpomembnejši izsledki.

### **Poročanje slovenskih medijev o cepljenju**

Mediji so nedvomno pomemben vir informacij o zdravstvenih temah, kot je cepljenje (16, 17). Poleg tega mediji vsaj delno vplivajo na to, kaj ljudje mislijo in kako se odzivajo na posamezne teme. Vplivajo na tri načine, z usmeritvijo pozornosti na določeno temo, z načinom poročanja in z neposrednim komuniciranjem (18). Nasploh lahko mediji zelo vplivajo na to, kako javnost dojema tveganje, in sicer z obsegom medijskega poročanja oziroma s številom novic v določenem časovnem okviru, s predstavitvijo medijskih vsebin in s tonom poročanja (17). Tako medijsko poročanje o določeni temi lahko predstavlja tudi podlago za javne razprave o tej temi (19).

V naši raziskavi smo proučevali, kako pogosto slovenski mediji poročajo o cepljenju. Prav tako smo proučevali ton medijskega poročanja (ali so novinarji posamezen prispevek postavili v pozitiven ali negativen vrednostni okvir). Analiza vsebine medijskih objav, ki je bila izvedena med majem in junijem 2015 in avgusta 2017 za obdobje od 1. januarja 2008 do 31. decembra 2016, temelji na dvojnem kodiranju relevantnih objav v slovenskih klasičnih medijih (tiskani mediji, radio, televizija). Ustrezen proces izbire relevantnih objav je bil izveden s pomočjo orodij Google Analytics in iz klipinga, ki ga spremljamo na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje (NIJZ) prek podjetja Kliping, d. o. o. NIJZ spremlja medijsko poročanje prek različnih ključnih besed, pri čemer je ena od njih tudi »cepljenje« z vsemi njenimi izpeljankami. Pri tem so se v celotnem obdobju zbirali podatki iz vseh slovenskih tiskanih medijev in omejenega nabora elektronskih medijev, in sicer samo iz informativnih oddaj glavnih nacionalnih medijev.

Tema cepljenja je bila v proučevanem obdobju omejena v 7.596 objavah. Ugotovili smo, da se skupno število objav na temo cepljenja z leti manjša. Vrh v številu objav je bil dosežen leta 2009, ko je bila pozornost svetovne javnosti in tudi slovenskih medijev usmerjena v pandemijo gripe. Takrat smo samo enem letu v klasičnih medijih zabeležili 2.168 objav na temo cepljenja. Leta 2010 in 2011 se je število objav zmanjšalo (969 in 842 objav), v obdobju od leta 2012 do leta 2016 se je število objav na temo cepljenja v klasičnih medijih ustalilo in se je gibalo med 622 in 670 objavami letno.

V proces kodiranja so bile zajete objave, ki vključujejo naslednje ključne besede: »cepljenje« in »obvezno« in »otrok«. Iskalno merilo je bilo izbrano, ker je bilo število objav, ki vsebujejo izbrane ključne osebe, primerno veliko (570 objav), same objave pa so bile dovolj ozko usmerjene v proučevano temo in vsebinsko ustrezne za potrebe analize medijskih objav. Od skupno 570 objav, ki so ustrezale iskalnim merilom, je bilo v proces kodiranja vključenih 328 objav, ki so se po pregledu izkazale za relevantne. Te objave so bile razvrščene v tri vnaprej opredeljene dimenzije: pozitivno, negativno in vmesno.

Medtem ko se je število vseh objav na temo cepljenja v opazovanem obdobju zmanjšalo, se je število relevantnih objav povečalo (največ v letu 2015, 67). Pozitivnih je bilo kar 54 % vseh relevantnih objav. Največji delež pozitivnih objav beležimo leta 2008, ko jih je bilo 76,9 %. Več kot 50-odstoten delež pozitivnih objav je bil tudi leta 2015 (59,7 %) in 2016 (61,2 %). Negativnih objav je bilo skupno 15 %, medtem ko je delež vmesnih objav 31-odstoten. Po največjem deležu negativnih objav izstopata leti 2013 (28,6 %) in 2010 (26,7 %). Majhen delež negativnih objav je bil v zadnjih dveh letih spremljanja poročanja medijev – leta 2015 je bil njihov delež 9 %, leta 2016 pa le 6,1 %.

### **Matere majhnih otrok, vključenih v program cepljenja**

Visoka stopnja zaupanja javnosti in staršev je pomemben dejavnik za doseganje in vzdrževanje zadostne precepljenosti. Zaupanje javnosti v cepljenje je dinamično, odraža spreminjajočo se družbeno in politično okolje in ga je treba nenehno obnavljati. Brez zaupanja lahko najboljša znanstvena dognanja in strategije na področju javnega zdravja postanejo neučinkoviti (20). Z zaupanjem v cepljenje opisujemo le občutke (»sentiment«), povezane s cepljenjem, oklevanje pri cepljenju pa kaže na vedenje v zvezi s cepljenjem (20). SZO opredeljuje oklevanje pri cepljenju (»vaccine hesitancy«) kot zavlačevanje ali zavračanje cepljenja, kljub temu, da je razpoložljivo (21).

Z našo raziskavo smo želeli ugotoviti, kolikšen delež mater z majhnimi otroki v Sloveniji zaupa cepljenju ter kakšno je njihovo zaupanje v otrokovega izbrana pediatra, v slovenski zdravstveni sistem in v različne vire informacij o cepljenju. Poleg tega smo ugotavljali tudi, kolikšen delež mater je kdaj okleval pri cepljenju svojih otrok.

Presečno raziskavo smo naredili na naključnem vzorcu žensk, ki so rodile v letih 2014 in 2015 in so bile zabeležene v Perinatalnem informacijskem sistemu Republike Slovenije (PERIS), medicinskem registru porodov in rojstev v Sloveniji. V aprilu 2016 smo 3.854 ženskam poslali anketni vprašalnik, ki je vseboval vprašanja o stališčih in odnosu do cepljenja ter o vedenjskih namerah mater majhnih otrok (22). Na vprašalnik so odgovorile 1.704 ženske (odzivnost 44 %).

Delež mater, ki zaupajo v cepljenje, ni bil velik, le 47 % jih je odgovorilo, da se povsem ali v glavnem strinjajo s trditvijo »Povsem zaupam v cepljenje in cepiva«. Presenetljivo velik pa je bil delež neopredeljenih glede zaupanja v cepljenje. Kar 34 % mater je navedlo, da se niti ne strinjajo niti se strinjajo z omenjeno trditvijo. Rezultati glede zaupanja v cepljenje so primerljivi z rezultati glede zaupanja v slovenski zdravstveni sistem. Povsem ali v glavnem se je strinjalo s trditvijo »Povsem zaupam slovenskemu zdravstvenemu sistemu« le 45 % mater. Več kot tretjina (37 %) mater pa je bila glede zaupanja v zdravstveni sistem neodločena. Pokazalo se je, da imajo matere majhnih otrok v Sloveniji več zaupanja v otrokovega izbranega pediatra, kot v cepljenje. Več kot 80 % jih je poročalo, da se povsem ali v glavnem strinjajo s trditvijo »Povsem zaupam izbranemu pediatru mojega otroka«.

Zelo pomembno je zaupanje v učinkovitost in varnost cepiv. Izsledki raziskave so pokazali, da večina slovenskih mater z majhnimi otroki zaupa v učinkovitost cepiv, 80 % jih je poročalo, da se povsem ali v glavnem strinjajo s trditvijo, da cepiva učinkovito zaščitijo otroka pred boleznijo. Kar 17 % mater je odgovorilo, da se povsem ali v glavnem strinjajo s trditvijo, da cepiva niso varna in da zato lahko resno ogrozijo zdravje otrok, skoraj tretjina mater pa je bila glede tega neodločenih.

Pokazalo se je, da matere kot viru informacij o cepljenju še vedno najbolj zaupajo zdravstvenim delavcem, kot sta zdravnik (v glavnem ali povsem mu zaupa 85 % mater) in medicinska sestra (74 %). Več kot polovica jih zaupa objavam na spletnih straneh (58 %), medtem ko je bil delež mater, ki zaupajo objavam na spletnih forumih ali družbenih omrežjih, zelo majhen (10 % oziroma 9 %). Vendar pa je bila glede zaupanja v ta dva vira informacij skoraj polovica mater neodločenih.

Delež mater, ki so kdaj oklevale pri cepljenju svojih otrok je znašal 17 %, kar pomeni, da njihovi otroci

niso bili cepljeni, tako kot so to načrtovali v otroški ambulanti (v skladu z veljavnim programom cepljenja). O tem, da dokončno odklonijo cepljenje, pa je poročalo le nekaj več kot 1 % mater. Kot razlog so navedle strah pred neželenimi učinki cepiv, dvom o cepljenju, dejstvo, da so se tako odločile ...

## Zdravniki

Pomembno je, da zdravstveni delavci sami, posebej še zdravniki, zaupajo v cepljenje in so njegovi promotorji, saj lahko pomembno vplivajo na prepričanja in vedenja, povezana s cepljenjem svojih pacientov (23, 24). Tudi v raziskavah, izvedenih v drugih državah, so zdravstveni delavci dosledno pojmovani kot najbolj zaupanja vreden vir informacij o cepljenju (25). Zdravstveni delavci lahko na cepljenje vplivajo kot njegovi pospeševalci ali pa celo zaviralci. Tako vedno več raziskav kaže, da tudi zdravstveni delavci sami, vključno s tistimi, ki izvajajo cepljenje, lahko oklevajo pri cepljenju sebe, svojih otrok in svojih pacientov (26).

V naši raziskavi smo želeli proučiti nekatera stališča in odnos slovenskih zdravnikov do cepljenja ter preveriti njihovo zaupanje v različne vire informacij o cepljenju.

Presečna raziskava je bila izvedena med zdravniki, zabeleženimi v Registru zdravnikov, ki ga vodi Zdravniška zbornica Slovenije. V decembru 2016 je bil 8.297 zdravnikom po elektronski pošti posredovan anketni vprašalnik, ki je vseboval vprašanja o stališčih in odnosu do cepljenja ter praksah zdravnikov. Na vprašalnik v celoti je odgovorilo 897 zdravnikov (odzivnost 10,8 %).

Zdravniki, ki so sodelovali v raziskavi, so bili stari od 25 do 85 let (mediana 41 let). Glede na področje, na katerem so opravili specializacijo oziroma jo opravljajo, jih je bilo največ s področja družinske, splošne medicine (23 %), pediatrije ali šolske medicine (18 %), interne medicine (9 %) in ginekologije (5 %), ostali (44 %) pa so navedli druga področja (od tega največ anestezijsko, psihiatrijo, kirurgijo in infektologijo). Delež zdravnikov, ki zaupajo v cepljenje, je bil velik, kar 92 % jih je poročalo, da se povsem ali v glavnem strinjajo s trditvijo »Povsem zaupam v cepljenje in učinkovitost cepiv«. Delež neopredeljenih glede zaupanja v cepljenje, to je tistih, ki se niti ne strinjajo niti se strinjajo z navedeno trditvijo, pa je znašal 6 %. Rezultati glede zaupanja v cepljenje so primerljivi z rezultati glede zaupanja v strokovna priporočila o

cepljenju. Povsem ali v glavnem se je strinjalo s trditvijo »Povsem zaupam strokovnim priporočilom o cepljenju« kar 94 % zdravnikov. Pokazalo se je, da zdravniki v Sloveniji sicer še vedno v večini zaupajo slovenskemu zdravstvenemu sistemu, vendar pa je ta delež nekoliko manjši kot pri zaupanju v cepljenje. 79 % jih je poročalo, da se povsem ali v glavnem strinjajo s trditvijo »Povsem zaupam slovenskemu zdravstvenemu sistemu«, 14 % pa jih je bilo glede tega neodločenih.

Izsledki raziskave so pokazali, da skoraj vsi slovenski zdravniki zaupajo v učinkovitost cepiv, kar 97 % jih je poročalo, da se povsem ali v glavnem strinjajo s trditvijo, da cepiva večinoma učinkovito zaščitijo cepljene osebe pred nalezljivo boleznijo. Rezultati glede zaupanja v varnost cepiv so bili nekoliko manj vzpodbudni. Kar 7 % zdravnikov je poročalo, da se povsem ali v glavnem strinjajo s trditvijo, da jih je strah cepljenja, saj se bojijo stranskih učinkov cepiv. Devet odstotkov zdravnikov pa je bilo glede tega neodločenih.

V naši raziskavi se je pokazalo, da velika večina slovenskih zdravnikov (93 %) podpira sedanjo ureditev, da je cepljenje proti določenim nalezljivim boleznim v Sloveniji obvezno. Prav tako se 92 % slovenskih zdravnikov ne strinja s trditvijo, da je obvezno cepljenje grob poseg v svobodo staršev o odločanju glede njihovih otrok.

### Zaključek

Z našo raziskavo smo proučili stališča in odnos do cepljenja treh pomembnih skupin javnosti: matere majhnih otrok kot ključne odločevalke; zdravnike kot ključne vplivneže ter novinarje, ki posredujejo med enimi in drugimi. Kljub temu, da je manj kot polovica slovenskih mater izrazilo zaupanje v cepljenje in cepiva, velika večina staršev v Sloveniji še vedo cepi svoje otroke, saj je precepljenost proti nalezljivim boleznim v obveznem programu cepljenja še vedno velika. Matere otrok, vključenih v program cepljenja, glede informacij o cepljenju najbolj zaupajo zdravstvenim delavcem. Ker imajo zdravstveni delavci potencial, da lahko vplivajo na precepljenost svojih pacientov, bi bilo potrebno okrepiti znanje, sredstva in zagotoviti ustrezne zmogljivosti zdravstvenih delavcev za učinkovito informiranje staršev. V letih 2015 in 2016 smo zaznali največje število pozitivnih objav na temo cepljenja v klasičnih medijih, kar je do neke mere verjetno tudi posledica ponovnega pojava večjega števila ošpic v Evropi in tudi v Sloveniji. V na-

daljnjih raziskavah bi bilo zato smiselno proučiti, kakšni razlogi so vodili slovenske medije, da so spremenili način poročanja o problematiki cepljenja.

### Literatura

1. Smith KF, Goldberg M, Rosenthal S, Carlson L, Chen J, Chen C, et. al. Global rise in human infectious disease outbreaks. *J R Soc Interface*. 2014;11(101):20140950.
2. World Health Organization. Global Vaccine Action Plan 2011-2020. [cited 2018 August 22]. Available from: [http://www.who.int/immunization/global\\_vaccine\\_action\\_plan/GVAP\\_doc\\_2011\\_2020/e/](http://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/e/)
3. Centers for Disease Prevention and Control. Vaccine preventable deaths and the Global Immunization Vision and Strategy, 2006-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006;55(18):511-5.
4. Osborne K, Gay N, Hesketh L, Morgan-Capner P, Miller E. Ten years of serological surveillance in England and Wales: methods, results, implications and action. *Int J of Epidemiol*. 2000;29(2):362-8.
6. Rappuoli R, Medini D, Siena E, Budroni S, Dormitzer PR, Del Giudice G. Building an insurance against modern pandemics. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11(2):126-30.
7. Učakar V, Jeraj I, Vitek Grgič M. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2016. [cited 2018 August 22]. Available from: [http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/porocilo\\_cepljenje2016.pdf](http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/porocilo_cepljenje2016.pdf)
8. European Centre for Diseases Prevention and Control. Measles in the EU/EEA: current outbreaks, latest data and trends. [cited 2018 August 22]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/home>
9. Sočan M, Erčulj V, Lajovic J. Knowledge and attitudes on pandemic and seasonal influenza vaccination among Slovenian physicians and dentists. *Eur J Public Health*. 2013;23(1):92-7.
10. Podlesek A, Roškar S, Komidar L. Some factors affecting the decision on non-mandatory vaccination in an influenza pandemic: comparison of pandemic (H1N1) and seasonal influenza vaccination. *Zdr Varst*. 2011;50:227-38.
11. Wolfe RM, Sharp LK. Anti-vaccinationists past and present. *BMJ*. 2002;325(7361):430-2.
12. Spier RE. Perception of risk of vaccine adverse events: a historical perspective. *Vaccine*. 2001;20(S1),78-84.
13. Gangarosa EJ, Galazka A, Wolfe CR, Philips LM, Gangarosa RE, Miller E, et. al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet*. 1998;351(9099):356-61.
14. Burgess DC, Burgess MA, Leask J. The MMR vaccination and autism controversy in United Kingdom 1998-2005: inevitable community outrage or a failure of risk communication? *Vaccine*. 2006;24(18),3921-8.

15. Leask J, Chapman C, Hawe P, Burgess M. What maintains parental support of vaccination when challenged by anti-vaccination messages? A qualitative study. *Vaccine*. 2006;24(49-50),7238–45.
16. Dixon GN, Clarke CE. Heightening uncertainty around certain science: Media coverage, false balance and the autism vaccine controversy. *SAGE J*. 2012;35(3),358–82.
17. Klemm C, Das E, Hartmann T. Swine Flu and Hype: A Systematic Review of Media Dramatization of the H1N1 Influenza Pandemic. *Journal of Risk Research*. 2014;19(1),85–110.
18. Scheufele DA, Tewksbury D. Framing, Agenda Setting, and Priming: The Evolution of Three Media Effects Models. *Journal of Communication*. 2007;57,9–20.
19. Eberth JM, Kline KN, Moskowitz DA, Montealegre JR, Scheurer ME. The Role of Media and the Internet on Vaccine Adverse Event Reporting: A Case Study of Human Papillomavirus Vaccination. *J Adolesc Health*. 2014;54(3):289–95.
20. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiaohong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et. al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine*. 2016;12:295-301.
21. World Health Organization. Report of the sage working group on vaccine hesitancy. [cited 2018 August 22]. Available from: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1\\_Report\\_working\\_group\\_vaccine\\_hesitancy\\_final.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1_Report_working_group_vaccine_hesitancy_final.pdf)
22. Učakar V, Fafangel M, Kraigher A. Vaccine confidence among mothers of young children, Slovenia, 2016. *Vaccine*. 2018. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.062. [Epub ahead of print]
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine hesitancy among healthcare workers and their patients in Europe. A qualitative study. [cited 2018 August 22]. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/vaccine-hesitancy-among-healthcare-workers.pdf>
24. National Vaccine Advisory Committee. (2015). Assessing the State of Vaccine Confidence in the United States: Recommendations from the National Vaccine Advisory Committee. *Public Health Report*. 2015;130(6),573–595.
25. Kennedy A, LaVail K, Nowak G, Basket M, Landry S. Confidence About Vaccines In The United States: Understanding Parents' Perceptions. *Health Affairs*. 2011;30(6),1151–9.
26. Salmon DA, Moulton LH, Omer SB, DeHart MP, Stokley S, Halsey NA. Factors associated with refusal of childhood vaccines among parents of school-aged children: a case-control study. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2005;159(5),470–6.

## Stališča slovenskih ginekologov in medicinskih sester iz ginekoloških ambulant o cepljenju proti HPV

Tine Jerman<sup>1</sup>, Urška Ivanuš<sup>1</sup>, Mojca Florjančič<sup>1</sup>, Mario Poljak<sup>2</sup>, Špela Smrkolj<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Državni program ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

<sup>2</sup> Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška 4, Ljubljana

<sup>3</sup> Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana

### Povzetek

Cepljenje proti HPV je poleg presejanja učinkovit javnozdravstveni ukrep za zmanjševanje bremena raka materničnega vratu. Zdravniki in medicinske sestre predstavljajo zaupanja vreden vir informacij o cepljenju, zato lahko pomembno vplivajo na precepljenost populacije. S spletno anketo smo raziskali stališča ginekologov in medicinskih sester iz ginekoloških ambulant do cepljenja proti HPV in preverili, ali med poklicema obstajajo razlike. Na anketo je odgovorilo 129 medicinskih sester in 128 ginekologov. Ugotovili smo, da med medicinskim osebjem v ginekoloških ambulantah prevladuje pozitiven odnos do cepljenja proti HPV in da je ta bolj prisoten pri ginekologih kot pri medicinskih sestrah.

**Ključne besede:** HPV, cepljenje, rak materničnega vratu, ginekologi, medicinske sestre

### Uvod

Cepljenje proti človeškim papilomavirusom (angl. human papillomaviruses, HPV) je poleg presejanja učinkovit javnozdravstveni ukrep za zmanjševanje bremena raka materničnega vratu. Cepljenje je najbolj učinkovito, če se izvaja pri deklicah pred začetkom spolne aktivnosti. Svetovna zdravstvena organizacija najbolj priporoča cepljenje v starosti 9–13 let (1), Evropske smernice pa v starosti 10–13 let. Učinkovitost cepljenja je pomembno odvisna od precepljenosti ciljne populacije. Evropske smernice priporočajo najmanj 70 %, zaželena pa je več kot 80 % precepljenost (2). V Sloveniji je bila v šolskem letu 2016/17 precepljenost deklic v 6. razredu osnovne šole 46,4 % in se od prejšnjih let ni bistveno spremenila (3). Cepljenje je po nacionalnem Programu cepljenja in zaščite z zdravili brezplačno za deklice v 6. razredu osnovne šole in za zamudnice (deklice, ki so 6. razred obiskovale v šolskem letu 2009/2010 ali kasneje) v obdobju šolanja (4). Za deklice mlajše od 15 let, mora zakoniti zastopnik podpisati privolitev za ali proti cepljenju (5). Cepljenje je priporočljivo a neobvezno, zato so pomembni dejavniki, ki vplivajo na odločitve o cepljenju.

Zdravniki in medicinske sestre med slovenskimi materami predstavljajo zaupanja vreden vir informacij o cepljenju (6) in so lahko pomemben dejavnik pri odločitvi o cepljenju proti HPV (1,7–11). Poleg tega ima

medicinsko osebje ginekološke ambulante stik z materami deklic, ki se cepijo po programu, z zamudnicami in z ženskami, ki se lahko cepijo kot samoplačnice. To pomeni, da lahko vpliva na precepljenost populacije, zato je pomembno, kakšno je njihovo stališče do cepljenja proti HPV.

Nedavna slovenska raziskava, izvedena med 605 osebami, ki je med drugimi vključevala tudi 21 pediatrov in specialistov šolske medicine ter 34 ginekologov je ugotovila slabo poznavanje in zaupanje slovenskih ginekologov v cepljenje proti HPV in pozvala k takojšnjim ukrepom (12). Glavna pomanjkljivost navedene študije je bilo premajhno število vključenih ginekologov, ki niso bili izbrani naključno. Namen naše raziskave je bil na reprezentativnem vzorcu ginekologov in medicinskih sester iz ginekoloških ambulant preveriti njihova stališča do cepljenja proti HPV ter ugotoviti, ali med poklicema obstajajo razlike, rezultate pa uporabiti tudi pri načrtovanju prihajajočega učnega gradiva o HPV.

### Metode

Podatke smo zbrali s spletno anketo (Priloga). Konec maja 2018 smo po pošti vsem ginekologom, ki so po podatkih Registra ZORA v zadnjem letu opravili odvzem brisa materničnega vratu za citološki pregled, v 378 ginekoloških ambulant poslali vabilo za sodelovanje. Vabilu smo priložili dodatno vabilo s prošnjo,

da ga posredujejo svojim medicinskim sestram. Vabila smo poslali tudi 13 vodilnim medicinskim sestram večjih medicinskih ustanov in jih prosili, da jih razdelijo med medicinske sestre, ki delajo v ginekoloških ambulantah. Čez en teden smo na iste naslove poslali še opomnik. Istočasno s pošiljanjem vabil in opomnikov po pošti, smo vabila in opomnike poslali na 432 elektronskih naslovov ginekologov in medicinskih sester, za katere smo imeli kontaktne podatke. Vprašalnik je bilo mogoče izpolniti do začetka avgusta 2018.

Podatke smo analizirali v programskem okolju R (različica 3.5.1) (13). Pri odgovorih na 5-stopenjskih lestvicah (od 1-Sploh se ne strinjam do 5-Povsem se strinjam in od 1-Sploh me ne skrbi do 5-Zelo me skrbi) smo izračunali odstotek odgovorov na zadnji dve kategoriji (4-Se strinjam in 5-Povsem se strinjam ter 4-Me skrbi in 5-Zelo me skrbi) in primerjali odstotke med poklicema. Za primerjavo razlik med poklicema smo uporabili Pearsonov test hi-kvadrat in stopnjo

značilnosti  $\alpha = 0,05$ . Ker vsi anketiranci niso odgovorili na vsa vprašanja, se število odgovorov pri posameznih vprašanjih razlikuje od celotnega števila anketirancev.

## Rezultati

### Opis vzorca

V času zbiranja podatkov je izpolnjevanje ankete pričelo 293 oseb. Po čiščenju in pripravi podatkov je bilo za analizo ustreznih 257 enot. Od tega je bilo 128 ginekologov (118 specialistov in 10 specializantov) ter 129 medicinskih sester (61 diplomiranih/višjih medicinskih sester in 68 srednjih medicinskih sester). Medicinske sestre so bile v povprečju nekoliko mlajše od ginekologov in so pogosteje prihajale s primarne ravni, delo pa so pogosteje opravljale v krajih z manjšim številom prebivalcev. Med ginekologi je bilo 80,2 % žensk (Tabela 1).

**Tabela 1:** Demografske značilnosti anketirancev glede na poklic.

	Ginekologi		Medicinske sestre	
	N	% veljavnih odgovorov	N	% veljavnih odgovorov
<b>Število odgovorov</b>	128	100,0	129	100,0
<b>Spol</b>				
Moški	23	19,8	0	0,0
Ženski	93	80,2	103	100,0
Brez odgovora	12		26	
<b>Starost</b>				
29 let ali manj	5	4,2	11	10,5
30–39 let	22	18,6	22	21,0
40–49 let	30	25,4	30	28,6
50–59 let	31	26,3	39	37,1
60 let ali več	30	25,4	3	2,9
Brez odgovora	10		24	
<b>Raven zdravstvenega varstva</b>				
Primarna	68	57,6	79	78,2
Sekundarna	31	26,3	18	17,8
Terciarna	19	16,1	4	4,0
Brez odgovora	10		28	
<b>Kraj dela</b>				
Manj kot 2.000 prebivalcev	0	0,0	5	5,0
2.000–10.000 prebivalcev	24	20,3	36	36,0
10.000–100.000 prebivalcev	52	44,1	38	38,0
Več kot 100.000 prebivalcev	42	35,6	21	21,0
Brez odgovora	10		29	

### Zaupanje v cepljenje proti HPV in nacionalni program cepljenja

Večina medicinskih sester in ginekologov se je strinjala, da je cepljenje proti HPV učinkovito (77,2 in 92,1 %), varno (73,6 in 89,5 %) ter da se je bolj varno cepiti kot ne (77,2 in 91,9 %) (Tabela 2). Ginekologi so se z vsem tremi trditvami pogosteje strinjali, razlika med poklicema je bila tudi statistično značilna. Medicinske sestre so nekoliko manj pogosto kot ginekologi odgovarjale, da zaupajo raziskavam glede cepljenja proti HPV, ki so objavljane v znanstvenih virih (82,4 in 87,1 %) in da verjamejo v vzročno povezavo med okužbo s HPV ter nastankom raka materničnega vratu (90,4 in 96,0 %).

S trditvijo, da v Sloveniji nasploh cepimo za preveliko

število bolezni, se je strinjal manjši delež medicinskih sester (10,6 %) in še manjši ginekologov (2,5 %). Bolj pogosto je bilo strinjanje s trditvijo, da je vpliv farmacevtske farmacije na odločevalce o cepljenju prevelik (49,6 in 27,6 %). Z obema trditvama so se medicinske sestre statistično značilno pogosteje strinjale kot zdravniki. Manjši delež anketirancev obeh poklicev meni, da bi denar namenjen cepljenju lahko koristneje porabil drugje (5,3 in 1,7 %). Da so deklice v 6. razredu osnovne šole premlade za cepljenje proti HPV, je menilo 23,0 % medicinskih sester in 14,5 % ginekologov, brezplačno cepljenje po nacionalnem programu tudi za dečke pa podpira večina anketirancev obeh poklicev (84,8 in 86,2 %).

**Tabela 2:** Odgovori na vprašanja o zaupanju v cepljenje proti HPV in nacionalni program cepljenja.

Navedenih je nekaj trditev o HPV. Prosimo označite, v kolikšni meri se vi osebno strinjate z njimi.	Medicinske sestre		Ginekologi		p-vrednost	
	% se strinja	n (100 %)	% se strinja	n (100 %)		
Q4a	Cepljenje proti HPV je učinkovito.	77,2	127	92,1	126	0,001
Q4b	Cepljenje proti HPV je varno.	73,6	125	89,5	124	0,001
Q4c	Bolj varno se je cepiti proti HPV kot ne.	77,2	123	91,9	124	0,001
Q4d	Zaupam rezultatom raziskav glede cepljenja proti HPV, ki so objavljeni v znanstvenih virih.	82,4	125	87,1	124	0,303
Q4e	Okužba z vsaj enim od nevarnejših genotipov HPV je predpogoj za nastanek raka materničnega vratu.	90,4	125	96,0	124	0,082
Navedenih je nekaj trditev o cepljenju proti HPV. Prosimo označite, v kolikšni meri se vi osebno strinjate z njimi.	% se strinja	n (100 %)	% se strinja	n (100 %)	p-vrednost	
Q10a	V Sloveniji cepimo za preveliko število bolezni.	10,6	113	2,5	118	0,013
Q10b	Deklice v 6. razredu osnovne šole so premlade za cepljenje proti HPV.	23,0	113	14,5	117	0,099
Q10c	Cepljenje po nacionalnem programu bi moralo biti brezplačno tudi za dečke.	84,8	112	86,2	116	0,766
Q10d	Denar namenjen cepljenju bi lahko koristneje porabili drugje.	5,3	113	1,7	116	0,140
Q10e	Vpliv farmacevtske industrije na organe, ki odločajo o cepivih, je prevelik.	49,6	113	27,6	116	0,001

### Skrbi glede cepljenja proti HPV

Pri vseh 17 trditvah, ki se nanašajo na skrbi posameznika glede cepljenja proti HPV, so večjo skrb izrazile medicinske sestre. Razlika je bila pri večini (13) trditvah tudi statistično značilna (Tabela 3). Pri odgovorih na trditve glede skrbi za varnost je vsaj ena izmed navedenih trditev skrbela 48,8 % (61/125) ginekologov in 56,2 % (68/121) medicinskih sester. Pri vprašanjih glede učinkovitosti je vsaj ena izmed trditev skrbela 63,9 % (78/122) ginekologov in 71,9 % (82/114) medicinskih sester.

Medicinske sestre več kot 2-krat pogosteje skrbi, da cepivo ni varno kot ginekologe (21,8 in 10,4 %). Po-

dobna relativna razlika med poklicema je bila pri trditvi, da s cepljenjem naredimo več škode kot koristi (17,8 in 8,1 %), ter da cepivo vsebuje škodljive kemične spojine (29,7 in 12,9 %). Da se s cepivom lahko okužiš, skrbi manjši delež medicinskih sester (10,1 %) in še veliko manjši delež ginekologov (0,8 %, kar predstavlja odgovor enega anketiranca). Med skrbmi za neželene učinke cepiva pri obeh poklicih prevladujejo alergične reakcije (40,2 % in 37,1 %), kjer nismo zaznali statistično značilne razlike med poklicnima skupinama, sledijo pozne kronične posledice, kjer je razlika med poklicema večja (37,6 in 21,8 %), ter hude trajne posledice (27,4 in 21,0 %), kjer razlika prav tako ni bila statistično značilna. Manjšo skrb so



anketiranci izrazili za manj resne neželene učinke – lokalne reakcije na mestu vboda (11,0 in 4,0 %) ter prehodne sistemske reakcije (17,9 in 11,3 %), kjer prav tako ni bilo statistično značilnih razlik med poklicema.

Pri medicinskih sestrah je bila v večji meri prisotna skrb, da cepivo ni učinkovito (28,9 in 8,2 %), da bolezni, ki jih preprečuje, niso pogoste (18,9 in 5,9 %) in nevarne (20,0 in 4,3 %), kar je vse več kot 3-krat po-

gosteje kot pri ginekologih. Da cepljenje ne zagotavlja 100 % zaščite, skrbi 48,2 % medicinskih sester in 30,6 % ginekologov, podobno je tudi pri dolgotrajnosti zaščite (52,3 in 32,2 %) in nadomeščanju genotipov (50,0 in 38,7 %), kjer razlika med poklicema ni bila značilno različna. Da se ženske ne bi udeleževale pregledov in da bi bilo njihovo spolno vedenje bolj tvegano, je skrbelo približno tretjino ginekologov in 57,1 % ter 46,4 % medicinskih sester.

**Tabela 3:** Odgovori na vprašanja glede skrbi o cepljenju proti HPV.

Glede varnosti cepljenja proti HPV me skrbi/-jo...		Medicinske sestre		Ginekologi		p-vrednost
		% jih skrbi	n (100 %)	% jih skrbi	n (100 %)	
Q7a	da cepljenje ni varno.	21,8	119	10,4	125	0,015
Q7b	da cepivo vsebuje škodljive kemične spojine.	29,7	118	12,9	124	0,001
Q7c	da se s cepivom lahko okužiš.	10,1	119	0,8	123	0,001
Q7d	lokalne reakcije na mestu vboda.	11,0	118	4,0	124	0,038
Q7e	prehodne sistemske reakcije (npr. vrtoglavica, slabost, omedlevica, glavobol...).	17,9	117	11,3	124	0,143
Q7f	alergične reakcije (npr. anafilaktični šok...).	40,2	117	37,1	124	0,624
Q7g	pozne kronične posledice cepljenja (pojav kroničnih stanj in bolezni kot so nevrološke bolezni, bolezni imunskega sistema, odpoved jajčnikov...).	37,6	117	21,8	124	0,007
Q7h	hude trajne posledice (npr. smrt, huda bolezen...).	27,4	117	21,0	124	0,247
Q7i	da s cepljenjem lahko naredimo več škode kot korist.	17,8	118	8,1	124	0,024
Glede učinkovitosti cepljenja proti HPV me skrbi...		% jih skrbi	n (100 %)	% jih skrbi	n (100 %)	p-vrednost
Q8a	da cepljenje ni učinkovito.	28,9	114	8,2	122	0,000
Q8b	da bolezni, ki jih preprečuje, niso pogoste.	18,9	111	5,9	119	0,003
Q8c	da bolezni, ki jih preprečuje, niso nevarne.	20,0	110	4,3	117	0,000
Q8d	da cepljenje ne zagotavlja 100-odstotne zaščite pred okužbo.	48,2	112	30,6	121	0,006
Q8e	da ne vemo, koliko časa bo trajala zaščita.	52,3	111	32,2	121	0,002
Q8f	da ne vemo ali bo prišlo do nadomeščanja genotipov HPV (pri cepljenih bo bolezen morda bolj pogosta kot kažejo raziskave, ker se bodo razmahnili drugi nevarnejši genotipi, ki jih cepiva ne pokrivajo).	50,0	112	38,7	119	0,083
Q8g	povečano tvegano spolno vedenje cepljene populacije (neuporaba kondoma, večje število spolnih partnerjev...).	57,1	112	34,2	120	0,000
Q8h	da se cepljene ženske ne bi udeleževale presejalnih pregledov.	46,4	112	32,8	119	0,034

#### Cepljenje proti HPV v ginekoloških ambulantah

Da cepljenje proti HPV sodi tudi v ginekološke ambulante, meni 70,2 % sester in 66,4 % ginekologov, več kot polovica medicinskih sester in ginekologov se

tudi strinja s trditvijo, da bi v svojih ambulantah pogosteje cepili proti HPV, če za to ne bi bilo sistemskih ovir (Tabela 4).

S trditvijo, da jih ženske pogosto sprašujejo ali naj se cepijo proti HPV, se je strinjala več kot polovica medicinskih sester in skoraj dve tretjini ginekologov, razlika je bila statistično značilna. Manjša in neznačilna razlika je bila pri trditvi, da jih ženske pogosto sprašujejo ali naj cepijo svoje hčere, na kar je pritrilno odgovoril še večji odstotek anketirancev – 75,0 % medicinskih sester in 84,4 % ginekologov. 66,1 % medicinskih sester in 83,7 % ginekologov ženskam tudi svetuje, naj se cepijo proti HPV, še pogosteje pa jim svetujejo, da cepijo svoje hčere, kar naredi 72,5 % medicinskih sester in 91,1 % ginekologov. Razlika

med poklicema je bila pri obeh trditvah statistično značilna. Analiza samo odgovorov anketirancev, ki so odgovorili, da jih ženske pogosto sprašujejo ali naj se cepijo proti HPV je pokazala, da je odstotek tistih, ki ženskam pogosto svetujejo da se cepijo proti HPV, še večji – 83,1 % medicinskih sester in 90,1 % ginekologov. Podobno je pri analizi samo odgovorov, kjer so anketiranci odgovorili, da jih ženske pogosto sprašujejo ali naj cepijo svoje hčere – 85,4 % medicinskih sester in 95,1 % ginekologov ženskam svetuje, da to naredijo.

**Tabela 4:** Odgovori na vprašanja o cepljenju proti HPV v ginekoloških ambulantah.

V kolikšni meri se vi osebno strinjate z navedenimi trditvami o cepljenju proti HPV?		Medicinske sestre		Ginekologi		p-vrednost
		% jih skrbi	n (100 %)	% jih skrbi	n (100 %)	
Q5a	Cepljenje proti HPV sodi tudi v ginekološke ambulante.	70,2	124	66,4	125	0,524
Q5b	V naši ambulanti bi pogosteje cepili proti HPV, če ne bi bilo sistemskih ovir.	50,4	119	55,7	122	0,408
Q5c	Ženske me pogosto sprašujejo, ali naj se cepijo proti HPV.	53,7	121	66,4	122	0,044
Q5d	Ženske me pogosto sprašujejo, ali naj svoje hčere cepijo proti HPV.	75,0	120	84,4	122	0,068
Q5e	Ženskam svetujem, da se cepijo proti HPV.	66,1	121	83,7	123	0,001
Q5f	Ženskam svetujem, da svoje hčere cepijo proti HPV.	72,5	120	91,1	123	0,000
Zanima nas kje menite, da obstajajo ovire za cepljenje proti HPV v ginekoloških ambulantah. Prosimo označite, v kolikšni meri se strinjate z navedenimi trditvami.		% se strinja	n (100 %)	% se strinja	n (100 %)	p-vrednost
Q11a	Ženske bi se cepile, a je cepljenje zanje prevelik strošek.	57,3	110	49,2	118	0,220
Q11b	Ženske se ne želijo cepiti, ker jih skrbi, da si bodo s tem naredile več škode kot koristi.	52,7	110	38,5	117	0,031
Q11c	Ženske imajo premalo znanja o cepljenju in o boleznih proti katerim cepimo.	86,4	110	85,2	115	0,806
Q11d	Ženske se ne želijo cepiti, ker so proti cepljenju nasploh.	51,8	110	50,0	116	0,785
Q11e	Zaposleni v ambulantah imajo premalo znanja o cepljenju in o boleznih proti katerim cepimo.	32,7	110	22,2	117	0,076
Q11f	Cepljenje v ambulanti je oteženo zaradi sistemskih ovir.	58,2	110	59,5	116	0,843
Q11g	Zaposleni v ambulantah so proti cepljenju nasploh.	6,4	110	3,4	117	0,302

Ovire za cepljenje v ginekoloških ambulantah lahko prihajajo s strani žensk, ambulant ali pa celotnega sistema. Skrb žensk, da si bodo s cepljenjem naredile več škode kot koristi, kot oviro vidi 52,7 % medicinskih sester in 38,5 % ginekologov, kar je statistično značilna razlika. Pri obeh poklicih se je večina strinjala, da je ovira premajhno znanje žensk o cepljenju (86,4 in 85,2 %), približno polovica obeh poklicev pa, da je ovira, da so ženske proti cepljenju nasploh. V manjšem deležu so anketiranci videli ovire pri zaposlenih

v ambulantah – da imajo ti premalo znanja o cepljenju in o boleznih, proti katerim cepimo, je odgovorilo 32,7 % medicinskih sester in 22,2 % ginekologov, manjši delež obeh poklicev (6,4 in 3,4 %) pa kot oviro vidi, da so zaposleni v ambulantah proti cepljenju nasploh. Več anketirancev se je strinjalo, da je cepljenje oteženo zaradi sistemskih ovir (približno 60 % pri obeh poklicih) in da je cepljenje za ženske predrago (57,3 % medicinskih sester in približno polovica ginekologov).

## Razprava in zaključek

Z anketo smo želeli raziskati stališča medicinskih sester in ginekologov do cepljenja proti HPV in preveriti, ali med poklicema obstajajo razlike. Ugotovili smo, da med medicinskim osebjem v ginekoloških ambulantah prevladuje pozitiven odnos do cepljenja in da je ta bolj prisoten pri ginekologih kot pri medicinskih sestrah.

Kljub temu so pri medicinskih sestrah in ginekologih prisotne nekatere skrbi glede varnosti in učinkovitosti cepljenja proti HPV, primerjava med poklicema pa je pokazala, da je več skrbi prisotnih pri medicinskih sestrah. Najpogostejša skrb je bila, da ne vemo koliko časa bo trajala zaščita, da ne vemo ali bo prišlo do nadomeščanja genotipov, ter povečano tvegano spolno vedenje cepljene populacije in neudeležba te populacije na presejalnih pregledih. V tujini izvedene študije pri cepljeni populaciji sicer niso ugotovile povečanega tveganega spolnega vedenja (14–16). Prav tako večina študij ni ugotovila padca udeležbe na presejalnih pregledih oz. je bila ta celo večja (17–21), manjšo pregledanost so ugotavljali le v Avstraliji (22). Res pa je, da analize o udeležbi niso bile narejene pri deklicah, ki so bile cepljene v starosti, ko večina še nima spolnih odnosov, kar bi lahko pomenilo, da je to tudi rezultat večje zdravstvene ozaveščenosti cepljene populacije.

Oba poklica sta izrazila naklonjenost cepljenju v ginekoloških ambulantah, pokazala pa se je tudi pomembnost obeh poklicnih skupin pri svetovanju ženskam glede cepljenja njih in njihovih hčera. Pomemben dejavnik pri povečevanju precepljenosti je oza-veščanje in medicinsko osebje v ginekološki ambulanti ima pri tem pomembno vlogo.

V primerjavi z nedavno slovensko študijo (12) smo na večjem in bolj reprezentativnem vzorcu ginekologov ugotovili, da so bolj naklonjeni cepljenju proti HPV. V predhodni študiji so ugotovili, da se 23,5 % ginekologov strinja s trditvijo, da so deklice v 6. razredu osnovne šole premlade za cepljenje proti HPV, da se bo cepljena populacija bolj tvegano spolno vedla, se je strinjalo 14,7 %, kar 44,1 % se jih je strinjalo, da je cepivo na voljo premalo časa in da bi se lahko neželjeni učinki pojavili v prihodnosti, za 20,6 % pa je vprašljivo cepljenje dečkov/moških. V naši študiji se je 14,5 % ginekologov strinjalo, da so deklice v 6. razredu osnovne šole premlade za cepljenje, večji delež (34,2 %) pa je skrbelo pogostejše bolj tvegano spolno vedenje cepljene populacije, da cepljenje ni varno, je skrbelo 10,4 % ginekologov, 86,2 % pa se jih je strinjalo, da bi morale biti cepljenje brezplačno tudi za dečke (le 4,3 % se jih s to trditvijo ni strinjalo, preostalih 9,5 % se jih ni niti strinjalo, niti ne strinjalo).

Stališča medicinskega osebja v ginekoloških ambulantah v Sloveniji do cepljenja proti HPV so trenutno večinoma pozitivna, vendar obstaja prostor za izboljšave, zlasti med medicinskimi sestrami. S pričujočo raziskavo smo dobili pomemben vpogled v trenutno stanje, z dodatnimi analizami demografskih podatkov bomo lahko zastavili usmerjeno komunikacijsko strategijo za bolj enotno, z dokazi podprto, svetovanje medicinskega osebja v ginekoloških ambulantah o preprečevanju raka materničnega vratu s cepljenjem proti HPV.

**Priloga: Vprašalnik o cepljenju proti HPV**

Spoštovani!

Zahvaljujemo se vam za sodelovanje v anonimni anketi državnega programa ZORA. Želimo si, da bi jo izpolnilo čim več ginekologov in medicinskih sester iz ginekoloških ambulant na vseh ravneh zdravstvenega varstva.

Vaši odgovori so izjemno pomembni, saj nam bodo v pomoč pri pripravi strokovnih gradiv, ki bodo namenjena zdravstvenim delavcem v ginekoloških ambulantah in bodo vsebovala z dokazi podprte informacije o okužbi s HPV in povezanih boleznih, cepljenju proti HPV, diagnostiki okužb s HPV ter preprečevanju in zdravljenju okužb in bolezni.

Veseli bomo, če nam boste z odgovori na anketo pomagali, da bomo pripravili taka gradiva, da vam bodo pri komunikaciji z ženskami v hitro in učinkovito pomoč. Rezultati ankete bodo dostopni na spletni strani DP ZORA in bodo predstavljeni tudi na 8. izobraževalnem dnevu DP ZORA.

Izpolnjevanje ankete je enostavno. Na vprašanja odgovarjate z izborom odgovorov oziroma vnosom besedila, pri čemer sledite navodilom na zaslону. Anketa vam bo vzela približno 10 minut. Za pričetek izpolnjevanja ankete kliknite gumb "Naslednja stran".

Pozor: Anketo izpolnite samo, če ste ginekolog ali medicinska sestra in ste trenutno zaposleni v ginekološki ambulanti.

Sodelavci programa ZORA  
zora@onko-si, 01 58 79 576

**Q1 - Ali vaša trenutna zaposlitev vključuje delo v ginekoloških ambulantah?**

- Da  
 Ne

**Q2 - Prosimo označite poklic, ki ga opravljate:**

- Ginekolog  
 Specializant ginekologije  
 Višja ali diplomirana medicinska sestra ali babica  
 Srednja medicinska sestra  
 Drugo:

IF (1) Q1 = [2]

**Q3 - Zahvaljujemo se vam za pripravljenost za sodelovanje, vendar je anketa namenjena ginekologom in medicinskim sestram, ki trenutno delajo v ginekoloških ambulantah.**

IF (2) Q1 = [1]

**Q4 - Navedenih je nekaj trditev o HPV. Prosimo označite, v kolikšni meri se vi osebno strinjate z njimi.**

Pri vsaki trditvi izberite ustrezno vrednost, pri čemer 1 pomeni, da se strditvijo sploh ne strinjate, 5 pa pomeni, da se povsem strinjate.

	1-Sploh se ne strinjam	2-Se ne strinjam	3-Niti se strinjam, niti se ne strinjam	4-Se strinjam	5-Povsem se strinjam
Cepljenje proti HPV je učinkovito.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cepljenje proti HPV je varno.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bolj varno se je cepiti proti HPV kot ne.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zaupam rezultatom raziskav glede cepljenja proti HPV, ki so objavljeni v znanstvenih virih.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Okužba z vsaj enim od nevarnejših genotipov HPV je predpogoj za nastanek raka materničnega vratu.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**IF (2) Q1 = [1]****Q5 - V kolikšni meri se vi osebno strinjate z navedenimi trditvami o cepljenju proti HPV?**

	1-Sploš se ne strinjam	2-Se ne strinjam	3-Niti se strinjam, niti se ne strinjam	4-Se strinjam	5-Povsem se strinjam
Cepljenje proti HPV sodi tudi v ginekološke ambulante.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
V naši ambulanti bi pogosteje cepili proti HPV, če ne bi bilo sistemskih ovir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ženske me pogosto sprašujejo, ali naj se cepijo proti HPV.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ženske me pogosto sprašujejo, ali naj svoje hčere cepijo proti HPV.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ženskam svetujem, da se cepijo proti HPV.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ženskam svetujem, da svoje hčere cepijo proti HPV.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**IF (2) Q1 = [1]****Q6 - Naslednji sklop vprašanj se nanaša na vaše skrbi glede cepljenja proti HPV.****IF (2) Q1 = [1]****Q7 - Glede varnosti cepljenja proti HPV me skrbi/-jo...**

Izberite ustrezno vrednost na lestvici od 1 do 5, pri čemer 1 pomeni, da vas ta vprašanja sploh ne skrbijo, 5 pa pomeni, da vas zelo skrbijo.

	1-Sploš me ne skrbi	2-Me ne skrbi	3-Niti me skrbi, niti me ne skrbi	4-Me skrbi	5-Zelo me skrbi
da cepljenje ni varno.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
da cepivo vsebuje škodljive kemične spojine.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
da se s cepivom lahko okužiš.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
lokalne reakcije na mestu vboda.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
prehodne sistemske reakcije (npr. vrtoglavica, slabost, omedlevica, glavobol...).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
alergične reakcije (npr. anafilaktični šok...).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
pozne kronične posledice cepljenja (pojav kroničnih stanj in boleznih kot so nevrološke bolezni, boleznih imunskega sistema, odpoved jajčnikov...).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
hude trajne posledice (npr. smrt, huda bolezen...).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
da s cepljenjem lahko naredimo več škode kot koristi.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**IF (2) Q1 = [1]****Q8 - Glede učinkovitosti cepljenja proti HPV me skrbi...**

	1-Sploš me ne skrbi	2-Me ne skrbi	3-Niti me skrbi, niti me ne skrbi	4-Me skrbi	5-Zelo me skrbi
da cepljenje ni učinkovito.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
da bolezni, ki jih preprečuje, niso pogoste.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
da bolezni, ki jih preprečuje, niso nevarne.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
da cepljenje ne zagotavlja 100-odstotne zaščite pred okužbo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
da ne vemo, koliko časa bo trajala zaščita.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
da ne vemo ali bo prišlo do nadomeščanja genotipov HPV (pri cepljenih bo bolezen morda bolj pogosta kot kažejo raziskave, ker se bodo razmahnili drugi nevarnejši genotipi, ki jih cepiva ne pokrivajo).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
povečano tvegano spolno vedenje cepljene populacije (neuporaba kondoma, večje število spolnih partnerjev...).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
da se cepljene ženske ne bi udeleževale presejalnih pregledov.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

IF (2) Q1 = [1]

Q9 - Imate morda še katere druge skrbi o cepljenju proti HPV? Prosimo, navedite jih.

--

IF (2) Q1 = [1]

Q10 - Navedenih je nekaj trditev cepljenju proti HPV. Prosimo označite, v kolikšni meri se vi osebno strinjate z njimi.

	1-Sploš se ne strinjam	2-Se ne strinjam	3-Niti se strinjam, niti se ne strinjam	4-Se strinjam	5-Povsem se strinjam
V Sloveniji cepimo za preveliko število bolezni.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Deklice v 6. razredu osnovne šole so premlade za cepljenje proti HPV.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cepljenje po nacionalnem programu bi moralo biti brezplačno tudi za dečke.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Denar namenjen cepljenju bi lahko koristneje porabili drugje.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vpliv farmacevtske industrije na organe, ki odločajo o cepivih, je prevelik.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

IF (2) Q1 = [1]

Q11 - Zanima nas kje menite, da obstajajo ovire za cepljenje proti HPV v ginekoloških ambulantah. Prosimo označite, v kolikšni meri se strinjate z navedenimi trditvami.

Izberite ustrežno vrednost na lestvici od 1 do 5, pri čemer 1pomeni, da se sploh ne strinjate, 5 pa pomeni, da se povsem strinjate.

	1-Sploš se ne strinjam	2-Se ne strinjam	3-Niti se strinjam, niti se ne strinjam	4-Se strinjam	5-Povsem se strinjam
Ženske bi se cepile, a je cepljenje zanje prevelik strošek.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ženske se ne želijo cepiti, ker jih skrbi, da si bodo s tem naredile več škode kot koristi.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ženske imajo premalo znanja o cepljenju in o boleznih proti katerim cepimo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ženske se ne želijo cepiti, ker so proti cepljenju nasploh.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zaposleni v ambulantah imajo premalo znanja o cepljenju in o boleznih proti katerim cepimo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cepljenje v ambulanti je oteženo zaradi sistemskih ovir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zaposleni v ambulantah so proti cepljenju nasploh.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

IF (2) Q1 = [1]

Q12 - Ali menite, da obstajajo še kakšne ovire? Prosimo navedite jih.

--

**IF (2) Q1 = [1]**

**Q13 - Bi želeli imeti dodatne informacije o HPV? Prosimo, označite katere.**

**Želel/-a bi si informacije o:**

Označite vse ustrezne odgovore.

- Razvrščanju in splošnih lastnosti HPV
- Možnih načinov okužbe s HPV
- Naravnem poteku okužb s HPV (verjetnost okužbe, očiščenje okužbe, vztrajanje okužbe, latentne okužbe...)
- Nevarnostnih dejavnikov za okužbo in vztrajanje okužbe
- Imunskem odzivu na okužbo s HPV
- Molekularni patogenezi okužbe s HPV
- Bremenu rakavih in nerakavih boleznih povezanih z okužbo s HPV
- Nič od navedenega

**IF (2) Q1 = [1]**

**Q14 - Bi želeli imeti dodatne informacije o diagnostiki in zdravljenju boleznih povezanih z okužbo s HPV? Prosimo, označite katere.**

**Želel/-a bi si informacije o:**

Označite vse ustrezne odgovore.

- Laboratorijski diagnostiki okužb s HPV
- Uporabi testa HPV pri ženskah
- Uporabi testa HPV pri moških
- Priporočilih ženskam glede spolnega vedenja med aktivno okužbo
- Verjetnosti za predrakave in rakave spremembe po pozitivnem testu HPV
- Obravnavi žensk s pozitivnim testom HPV
- Preprečevanju okužb s HPV
- Zdravljenju okužb s HPV
- Zdravljenju boleznih povezanih z okužbo s HPV
- Nič od navedenega

**IF (2) Q1 = [1]**

**Q15 - Bi želeli imeti dodatne informacije o cepljenju proti HPV? Prosimo, označite katere.**

**Želel/-a bi si informacije o:**

Označite vse ustrezne odgovore.

- Učinkovitosti cepljenja (raven protiteles, verjetnost boleznih po cepljenju...)
- Varnosti cepljenja
- Sestavi cepiv
- Ceni cepiv
- Cepilnih mestih v Sloveniji
- Pojavljanju neželenih učinkov po cepljenju
- Nič od navedenega

**IF (2) Q1 = [1]**

**Q16 - Bi želeli imeti dodatne informacije o cepljenju različnih populacijskih skupin proti HPV? Prosimo, označite katere.**

**Želel/-a bi si informacije o:**

Označite vse ustrezne odgovore.

- Nacionalnem programu cepljenja (shema, ciljna skupina...)
- Cepljenju dečkov
- Cepljenju odraslih žensk
- Cepljenju in okužbah pri nosečnicah, priporočilih za porod pri okuženih nosečnicah
- Cepljenju žensk po zdravljenju predrakavih/rakavih sprememb materničnega vratu
- Presejanju cepljenih žensk
- Nič od navedenega

**IF (2) Q1 = [1]**

**Q17 - Bi si morda želeli še katere druge informacije o HPV, ki jih v prejšnjih vprašanjih nismo navedli? Prosimo, navedite jih.**

**IF (2) Q1 = [1]**

**Q18 - Za konec nas zanima še nekaj podatkov o vas.**

**Spol:**

- Moški  
 Ženski

**IF (2) Q1 = [1]**

**Q19 - Starost:**

- 29 let ali manj  
 30–39 let  
 40–49 let  
 50–59 let  
 60 let ali več

**IF (2) Q1 = [1]**

**Q20 - Vpišite skupno število let dela v ginekološki/-h ambulantah:**

let

**IF (2) Q1 = [1]**

**Q21 - Na kateri ravni zdravstvenega varstva ste trenutno zaposleni:**

Če ste zaposleni na več ravneh, odgovorite za tisto, v kateri delate največ časa.

- Primarna  
 Sekundarna  
 Terciarna

**IF (2) Q1 = [1]**

**Q22 - Kako bi glede načina financiranja opisali ambulanto, v kateri ste trenutno zaposleni?**

Če delo opravljate v več ambulantah, odgovorite za tisto, v kateri delate največ časa.

- Javni zavod  
 Zasebna ambulanta s koncesijo  
 Zasebna ambulanta brez koncesije

**IF (2) Q1 = [1]**

**Q23 - Moje delovno mesto je v mestu/kraju z:**

Če delo opravljate v več ambulantah, odgovorite za tisto, v kateri delate največ časa.

- več kot 100.000 prebivalci  
 10.000–100.000 prebivalci  
 2.000–10.000 prebivalci  
 manj kot 2.000 prebivalci

**IF (2) Q1 = [1]**

**IF (5) Q2 = [1, 2]**

**Q24 - Ali v okviru svoje prakse opravljate kolposkopijo?**

- Da  
 Ne

**IF (2) Q1 = [1]**

**Q25 - Bi nam želeli še kaj sporočiti?**



## Literatura

1. World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice - Second edition. World Health Organization; 2014.
2. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al., eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second edition Supplements. Vol. 18, Cytopathology. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2015.
3. Zalete M, Vardič D, Hladnik M, eds. Zdravstveni statistični letopis Slovenije 2016. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2018.
4. Pravilnik o določitvi Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2018. Uradni list RS, št. 24/18. 2018 [cited 2018 Nov 11]. Available from: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV13293>
5. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Informacija o cepljenju proti okužbi s hpv in izjava. 2018 [cited 2018 Nov 11]. Available from: [http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/le-tak\\_za\\_starse\\_z\\_izjavo\\_2018-2019.pdf](http://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/le-tak_za_starse_z_izjavo_2018-2019.pdf)
6. Učakar V, Fafangel M. Zaupanje in oklevanje pri cepljenju med materami majhnih otrok v Sloveniji. In: Kraigher A, ed. Stališča in odnos ključnih javnosti do cepljenja v Sloveniji. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2018. p. 51–63.
7. Bartlett JA, Peterson JA. The Uptake of Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Among Adolescent Females in the United States. *J Sch Nurs*. 2011 Dec;27(6):434–46.
8. Hopkins TG, Wood N. Female human papillomavirus (HPV) vaccination: Global uptake and the impact of attitudes. *Vaccine*. 2013 Mar;31(13):1673–9.
9. Gamble HL, Klosky JL, Parra GR, Randolph ME. Factors influencing familial decision-making regarding human papillomavirus vaccination. *J Pediatr Psychol*. 2010 Aug;35(7):704–15.
10. Ogilvie GS, Remple VP, Marra F, McNeil SA, Naus M, Pielak KL, et al. Parental intention to have daughters receive the human papillomavirus vaccine. *CMAJ*. 2007 Dec;177(12):1506–12.
11. Leask J, Chapman S, Hawe P, Burgess M. What maintains parental support for vaccination when challenged by anti-vaccination messages? A qualitative study. *Vaccine*. 2006 Nov;24(49–50):7238–45.
12. Troha M, Šterbenc A, Mlaker M, Poljak M. Human papillomavirus (HPV) infection and vaccination: Knowledge and attitudes among healthcare professionals and the general public in Slovenia. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica*. 2018 Jun 30;27(2):59–64.
13. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2013. Available from: <http://www.R-project.org/>
14. Marchand E, Glenn BA, Bastani R. HPV Vaccination and Sexual Behavior in a Community College Sample. *J Community Health*. 2013 Dec;38(6):1010–4.
15. Rysavy MB, Kresowik JDK, Liu D, Mains L, Lessard M, Ryan GL. Human Papillomavirus Vaccination and Sexual Behavior in Young Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014 Apr;27(2):67–71.
16. Smith LM, Kaufman JS, Strumpf EC, Lévesque LE. Effect of human papillomavirus (HPV) vaccination on clinical indicators of sexual behaviour among adolescent girls: the Ontario Grade 8 HPV Vaccine Cohort Study. *CMAJ*. 2015 Feb;187(2):E74–81.
17. Beer H, Hibbitts S, Brophy S, Rahman MA, Waller J, Paranjothy S. Does the HPV vaccination programme have implications for cervical screening programmes in the UK? *Vaccine*. 2014 Apr;32(16):1828–33.
18. Mather T, McCaffery K, Juraskova I. Does HPV vaccination affect women's attitudes to cervical cancer screening and safe sexual behaviour? *Vaccine*. 2012 May;30(21):3196–201.
19. Herweijer E, Feldman AL, Ploner A, Arnheim-Dahlström L, Uhnoo I, Netterlid E, et al. The Participation of HPV-Vaccinated Women in a National Cervical Screening Program: Population-Based Cohort Study. *Paci E, ed. PLoS One*. 2015 Jul;10(7):e0134185–e0134185.
20. Kreusch T, Wang J, Sparén P, Sundström K. Opportunistic HPV vaccination at age 16–23 and cervical screening attendance in Sweden: a national register-based cohort study. *BMJ Open*. 2018 Oct;8(10):e024477–e024477.
21. Palmer TJ, McFadden M, Pollock KGJ, Kavanagh K, Cuschieri K, Cruickshank M, et al. HPV immunisation and increased uptake of cervical screening in Scottish women; Observational study of routinely collected national data. *Br J Cancer*. 2016 Mar;114(5):576–81.
22. Budd AC, Brotherton JML, Gertig DM, Chau T, Drennan KT, Saville M. Cervical screening rates for women vaccinated against human papillomavirus. *Med J Aust*. 2014 Sep;201(5):279–82.

## Odziv stroke na dvome javnih osebnosti o učinkovitosti in varnosti cepljenja proti HPV

Zoran Simonović

*Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Prvomajska ulica 1, Maribor*

### Povzetek

Podobno kot velja za druga cepljenja, imajo mnogi pomisleke tudi o učinkovitosti in varnosti cepljenja proti HPV. Proticepilne kampanje lahko ogrozijo uspešnost izvajanja programa cepljenja in hitro privedejo do znatnega zmanjšanja precepljenosti. Poprava škode zahteva ustrezen in organiziran odgovor strokovnih ustanov s podporo laične javnosti in politike. Na zaupanje v cepljenje vplivajo tudi izjave javnih in znanih osebnosti. Negativne posledice takih izjav lahko omili hiter in ustrezen odziv stroke.

### Uvod

Po več kot enem desetletju uporabe cepiv proti okužbam s HPV, ko je že več kot 74 držav vključilo cepljenje proti HPV v svoje programe cepljenja, se tudi v populaciji kaže, da ta ukrep zmanjšuje pojav lezij, ki so povezane s HPV okužbami na individualni in kolektivni ravni (1). Varnost HPV-cepiv se podrobno spremlja že 15 let. Cepiva proti HPV so zelo varna (2). Kljub temu pa se že vse od začetka cepljenja proti HPV srečujemo z dvomi o učinkovitosti in varnosti teh cepiv, ki se pojavljajo predvsem na družbenih omrežjih in v medijih.

Na Irskem so po letu 2015 opazili, da se je delež cepljenih deklet močno zmanjšal. Iz 87 % v šolskem letu 2014/15 se je zmanjšal na 51 % v šolskem letu 2016/17 (3). Vzrok za to zmanjšanje gre pripisati krepitvi kampanje proti HPV-cepljenju na družabnih omrežjih ter na lokalnih radijskih postajah in na komercialni televiziji. Vzrok zanjo je bil dvom v varnost HPV-cepiva. Leta 2017 so irske ustanove za javno zdravje, urad za cepljenje in številne nevladne organizacije vzpostavile koalicijo »HPV vaccination alliance«, s katero so prek različnih komunikacijskih kanalov želeli povečati zaupanje v HPV-cepljenje. Obnovili so informacijsko gradivo za starše pred cepljenjem in osvežili spletne strani, pripravili so gradiva za šole, učitelje, zdravnike in lekarne, objavljali prispevke v vodilnih radijskih, televizijskih in tiskanih medijih, pripravili video vsebine in sporočila za družbena omrežja, številna izobraževanja za zdravstvene delavce ter delali tudi v manjših fokalnih skupinah za starše. Ob tem so imeli močno podporo najvišjega vrha zdravstvene politike, ki se je aktivno vključila v promocijo cepljenja (4). Prece-

pljenost se je že v naslednjem šolskem letu zvečala na 65 % (5).

### Predstavitev primerov

V začetku šolskega leta 2017 je v irski javnosti odmevala izjava pomembnega vladnega politika Finian McGratha, ki je v letu 2016, ko je bil še v opoziciji, javno pozival k umiku cepiva proti HPV. Kot član vlade je septembra 2017 podal izjavo za medije, da ne spreminja svojega nasprotovanja cepivu, ki je pač različno od mnenja ministra za zdravje Simona Harrisa. Na izjavo so se je takoj odzvali minister za zdravje in ostali ministri v vladi, ki so obsodili to izjavo. Vlada je podala izjavo, da v celoti podpira program cepljenja in poudarila, da so dokazi o varnosti cepiva zelo močni in da za zaskrbljenost v zvezi s HPV cepivom ni osnov. Javnozdravstvene ustanove so opozorile, kako nevarne in neodgovorne so take izjave politikov na pomembnih položajih. McGrath je naslednji dan nekoliko omilil svojo izjavo ter poudaril, da po pogovoru z ministrom za zdravje in strokovnjaki za cepljenje podpira vladno kampanjo za cepljenje, a da je potrebno varnost cepiv trajno zagotavljati in preverjati (6).

V Srbiji je v letošnjem letu odmeval odziv javnosti na pozive nekaterih posameznikov proti cepljenju proti ošpicam, mumpsu in rdečkam. 270 staršev na čelu z nekaj zdravniki pediatri je podalo kazensko ovadbo proti 43 osebam, ki so javno pozivale proti cepljenju otrok. Med prijavljenimi je bilo nekaj znanih javnih osebnosti (pevci, pisatelji, umetniki) in tudi zdravnikov. Prijavitelji so kazensko ovadbo podali, da bi zaustavili javno izražanje proticepilnih stališč, ki so brez znanstvene podlage in širijo neo-

snovan strah pred cepljenjem v družbi ter vodijo v padec zaupanja v cepljenje in nevarno zmanjšanje precepljenosti (7). Padec precepljenosti v Srbiji je botroval izbruhu ošpic, kjer so od oktobra 2017 do avgusta 2018 našli 5.707 zbolelih, umrlo pa je 15 oseb. Večina (94 %) zbolelih je bila necepljenih, nepopolno cepljenih ali pa cepilni status ni bil znan (8).

V Sloveniji pomembne javne osebe še niso nasprotovale cepljenju v večjem obsegu. Smo pa bili na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje (NIJZ) v aprilu 2018 opozorjeni na javno objavljen zapisnik seje predsedstva Skupnosti občin Slovenije, ki je bila oktobra 2017. V zapisniku so opozorili, da je potrebno pred morebitnem cepljenjem dečkov proti HPV »preveriti učinkovitost cepiva za fante, saj so se pri cepljenju deklet pojavili strokovno utemeljeni dvomi o zanesljivosti preventivnega cepljenja proti okužbam s HPV«. Epidemiološka služba NIJZ se je takoj odzvala na to izjavo in prosila za popravek na zapis s pripombo, da »znanstveno neutemeljene navedbe na spletnih straneh za javnost pomembnih deležnikov lahko predstavljajo znatno škodo javnemu zdravju«. Skupnost občin Slovenije je k objavljenemu zapisniku dodala naslednjo izjavo epidemiologa NIJZ: »Opozoriti bi želel na sporno navedbo v zapisu, kjer je navedeno, da "so se pri cepljenju deklet pojavili strokovno utemeljeni dvomi o zanesljivosti preventivnega cepljenja proti okužbam s HPV". Cepljenje proti HPV se je po 10-letnem obdobju vključenosti v programe cepljenja izkazalo kot zelo učinkovit ukrep za zmanjšanje tveganja predrakavih in rakavih sprememb anogenitalnega območja tako pri cepljenih osebah kot tudi z vidika kolektivne imunosti (v državah, kjer dosega velik delež cepljene populacije proti HPV). Dokazano je do 90 % zmanjšanje okužb z viskokorizničnimi genotipi virusa HPV, do 90 % manjše breme genitalnih bradavic, ter do 45 % oz. 85 % manjše breme nizko oz. visoko tveganih sprememb materničnega vratu. Cepljenje proti HPV se je potrdilo tudi kot varno – po 15 letnem spremljanju stroka ocenjuje, da ima cepivo proti HPV izvrsten varnostni profil. Strokovnjaki, tako domači kot tuji, ki se ukvarjamo s cepljenjem, nimamo dvomov o zanesljivosti preventivnega cepljenja proti okužbam s HPV«.

## Razprava

Dobro organizirane proticepilne kampanje, ki za širjenje svojih stališč zajamejo vse vrste medijskih kanalov, lahko zelo hitro privedejo do močnega zmanjšanja zaupanja ljudi v cepljenje in v manjšo

precepljenost. Poprava škode je običajno dolgotrajna. Potreben je obsežen odziv stroke, ki mora imeti finančno in tudi politično podporo. Na Danskem so po letu 2014 zaradi obsežnega širjenja informacij v medijih o domnevnih nevarnostih cepiva proti HPV zabeležili dramatično zmanjšanje precepljenosti z okoli 90 % na manj kot 40 % zgolj v obdobju enega šolskega leta. Po obsežni in dolgotrajni kampanji zdravstvenih ustanov za dvig zaupanja v cepivo v tiskanih medijih in na družbenih omrežjih se je delež cepljenih deklet šele v letu 2017 počasi približal tistemu pred letom 2014 (9).

Napore stroke lahko hitro zamajejo izjave pomembnih javnih osebnosti, ki jih je potrebno zato takoj demantirati. V opisanem primeru na Irskem po nepremišljenih izjavah vladnega politika zaradi takojšnjega odziva vlade in stroke niso zaznali posledic v zaupanju do cepljenja in uspehu kampanje za ponoven dvig deleža precepljenosti proti HPV.

Odziv je najuspešnejši, kadar se stroki pridružijo tudi nevladne organizacije in zainteresirana laična javnost.

## Kaj smo se naučili?

- pozen odziv stroke na obsežno proticepilno kampanjo lahko privede do zmanjšanja precepljenosti;
- hiter in ustrezen odziv stroke na znanstveno neutemeljene izjave javnih osebnosti v zvezi s cepljenjem lahko omili posledice, ki bi se lahko izrazile v zmanjšanem zaupanju v cepljenje.

## Literatura

1. Maver PJ, Poljak M. Progress in prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination in 2016: A literature review. *Vaccine* 2018; 36: 5416-23.
2. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 30 November-1 December 2016, *WER* 2017; 92: 13-20.
3. HSE. HPV vaccine uptake in Ireland: 2016/2017. [cited 2018 Sep 22]. Available from: <https://www.hpsc.ie/a-z/vaccinepreventable/vaccination/immunisationuptakestatistics/hpvimmunisationuptakestatistics/HPV%20Uptake%20Academic%20Year%202016%202017%20v1.1%2009012018.pdf>
4. HPV vaccination alliance. [cited 2018 Sep 22]. Available from: <http://www.hpvalliance.ie/>
5. World Health Organization. Upswing in HPV vaccination in Ireland. [cited 2018 Sep 22]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/countries/denmark/n>

[ews/news/2018/9/upswing-in-hpv-vaccination-in-ireland](https://www.irishtimes.com/news/2018/9/upswing-in-hpv-vaccination-in-ireland)

6. The Irish Times. Finian McGrath: what he said about the HPV vaccine and when. [cited 2018 Sep 22]. Available from: <https://www.irishtimes.com/news/politics/finian-mcgrath-what-he-said-about-the-hpv-vaccine-and-when-1.3210011>
7. Informer. Tužbe protiv 43 protivnika vacinacije. [cited 2018 Sep 22]. Available fom: <http://informer.rs/vesti/drustvo/368918/tuzbe-protiv-43-protivnika-vakcinacije-prijave-popili-karleusa-bobicka-volk-lekari-psiholozi-novinari>
8. Institut za javno zdravlje Srbije. Aktuelna epidemiološka situacija malih boginja (morbila) u Republici Srbiji. [cited 2018 Sep 22]. Available from: <http://www.batut.org.rs/index.php?content=1629>
9. World Health Organization. Denmark campaign rebuilds confidence in HPV vaccination. [cited 2018 Sep 22]. Available from: <http://www.who.int/features/2018/hpv-vaccination-denmark/en/>

## Mlade ženske: tveganje za predrakave spremembe materničnega vratu nizke in visoke stopnje ter obravnava teh sprememb

Špela Smrkolj, Nina Jančar, Biljana Milenkovska

Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

### Povzetek

V večini evropskih držav se presejanje za raka materničnega vratu (RMV) prične med 25. in 30. letom starosti žensk. V Sloveniji pa se presejanje RMV v Državnem programu ZORA prične že pri 20. letu starosti žensk. V starosti 20–25 let je v Sloveniji s človeškimi papilomavirusi (HPV) v vsakem trenutku okuženih okoli 25 % vseh deklet, nato se s starostjo prevalenca okužb manjša. Cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) so spremembe na materničnem vratu, ki nastanejo kot posledica okužbe s HPV. Te spremembe so najpogostejše pri ženskah v rodnem obdobju in v nekaterih primerih vodijo v razvoj invazivnega raka materničnega vratu. Zaradi organiziranega presejanja se večja 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 CIN prinaša v populacijo slovenskih žensk v rodni dobi.

**Ključne besede:** mlade ženske, predrakave spremembe materničnega vratu, prekomerno zdravljenje

### Uvod

V Sloveniji imamo organizirani populacijski presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu (DP ZORA) že od leta 2003 (1–3). Po priporočilu Sveta Evropske zveze naj se presejanje z brisom materničnega vratu (BMV) ne bi začelo pred 20. letom starosti ženske in ne kasneje kot po 30. letu (4), ponavljajo pa naj ga na 3 do 5 let do 60. ali 65. leta starosti (5). V večini evropskih držav se presejanje prične med 25. in 30. letom starosti žensk (4,5). V Sloveniji pa se presejanje za raka materničnega vratu (RMV) prične že pri 20 let starih ženskah (6). Pri sumu na bolezenske spremembe materničnega vratu odpravimo BMV ali opravimo druge diagnostične postopke ne glede na starost ženske. Tudi mladostnice, ki ne potrebujejo BMV, morajo biti deležne kakovostne preventivne oskrbe, tako glede ugotavljanja nevarnostnih dejavnikov za RMV, kot tudi glede kontracepcije in svetovanja o preprečevanju, odkrivanju in zdravljenju spolno prenosljivih okužb (6).

### Pregledanost ciljne populacije po starostih v DP ZORA

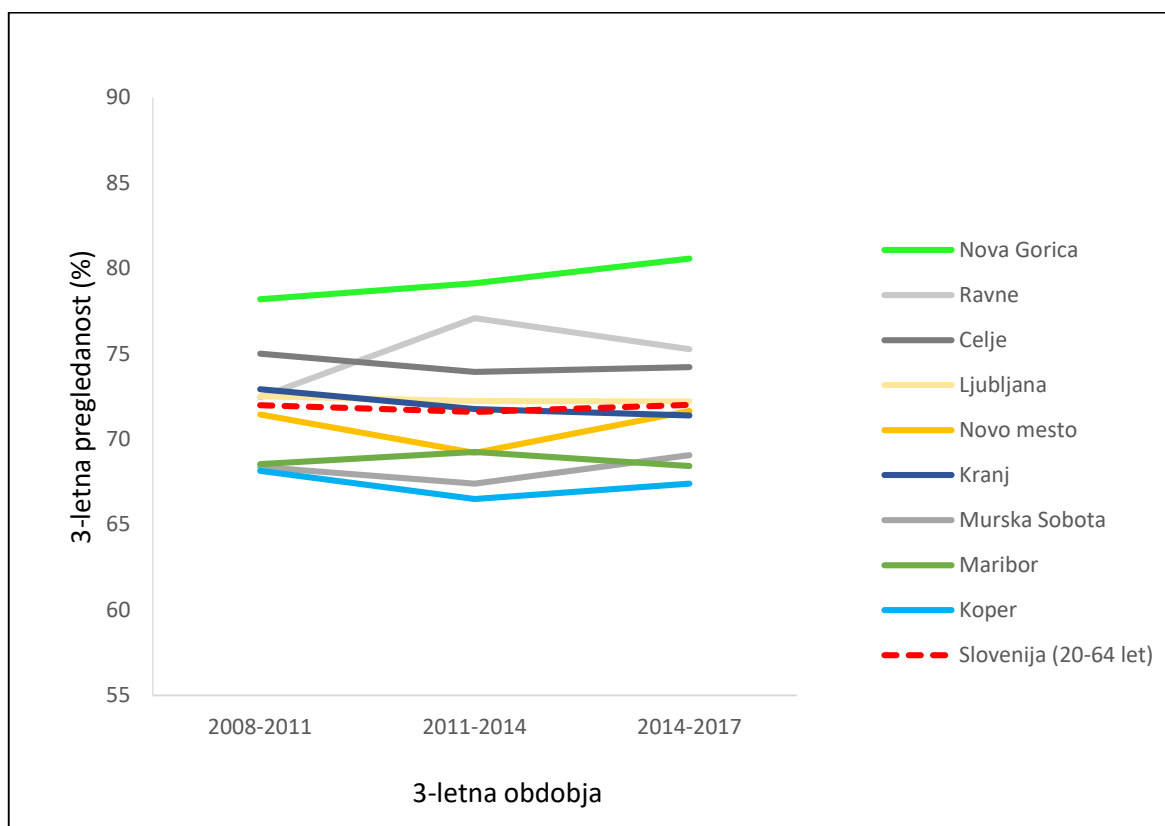
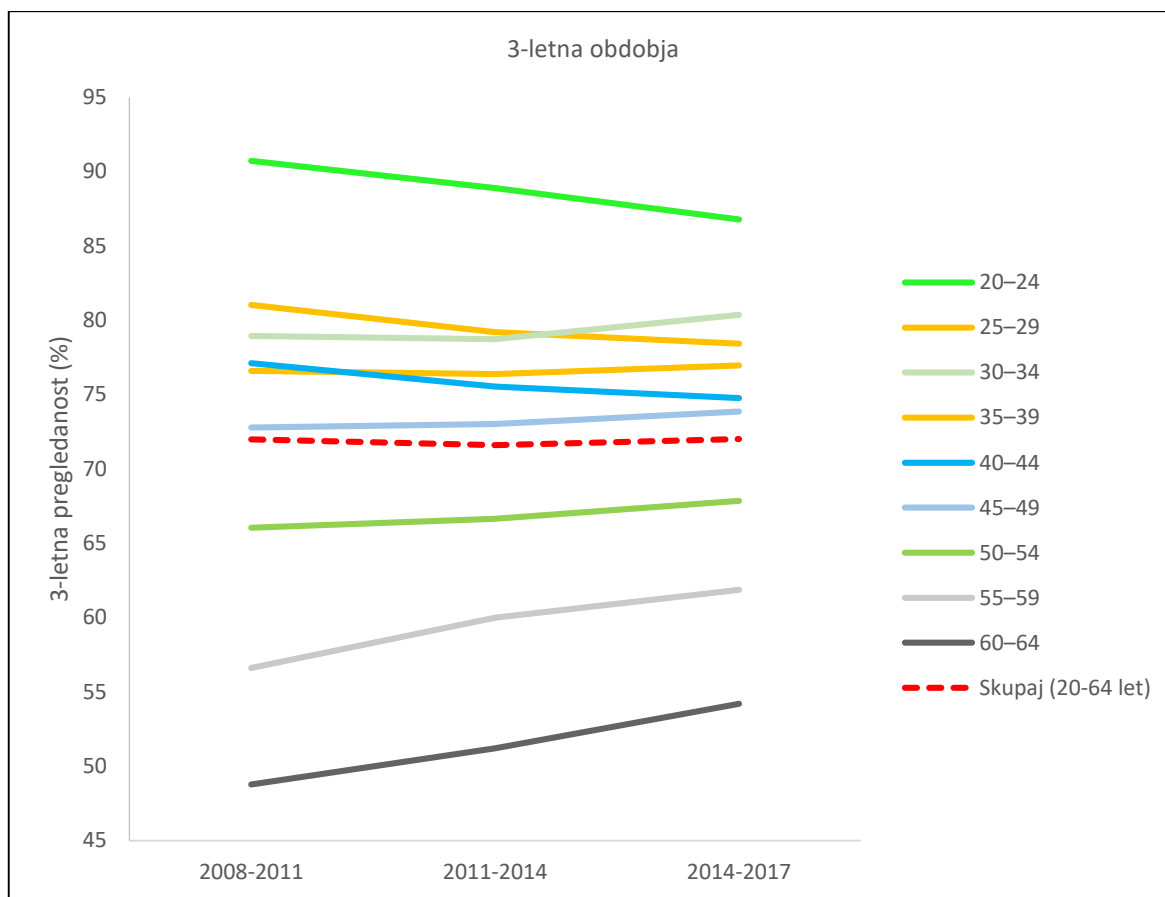
Slovenske ženske so program ZORA dobro sprejele

in več kot 70 % se jih redno udeležuje presejalnih pregledov. Po vzpostavitvi DP ZORA se je incidenca RMV skoraj prepolovila – to je tudi v evropskem merilu odličen uspeh (1–3). Za učinkovito odkrivanje predrakavih sprememb in RMV je nujno, da se ženske redno udeležujejo presejalnih pregledov. V zadnjih petih letih je bilo v Sloveniji v okviru DP ZORA pregledanih nekaj čez 80 % vseh žensk v ciljni skupini, kar nas glede pregledanosti uvršča v sam evropski vrh (1,7).

Pregledanost presega ciljne vrednosti v starostni skupini žensk od 20 do 30 let, ne dosega pa ciljne vrednosti v starostni skupini žensk od 50 do 64 let. Razveseljivo pa je, da se v tej starostni skupini pregledanost počasi povečuje (Slika 1) (7).

### Okužba s človeškimi papilomavirusi v različnih starostnih skupinah žensk

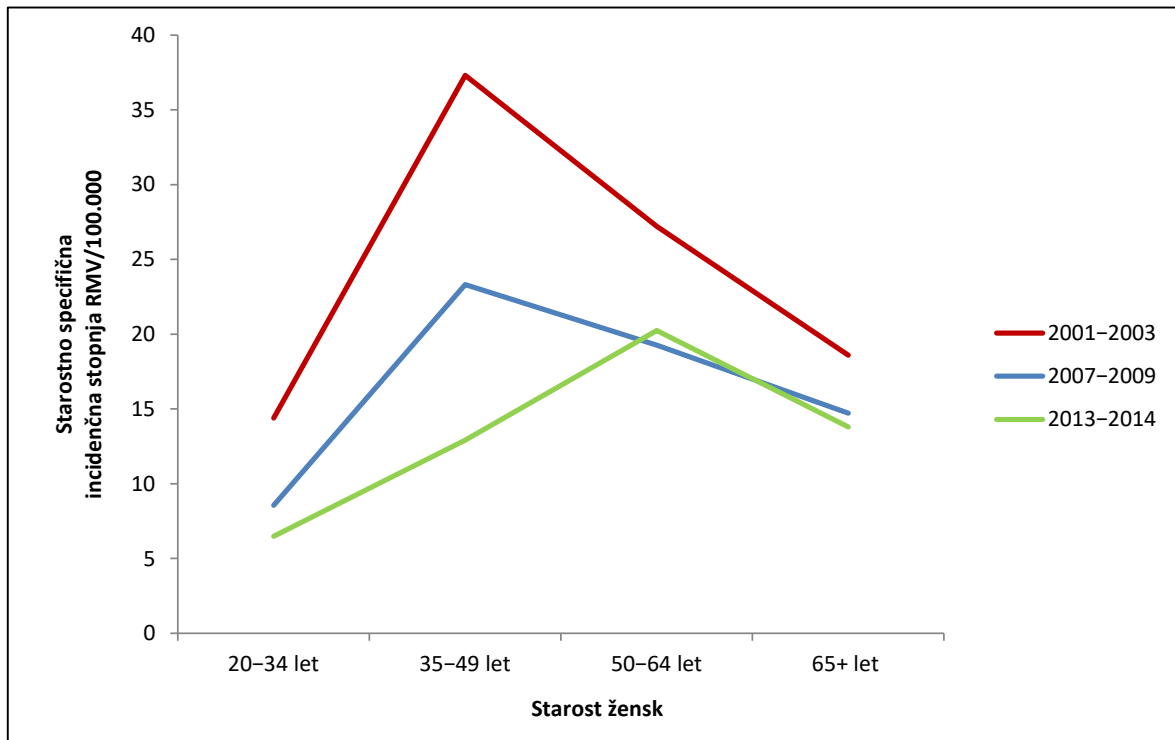
Znano je, da je za nastanek predrakavih sprememb materničnega vratu in RMV potrebna dolgotrajna okužba z visokotveganimi genotipi človeških papilomavirusov (HPV). Okužba s HPV je v populaciji zelo pogosta. Vsaj enkrat v življenju se z visokotveganimi HPV okuži večina spolno aktivnih moških in žensk, večina se okuži v enem do dveh letih po začetku



**Slika 1.** Triletna pregledanost ciljne populacije (%) po starosti v treh triletnih obdobjih (1. julij 2008-30. junij 2011, 1. julij 2011-30. junij 2014, 1. julij 2014-30. junij 2017) (7).

spolnih odnosov (8, 9). V starosti 20–25 let je v Sloveniji v vsakem trenutku okuženih okoli 25 % vseh deklet, nato se s starostjo prevalenca okužb s HPV

manjša, večja pa se incidenca predrakavih sprememb in RMV (Slika 2) (7–9).



**Slika 2.** Starostno specifična incidenčna stopnja raka materničnega vratu (RMV) na 100.000 prebivalk Slovenije za tri obdobja glede na datum diagnoze (2001–2003, 2007–2009 in 2014–2014) (7).

Večina okužb pri ženskah izzveni v enem do dveh letih (več kot 90 %), le redke okužbe vztrajajo in sčasoma postanejo nevarne za razvoj predrakavih sprememb in kasneje RMV. Od okužbe s HPV do razvoja RMV mine v povprečju 10–15 let (8, 9). Postopen in počasen nastanek RMV nam omogoča različne načine preprečevanja RMV: zdrav življenjski slog, vključno z zdravo in varno spolnostjo, cepljenje proti okužbi s HPV in zgodnje odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb in RMV v okviru organiziranih populacijskih presejalnih programov (Slika 3) (7). Cepljenje je zelo učinkovito in varno, prepreči lahko kar 70–90 % vseh RMV ter predrakavih sprememb materničnega vratu visoke stopnje. Ker pa tudi cepljene ženske lahko zbolijo zaradi okužbe z genotipi HPV, ki jih cepivo ne pokriva, se morajo presejalnih pregledov udeleževati tudi cepljene ženske (2, 3, 7).

### **Predrakave spremembe materničnega vratu pri mladih ženskah in njihova obravnava**

Cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) so spremembe na materničnem vratu, ki nastanejo kot posledica okužbe s HPV (8, 9). Te spremembe se najpogosteje pojavijo pri ženskah v rodnem obdobju

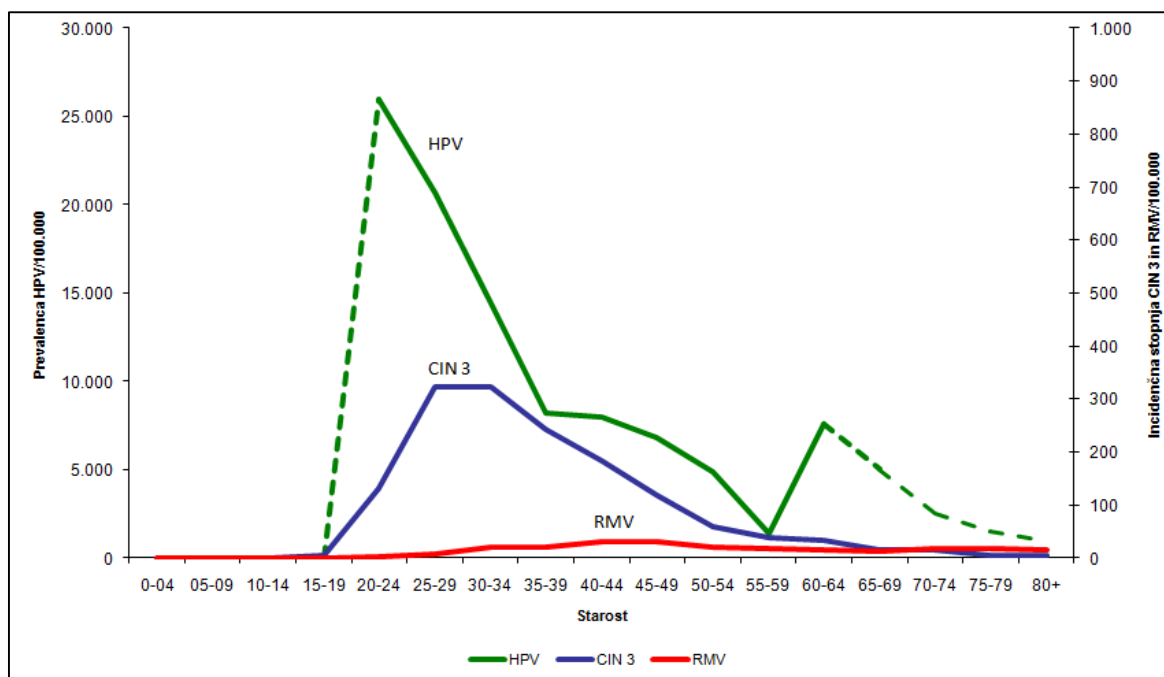
in v nekaterih primerih vodijo v RMV. Letno po podatkih Registra raka RS odkrijemo v Sloveniji okoli 1.000 primerov CIN3 (1092 primerov leta 2016) (1).

Poznamo več stopenj predrakavih sprememb:

- CIN1/PIL nizke stopnje (PIL-NS) – spremembe celic so blage;
- CIN2/PIL visoke stopnje (PIL-VS) – spremembe celic so zmerne;
- CIN3/PIL visoke stopnje (PIL-VS) – spremembe celic so hude;
- AIS – spremembe celic so hude, spremenjene so žlezne celice (8,9).

Obravnava žensk s predrakavimi spremembami je različna glede na stopnjo sprememb:

- Predrakave spremembe nizke stopnje PIL-NS (CIN1) v večini primerov spontano izzvenijo brez zdravljenja v enem do dveh letih, zato se teh sprememb praviloma ne zdravi. Priporočen je kontrolni pregled s triažnim testom HPV. Zdravljenje je priporočeno le, če spremembe PIL-NS vztrajajo ali napredujejo v PIL-VS.



**Slika 3.** Prevalenca okužbe z vsaj enim od visokotveganih HPV in incidenca CIN3 in RMV v Sloveniji, po starostnih skupinah žensk (7).

- Predrakave spremembe visoke stopnje PIL-VS (CIN2 in CIN3) ter AIS se praviloma zdravi. Pri veliki večini teh sprememb je z enostavnim operativnim postopkom možno spremenjeno tkivo v celoti odstraniti, pri čemer se kakovost življenja ženske in pričakovano trajanje življenja ne spremenita, po zdravljenju ženska lahko zanosi, vendar skrajšani maternični vrat lahko poveča tveganje prezgodnjega poroda. Zgodnja diagnoza predrakavih sprememb, dokler so omejene na epitel, omogoča zgodnje zdravljenje ter popolno ozdravitev (10–13).

Po navodilih Smernic za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, ženske s ploščatoceličnimi ali skvamoznimi intraepitelijskimi lezijami visoke stopnje (PIL-VS; CIN2. 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 (5, 6, 18).

#### Pojavljanje RMV v različnih starostnih skupinah žensk

V zadnjih letih v Sloveniji za RMV zbolijo okoli 120 žensk (7). Za rakom materničnega vratu zbolijo v Sloveniji pomembno manj žensk kot ob uvedbi presejalnega programa leta 2003, v zadnjih letih zboleva-

jo predvsem starejše ženske. Vrh pojavljanja tega raka se je premaknil v starostno skupino žensk starih 50 let in več, to je v obdobje, ko je pregledanost žensk v programu ZORA premajhna (Slika 2) (7).

#### Možne posledice posegov na materničnem vratu pri mladih ženskah

Posegi na materničnem vratu imajo lahko posledice za potek nosečnosti, kar je še posebej pomembno pri ženskah, ki pred posegom še niso rodile. Možni zapleti so spontani splav, prezgodnji porod in nizka porodna teža (6, 11, 18, 19).

V tuji in domači literaturi je že bilo objavljeno, da je po ekscizijskih posegih na materničnem vratu tveganje za prezgodnji porod večje (10-13,18). V Sloveniji je okoli 6 % prezgodnjih porodov. Ti so najpomembnejši dejavnik neonatalne zbolelosti in umrljivosti. Prezgodaj rojeni otroci imajo lahko trajne posledice, še zlasti na centralnem živčnem sistemu in dihalih (19). Nižja kot je gestacijska starost novorojenčka, večje je tveganje perinatalne zbolelosti in umrljivosti (19). 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 podraži.

Z namenom ugotoviti, kakšno je tveganje za prezgodnji porod po konizaciji v Sloveniji, je bila v letu



2015 narejena analiza vseh porodov enojčkov v obdobju 2003–2012. Iz analize so bili izključeni vsi iatrogeno povzročeni prezgodnji porodi in carski rezi. 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 analiziranem obdobju 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 te raziskave potrjujejo, da je po konizaciji večje tveganje prezgodnjih porodov (OR od 2,6 do 4,8). Tveganje je povečano za vse prezgodnje porode in vse oblike konizacije. Povečano tveganje prezgodnjih porodov ostaja tudi po novih, manj invazivnih načinih konizacije, vendar je za polovico manjše, kot po klasični konizaciji (18).

### **Problem prekomernega zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu v Sloveniji**

V Sloveniji po priporočilih DP ZORA povabimo ženske na prvi odvzem BMV, ko te dopolnijo dvajset let (2). V ginekoloških ambulantah pa pogosto obravnavamo mladostnice, ki še niso dopolnile dvajset let, imajo pa že redne spolne odnose ter jim ginekologi odvzamejo prvi BMV že pred priporočeno starostjo 20 let. Ker je okužba s HPV v tej starostni dobi žensk pogosta, jih zaradi ponavljajočih patoloških sprememb materničnega vratu začnemo (pre)zgodaj zdraviti (18, 20, 21). Zdravljenje se izkaže pogosto za prekomerno, indikacija za operativni poseg na materničnem vratu se mnogokrat ne ujema s končno histološko diagnozo izrezanega tkiva materničnega vratu. Zato smo leta 2018 na Ginekološki kliniki opravili raziskavo, s katero smo želeli ugotoviti, ali se indikacija za operativni poseg na materničnem vratu ujema s končno histološko diagnozo izrezanega tkiva, in ali je bila metoda zdravljenja ustrezna.

Iz računalniške baze podatkov patohistološkega laboratorija Ginekološke klinike UKC Ljubljana smo zbrali podatke o ekscizijskih posegih na materničnem vratu, ki so bili v tem laboratoriju pregledani od 1. januarja 2014 do 31. decembra 2015. S pomočjo bolnišničnega informacijskega sistema Hipokrat smo nato poiskali podatke o starosti žensk, indikaciji za poseg, histološki diagnozi izrezanega tkiva in morebitne podatke o porodih in splavih žensk. V našo raziskavo je bilo vključenih 1.268 bolnic. V študijskem obdobju je bilo 10 % konizacij, ostali posegi so bili napotni z električno zanko (LLETZ). Pov-

prečna starost žensk, ki so bile vključene v našo raziskavo, je bila  $38,7 \pm 11,3$  let. Najmlajše bolnice so bile stare 20 let, najstarejša pa 77 let. Bolnice brez napotne histološke diagnoze so bile statistično značilno starejše od tistih z diagnozo CIN2 in CIN3. Bolnice z diagnozo RMV so bile tudi statistično značilno starejše od tistih s CIN2. Bolnice brez displazije v napotni diagnozi so bile statistično značilno starejše od tistih z diagnozo CIN2 in CIN3.

Pri 16,4 % bolnic brez histološke diagnoze pred posegom je so bile spremembe v izrezanem tkivu opredeljene kot CIN2 in pri 51,7 % CIN3, pri 2,5 % pa celo kot RMV. 30 % teh bolnic smo zdravili preveč agresivno, saj v končnem histološkem izvidu ni bilo displazije ali PIL-NS, CIN1.

Od žensk, ki so imele pred posegom histološko diagnozo CIN1, jih je bilo kar 66,7 % zdravljenih preveč agresivno. Pri napotni diagnozi CIN2 je bilo 30,5 % bolnic prekomerno zdravljenih. Pri napotni diagnozi CIN3 smo v končni diagnozi pri 4,2 % bolnicah ugotovili RMV, pri 12,2 % je bil konus brez displazije, pri 4 % je bila diagnoza CIN1. Pri 70,9 % žensk je bila končna diagnoza CIN3, skladno z napotno diagnozo. V Tabeli 1 je prikazano ujemanje histološke diagnoze pred posegom s končno diagnozo izrezanega tkiva ob posegu, v Tabeli 2 pa histološka diagnoza CIN2 ali več in manj kot CIN2 glede na rodnost vključenih žensk.

Z opisano raziskavo smo ugotovili, da se pri mladih ženskah za zdravljenje odločamo v večini primerov pravilno, na podlagi predhodne histološke diagnoze. Pri starejših ženskah, ki so že rodile, se občasno odločimo za način, ko v enem posegu postavimo diagnozo in hkrati pozdravimo bolezen. To je sprejemljivo, saj so v večini primerov že zaključile z rojevanjem. Pri napotni diagnozi PIL-NS ali CIN1 smo 66,7 % žensk zdravili preveč agresivno, saj v izrezanem tkivu ni bilo bolezenskih sprememb ali so bile le-te blage stopnje (PIL-NS, CIN1). Pri mladih ženskah moramo biti še posebej previdni, da se izognemo posledicam, ki jih lahko imajo ekscizijski posegi na MV za njihovo reproduktivno zdravje, ki se največkrat kažejo s prezgodnjim porodom. V kolikor je napotna diagnoza PIL-VS, CIN3, pa moramo opraviti ustrezno zdravljenje, saj smo z našo raziskavo ugotovili, da se napotna diagnoza pri 71 % sklada s končno diagnozo, pri 4 % pa pri napotni diagnozi CIN3 najdemo celo RMV. S pravilno izbiro ustreznega načina zdravljenja pri bolnicah s predrakavimi spremembami MV se lahko izognemo škodljivim

posledicam, hkrati pa uspešno preprečimo razvoj RMV.

**Tabela 1.** Ujemanje histološke diagnoze pred posegom s končno diagnozo izrezanega tkiva ob posegu v raziskavi na Ginekološki kliniki leta 2018 (22).

Napotna histološka diagnoza		Histološka diagnoza ob posegu					
		Brez displazije	CIN1	CIN2	CIN3	RMV	VSE
Brez histološke diagnoze	Število	109	35	80	253	12	489
	% na vrstico	22,3	7,2	16,4	51,7	2,5	100,0
RMV	Število	2	0	1	0	13	16
	% na vrstico	12,5	0,0	6,3	0,0	81,3	100,0
Drugo	Število	5	1	0	0	0	6
	% na vrstico	83,3	16,7	0,0	0,0	0,0	100,0
Brez displazije	Število	19	8	7	19	0	53
	% na vrstico	35,8	15,1	13,2	35,8	0,0	100,0
CIN1	Število	26	18	16	6	0	66
	% na vrstico	39,4	27,3	24,2	9,1	0,0	100,0
CIN2	Število	51	21	81	81	2	236
	% na vrstico	21,6	8,9	34,3	34,3	0,8	100,0
CIN3	Število	49	16	35	285	17	402
	% na vrstico	12,2	4,0	8,7	70,9	4,2	100,0
VSE	Število	261	99	220	644	44	1268
	% na vrstico	20,6	7,8	17,4	50,8	3,5	100,0

**Tabela 2.** Histološka diagnoza CIN2 ali več in manj kot CIN2 glede na rodnost vključenih žensk v raziskavi na Ginekološki kliniki leta 2018 (22).

			Ni podatka	Nulipara	Že rodila	VSE
Histološka diagnoza ob posegu	CIN2 ali več	Število	337	168	403	908
		% na stolpec	65,2	78,1	75,2	71,6
	Manj kot CIN2	Število	180	47	133	360
		% na stolpec	34,8	21,9	24,8	28,4
Vse diagnoze		Število	517	215	536	1268
		% na stolpec	100,0	100,0	100,0	100,0

## Zaključki

RMV je eden redkih rakov, ki ga znamo uspešno preprečevati z dvema izjemno učinkovitima javnozdravstvenima pristopoma: cepljenje proti povzročitelju (okužbi s HPV) in zgodnje odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb MV v okviru državnega presejalnega programa ZORA. 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. S pravilnim ukrepanjem preprečimo razvoj invazivnega RMV in se hkrati izognemo nepotrebni in prekomernemu zdravljenju mladih bolnic ter posledicam za njihovo reproduktivno zdravje.

## Literatura

1. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. [cited 2018 May 3]. Available from: [www.slora..](http://www.slora..)
2. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M. Presejanje za raka materničnega vratu v Sloveniji in državni program ZORA. *Radiol Oncol* 2006; 40, Suppl. 1: S143–S148.
3. Primic Žakelj M, Uršič Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U, editors. Navodila ginekologom za delo v programu ZORA. Posodobitev 2011: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
4. Priporočila Sveta z dne 2. Decembra 2003 o presejalnih pregledih za odkrivanje raka (2003/878/EC), 327 (2003).
5. 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.
6. Uršič Vrščaj M, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
7. DP ZORA v slikah 2018. [cited 2018 Nov 10]. Available from: [https://zora.onko-i.si/fileadmin/user\\_upload/dokumenti/lzjava\\_za\\_javnost/2018\\_DP\\_ZORA\\_v\\_slikah.pdf](https://zora.onko-i.si/fileadmin/user_upload/dokumenti/lzjava_za_javnost/2018_DP_ZORA_v_slikah.pdf)
8. Grizzle WE, Srivastava S, Manne U. The biology of incipient, pre-invasive or intraepithelial neoplasia. *Cancer Biomark* 2011;9:21–39.
9. Jančar N, Vrtačnik Bokal E. Predrakave spremembe materničnega vratu. *Med Razgl* 2010;49: 275–284.
10. Guzej Z, Lovšin B. Vpliv zdravljenja cervikalne intraepitelijske neoplazije na trajanje poznejše nosečnosti in pogostost prezgodnjega poroda v SLO - rezultati raziskave za obdobje 2003–2004. *Onkologija* 2007;11:63–5.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Choi MC, Jung SG, Park H, Lee SY, Lee C, Hwang YY, Kim SJ. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes. *Lasers Surg Med* 2013;45:564–72.
15. Pierce JG Jr, Bright S. Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013;40:731–57.
16. Jančar N, Rakar S, Poljak M, Fujs K, Kocjan BJ, Vrtačnik-Bokal E. Efficiency of three surgical procedures in eliminating high-risk human papillomavirus infection in women with precancerous cervical lesions. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27:239–42.
17. Takač I, Arko D, Gorišek B, Kodrič T. Loop diathermy conization of the uterine cervix. *Gynaecol Perinatol* 1996;5:133–6.
18. Jančar N, Mihevc Ponikvar N, Tomšič S. Tveganje prezgodnjega poroda po konizaciji: pregled literature in slovenski rezultati. V: Zbornik predavanj, 6. izobraževalni dan programa ZORA. Brdo pri Kranju, 6. november 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2015.
19. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health* 2014;128:399–403.
20. Kuroki LM, Bergeron LM, Gao F, Thaker PH, Massad LS. See-and-Treat Loop Electrosurgical Excision Procedure for High-Grade Cervical Cytology: Are We Overtreating? *J Low Genit Tract Dis* 2016 Jul;20(3):247–51.
21. Al-Kalbani M, Price J, Thompson G, Ahmad S, Nagar H. Does Cervical Screening in Young Women Aged 20-25 Years Lead to Unnecessary and Harmful Interventions? *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(15):6557–9.
22. Pechkova B. Operativni posegi zaradi predrakavih sprememb materničnega vratu - ujetanje indikacije za poseg s histološkim izvidom izrezanega tkiva. Specialistična naloga. Ljubljana: 2018.

## Prekomerno zdravljenje mlade bolnice s PIL-NS

### Predstavitev primera

Margareta Strojan Fležar<sup>1</sup>, Špela Smrkolj<sup>2</sup>, Alenka Repše Fokter<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, Ljubljana

<sup>2</sup>Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana

<sup>3</sup>Oddelek za patologijo in citologijo, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, Celje

#### Povzetek

PIL-NS, še posebno pri zelo mladih ženskah, praviloma spremljamo, saj imamo z določanjem visoko tvegani HPV v času sledenja na voljo dovolj občutljiv test za prepoznavanje vztrajajoče HPV okužbe in s tem večjega tveganja napredovanja v PIL-VS. Pri zdravljenju PIL-NS je prva izbira uporaba destruktivnih metod – predvsem laserske vaporizacije.

V prispevku je prikazan primer prekomernega zdravljenja mlade bolnice s PIL-NS.

**Ključne besede:** mlada bolnica, PIL-NS, prekomerno zdravljenje

#### Uvod

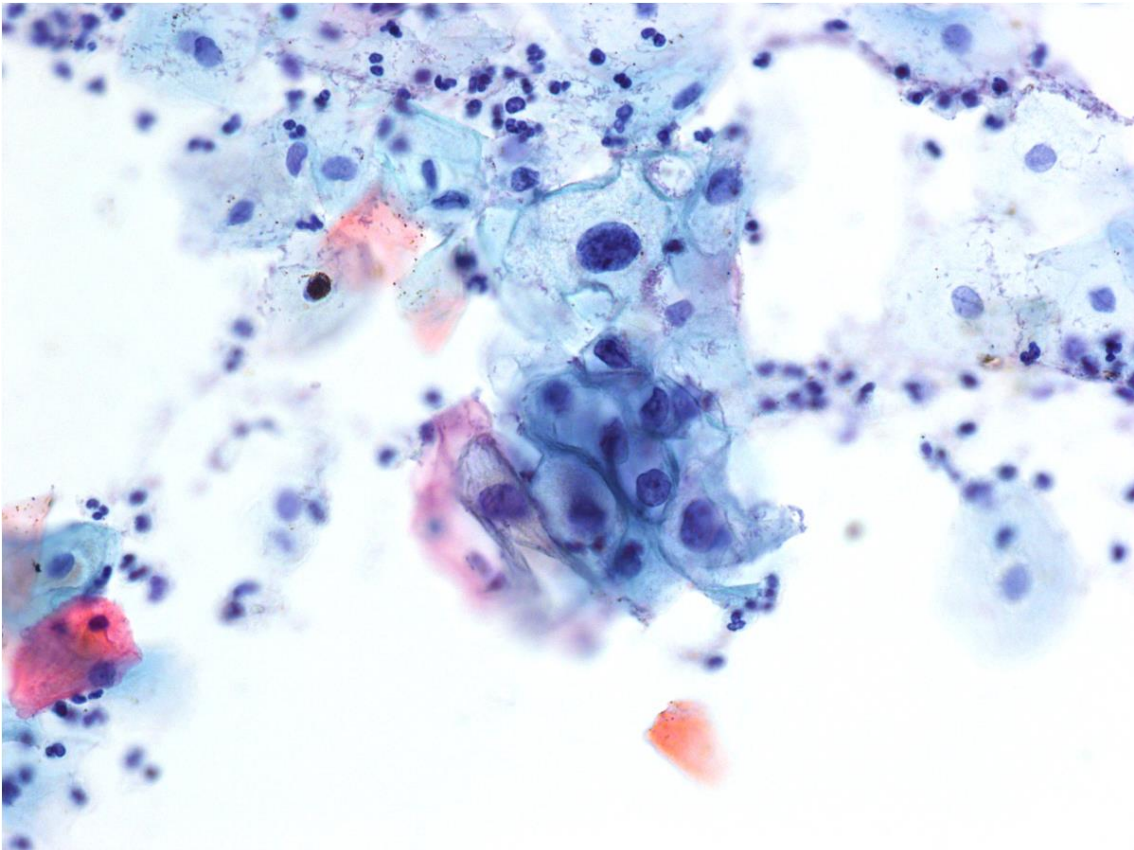
Glavni namen državnega presejalnega programa ZORA je zmanjšati zbolewnosti in umiranje zaradi raka materničnega vratu (RMV). Presejalni test je bris materničnega vratu (BMV), v katerem s citopatološko preiskavo iščemo morebitne spremenjene celice pri ženskah med 20. in 64. letom. Sprejemljivo je je manjše BMV tudi ženskam izven opredeljenega starostnega razpona, vendar ne kot presejanje, pač pa za razjasnitev kliničnih težav (1, 2). Če v BMV odkrijemo atipične celice, je predvidena dodatna obravnavna, ki je odvisna od stopnje bolezenskih sprememb. Mlajše ženske, ki so spolno aktivne, so v velikem deležu okužene s človeškimi papilomavirusi (angl. human papilloma virus, HPV), ki lahko (ne pa nujno) povzročijo značilne citopatološke spremembe v celicah ploščatega epitela zaradi produktivne okužbe. Spremembe so vidne kot koilocitoza. Ob tem je različno izražena citološka atipija velikih celic, ki jo ocenimo kot ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS) (3-5). Če odkrijemo, da ima ženska PIL-NS ali genitalne bradavice, jih zdravimo z uničevanjem sprememb z laserjem ali krioterapijo (6-12). Opisane spremembe v več kot 90 % primerov spontano izginejo, ko izzvni okužba s HPV, običajno čez 6 do 12 mesecev. Zato PIL-NS praviloma ne zdravimo takoj, temveč samo, če bolezenske spremembe vztrajajo, saj le-te pogosto izzvenijo same, brez zdravljenja. Zdravljenje je v primeru vztrajajočih sprememb praviloma z izrezanjem dela materničnega vratu, kar je sicer zelo učinkovito in po njem

ženska lahko zanosi, vendar skrajša maternični vrat, kar lahko poveča tveganje prezgodnjega poroda (13-18).

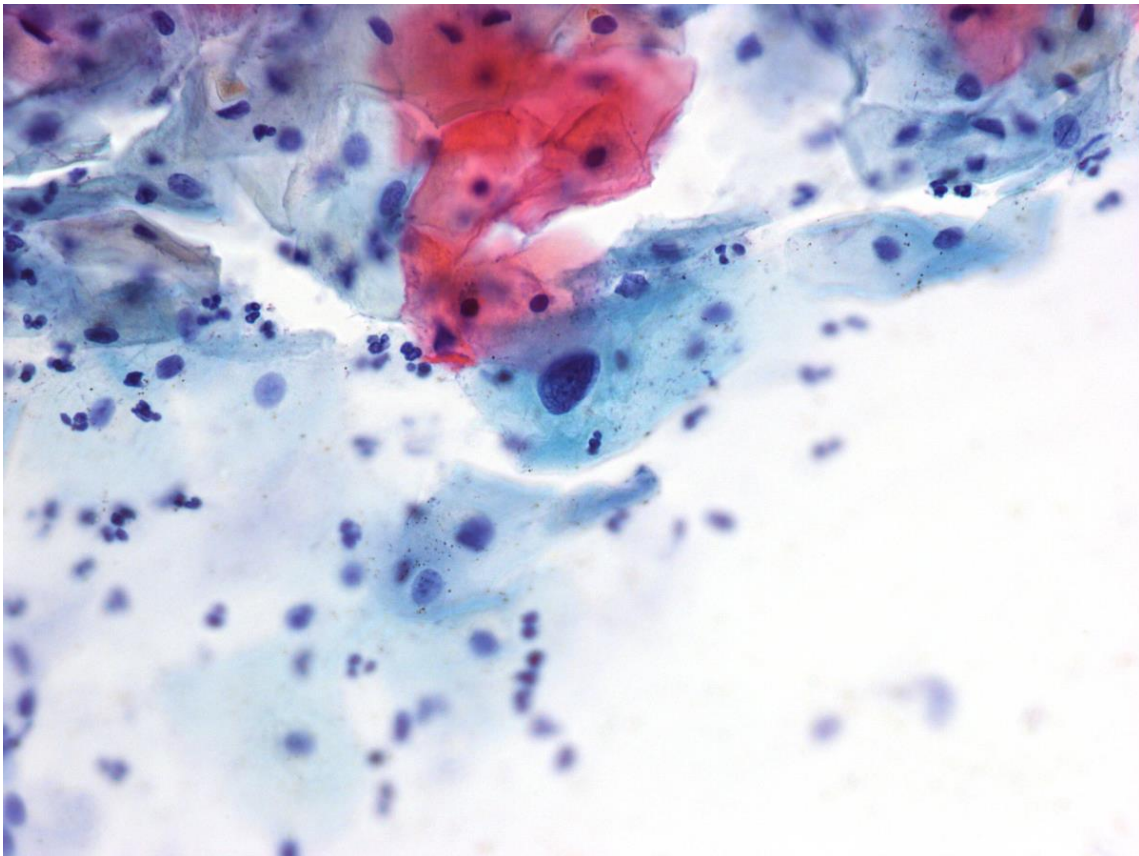
V nadaljevanju prikazujemo primer prekomernega zdravljenja mlade bolnice s PIL-NS.

#### Prikaz primera

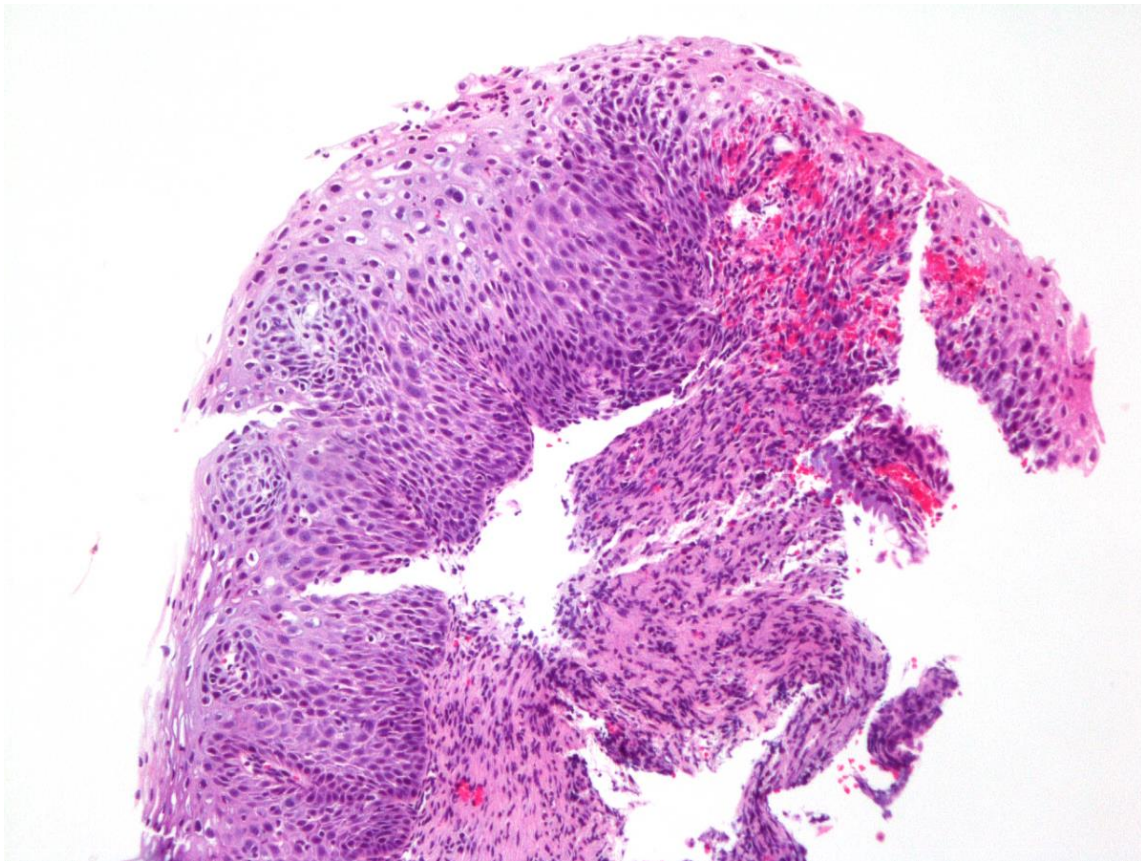
Mladi ženski so prvič odvzeli BMV v starosti 19 let in 9 mesecev, citopatološki pregled ni pokazal nobenih bolezenskih sprememb in je bil ocenjen kot normalen/negativen. V naslednjem BMV, ki je bil odvzet v starosti 21 let in 3 mesece, so odkrili spremenjene celice, citomorfološka slika je ustrezala PIL-NS (slika 1). Po Smernicah za obravnavo bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu je v teh primerih predviden ponoven odvzem BMV čez 6 mesecev; pri tej bolnici je bil odvzet čez 10 mesecev, ko je bila stara 22 let in 2 meseca. S citopatološkim pregledom so odkrili spremenjene celice, ki niso več dosegle merila za PIL-NS, zato je bila citopatološka ocena atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N) (slika 2). Čez dober mesec so pri bolnici opravili kolposkopijo in odščip sprememb na porciji materničnega vratu, sledila je histopatološka preiskava, pri kateri so spremembe v tkivu ocenili kot PIL-NS/CIN1 (cervikalna intraepitelijska neoplazija stopnje 1) (slika 3). Štiri mesece kasneje so izvedli konizacijo z električno zanko (ang. large loop excision of transformation zone, LLETZ) in tkivo poslali v histopatološko preiskavo. Makroskopsko je izrez porcije meril na bazi 18 x 19 mm, višina konusa je bila do 5 mm.



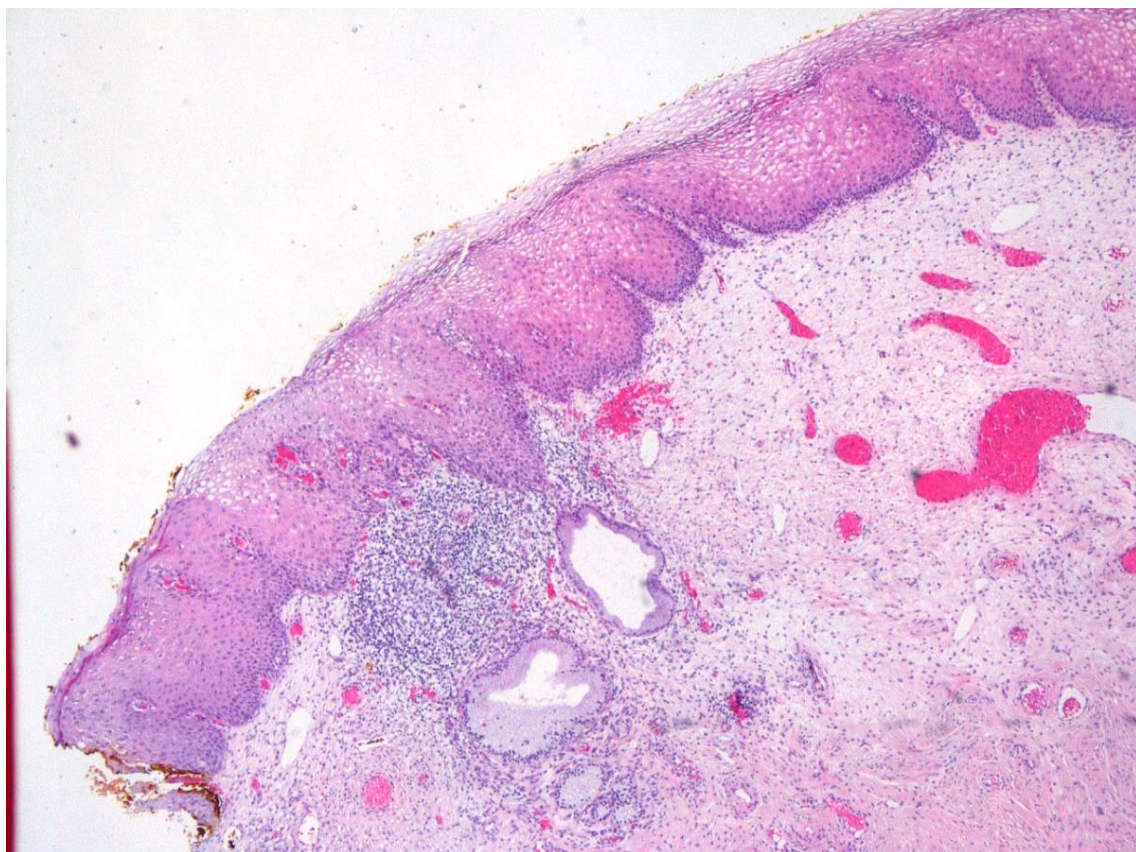
**Slika 1.** Skupek celic, ki citomorfološko ustrezajo ploščatocelični intraepitelijski leziji nizke stopnje (PIL-NS) – v prvem brisu materničnega vratu (x400, barvanje Papanicolaou).



**Slika 2.** Atipična ploščata celica, neopredeljena (APC-N), ki ne izpolnjuje prepričljivo kriterijev za PIL-NS (x400, Papanicolaou).



**Slika 3.** Ploščatocelična intraepitelijska lezija (PIL-NS) / cervikalna intraepitelijska neoplazija stopnje 1 (CIN1), v odščipu porcije materničnega vratu (x10, barvanje hematoksilin-eozin).



**Slika 4.** Ploščatocelična intraepitelijska lezija (PIL-NS) / cervikalna intraepitelijska neoplazija stopnje 1 (CIN1) sega v endocervikalni ekscizijski rob v vzorcu konizacije (LLETZ) materničnega vratu (x10, barvanje hematoksilin-eozin).

Svetlobnomikroskopski pregled je potrdil PIL-NS/CIN1, lezija pa je segala v endocervikalni (termični) ekscizijski rob in ni bila izrezana v celoti (slika 4).

Šest mesecev po posegu pri bolnici v Registru ZORA še ni registriranih novih BMV, triažnega testa HPV ali morebitne tkivne biopsije.

### Razprava

Rak materničnega vratu (RMV) je eden redkih rakov, ki ga znamo uspešno preprečevati z dvema izjemno učinkovitima javnozdravstvenima pristopoma: cepljenjem proti povzročitelju - okužbi s HPV in zgodnjim odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb materničnega vratu v okviru državnega presejalnega programa ZORA. Nepravočasno odkritje in neustrezno zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu sta ena izmed pomembnih dejavnikov razvoja invazivnega RMV (6, 10, 12). Po drugi strani pa se večina sprememb spontano pozdravi tudi brez ukrepanja. Zato je zelo pomembna pravilna odločitev, ki je včasih individualna in prilagojena posamezni bolnici. S pravilnim ukrepanjem preprečimo razvoj invazivnega RMV in se hkrati izognemo nepotrebnemu in prekomernemu zdravljenju mladih bolnic ter posledicam za njihovo reproduktivno zdravje (13, 16-18).

### Kaj smo se naučili?

1. Zdravimo samo ženske z vztrajajočo PIL-NS in ženske z napredovanjem v PIL-VS, pri čemer triažni test HPV najbolje odkrije najpomembnejši dejavnik tveganja – vztrajajočo okužbo s HPV.
2. Zdravljenje ob postavitvi diagnoze lahko ponudimo tudi ženskam, ki si zdravljenja, ob polnem razumevanju vseh postopkov in možnih posledic, želijo; ter ženskam, pri katerih, ne glede na vzrok, ne moremo zagotoviti kakovostnega sledenja.
3. Izbiro tako predstavlja danes laserska evaporacija oziroma elektrofulguracija porcije, medtem ko ekscizijske metode zdravljenja kot prvi izbor pri PIL-NS niso sprejemljive.

### Literatura

1. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. [cited 2018 May 5]. Available from: [www.slora.si](http://www.slora.si).
2. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M. Presejanje za raka materničnega vratu v Sloveniji in državni program ZORA. *Radiol Oncol* 2006;40, Suppl. 1:S143–S148.

3. Primic Žakelj M, Uršič Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U, editors. Navodila ginekologom za delo v programu ZORA. Posodobitev 2011: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
4. Uršič Vrščaj M, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
5. Pogačnik A, Strojjan Fležar M, Repše-Fokter A, Snoj V, Kirbiš Srebotnik I, Primic-Žakelj M. Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu – klasifikacija po Bethesda. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
6. Grizzle WE, Srivastava S, Manne U. The biology of incipient, pre-invasive or intraepithelial neoplasia. *Cancer Biomark* 2011;9:21–39.
7. Rakar S. Surgical treatment of invasive cervical cancer. *Tumori* 2001;87 S21.
8. Rakar S, Kovačič J, Čavić M, Štolfa A, Gergolet M. Cervical carcinoma in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;55: 9–20.
9. Vrtačnik-Bokal E, Rakar S, Jančar N, Možina A, Poljak M. Role of human papillomavirus testing in reducing the number of surgical treatments for precancerous cervical lesions. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:427–30.
10. van Hamont D, Bekkers RL, Massuger LF, Melchers WJ. Detection, management, and follow-up of pre-malignant cervical lesions and the role for human papillomavirus. *Rev Med Virol* 2008;18:117–32.
11. Rouzier R. Management of CIN1. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37 (Suppl 1):S114–20.
12. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DC. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:425–34.
13. Choi MC, Jung SG, Park H, Lee SY, Lee C, Hwang YY, Kim SJ. Photodynamic therapy for management of cervical intraepithelial neoplasia II and III in young patients and obstetric outcomes. *Lasers Surg Med* 2013;45:564–72.
14. Pierce JG Jr, Bright S. Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013;40:731–57.
15. Jančar N, Rakar S, Poljak M, Fujs K, Kocjan BJ, Vrtačnik-Bokal E. Efficiency of three surgical procedures in eliminating high-risk human papillomavirus infection in women with precancerous cervical lesions. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27:239–42.
16. Takač I, Arko D, Gorišek B, Kodrič T. Loop diathermy conization of the uterine cervix. *Gynaecol Perinatol* 1996;5:133–6.
17. Guzej Z, Lovšin B. Vpliv zdravljenja cervikalne intraepitelijske neoplazije na trajanje poznejše nosečnosti in pogostost prezgodnjega poroda v SLO - rezultati raziskave za obdobje 2003–2004. *Onkologija* 2007;11:63–5.

18. Takač I, Arko D, Gorišek B, Kodrič T, Repše-Fokter A. Možnosti zdravljenja predrakastih sprememb materničnega vratu. Zdrav Vestn 2009;78:43–8.



## Vstop deklet, cepljenih proti HPV, v program ZORA

Nina Jančar

Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, Ljubljana

### Povzetek

Cepljenje proti okužbam s humanimi papilomavirusi (HPV) je v Sloveniji vključeno v nacionalni program cepljenja od leta 2009. Izvaja se za deklice v 6. razredu in je prostovoljno, deklice pa potrebujejo privolitev staršev. Od uvedbe cepljenja pa do danes je precepljenost premajhna, giblje se malo pod 50 %. Precepljenost je najmanjša v osrednjeslovenski regiji. Z raziskavami v tujini so ugotovili, da je pri cepljenih ženskah varno in stroškovno učinkovito presejanje s HPV-testom, s pričetkom okoli 30. leta starosti in v 5- do 10- letnih intervalih. Ker je precepljenost premajhna, za enkrat v okviru programa ZORA še ne predvidevamo spremembe načina presejanja in intervala presejanja za slovenske ženske.

**Ključne besede:** cepljenje proti okužbam s HPV, precepljenost, presejalni program ZORA, Slovenija

### Uvod

V Sloveniji je cepljenje proti okužbam s humanimi papilomavirusi (HPV) vključeno v program cepljenja od leta 2009. Cepimo dekleta v 6. razredu osnovne šole ob sistematskem pregledu. Cepljenje ni obvezno, zanj dekleta, ki so mlajša od 15 let, potrebujejo privolitev staršev. Precepljenost je v Sloveniji skozi vsa leta premajhna, pod 50 % in je najmanjša v osrednjeslovenski regiji in v Ljubljani. Sedaj, desetletje po uvedbi cepljenja, vstopajo ta dekleta v Državni program ZORA.

### Zaščita, ki jo lahko nudi cepljenje proti HPV

Po podatkih slovenskih raziskav, sta genotipa HPV 16 in HPV 18, ki ju vsebujeta 2- in 4-valentni cepivi, odgovorna za 62,3 % predrakavih sprememb visoke stopnje (PIL-VS, CIN3) in 77,1 % raka materničnega vratu. HPV genotipi 16, 18, 31, 33, 45, 52 in 58, ki jih vsebuje 9-valentno cepivo, pa povzročajo 95,6 % predrakavih sprememb visoke stopnje in 91 % raka materničnega vratu v Sloveniji (1, 2). Glede na naravni potek okužbe s HPV in čas, ki običajno preteče od okužbe s HPV do razvoja predrakavih sprememb in raka materničnega vratu, se je pojavljanje PIL-VS v populaciji cepljenih žensk že zmanjšalo (3). Po podatkih iz Avstralije, se je učinkovitost cepiva proti HPV že zelo hitro pokazala na primeru genitalnih bradavic. Štiri- in 9-valentni cepivi ščitita pred okužbo s HPV 6 in 11, ki povzročata praktično vse genitalne bradavice. Pet let od uvedbe cepljenja proti

HPV se je pojavljanje genitalnih bradavic v Avstraliji zmanjšalo za 90 % pri cepljenih dekletih in tudi za 80 % pri necepljenih, enako starih, fantih. To so dosegli z veliko precepljenostjo, ki je dosegala tudi 80 % (4). Deset let po začetku uporabe 4-valentnega cepiva so pri mladih ženskah, ki so vključene v nacionalne programe cepljenja, zabeležili do 90-odstotno zmanjšanje okužb s HPV 6, 11, 16 in 18, 90 % manj genitalnih bradavic, 45 % manj nizkorizičnih citoloških sprememb, ploščatoceličnih intraepitelij-skih lezij nizke stopnje (PIL-NS) in 85 % manj visokorizičnih citoloških sprememb materničnega vratu (PIL-VS) (5).

### Cepljenje proti okužbam s HPV v Sloveniji

Cepljenje proti okužbam s HPV je bilo v program cepljenja uvedeno prvič v šolskem letu 2009/2010. Sprva so bile deklice cepljene s 3 odmerki 4-valentnega cepiva in so program cepljenja zaključile leta 2010. V Tabeli 1 so prikazani podatki o cepljenju proti okužbam s HPV v letu 2009 izven rednega programa, saj se je le ta komaj začel izvajati. Cepljenje je začelo 2.545 oseb, 986 oseb je prejelo vse tri odmerke (6). V šolskem letu 2009/10 je bila precepljenost s 3 odmerki cepiva v Sloveniji 48,7 %, v šolskem letu 2010/11 pa 55,2 %. Število deklic, ki obiskuje 6. razred osnovne šole, se v zadnjih 10 letih giblje med 8.500 in 8.900.

V šolskem letu 2014/2015 je bilo uvedeno cepljenje z dvema odmerkoma 4-valentnega cepiva.

**Tabela 1:** Cepljenje proti okužbam s HPV v letu 2009, po starostnih skupinah (6).

STAROSTNE SKUPINE	CEPLJENI S (ŠTEVILO ODMERKOV)			SKUPAJ
	1. odmerkom	2. odmerkoma	3. odmerki	
9	0	0	0	0
10	9	1	2	12
11	482	266	3	751
12	219	148	10	377
13	474	227	66	767
14	415	372	219	1006
15	287	251	251	789
16	125	121	87	333
17	94	87	49	230
18	66	62	50	178
19	62	59	33	154
20 – 25	226	234	137	597
26 – 30	55	61	59	175
31 – 35	17	16	7	40
36 – 40	9	10	8	27
41 – 45	4	5	4	13
46 – 50	1	2	1	4
> 50	0	0	0	0
<b>SKUPAJ</b>	<b>2545</b>	<b>1922</b>	<b>986</b>	<b>5453</b>

Obsežne raziskave cepljenja proti okužbam s HPV so namreč pokazale, da osebe, ki so mlajše od 15 let, tvorijo dovolj zaščitnih protiteles že po 2 odmerkih cepiva (7). Osebe, ki cepljenje začnejo stare 15 let ali več, pa še vedno cepimo s tremi odmerki. Od šolskega leta 2015/16 se na stroške ZZZS cepi proti HPV tudi tiste, ki ob sistematskem pregledu v 6. razredu (od šolskega leta 2009/10 dalje) niso bile cepljene, tako imenovane zamudnice. V šolskem letu 2016/2017 se je v programu cepljenja za šestošolke pričelo uporabljati 9-valentno cepivo. Na sliki 1 je prikazan delež precepljenih šestošolk v zadnjih petih šolskih letih (8). Izven programa cepljenja za deklice v 6. razredu je bilo leta 2016 cepljenih še 322 oseb, največ, 110 oseb, je bilo starih 16-18 let (8). Precepljenost šestošolk je vsa leta okoli 45-odstotna, kar je premalo za zadostno zaščito celotne sedanje generacije žensk, ki vstopajo v presejalni program ZORA.

### Cepljenje proti HPV po svetu

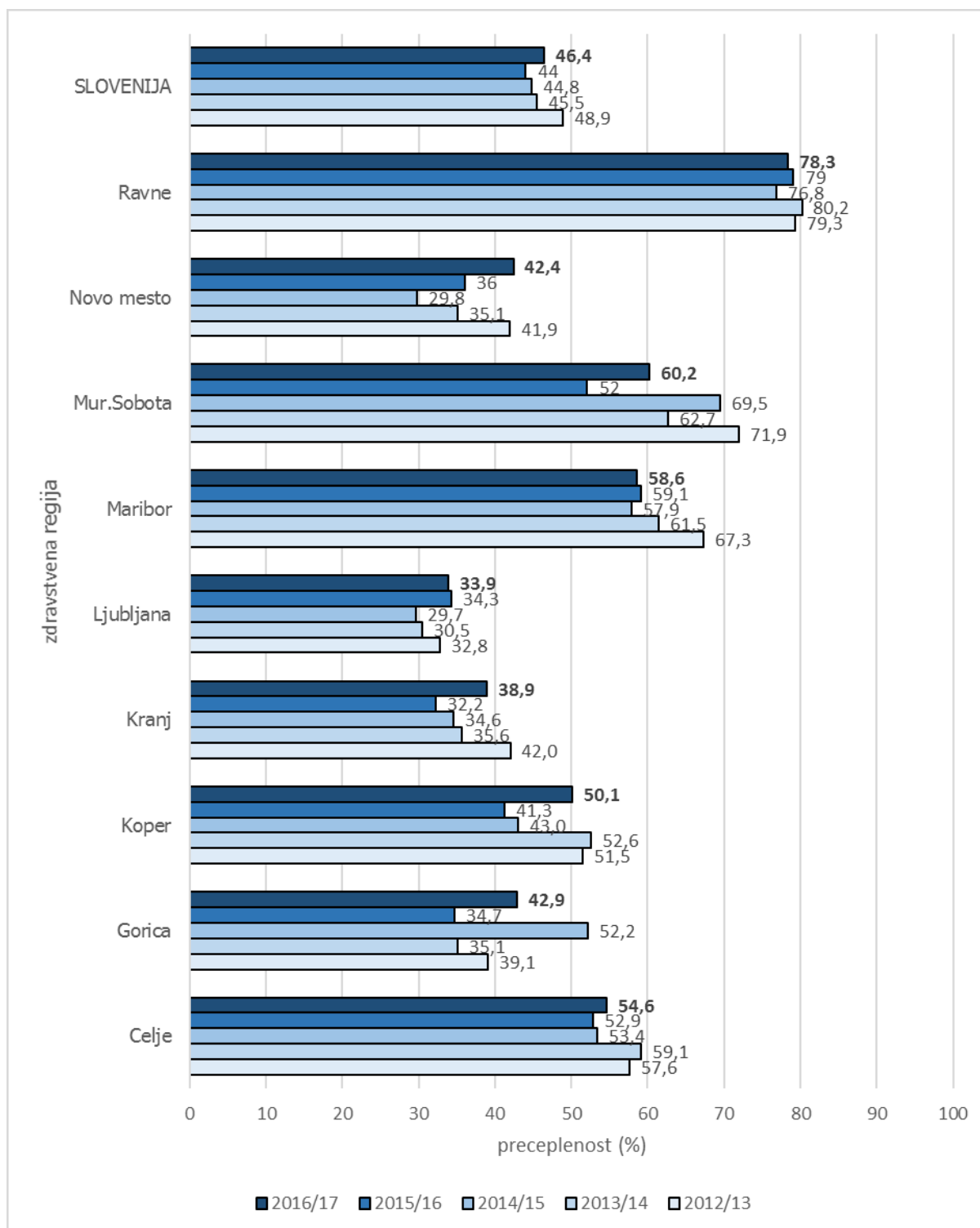
Cepljenje proti okužbam s HPV je na voljo praktično povsod po svetu, vendar pa je precepljenost zelo različna. Odvisna je od ekonomskega statusa države, promocije cepljenja in od načina vključitve cepljenja v nacionalne programe. Precepljenost proti okužba s HPV po svetu je prikazana na sliki 2 (9). Ocenjujejo, da je bilo leta 2014 proti okužbam s HPV po svetu celjenih le okoli 1,4 % žensk (9). Veči-

na cepljenih, okoli 70 %, je bilo iz bogatih dežel, kjer se pojavlja le 14 % vseh primerov raka materničnega vratu (9). Večino primerov raka materničnega vratu odkrijejo v revnih državah, kjer nimajo niti presejalnih programov, kaj šele nacionalnega programa cepljenja proti okužbam s HPV.

### Prilagoditve presejalnih programov za ženske, cepljene proti okužbam s HPV

Ponekod v tujini že nekaj let preučujejo, kako bi prilagodili presejalni program za ženske, ki so bile cepljene proti HPV, da bi bilo stroškovno upravičeno in varno za ženske. V ZDA so ugotovili, da bi bilo najvarneje in stroškovno upravičeno, če bi pri ženskah, ki so bile pred začetkom spolnih odnosov ustrezno cepljene z 2- ali 4-valentnim cepivom, s presejanjem pričeli pri starosti 25 ali celo 30 let in podaljšali interval na 5 let. Presejanje bi bilo lahko s HPV-testom ali citologijo. Pri ženskah, ki so bile pred začetkom spolnih odnosov ustrezno cepljene z 9-valentnim cepivom, pa bi bilo varno in stroškovno učinkovito presejanje s HPV-testom z začetkom pri 30 ali 35 letih in z intervalom na 10 let (10).

Vprašanje je, ali bi bilo sprejemljivo in upravičeno uvesti različne strategije presejanja za cepljene in necepljene ženske. Ugotovil so, da je za cepljene ženske zadosti učinkovito in stroškovno upravičeno presejanje s HPV-testom, ki se prične kasneje, po

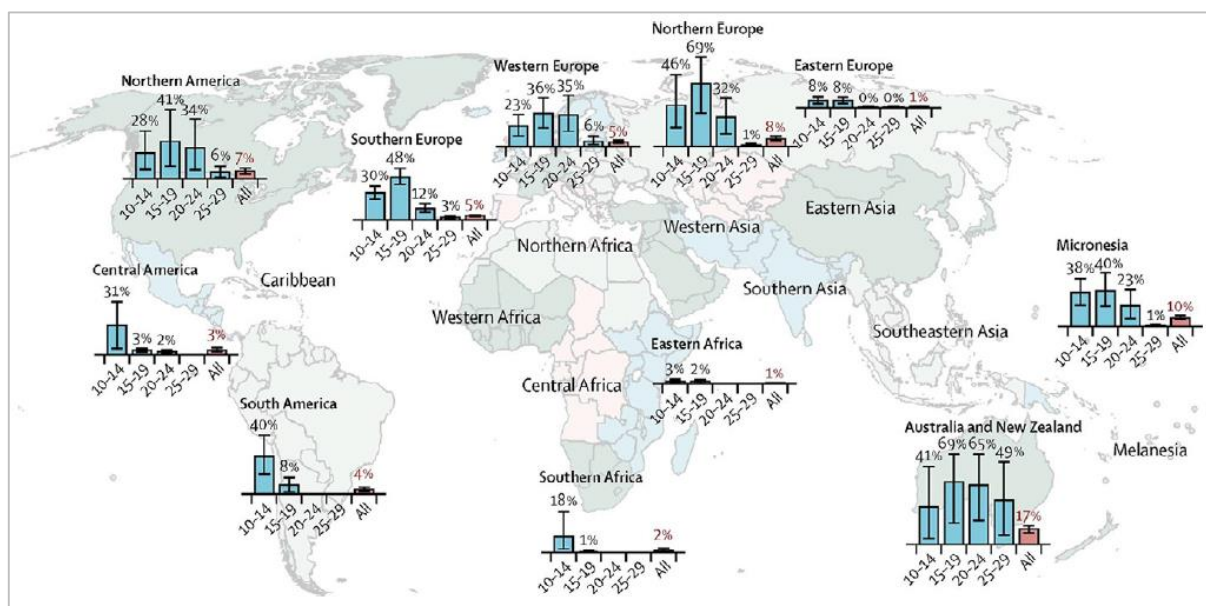


**Slika 1:** Delež cepljenih šestošolk proti okužbam s HPV po zdravstvenih regijah v Sloveniji v šolskih letih 2012/13 do 2016/17 (8).

30. letu starosti v daljših intervalih, na 5 ali še celo 10 let (10, 11). Tako presejanje je stroškovno upravičeno, tudi če bi morali vložiti precej dodatnih sredstev za vzpostavitev informacijskega sistema in registra cepljenih oseb (11). Ni pa povsem jasno, kako bi cepljene ženske sprejele dejstvo, da bodo zaradi tega presejane drugače, s kasnejšim pričet-

kom in podaljšanim intervalom med presejanji, kot necepljene ženske.

V nobeni državi trenutno še niso uspeli doseči, da bi bila proti okužbam s HPV cepljena celotna populacija deklet, ki jih zajema nacionalni program cepljenja.



**Slika 2:** Ocenjena precepljenost po starostnih skupinah s cepivi proti okužbam s HPV leta 2014 po svetu (9).

Zato so preučevali tudi, kdaj bi bilo smiselno prilagoditi presejalni program, če vanj vstopajo cepljene in necepljene ženske. Ugotovili so, da bi lahko cepljenje prilagodili, ko bi bila dosežena kolektivna imunost. Z večanjem odstotka cepljenih deklet in fantov, se zmanjša tveganje HPV okužb pri necepljenih ženskah. Ko se za 50 % zmanjša pogostost HPV okužbe pri necepljenih ženskah, je smiselno razmisliti o prilagoditvi presejalnega programa za vse (12).

### Presejanje za odkrivanje predakavih sprememb in raka materničnega vratu v Sloveniji po uvedbi cepljenja proti okužbam s HPV

V Sloveniji precepljenost deklic v 6. razredu osnovne šole ne dosega niti 50 %. V ljubljanski zdravstveni regiji je še celo pod 30 %. Pri tako majhni precepljenosti za enkrat ni smiselno prilagajati presejalnega programa ZORA. Trenutno moramo ves trud vložiti v promocijo cepljenja in večanje odstotka cepljenih deklet. Pri zaščiti pred spolno prenosljivo okužbo s HPV bi nam zaradi premajhne precepljenosti slovenskih deklic zelo pomagalo, če bi nacionalni program cepljenja razširili tudi na dečke. Hkrati pa moramo zagotoviti popoln register cepljenih oseb, ki ga bomo lahko povezali s presejalnim programom, da ga bomo lahko po potrebi prilagodili v prihodnosti.

### Literatura

1. Kovanda A, Juvan U, Sterbenc A, Kocjan BJ, Seme K, Jancar N, et al. Pre-vaccination distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in women

with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) lesions in Slovenia. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2009;18:47–52.

- Jancar N, Kocjan BJ, Poljak M, Lunar MM, Vrtacnik Bokal E. Distribution of human papillomavirus genotypes in women with cervical cancer in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;145:184–8.
- Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;9;5:CD009069.
- Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national HPV vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:f2032.
- Garland SM, Kjaer SK, Munoz N, Block SL, Drown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis* 2016;63:519–27.
- IVZ-RS 2010. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu, 2009, letno poročilo.
- Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine* 2018;36:4806–15.
- NIJZ 2018. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2016, letno poročilo.
- Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, Herrero R, Bray F, Bosch FX, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4:e453–63.
- Kim JJ, Burger EA, Sy S, Campos NG. Optimal cervical cancer screening in women vaccinated against

human papillomavirus. *J Natl Cancer Inst* 2017;109:djw216.

11. Pedersen K, Burger EA, Nygård M, Kristiansen IS, Kim JJ. Adapting cervical cancer screening for women vaccinated against human papillomavirus infections: The value of stratifying guidelines. *European Journal of Cancer* 2018;91:68–75.
12. Naber SK, Matthijsse SM, Rozemeijer K, Penning C, de Kok IM, van Ballegooijen M. Cervical cancer screening in partly HPV vaccinated cohorts – a cost-effectiveness analysis. *Plos One* 2016;11:e0145548.

# Atipične ploščate celice v brisu mlade ženske, ki je bila cepljena s štirivalentnim cepivom proti HPV

## *Predstavitev primera*

Ana Pogačnik<sup>1</sup>, Anamarija Petek<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Državni program ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

<sup>2</sup> Zdravstveni dom Jesenice, Cesta maršala Tita 78, Jesenice

### **Povzetek**

V Sloveniji je bilo uvedeno prostovoljno cepljenje proti človeškim papilomavirusom (HPV) decembra 2006 s štirivalentnim cepivom. Cepijo se deklice od 9. do vključno 13. leta starosti. Cepljenje se opravi z dvema ali tremi odmerki cepiva glede na starost ob začetku cepljenja. Od leta 2015 je na voljo devetvalentno cepivo. Program presejalnega odvzema brisa materničnega vratu (BMV) je enak za cepljene in necepljene ženske. Študije so pokazale, da cepljenje proti HPV ščiti pred okužbo istega rodu HPV, delno pa tudi pred sorodnimi rodovi HPV, vendar ne 100-odstotno, zato lahko v BMV tudi pri cepljenih ženskah vidimo atipične ploščate celice-neopredeljene (APC-N), ki jih povzročajo drugi virusi. Po podatkih iz literature je tveganje CIN2+ pri cepljenih ženskah statistično značilno manjše, zato pri njih kljub prisotnosti APC-N ne postopamo radikalno, ker lahko povzročimo več škode kot koristi.

**Ključne besede:** cepljenje proti HPV, bris materničnega vratu, atipične ploščate celice-neopredeljene

### **Uvod**

Spoznanje, da je okužba s humanimi papilomavirusi ključna za nastanek raka materničnega vratu, je bilo odločilna za uvedbo cepljenja proti okužbi s temi virusi. Hudo ogrožajoči genotipi HPV so odgovorni za nastanek več kot 99 % primerov raka materničnega vratu (1), med njimi sta najpomembnejša HPV-16 in HPV-18, ki se po ugotovitvah raziskav lažje integrirata v humani genom kot drugi tipi virusov (2). Zato so najprej razvili cepivo proti tema dvema genotipoma HPV. Za štirivalentno cepivo, ki ščiti pred okužbo s HPV-6, HPV-11, HPV-16 in HPV-18, je Evropska federacija za zdravila (EMA) izdala dovoljenje za uporabo leta 2006; v Sloveniji je cepivo na voljo od decembra 2006. Za devetvalentno cepivo je EMA izdala dovoljenje leta 2015, v Sloveniji pa je na voljo od druge polovice 2016. V prispevku predstavljamo primer ženske, ki je bila cepljena s štirivalentnim cepivom Silgard in imela ob vstopu v presejalni program ZORA v BMV ugotovljene atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N).

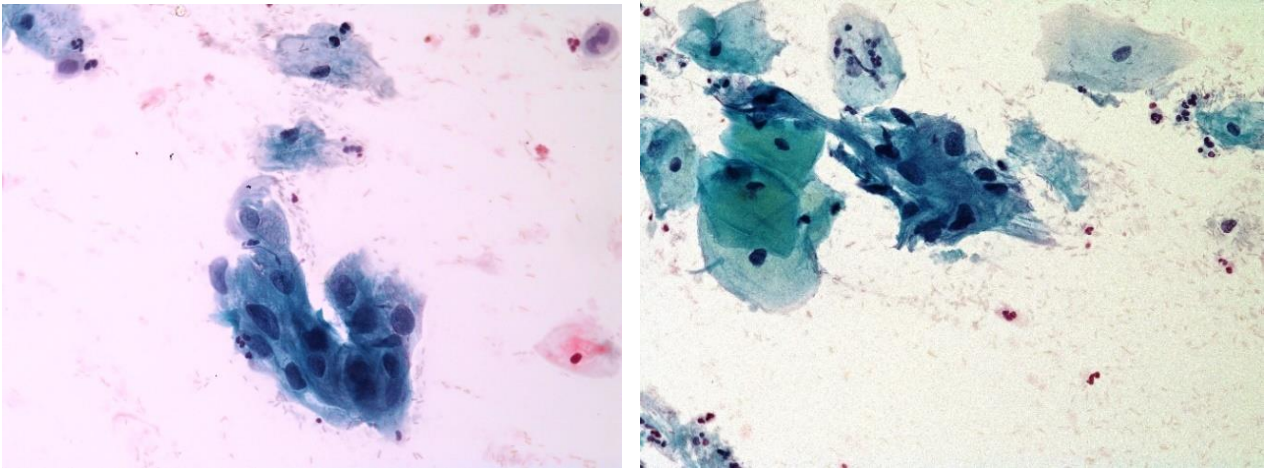
### **Prikaz primera**

Enaindvajsetletna ženska je prišla na prvi odvzem brisa materničnega vratu (BMV) v starosti 21 let. Ci-

tološki izvid je bil: atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N). V skladu s smernicami je prišla na kontrolo čez 6 mesecev, izvid BMV je bil normalen, triažni test HPV pa je bil pozitiven. Ob drugem obisku je povedala, da je bila cepljena s štirivalentnim cepivom Silgard, ki zaščiti pred boleznimi, ki jih povzročajo genotipi HPV-6, HPV-11, HPV-16 in HPV-18. Na željo ginekologa so na Inštitutu za mikrobiologijo (IMI) napravili tipizacijo HPV in ugotovili pozitiven genotip 51 in 54. Ponovna kontrola BMV čez 6 mesecev je pokazala normalen bris. Ob vseh pregledih je bil izvid kolposkopije negativen. Pri kontroli čez eno leto so bile v BMV vidne patološke spremembe nizke stopnje (PIL-NS). Čez 6 mesecev, ženska je bila tedaj stara 24 let, je bil bris ponovno patološki in sicer atipične ploščate celice - ne moremo izključiti spremembe visoke stopnje (APC-VS), ob tem je bil pri kolposkopiji viden blag mozaik. Zato se je ginekolog odločil za ekscizijo spremembe, histopatološki izvid je pokazal samo cervicitis brez patoloških sprememb.

### **Razprava**

Atipijo ploščatih celic v BMV povzročajo različni dejavniki, kot so virusi, bakterije ali mehانيčni dražljaji. V tem primeru ne gre za patološke, ampak za reaktivne spremembe. Citološka ocena je subjektivna, zato je v Smernicah za celostno obravnavo žensk pre-



**Slika 1. in 2.** Prvi presejalni BMV z atipičnimi celicami-neopredeljenimi (APC-N).

dlagano, da se pri diagnozi APC-N opravi triažni test HPV (3). Triažni test vsebuje naslednje genotipe HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Pozitivna reakcija kaže, da je v BMV prisoten najmanj eden od testiranih genotipov HPV. V našem primeru je bila ženska, cepljena proti HPV 16, 18, 6 in 8, okužila pa se je z virusoma HPV 51 in 54, zaradi katerih je imela v BMV APC-N. Tri leta po prvem odvzemu BMV in diagnozi APC-N, je biopsija pokazala cervicitis brez patoloških sprememb. Študije so pokazale, da cepljenje proti HPV ščiti pred okužbo z genotipom HPV v cepivu, deloma pa je prisotna tudi zaščita pred sorodnimi genotipi HPV (4), vendar ni 100-odstotna (5).

Tudi ta primer nam potrjuje prepričanje, da je pri mladi populaciji v starostni skupini 20-29 let tveganje, da se bo iz patoloških sprememb nizke stopnje (APC-N in PIL-NS) razvil CIN2+ majhno, še posebno velja to za cepljene ženske. Mlade ženske v večini primerov spontano prebolijo prehodno okužbo, patološke spremembe z očiščenjem okužbe izzvenijo (6). V tej starostni skupini je zelo pomembno, da pri patoloških spremembah nizke stopnje (APC-N in PIL-NS) ne postopamo preveč radikalno, ker lahko povzročimo več škode kot koristi, ampak se raje odločimo za spremljanje žensk. Tudi dodatna genotipizacija ni potrebna.

V Sloveniji na žalost še nimamo vzpostavljenega registra vseh cepljenih žensk, tako da so zaenkrat smernice za obravnavo žensk, ki imajo patološke BMV pri cepljenih in necepljenih ženskah enake. Zato tudi ne moremo narediti študije, kot so jo naredili na Danskem, kjer so primerjali prve presejalne BMV dveh zaprtih kohort žensk. Prvi kohorti žensk, rojeni 1993, je bilo ponujeno cepljene s štirivalentnim cepivom (precepljenost v tej kohorti je bila 92 %), v drugi kohorti so bile ženske rojene 1983 in niso bile cepljene.

Med obema kohortama so primerjali izvide BMV ob prvem presejalnem pregledu. Ugotovili so, da je bil odstotek žensk s patološkim BMV v skupini, rojeni 1993, 9,4 %, kar je statistično značilno več v primerjavi z ženskami rojenimi 1983, pri katerih je bil 9,0 %. Medtem ko je bil odstotek patoloških sprememb visoke stopnje (PIL-VS) pri cepljeni kohorti žensk rojeni 1993 statistično značilno manjši. V članku so Danci skušali razložiti, zakaj je bilo odkritih več patoloških sprememb nizke stopnje v cepljeni kohorti, rojeni 1993. Glavni razlog bi lahko bil predvsem prehod iz konvencionalne citologije na tekočinsko, drugi razlog pa ta, da so bile nekatere ženske cepljene kasneje, po tem ko so bile že spolno aktivne. Te ugotovitve morajo še podrobneje raziskati. Pomembna ugotovitev njihove raziskave je, da je pri cepljenih ženskah odstotek PIL-VS manjši, kar ima za posledico manj kolposkopij in manj biopsij (7).

### Zaključek

Pri mladi populaciji v starostni skupini 20–29 let je tveganje, da se bo iz patoloških sprememb nizke stopnje (APC-N in PIL-NS) razvil CIN2+ majhna, ker mlade ženske v večini primerov spontano prebolijo prehodno okužbo in patološke spremembe z očiščenjem okužbe izzvenijo. V tej starostni skupini je zelo pomembno, da pri patoloških spremembah nizke stopnje (APC-N in PIL-NS) ne postopamo preveč radikalno, ker lahko povzročimo več škode kot koristi, ampak se raje odločimo samo za spremljanje žensk.

### Literatura

1. Poljak M, Kocjan BJ, Oštrbenk A, Hošnjak L. Značilnosti okužbe s HPV. Zbornik predavanj 5 Zorin dan; Ljubljana Onkološki inštitut 2014:25–33.
2. Khan MJ, Castel PE, Lorinz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women

- with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(14):1072–9.
3. Uršič-Vrščaj M, 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. Ault KA. Human papillomavirus vaccines and potential for cross-protection between related types. *Gynecologic Oncology* 2007; 107:S31–S33.
  5. Adams M, Jasani B, Fiander A. Human papillomavirus (HPV) prophylactic vaccination: Challenges for public health and implication for screening. *Vaccine* 2007;25(16):3007–13.
  6. Ivanuš U. Uvedba triažnega testa HPV v programu ZORA: ocena prednosti in slabosti javnozdravstvene intervencije. Onkološki inštitut Ljubljana, 2013;Specialistična naloga.
  7. Thanmsborg LH, Napolitano G, Larsen LG, Lyng E. Impact of HPV- vaccination on outcome of cervical cytology screening in Denmark -a register based cohort study. *Int J Cancer* 2018. Accepted Article, doi:10.1002/ijc.31568. PMID 29707775.



## Obravnava ženske s pozitivnim testom HPV in negativnim brisom materničnega vratu

Špela Smrkolj<sup>1</sup>, Mateja Marčec<sup>2</sup>, Leon Meglič<sup>1</sup>, Urška Salobir Gajšek<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana

<sup>2</sup>Ginekološko-porodni oddelek, Splošna bolnišnica Ptuj, Potrčeva cesta 23, Ptuj

<sup>3</sup>Ginekološko-porodniški oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, Celje

### Povzetek

Indikacije za triažni test HPV so natančno določene v sodobnih mednarodnih in slovenskih strokovnih smernicah. Nepremišljena in prekomerna uporaba testa HPV lahko prinese več škode kot koristi. Če je izvid triažnega testa HPV pozitiven, to še ne pomeni, da ženska že ima predrakave ali rakave spremembe materničnega vratu; potrebne so dodatne preiskave za razjasnitev narave teh sprememb. V prispevku je prikazan primer obravnave ženske z negativnim brisom materničnega vratu, ki je samoplačniško opravila test HPV. Za ta test ni bilo nobene indikacije, izvid pa je bil pozitiven.

**Ključne besede:** pozitivni HPV-test, negativni BMV

### Uvod

Z raziskavami potrjena povezanost hudo ogrožajočih človeških papilomavirusov (HPV) z rakom materničnega vratu (RMV) je pripeljala do razvoja metod za ugotavljanje, ali so ti virusi v epiteliju materničnega vratu (1–5). Testi HPV imajo visoko občutljivost (okoli 95 %) in sprejemljivo specifičnost (okoli 85 %) za odkrivanje predrakavih sprememb na materničnem vratu. V Sloveniji smo leta 2011 v državnem presejalnem programu ZORA začeli uporabljati test HPV za triažo žensk s spremembami materničnega vratu nizke stopnje in kasneje še za spremljanje žensk po zdravljenju predrakavih sprememb (6).

S testom HPV v laboratoriju določajo prisotnost nevarnejših HPV v brisu materničnega vratu (BMV). Uporabimo ga pri ženskah s spremembami celic materničnega vratu nizke stopnje in pri ženskah, ki so bile zdravljene zaradi predrakavih sprememb (6). Če je izvid triažnega testa HPV negativen (v laboratoriju niso potrdili okužbe z nevarnejšimi HPV), ima ženska kljub začetnim patološkim spremembam ali zdravljenju izjemno majhno tveganje, da bo v naslednjih nekaj letih zbolela za RMV in zato takšna ženska običajno ne potrebuje dodatnih pregledov. Če je izvid triažnega testa HPV pozitiven (v laboratoriju so potrdili okužbo z nevarnejšimi HPV), to še ne pomeni, da ženska že ima predrakave ali rakave spremembe materničnega vratu, potrebuje pa dodatne ginekološke preglede, kjer bo ginekolog pre-

veril, ali je okužba povzročila patološke spremembe ali ne. Te spremembe so ponavadi zgodnje in omejene. Pozitiven izvid testa HPV ne pove, kako dolgo je ženska okužena. Lahko gre za prehodno, dolgotrajno ali ponovno aktivirano latentno okužbo. Zato se v klinični praksi uporabljajo različne definicije za vrsto okužbe s HPV:

- **Prevalentna okužba** je okužba, pri kateri ima ženska pozitiven test HPV, vendar ni znano, ali gre za prehodno ali dolgotrajno okužbo. V ambulantni imamo najpogosteje opraviti prav s prevalentnimi okužbami, še posebej, če ima ženska le en izvid testa HPV. Tveganje pri prevalentni okužbi je večje kot tveganje pri prehodni okužbi in manjše kot tveganje pri dolgotrajni okužbi. Tveganje je odvisno od preteklih izvidov BMV. Če je imela ženska v preteklosti negativne izvide BMV in/ali testa HPV, je verjetnost, da gre za dolgotrajno okužbo manjša in je zato tveganje manjše. Če se ženska v preteklosti ni udeleževala presejalnih pregledov ali če je imela patološke izvide BMV ali testa HPV, je verjetnost dolgotrajne okužbe večja, zato je njeno tveganje večje. Slaba tretjina žensk s prevalentno okužbo ima patološke spremembe v celicah materničnega vratu (atipične ploščate celice, neopredeljene ali patološke spremembe višje stopnje), vendar te spremembe izginejo, ko okužba izzveni.
- **Nova okužba** je okužba, ki jo najdemo pri ženski po predhodno negativnih testih HPV. V 90 % gre za prehodno okužbo, ki se bo očistila v enem do

dveh letih. Tveganje RMV v naslednjih nekaj letih je zelo majhno.

- **Intermitentna okužba** je okužba, pri kateri je imela ženska najprej test HPV pozitiven, nato negativen in nato spet pozitiven. Ni jasno, ali gre za ponovno okužbo, reaktivacijo latentne okužbe ali napačno negativen test HPV v preteklosti. Tveganje RMV pri novo odkriti intermitentni okužbi je zelo majhno, podobno tveganju pri novi okužbi.

Če je ženska v zadnjih 24–48 urah pred odvzemom vzorca za test HPV imela spolne odnose z okuženim moškim, je mogoče (ni pa nujno), da bo izvid testa HPV napačno pozitiven zaradi prenosa okuženih celic moškega na sluznico ženske. Partnerjev HPV-pozitivnih žensk ne testiramo na HPV (6).

Indikacije za triažni test HPV so natančno določene v sodobnih mednarodnih in slovenskih strokovnih smernicah (7–10). Nepremišljena in prekomerna uporaba testa HPV lahko prinese več škode kot koristi.

V nadaljevanju prikazujemo primer obravnave ženske z negativnim BMV, ki je brez indikacije za to samoplačniško opravila test HPV, ki je bil pozitiven.

#### Prikaz primera

Pri 42-letni ženski, ki je dvakrat rodila in imela vse predhodne BMV normalne, so pred 7 leti odvzeli redni preventivni BMV. Citopatološki pregled ni pokazal nobenih bolezenskih sprememb in je bil ocenjen kot normalen/negativen. Ob takratnem pregledu je bilo na njenem presredku manjše število genitalnih bradavic. V naslednjem BMV, ki je bil odvzet čez 3 leta, prav tako ni bilo najti nobenih bolezenskih sprememb in je bil ocenjen kot normalen/negativen. V naslednjem BMV čez 3 leta od zadnjega BMV (torej pred 1 letom), pa so odkrili spremenjene celice, citomorfološka slika je ustrezala hiper-parakeratozi, BMV je dobil oznako B. Po Smernicah za obravnavo bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu je v teh primerih predviden ponoven odvzem BMV čez 12 mesecev. Ženski so takrat ponovno odvzeli BMV, ki je bil ocenjen kot normalen/negativen. Ker je bila ob izvidu BMV z oznako B bolnica vznemirjena, je po zadnjem odvzemu BMV samoplačniško na lastno željo opravila test HPV, ki je bil pozitiven. Čez dober mesec so pri njej opravili kolposkopijo, ki je bila normalna. Šest mesecev po kolposkopiji še ni registriranih novih BMV, triažnega testa HPV ali morebitne tkivne biopsije v Registru ZORA.

#### Razprava

Okužba s HPV je veliko pogostejša, kot so predrakave spremembe ali RMV. Prav zato so v praksi pomemben izziv HPV-pozitivne ženske z negativnim citološkim izvidom, ker še vedno ni povsem jasno, kako jih obravnavati (11). Čeprav imajo te ženske veliko manjše tveganje RMV, kot tiste z obema pozitivnima testoma, je to tveganje še vedno preveliko, da bi jih lahko varno vrnili v presejanje. V petih letih bo namreč 6 od 100 žensk s HPV pozitivnim testom in negativno citologijo zbolelo za CIN 3+ (11). V zadnjem času v raziskavah preučujejo različne triažne metode, s katerimi bi prepoznali HPV-pozitivne ženske in jih ločili na tiste z večjim ali manjšim tveganjem RMV s ciljem, da se manj ogrožene HPV-pozitivne ženske varno vrne v presejanje, bolj ogrožene pa napoti na nadaljnjo diagnostiko (12, 13).

#### Kaj smo se naučili?

1. HPV triažni test uporabimo pri ženskah s spremembami materničnega vratu nizke stopnje in pri ženskah, ki so bile zdravljene zaradi predrakavih sprememb.
2. Pozitiven izvid testa HPV ne pove, kako dolgo je ženska okužena.
3. Nepremišljena in prekomerna uporaba testa HPV lahko prinese več škode kot koristi.

#### Literatura

1. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papilloma virus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244–65.
2. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *The Lancet Oncology* 2008;9(5):425–34.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *The Journal of pathology* 1999;189(1):12–9.
4. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F24–33.
5. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;103(5):368–83.

6. Arbyn M, Roelens J, Simoens C, Buntinx F, Paraskevidis E, Martin-Hirsch PP, et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3: CD008054.
7. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M. Presejanje za raka materničnega vratu v Sloveniji in državni program ZORA. *Radiol Oncol* 2006;40, Suppl.1:S143–S148.
8. Primic-Žakelj M, Uršič-Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U, editors. Navodila ginekologom za delo v programu ZORA. Posodobitev 2011: Onkološki inštitut Ljubljana, 2011.
9. Uršič-Vrščaj M, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
10. Pogačnik A, Strojjan Fležar M, Repše-Fokter A, Snoj V, Kirbiš Srebotnik I, Primic-Žakelj M. Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu – klasifikacija po Bethesda. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
11. Pogačnik A, Kloboves Prevodnik V, Nolde N, Novakovič S, Prosenc Zmrzljak U, Grgič M, et al. Nove triažne metode pri HPV-pozitivnih ženskah. V: Zbornik predavanj, 5. izobraževalni dan programa ZORA. Brdo pri Kranju, 15. oktober 2014. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2014.
12. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine* 2012;30, Suppl 5: F107–16.
13. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VMF, Esselink AT, Rozendaal L, et al. Evaluation of 14 triage strategies for HPV DNA-positive women in population based cervical screening. *Int J Cancer* 2012;130:602–10.

## Radikalna vaginalna trahelektomija na Ginekološki kliniki v Ljubljani

Leon Meglič

Ginekološka klinika, Univerzitetni Klinični center Ljubljana, Štajmerjeva 3, Ljubljana

### Povzetek

V Sloveniji je bila leta 2015 incidenca raka materničnega vratu 7,4 primerov / 100.000 žensk. Začetni invazivni rak materničnega vratu zdravimo z različnimi kirurškimi metodami. V prispevku želim prikazati uspešnost kombinacije dveh operacij, ki pripomoreta k ohranitvi rodne sposobnosti in izboljšata izhod nosečnosti. Prva operacija – radikalna vaginalna trahelektomija se začne z laparoskopsko pelvično limfadenektomijo. Vse sumljive bezgavke pošljemo na zmrzli rez, operacijo pa nadaljujemo vaginalno. Odstranimo večino ali ves maternični vrat, njegove parametrije in vaginalno manšeto. Na spodnji segment preostale maternice nastavimo permanentni cerklažni šiv, vse skupaj pa pokrijemo z vagino. Druga operacija – laparoskopska abdominalna cerklaža se začne z vzpostavitvijo pnevmoperitoneja, nato pa z Berchijevo iglo napeljemo Mersilenski trak okoli istmusa maternice, kjer smo prej napravili incizije peritoneja. Trak zavozlamo in na svojem mestu ostane permanentno. Prvo operacijo smo izvedli pri bolnicah, ki so si ob histološko potrjenem raku materničnega vratu (stadij FIGO IA<sub>1</sub>, IA<sub>2</sub> in vključno IB<sub>1</sub>) želele ohraniti plodnost, drugo operacijo pa pri tistih, ki se po prvi operaciji niso premislile in so hotele dejansko zanositi.

Prvo operacijo smo izvedli pri 23 bolnicah, drugo pa pri 11 (47,8%). Med njimi jih je 9 (81,8%) rodilo s carskim rezom ob terminu zdrave otroke, ena celo dvakrat.

Radikalna vaginalna trahelektomija z laparoskopsko abdominalno cerklažo se je pri nas izkazala kot odlična rešitev za ohranitev fertilitnosti kljub raku materničnega vratu.

**Ključne besede:** rak materničnega vratu, radikalna vaginalna trahelektomija, laparoskopska abdominalna cerklaža, onkološki in perinatološki rezultati

### Uvod

Rak materničnega vratu (RMV) ni več med pogostimi raki pri ženskah v Sloveniji. Leta 2015 je znašala incidenca 7,4 primerov / 100.000 žensk. Večina primerov (60 – 70 %) je v zgodnjem, lokaliziranem stadiju bolezni (1). Poleg okužbe s humanimi papilomskimi virusi (HPV) je za nastanek in razvoj RMV potrebno več let ali celo desetletij od okužbe (2). Ker je starost Slovenk, ki prvič rodijo 30 let, se s tem povečuje tudi število tistih žensk, ki zbolijo za RMV še pred prvim materinstvom.

Zadnja klasifikacija Mednarodnega združenja za ginekologijo in porodništvo (FIGO) iz leta 2014 upošteva klinično ugotovljeno anatomsko razširjenost bolezni in razdeli RMV v pet stadijev (3). Zdravljenje zgodnjega RMV FIGO stadij I in II je do nedavnega pomenilo radikalno odstranitev maternice, parametrijev in medeničnih bezgavk. Danes je merilo za uspešno onkološko zdravljenje ne samo preživetje bolnic, ampak tudi kakovost življenja po zdravljenju. Večjo pozornost posvečamo ohranitvi funkcij medeničnih organov (mehur, črevo, spolna funkcija)

in pri mlajših bolnicah ohranitvi rodne sposobnosti. Približno 20 – 30 % zgodnjih oblik RMV diagnosticiramo pri ženskah v rodnem obdobju, zato je pomembno, da ugotovimo primere, kjer je majhna možnost metastaziranja in kjer lahko uspešno zdravimo s posegom, ki ohrani rodno sposobnost (1, 4).

### Metode

Na Ginekološki kliniki v Ljubljani smo leta 2009 začeli izvajati radikalno vaginalno trahelektomijo (RVT), ki pri začetnem RMV (FIGO stadiji IA in IB<sub>1</sub>) omogoča ohranitev telesa maternice. Prvič je bila opisana leta 1994 (5). Pri tej operaciji odstranimo celoten maternični vrat s parametriji in z nožnično manšeto. Operacijo vedno kombiniramo z odstranitvijo medeničnih bezgavk. Po taki operaciji sama zanositev ni problematična, težave so pri donositvi otroka. Več splavov je v drugem trimesečju nosečnosti in več je prezgodnjih porodov. Po svetu skušajo preprečiti izgubo nosečnosti s popolnim zašitjem odprtine materničnega vratu po 12 tednu nosečnosti. Na Ginekološki kliniki v Ljubljani pa smo se odločili iz-

gubo nosečnosti preprečiti z laparoskopsko abdominalno cerklažo (LAC), ki je po našem mnenju uspešnejša in trajnejša metoda, saj je ni potrebno izvajati posebej v vsaki nosečnosti. Tako je nastala nova kombinirana metoda zdravljenja začetnega invazivnega raka materničnega vratu, to je odložena laparoskopna abdominalna cerklaža po radikalni vaginalni trahelektomiji.

### **Radikalna vaginalna trahelektomija – prvi poseg**

Operacija se običajno začne z laparoskopsko pelvično limfadenektomijo, kjer odstranimo obojestransko bezgavke od arterije in vene iliace communis, do vene circumflexe na arteriji iliaci externi, v obturatorni jami, ter med zunanjo in notranjo iliakalno arterijo. Vse sumljive bezgavke pošljemo na zmrzli rez, operacijo pa nadaljujemo vaginalno samo v primeru, če so vse poslane bezgavke brez zasevkov. Vaginalno odstranimo večino ali ves maternični vrat, njegove parametrije in vaginalno manšeto. Na spodnji segment preostale maternice nastavimo permanentni cerklažni šiv, vse skupaj pa pokrijemo z vagino, podobno kot pri Fothergillovi operaciji, tako da so ob koncu operacije fornixi vagine izravnani, vidna je le odprtina za iztok menstrualne krvi. Sledi tamponada nožnice s trakom za 24 ur in kate-terizacija mehurja do 72 ur.

### **Laparoskopna abdominalna cerklaža-drugi poseg**

Ključna indikacija za poseg je še vedno prisotna želja po zanositvi. Bolnice klasično pripravljamo za LPSC poseg, vključno s kateterizacijo mehurja in vstavitvijo uterinega manipulatorja. V splošni endotrahealni anesteziji naredimo pnevmoperitonej, skozi popek uvedemo optiko in še tri delovne troakarje (6) na klasičnih mestih za spodnji abdomen. Pri maternici v RVF poziciji obojestransko v predelu istmusa odpremo pliko vesico-uterino v dolžini cca 2 cm. Skozi 10 mm troakar v trebuh potisnemo Mersilenski trak. Tik nad simfizo 1 cm od mediane linije desno skozi kožno incizijo uvedemo Berchijevo iglo. Z njo skozi incizijo peritoneja v pliki vesico-uterini desno, tik ob maternici in pod arterijo uterino prebodemo tkivo in peritonej na zadnji steni maternice, nad rektumom. Z maternico v AVF poziciji z Berchijevo iglo primemo en konec Mersilenskega traku in ga izvlečemo na sprednjo stran maternice. Postopek ponovimo še na levi strani, nato pa oba konca traku zavežemo s štirimi vozli in pristrizemo krake ter zaključimo bistvo operacije.

Trak ostane na mestu vse življenje zato so porodi možni samo s carskim rezom.

### **Rezultati**

S primarno operacijo – RVT smo do sedaj na Gineko- loški kliniki v Ljubljani zdravili 23 bolnic z RMV, 8 v stadiju IA<sub>1</sub>, 13 v stadiju IA<sub>2</sub> in 2 v stadiju IB<sub>1</sub>. Pri eni bolnici z adenokarcinomom je prišlo do progressa bolezni že po operaciji sami, kombinirana radio in kemoterapija ni dala nobenih rezultatov. Bolnica je 9 mesecev po RVT umrla. Prav tako je pri eni bolnici prišlo do recidiva 2 leti po RVT (za LAC se ni odločila), po kombinirani radio in kemoterapiji je sedaj eno leto v popolni remisiji. Pri ostalih 21 bolnicah ni bilo ponovitve bolezni.

12 bolnic (52,2%) se za nosečnost po zdravljenju RMV še ni odločilo. 2 bolnici sta po RVT spontano zanosili in splavili v 2. trimesečju, zato smo njima in še devetim bolnicam, skupaj 11 bolnicam (47,8%) po RVT naredili še LAC. Ena med njimi je spontano splavila v 1. trimesečju nosečnosti ob intrauterini smrti ploda in se zaenkrat ni odločila za ponovno nosečnost. Druga je zanosila nenačrtno in je v 7. tednu nosečnosti umetno splavila. Potem pa je načrtovano zanosila in rodila otroka v 37. tednu nosečnosti. Tretja bolnica je rodila do sedaj že dvakrat. Četrta bolnica smo morali zaradi ponavljajočih hematometer, ob strikturi istmusa maternice, napraviti histerektomijo. Ta je kasneje dobila otroka s pomočjo surogatne maternice. Ostalih sedem bolnic je brez posebnosti rodilo s carskim rezom ob roku.

Pri 11 bolnicah po LAC jih je dejansko 9 tudi rodilo (81,8%), kot rečeno, ena celo dvakrat.

### **Razprava**

Operacijo RVT je razvil in leta 1994 objavil prof. Dargent (Francija) (5). 16- letni rezultati analize rezultatov zdravljenja bolnic po RVT kažejo, da sta število ponovitev bolezni in umrljivost pri teh bolnicah povsem primerljiva z rezultati pri bolnicah, ki so bile operirane klasično, to je z radikalno histerektomijo po Wertheim - Meigs - Novaku (4,2% vs. 2,8%). Kar 63% vseh bolnic, ki so se odločile po operaciji za nosečnost, je tudi zanosilo. Iz rezultatov, ki jih je 2011 objavila Plante (7) je razvidno, da je bilo med njimi 20% takih, ki so splavile v prvem trimes- trju in 3% v drugem. Do tretjega trimestra jih je do- nosilo 73%, 75% od njih do zrelosti ploda (8-10). Analiza rezultatov nosečnosti pri bolnicah po zdravljenju RMV z RVT je pokazala, da je splavnost v prvem trimesečju nosečnosti primerljiva s splavnostjo v zdravi populaciji, večje pa so bile izgube v drugem trimesečju in več je bilo prezgodnjih porodov v pri- merjavi z zdravimi ženskami (11-13).

Abdominalna cerklaža ni nova operacija, podrobno jo je opisal že leta 1965 Benson (14) in sicer kot uspešno alternativo vaginalni cerklaži. 85% do 90% njegovih bolnic, ki jim je naredil abdominalno cerklažo je donosilo plod do viabilnosti. Manj običajen pristop pri abdominalni cerklaži je sprožil mnogo odzivov v strokovni javnosti, seveda tudi mnogo nasprotovanj relativno invazivni tehniki. Leta 1991 je Novy (15) predlagal indikacije za abdominalno cerklažo, ki večinoma veljajo še danes, med njimi pa ni stanja po trahelektomiji, ki je takrat še niso poznali.

Laparoskopsko različico abdominalne cerklaže je prvi opisal Scibetta leta 1998 (16) in s tem je metoda postala minimalno invazivna. Strokovna javnost jo je dobro sprejela. Von Teobald je leta 2002 (17) objavil rezultate o 5 uspešnih nosečnostih pri 5 bolnicah, ki jim je napravil laparoskopsko abdominalno cerklažo. Leto kasneje, 2003 pa je Mingione (18) objavil serijo 11 bolnic, od katerih jih je zanosilo 10, carski rez je bil dvakrat opravljen v 35. tednu nosečnosti, ostali pa po 38. tednu. Nekateri v študijah opisane bolnice so imele pred laparoskopsko abdominalno cerklažo opravljene konizacije, po trahelektomiji pa ni bilo nobene. V preglednem članku iz leta 2007 (Jolley) (19) so objavili, da zašitje vagine po 12. tednu nosečnosti ni imelo vpliva na splavnost v drugem trimestrju ali na prezgodnje porode.

Med našimi 23 bolnicami z RMV po operaciji RVT se za materinstvo 12 od njih ni odločilo. Razlogi za to so bili zelo različni, nekatere so ostale brez partnerja, druge je skrbel ekonomska kriza, tretje pa po preboleli rakasti bolezni za materinstvo še niso bile psihično pripravljene. Enajst bolnic z RMV po RVT pa se je odločilo za materinstvo, ena izmed njih celo dvakrat. Samo vaginalna cerklaža se ni obnesla, pač pa laparoskopska abdominalna cerklaža. Vse tri imajo pozitivno izkušnjo nosečnosti in poroda ter ne izključujejo ponovnih nosečnosti – za vse je bil to prvi porod.

Glede na zelo dobre rezultate nosečnosti pri naših bolnicah po RVT smo se odločili za odloženo laparoskopsko abdominalno cerklažo kot rutinski postopek po vsaki RVT, če si bolnica potem nosečnost še dejansko želi.

### Zaključki

Na naši kliniki smo v izogib splavom v drugem trimestrju po operaciji RVT metodo nadgradili z LAC, kar se je izkazalo za uspešno kombinacijo. 81,8% naših bolnic, pri katerih je bila po RVT narejena še LAC, je rodilo v 36. oziroma 38. tednu nosečnosti. Ena celo dvakrat. Vsi otroci so zdravi. Menimo, da je

stanje po zdravljenju bolnic z RMV z RVT indikacija za LAC. V pričakovanju novih nosečnosti pri naših bolnicah upamo, da bomo LAC po RVT dokazali kot metodo izbora pri vseh tistih bolnicah, ki si bodo nosečnost še vedno želele.

### Literatura

1. Rak v Sloveniji 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2011.
2. Schiffman M, Glass AG, Wentzensen N et al. A long term prospective study of type specific human papillomavirus infection and risk of cervical neoplasia among 20,000 women in the Portland Kaiser Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 1398-1402.
3. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gyn Ob* 2014; 125: 97 – 8.
4. Plante M. Fertility preservation in the management of cervical cancer. *CME J Gynecol Oncol* 2003; 8: 128 – 38.
5. Dargent D, Brun JL, Roy M et al. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 105.
6. Meglič L. Instruments and equipment. In: Ribič-Pucelj M, ed. *Endoscopic surgery in gynaecology*. Radovljica: Didakta 2008;55-66.
7. Plante M, Gregorie J, Renaud MC, Roy M. The radical vaginal trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 290-7.
8. Shepherd JH. Challenging dogma: radical conservation surgery for early stage cervical cancer in order to retain fertility. *Ann R Coll Surg Engl* 2009; 91: 181-7.
9. Milliken DA, Shepherd JH. Fertility preserving surgery for carcinoma of the cervix. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 575-80.
10. Shepherd JH, Spencer C, Herod J. Radical vaginal trachelectomy as a fertility sparing procedure in women with early stage cervical cancer- cumulative pregnancy rate in a series of 123 women. *BJOG* 2006; 113:719-24.
11. Beiner ME, Covens A. Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 353-61.
12. Mathevet P et al. Fertility preservation in early cervical cancer: *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31: 70-7.
13. Plante M et al. Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility preserving surgery: revive of the literature. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 614-23.
14. Benson RC, Durfee RB. Transabdominal cervicouterine cerclage during pregnancy for the treatment of cervical incompetency. *Ob Gyn* 1965; 25: 145-55.

15. Novy MJ. Transabdominal cervicoisthmic cerclage: a reappraisal 25 years after its introduction. *Am J Ob Gyn* 1991; 164: 1635-42.
16. Scibetta JJ, Stanko SR, Phipps WR. Laparoscopic transabdominal cervicoisthmic cerclage. *Fertil Steril* 1998; 69: 161-3.
17. Von Theobald P. Le cerclage isthmique par coelioscopie. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002; 31: 273-5.
18. Mingione MJ, Scibetta JJ, Stanko SR, Phipps WR. Clinical outcomes following interval laparoscopic transabdominal cervico-isthmic cerclage placement: Case series. *Hum Reprod* 2003; 18: 1716-9.
19. Jolley JA, Battista L, Wing DA. Management of pregnancy after radical trachelectomy: Case reports and systematic review of the literature. *Amer J Perinatol* 2007; 24: 531-9.

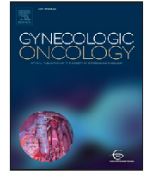
## Priloga 1

Gynecologic Oncology 151 (2018) 229–234



Contents lists available at ScienceDirect

## Gynecologic Oncology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ygyno](http://www.elsevier.com/locate/ygyno)

## SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2+

Alessandro Ghelardi <sup>a,\*</sup>, Fabio Parazzini <sup>b</sup>, Francesca Martella <sup>c</sup>, Annalisa Pieralli <sup>d</sup>, Paola Bay <sup>a</sup>, Arianna Tonetti <sup>a</sup>, Alessandro Svelato <sup>a</sup>, Gloria Bertacca <sup>e</sup>, Stefania Lombardi <sup>e</sup>, Elmar A. Joura <sup>f</sup><sup>a</sup> Azienda USL Toscana Nord-Ovest, UOC Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Apuane, Massa, Italy<sup>b</sup> Policlinico Mangiagalli, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, IRCCS, Milano, Italy<sup>c</sup> Azienda USL Toscana Centro, SOC Oncologia, Firenze, Italy<sup>d</sup> Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Ginecologia Chirurgica Oncologica, Firenze, Italy<sup>e</sup> Azienda USL Toscana Nord Ovest, SSD Analisi ChimicoCliniche ed ImmunoAllergologia, Ospedale Apuane, Massa, Italy<sup>f</sup> Medical University of Vienna, AKH Department of Obstetrics and Gynecology, Comprehensive Cancer Center Vienna, Italy

## H I G H L I G H T S

- After conization, HPV vaccine shows 80% *clinical effectiveness* in disease relapse prevention.
- Clinical benefits of vaccination are demonstrated up to 4 years.
- HPV vaccine has no therapeutic effect on prevalent HPV infection or disease.
- HPV vaccination is beneficial as an adjuvant additional to surgical treatment.

## A R T I C L E I N F O

## Article history:

Received 29 June 2018

Received in revised form 21 August 2018

Accepted 25 August 2018

Available online 6 September 2018

## 1. Introduction

In 2006 HPV vaccination was licensed for primary prevention of HPV related disease in young females. [1]. Only a few years after, immunological and clinical studies offered new perspectives with strong implications in HPV related diseases, opening to a new scenario: adult women vaccination [2,3]. Subsequently, the quadrivalent HPV vaccine demonstrated efficacy against HPV infection and disease in women up to 45 years [4,5]. Although vaccination is not effective in patients with prevalent HPV infection, recent data suggest that vaccination, in women who underwent surgical therapy, could impact on disease recurrence [6]. Some findings from retrospective data show a significant protective effect of HPV vaccine in women and men surgically treated for HPV disease [7,8]. Reduction in relapse after treatment in vaccinated patients is also confirmed for both benign (warts) and precancerous lesions [9,10].

SPERANZA (SPERimentazione ANti HPV Zona Apuana) is a prospective clinical project designed to evaluate the *clinical effectiveness* of HPV

vaccination after surgical treatment (LEEP) in women with high grade cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive cervical cancer. The primary objective of the project is to verify if vaccination after surgery could reduce the risk of clinical disease relapse in women treated for CIN2+.

## 2. Material and methods

In January 2013 Azienda USL-1 Massa e Carrara (referred as Azienda Toscana Nord Ovest (ATNO) ex-USL1 since 2016) approved a clinic for HPV vaccination in adult women aged 18–45 years in the Department of Obstetrics and Gynecology. The purpose of this clinic was to evaluate the role of post-surgical quadrivalent HPV vaccination in terms of clinical relapse prevention in women treated for CIN2+. The HPV-vaccination clinic is based on the interdisciplinary cooperation of the Department of Obstetrics and Gynecology and the Disease Prevention and Health Promotion Unit; the project was named SPERANZA study.

Since January 2013 all women treated for CIN2+ in the Azienda USL-1 Obstetric and Gynecologic Department were referred to the HPV-vaccination clinic. All the procedures performed in the SPERANZA study were evaluated and approved by the ATNO in accordance with the ethical standards in conformity with local requirements; all women participating in the project gave their written informed consent.

To reduce bias and to ensure treatment's homogeneity, the HPV-vaccination clinic standardized pre-surgery, surgery and post-surgery procedures as followed.

## 2.1.1. Pre-surgical clinical evaluation

Pre-operative clinical evaluation was performed by Pap test (liquid-based, according to Bethesda system 2001 classification) and Colposcopy

\* Corresponding author.

E-mail address: [alessandro.ghelardi@uslnordovest.toscana.it](mailto:alessandro.ghelardi@uslnordovest.toscana.it) (A. Ghelardi).



(according to 2011 IFCPC nomenclature). Patients with a histological diagnosis of CIN2+ were referred to conization.

#### 2.1.2. Surgical treatment

Cervical conization was done by loop electrosurgical excision procedure - LEEP technique [11]. LEEP was performed under local anesthesia using wire loop electrodes, with diathermy apparatus set to 50 W for cutting and 40 W for coagulation. Generally, only one specimen was removed with a single passage. All specimens were marked for orientation with a suture at the 12-o'clock position, fixed with 10% buffered formalin, and submitted for histopathologic examination. Specimens were processed with step-serial sections of 4- to 5- $\mu$ m thickness. Margin involvement was defined as the presence of CIN on the resection surface. During surgical treatment colposcopic grade of the cervical lesion, according to IFCPC classification, was recorded.

#### 2.1.3. Counselling session

The first visit to the HPV-vaccination clinic was scheduled 30 days after surgery for patients with histologic confirmed lesion between CIN2+ and  $\leq$ FIGO IA1 cervical cancer. All women fulfilling inclusion and exclusion criteria were invited to participate in a patient group counselling session to learn general information on HPV disease and HPV vaccination. Counselling session lasted 90 min. Afterwards, patients had additional time to ask questions. Moreover, each woman was offered the opportunity of an individual extra-time for personal questions. Counselling was totally free of charge. In the end, all women were offered to enroll into the SPEANZA study. Only patients that signed the informed consent were included in the analysis. (Fig. 1 available on line as supplementary material). They had the opportunity to receive the vaccine at a reduced price.

#### 2.2. Study design

SPEANZA is a prospective case-control study. Patients who signed the informed consent and desired to receive vaccination were included in the vaccinated arm (V-group), as case arm. Women who signed the informed consent but didn't want to receive vaccination were enrolled in the follow-up only arm as unvaccinated (NV-group), as control arm. As per protocol, only data related to cervical lesion and its treatment and follow up were collected.

In the V-group, all women received quadrivalent HPV vaccine (types 6,11,16,18 L1 virus-like particle vaccine Gardasil, Merck, Whitehouse station, NJ, USA), with the first dose injected immediately after counselling (30 days after conization) and the remaining two doses 2 and 6 months later.

#### 2.3. Follow-up

The post-operative follow-up schedule was the same in both the groups: HPV test of cure (TOC) at 6 months after surgery, liquid based cytology and colposcopy. Thereafter, patients were followed with HPV test, colposcopy and pap-test every six months in the first 2 years and then annually until the fourth year post treatment.

All the suspected areas for disease recurrence during the colposcopic examination were subjected to cervical biopsy and considered as recurrence if the grade of disease was at least CIN2+. In case of HSIL Pap test result with negative colposcopy an endocervical curettage was performed. Data were collected in a regional database. Adverse events were reported to the vaccination clinic.

#### 2.4. Definition of clinical recurrence

Clinical recurrence was defined as a disease relapse, histologically confirmed,  $\geq$  of a CIN2+ during the 4 years follow-up period. Patients with histologically confirmed CIN2+ disease at 6 months after therapy were considered as persistent disease, while CIN2+ diagnosed on

biopsies at  $\geq$ 12 months follow-up visit were considered as recurrent disease. Persistent disease at 6 months follow-up visit was considered a study exit criteria (Fig. 1 and Fig. 2). All relapses were subjected to HPV typing. All the lesions were histologically confirmed by an internal quality control with a blind re-reading of three different pathologists.

Positive surgical margins were not an exclusion criteria from vaccination. Surgical margins status is listed in Table 1 and balanced between the two arms.

Treatment decisions regarding the surgical method for the management of the cervical disease persistence and relapse was made at the discretion of the treating surgeon, per routine clinical practice and in accordance to the hospital guidelines.

#### 2.5. HPV test and genotyping

HPV real-time PCR was performed by a commercial kit (HPV sign; Diatech, Jesi, Italy) following manufacturer's instructions. A mix of consensus primers was used to amplify a highly conserved region of HPV and a region of the human beta-globin gene as internal control. The reverse primers used in the reaction were biotinylated. The PCR reaction mixture (1 $\times$  TaKara PCR buffer, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 200 nm of each dNTP, 1 $\times$  EvaGreen™ dye, 1  $\mu$ M of each primer and 5 U of TaKara ex Taq™ HS polymerase) was subject to denaturation at 95 °C for 3 min, 50 cycles at 95 °C for 0,5 min; 44 °C for 0,5 min; 72 °C for 0,5 min; followed by a final melting from 72 °C to 95 °C with 1 °C increment at each step. Pre-melt conditioning was set at the first step for 1,5 min, the duration of the subsequent steps was 5 s. Fluorescence acquisition was done on the Green channel. Gain optimization was set before melting on all reaction tubes so that the highest value of fluorescence was no  $>$ 70 units on a scale of 100. PCR was performed on a RotorGene™ 6000 instrument (Corbett, New South Wales, Australia). The PCR product was checked by analyzing the melting curve.

Genotyping of HPV was performed by pyrosequencing using a commercial kit (HPV sign; Diatech, Jesi, Italy). The biotinylated PCR products were purified from the reaction mixture by immobilizing onto streptavidin-coated sepharose beads on the vacuum-based workstation provided with the PyroMark Q96 ID system (Qiagen, Hilden, Germany) in a 96-well plate format as described by manufacturer. The DNA was denatured, mixed with sequence HPV primers in the presence of annealing buffer and incubated at 90 °C for 2 min. After incubation at 60 °C for 10 min the samples were cooled to room temperature. The sequencing reactions were set up in a 96-well plate with 15 cycles of sequential dispensation of dATP $\alpha$ S, dCTP, dGTP and dTTP in the presence of substrate and enzyme. Genotype specific, 30 length HPV sequences were synthesized. The HPV genotype was assigned by IdentiFire™ software by comparing the sequence obtained for each sample with those contained in the HPV library.

#### 2.6. Statistical analysis

Recurrence probabilities were obtained using the long-rank test in an unadjusted Kaplan Meier model, recurrence rates being calculated from the date of twelve months after surgery. Women lost to follow-up were considered in the analysis for the period during which they were in the study. A *p* value of  $<$ 0.05 was considered statistically significant. The Chi-square test was used to assess the significance of differences in clinical and pathological characteristics between the two groups.

### 3. Results

From January 2013, all women diagnosed with a CIN2+ cervical lesion/stage IA1 cervical cancer treated with cervical conization in the Department of Obstetrics and Gynecology, Azienda USL1 Massa e Carrara were referred to the HPV-vaccination clinic. From January 2013 to March 2017, 536 patients signed the informed written consent to be

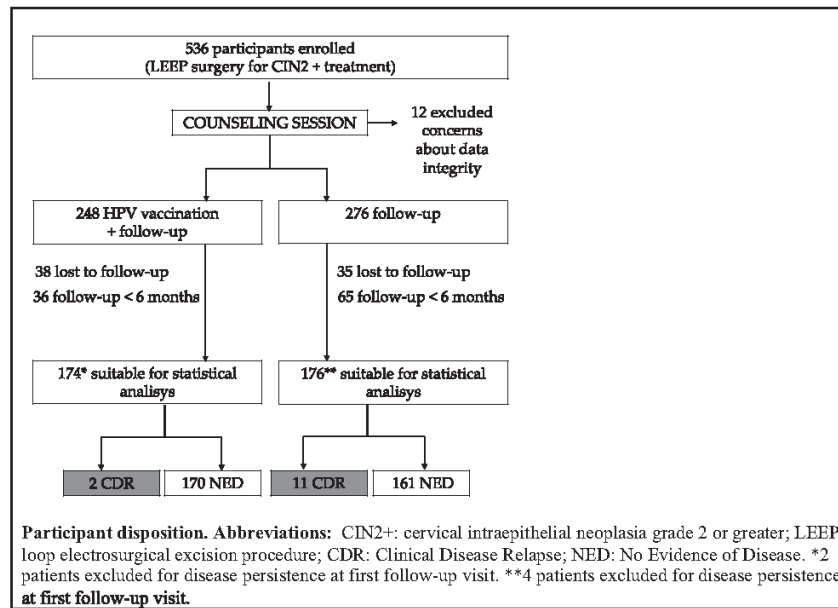


Fig. 2. Study flow chart with participant's disposition.

included in the SPERANZA study. Of note, all patients referred to the HPV-vaccination clinic signed the informed consent. At time of data analysis, 350 women have been followed at least for 6 months and were suitable for statistical analysis (Fig. 2).

3.1.1. Study population

76 patients out of 248 were excluded from the analysis in the V-group since 38 were lost to follow up, 36 had a follow up period shorter than 6 months and 2 had persistent disease at 6-month follow up visit, while in the NV-group 104 women were excluded, mainly due to limited follow up time (65 patients). For the 344 women included in the analysis, age, colposcopic grading at surgery, histological results of

LEEP and surgical margins status have been collected. The two groups are well balanced for these characteristics, without statistically significant differences (Table 1).

At data cut off, the median follow-up was 36 months (range 6–48). Total follow-up period was 12,552 months; 6282 months in the V-group and 6270 months in the NV-group, respectively.

3.1.2. HPV test at 6 months after surgery (TOC test of cure)

In the not-vaccinated group (NV-group), 32 women were HPV positive (18.6%) with an HPV infection clearance rate at 6 months of 81.4% at TOC. Patients in the vaccinated group (V-group) had similar characteristics with 26 patients (15.1%) still HPV positive at TOC, with an HPV infection clearance rate of 84.9%. No statistically significant

Table 1 Distribution of study subjects according to selected characteristics and treatment group.

	NV-group No.	(%)	V-group No.	(%)	Chi square test value (p value)
Age (years)					
≤31	47	27.3	57	33.1	
32–35	49	28.5	50	29.1	
≥36	76	44.2	65	37.8	1.45 (p = 0.228) <sup>°</sup>
Colposcopic grading					
G1	4	2.3	8	4.7	
G2	168	97.7	164	95.3	1.38 (p = 0.246) <sup>°°</sup>
Histological grading					
CIN 2	3	1.7	6	3.5	
CIN 3	167	97.1	163	94.8	
IA1 ADENO	0	0	1	0.6	
IA1 SQUAMO	2	1.2	2	1.2	1.25. (p = 0.536) <sup>°°°</sup>
Surgical margin status					
Negative	148	86.1	144	83.7	
Positive	24	13.9	28	16.3	0.36(p = 0.547) <sup>°°°</sup>
Endocervical	12	7.0	10	5.8	
Esocervical	6	3.5	10	5.8	
Both	6	3.5	8	4.7	

Abbreviations: NV-group: Not vaccinated group; V-group: patients submitted to quadrivalent HPV vaccine post surgery. <sup>°</sup>≤35 vs≥36; <sup>°°</sup>G1 vs other; <sup>°°°</sup> Chi square heterogeneity CIN 2 vs 3 vs IA; <sup>°°°°</sup> positive vs negative.

Table 2 Results of TOC 6 months after surgery.

	NV-group No.	%	V-group No.	%	Chi square test value (p value)
Result					
Negative	140	81.4	146	84.9	
Positive	32	18.6	26	15.1	0.74 (p = 0.387)
Genotypes					
6	4		2		
11	1				
16	11		12		
18	6		4		
31	1		2		
33	3		3		
45	3				
51	1				
52	1		3		
53	1		1		
58			1		
61	1				
66			3		
82	2				

Abbreviations: TOC: HPV test results at first follow-up visit (6 months post surgery); NV-group: Not vaccinated group; V-group: patients submitted to quadrivalent HPV vaccine post surgery.

difference was seen between the two groups: chi-square value 0.7466,  $p = 0.387566$  (Table 2).

3.1.3. Clinical effectiveness of quadrivalent HPV vaccine after surgical treatment

Clinical disease recurrence (CDR) was observed in 11 cases (6,4%) of the NV-group while in the V-group only 2 recurrent cases (1,2%) were recorded. According to the Kaplan and Mayer procedure, the 4-year probability of clinical recurrence was 6,4% (95%CI 3,9–12,4) in the NV-group and 1,2% (95%CI 0,3–4,6) in the V-group (Log-rank test:  $p = 0.0112$ ). Vaccination was associated with a significantly reduced risk of subsequent HPV related high-grade CIN after cervical surgery by 81,2% (95% CI, 34,3–95,7) (Fig. 3).

Fig. 4 shows the correlation between the interval time, the grade of the relapsed lesion and the HPV type at the time of the recurrent disease treatment.

3.1.4. HPV distribution at the time of the clinical disease recurrence

Table 3 shows the distribution of the HPV genotype identified at CDR in the two groups. In the NV-group, HPV types were HPV 11,16,18,31,33,45,53,82. The most frequent HPV type observed in the NV-group was HPV 16, which was identified in the 63,6% of the CDR. In the NV-group 6 out of 11 patients showed HPV co-infection with one or more HPV types at the time of the recurrence. In the V-group only 2 CDR were detected and they were associated, respectively, to HPV 33 and 82. None of the HPV type contained in the quadrivalent vaccine was detected in the clinical relapses of the V-group. No case of any subsequent high grade CIN related to vaccine HPV types (6, 11, 16, or

18) after cervical surgery was observed, this translates into an efficacy of 100%.

4. Discussion

In 2012 Joura et al. [6] published data from a post-hoc analysis of a large randomized phase III trials including >17,600 females and 1350 conizations showing a significant effect of the quadrivalent HPV vaccine (Gardasil, Merck& Co) in reducing relapse and subsequent HPV related disease after surgery for HPV related diseases of the cervix and the vulva. Irrespective of HPV type, vaccination was associated with a reduced relapse of cervical HSIL by 64.9% (95% CI, 20%–86%). In 2015, Kang et al. published a retrospective analysis of the data evaluating the impact of HPV vaccine in 737 patients having cervical conization, 360 of them vaccinated after surgery [12]. In the multivariate analysis, authors showed that not having received the vaccine after surgery was an independent risk factor for disease relapse. In fact, disease recurrence was significantly fewer in vaccinated patients: 9/360 (2,5%) patients in the vaccine group versus 27/377 (7,2%) women in the control group had a recurrence, with a statistical significance  $p < 0.01$ . This translates in a reduction of 65%. Recently, Garland et al. [13] published a post-hoc analysis of the phase III trial with the bivalent HPV vaccine, including 18,622 females and 454 cervical surgeries. Garland showed that the HPV vaccine (Cervarix®, GSK vaccines) reduces the HPV-related disease after cervical surgery, irrespective of HPV DNA results, by 88.2% (95% C.I. 14.8, 99.7). In an evaluation of the Costa Rica HPV trial no post-treatment effect was observed, but the low rate of recurrent HSIL after surgery in this trial prevented a sufficient analysis [14].

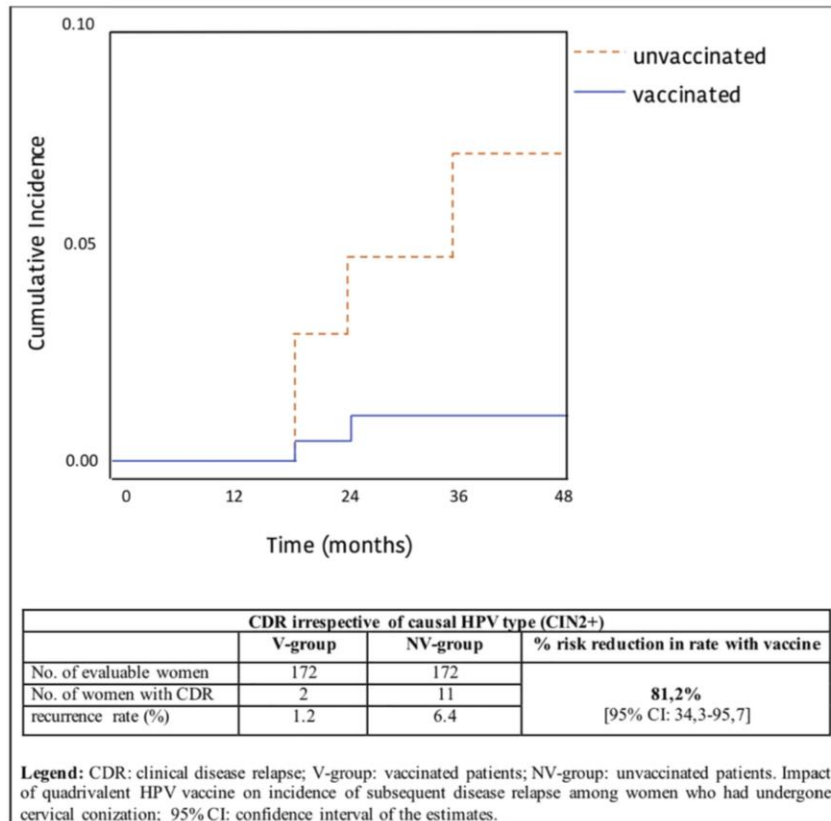
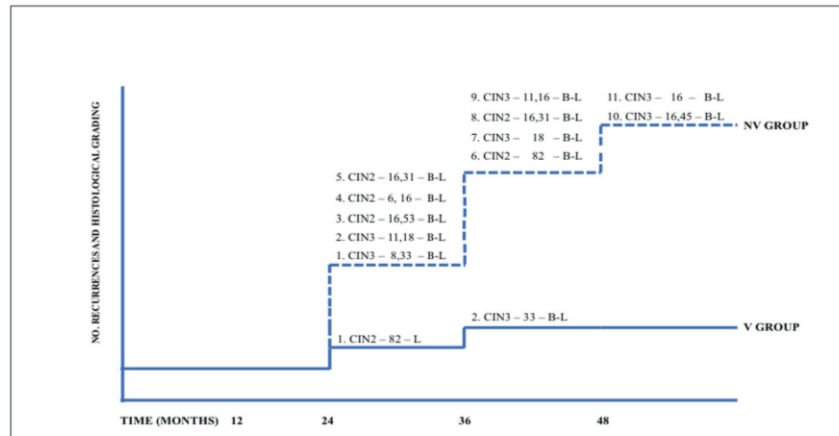


Fig. 3. Impact of vaccination on disease relapse after cervical conization.



**Legend:** CIN cervical intraepithelial neoplasia grade – HPV type – type of diagnosis B=biopsy L=LEEP  
 NV group: not vaccinated group – V GROUP : vaccinated group

**Fig. 4.** Interval time, grade of the relapsed lesion and HPV type at the time of the recurrent disease treatment.

So far, the SPERANZA study is the only prospective evaluation of the *clinical effectiveness* of HPV vaccine in reducing CIN2+ recurrent disease in women who underwent cervical conization for cervical HSIL and FIGO stage Ia1 cervical cancer. Quadrivalent HPV-vaccination injected 30 days after conization for CIN2+ (HSIL) lesion reduced the risk of subsequent HSIL recurrence by 81.2% (95% CI, 34,3–95,7), irrespective of causal HPV type. Our data are consistent with previously published post-hoc analysis of the large phase III trials. Certainly a limitation is the non-randomized fashion; women themselves decided after counselling on the uptake of the vaccine, which was offered at a very reduced prize.

The protective role of HPV vaccine in women with a prevalent HPV infection is still not fully understood. To explain the observed reduction of recurrences in the vaccinated group, we can hypothesize 2 pathways:

- *Primary prevention:* for patients not previously exposed to HPV vaccine types, vaccination may provide protection against *new* HPV infection.
- *Reactivation/reinfection:* when the immune system is not effective to provide a long-lasting protection, HPV-vaccination may prevent loss of the immunological effectiveness, which in women without vaccination would lead to the development of HPV-related relapse.

The preventive role of HPV-vaccine post-conization in the HPV reactivation/reinfection can be suggested even by some immunological studies. These trials confirm that persistent HPV infection is related to local alterations of the microenvironment through increased levels of pro-inflammatory cytokines [15–17]. In 2013 Scott et al. [18] found

**Table 3**  
 HPV types distribution identified at clinical disease recurrence.

	NV-group		V-group	
	No. cases	%	No./total	%
16	7	63		
31	2	18		
82	1	9	1	50
53	1	9		
11	2	18		
18	2	18		
33	1	9	1	50
45	1	9		

Abbreviations: NV-group: Not vaccinated group; V-group: patients submitted to quadrivalent HPV vaccine post surgery.

that increased levels of TNFα in the cervical fluids were associated with persistent HPV infection. The excision of the primary HPV-related lesion causes a modulation of the inflammatory mucosal environmental response changing cytokines levels. In a recent study, Saftlas et al. [19] demonstrated that in patients treated with LEEP for HPV related lesions, immediately after the surgical treatment, TNFα levels decreased significantly becoming comparable to the levels of untreated control subjects. The removal of the primary lesion determines therefore a strong change in the local inflammatory response and, in our opinion, provides a clinical prerequisites for a *post-surgical prevention*. In other words, the surgical treatment of the persistently infected tissues may offer a new mucosal immune status of the female genital tract, similar to the not infected HPV naïve microenvironment.

Our data demonstrate that HPV test performed 6 months after treatment (TOC) does not shows significant differences in the two groups, as the HPV vaccine cannot impact on prevalent infections. However clinical recurrence is higher in the NV-group and furthermore, that group has a much lower rate of HPV strains present in the vaccine. A possible hypothesis could be formulated by an immunological mechanism adjuvant to surgery. HPV vaccination administered immediately after the surgical treatment is able to evoke a huge amount of local antibodies within the basal membrane of the cervical surface, those antibodies during the «regeneration» of the removed tissue, could prevent the self-infection of the surgical site avoiding the virus entrance into the basal layers of the uninfected cells preventing disease relapse.

Our findings correlate with the natural history of cervical abnormalities, a median interval time of 36 months between cleared cervical lesion and disease relapse is clinically reasonable. Thus, it can be assumed that, when the cells with integrated HPV in the primary lesion are removed by surgery, the antibodies evoked by the HPV-vaccine, performed after the surgical treatment, can prevent the HPV reactivation/re-infection or the de novo HPV infection.

## 5. Conclusions

Quadrivalent HPV vaccination in women who undergo surgical therapy for CIN2+ cervical lesion and FIGO stage IA1 cervical cancer reduce the risk of recurrent disease in the order of 80%. Data from the SPERANZA study sustained the *clinical effectiveness* of HPV vaccination after LEEP treatment in high grade cervical lesions and initially invasive cervical cancer. The clinical implications of this strategy may influence the post treatment management of HPV diseases. This does not imply a therapeutic effect of the vaccines but underlines its role as an adjuvant to surgical treatment.

Nevertheless, a randomized, placebo controlled study, with a larger number of patients, would be required to confirm our findings and our hypothesis. However, with the current body of evidence of clinical efficacy, it is already doubtful if an ethical review board would approve such a placebo controlled trial.

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.08.033>.

#### Acknowledgements

The authors thank the study participants. They also acknowledge the AOGOI (*Italian Hospital Gynecologists and Obstetricians Association*) for the contribution to the study and the support for the statistical analysis.

#### Conflict of interest statements

A. Ghelardi occasionally received travel fund to conferences/symposia/meetings by MSD and previously by SPMSD. E.A. Joura received research grant through his institution and advisory board and lecture fees from Merck. All other authors declare that there are no conflicts of interest.

#### Author contribution section

Ghelardi Alessandro: Principal Investigator of the SPERANZA Project, responsible for the protocol, clinical treatment and patient's management. Drafting of the original article.

Elmar A. Joura: Project's scientific support; drafting review.

Martella Francesca: annual data analysis, drafting review and quality control.

Pieralli Annalisa: annual data analyses of the study and drafting review.

Parazzini Fabio: Study power and sample size analysis, statistical analysis.

Bertacca Gloria, Lombardi Stefania: Clinical analysis of the HPV test and genotyping.

Bay Paola, Tonetti Arianna, Svelato Alessandro: clinical data collection and adverse events assessment.

#### References

- [1] Human Papilloma Virus Vaccines: WHO Position Paper. *Weekly Epidemiological Record*, No. 1584, 2009 117–132.
- [2] M.A. Stanley, Human papillomavirus vaccines, *Rev. Med. Virol.* 16 (3) (2006 May–Jun) 139–149.
- [3] S.E. Olsson, S.K. Kjaer, K. Sigurdsson, O.E. Iversen, M. Hernandez-Avila, C.M. Wheeler, G. Perez, D.R. Brown, L.A. Koutsky, E.H. Tay, P. Garcia, K.A. Ault, S.M. Garland, S. Leodolter, G.W. Tang, D.G. Ferris, J. Paavonen, M. Lehtinen, M. Steben, F.X. Bosch, J. Dillner, E.A. Joura, S. Majewski, N. Muñoz, E.R. Myers, L.L. Villa, F.J. Taddeo, C. Roberts, A. Tadesse, J. Bryan, R. Maansson, S. Vuocolo, T.M. Hesley, A. Saah, E. Barr, R.M. Haupt, Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection, *Hum. Vaccin.* 5 (10) (2009 Oct) 696–704.
- [4] J. Luna, M. Plata, M. Gonzalez, et al., Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil in adult women, *PLoS One* 8 (12) (2013) e8343.
- [5] N. Muñoz, R. Manalastas Jr., P. Pitisuttithum, et al., Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial, *Lancet* 373 (2009) 1949–1957.
- [6] E.A. Joura, S.M. Garland, J. Paavonen, D.G. Ferris, G. Perez, K.A. Ault, W.K. Huh, H.L. Sings, M.K. James, R.M. Haupt, Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data.; FUTURE I and II study group, *BMJ* e1401 (2012 Mar 27) 344.
- [7] K.A. Swedish, S.H. Factor, S.E. Goldstone, Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study, *Clin. Infect. Dis.* 54 (7) (2012 Apr) 891–898.
- [8] A. Deshmukh, S.B. Cantor, E. Fenwick, E.Y. Chiao, A.G. Nyitray, E.A. Strier, S.E. Goldstone, T. Wilkin, J. Chhatwal, Adjuvant HPV vaccination for anal cancer prevention in HIV-positive men who have sex with men: the time is now, *Vaccine* 35 (38) (2017 Sep 12) 5102–5109.
- [9] P. Kin Cho Goon, L.U. Sholtz, H. Sudhoff, Recurrent respiratory papillomatosis (RRP)-time for a reckoning? *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2 (4) (2017 May 28) 184–186.
- [10] K.A. Swedish, S.E. Goldstone, Prevention of anal condyloma with quadrivalent human papillomavirus vaccination of older men who have sex with men, *PLoSOne* 9 (4) (2014 Apr 8), e93393.
- [11] W. Prendiville, Appropriate use of loop interventions, *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2 (4) (1998 Oct) 254.
- [12] W.D. Kang, H.S. Choi, S.M. Kim, 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.* 130 (2) (2013 Aug) 264–268.
- [13] S.M. Garland, J. Paavonen, U. Jaisram, et al., HPV PATRICIA Study Group, Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: post-hoc analysis from a randomized controlled trial, *Int. J. Cancer* 139 (12) (2016) 2812–2826.
- [14] A. Hildesheim, P. Gonzalez, A.R. Kreimer, S. Wacholder, J. Schussler, A.C. Rodriguez, C. Porras, M. Schiffmann, M. Sidawy, J.T. Schiller, D.R. Lowy, R. Herrero, Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group, Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment, *J. Obstet. Gynecol.* 215 (2) (2016 Aug) 212–215.
- [15] S.H. Song, J.K. Lee, N.W. Lee, H.S. Saw, J.S. Kang, K.W. Lee, Interferon-gamma (IFN-gamma): a possible prognostic marker for clearance of high-risk human papillomavirus (HPV), *Gynecol. Oncol.* 108 (3) (2008 Mar) 543–548.
- [16] M.I. Rosa, M.V. Moraes, F. Vuolo, F. Petronilho, M.C. Bozzetti, L.R. Medeiros, et al., Association of interleukin-6 in women with persistence of DNA-HPV: a nested case-control study, *Arch. Gynecol. Obstet.* 285 (1) (2012 Jan) 143–148.
- [17] P.H. Paradkar, J.V. Joshi, P.N. Mertia, S.V. Agashe, R.A. Vaidya, Role of cytokines in genesis, progression and prognosis of cervical cancer, *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 15 (9) (2014) 3851–3864.
- [18] M.E. Scott, Y.B. Shvetsov, P.J. Thompson, B.Y. Hernandez, X. Zhu, L.R. Wilkens, et al., Cervical cytokines and clearance of incident human papillomavirus infection: Hawaii HPV cohort study, *Int. J. Cancer* 133 (5) (2013 Sep 1) 1187–1196.
- [19] A.F. Saftlas, C.N. Spracklen, K.K. Ryckman, C.K. Stockdale, K. Penrose, K. Ault, L.M. Rubenstein, L.A. Pinto, Influence of a loop electrosurgical excision procedure (LEEP) on levels of cytokines in cervical secretions, *J. Reprod. Immunol.* 109 (2015 Jun) 74–83.

## Priloga 2

## REVIEW

## From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine

S. Pils and E. A. Joura

Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

## Abstract

An investigational monovalent human papillomavirus (HPV) 16 virus-like particle vaccine has been shown to prevent persistent infection and cervical disease related to HPV 16 and was proof of concept (2002). Designed to prevent the bulk of invasive cervical cancer, quadrivalent (HPV 6/11/16/18) and bivalent (HPV 16/18) vaccines have been available since 2006 and 2007, respectively. They are highly effective in preventing HPV 16/18-related cervical precancer; the quadrivalent version also prevents genital warts related to HPV 6/11. It has been shown that the precursors of vulvar, vaginal and anal cancer related to the vaccine types are effectively prevented. This led to a paradigm shift from a female-only cervical cancer vaccine to a vaccine for the prevention of HPV-related disease and cancer for both sexes. Vaccination before the start of sexual activity is most effective, and consequently most programs target 9- to 12-year-olds. Additionally, recent studies have proven the noninferior immunoresponse of a two-dose schedule in these age cohorts. Gender-neutral vaccination has become more common; it improves coverage and also provides protection to all males. Recently a nine-valent HPV vaccine (HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58) was licensed; it provides high and consistent protection against infections and diseases related to these types, with ~90% of cervical and other HPV-related cancers and precancers potentially being avoided. Coverage is key. Efforts must be made to provide HPV vaccination in low-resource countries that lack screening programs. In countries with cervical cancer screening, HPV vaccination will greatly affect screening algorithms.

Clinical Microbiology and Infection © 2015 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Cervical cancer, genital neoplasm, genital warts, HPV vaccine, papillomavirus infection

**Article published online:** 14 May 2015

**Corresponding author:** E.A. Joura, Department of Gynecology and Obstetrics, Comprehensive Cancer Center (CCC), Medical University of Vienna, Waehringer Guertel 18-20, 1090 Vienna, Austria  
**E-mail:** elmar.joura@meduniwien.ac.at

less developed countries. The burden of the disease worldwide was estimated at more than 585 000 incident cases and more than 380 000 deaths in 2010 [3].

## Monovalent HPV 16 vaccine

## Introduction

The connection between persistent infection with human papillomavirus (HPV) and cervical cancer was first described by Harald zur Hausen in 1977 [1]. He was later awarded the Nobel Prize for physiology or medicine. This finding laid the ground for the idea of a vaccine against HPV infection and cervical cancer, and in 1999 it finally became clear that persistent HPV infection is a necessary cause of invasive cervical cancer [2]. Cervical cancer is the second most common cancer in women worldwide; the majority of cases involves younger women in

less developed countries. The burden of the disease worldwide was estimated at more than 585 000 incident cases and more than 380 000 deaths in 2010 [3].

Although the development of vaccines against diseases like hepatitis C and human immunodeficiency virus failed, the development of an HPV vaccine has been successful. The L1 protein self-assembled to a virus-like particle (VLP) was highly immunogenic [4,5]. The L1 protein is HPV type specific, and hence the protection is mainly type specific. Structural analogies also enable cross-reactive antibodies; there is a close relationship between HPV 16 and 31 and between HPV 18 and 45. In 1998, a landmark trial with 2400 women aged 16 to 23 years, and a HPV 16 L1 VLP vaccination program (the same composition later used in the quadrivalent HPV vaccine) was started. After a median follow-up

of 1.5 years, all persistent infections and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) related to HPV 16 were prevented by this vaccine [6]. This was the proof of principle that oncogenic infections and cancer precursors related to the most potent oncogenic HPV strain may be preventable. During the follow-up of this trial, it was demonstrated that HPV 16-related high-grade CIN can be prevented for up to 9.5 years [7,8].

### Quadrivalent HPV (qHPV) 6/11/16/18 vaccine

After a successful phase 2 trial [9,10], the pivotal phase 3 trials of the qHPV vaccine started in 2002 (V501; Females United to Unilaterally Reduce Endo-/Ectocervical Disease (FUTURE) Study 1/II). This vaccine targeted the HPV strains responsible for approximately 70% of cervical cancers and 90% of genital warts. The FUTURE trials included more than 17 000 young women aged 16 to 26 years. The efficacy in the per-protocol analyses against cervical disease related to HPV 16 and 18 was 97% to 100% in these trials [11–13].

It became clear that this high efficacy was only achieved in a prophylactic situation in women not infected with the relevant HPV type at the time of vaccination and did not go far beyond the types included in the vaccine. The quadrivalent vaccine was licensed by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2006 and marketed by Merck & Co. (USA) as Gardasil and Silgard.

### Bivalent HPV (bHPV) vaccine

A second HPV vaccine primarily focused on cervical cancer only, so the studies had only clinical end points of cervical disease and were only conducted with female subjects. The bHPV is composed of C-terminally truncated HPV 16 + 18 L1 VLPs and adjuvanted with a novel aluminium salt (AS04). This compound is responsible for eliciting a strong immune response. In a head-to-head comparison of the bHPV and the qHPV vaccines, higher antibody levels were demonstrated for bHPV. However, no clinical end points were investigated [14]. No lower threshold of antibody level after vaccination has yet been established; even in seronegative subjects, no breakthrough disease has been observed after vaccination [15]. The bHPV has demonstrated a per-protocol efficacy against CIN 2+ lesions related to HPV 16/18 of 92.9% to 100% [16,17]. In addition, a reduction of CIN 2+ lesions related to HPV 31 and 33 was observed [18]. A reduction of CIN 3, irrespective of HPV type, in a subset of HPV-naïve women of 93% is likely to be driven by the efficacy against HPV 16/18/31/33; in the same analyses, the reduction of any CIN 2+ was 56.2% [18,19]. The

bHPV is marketed as Cervarix (GSK, UK) and was licensed in Europe in 2007 and in the United States in 2009.

### Duration of protection

Currently both vaccines show a good long-term protection of up to 10 years. The qHPV is being followed in an extension of the FUTURE II trial in the Nordic countries, and no breakthrough disease related to HPV 16/18 has been observed for up to 10 years (Kjaer, paper presented at Eurogin 2015). The phase 2 trials of bHPV have been evaluated up to 9.4 years, with 100% efficacy against infection with HPV 16 or 18 [20,21]. Robust long-term protection beyond 10 years can be expected for both vaccines.

### Protection against noncervical disease

#### Genital warts (GW)

GW are a common condition affecting both women and men, with a peak in the early third decade of life. The lifetime risk is in the order of 10% and the prevalence 1% [22]. GW are not life-threatening, but they are a severe limitation to quality of life. In contrast to cancer, the outbreak of the disease occurs only a few months after infection. HPV 6 and 11 are the most common low-risk HPV strains and account for 85% of GW; 30% of GW involve coinfection with high-risk HPV types [23]. This results in an increased risk for subsequent HPV-related disease [24]. The efficacy of the qHPV against GW related to the vaccine types in young women aged 16 to 26 was 99% in the per-protocol populations of the FUTURE trials [25] and in young men 90% [26]. In the intention-to-treat analyses, the efficacy against GW, irrespective of HPV type, was 82% in HPV-naïve women; when including those with prior HPV infections, the efficacy was still 62% [25].

#### Vulvovaginal disease

During the past decades, an increasing incidence of high-grade vulvar intraepithelial neoplasias and invasive vulvar cancer has been observed in various parts of the world [27–29]. The observed increased incidence is mainly reported in younger women as a result of HPV infection, whereas in the older cohorts the incidence remains stable because these vulvar neoplasms are not HPV related. This disease is mainly attributed to HPV 16, and today 25% to 40% of invasive vulvar cancers are attributed to HPV [30,31]. In the largest available series of invasive vaginal cancers, 74% were HPV related and comprised 96% of precancers. These lesions are predominantly related to HPV 16.

In the efficacy trials with qHPV, the efficacy against high-grade vulvar/vaginal intraepithelial neoplasias related to HPV 16 and 18 was 100%, and 79% in the intention-to-treat population [32,33].

#### Anal disease

Anal cancer affects both sexes and is more common in female subjects. An increasing incidence has been reported; men who have sex with men (MSM) are at the highest individual risk, in particular when they are positive for human immunodeficiency virus. This was the reason why the efficacy of qHPV was evaluated in a substudy including 602 MSM. In the intention-to-treat cohort, the efficacy was 54% and 75% in the per-protocol analysis. The corresponding rates against infection with the vaccine types were 59% and 95% [34]. In the Costa Rica trial with bHPV, the reduction of anal HPV 16/18 infections was 62% to 84%, depending on the analysed cohort, 4 years after vaccination [35].

#### Oropharyngeal disease

An epidemiologic change is currently ongoing. While the incidence of the classical oropharyngeal cancer is declining, HPV-related oropharyngeal cancer is on the rise. Forty percent of oropharyngeal cancers are related mainly to HPV 16, predominantly affect male subjects and are going to exceed the numbers of cervical cancers in the United States in the next few years [36,37]. HPV-related oropharyngeal cancers have a better prognosis than those that are HPV negative; however, the treatment is followed by significant long-term morbidity [38]. No data on HPV vaccination and oropharyngeal cancers are available. In the Costa Rica trial with bHPV, oral HPV 16 infections were significantly reduced by 92% in the vaccinated cohort [39].

Low-risk types HPV 6 and 11 cause juvenile-onset respiratory papillomatosis; vertical transmission in women with maternal GW is the main risk factor. This disease is rare but leads to significant impaired quality of life as a result of the need to undergo repeated surgical treatments. Small case series suggest that the interval between these surgeries may be extendable through vaccination, but the lack of randomization and the quasi-experimental study designs makes these data hard to interpret. Because HPV 6 antibodies can be detected in the umbilical cord blood of infants, vaccinated mothers may protect their children [40].

#### Vaccination of adults

Both HPV vaccines are prophylactic, and early vaccination, preferably before exposure, is therefore most efficient. This has

also been demonstrated in real-life experience. However, both vaccines have been shown to be effective in preventing persistent infections and cervical lesions up to the age of 45 years [41,42]. The vaccines *per se* have no therapeutic effect, but it was demonstrated that female and male subjects vaccinated with the quadrivalent vaccine have fewer recurrent HPV-related diseases [24,43–45].

#### Real-life experience

Australia was the first country to set up a broad HPV vaccination program. Starting in 2007, Australia offered vaccination to all schoolgirls at the age of 12 to 13 years with a catch-up program up to the age of 26 years. They achieved coverage of approximately 86% for one dose, and up to 73% received all three doses. At just 3 years after the onset of this program, a significant decline in the incidence of GW was observed; meanwhile, GW were close to being eradicated in young women. This was followed by a decline in the incidence of GW in boys and men as a result of herd protection. No effect was observed in MSM [46,47]. This decline in GW was followed by a decline in high-grade cervical lesions and cytologic abnormalities [48,49]. Notably, there was a proven reduction of new infections with vaccine-related viruses. It was demonstrated that the rate of HPV infections was reduced in the vaccine-eligible age cohorts [50,51].

Similar reductions have been observed in European countries. In Denmark, high vaccine coverage is combined with high-quality registries. This results in a detailed picture of vaccine efficacy. In the birth cohorts 1993–1994, vaccinated women had a reduced risk of GW (relative risk (RR) 0.22) and CIN 3 (RR 0.20) [52,53]. In the United States, a 72% reduction of HPV 16/18-related CIN 2+ was observed 4 years or more after vaccination [54]. The United States, Australia and Denmark use qHPV; the United Kingdom used bHPV from 2008 onwards. In England, a highly significant reduction of HPV 16/18 prevalence was observed in the age group of 16 to 18 years, with 65% coverage: from 19.1% to 6.5%. There was no significant difference in the nonvaccine types. In the age cohort 19 to 21 years (44% coverage), the reduction of HPV 16/18 prevalence dropped from 17.4% to 12.5%. In 2012, England switched to qHPV because the protection against GW makes HPV vaccination even more effective—as well as cost-effective. In Scotland, a 90% or higher coverage with bHPV was achieved; a significant reduction in diagnoses of CIN 3 (RR 0.45) for women who received three doses of vaccine compared with unvaccinated women was observed [55]. In summarizing the findings of various countries, it is obvious that the effectiveness of the vaccination program depends on coverage and age. The earlier girls are vaccinated, the fewer cases are observed later.



### Gender-neutral vaccination

Only a few countries have achieved coverage of more than 70% in the target population. Herd protection can only be seen in countries with a good coverage, as in Australia. In countries with less coverage, gender-neutral vaccination is a way to improve coverage and effectively interrupt virus circulation. In such a scenario, it is considered to be cost-effective. However, there are more arguments than coverage and cost-effectiveness. It is also a political question of equality. Boys and men have a substantial burden of HPV-related diseases; they have a right to personal protection. There is no reason to burden only girls and women with responsibility. Also, a female-only vaccination program provides no protection to MSM, who have a marked risk [46]. On the basis of these considerations, Australia, the United States, Canada and Austria, as well as some Italian regions and Saxony, Germany, have introduced gender-neutral vaccination [56]. Switzerland and Ireland recommend vaccination of boys, and the United Kingdom and Greece recommend vaccination for MSM.

### Two-dose schedule

The studies for clinical efficacy for both vaccines have been performed in young women utilizing a three-dose schedule (qHPV 16 to 26 years, 0/2/6 months; bHPV 15 – 25 years, 0/1/6 months). The immunogenicity in the target cohorts of young girls and boys has been evaluated. It demonstrated superior antibody levels compared to young women, especially in the 9-to-11-year-old age group [57]. This was the basis of the licensure for this age group. Many countries with an imperfectly organized vaccination program struggle with the application of the third dose. In the United States, the coverage for the first dose in girls was 57% and for the third dose was 38%; the corresponding figures for boys were 35% and 14% in 2013 [58]. After incidental observations in the Costa Rica trial that two or even one dose are effective [59,60], systematic trials with two doses have been performed with both vaccines. In girls aged 9 to 13/14 years, the antibody levels after two doses were higher than in young adult women after three doses [61–63], but only after an interval of at least 6 months between the two shots. This has been observed for at least 36 (qHPV) and 48 (bHPV) months. The World Health Organization recommends a two-dose schedule for children up to the age of 15 unless they are immunocompromised. The European health authorities (European Medicines Agency) have licensed both vaccines for a two-dose application with a suggested interval of 6 to 12 months. The interval is key; if a three-dose schedule is started and the third dose is simply forgotten, the immune response is inferior [64].

### Nine-valent HPV vaccine

After the quadrivalent vaccine was available, the next step was to prevent disease with the next five most common oncogenic HPV types, HPV 31/33/45/52/58. These types account for 90% of the immediate precursors of cervical cancer (CIN 3 and adenocarcinoma-in-situ) and for 90% of invasive cervical cancers globally [3,65,66]. For other HPV-related cancers, the incremental benefit is in the order of 5% to 15%, and for cervical invasive cancer or precancer (i.e. CIN grade 2 or worse) 20% and 35%, respectively [67]. For both available vaccines, some cross-protection has been reported; however, after reduction of coinfections with HPV 16/18, the effect appeared to be moderate and not long lasting [18,68]. Hence, a robust protection against persistent infection and disease related to the most dangerous types is needed. The most dangerous types for development of CIN 3 or cancer have been described in an analysis of a trial on HPV typing in 47 000 women. HPV 16/18/31/33/52/45 persistent infections confer the highest risk for CIN 3 or cancer [69].

After extensive dose-ranging studies, a noninferior immunogenicity and protection against HPV 6/11/16/18 was a regulatory prerequisite [70]. The pivotal phase 3 trial began in 2009. Because effective vaccines were available, a placebo-controlled trial was not possible for ethical reasons; the control group thus received qHPV. More than 14 200 young women aged 16 to 26 years participated; the inclusion and exclusion criteria were the same as in the qHPV trials [11]. They were followed in total up to 54 months; the analysis which was the basis for FDA approval was case driven. Noninferiority was achieved for HPV 6/11/16/18, and the efficacy against persistent infection and disease caused by HPV 31/33/45/52/58 was >96% [71]. For the target populations of the 9- to 15-year-old boys and girls, bridging studies were performed; as expected, higher antibody levels were seen in the younger population (VanDamme, paper presented at Eurogin 2013). On 10 December 2014 the FDA licensed the nine-valent vaccine for use in girls and women aged 9 to 26 years and for boys aged 9 to 15 years (Gardasil 9; Merck & Co.). Data on boys and men up to the age of 26 have been presented (Castellsagué, paper presented at Eurogin 2015). A study investigating a two-dose schedule is ongoing. Application of the new vaccine in prior qHPV recipients is safe and immunogenic. Coadministration with Repevax or Menactra has been investigated; it is safe and does not induce an inferior immunoresponse [72]. No protection beyond the vaccine types was observed; the vaccine fully met expectations and showed robust and consistent protection against infection and disease caused by the nine HPV types in every analysis. The safety profile of the new vaccine was favourable; in all study protocols, more than 13 000 subjects received nine-valent HPV. In

comparison with qHPV, slightly more local reactions were observed, as expected, as a result of the higher amount of antigen; systemic reactions were comparable. There were very few study discontinuations due to vaccine-related adverse events (Moreira, paper presented at Eurogin 2015).

### Conclusion and perspectives

Although HPV vaccines were originally developed as a cervical cancer vaccine for adolescent girls, significant changes in vaccination paradigms can be observed. HPV vaccination has become a protection against a broad spectrum of HPV-related diseases and cancers affecting both sexes. It has become clear that early vaccination before exposure provides the best results and that a two-dose schedule, which is easier to distribute and saves money, appears to be noninferior to the three-dose regimen. Female-only concepts for the prevention of cervical cancer are feasible with high coverage, but boys and men should have the right to personal protection. Gender-neutral vaccination would improve the protection of boys and men in general, including MSM. Protection is best administered long before sexual orientation becomes overt. For these reasons, countries like Australia, the United States and Austria have already introduced a gender-neutral vaccination. Countries and continents with a high incidence of and mortality due to cervical cancer usually do not have a screening in place, and in these countries, HPV vaccination—and even more with the nine-valent vaccine—have the potential to control and even eliminate this devastating disease.

We have a global responsibility to put major efforts into broad HPV vaccination. The Global Alliance for Vaccination and Immunization (GAVI) has demonstrated that a reasonable price and wide distribution can be achieved. Projects in countries like Rwanda and Bhutan have demonstrated that a well-organized, school-based program can achieve excellent coverage, surpassing that of most industrialized countries, where antivaccine activists question any vaccination projects; measles outbreaks in Europe and the United States, rather than measles eradication, are the direct result of this attitude. In countries with screening programs, the prevention of abnormal Papanicolaou tests and treatments for precancerous lesions will lower costs. In addition, HPV vaccination will prevent preterm deliveries and neonatal mortality by preventing cervical surgeries (loop electrosurgical excision procedure, conization) [73].

The future of cervical cancer screening will be HPV testing, which has much better sensitivity compared to Papanicolaou testing, and with type-specific HPV tests, the specificity is comparable. In the United States, primary HPV screening is considered to be an alternative to Papanicolaou testing and

cotesting [74]. The Netherlands and Australia plan to replace Papanicolaou testing with primary HPV testing in 2016. In vaccinated populations, HPV screening is superior, may start later in life and will demand fewer tests over the course of a lifetime. In those who have acquired infections or who have been treated for HPV-related disease, secondary prevention is possible. In the future, even earlier vaccination with perhaps a single dose could improve coverage and protection on a population-level basis [75]. Today, achieving good coverage is key, and major efforts must be put into this task. The new nine-valent HPV vaccine is the next milestone along the road [76].

### Transparency declaration

Both authors report no conflicts of interest relevant to this article.

### References

- [1] zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 1977;78:1–30.
- [2] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12–9.
- [3] 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.
- [4] Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:12180–4.
- [5] Zhou J, Doorbar J, Sun XY, Crawford LV, McLean CS, Frazer IH. Identification of the nuclear localization signal of human papillomavirus type 16 L1 protein. *Virology* 1991;185:625–32.
- [6] Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645–51.
- [7] Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:18–27.
- [8] Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, Alvarez FB, Bryan JT, Hawes SE, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine* 2009;27:5612–9.
- [9] Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271–8.
- [10] Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006;95:1459–66.
- [11] Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928–43.

- [12] FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915–27.
- [13] Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma *in situ*: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369(9576):1861–8.
- [14] Einstein MH, Takacs P, Chatterjee A, Sperling RS, Chakhtoura N, Blatter MM, et al. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18–45 years: end-of-study analysis of a phase III randomized trial. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:3435–45.
- [15] Joura EA, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, et al. HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2008;26:6844–51.
- [16] Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367(9518):1247–55.
- [17] Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374(9686):301–14.
- [18] Wheeler CM, Castellsague X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:100–10.
- [19] Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsague X, et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012;13:89–99.
- [20] GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group, Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009;374(9706):1975–85.
- [21] Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, de Borja PC, Sanchez N, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:2147–62.
- [22] Kjaer SK, Tran TN, Sørensen P, Tryggvadóttir L, Munk C, Dasbach E, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis* 2007;196:1447–54.
- [23] Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis* 2009;199:805–14.
- [24] Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. 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:e1401.
- [25] FUTURE I/II Study Group, Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM, Sigurdsson K, Iversen OE, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3493.
- [26] Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira Jr ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401–11.
- [27] Jones RW, Baranyi J, Stables S. Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: the influence of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1997;90:448–52.
- [28] Joura EA, Losch A, Haider-Angeler MG, Breitenacker G, Leodolter S. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med* 2000;45:613–5.
- [29] Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. Trends in the incidence of invasive and *in situ* vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006;107:1018–22.
- [30] De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009;45:2632–9.
- [31] De Sanjose S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer* 2013;49:3450–61.
- [32] Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369(9574):1693–702.
- [33] Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. *Cancer Prev Res* 2009;2:868–78.
- [34] Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira Jr ED, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011;365:1576–85.
- [35] Kreimer AR, Gonzalez P, Katki HA, Porras C, Schiffman M, Rodriguez AC, et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol* 2011;12:862–70.
- [36] D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944–56.
- [37] Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29:4294–301.
- [38] Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24–35.
- [39] Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzales P, Struik L, Katki HA, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One* 2013;8:e68329.
- [40] Shah KV. A case for immunization of human papillomavirus (HPV) 6/11-infected pregnant women with the quadrivalent HPV vaccine to prevent juvenile-onset laryngeal papilloma. *J Infect Dis* 2014;209:1307–9.
- [41] Castellsague X, Munoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *Br J Cancer* 2011;105:28–37.
- [42] Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmeron J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet* 2014;384(9961):2213–27.
- [43] 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;130:264–8.
- [44] Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis* 2012;54:891–8.
- [45] Swedish KA, Goldstone SE. Prevention of anal condyloma with quadrivalent human papillomavirus vaccination of older men who have sex with men. *PLoS One* 2014;9:e93393.
- [46] Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ* 2013;346:f2032.
- [47] Mariani L, Vici P, Suligoi B, Checucci-Lisi G, Drury R. Early direct and indirect impact of quadrivalent HPV (4HPV) vaccine on genital warts: a systematic review. *Adv Ther* 2015;32:10–30.
- [48] Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet* 2011;377(9783):2085–92.
- [49] Gertig DM, Brotherton JM, Budd AC, Drennan K, Chappell G, Saville AM. Impact of a population-based HPV vaccination program on cervical abnormalities: a data linkage study. *BMC Med* 2013;11:227.
- [50] Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. *Infect Dis* 2012;206:1645–51.
- [51] Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Liu B, Bateson D, et al. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:958–66.
- [52] Blomberg M, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Strongly decreased risk of genital warts after vaccination against human papillomavirus: nationwide follow-up of vaccinated and unvaccinated girls in Denmark. *Clin Infect Dis* 2013;57:929–34.
- [53] Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J, Munk C, Kjaer SK. Incidence of cervical lesions in Danish women before and after implementation of a national HPV vaccination program. *Cancer Causes Control* 2014;25:915–22.
- [54] Hariri S, Bennett NM, Niccolai LM, Schafer S, Park IU, Block KC, et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States—2008–2012. *Vaccine* 2015;33:1608–13.
- [55] Mesher D, Dove-Edwin I, Sasieni P, Vasen H, Bernstein I, Royer-Pokora B, et al. A pooled analysis of the outcome of prospective colonoscopic surveillance for familial colorectal cancer. *Int J Cancer* 2014;134:939–47.
- [56] Mesher D, Soldan K, Howell-Jones R, Panwar K, Manyenga P, Jit M, et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine* 2013;32(1):26–32.
- [57] Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 LI virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis* 2007;26:201–9.
- [58] Stokley S, Jeyarajah J, Yankey D, Cano M, Gee J, Roark J, et al. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007–2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006–2014—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:620–4.
- [59] Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1444–51.
- [60] Safaiean M, Porras C, Pan Y, Kreimer A, Schiller JT, Gonzalez P, et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus LI virus-like particle vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. *Cancer Prev Res* 2013;6:1242–50.
- [61] Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Peters K, Dionne M, Schulze K, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin* 2011;7:1374–86.
- [62] Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Ferguson M, Peters K, Dionne M, et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: results from a randomized study. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:1155–65.
- [63] Dobson SR, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Kraiden M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1793–802.
- [64] Stanley MA, Sudenga SL, Giuliano AR. Alternative dosage schedules with HPV virus-like particle vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2014;13:1027–38.
- [65] Joura EA, Ault KA, Bosch FX, Brown D, Cuzick J, Ferris D, et al. Attribution of 12 high-risk human papillomavirus genotypes to infection and cervical disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1997–2008.
- [66] Tjalma WA, Fiander A, Reich O, Powell N, Nowakowski AM, Kirschner B, et al. Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe. *Int J Cancer* 2013;132:854–67.
- [67] Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer* 2012;7:38.
- [68] Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) LI virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16–26 years. *J Infect Dis* 2009;199:926–35.
- [69] Monsonego J, Cox JT, Behrens C, Sandri M, Franco EL, Yap PS, et al. Prevalence of high-risk human papilloma virus genotypes and associated risk of cervical precancerous lesions in a large US screening population: data from the ATHENA trial. *Gynecol Oncol* 2015;137:47–54.
- [70] Luxembourg A, Darron B, Bouchard C, Giuliano AR, Iversen OE, Joura EA, et al. Phase II studies to select the formulation of a multi-valent HPV LI virus-like particle (VLP) vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2015. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1012010> [Epub 27 April 2015].
- [71] Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372:711–23.
- [72] Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T, Forstén A, Helm K, Van Damme P, et al. An open-label, randomized study of a 9-valent human papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11–15 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:627–34.
- [73] Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons 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.
- [74] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol* 2015;136:178–82.
- [75] Schiller JT, Lowy DR. Raising expectations for subunit vaccine. *J Infect Dis* 2015;211:1373–5.
- [76] Schuchat A. HPV 'coverage'. *N Engl J Med* 2015;372:775–6.

### Priloga 3

## Program 8. izobraževalnega dne programa ZORA

21. november 2018, Kongresni center Brdo pri Kranju

- 8.30–9.00** KULTURNI PROGRAM IN POZDRAVNI NAGOVORI
- 9.00–10.00** REZULTATI DP ZORA  
*Urška Ivanuš*
- 9.00–9.30** **Petnajst let državnega programa ZORA**  
*Maja Primic Žakelj, vodja DP ZORA 2003–2018*
- 9.30–9.55** **Pregled rezultatov in dela v državnem programu ZORA v letu 2017 in načrti za prihodnost**  
*Urška Ivanuš, vodja DP ZORA 2018–*
- 9.55–10.00** **Minutke za DORO**  
*Katja Jarm*
- 10.00–11.30** OKUŽBE S HPV IN ZDRAVLJENJE SPREMEMB  
*Mario Poljak, Leon Meglič, Veronika Kloboves Prevodnik*
- 10.00–10.20** **HPV-related anogenital lesions: prevention, diagnostics, treatment and communication about HPV infection with women**  
*Elmar A. Joura, Medical University of Vienna, Head of colposcopy and vulvar services  
Consultant gynaecologist*
- 10.20–10.30** **S HPV povezane anogenitalne lezije** (povzetek predavanja s komentarjem)  
*Leon Meglič*
- 10.30–10.50** **HPV infection after treatment of high-grade cervical lesions: value of HPV testing, HPV vaccination, and condom use**  
*Elmar A. Joura*
- 10.50–11.00** **Okužba s HPV po zdravljenju PIL-VS** (povzetek predavanja s komentarjem)  
*Leon Meglič*
- 11.00–11.10** **Primer iz prakse: Uspešna uporaba triažnega testa HPV pri APC-N**  
*Vivijana Snoj*
- 11.10–11.30** **Razprava**
- 12:30-14:00** CEPLJENJE PROTI HPV  
*Alenka Kraigher, Nina Jančar, Urška Ivanuš*
- 12.30–13.00** **Cepljenje proti HPV: sodobni dokazi iz raziskav in prakse**  
*Mario Poljak*
- 13.00–13.15** **Stališča in odnos ključnih javnosti do cepljenja v Sloveniji – rezultati nacionalne raziskave**  
*Alenka Kraigher*
- 13.15–13.30** **Stališča slovenskih ginekologov in medicinskih sester iz ginekoloških ambulant do cepljenja proti HPV**  
*Tine Jerman*
- 13.30–13.40** **Primer dobre prakse: Odziv stroke na dvome javnih osebnosti o učinkovitosti in varnosti cepljenja proti HPV**  
*Zoran Simonović*
- 13.40–14.00** **Razprava – stališča slovenske stroke do cepljenja proti HPV**

**14:30-16:30 STROKOVNE DILEME**

*Špela Smrkolj, Ana Pogačnik, Urška Gašper Oblak*

**14.30–14.45 Mlade ženske: tveganje za predrakave spremembe materničnega vratu nizke in visoke stopnje ter obravnava teh sprememb**

*Špela Smrkolj*

**14.45–14.55 Primer iz prakse: Prekomerno zdravljenje mlade ženske s PIL-NS**

*Margareta Strojan Fležar, Špela Smrkolj, Alenka Repše Fokter*

**14.55–15.10 Vstop deklet, cepljenih proti HPV, v program ZORA**

*Nina Jančar*

**15.10–15.20 Primer iz prakse: Atipične ploščate celice v brisu mlade ženske, ki je bila cepljena s štirivalentnim cepivom proti HPV**

*Ana Pogačnik, Anamarija Petek*

**15.20–16.00 Dileme pri obravnavi ženske z negativnim brisom materničnega vratu in pozitivnim testom HPV (igra vlog)**

*Leon Meglič, Urška Salobir Gajšek, Mateja Marčec*

**16.00–16.10 Obravnava žensk s pozitivnim testom HPV in negativnim brisom materničnega vratu (povzetek igre vlog s komentarjem)**

*Špela Smrkolj*

**16.10–16.30 Razprava**

## **Priloga 4**

### **Seznam slovenskih avtorjev**

Mojca Florjančič  
Kristijana Hertl  
Urška Ivanuš  
Nina Jančar  
Katja Jarm  
Tine Jerman  
Maksimiljan Kadivec  
Alenka Kraigher  
Mateja Krajc  
Mateja Kurir  
Mateja Marčec  
Polona Maver Vodičar  
Leon Meglič  
Biljana Milenkovska  
Anamarija Petek  
Ana Pogačnik  
Mario Poljak  
Maja Primic Žakelj  
Alenka Repše Fokter  
Urška Salobir Gajšek  
Zoran Simonovič  
Špela Smrkolj  
Vivijana Snoj  
Margareta Strojan Fležar  
Vesna Škrbec  
Anja Šterbenc  
Cveto Šval  
Veronika Učakar  
Janez Žgajnar

# Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja  
predrakavih sprememb  
materničnega vratu

Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije

## 8. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Brdo pri Kranju, 21. november 2018



ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA



REPUBLIKA SLOVENIJA  
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE