

# Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja  
predrakavih sprememb  
materničnega vratu



# Koraki mojega življenja

# ZBORNİK

Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije

# 9.

## IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Brdo pri Kranju, 12. november 2019



Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja  
predrakavih sprememb  
materničnega vratu

# 9. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Brdo pri Kranju, 12. november 2019

## ZBORNİK PREDAVANJ

Onkološki inštitut Ljubljana

Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA



REPUBLIKA SLOVENIJA  
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

# 9. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Brdo pri Kranju, 12. november 2019

## ZBORNİK PREDAVANJ

### Organizatorja izobraževalnega dne

Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje RS

### Urednica

Urška Ivanuš

### Recenzentki

Maja Primic Žakelj, Špela Smrkolj

**Znanstveni odbor:** Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj, Veronika Kloboves Prevodnik, Ana Pogačnik, Margareta Strojan Fležar, Špela Smrkolj, Urška Gašper Oblak, Mario Poljak, Leon Meglič

### Organizacijski odbor

Mojca Florjančič, Mojca Požanel, Tine Jerman, Blaž Podobnik, Taja Ložar, Urška Ivanuš, Mojca Gobec, Tanja Mate

### Tehnično urejanje

Blaž Podobnik, Tine Jerman, Mojca Požanel, Taja Ložar

### Založnik

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

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

01/58 79 606

[zora@onko-i.si](mailto:zora@onko-i.si)

Leto izida: 2019

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

Katalogni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID=302785024

ISBN 978-961-7029-20-8 (pdf)

## Kazalo

<b>Predgovor</b> .....	<b>5</b>
<i>Urška Ivanuš</i>	
<b>Poročilo o rezultatih programa ZORA v letu 2018 in načrti za prihodnost</b> .....	<b>7</b>
<i>Urška Ivanuš, Mojca Florjančič, Tine Jerman</i>	
<b>Povzetek: Global strategy towards the elimination of cervical cancer as a public health problem</b> ...	<b>24</b>
<i>Vitaly Smelov</i>	
<b>Učinek cepljenja proti HPV na breme patoloških sprememb visoke stopnje in raka materničnega vratu: rezultati iz držav, ki so cepljenje uvedle med prvimi</b> .....	<b>25</b>
<i>Mario Poljak, Anja Ošterbenk Valenčak, Anja Šterbenc</i>	
<b>Umestitev tekočinske citologije v program ZORA: predstavitev pilotne raziskave</b> .....	<b>31</b>
<i>Veronika Kloboves Prevodnik, Mario Poljak, Anja Ošterbenk Valenčak, Jerneja Varl, Margareta Strojjan Fležar, Špela Smrkolj, Urška Gašper Oblak, Leon Meglič, Maja Primic Žakelj in Urška Ivanuš</i>	
<b>Povzetki: Burden of low-grade cervical lesions in young vaccinated and non-vaccinated women</b> ....	<b>36</b>
<i>Pekka Nieminen</i>	
<b>Povzetki: Treatment of low-grade cervical disease in young women in era of HPV vaccination</b> .....	<b>40</b>
<i>Pekka Nieminen</i>	
<b>Analiza konizacij v Sloveniji v letih 2009–2018: diagnostika, zdravljenje in rezultati zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu v Sloveniji</b> .....	<b>45</b>
<i>Ana Lasič, Urška Ivanuš, Tine Jerman, Špela Smrkolj, Branko Cvjetičanin, David Lukanović, Mojca Florjančič</i>	
<b>Predstavitev novosti, ki jih prinašajo nova Priporočila za celostno obravnavo žensk z rakom materničnega vratu v Sloveniji</b> .....	<b>56</b>
<i>Sebastjan Merlo</i>	
<b>Novo zdravljenje raka materničnega vratu z imunoterapijo</b> .....	<b>58</b>
<i>Erik Škof</i>	
<b>Povezava med okužbo s HPV in žleznim rakom materničnega vratu - sprememba v bremenu bolezni pri cepljenih proti HPV</b> .....	<b>60</b>
<i>Maja Pakiž</i>	
<b>Cepljenje proti HPV v Sloveniji: rezultati in novosti</b> .....	<b>63</b>
<i>Nadja Šinkovec, Veronika Učakar, Marta Grgič Vitek</i>	
<b>Visoka precepljenost proti HPV v koroški regiji: primer dobre prakse</b> .....	<b>70</b>
<i>Neda Hudopisk, Miroslava Cajnkar Kac</i>	
<b>Cepljenje proti HPV na primarni ravni: primer dobre prakse v zdravstvenem domu za študente</b> .....	<b>75</b>
<i>Barbara Pregl</i>	

<b>Cepljenje proti HPV na sekundarni in terciarni ravni zdravstvenega varstva: primer dobre prakse Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana .....</b>	<b>77</b>
<i>Nina Jančar</i>	
<b>Ključna sporočila o rabi kondoma .....</b>	<b>80</b>
<i>Bojana Pinter</i>	
<b>Sodelovanje med ginekologi in Zdravstveno vzgojnim centrom za povečanje precepljenosti proti HPV: primer dobre prakse iz kranjske regije .....</b>	<b>84</b>
<i>Ksenija Noč, Anamarija Petek</i>	
<b>Aktivnosti študentov medicine za povečanje precepljenosti proti HPV: primer dobre prakse .....</b>	<b>88</b>
<i>Jaka Šikonja</i>	
Priloge:	
<b>1. Program 9. izobraževalnega dne programa ZORA .....</b>	<b>92</b>
<b>2. Seznam slovenskih avtorjev .....</b>	<b>94</b>

## Predgovor

Spoštovane udeleženke in cenjeni udeleženci Devetega izobraževalnega dne programa ZORA,

Veseli smo, da nam je v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje uspelo organizirati še en 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 vsakodnevem delu. Zavedamo se, da le z nenehnim izpopolnjevanjem s sodobnim znanjem in zavzetostjo vseh sodelavcev program ZORA lahko dosega dobre rezultate! Tudi letošnje srečanje je finančno omogočil Onkološki inštitut Ljubljana, nosilec 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. Posebnost letošnjega Zorinega dne je, da sta mu en dan kasneje pridružena še dva izobraževalna kongresa, in sicer 4. regijski simpozij za preventivo raka materničnega vratu in Obnovitveni kolposkopski tečaj, ki ju soorganiziramo v sodelovanju z Združenjem za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu (ZGO-SZD).

K sodelovanju smo letos povabili dva mednarodno priznana strokovnjaka. V sodelovanju s Svetovno zdravstveno organizacijo (SZO) bomo gostili strokovnjaka Mednarodne agencije za raziskovanje raka (angl. International Agency for Research on Cancer, IARC). Dr. Vitaly Smelow bo predstavil osnutek strategije SZO, s katero naj bi do leta 2030 dosegli eliminacijo raka materničnega vratu kot javnozdravstvenega problema. Na 4. regionalnem simpoziju za preventivo raka materničnega vratu bo spregovoril o pomenu in nujnih elementih organiziranega presejalnega programa za raka, s poudarkom na presejanju s testom HPV. Ker v program ZORA že vstopajo dekleta cepljena proti okužbi s HPV, in ker bodo spremembe materničnega vratu pri teh dekletih z manjšo verjetnostjo napredovale v raka materničnega vratu, smo k predavanju povabili tudi predsednika Evropske kolposkopske federacije (angl. European Federation for Colposcopy, EFC) s Finske. Dr. Pekka Nieminen, ki je bil sodeloval že na prvem izobraževalnem dnevu programa ZORA, bo predstavil breme in zdravljenje predrakavih sprememb nizke stopnje pri cepljenih ženskah. Na 4. regionalnem simpoziju za preventivo raka materničnega vratu bo predstavil organiziranost in rezultate finskega presejalnega programa, na Obnovitvenem kolposkopskem tečaju pa bo vodil kolposkopsko delavnico.

Kot vedno, bomo tudi na 9. Zorinem dnevu predstavili rezultate programa ZORA za preteklo leto in novosti. Posebej bomo izpostavili postopno uvajanje tekočinske tehnologije v program ZORA, ki je predpogoj za spremembo presejalne politike in širšo uporabo testa HPV v presejanju. V letu 2019 smo v okviru programa ZORA začeli Pilotno raziskavo za umestitev tekočinske citologije v državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA, v okviru katere bomo vse slovenske presejalce in citopatologe usposobili za ocenjevanje brisov materničnega vratu, pripravljenih iz tekočinskega vzorca, pridobili bomo prve izkušnje z rokovanjem s tekočinskimi vzorci v laboratoriju in preverili zanesljivost različnih presejalnih in triažnih testov za odkrivanje predrakavih sprememb visoke stopnje in raka materničnega vratu.

Ponovno bomo poudarili pomen cepljenja proti HPV. Predstavljeni bodo rezultati cepljenja iz držav, ki so cepljenje proti HPV uvedle med prvimi, pričakovane spremembe v bremenu žleznega raka materničnega vratu pri cepljenih, precepljenost in novosti na področju cepljenja proti HPV v Sloveniji. Zanimivi so primeri dobe prakse, ko so posamezni strokovnjaki z aktivacijo širše skupnosti v lokalnem okolju uspeli povečati precepljenost proti HPV. Na program letošnjega Zorinega dne smo umestili tudi aktualne teme s področja zdravljenja raka materničnega vratu, predstavili bomo novosti, ki jih prinašajo nova Priporočila za celostno obravnavo žensk z rakom materničnega vratu v Sloveniji in posebno analizo konizacij, opravljenih v Sloveniji v letih 2009–2018.

Breme raka materničnega vratu se od vzpostavitve Državnega programa ZORA leta 2003 zmanjšuje. Ob Tednu boja proti raku materničnega vratu, januarja 2019, smo se na Onkološkem inštitutu zbrali strokovnjaki različnih strok, ki sodelujemo v programu ZORA in skupaj z Ministrstvom za zdravje na novinarski konferenci slovenski javnosti sporočili, da je slovenska stroka enotna, da lahko z organiziranim presejanjem žensk v programu ZORA in veliko precepljenostjo proti HPV preprečimo skoraj vsak nov primer tega raka v Sloveniji.

S tem smo združeno stopili na pot k eliminaciji raka materničnega vratu v Sloveniji in se pridružili iniciativi Svetovne zdravstvene organizacije za eliminacijo raka materničnega vratu kot javnozdravstvenega problema! Želim, da tudi Deveti izobraževalni dan programa ZORA zaključimo s prepričanjem, da skupaj zmoremo.

dr. Urška Ivanuš

Vodja Državnega programa ZORA



**Slika:** Novinarska konferenca v Tednu boja proti raku materničnega vratu 18. 1. 2019 v podporo pozivu Svetovne zdravstvene organizacije za eliminacijo raka materničnega vratu kot javnozdravstvenega problema. Slovenska stroka je enotna, da lahko s cepljenjem proti HPV, presejanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb materničnega vratu preprečimo skoraj vsak nov primer tega raka. Od leve proti desni: Miroslava Cajnkar Kac (specialistka šolske medicine iz Slovenj Gradca), dr. Maja Primic Žakelj (specialistka epidemiologije in javnega zdravja in predsednica Zveze slovenskih društev za boj proti raku), Maja Jurjevec (Ministrstvo za zdravje), dr. Leon Meglič (specialist ginekologije in porodništva z Ginekološke klinike UKC Ljubljana), dr. Urška Ivanuš (specialistka javnega zdravja in vodja Državnega programa ZORA z Onkološkega inštituta Ljubljana), prof. dr. Mario Poljak (mednarodno priznani strokovnjak s področja diagnostike okužb s HPV z Inštituta za mikrobiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani) in Nadja Šinkovec (specialistka javnega zdravja z Nacionalnega inštituta za javno zdravje).

## Poročilo o rezultatih programa ZORA v letu 2018 in načrti za prihodnost

Urška Ivanuš, Mojca Florjančič, Tine Jerman

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

### Povzetek

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 nadziranje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (RMV) iz let 2008 in 2015. Sedež programa in registra ZORA je na Onkološkem inštitutu Ljubljana, na Oddelku za presejanje raka. Prispevek prikazuje novosti na področju upravljanja in izvajanja programa ZORA v Sloveniji, dejavnost koordinacijskega centra programa ZORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana in izbrane kazalce bremena raka materničnega vratu in kakovosti programa, vključno z incidenco predrakavih sprememb visoke stopnje in raka materničnega vratu v štirih letih po odvzemu presejalnega brisa materničnega vratu, glede na presejalno diagnozo in starost ženske.

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

**Eliminacija raka materničnega vratu kot javnozdravstvenega problema: slovenska stroka enotna, da s cepljenjem proti HPV in presejanjem v okviru programa ZORA lahko preprečimo skoraj vsak nov primer tega raka v Sloveniji.**

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je leta 2018 pozvala k globalni eliminaciji raka materničnega vratu (RMV) kot javnozdravstvenega problema 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 (1). SZO je določila mejo bremena RMV, pri kateri le ta ni več javnozdravstven problem, in sicer pri starostno standardizirani incidenčni stopnji (svetovni standard) 4/100.000 žensk. Zastavila je cilje, ki naj bi jih države uresničile do leta 2030: 90 % deklet popolno cepljenih proti HPV do 15. leta starosti, 70 % žensk pregledanih v kakovostnih presejalnih programih in 90 % žensk s patološkimi spremembami ustrezno zdravljenih. SZO opozarja, da je cepljenje proti HPV izjemno učinkovito, vendar samo ne zadošča za eliminacijo. Zato poziva države, da še naprej vlagajo finančna sredstva v organizirane presejalne programe in uvedbo presejalnega testa HPV, saj bo le s kombinacijo cepljenja in kakovostnega presejanja možno doseči eliminacijo. Na poziv SZO smo se odzvali tudi v Sloveniji. Ob 13. evropskem tednu preprečevanja RMV smo na Onko-

loškem inštitutu Ljubljana organizirali skupno novinarsko konferenco OIL, Ministrstva za zdravje in Nacionalnega inštituta za javno zdravje. Glavno sporočilo različnih strokovnjakov, ki so sodelovali na konferenci je bilo enotno – cepljenje proti okužbam s človeškimi papilomavirusi (HPV) in udeležba v programu ZORA rešujeta življenje.

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 (2–4). Na 9. izobraževalni dan programa ZORA smo v sodelovanju s SZO povabili strokovnjaka Mednarodne agencije za raziskovanje raka, agencije SZO (angl. International Agency for Research on Cancer, IARC). Dr. Vitaly Smelov bo slovenskim izvajalcem programa ZORA in odločevalcem predstavil osnutek strategije SZO, s katero naj bi do leta 2030 dosegli eliminacijo RMV kot javnozdravstvenega problema.

**Breme predrakavih sprememb visoke stopnje in raka materničnega vratu v Sloveniji**

Po uvedbi programa ZORA leta 2003, se je incidenca RMV prepolovila (tabela 1). V letu 2017 je Register raka zabeležil 85 novih primerov RMV (starostno standardizirana incidenčna stopnja RMV (svetovni



**Tabela 1:** Incidenca RMV in ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje/CIN3 (PIL-VS/CIN3) v Sloveniji po uvedbi DP ZORA (2003–2017). 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	1096	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	1114	108,7
2008	130	12,7	10,9	8,8	1011	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	1049	100,9
2014	114	11,0	8,7	6,8	1107	106,4
2015	119	11,4	9,4	7,4	1151	110,6
2016	123	11,8	9,8	7,8	1094	105,2
2017	85	8,2	6,4	4,9	1123	107,1

standard) 4,9/100.000), s čimer se je Slovenija že zelo približala meji za eliminacijo RMV kot javnozdravstvenega problema. Ker pa je bila incidenca RMV v letu 2017 pomembno manjša kot v preteklih letih, ko je letno zbolelo okoli 120 žensk, moramo biti zaradi majhnega števila novih bolnic pri interpretaciji zadržani in počakati še kako leto ali dve.

Pomembno je, da se ob manjšanju incidence ne zmanjšuje odkrivanje predrakavih sprememb visoke stopnje, saj bi to lahko nakazovalo manjšanje učinkovitosti programa za odkrivanje patoloških sprememb materničnega vratu, zaradi česar bi bila lahko navidezno manjša tudi incidenca RMV. Zato je razveseljivo, da se od leta 2013 incidenca PIL-VS/CIN3, z manjšimi letnimi nihanjem, ohranja nad 1.000, kar kaže na dobro občutljivost presejalnega programa za odkrivanje patoloških sprememb visoke stopnje. K temu zagotovo doprinese tudi triažni test HPV, ki smo ga uvedli leta 2011 zato, da bi povečali pravočasno odkrivanje patoloških sprememb visoke stopnje pri ženskah s presejalnim izvidom brisa materničnega vratu (BMV) nizke stopnje.

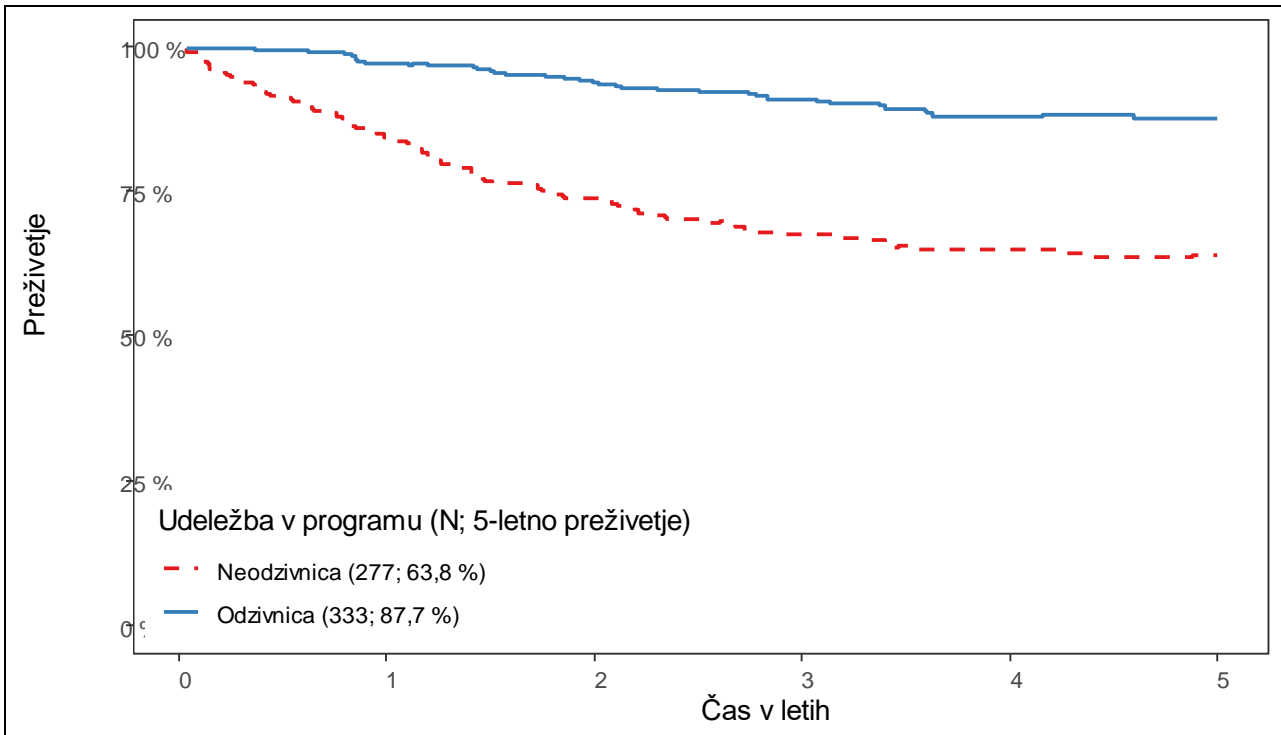
Ženske, ki se udeležujejo presejalnega programa ZORA, imajo pomembno večje 5-letno preživetje kot ženske, ki se presejalnih pregledov ne udeležujejo (slika 1). Razlika v preživetju je predvsem posledica razlik v stadiju RMV ob diagnozi, saj imajo ženske z

enakim stadijem RMV ob diagnozi podobno 5-letno preživetje, ne glede na to, ali so se udeleževale presejalnih pregledov ali ne (slika 2). V obdobju 2011–2017 je bilo pri ženskah, ki so zbolele kljub udeležbi v presejalnem programu, 82 % RMV odkritega v stadiju FIGO 1, kjer je preživetje zelo dobro in le 18 % v višjih stadijih, praviloma v stadiju FIGO 2. Za razliko pa je bil v istem obdobju pri neodzivnicah, ki se presejanja niso udeleževale, RMV le v 33 % odkrit v stadiju FIGO 1 in kar v 77 % v višjih stadijih (slika 3). Višji kot je stadij ob diagnozi, bolj intenzivno je zdravljenje, kakovost življenja in prognoza pa sta slabši.

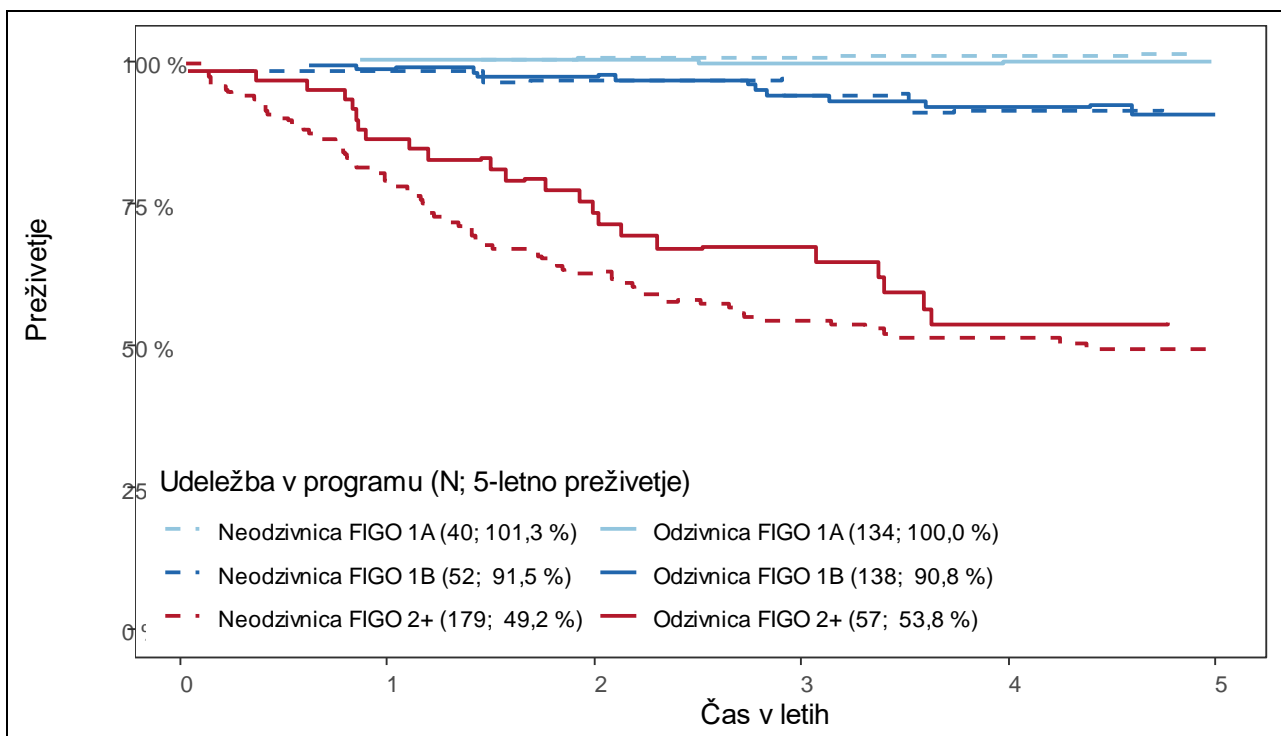
### Strateški projekti programa ZORA

#### *Priprave na spremembo presejalne politike*

Po petnajstih letih uspešnega delovanja se program ZORA srečuje z novimi izzivi, ki izhajajo predvsem iz spoznanja, da je za nastanek RMV nujna, vendar ne zadostna, predhodna okužba s HPV. Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presajanju za RMV, dopolnjene leta 2015 (4), predlagajo presojo presejalne politike, ki vključuje spremembo presejalnega testa pri izbranih ženskah (starejših, cepljenih proti okužbi s HPV) in podaljšanje presejalnega intervala pri tistih, ki bodo presejane s testom HPV (5). Globalna strategija SZO za eliminacijo RMV kot javno-



**Slika 1.** 5-letno čisto preživetje bolnic z RMV odkritimi v letih 2011–2017 glede na predhodno udeležbo v programu ZORA. (Vir podatkov: Register raka RS in Register ZORA).



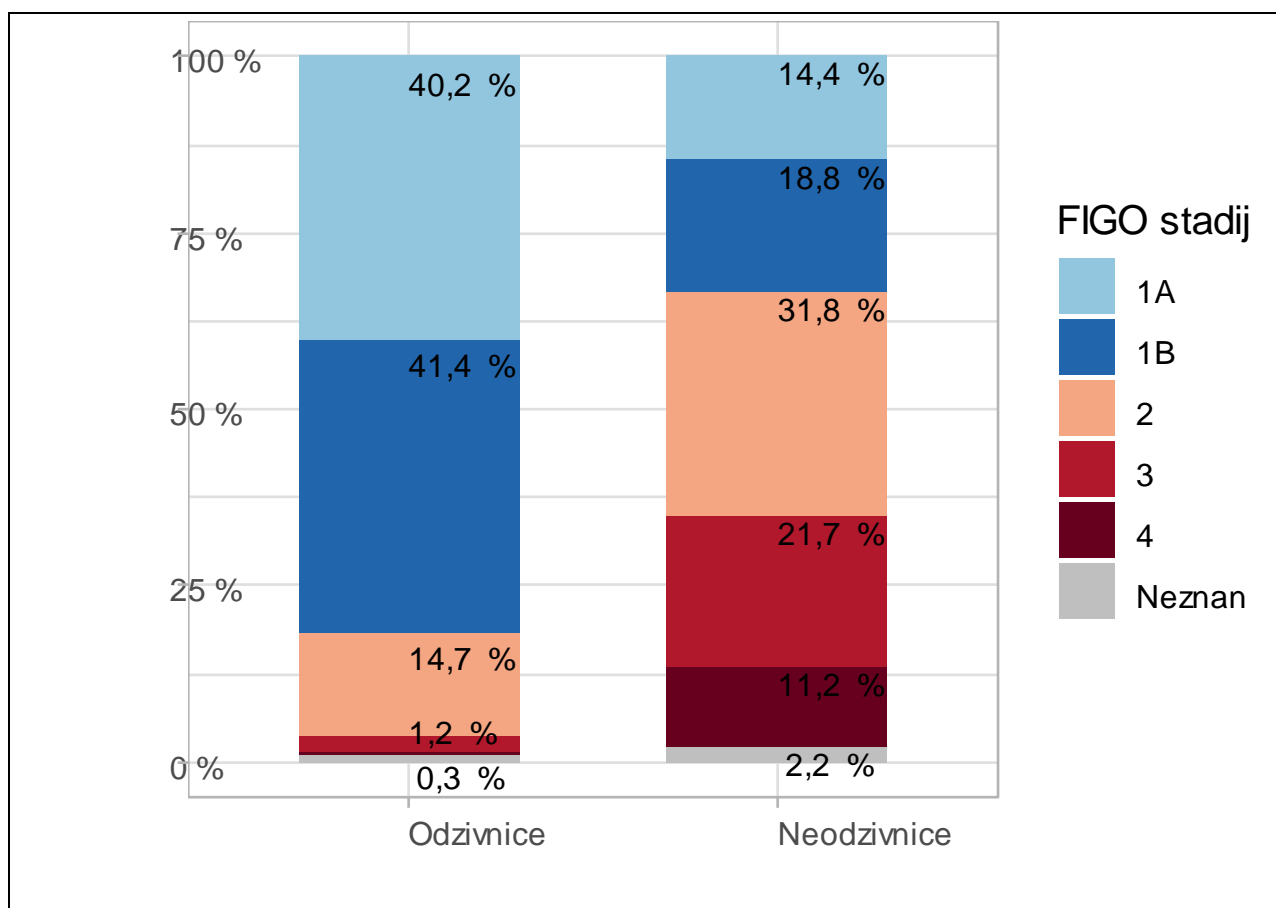
**Slika 2.** 5-letno čisto preživetje bolnic z RMV odkritimi v letih 2011–2017 glede na predhodno udeležbo v programu ZORA, po stadijih. (Vir podatkov: Register raka RS in Register ZORA).

zdravstvenega problema nam obenem zastavlja nov cilj – doseči in ohraniti starostno standardizirano incidenčno stopnjo RMV pod ciljno vrednostjo 4/100.000 žensk (1).

Sprememba presejalne politike je v tako uspešnem

programu, kot je slovenski, vedno tvegana – tvegano je tako ukrepati, kot ne-ukrepati:

- Če v uspešen program uvedemo spremembe, ki jih laična in strokovna javnost ne sprejmeta, se lahko po eni strani zmanjša udeležba žensk v organiziranem programu, po drugi strani pa se



**Slika 3.** Razporejanje stadijev RMV ob diagnozi pri bolnicah z RMV odkritim v letih 2011–2017 glede na predhodno udeležbo v programu ZORA. (Vir podatkov: Register raka RS in Register ZORA).

lahko razmahne priložnostno presejanje, ki ne sledi strokovnim priporočilom in ni podvrženo nadzoru kakovosti.

- Če sprememb v programu ZORA ne načrtujemo in uvedemo pravočasno, tvegamo, da bodo ženske in strokovnjaki začeli spremembe uvajati na lastno pobudo, neorganizirano, brez nadzora kakovosti. Glede na vsa do sedaj znana strokovna dognanja, neorganiziran pristop v presejanju zagotovo prinese manj koristi in več škode kot organiziran.
- Vse to lahko vodi v zmanjšanje učinkovitosti presejalnega programa ter porušeno ravnovesje med koristmi in škodo (vključno s stroški) preventive RMV v Sloveniji.

*Prenova informacijskega sistema ZORA (projekt Zorica) in uvajanje tekočinske tehnologije v Slovenijo*

V programu ZORA smo se na nujne spremembe že začeli pripravljati in smo jih tudi predvideli v Državnem programu obvladovanja raka (DPOR). Presoja presejalne politike in uvajanje sprememb bodo potekali večfazno. V prvi fazi v okviru programa ZORA potekata projekta Prenova informacijskega sistema programa ZORA (6,7) in Pilotna študija uvajanja

tekočinske tehnologije v program ZORA in v Slovenijo. Študijo bo na 9. izobraževalnem dnevu programa ZORA predstavila vodja raziskave, prof. dr. Veronika Kloboves Prevodnik (8). Ob spremembi presejalne politike je namreč nujen prehod na tekočinsko tehnologijo, ki omogoča odvzem enega vzorca, iz katerega nato v laboratoriju opravijo vse potrebne teste (presejalne in triažne), brez dodatnih pregledov ženske pri ginekologu. Študija se je uradno začela septembra 2019, z delavnico Diagnostika predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu v vzorcih tekočinske citologije. Na delavnici so se presejalci in citopatologi iz vseh slovenskih laboratorijev začeli usposabljeni za pregledovanje brisov materničnega vratu v tekočinskih vzorcih.

V okviru mednarodnega konzorcija Toward Improved Cancer Screening in Europe (EU-TOPIA) smo prilagodili nizozemski matematični model (simulator) MISCAN za presejanje za RMV, dojke in debelega črevesa in danke na slovenske razmere. Slovenski model za presejanje RMV bomo uporabili za oceno stroškovne učinkovitosti različnih možnosti nove presejalne politike. Zato moramo najprej oceniti stroške posameznih elementov programa, od vab-

ljenja in presejanja žensk do zdravljenja bolnic z različnimi stadiji RMV.

V okviru mednarodnega konzorcija Innovative Partnership for Action Against Cancer (iPAAC) sodelujemo pri oblikovanju priporočil za nadaljnji razvoj organiziranega presejanja za raka v Evropi in identifikaciji in premagovanju ovir za povečanje koristi presejanja.

### *Programske smernice ZORA*

Skladno z 29. členom Pravilnika o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka (Ur. l. RS, št. 57/18) (Presejalni pravilnik) na sedežu programa ZORA na OIL v sodelovanju s strokovnimi skupinami in širšo strokovno javnostjo pripravljamo Programske smernice ZORA, ki bodo opisovale:

- presejalno politiko, ki določa cilje presejalnega programa, ciljne skupine presejalnega programa, presejalni interval in presejalni test;
- upravljalvske storitve in način njihovega izvajanja;
- zdravstvene storitve in način njihovega izvajanja;
- druge storitve in način njihovega izvajanja;
- ukrepe za zmanjšanje neodzivnosti žensk, ki se ne odzovejo na povabilo k sodelovanju v presejalnem programu ali ne opravijo presejalnega testa in žensk, ki se po pozitivnem izvidu presejalnega testa ne udeležijo nadaljnje obravnave;
- standarde za vključitev izvajalcev zdravstvenih storitev v program ZORA;
- navodila izvajalcem zdravstvenih storitev za pošiljanje izvidov in drugih podatkov v informacijski sistem presejalnega programa;
- strokovne smernice za obravnavo žensk z ne-normalnim rezultatom presejalnega testa ali odkrito boleznijo;
- kazalnike kakovosti izvajanja programa ZORA;
- način nadzora nad izvajanjem programa ZORA;
- ukrepe za izvajalce ob neizpolnjevanju standardov oziroma kazalcev kakovosti izvajanja programa, ki vključujejo opomin, dodatno strokovno izpopolnjevanje in izključitev izvajalca iz izvajanja zdravstvenih storitev v okviru presejalnega programa;
- strokovna področja dela s katerih morajo biti člani Strokovnega sveta.

Programske smernice bomo predvidoma zaključili v letu 2020, revidirali jih bomo po začetku uporabe pre-novljenega informacijskega sistema ZORA in ob

spremembi presejalne politike. Čeprav se trudimo smernice pripraviti tako, da bomo v največji možni meri dosegli soglasje stroke, vseh ne moremo vključiti. Zato jih bomo pred uveljavitvijo objavili na spletni strani programa ZORA in pozvali strokovno javnost k predlogom za izboljšavo.

### *Citopatologija*

V prehodnem obdobju, ko se izvajalci zavedajo, da so spremembe neizogibne, obenem pa še ni jasno, kako korenito bodo posegle v njihovo vsakdanje delo, je nujno ohranjati motivacijo izvajalcev za delo v programu ZORA in kakovost njihovega dela. Po uvedbi nove presejalne politike se bo največ sprememb zgodilo v citopatoloških laboratorijih. Število pregledov BMV se bo po eni strani zmanjšalo, po drugi strani pa bo postalo zahtevnejše, še posebej, če bo pregled BMV ostal presejalna metoda pri vseh mladih ženskah (vključno s cepljenimi) in, če bo pregled BMV postal triažna metoda pri ženskah s pozitivnim presejalnim testom HPV. V državah, ki so že uvedle organizirano presejanje s testom HPV (na primer Avstralija in Nizozemska) in v državah, kjer se na uvedbo presejanja s HPV pripravljajo (na primer Švedska), so se v prehodnem obdobju soočali tako z nenadnim zmanjšanjem motivacije presejalcev, kot tudi s slabšo kakovostjo dela presejalcev. Presejalci so zaradi negotovosti o prihodnosti njihovega dela iskali nove službe, in sicer predvsem bolj motivirani, kar je za presejalni program med drugim pomenilo tudi podaljšanje časa do diagnoze.

V Sloveniji se v programu ZORA na tovrstne izzive pripravljamo na več načinov:

- Vsem slovenskim presejalcem smo ponudili možnost, da se priučijo ocenjevanja tekočinskih preparatov BMV.
- Po posvetu z vodji vseh slovenskih citopatoloških laboratorijev smo se odločili, da iz Presejalnega pravilnika odstranimo člen, ki za sodelovanje laboratorija v programu ZORA zahteva, da so v preteklih letih v laboratoriju pregledali najmanj 60.000 BMV v zadnjih treh letih. Če bi ohranili ta člen, bi štirje od devetih citopatoloških laboratorijev morali prenehati s pregledovanjem BMV, pri čemer pa večji laboratoriji v času negotovosti glede prihodnjega dela niso bili prepričani, da želijo ali zmorejo prevzeti izpadlo dejavnost.
- Tretji ukrep, s katerim želimo zagotoviti in nadzorovati visoko kakovost ocenjevanja BMV v laboratorijih, je sprememba načina plačila. Predlagamo, da laboratoriji stroške dela obra-

čunajo neposredno ZZS in ne ginekologu. S tem bomo lahko zagotovili, da bodo delo opravljali le tisti laboratoriji, ki bodo v skladu s 3. točko 24. člena Presejalnega pravilnika, navedeni na seznamu laboratorijev na spletni strani programa ZORA. To bodo tisti laboratoriji, ki bodo dosegali standarde kakovosti, zapisane v Programskih smernicah ZORA. Priložnost za spremembo načina plačevanja se ponuja ob vzpostavitvi novega informacijskega sistema ZORA, ko bodo vsi laboratorijski izvidi v realnem času dostopni v informacijskem sistemu, ki bo povezan v eZdravje.

#### *Kolposkopija in multidisciplinarna obravnava žensk z neujemajočimi izvidi*

Kljub temu, da je kolposkopska preiskava odločilna za zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu in s tem preprečevanje RMV, je v Sloveniji področje kolposkopije neurejeno. Nihče v Sloveniji (vključno z ZZS in programom ZORA) nima pregleda nad tem kdo vse izvaja kolposkopijo v Sloveniji, koliko kolposkopij je narejenih letno, koliko so letni stroški kolposkopij na državni ravni, katere ženske so imele to preiskavo, ali so imele indikacijo in kakšna je kakovost preiskave.

Razlog za neurejenosti je, da se kolposkopska preiskava ne beleži v Registru ZORA (edina neregistrirana od vseh preiskav programa ZORA) in da šifriranja storitve za obračun ZZS ni transparentno: na različnih ravneh zdravstvenega varstva se kolposkopska preiskava različno šifrira in je tudi različno ovrednotena. Standardi Združenja za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo (ZGO-SZD) obstajajo, a so zastareli in potrebni prevetritve, nihče tudi ne nadzira, ali se standardi sploh upoštevajo. Različni kolposkopisti in ustanove uporabljajo različne zapise in obrazce za kolposkopski izvid in različno terminologijo (pogosto je izvid z roko narisani v zdravstveni karton ženske ali na list papirja).

V prihodnje bo kakovost kolposkopske preiskave in skladnost izvajanja preiskave z indikacijami še bolj pomembna, saj v program ZORA vstopajo dekleta, cepljene proti okužbi s HPV, ki imajo manjše tveganje, da bodo kadarkoli zbolele za RMV. Kljub temu bodo še vedno prebolevale klinično manj pomembne okužbe s HPV, ki bodo lahko povzročale tudi patološke spremembe materničnega vratu – vendar bodo te spremembe drugačne, manjše in težje opredeljive. Uporaba visoko občutljivih testov HPV v presejanju bo po drugi strani omogočala odkrivanje

bolezni prej v naravnem poteku kot BMV za citološki pregled, kar pomeni, da bodo lezije manjše in bo verjetnost, da bodo spontano nazadovale, večja. Vse te spremembe zahtevajo v bližnji prihodnosti izurjene kolposkopiste in nadzor nad kakovostjo dela in rezultati kolposkopskih preiskav, da bi po eni strani preprečili prekomerno diagnostiko in nepotrebno zdravljenje, po drugi strani pa spregledane spremembe, ki bodo nezdravljene vodile v razvoj RMV.

Zaradi velikega pomena kolposkopije za pravočasno odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu in morebitne škode, ki jo lahko povzroči nekakovostna izvedba preiskave, se v programu ZORA skupaj z ZGO-SZD in širšo skupino strokovnjakov že dlje časa trudimo urediti področje kolposkopije v Sloveniji. S širšim konsenzom ginekološke stroke različnih ravni zdravstvenega varstva predlagamo naslednje rešitve, ki jih bomo umestili v Programske smernice ZORA:

- a) Določitev in redno preverjanje standardov za kolposkopiste in kolposkopske centre v okviru DP ZORA. Objava seznama kolposkopskih centrov z dovoljenjem za delo/licenco na spletni strani programa ZORA, skladno s Presejalnim pravilnikom.
- b) Reorganizacija umestitve kolposkopske preiskave v sistem zdravstvenega varstva:
  - Kolposkopsko preiskavo lahko še naprej izvaja osebni ginekolog (z dovoljenjem/licenco/specialnim znanjem s tega področja) za svoje opredeljene ženske (v svoji ambulanti na primarni ravni) ali za druge ženske (v kolposkopski ambulanti na sekundarni ravni, s predlogom, da se tovrstne ambulante po vzoru diabetoloških in antitrombotičnih ambulant po novem organizirajo tudi v Zdravstvenih domovih). Standardi za izvajanje kolposkopske preiskave na primarni in sekundarni ravni so enaki.
  - Zapletene primere (neujemanje izvidov preiskav in/ali simptomov, nosečnice, ponavljajoče se spremembe...) je treba napotiti na multidisciplinarno obravnavo. To opravijo na multidisciplinarnem konziliju za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu v kolposkopskem centru. Tak center mora izpolnjevati dodatne standarde, kot so zagotavljanje multidisciplinarnih obravnave ženske, revizije preparatov in zdravljenja, če je le to potrebno.
  - Uvedba transparentnega šifriranja kolposkopske preiskave in postopkov multidiscipli-

narnega konzilija za predrakave spremembe materničnega vratu za obračun ZZS.

- Določitev enotnih cen na ravni države za (a) kolposkopsko preiskavo in (b) postopke na multidisciplinarnem konziliju za predrakave spremembe materničnega vratu.
- Registracija vseh kolposkopskih izvidov in napotitev v prenovljenem informacijskem sistemu programa ZORA in spremljanje kakovosti izvajanja kolposkopije v okviru Državnega programa ZORA (po vzoru izvidov s področja citopatologije, testov HPV in histopatologije), ki bo povezljiv v eZdravje, vse skladno z Zakonom o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ) (Ur. l. RS, št. 65/2000) in Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ-B) (Ur. l. RS, št. 31/2018).

Dosedanje aktivnosti:

- DP ZORA in ZGO-SZD pripravljata strokovne podlage za standarde, ki jih morajo dosegati kolposkopist, kolposkopska ambulanta in kolposkopski center. Standarde bo v pregled in potrditev prejel Strokovni svet za ginekologijo in porodništvo. Standardi bodo zapisani v Programskih smernicah DP ZORA in objavljeni na spletnih straneh ZGO-SZD in DP ZORA.
- Na 19. seji Odbora za osnovno zdravstvo ZZS dne 8. 11. 2018 je vodja DP ZORA predstavila zgoraj opisa-no reorganizacijo umestitve kolposkopije v sistem ZV. Na seji so prisostvovali ginekologi vseh ravni ZV, vključno s koncesionarji in zasebniki, vodji obeh Ginekoloških klinik UKC Ljubljana in UKC Maribor, predsednik Strokovnega sveta za ginekologijo in porodništvo ter državna sekretarka Ministrstva za zdravje. Prisotni so predlog pozdravili in niso imeli posebnih zadržkov.
- Umestitev kolposkopske preiskave v Projekt prenove informacijskega sistema progama ZORA (Zorica) s pričakovanji, da bodo ob zagonu novega informacijskega sistema vse kolposkopije v Sloveniji registrirane v Zorici in s tem v eZdravju ter z željo, da se povežejo z obračunskim sistemom ZZS. Za potrebe Zorice se je v okviru progama ZORA oblikovala širša delovna skupina ginekologov z različnih ravni ZV, ki v sodelovanju z ZGO-SZD in eZdravjem pripravlja strukturirane napotnice in izvide s tega področja, ki bodo omogočali standardiziran zapis tako napotnice kot izvida, enotne šifrante za vso Slovenijo ter neposreden dostop do ažurnih in pravih podatkov o ženski in njenih izvidih

materničnega vratu (vključno s kolposkopijo) lečečemu in osebemu ginekologu. Tovrsten pristop omogoča po eni strani boljše obravnavo ženske, saj so lečečemu ginekologu na voljo vsi izvidi, ki jih za svoje odločanje o nadaljnji obravnavi potrebuje, po drugi strani pa tovrsten pristop omogoča spremljanje in nadziranje kakovosti kolposkopske preiskave in ukrepanje v primeru odstopanj od dogovorjenih standardov ter nenazadnje, ob ustrezni povezavi z ZZS, tudi plačilo opravljenih in ustrezno registriranih storitev.

#### **Delo opravljeno v letu 2018 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. Vodimo tudi klicni center za ženske. 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 so del programa, zato jih poravnava Onkološki inštitut Ljubljana, ki za to prejema tudi namenska sredstva. Od leta 2015 so nam v pomoč strokovne in delovne skupine za področja laboratorijske diagnostike (citopatologije, histopatologije in molekularne diagnostike), ginekologije, informatike in epidemiologije. O novostih smo preko spletne strani programa ZORA redno obveščali različne slovenske javnosti.

#### *Strokovna izobraževanja za izvajalce programa ZORA ter predstavite organizacije in rezultatov programa ZORA slovenski in tuji strokovni javnosti*

14. maja 2018 smo s strokovno skupino za citopatologijo izvedli učno delavnico z mikroskopiranjem. Delavnice z naslovom [Problemi pri ocenjevanju BMV – izkušnje po 10 letih revizije BMV bolnic, ki so zbolele z RMV](#), so se udeležili skoraj vsi slovenski presejalci in citopatologi.

25. maja 2018 smo s ZGO-SZD izvedli [Obnovitveni kolposkopski tečaj](#), ki ga je odobril tudi Evropsko

združenje za kolposkopijo (angl. European Federation for Colposcopy, EFC) in pripravili [Zbornik kolposkopskega tečaja](#).

3. oktobra 2018 smo na [Svetovnem kongresu raka](#) (angl. World Cancer Congress) v Maleziji na povabilo vodje sekcije Napredek v presejanju in zgodnjem odkrivanju raka predstavili spremljanje in nadzor kakovosti dela izvajalcev slovenskega presejalnega programa ZORA.

12. oktobra 2018 smo v sodelovanju z različnimi združenji SZD organizirali [4. Šolo o ginekološkem raku: Rak materničnega vratu](#) in omogočili izdajo [Priporočil za celostno obravnavo žensk z rakom materničnega vratu v Sloveniji](#).

21. novembra 2018 smo organizirali [8. izobraževalni dan programa ZORA](#), multidisciplinarni kongres z med-narodno udeležbo, ki se ga je udeležilo okoli 400 sodelavcev programa ZORA: ginekologi, medicinske sestre, citopatologi, histopatologi, presejalci, epidemiologi in drugi. Gostili smo priznanega med-narodnega strokovnjaka s področja cepljenja proti HPV, dr. Elmarja A. Jouro, ki je predstavil preventivo, diagnostiko in zdravljenje s HPV povezanih anogenitalnih sprememb ter pomen testa HPV, cepljenja proti HPV in uporabe kondoma po zdravljenju predrakavih sprememb materničnega vratu. Za administratorje, presejalce in citopatologe iz laboratorijev, ki uporabljajo program ZOCl, smo organizirali delavnico, na kateri so predavali strokovnjaki s področja informatike. Izdali smo elektronski [Zbornik 8. Zorinega dne](#), v katerem so vsi predavatelji v prispevku predstavili svoje predavanje.

1. decembra 2018 smo bili na [11. Evropskem kongresu javnega zdravja](#) (angl. European Public Health Conference) v Ljubljani izbrani za vodenje delavnice V smeri izboljšanja presejalnih programov za raka v Evropi, kjer smo v sodelovanju z nekaterimi tujimi strokovnjaki vodili delavnico, na kateri smo med drugim predstavili organiziranost in rezultate programa ZORA. Na istem kongresu smo program ZORA predstavili tudi na posebni pred-konferenčni delavnici Ministrstva za zdravje.

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 neodživnicah DP ZORA, ozaveščanja izvajalcev DP ZORA o pomenu kakovosti na vseh ravneh delovanja pro-

grama (citologija, patologija, kolposkopija...), ozaveščanja o pomenu in vlogi HPV v naravnem poteku razvoja RMV in presejanju (triazni test HPV) in podobno.

*Podpora izvajalcem programa ZORA in nadzor kakovosti njihovega dela*

Redno smo skrbeli za tiskanje in distribucijo strokovnih gradiv, obrazcev in pisemskih ovojníc, ki jih pri svojem delu za program ZORA uporabljajo izvajalci. Izvajalce obveščamo o spremembah v naslovu bivališč žensk, katerih vabila se zavrtnjena vrnejo na sedež programa ZORA, izvajalci pa se pogosto obrnejo na nas zaradi pomanjkljivih informacij o predhodnih izvidih žensk, ki jih obravnavajo. V letu 2018 smo jim posredovali več kot 650 novih naslovov žensk, dnevno pa smo jim posredovali tudi informacije o predhodnih izvidih žensk, ki so jih obravnavali.

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 laboratorije. V letu 2018 smo pripravili in posodobili letna poročila za ginekologe in citopatološke laboratorije, dodali smo analizo časov od odvzema vzorca, do sprejema v laboratorij in izvida. Rezultate smo predstavili tudi na 8. izobraževalne dnevu programa ZORA.

27. januarja 2018 smo s strokovno skupino za patologijo zaključili [pilotno elektronsko shemo zagotavljanja kakovosti v patologiji \(SZKP\)](#). Njen namen je standardizirati diagnostiko na področju cervikalne patologije v Sloveniji. Rezultate in individualne analize s poročili smo predstavili na delavnici, ki so se je udeležili skoraj vsi slovenski patologi, ki pregledujejo tkivne vzorce materničnega vratu.

Zaradi velikega pomena cepljenja proti HPV smo s posebno anketo preverili [Stališča slovenskih ginekologov in medicinskih sester o cepljenju proti HPV](#), saj mame o cepljenju svojih deklet pogosto sprašujejo prav ginekologe in medicinske sestre v ginekoloških ambulantah. Izkazalo se je, da večina ginekologov in medicinskih sester cepljenje proti HPV priporoča, vendar si želijo dodatne informacije (9). Rezultate smo predstavili na 8. izobraževalnem dnevu programa ZORA in Strokovnem srečanju cepiteljev proti HPV, ki ga vsako leto organizira Sekcija za šolsko, študentsko in adolescentno mladino pri SZD.

*Spodbujanje žensk k udeležbi v programu ZORA in skrb za neodzivnice*

V letu 2018 smo poslali okoli 60.000 vabil na presejalne preglede zamudnicam, ki v Registru ZORA vsaj štiri leta niso imele zabeleženega BMV, od tega smo 2.000 vabil smo poslali na dvojezična območja. K vabilom smo priložili sezname ginekologov v regiji stalnega bivališča ženske, ki smo jih posodobili štirikrat. V komu-nikacijskem centru ZORA smo prejeli okoli 1.700 vprašanj žensk, na vsa smo tudi odgovorili bodisi telefon-sko ali preko elektronske pošte. S posebno analizo smo preverili, katere ženske po patološkem BMV niso imele kontrolnih izvidov (830 žensk) in o tem obvestili njihove ginekologe, odgovore ginekologov pa vnesli v register ZORA.

Skrbeli smo za tisk in distribucijo promocijskih in informativnih materialov za ženske, ki so prosto dostopni v vseh Zdravstvenih domovih po Sloveniji in nekaterih lekarnah. Izdali smo informativno knjižico [Kolposkopska preiskava](#), ki je namenjena ženskam, ki potrebujejo kolposkopijo.

Odzvali smo se na sedem povabil za predstavitev programa ZORA na dogodkih po Sloveniji, ki so bili namenjeni laični javnosti, kot so na primer sejem Narava-zdravje na Gospodarskem razstavišču v Ljubljani, Dan zdravja Vipava in podobno. 22. januarja 2018 smo ob [Tednu boja proti RMV](#) organizirali novinarsko konferenco, na kateri je sodeloval slovenski glasbenik Challe Salle.

*Skrb za kakovost podatkov v Registru ZORA*

V Registru ZORA smo v letu 2018 registrirali okoli 212.000 izvidov BMV, okoli 9.000 histopatoloških izvidov in okoli 12.000 izvidov triažnih testov HPV. Vnesli smo okoli 9.000 odgovorov žensk na poslana vabila.

Naredili smo posebno analizo kakovosti podatkov v Registru ZORA in opravili nekaj primerjav podatkov Registra ZORA s podatki, ki jih ginekologi prejmejo iz svojih laboratorijev. Laboratorije in ginekologe smo pozvali, naj dopolnijo podatke ali popravijo nelogične za okoli 2.500 izvidov. Povezali smo podatke Registra ZORA in Registra raka RS ter iz obeh registrov poslali terjatve izvajalcem za manjkajoče histopatološke izvide (Register ZORA) in prijave bolezni (Register raka) pri ženskah s histopatološko PIL-VS, PIL-VS/CIN3, AIS ali RMV.

**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. 2015 do 30. 6. 2018 je bila pregledanost 72-odstotna. Tudi v zadnjem obdobju je pregledanost presegala ciljnih 70 % v starostni skupini 20–49 let, čeprav se v zadnjih letih pri mlajših ženskah pregledanost še naprej zmanjšuje in pri starejših povečuje (tabela 2). Podobno kot v predhodnem triletnem obdobju 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 tabelarični obliki (10).

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 2018 je bilo pri 199.759 ženskah odvzetih in pregledanih 212.456 BMV, v triletnem obdobju (1. 7. 2015–30. 6. 2018) pa je bilo pri skoraj 500.000 ženskah (488.700) pregledanih 642.152 BMV.

Število vseh registriranih BMV v desetletnem obdobju 2009–2018 in odstotno porazdelitev po razlogu odvzema prikazuje tabela 4. Število BMV se zmanjšalo 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



**Tabela 2.** Tri-letna pregledanost ciljne populacije po starostnih skupinah. Vir podatkov: Register ZORA.

Starostna skupina	Obdobje					
	2009–2012		2012–2015		2015–2018	
	Št. pregledanih žensk	Pregledanost	Št. pregledanih žensk	Pregledanost	Št. pregledanih žensk	Pregledanost
20–24 let	53.017	90,0 %	46.033	87,7 %	41.347	85,7 %
25–29 let	54.421	81,0 %	49.610	78,6 %	44.457	78,1 %
30–34 let	58.730	78,9 %	56.847	79,5 %	52.766	80,1 %
35–39 let	55.658	76,5 %	57.145	76,8 %	56.614	76,8 %
40–44 let	56.131	77,0 %	53.491	75,3 %	54.983	75,1 %
45–49 let	55.977	72,4 %	56.007	73,9 %	52.614	74,0 %
50–54 let	50.371	66,5 %	51.015	67,4 %	52.173	68,2 %
55–59 let	43.941	57,6 %	46.067	61,1 %	46.065	62,0 %
60–64 let	32.374	49,2 %	38.035	52,7 %	40.688	55,0 %
<b>Skupaj (20–64 let)</b>	<b>460.620</b>	<b>71,8 %</b>	<b>454.250</b>	<b>71,9 %</b>	<b>441.707</b>	<b>72,0 %</b>

**Tabela 3.** 3-letna pregledanost ciljne populacije po zdravstvenih regijah. Vir podatkov: Register ZORA.

Zdravstvena regija	Obdobje					
	2009–2012		2012–2015		2015–2018	
	Št. pregledanih žensk	Pregledanost	Št. pregledanih žensk	Pregledanost	Št. pregledanih žensk	Pregledanost
Celje	70.928	73,9 %	69.928	74,2 %	68.962	75,1 %
Koper	31.049	68,2 %	30.131	66,9 %	29.866	68,2 %
Kranj	45.893	72,6 %	44.536	71,6 %	42.731	70,8 %
Ljubljana	143.868	72,6 %	142.986	72,5 %	139.452	72,2 %
Maribor	70.503	69,1 %	68.298	68,9 %	65.390	68,4 %
Murska Sobota	26.083	67,0 %	25.866	68,8 %	23.926	66,8 %
Nova Gorica	24.722	78,9 %	24.692	80,3 %	23.630	79,7 %
Novo mesto	30.541	70,8 %	30.261	70,5 %	29.835	70,8 %
Ravne	16.785	73,3 %	17.332	77,6 %	16.539	76,7 %
<b>Slovenija</b>	<b>460.620</b>	<b>71,8 %</b>	<b>454.250</b>	<b>71,9 %</b>	<b>441.707</b>	<b>72,0 %</b>

kontrolnih BMV, v zadnjih letih pa ostaja podobno. 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 155.883 izvidov presejalnih BMV, registriranih v letu 2018, jih je bilo 99,8 % uporabnih, 90,1 % je bilo opredeljenih kot normalnih. V 4,6 % presejalnih BMV so bile prisotne neneoplastične spremembe in v 5,1 % patološke spremembe. Kot kažejo podatki, se je v zadnjih desetih letih delež patoloških sprememb v presejalnih BMV ustalil pri okoli 5 %.

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

ških 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 (11). Izvide testa HPV zapisujemo v Registru ZORA, s 1. januarjem 2019 so začele veljati dopolnitve Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ) (Ur. l. RS, št. 65/2000 in 31/2018), v skladu s katerimi privolitev ženske za vpis izvida testa HPV v Register ZORA ni več potrebna.

Tabela 6 prikazuje število testov HPV zabeleženih v Registru ZORA po indikacijah, v letih 2010 do 2018.

**Tabela 4.** Brisi materničnega vratu v Registru ZORA po razlogu odvzema (%). Vir podatkov: Register ZORA.

Razlog odvzema BMV	Leto									
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Št. vseh BMV (100 %)	250.995	249.599	245.520	228.695	223.532	219.659	215.459	214.943	212.443	212.456
Presejanje (preventiva + ZORA)	76,3	76,5	77,5	78,4	79,8	81,4	80,3	79,4	79,6	79,6
Kurativa	9,7	9,6	8,9	8,8	8,3	7,5	8,4	9,0	9,1	9,2
Kontrola	9,3	9,3	9,4	9,1	8,6	8,4	9,0	9,4	9,2	9,1
Drugo	4,8	4,5	4,1	3,7	3,2	2,6	2,3	2,1	2,2	2,1
Ni podatka	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

**Tabela 5.** Ocena presejalnih BMV pri ženskah, starih 20–64 let, in vrsta patoloških sprememb v letih 2009–2018 (%). Vir podatkov: Register ZORA.

Ocena BMV	Leto									
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Št. vseh presejalnih BMV (100 %)	178.194	178.804	177.786	167.563	166.279	166.067	161.202	158.239	156.371	155.883
Uporabni BMV	94,8	94,8	96,4	99,8	99,8	99,8	99,8	99,9	99,9	99,8
Normalen BMV	88,3	88,3	89,7	90,4	90,8	91,2	90,4	90,6	90,4	90,1
Reaktivne/neneoplastične spremembe	5,4	5,6	5,3	4,6	4,7	4,2	4,4	4,4	4,5	4,6
Patološke spremembe	6,0	5,7	4,7	4,9	4,3	4,5	5,1	4,9	4,9	5,1
<b>Patološke spremembe ploščatih celic</b>	<b>5,8</b>	<b>5,5</b>	<b>4,5</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>	<b>5,0</b>
APC-N, APC, APM	3,8	3,7	2,8	2,7	2,4	2,7	2,8	2,9	2,9	3,0
APC-VS	0,0	0,0	0,1	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3
PIL-NS, blaga diskarioza	1,4	1,3	1,2	1,2	1,1	1,1	1,3	1,2	1,2	1,2
PIL-VS, zmerna diskarioza, huda diskarioza	0,7	0,6	0,6	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4
P-CA	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	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>0,1</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>	<b>0,1</b>
AŽC-N, AŽC	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
AŽC-VN	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
AIS, huda atipija žleznih celic	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
A-CA	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Drugo	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
Sumljive celice, neopredeljene	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Druge maligne celice	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Število testov se z leti postopoma večja. V letu 2018 smo v Registru ZORA zabeležili 12.307 triažnih testov HPV, največ z indikacijo APC-N (6.454) in po zdravljenju CIN (3.383), 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 presejalnem BMV registriran le v 61,2 % (12).

Tabela 7 prikazuje uporabo triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N v obdobju 1. 1. 2017 do 30. 9. 2018. Triažni test HPV je bil opravljen le pri 67,1 % žensk. Dodatnih 14,6 % žensk je bilo na kontrolnem ginekološkem pregledu, na katerem pa je bil odvzet zgolj BMV za citološki pregled, ne pa tudi vzorec za triažni test HPV. Uporaba triažnega testa HPV je premajhna, opažamo tudi 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 regij Nova Gorica in Ravne (80,0 % in 79,7 %). Najredkeje so imele triažni test HPV po presejalni diagnozi opravljene ženske iz regij Koper (54,1 %), Novo Mesto (60,1 %) in Ljubljana (64,3 %). Ženske s stalnim bivališčem v regiji Koper so imele največjo verjetnost, da bodo po presejalnem izvidu APC-N imele odvzet le kontrolni BMV (25,4 % vseh žensk s presejalno diagnozo APC-N in stalnim bivališčem v regiji Koper). Ženske s stalnim bivališčem v Novem mestu so imele najmanjšo verjetnost (70,6 %), da bodo po presejalnem izvidu APC-N imele vsaj en bris za test HPV (60,1 %) ali citološko oceno (10,5 %).

#### *Izvidi histopatoloških preiskav 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

**Tabela 6.** Število testov HPV v obdobju 2010–2018 po indikaciji. Vir podatkov: Register ZORA.

Indikacija	Število testov HPV po letih								
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
APC-N	868	4.421	4.244	4.622	4.959	5.693	6.335	6.451	6.454
AŽC-N	0	23	158	152	126	146	133	142	141
CIN 1	171	827	750	802	814	1.022	1.170	1.224	1.288
PIL-NS, > 35 let	134	864	988	1.027	904	837	927	923	949
Po zdravljenju CIN	2	1.471	6.022	6.430	4.242	3.667	3.649	3.492	3.383
Ni podatka	28	177	168	245	324	256	190	148	92
<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>12.404</b>	<b>12.380</b>	<b>12.307</b>

**Tabela 7.** Uporaba triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N v obdobju 1. 1. 2017 do 30. 9. 2018, po regiji stalnega bivališča ženske. 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 priporočilom ni bil odvzet. Vir podatkov: Register ZORA.

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	351	231	65,8	53	15,1
Koper	185	100	54,1	47	25,4
Kranj	451	300	66,5	69	15,3
Ljubljana	938	603	64,3	197	21,0
Maribor	507	390	76,9	36	7,1
Murska Sobota	135	97	71,9	7	5,2
Nova Gorica	165	132	80,0	4	2,4
Novo mesto	296	178	60,1	31	10,5
Ravne	118	94	79,7	9	7,6
Neznano	62	27	43,5	15	24,2
<b>Skupaj</b>	<b>3.208</b>	<b>2.152</b>	<b>67,1</b>	<b>468</b>	<b>14,6</b>

rezultate kodiramo in vpisujemo v informacijski sistem. V letu 2018 smo v Registru ZORA registrirali 8.970 histopatoloških izvidov 7.504 žensk. Število je verjetno nekoliko podcenjeno, saj zaradi načina pošiljanja izvidov in ročnega šifriranja in vnašanja izvidov v Registru ZORA izvide še vedno prejemamo in vnašamo. Od teh izvidov jih je okoli 64 % posledica manjših, praviloma diagnostičnih posegov (biopsija, ekscizija ali abrazija), okoli 21 % je terapevtskih, 15 % pa je histerektomij (tabela 8).

Tabela 9 prikazuje histopatološke diagnoze glede na vrsto posega. Pri manjših, praviloma diagnostičnih posegih, je okoli 38 % vseh vzorcev vsebovalo benigne spremembe, v okoli 14 % vzorcih pa patoloških sprememb ni bilo. PIL-NS je bila prisotna v okoli 25 % vzorcev; PIL-VS, AIS ali RMV v 22 %.

Pri večini večjih, praviloma terapevtskih posegih, je bila v odvzetem tkivu prisotna PIL-VS/CIN2, PIL-VS/CIN3, AIS ali rak (68 %), medtem ko je bila v 17 %

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 (11). Tudi pri terapevtskih posegih so bile v okoli 10 % prisotne le benigne spremembe, v okoli 3 % 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). Rak materničnega vratu ali patološke spremembe visoke stopnje so bili prisotni v 5 % histerektomij.

#### *Incidenca PIL-VS+/CIN2+ po presejalnem brisu materničnega vratu*

Spremljanje presejalnih citoloških izvidov BMV in histoloških diagnoz je pomembno, ker s primerjavo izvida presejalne in diagnostične preiskave lahko ocenimo mere veljavnosti presejalnega testa, kot je

**Tabela 8.** Vrste posegov pri histopatoloških izvidih, opravljenih v letih 2009–2018 (%). Vir podatkov: Register ZORA.

Vrste posegov		Leto									
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Št. vseh posegov (100 %)		8.282	8.999	8.019	8.321	8.417	8.114	9.332	9.332	9.161	8.970
Diagnostični posegi	Abracija	11,0	14,5	16,2	17,7	18,1	20,5	20,7	20,6	22,4	20,2
	Biopsija in ekscizija	50,4	49,1	47,2	49,5	49,5	44,6	41,2	43,1	41,3	43,6
Terapevtski posegi	Konizacija	8,3	8,0	8,2	7,0	7,5	7,9	6,2	5,1	4,4	4,4
	LLETZ	15,4	15,1	14,0	15,7	12,5	14,6	14,3	14,5	15,2	14,3
	Rekonizacija/ ReLLETZ	0,6	0,3	0,8	0,6	0,7	0,8	1,3	1,8	1,6	1,6
	Amputacija cerviksa	0,2	0,4	0,2	0,3	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5	0,4
Histerektomija		13,4	11,4	12,8	8,3	11,0	10,5	14,8	13,9	14,5	15,3
Ni podatka		0,8	1,3	0,7	0,9	0,3	0,8	1,1	0,6	0,2	0,2

**Tabela 9.** Histopatološke diagnoze glede na vrsto posega, opravljenega v letu 2018. Vir podatkov: Register ZORA.

Histopatološka diagnoza / Poseg	Manjši/diagnostični posegi		Konizacije, vključno z amputacijami		Histerektomije		Ni podatka		Skupaj	
	Število	%	Število	%	Število	%	Število	%	Število	%
Endocervikalni adenokarcinom	21	0,4	8	0,4	5	0,4	0	0,0	34	0,4
Ploščatocelični karcinom	50	0,9	31	1,7	17	1,2	0	0,0	98	1,1
Drugi malignomi cerviksa	9	0,2	0	0,0	3	0,2	0	0,0	12	0,1
AIS	24	0,4	22	1,2	6	0,4	0	0,0	52	0,6
PIL VS/CIN3	725	12,6	845	45,2	31	2,2	2	13,3	1.603	17,8
PIL VS/CIN2	437	7,6	364	19,5	9	0,7	0	0,0	810	9,0
PIL NS	1.406	24,4	323	17,3	62	4,5	2	13,3	1.793	19,9
Benigne spremembe	2.167	37,7	193	10,3	631	45,8	10	66,7	3.001	33,3
Brez patoloških sprememb	777	13,5	60	3,2	615	44,6	1	6,7	1.453	16,1
Ni mogoče opredeliti	135	2,3	23	1,2	0	0,0	0	0,0	158	1,8
Ni podatka	2	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	0,0
<b>Skupaj</b>	<b>5.753</b>	<b>100,0</b>	<b>1.869</b>	<b>100,0</b>	<b>1.379</b>	<b>100,0</b>	<b>15</b>	<b>100,0</b>	<b>9.016</b>	<b>100,0</b>

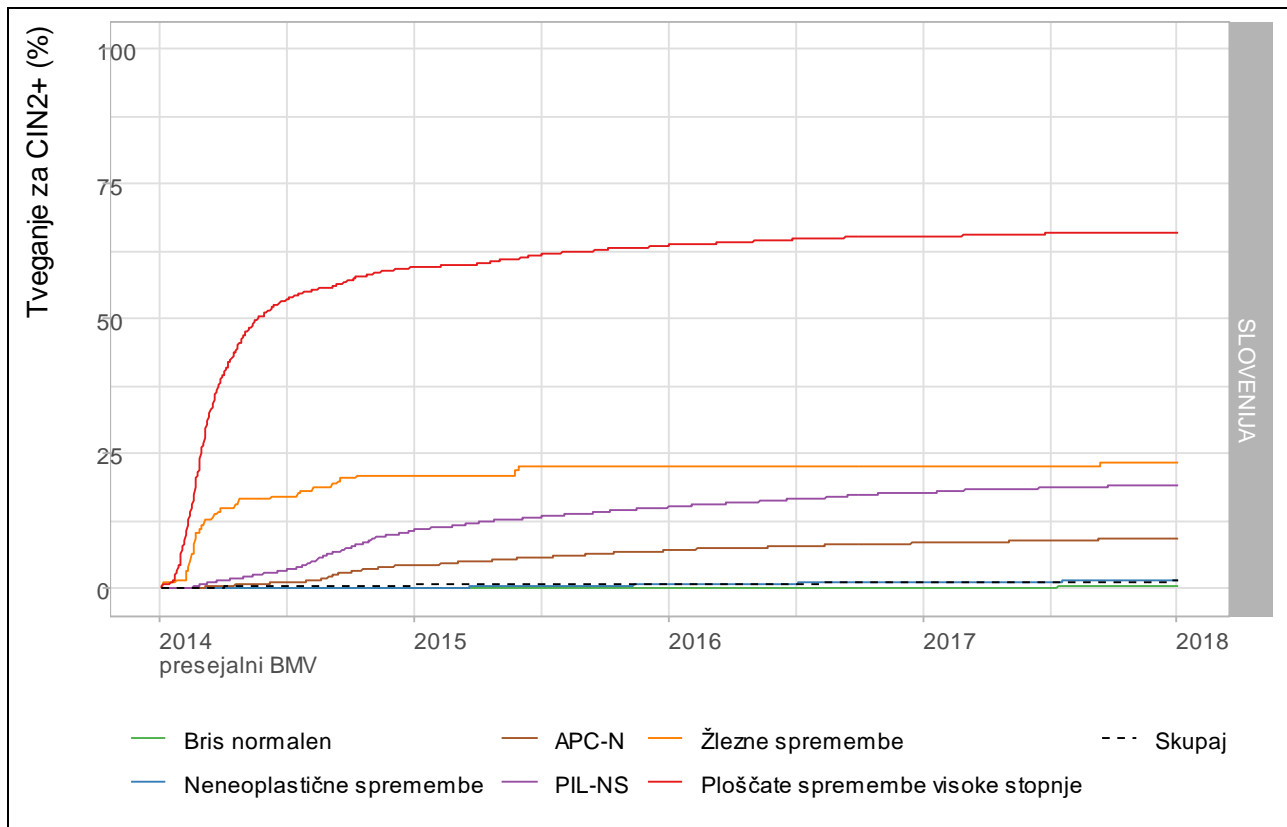
na primer napovedna vrednost za predrakave spremembe visoke stopnje ali raka. Na podlagi vrednosti teh parametrov lahko vrednotimo kakovost dela posameznih laboratorijev.

V letu 2019 smo opravili posebno analizo, s katero smo spremljali rast kumulativne verjetnosti (tveganja) za novo diagnozo CIN2+ v štirih letih po presejalnem BMV, odvzetem v letu 2014. Tveganje za CIN2+ je bilo po štirih letih največje pri ženskah s presejalno diagnozo visoke stopnje (66,1 %, razlika med citološkimi laboratoriji 35,6 %–76,1 %), nato pri ženskah s patološkimi spremembami žleznih celic (23,2 %; 9,5 %–56,5 %), PIL-NS (19,1 %; 12,0 %–29,1 %) in APC-N (9,4 %; 1,9 %–14,8 %) (slika 4). Štiri leta po izvidu neneoplastične spremembe je bilo tveganje za CIN2+ majhno, 1,5 % (0,8 %–2,5 %), najmanjše pa je bilo, pričakovano, po negativnem izvidu BMV, in sicer 0,5 % (0,3 %–0,7 %). S posebno

analizo smo preverili tudi tveganje za CIN2+ štiri leta po odvzemu presejalnega BMV z negativnim izvidom, glede na starost žensk (slika 5). Tveganje za CIN2+ štiri leta po negativnem presejalnem BMV je bilo večje pri mlajših ženskah kot starejših, in sicer pri 0,8 % pri ženskah starih 20–29 let (razlika med citološkimi laboratoriji od 0,4 % do 1,5 %), 0,6 % pri ženskah starih 30–39 let (0,4%–0,9 %), 0,4 % pri ženskah starih 40–49 let (0,1 %–0,7 %) in 0,2 % pri ženskah starih 50–64 let (0,1 %–0,4 %). Rezultate teh analiz smo vključili v letna poročila za citopatološke laboratorije, vsak laboratorij je prejel svoje rezultate v primerjavi z rezultati za Slovenijo.

*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,



**Slika 4.** Kumulativna verjetnost za CIN2+ glede na vrsto patoloških sprememb v presejalnem BMV odvzetem leta 2014 pri ženskah starih 20–64 let, čas sledenja žensk v Registru ZORA je 4 leta. Vir podatkov: Register ZORA.

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 trižnem 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. Sedem 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.

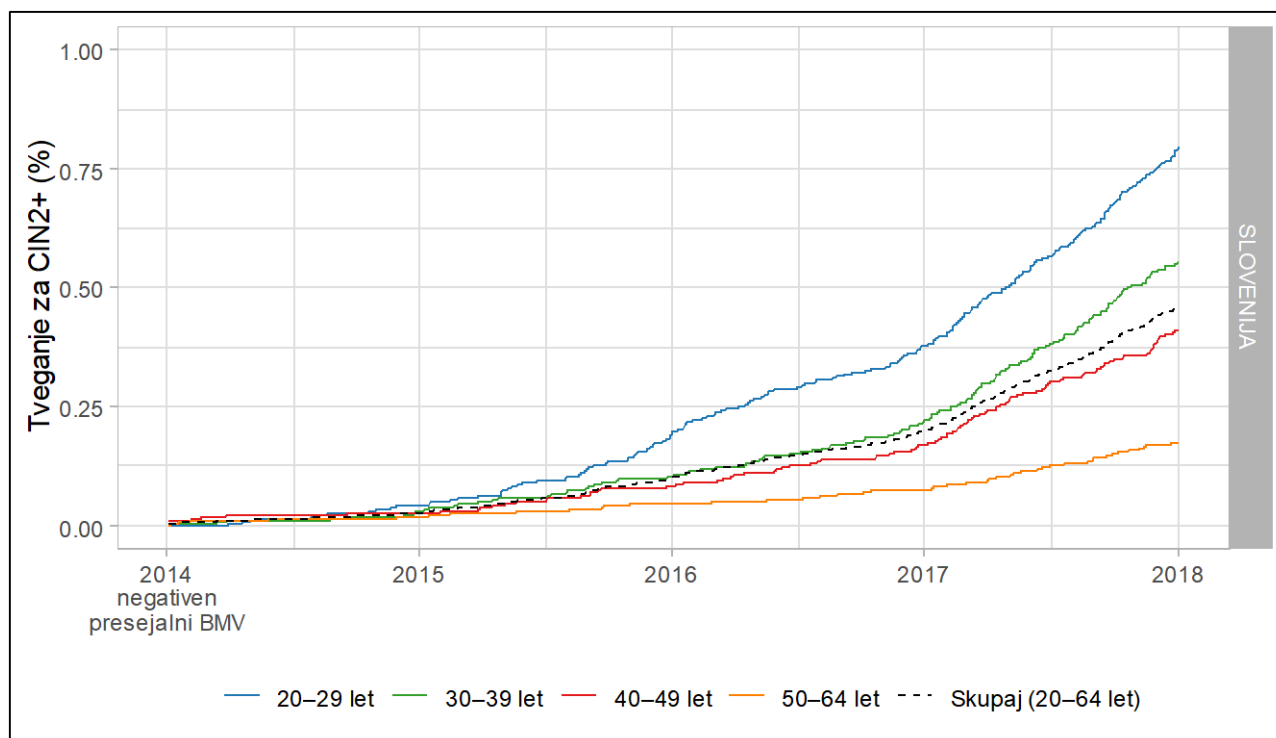
Povprečno število dni od odvzema do sprejema BMV v laboratorij je 4,9, največje pa 76; 81,6 % vseh BMV je v citopatološki laboratorij sprejetih v 7 dneh. Povprečno število dni od sprejema BMV v laboratorij do izdaje izvida je 9,5, največje pa 60;

87,1 % vseh BMV je ocenjenih v 21 dneh po sprejemu. Povprečno število dni od odvzema BMV do izdaje izvida je 14,4, največje pa 88; 88,2 % 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 (92,5 %) in nato v laboratoriju tudi pravočasno analiziran (99,8 %). 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 1,1, največje pa 51. Povprečno število dni od sprejema tkivnega vzorca v laboratorij do izdaje histopatološkega izvida je 5,3, največje pa 44. Časovni standard za obravnavo vzorca v histopatološkem laboratoriju je bil dosežen v 91,1 %. Povprečno število dni od odvzema tkivnega vzorca do izdaje histopatološkega izvida je 6,4, največje pa 54.

Slika 6 prikazuje razporejanje števila vzorcev (BMV, za trižni 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.



**Slika 5.** Kumulativen odstotek histopatoloških diagnoz CIN2+ v 4 letih po negativnem presejalnem BMV odvzetem leta 2014, po starostnih skupinah žensk. Vir podatkov: Register ZORA.

**Tabela 10.** Analiza časov do sprejema in izvida za vzorce odvzete v letu 2018 za Slovenijo. Vir podatkov: Register ZORA.

Tip izvida	Dnevi od odvzema do sprejema			Dnevi od sprejema do izvida			Dnevi od odvzema do izvida		
	Povprečje	Največ	% doseganja standarda	Povprečje	Največ	% doseganja standarda	Povprečje	Največ	% doseganja standarda
Izvidi BMV	4,9	76	81,6%	9,5	60	87,1%	14,4	88	88,2%
Izvidi HPV	3,0	54	92,5%	4,4	42	99,8%	7,4	63	99,6%
Histopatološki izvidi	1,1	51	–	5,3	44	91,1%	6,4	54	–

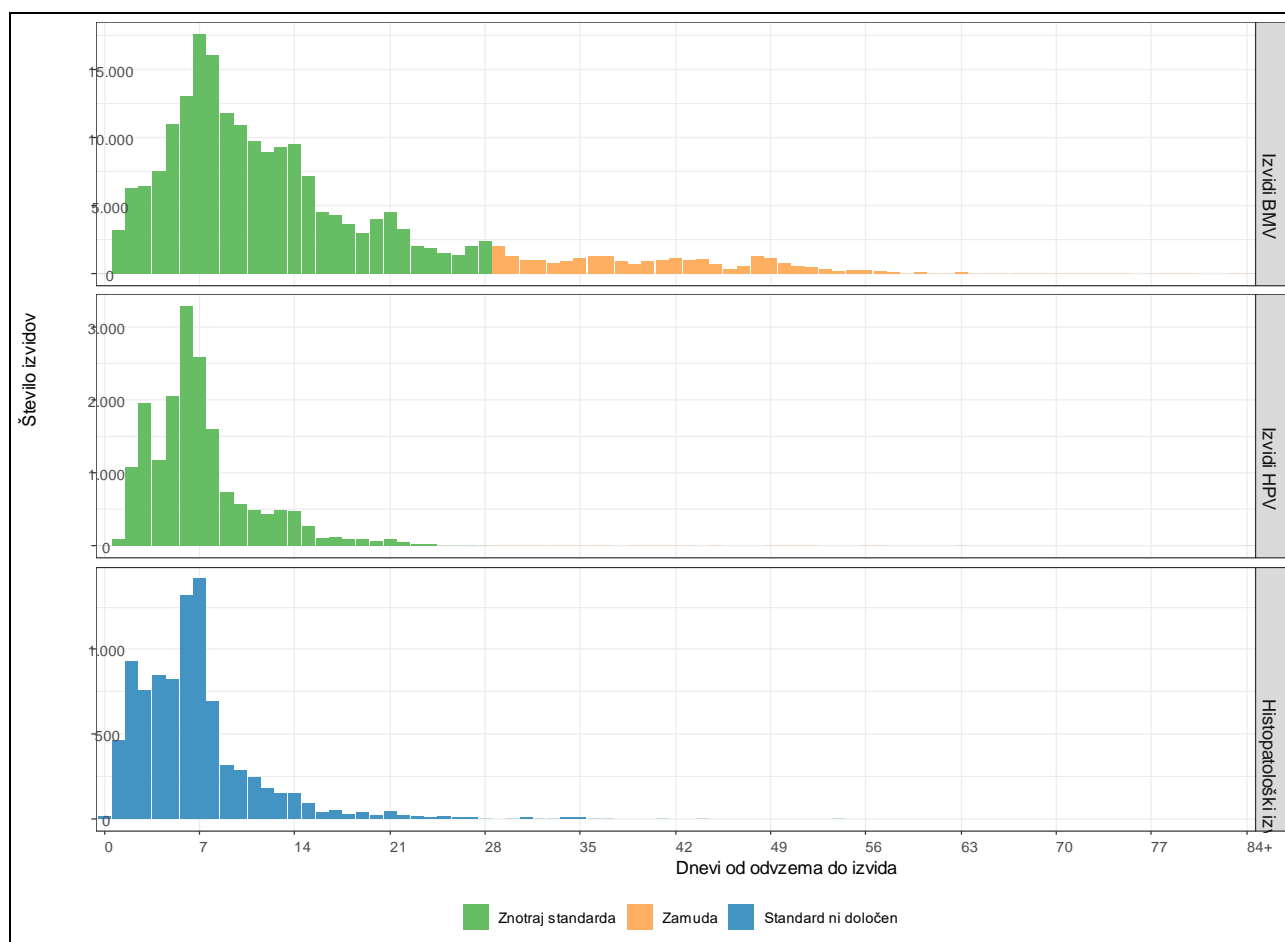
### Zaključek

Po 16 letih delovanja progam ZORA dosega zelo dobre rezultate, ki se kažejo v zmanjšani incidenci 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.

V obdobju, ko presejalni progam 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 organizacija razglasila nov cilj na področju obvladovanja RMV – eliminacijo RMV kot javnozdravstvenega problema.

Sprememba presejalne politike je v tako uspešnem programu, kot je slovenski presejalni program, vedno tvegana – tvegano je tako ukrepati, kot ne-ukrepati.

Če v uspešen program uvedemo spremembe, ki jih laična in strokovna javnost ne sprejmeta, se lahko po eni strani zmanjša udeležba žensk v organiziranem programu, po drugi strani pa se lahko razmahne priložnostno presejanje, ki ne sledi strokovnim priporočilom in ni podvrženo nadzoru kakovosti. Če sprememb v programu ZORA ne načrtujemo in uvedemo pravočasno, tvegamo, da bodo ženske in strokovnjaki začeli spremembe uvajati na lastno pobudo, neorganizirano, brez nadzora kakovosti. Glede na vsa do sedaj znana strokovna dognanja, neorganiziran pristop v presejanju zagotovo prinese manj koristi in več škode kot organiziran. Vse to lahko vodi v zmanjšanje učinkovitosti presejalnega programa ter porušeno ravnovesje med koristmi in škodo (vključno s stroški) preventive raka materničnega vratu v Sloveniji. Zato je vse spremembe nujno uvajati premišljeno in postopno, ob sodelovanju stroke in odločevalcev.



Slika 6. Dnevi od odvzema vzorca do izvida v letu 2018 za Slovenijo. Vir podatkov: Register ZORA.

## Literatura

- World Health Organisation webpage. Draft: Global strategy towards the elimination of cervical cancer as a public health problem (dostopno na: <https://www.who.int/docs/default-source/documents/cervical-cancer-elimination-draft-strategy.pdf> dostopano 5. 11. 2018)
- 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.
- Ivanuš U, Primic Žakelj M. Novi izzivi v presejanju za raka materničnega vratu: izhodišča za presojo prenovne presejalne politike DP ZORA. Zbornik 7. izobraževalnega dne programa ZORA; 2017; 17. maj 2017; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.
- 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. Nove funkcionalnosti prenovljenega informacijskega sistema DP ZORA. Zbornik 7. izobraževalnega dne programa ZORA; 2017; 17. maj 2017; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.
- Spletna stran državnega programa ZORA. Projekt prenovne informacijskega sistema programa ZORA. Onkološki inštitut Ljubljana. Dokumentacija dostopna na: <https://zora.onko-i.si/za-stroko/projekti/zorica/> (dostopano 5. 11. 2018).
- Kloboves Prevodnik V, Poljak M, Oštrbenk Valenčak A, Strojjan Fležar M, Smrkolj Š, Gašper Oblak U, Meglič L, Primic Žakelj M in Ivanuš U. Umestitev tekočinske citologije v program ZORA: predstavitev pilotne raziskave Zbornik 9. izobraževalnega dne programa ZORA; 2019; 11. november 2019; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.
- Jerman T, Ivanuš U, Florjančič M, Poljak M, Smrkolj Š. Stališča slovenskih ginekologov in medicinskih sester iz gine-koloških ambulant o cepljenju proti HPV. Zbornik 8. izobraževalnega dne programa ZORA; 2018; 21. november 2018; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.
- Spletna stran državnega programa ZORA. Publikacije, kazalniki, pregledanost. Onkološki inštitut Ljubljana, nazadnje posodobljeno januarja 2019. Dostopno na: <https://zora.onko-i.si/publikacije/kazalniki/>

11. Uršič Vrščaj M, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predraka-vimi spremembami materničnega vratu. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
12. Ivanuš U, Primic Žakelj M. Učinkovitost triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N in re-zultati triažnega testiranja HPV v 2013. Zbornik 5. izo-braževalnega dne programa ZORA; 2014, 15. 10. 2014; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.



## Global strategy towards the elimination of cervical cancer as a public health problem

**Povzetek prispevka:** Vitaly Smelov (IARC-WHO). *Draft of the Global Strategy towards the Elimination of Cervical Cancer as a public health problem.*

### Summary

This draft global strategy calls for a comprehensive, population-based approach to put all countries on the path to the elimination of cervical cancer within the century. It covers the period 2020-2030. The strategy proposes an approach that will enable countries to reach 2030 global targets for key interventions that, in turn, will lead to elimination of cervical cancer as a public health problem (hereafter referred to as "elimination"). The proposed targets for 2030 are:

- **90%** of girls fully vaccinated with the human papilloma virus ("HPV") vaccine by 15 years of age;
- **70%** of women are screened with a high-precision test at 35 and 45 years of age; and
- **90%** of women identified with cervical disease receive treatment and care.

The distribution of cervical cancer incidence and mortality reflects global disparities in access to health services. Cervical cancer is the fourth most common cancer among women around the world, with 570,000 new cases and 311,000 deaths in 2018; yet nearly 90% of those deaths were in low- and middle-income countries. Neither inaction nor inadequate efforts are an option. Without bolder action, disparities in health outcomes will also continue to worsen between and within countries.

Vaccination against HPV infection, screening and treatment of precancer, early detection and prompt treatment of invasive cancers, and palliative care are all proven, cost-effective strategies. Together they address cervical cancer across the care continuum.

WHO established that cervical cancer should **no longer be considered a public health problem when the age-adjusted incidence rate is less than 4 per 100,000 women-years**. While the incidence cannot be reduced to zero with the current interventions, the elimination threshold is achievable within the 21st century in every country.

Although HPV vaccination is vital, models demonstrate that vaccination alone is insufficient. To achieve elimination in the shortest period of time and with maximum impact, intensive vaccination, screening, and treatment must be pursued in combination.

Commitment to these 2030 targets is required to achieve elimination within the century:

- **90%** of girls fully vaccinated with the HPV vaccine by 15 years of age;
- **70%** of women are screened with a high-precision test at 35 and 45 years of age; and
- **90%** of women identified with cervical disease receive treatment and care.

To reach the 2030 targets, focused action across the continuum of care is required, including:

- Increased coverage of HPV vaccination;
- Increased coverage of screening and treatment of precancer lesions; and
- Increased diagnosis and treatment of invasive cancer, as well as palliative care.

Monitoring and surveillance will allow the world to track and improve processes. WHO will provide a framework to monitor implementation and to validate elimination.

Innovations and research are required to reach elimination faster and more efficiently. WHO will work with partners to expedite research outcomes and to facilitate access to the resulting innovations.

Sustainable financing of cervical cancer programmes is necessary to achieve elimination. WHO will work with Member States and partners to make the case for investing in cervical cancer elimination and to jointly mobilize resources.

<sup>1</sup> A WHO recommended high-precision test which would have performance characteristics similar to or better than a HPV test. In the future, however, new technologies may be available.

Povezavi:

1. <https://www.who.int/cancer/cervical-cancer/cervical-cancer-elimination-strategy>
2. <https://www.who.int/cancer/cervical-cancer/health-professionals>

# Učinek cepljenja proti HPV na breme patoloških sprememb visoke stopnje in raka materničnega vratu: rezultati iz držav, ki so cepljenje uvedle med prvimi

Mario Poljak, Anja Oštrbenk Valenčak, 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 celem svetu potrjujejo, da je cepivo proti človeškim papilomavirusom (HPV) učinkovito in izjemno varno. Tako randomizirane klinične raziskave kot tudi raziskave iz realnega življenja so v državah z visoko precepljenostjo že pokazale pomemben upad incidence in prevalence okužb s HPV, genitalnih bradavic, predrakavih sprememb na materničnem vratu in celo raka materničnega vratu. O pomembnem upadu incidence predrakavih sprememb na materničnem vratu v zadnjih letih poročajo iz številnih razvitih držav z visoko precepljenostjo (Avstralija, Anglija, Škotska, skandinavske države) in celo zgolj 50 % precepljenostjo (ZDA, Nizozemska), spodbudni rezultati pa so opazni tudi v nekaterih državah v razvoju (npr. Gana). Dosedanji rezultati nakazujejo na to, da je eliminacija raka materničnega vratu dosegljiva, vendar le v primeru visoke precepljenosti ob sočasnem obstoju učinkovitih presejalnih programov.

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

## Uvod

Človeški papilomavirusi (angl. *human papillomaviruses*, HPV) so heterogena skupina virusov, ki so etiološko povezani z nastankom številnih benignih, predrakavih in rakavih sprememb epitelija sluznice in kože pri človeku. Klinično najpomembnejši genotipi HPV spadajo v rod Alfa; med njimi sta manj nevarna genotipa HPV-6 in HPV-11 glavna povzročitelja anogenitalnih bradavic in papilomov grla, nevarnejši genotipi HPV (najpomembnejša sta HPV-16 in HPV-18, sledijo 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 zunanjega ženskega spolovila, 50 % raka penisa ter 31 % raka ustnega dela žrela (1).

Okužba s HPV je najpogostejša spolno prenosljiva okužba; 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 razvije trajna okužba, ki predstavlja večje tveganje za razvoj malignih novotvorb.

Trenutno imajo dovoljenje za splošno uporabo tri cepiva proti HPV: 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 ugotovljeni v številnih kliničnih raziskavah v zadnjih dveh desetletjih. Velikim dvojno slepim randomiziranim kliničnim poizkusom faze III na ženskah v starosti 15–26 let so sledile raziskave učinkovitosti in varnosti pri starejših ženskah, moških in različnih podskupinah, 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 mater-

ničnega vratu, nožnice in zunanjega spolovila, povzročeni z genotipi HPV-6/-11/-16/-18, za ženske stare 9–26 let. Divalentno 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 starih 9–25 let. Indikacije štirivalentnega cepiva so bile v letu 2009 razširjene na moške v enaki starostni skupini za preprečevanje anogenitalnih bradavic, leta 2010 pa še na predrakave spremembe in rak zadnjika za oba spola.

Od oktobra 2014 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 deklicah, starih 10–18 let, ki trenutno poteka v Indiji, pa nakazuje, da se sicer 2- do 3-krat nižja, vendar še vedno ustrezna raven protiteles proti HPV, ki je stabilna vsaj štiri leta, vzpostavi že po enem samem odmerku cepiva (4).

Leta 2014 je bilo odobreno devetvalentno cepivo proti HPV, ki vključuje sedem nevarnejših genotipov HPV. Cepivo povečuje zmožnost za preprečevanje raka materničnega vratu 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 do 15. leta starosti 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 vrh okužb s HPV pri odraslih v srednjih letih, morda zaradi večjega števila novih partnerstev v tem obdobju (7). Pri posameznikih tako ostaja tveganje za novo okužbo s HPV tudi v kasnejšem življenjskem obdobju, cepivo pa se je tudi pri teh kohortah izkazalo za varno in je zagotovilo učinkovito zaščito pred svežo okužbo s tarčnimi genotipi HPV, predvsem pri ženskah brez predhodne okužbe z genotipi HPV, vključenimi v cepivo (8). Posledično je FDA leta 2018 odobrila uporabo devetvalentnega cepiva tudi za ženske in moške stare 27–45 let (9).

## Učinkovitost cepiv proti HPV v realnem življenju

Glede na naravni potek okužb s HPV in nastanka novotvorb, ki so vzročno povezane 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 anogenitalnih bradavic (v državah, kjer se uporablja štirivalentno/devetvalentno cepivo). Temu naj bi sledil upad incidence predrakavih sprememb, medtem ko smo zaradi dolgega obdobja karcinogeneze pričakovali pomembno znižanje incidence raka materničnega vratu šele nekaj deset let po uvedbi HPV cepljenja. V letu 2019 sta bili objavljeni dve izjemno pomembni raziskavi: splošen pregled o dosedanjih uspehih cepljenja proti HPV in bodočih izzivih oziroma ovirah (10) ter sistematični pregled z meta-analizo o dramatičnem populacijskem učinku cepljenja v realnem življenju na prevalenco okužb s HPV, genitalnih bradavic in cervikalne intraepitelijske neoplazije visoke stopnje (CIN2+) (11). Prva objava (10) povzema izsledke vseh raziskav, objavljenih do marca 2019, v katerih poročajo o pomembnem upadu predrakavih sprememb iz številnih držav: Avstralije (12-17), Kanade (18-20), Danske (21-24), Japonske (25-28), Nove Zelandije (29), Norveške (30), Škotske (31, 32), Švedske (24, 33) in ZDA (34-44). V sistematičnem pregledu in meta-analizi, ki vključuje podatke, pridobljene z 8 letnim spremljanjem več kot 60 milijonov žensk (11), pa so prvič pokazali izjemen populacijski učinek cepljenja na predrakave spremembe. V meta-analizo so bile vključene vse raziskave, ki so na metodološko primeren način primerjale incidenco ali prevalenco CIN2+ v splošni populaciji pred in po uvedbi cepljenja proti HPV. Zaradi zelo strogih pogojev vključitve je bilo v končno meta-analizo vključenih le 13 raziskav, od tega pet iz ZDA (34-36, 39, 45), tri iz skandinavskih držav (21, 23, 30), tri iz Avstralije (14, 46, 67) ter po ena iz Kanade (19) in Škotske (31). Pokazali so, da se je v obdobju 5-9 let po uvedbi cepljenja število CIN2+ primerov zmanjšalo za 51 % med ženskami, stariimi 15–19 let, in za 31 % med ženskami, stariimi 20–24 let. Zanimivo je dejstvo, da je število CIN2+ primerov pri ženskah, starih 15–19 let, začelo upadati že po prvem letu od uvedbe cepljenja, medtem ko je pri ženskah, starih 20–24 let, incidenca CIN2+ začela upadati 3 leta po uvedbi cepljenja. Rezultati obeh preglednih člankov nakazujejo, da je nedavni poziv Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) k eliminaciji raka materničnega vratu dosegljiv, vendar le v primeru, če je precepljenost visoka in če hkrati delujejo učinkoviti presejalni programi.

V nadaljevanju prispevka povzemamo ostale pomembnejše raziskave, ki so potrdile, da se je incidenca predrakavih sprememb na materničnem vratu po uvedbi cepljenja proti HPV, vendar iz več razlogov niso bile vključene v zadnji sistematični pregled in meta analizo (11), in/ali so bile objavljene v obdobju po zaključku analize podatkov za sistematični pregled in meta analizo.

### **Učinkovitost cepiv po večletnem spremljanju žensk, cepljenih v randomiziranih kliničnih raziskavah**

V randomiziranem kliničnem poizkusu, v katerem je sodelovalo več kot 10 držav iz štirih kontinentov, je bilo s štirivalentnim cepivom cepljenih 1.661 deklic in dečkov pred začetkom spolne aktivnosti. Po desetih letih spremljanja pri cepljenih ženskah niso odkrili nobenega primera CIN2+, ki bi bil posledica okužbe z genotipi HPV, vključenimi v cepivo (48). Da je učinkovitost cepiva tudi več kot 10 let po cepljenju izjemna, potrjuje raziskava, 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 (49). Podobno spodbudne rezultate so dobili tudi v finski raziskavi, ki s pomočjo finskega registra raka spremlja dolgoročno učinkovitost dvovalentnega in štirivalentnega cepiva za preprečevanje CIN3 in invazivnega raka materničnega vratu pri ženskah, ki so bile cepljene med leti 2003 in 2005 v okviru randomiziranih kliničnih poizkusov. Po 4,5–10 letih spremljanja so namreč v kohorti necepljenih žensk odkrili 75 primerov CIN3+, medtem ko so v kohorti cepljenih žensk odkrili zgolj štiri primere CIN3+, pri čemer so bili trije primeri posledica okužbe s HPV-16, v vseh treh primerih pa so okužbo s HPV-16 ugotovili že v času cepljenja (50).

### **Populacijske raziskave o pomembnem upadu predrakavih sprememb materničnega vratu v letu 2019**

V veliki populacijski raziskavi na Škotskem, v katero so vključili 138.692 žensk, rojenih med letoma 1988 in 1996, so na populacijski ravni opazili drastičen upad prevalence predrakavih sprememb materničnega vratu. V primerjavi s kohorto necepljenih žensk (rojenih v letu 1988) so v kohorti cepljenih žensk (rojenih v letih 1995 in 1996) pokazali upad prevalenčnih primerov CIN2+ za 88 % in upad prevalenčnih primerov CIN3+ za kar 89 % (32). O zmanjšanju CIN2+ poročajo tudi iz ZDA, kjer so opazili podobno izrazit upad v letu 2016 v primerjavi z 2008 v starostni skupini žensk, starih 18–19 let ter 20–24 let (51). Podobno spodbudni rezultati so razvidni v raziskavi iz

Britanske Kolumbije (Kanada), kjer so v sedemletnem spremljanju pokazali, da imajo deklice, ki so v starosti 9–14 let prejele vse odmerke cepiva, prilagojeno relativno tveganje 0,42 za CIN2+ v primerjavi z necepljenimi deklicami (52).

### **Spremembe v razporeditvi genotipov v novo diagnosticiranih CIN2+ pri cepljenih ženskah**

V raziskavi, ki je potekala med leti 2013 in 2016 na Novi Zelandiji, so pokazali, da se je relativni delež CIN2+, ki je bil posledica okužb s HPV-16 ali HPV-18, znižal s 43% leta 2013 na 13 % leta 2016 (29). Podobni rezultati prihajajo iz ZDA, kjer so na vzorcu 10.206 CIN2+ primerov pokazali, da se delež CIN2+, povzročenih z necepilnimi genotipi HPV, v letih 2008–2014 ni spremenil, medtem ko delež s HPV-16 in HPV-18 povezanih CIN2+ primerov statistično pomembno upada ( $p < 0,001$ ), in sicer z 52,7 % leta 2008 na 44,1 % leta 2014 (40). Tudi na Japonskem se je delež primerov CIN2+ in adenokarcinoma *in situ* - AIS, povzročenim z okužbo s HPV-16 ali HPV-18 znižal s 47,7 % na 33,0 %. Od tega so upad s 43,5 % na 12,5 % ugotovili v populaciji, ki je bila cepljena v sklopu rutinskega cepljenja, in s 47,8 % na 36,7 % kot posledica cepljenja zamudnic (53).

### **Cepljenje in rak materničnega vratu**

Prvi dokaz, da cepivo proti HPV učinkovito ščiti pred invazivnimi raki, ki jih povzročajo HPV, so ugotovili v nedavni finski raziskavi, v kateri so ugotavljali, kakšna je učinkovitost cepiva za preprečevanje invazivnega raka (54). V kohorti necepljenih mlajših žensk so namreč odkrili 10 primerov invazivnih rakov, povezanih s HPV (osem primerov raka materničnega vratu, en primer raka zunanega spolovila in en primer raka ustnega dela žrela) in nobenega primera invazivnega raka v kohorti cepljenih žensk. Tudi iz škotskega registra raka prihajajo prvi dokazi o znižanju incidence raka v starostni skupini žensk, starih 25–29 let, kjer so v primerjavi s prejšnjimi leti v letu 2017 beležili drastičen upad števila primerov karcinoma *in situ* materničnega vratu (55). Kljub zelo spodbudnim dokazom o učinkovitosti cepiva proti HPV omenjamo še zadnjo raziskavo, ki poudarja, da se morajo ženske ne glede na cepilni status še vedno redno udeleževati presejalnih programov. Iz ZDA namreč poročajo o primeru 33-letne ženske, ki je bila cepljena z devivalentnim cepivom, pri kateri so 10 let po cepljenju ugotovili CIN3+, ki ga je povzročil HPV-56, genotip HPV, ki ni vključen v deviletno cepivo (56).

## Zaključek

Čeprav sprejeto z oklevanjem, kritizirano zaradi visokih cen in pospremljeno s kontroverznimi zgodbami, ki rušijo že dobro vpeljane nacionalne programe cepljenja, predstavlja cepivo proti HPV revolucionarni napredek pri preprečevanju rakov, povezanih s HPV, predvsem raka materničnega vratu. Po dvanajstih letih uporabe cepiva proti HPV številne države z visoko precepljenostjo ciljne populacije (Avstralija, ZDA, skandinavske države, Škotska) poročajo, da se je število okužb z genotipi HPV, ki so vključeni v cepivo, števila anogenitalnih bradavic in predrakavih sprememb na materničnem vratu drastično zmanjšalo. Na voljo imamo že prve dokaze o tem, da se je incidenca raka materničnega vratu v cepljenih populacijah pomembno zmanjšala. V kombinaciji z učinkovitimi presejalnimi programi lahko cepljenje proti HPV pomembno zmanjša zbolewnost in umrljivost za rakom materničnega vratu in vodi k izkoreninjenju te bolezni.

## Literatura

- 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.
- 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.
- Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014-Recommendations. *Vaccine*. 2015; 33(36): 4383–4.
- Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmey 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- FDA. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old [internet]. 2018 [citirano 2018 Okt 10]. Dosegljivo na: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm622715.htm>.
- Brotherton JML. Impact of HPV vaccination: Achievements and future challenges. *Papillomavirus Res*. 2019; 7: 138–40.
- 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.
- 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.
- 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.
- Crowe E, Pandeya N, Brotherton JML, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ*. 2014; 348: g1458.
- Brotherton JML, Malloy M, Budd AC, Saville M, Drennan KT, Gertig DM. Effectiveness of less than three doses of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia when administered using a standard dose spacing schedule: Observational cohort of young women in Australia. *Papillomavirus Res*. 2015; 1: 59–73.
- Brotherton JML, Saville AM, May CL, Chappell G, Gertig DM. Human papillomavirus vaccination is changing the epidemiology of high-grade cervical lesions in Australia. *Cancer Causes Control*. 2015; 26(6): 953–4.
- 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.
- Mahmud SM, Kliewer EV, Lambert P, Bozat-Emre S, Demers AA. Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Dysplasia in Manitoba, Canada. *J Clin Oncol*. 2014; 32(5): 438–43.
- Ogilvie GS, Naus M, Money DM, Dobson SR, Miller D, Krajden M, et al. Reduction in cervical intraepithelial neoplasia in young women in British Columbia after introduction of the HPV vaccine: An ecological analysis. *Int J Cancer*. 2015; 137(8): 1931–7.

20. Righolt CH, Bozat-Emre S, Mahmud SM. Effectiveness of school-based and high-risk human papillomavirus vaccination programs against cervical dysplasia in Manitoba, Canada. *Int J Cancer*. 2019; 145(3): 671-7.
21. 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(7): 915–22.
22. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia — nationwide follow-up of young Danish women. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106(3): djt460.
23. Baldur-Felskov B, Munk C, Nielsen TSS, Dehlendorff C, Kirschner B, Junge J, et al. Trends in the incidence of cervical cancer and severe precancerous lesions in Denmark, 1997–2012. *Cancer Causes Control*. 2015; 26(8): 1105-16.
24. Dehlendorff C, Sparén P, Baldur-Felskov B, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, Ploner A, et al. Effectiveness of varying number of doses and timing between doses of quadrivalent HPV vaccine against severe cervical lesions. *Vaccine*. 2018; 36(43): 6373-8.
25. Konno R, Konishi H, Sauvaget C, Ohashi Y, Kakizoe T. Effectiveness of HPV vaccination against high grade cervical lesions in Japan. *Vaccine*. 2018; 36(52): 7913-5.
26. Ozawa N, Ito K, Tase T, Shibuya D, Metoki H, Yaegashi N. Lower incidence of cervical intraepithelial neoplasia among young women with human papillomavirus vaccination in Miyagi, Japan. *Tohoku J Exp Med*. 2017; 243(4): 329-34.
27. Tanaka H, Shirasawa H, Shimizu D, Sato N, Ooyama N, Takahashi O, et al. Preventive effect of human papillomavirus vaccination on the development of uterine cervical lesions in young Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017; 43(10): 1597-601.
28. Matsumoto K, Yaegashi N, Iwata T, Yamamoto K, Nagashima M, Saito T, et al. Early impact of the Japanese immunization program implemented before the HPV vaccination crisis. *Int J Cancer*. 2017; 141(8): 1704-6.
29. Innes CR, Sykes PH, Harker D, Williman JA, Van der Griend RA, Whitehead M, et al. Changes in human papillomavirus genotypes associated with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 lesions in a cohort of young women (2013–2016). *Papillomavirus Res*. 2018; 6: 77–82.
30. Liaw KL, Kjaer S, Nygard M, Dillner J. Utilization of nordic countries national registries to monitor the impact of HPV vaccination. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014; 23: 356.
31. Pollock KG, Kavanagh K, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H, et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer*. 2014; 111(9): 1824–30.
32. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019; 365: l1161.
33. Herweijer E, Sundström K, Ploner A, Uhnöo 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.
34. Benard VB, Castle PE, Jenison SA, Hunt WC, Kim JJ, Cuzick J, et al. Population-based incidence rates of cervical intraepithelial neoplasia in the human papillomavirus vaccine era. *JAMA Oncol*. 2017; 3(6): 833–7.
35. 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.
36. Gargano JW, Park IU, Griffin MR, Niccolai LM, Powell M, Bennett NM, et al. Trends in high-grade cervical lesions and cervical cancer screening in 5 states, 2008–2015. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(8): 1282-91.
37. Powell SE, Hariri S, Steinau M, Bauer HM, Bennett NM, Bloch KC, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions. *Vaccine*. 2012; 31(1): 109-13.
38. Niccolai LM, Julian PJ, Meek JI, McBride V, Hadler JL, Sosa LE. Declining rates of high-grade cervical lesions in young women in Connecticut, 2008–2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22(8): 1446-50.
39. Niccolai LM, Meek JI, Brackney M, Hadler JL, Sosa LE, Weinberger DM. Declines in human papillomavirus (HPV)-associated high-grade cervical lesions after introduction of HPV vaccines in Connecticut, United States, 2008–2015. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(6): 884–9.
40. McClung NM, Gargano JW, Bennett NM, Niccolai LM, Abdullah N, Griffin MR, et al. Trends in human papillomavirus vaccine types 16 and 18 in cervical precancers, 2008–2014. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019; 28(3): 602-9.
41. Hariri S, Johnson ML, Bennett NM, Bauer HM, Park IU, Schafer S, et al. Population-based trends in high-grade cervical lesions in the early human papillomavirus vaccine era in the United States. *Cancer*. 2015; 121(16): 2775-81.
42. Hariri S, Bennett NM, Niccolai LM, Schafer S, Park IU, Bloch 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(13): 1608-13.
43. Hofstetter AM, Ompad DC, Stockwell MS, Rosenthal SL, Soren K. Human papillomavirus vaccination and cervical cytology outcomes among urban low-income minority females. *JAMA Pediatr*. 2016; 170(5): 445–52.

44. Silverberg MJ, Leyden WA, Lam JO, Gregorich SE, Huchko MJ, Kulasingam S, et al. Effectiveness of catch-up human papillomavirus vaccination on incident cervical neoplasia in a US health-care setting: a population-based case-control study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018; 2(10): 707–14.
45. Niccolai LM, Julian PJ, Meek JI, McBride V, Hadler JL, Sosa LE. Declining rates of high-grade cervical lesions in young women in Connecticut, 2008–2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013; 22(8): 1446–50.
46. Australian Institute of Health and Welfare. Cervical screening in Australia 2013–2014. [internet]. 2016 [citirano 2019 Okt 29]. Dosegljivo na: <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer-screening/cervical-screening-in-australia-2013-2014/contents/table-of-contents>
47. Australian Institute of Health and Welfare. Cervical screening in Australia 2018. [internet]. 2018 [citirano 2019 Okt 29]. Dosegljivo na: <https://www.aihw.gov.au/reports/cancer-screening/cervical-screening-in-australia-2018/contents/table-of-contents>
48. Ferris DG, Samakoses R, Block SL, Lazcano-Ponce E, Restrepo JA, Mehlsen J, et al. 4-valent human papillomavirus (4vHPV) vaccine in preadolescents and adolescents after 10 years. *Pediatrics*. 2017; 140(6): e20163947.
49. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, Brooke Marshall J, Radley D, Li M, et al. 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.
50. 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.
51. McClung NM, Gargano JW, Park IU, Whitney E, Abdullah N, Ehlers S, et al. Estimated number of cases of high-grade cervical lesions diagnosed among women - United States, 2008 and 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019; 68(15): 337–43.
52. Racey CS, Albert A, Donken R, Smith L, Spinelli JJ, Pedersen H, et al. Cervical intraepithelial neoplasia rates in British Columbia women: A population level data linkage evaluation of the school-based HPV immunization program. *J Infect Dis*. V tisku 2019.
53. Matsumoto K, Yaegashi N, Iwata T, Yamamoto K, Aoki Y, Okadome M, et al. Reduction in HPV16/18 prevalence among young women with high-grade cervical lesions following the Japanese HPV vaccination program. *Cancer Sci*. V tisku 2019.
54. 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.
55. The Information Services Division of National Services Scotland. Cancer Statistics, Carcinoma in situ of the cervix uteri: ICD-10 D06. 2019 [citirano 2019 Okt 22]. Dosegljivo na: <https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Cancer/Cancer-Statistics/Female-Genital-Organ/#carcinoma>
56. McLucas B, Vail E, Chua KJ, Walt G. Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 in a patient following Gardasil vaccination. *BMJ Case Rep*. 2019; 12(8): e230366.

## Umestitev tekočinske citologije v program ZORA: predstavitev pilotne raziskave

Veronika Kloboves Prevodnik<sup>1</sup>, Mario Poljak<sup>2</sup>, Anja Oštrbenk Valenčak<sup>2</sup>, Jerneja Varl<sup>1</sup>, Margareta Stojan Fležar<sup>3</sup>, Špela Smrkolj<sup>4</sup>, Urška Gašper Oblak<sup>5</sup>, Leon Meglič<sup>4</sup>, Maja Primic Žakelj<sup>6</sup> in Urška Ivanuš<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Oddelek za citopatologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

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

<sup>3</sup>Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, Ljubljana

<sup>4</sup>Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana

<sup>5</sup>ZD Ljubljana Moste-Polje enota Fužine, Preglov trg 14, Ljubljana

<sup>6</sup>Državni program ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

### Povzetek

Državni presejalni program ZORA je od leta 2003 prepolovil incidenco raka materničnega vratu (RMV) med slovenskimi ženskami. Zaradi odlične kakovosti in rezultatov konvencionalne citologije do sedaj ni bilo potrebe po spremembi presejalne politike. Zaradi novih evropskih smernic in vstopa prvih generacij deklic, cepljenih proti HPV v program pa se moramo tudi v Sloveniji počasi pripraviti na prehod na primarno HPV presejanje vsaj za del presejalne populacije. Glavna prednost testa HPV je boljša občutljivost za odkrivanje predrakavih sprememb (CIN2+) in večja varnost pred RMV v primerjavi s citologijo. Vendar pa visoka občutljivost testa lahko vodi v odkrivanje prehodnih in klinično nepomembnih HPV okužb, kar zniža specifičnost presejanja. Tudi zaradi tega evropske smernice svetujejo, da se pri uvedbi primarnega HPV presejanja uvede tudi refleksno triažno testiranje, ki omogoča izvedbo presejalnega in triažnega testiranja iz istega vzorca. V Sloveniji z obstoječo tehnologijo, ki jo uporabljamo v programu ZORA, tega trenutno ni mogoče izvesti. Zato je pred uvedbo primarnega HPV presejanja nujna uvedba tekočinske citologije (TC), pri kateri se celice namesto na steklo prenesejo v tekočinski medij. Takšen odvzem in shranjevanje vzorca nam omogoči, da se na enem vzorcu izvede več različnih testov. Kljub temu moramo biti pri uvedbi TC previdni, ker se morfološke značilnosti celic v preparatih TC in konvencionalne citologije razlikujejo, kar lahko vpliva na pravilnost ocene celičnih sprememb. Z uvedbo TC v Sloveniji in v programu ZORA se občutljivost in specifičnost citologije za odkrivanje CIN2+ ne smeta zmanjšati, saj bi s tem lahko ogrozili zdravje slovenskih žensk in dobre rezultate programa ZORA. Zato je nujno slovenske presejalce in citopatologe izšolati za ocenjevanje preparatov, narejenih iz tekočinskega vzorca. S tem namenom pripravljamo pilotni projekt, s katerim želimo ocenjevanje TC varno umestiti v vse citopatološke laboratorije, ki sodelujejo v državnem programu ZORA.

**Ključne besede:** presejanje RMV, program ZORA, tekočinska citologija, pilotna raziskava

### Uvod

V Sloveniji že od leta 2003 deluje državni presejalni program ZORA, ki je s preventivnimi pregledi celic v brisu materničnega vratu (BMV) in zdravljenjem predrakavih sprememb zmanjšal incidenco raka materničnega vratu za polovico (1). Trenutno se v večini presejalnih programov kot presejalni test uporablja citološki pregled BMV, v katerem se iščejo maligne celice in celice s predrakavimi spremembami. Gine

kolog s posebnim loparčkom in krtačko odvzame celice transformacijske cone materničnega vratu in dodatno materničnega kanala, da pridobi vzorec, ki ga razmaže na objektno stekelce. Z mikroskopskim pregledom na stekelcih fiksiranih in obarvanih celic je mogoče odkriti celične spremembe, ki bi lahko vodile v razvoj raka materničnega vratu (2). Čeprav je citološka ocena BMV dolgo časa veljala za zlati standard v presejalnih programih, ima določene omejitve, ki



jih je delno mogoče premostiti s ponavljanjem testiranja vsake 3 leta. Glavna pomanjkljivost pregleda BMV je majhna občutljivost (povprečna 53%) za odkrivanje predrakavih sprememb (CIN2+) (3). To je lahko posledica neustrezno odvzetega vzorca, neustrezne priprave preparata ali napačne interpretacije (4). Poleg tega so citološke ocene za spremembe nizke stopnje slabo ponovljive in imajo nizko stopnjo strinjanja, celo med strokovnjaki v kakovostnih, nadzorovanih presejalnih programih (5). Da bi premostili te pomanjkljivosti, so raziskovalci začeli razvijati nove metode, kot je tekočinska citologija (TC). Pri TC se celice namesto na steklo prenesejo v tekočinski medij. Po svoji sestavi je medij fiksativ, ki v veliki meri ohrani morfološke, antigenske in molekularne lastnosti celic. Celice, suspendirane v mediju, se nato z metodo filtracije ali sedimentacije v posebnem aparatu nanesejo na stekelca in pobarvajo po metodi Papanicolaou. TC zmanjša kontaminacijo vzorca s krvnimi celicami, sluzjo in gnojem, kar dokazano zmanjša število neuporabnih vzorcev. Dodatna prednost TC je tem, da je mogoče opraviti več testov na istem vzorcu (npr. HPV test), kar zmanjša stroške in obseg dela. Najpogostejša medija, ki se uporabljata pri metodi TC, sta ThinPrep (Hologic, Marlborough, MA, ZDA) in BD SurePath (BD, Franklin Lakes, NJ, ZDA). Od nedavnega sta na tržišču še medija Roche Cell Collection Medium podjetja Roche (Basel, Švica) ter NOVAprep podjetja Novacyt (Vélizy-Villacoublay, Francija). Številne raziskave so že primerjale TC s konvencionalno citologijo, vendar so bile večinoma izvedene na vzorcih, shranjenih v ThinPrep ali SurePath mediju. V teh raziskavah so ugotovili, da uporaba TC zmanjša število neuporabnih vzorcev, nima pa večjega učinka na občutljivost in specifičnost. Nizka občutljivost je tako še vedno glavna omejitev tako konvencionalne kot tekočinske citologije (6). Dodatna omejitev je slaba ponovljivost rezultatov, ki je posledica razlik v ocenjevanju morfoloških lastnosti preparatov, tako med laboratoriji kot med ocenjevalci. Zato se občutljivost in specifičnost citologije pomembno razlikujeta med različnimi laboratoriji in med ocenjevalci. Zaključki nedavne raziskave o rezultatih konvencionalne citologije v evropskih in severno ameriških državah so pokazali, da je povprečna občutljivost enega testa za odkrivanje CIN2+ 53 %, vendar z zelo visoko specifičnostjo. Majhna občutljivost testa je posledica variabilnosti med državami in se giblje od 18,6 % v Nemčiji in 76,7 % v Veliki Britaniji (7). Ti rezultati so skladni z nedavno raziskavo, ki je pokazala, da je občutljivost citologije za odkrivanje CIN2+ v Sloveniji 66,2 % (8). To pomeni, da v deželah z nizko občutljivostjo citologije predrakave in rakave spremembe na materničnem vratu spregledajo pri

približno polovici žensk, ki te spremembe že imajo. Zato je citologijo v presejalnih programih nujno potrebno večkrat ponoviti v ustreznih presejalnih intervalih, ki naj ne bi bili krajši od treh let. Na tak način se občutljivost citologije poveča na okoli 70–80 %, specifičnost pa se pomembno ne zmanjša.

Odkritje, da je okužba z visokotveganimi človeškimi papilomavirusi (HPV) nujen vendar nezadosten pogoj za razvoj RMV, je omogočilo razvoj številnih molekularnih testov (9) in alternativo citologiji kot primarni presejalni test. V randomiziranih kliničnih poskusih in metaanalizah so ugotovili, da ima HPV-testiranje višjo občutljivost za CIN2+ in ponuja večjo in daljšo varnost pred RMV v primerjavi s citologijo (10, 11). Tako so leta 2015 izšle dopolnitve Evropskih smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (angl. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening), v katerih se državam članicam Evropske zveze priporoča presojo spremembe presejalne politike v organiziranih presejalnih programih za raka materničnega vratu, in sicer tako, da se pri ženskah (starejših od 35 let in cepljenih proti okužbi s HPV) namesto citološkega pregleda BMV uporabi test HPV (12). Vendar visoka občutljivost testa HPV vodi v odkrivanje prehodnih in klinično nepomembnih HPV okužb, ki ne predstavljajo večjega tveganja za razvoj RMV. Nižjo specifičnost HPV testov (11) lahko povečamo z uporabo triažnih testov, ki izmed vseh HPV pozitivnih žensk odkrijejo tiste z večjim tveganjem RMV. Med trenutno najbolj preučevane triažne metode sodijo: refleksna citologija, dvojno p16/Ki-67 imunocitokemično barvanje (ICK), genotipizacija HPV16/HPV18, metilacija in drugi obetavni molekularni testi (13). Omenjene evropske smernice priporočajo refleksno testiranje, ki omogoča izvedbo presejalnega in triažnega testiranja iz istega vzorca, s čimer znižamo stroške, število (ne)potrebnih pregledov ter kolposkopij in obremenitev žensk, ki se udeležujejo preventivnih programov (12).

V Sloveniji je konvencionalna citologija zelo kakovostna (delež uporabnih brisov znaša 99.9% (1)) in do nedavnega ni bilo potrebe po vpeljavi TC. Zaradi novih evropskih smernic, ki priporočajo uvedbo primarnega HPV testiranja v organizirane presejalne programe (12), in zaradi vstopa prvih generacij deklic, cepljenih proti HPV v program ZORA, se moramo tudi v Sloveniji pripraviti na spremembo presejalne politike za odkrivanje raka materničnega vratu in morebitno uvedbo primarnega presejanja s testom HPV pri izbranih ženskah. Prvi korak predstavlja uvedba

tekočinske namesto trenutne konvencionalne citologije, ki bo omogočila refleksno testiranje, kar je predpogoj za uvedbo primarnega HPV testiranja. Pri tem moramo biti previdni, ker se morfološke značilnosti celic v preparatih TC in konvencionalne citologije razlikujejo, kar lahko vpliva na pravilnost ocene celičnih sprememb. Zato je nujno slovenske presejalce in citopatologe pred uvedbo TC izšolati za ocenjevanje preparatov, pripravljenih iz tekočinskega vzorca. Izkušnje iz tujine kažejo, da se ob prehodu na tekočinsko citologijo lahko zmanjšata tako občutljivost kot predvsem specifičnost, še posebej, če so bili rezultati konvencionalne citologije zelo dobri. Z uvedbo TC v Slovenijo in v program ZORA se občutljivost in specifičnost citologije za odkrivanje CIN2+ ne smeta zmanjšati, saj bi s tem ogrozili zdravje slovenskih žensk in dobre rezultate programa ZORA. Zato pripravljamo pilotni projekt, s katerim želimo ocenjevanje TC varno umestiti v vse citopatološke laboratorije, ki sodelujejo v državnem programu ZORA.

Drugi korak verjetne spremembe presejalne politike bo predstavljala uvedba primarnega HPV testiranja in izbor ustrezne triažne metode. Trenutno ni priporočene, enotne triažne metode, s katerim bi HPV pozitivne ženske ali napotili na kolposkopijo ali vrnili nazaj v rutinsko presejanje. Izбира ustreznega testa HPV in triažna strategije za HPV pozitivne ženske ostaja eno izmed ključnih vprašanj, s katerimi se trenutno soočajo države pri spremembah presejalnih programov (13). V ta namen bo pilotnemu projektu za umestitev TC sledil še drugi del raziskave, v katerem bomo v komercialno dostopnih medijih za tekočinsko citologijo preverjali zanesljivost različnih testov HPV in ustreznost in možnost izvedbe različnih triažnih strategij.

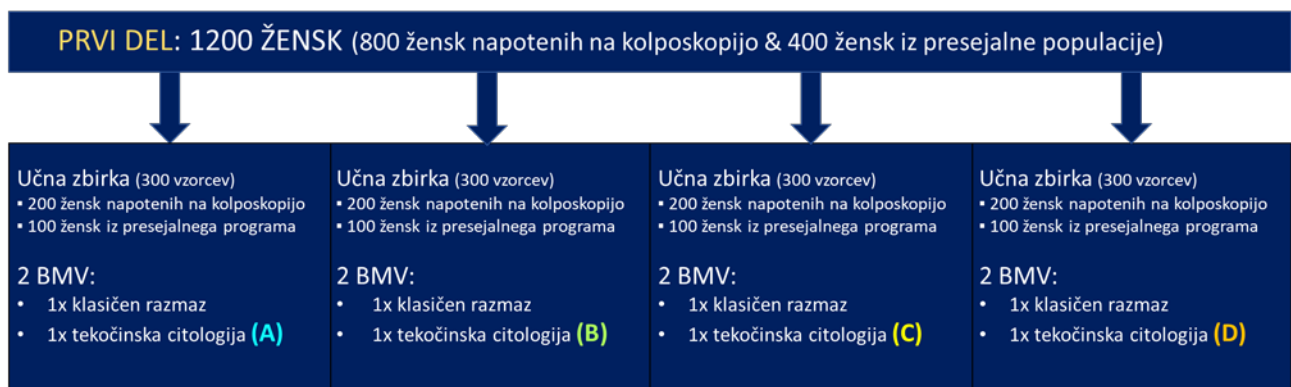
## Materiali in metode

**Načrt raziskave:** V prvi del raziskave bomo vključili

1.200 žensk, od tega 800 žensk, ki bodo v skladu s slovenskimi smernicami napotene na kolposkopijo, in 400 žensk, ki bodo v skladu s smernicami prišle na redni presejalni pregled ZORA (14). Ginekolog bo vsaki ženski, ki bo prostovoljno pristala na sodelovanje v raziskavi, odvzel dva BMV, enega za klasično citologijo in drugega za TC. Predvidevamo, da bomo v raziskavo vključili štiri vrste transportnih medijev in za vsako vrsto medija pridobili 300 vzorcev (Slika 1). Iz vsakega vzorca TC bomo nato z ustreznim aparatom za pripravo vzorcev TC pripravili en preparat za citološko oceno in enega za validacijo dvojnega p16/Ki-67 ICK barvanja. Preostanek vzorca bomo razdelili na manjše dele (aliquotirali) in jih shranili na -70°C za nadaljnje raziskave. Vse ženske, ki bodo sodelovale v raziskavi, bodo podpisale Izjavo o zavestni in svobodni privolitvi za sodelovanje v raziskavi po pojasnilu. Protokol raziskave je odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (št. 0120-329/2019/8).

**Odvzem vzorcev:** Ginekolog bo ženskam, ki bodo prišle na odvzem presejalnega BMV ali bodo v skladu s smernicami napotene v kolposkopsko ambulanto, odvzel dva BMV. Iz prvega BMV bo naredil dva klasična razmaza in ju fiksiral z MercoFix (Merck) pršilom. Drugi BMV bo dal v enega od štirih transportnih medijev, ki jih bomo testirali v raziskavi. Za vsak transportni medij bomo pridobili 300 vzorcev.

**Priprava vzorcev TC za citologijo:** Iz vsakega vzorca bomo na ustreznem aparatu naredili citološke preparate po navodilih proizvajalca. Predvidevamo, da bomo uporabili tri vrste aparatov, enega firme Hologic (Marlborough, Massachusetts, ZDA), drugega Novacyt (Vélizy-Villacoublay, Francija) in tretjega BD Totalys SlidePrep (BD Diagnostics, Burlington, North Carolina, ZDA) Priprava preparatov TC bo potekala na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL).



**Slika 1.** Shematični prikaz prvega dela pilotne raziskave za umestitev tekočinske citologije v državni presejalni program ZORA.

**Barvanje po Papanicolaou:** Preparate za citološko oceno, ki jih bomo naredili z aparatom firme Hologic ali Novacyt, bomo pobarvali po metodi Papanicolaou, ki se uporablja rutinsko na Onkološkem inštitutu Ljubljana ali po navodilih proizvajalca v barvalcu Leica ST5020 Multistainer (Leica Microsystems, Wetzlar, Germany). Preparati, ki jih bomo naredili z aparatom BD Totalys SlidePrep (BD Diagnostics, Burlington, NC) se bodo pobarvali v samem aparatu. Barvanje po Papanicolaou bo potekalo na OIL.

**Validacija dvojnega p16/Ki-67 ICK barvanja:** Za validacijo bomo uporabili test CINteck plus (Roche, Basel, Švica). Za vsak transportni medij bomo validacijo izvedli na 20 vzorcih. Preparate konvencionalne in TC bomo barvali v skladu z navodili proizvajalca na barvalcu Bench Mark ULTRA ali BechMark XT (Roche, Basel, Švica) na OIL.

**Ocena citoloških vzorcev in napotitev na nadaljnjo obravnavo:** K sodelovanju v raziskavi bodo povabljeni vsi presejalci in citopatologi, ki sodelujejo v DP ZORA. Pred začetkom raziskave se bodo udeležili šolanja za oceno preparatov TC, ki ga bomo organizirali na sedežu programa ZORA. Preparate TC bodo ocenjevali na enak način kot konvencionalne BMV. Imeli bodo podatke o starosti ženske, menstruacijskem ciklusu in razlogih za odvzem BMV. Po zaključenem ocenjevanju bomo za vse ocenjevalce preverili skladnost citoloških ocen med ocenjevalci in laboratoriji ter ocenili zanesljivost testa za detekcijo CIN2+. Ženske bodo na nadaljnjo obravnavo napotene v skladu s smernicami, obravnava žensk se zaradi sodelovanja v prvem delu raziskave ne bo spremenila. Ocenjevanje preparatov TC bo potekalo v vseh citopatoloških laboratorijih, ki so vključeni v DP ZORA.

**Shranjevanje vzorcev:** Ostanke vzorcev TC bomo razdelili na manjše dele in jih shranili na -70°C. Razdelitev in shranjevanje vzorcev bo potekalo na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo (IMI) Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani.

**Statistična obdelava:** Uporabili bomo osnovne statistične metode, metode za ocenjevanje ujemanja rezultatov testov v različnih medijih, mere veljavnosti testov in medijev za CIN2+ in CIN3+ (občutljivost, specifičnost, pozitivna in negativna napovedna vrednost), primerjali bomo rezultate različnih testov in medijev, ter opravili stratificirane analize glede na starost in druge pomembne napovedne dejavnike za opazovani izid.

## Pričakovani rezultati

Pričakujemo:

- da se citološke ocene preparatov tekočinske citologije ne bodo bistveno razlikovale od klasične citologije;
- da bo citološko ocenjevanje preparatov tekočinske citologije enako zahtevno za vse testirane komercialno dostopne transportne medije;
- da se bodo sistemi za pripravo preparatov razlikovali v predpisanih protokolih, v času potrebem za pripravo vzorca in nivoju avtomatizacije;
- da bo volumen testiranih transportnih medijev zadosten za izvedbo naslednjih triažnih testov: citologija, p16/Ki-67 dvojno imunocitokemično barvanje, več različnih testov HPV z različnimi nivoji genotipizacije in metilacijski testi;
- da se učinkovitost citologije, p16/Ki-67 dvojnega imunocitokemičnega barvanja, testa(ov) HPV z genotipizacijo in metilacija DNA ne bo razlikovala med testiranimi komercialno dostopnimi transportnimi mediji.

## Literatura

1. National Cervical Cancer Screening Programme ZORA. (Slovenian): DP ZORA: Kazalniki. (online); <https://zora.onko-i.si/https://zora.onko-i.si/publikacije/kazalniki/> (Accessed 2018 Mar 29).
2. Bengtsson E, Malm P: Screening for cervical cancer using automated analysis of PAP-smears. *Comput Math Methods Med.* 2014; 2014: 842037.
3. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al: Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *International journal of cancer.* 2006; 119: 1095-101.
4. Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, Massuger LF, Vedder JE, Beijers-Broos A, Bulten J, Arbyn M: Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009; 302(16):1757-64. doi: 10.1001/jama.2009.1569.
5. Feldman S: Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening: is it time to abandon Papanicolaou testing? *JAMA Intern Med.* 2014; 174: 1539-40.
6. Sigurdsson K: Is a liquid-based cytology more sensitive than a conventional Pap smear? *Cytopathology.* 2013; 24: 254-63.
7. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al: Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *International journal of cancer.* 2006; 119: 1095-101.
8. Poljak M, Ostrbenk A, Seme K, Sterbenc A, Jancar N, Vrtacnik Bokal E. Three-year longitudinal data on the

- clinical performance of the Abbott RealTime high risk HPV test in a cervical cancer screening setting. *J Clin Virol.* 2016; 76:S29 –S39.
9. zurHausen H: Papillomavirus infections — a major cause of human cancers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer.* 1996; 1288: F55-F78.
  10. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ; International HPV screening working group: Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014 Feb 8;383(9916):524-32.
  11. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, Schünemann H, Paraskevidis E, Arbyn M; Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; CD008587. doi: 10.1002/14651858.CD008587.pub2.
  12. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancers screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Res* 2015; 1: 22-31.
  13. Cuschieri K, Ronco G, Lorincz A, Smith L, Ogilvie G, Mirabello L, Carozzi F, Cubie H, Wentzensen N, Snijders P, Arbyn M, Monsonego J, Franceschi S. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *Int J Cancer.* 2018; 143(4) :735-745. doi: 10.1002/ijc.31261.
  14. Ursic-Vrscaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger I, Ursic-Vrscaj M. (Slovenian) editor. Ljubljana; Institute of Oncology Ljubljana: 2011. (Guidelines for management of women with cervical precancerous lesions) [https://zora.onko-i.si/fileadmin/user\\_upload/dokumenti/strokovna\\_priporocila/2011\\_Smernice\\_web.pdf](https://zora.onko-i.si/fileadmin/user_upload/dokumenti/strokovna_priporocila/2011_Smernice_web.pdf) (cited 2018 Mar 15).

## Burden of low-grade cervical lesions in young vaccinated and non-vaccinated women

**Povzetek prispevka 1:** Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, Cruickshank M. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019 Apr 3;365:l1161.

### Abstract

#### OBJECTIVE:

To quantify the effect on cervical disease at age 20 years of immunisation with bivalent human papillomavirus (HPV) vaccine at age 12-13 years.

#### DESIGN:

Retrospective population study, 1988-96.

#### SETTING:

National vaccination and cervical screening programmes in Scotland.

#### PARTICIPANTS:

138 692 women born between 1 January 1988 and 5 June 1996 and who had a smear test result recorded at age 20.

#### MAIN OUTCOME MEASURES:

Effect of vaccination on cytology results and associated histological diagnoses from first year of screening (while aged 20), calculated using logistic regression.

#### RESULTS:

138 692 records were retrieved. Compared with unvaccinated women born in 1988, vaccinated women born in 1995 and 1996 showed an 89% reduction (95% confidence interval 81% to 94%) in prevalent cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 3 or worse (from 0.59% (0.48% to 0.71%) to 0.06% (0.04% to 0.11%)), an 88% reduction (83% to 92%) in CIN grade 2 or worse (from 1.44% (1.28% to 1.63%) to 0.17% (0.12% to 0.24%)), and a 79% reduction (69% to 86%) in CIN grade 1 (from 0.69% (0.58% to 0.63%) to 0.15% (0.10% to 0.21%)). Younger age at immunisation was associated with increasing vaccine effectiveness: 86% (75% to 92%) for CIN grade 3 or worse for women vaccinated at age 12-13 compared with 51% (28% to 66%) for women vaccinated at age 17. Evidence of herd protection against high grade cervical disease was found in unvaccinated girls in the 1995 and 1996 cohorts.

#### CONCLUSIONS:

Routine vaccination of girls aged 12-13 years with the bivalent HPV vaccine in Scotland has led to a dramatic reduction in preinvasive cervical disease. Evidence of clinically relevant herd protection is apparent in unvaccinated women. These data are consistent with the reduced prevalence of high risk HPV in Scotland. The bivalent vaccine is confirmed as being highly effective vaccine and should greatly reduce the incidence of cervical cancer. The findings will need to be considered by cervical cancer prevention programmes worldwide.

Povezava do prispevka:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tim+Palmer+et+al.+BMJ+2019%3B365%3Abmj.l1161>

**Povzetek prispevka 2:** Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, Skinner SR, Apter D, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Kitchener H, Teixeira JC, Hedrick J, Limson G, Szarewski A, Romanowski B, Aoki FY, Schwarz TF, Poppe WA, De Carvalho NS, Germar MJ, Peters K, Mindel A, De Sutter P, Bosch FX, David MP, Descamps D, Struyf F, Dubin G; HPV PATRICIA Study Group. 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 Jan;13(1):89-99.

## Abstract

### BACKGROUND:

Cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or greater (CIN2+) is the surrogate endpoint used in licensure trials of human papillomavirus (HPV) vaccines. Vaccine efficacy against CIN3+, the immediate precursor to invasive cervical cancer, is more difficult to measure because of its lower incidence, but provides the most stringent evidence of potential cancer prevention. We report vaccine efficacy against CIN3+ and adenocarcinoma in situ (AIS) in the end-of-study analysis of PATRICIA (PApilloma TRIal against Cancer In young Adults).

### METHODS:

Healthy women aged 15-25 years with no more than six lifetime sexual partners were included in PATRICIA, irrespective of their baseline HPV DNA status, HPV-16 or HPV-18 serostatus, or cytology. Women were randomly assigned (1:1) to receive an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine or a control hepatitis A vaccine via an internet-based central randomisation system using a minimisation algorithm to account for age ranges and study sites. The patients and study investigators were masked to allocated vaccine. The primary endpoint of PATRICIA has been reported previously. In the present end-of-study analysis, we focus on CIN3+ and AIS in the populations of most clinical interest, the total vaccinated cohort (TVC) and the TVC-naive. The TVC comprised all women who received at least one vaccine dose, approximating catch-up populations and including sexually active women (vaccine n=9319; control=9325). The TVC-naive comprised women with no evidence of oncogenic HPV infection at baseline, approximating early adolescent HPV exposure (vaccine n=5824; control=5820). This study is registered with ClinicalTrials.gov, number [NCT00122681](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00122681).

### FINDINGS:

Vaccine efficacy against CIN3+ associated with HPV-16/18 was 100% (95% CI 85.5-100) in the TVC-naive and 45.7% (22.9-62.2) in the TVC. Vaccine efficacy against all CIN3+ (irrespective of HPV type in the lesion and including lesions with no HPV DNA detected) was 93.2% (78.9-98.7) in the TVC-naive and 45.6% (28.8-58.7) in the TVC. In the TVC-naive, vaccine efficacy against all CIN3+ was higher than 90% in all age groups. In the TVC, vaccine efficacy against all CIN3+ and CIN3+ associated with HPV-16/18 was highest in the 15-17 year age group and progressively decreased in the 18-20 year and 21-25 year age groups. Vaccine efficacy against all AIS was 100% (31.0-100) and 76.9% (16.0-95.8) in the TVC-naive and TVC, respectively. Serious adverse events occurred in 835 (9.0%) and 829 (8.9%) women in the vaccine and control groups, respectively; only ten events (0.1%) and five events (0.1%), respectively, were considered to be related to vaccination.

### INTERPRETATION:

PATRICIA end-of-study results show excellent vaccine efficacy against CIN3+ and AIS irrespective of HPV DNA in the lesion. Population-based vaccination that incorporates the HPV-16/18 vaccine and high coverage of early adolescents might have the potential to substantially reduce the incidence of cervical cancer.

### FUNDING:

GlaxoSmithKline Biologicals.

Povezava do prispevka:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lehtinen+M%2C+et+al%3A+Lancet+Oncology+2012%3B13%3A89>

**Povzetek prispevka 3:** Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, Palmer T, Cameron RL, Watt C, Bhatia R, Moore C, Cubie H, Cruickshank M, Robertson C. Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7-year cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2017 Dec;17(12):1293-1302.

## Abstract

### BACKGROUND:

On Sept 1, 2008, Scotland launched routine vaccination for human papillomavirus (HPV) types 16 and 18, targeted at 12-13-year-old girls, of whom 92·4% were fully vaccinated in 2008-09. In this study, we report on vaccine effectiveness of the bivalent vaccine in these vaccinated women who attended for routine cervical screening at age 20-21 years.

### METHODS:

In this 7-year cross-sectional study (covering birth cohorts 1988-1995), we sampled approximately 1000 samples per year from those attending cervical screening at age 20-21 years and tested each for HPV. By linkage to vaccination records we ascertained prevalence by birth cohort and vaccination status. Estimates of vaccine effectiveness for HPV types 16 and 18, HPV types 31, 33, and 45, other high-risk types, and any HPV were calculated using logistic regression.

### FINDINGS:

In total, 8584 samples were HPV genotyped. Prevalence of HPV types 16 and 18 reduced substantially from 30·0% (95% CI 26·9-33·1) in the 1988 cohort to 4·5% (3·5-5·7) in the 1995 cohort, giving a vaccine effectiveness of 89·1% (85·1-92·3) for those vaccinated at age 12-13 years. All cross-protective types showed significant vaccine effectiveness (HPV type 31, 93·8% [95% CI 83·8-98·5]; HPV type 33, 79·1% [64·2-89·0]; HPV type 45, 82·6% [61·5-93·9]). Unvaccinated individuals born in 1995 had a reduced odds of HPV types 16 and 18 infection compared with those born in 1988 (adjusted odds ratio 0·13 [95% CI 0·06-0·28]) and reduced odds of HPV types 31, 33, and 45 (odds ratio 0·45 [0·23-0·89]).

### INTERPRETATION:

Bivalent vaccination has led to a startling reduction in vaccine and cross-protective HPV types 7 years after vaccination. There is also evidence of herd protection against the vaccine-specific and cross-protective types in unvaccinated individuals born in 1995. These findings should be considered in cost-effectiveness models informing vaccine choice and models to shape the future of cervical screening programmes.

### FUNDING:

Scottish Government and Chief Scientists Office.

Povezava do prispevka:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kavanagh+K%2C+et+al%3A+Lancet+Infect+Dis+2017>

**Povzetek prispevka 4:** Lehtinen M, Luostarinen T, Vänskä S, Söderlund-Strand A, Eriksson T, Natunen K, Apter D, Baussano I, Harjula K, Hokkanen M, Kuortti M, Palmroth J, Petäjä T, Pukkala E, Rekonen S, Siitari-Matila M, Surcel HM, Tuomivaara L, Paavonen J, Nieminen P, Dillner J, Dubin G, Garnett G. Gender-neutral vaccination provides improved control of human papillomavirus types 18/31/33/35 through herd immunity: Results of a community randomized trial (III). *Int J Cancer*. 2018 Nov 1;143(9):2299-2310.

#### Abstract

With optimal strategy, human papillomavirus (HPV) vaccines have the potential to control HPV. We have assessed vaccine efficacy (VE), herd effect (HE) of HPV vaccination and overall protective effectiveness (PE) against high-risk HPV infections by HPV type and vaccination strategy in a community-randomized trial using the bivalent HPV16/18 vaccine. We randomized 33 communities to gender-neutral HPV vaccination (Arm A), HPV vaccination of girls and hepatitis B-virus (HBV) vaccination of boys (Arm B) and gender-neutral HBV vaccination (Arm C). Entire 1992-1995 male (40,852) and female (39,420) birth cohorts were invited, and 11,662 males and 20,513 females vaccinated with 20-30% and 45% coverage in 2007-2010. During 2010-2014, 11,396 cervicovaginal samples were collected from 13,545 18.5-year-old attendees. HPV typing was performed by a high-throughput PCR. VE was calculated for HPV vaccinated women and HE for non-HPV-vaccinated women, using the HBV vaccinated, for HE all non-HPV vaccinated, Arm C women as controls. PE was calculated as coverage rate-weighted mean of VE + HE. HPV16/18/45 and 31/33/35 VEs varied between 86-94% and 30-66%, respectively. Only the gender-neutral vaccination provided significant HEs against HPV18 (61%) and HPV31 (72%) in the 1995 birth cohort-increased HEs against HPV33 (39%) and HPV35 (42%) were also observed. Due to the increased HEs, PEs for HPV16/18/45 and HPV31/33/35 were comparable in the gender-neutral arm 1995 birth cohort. High vaccine efficacy against HPV16/18/45 and, gender-neutral vaccination-enforced, herd effect against HPV18/31/33/35 by the bivalent vaccine rapidly provides comparable overall protective effectiveness against six oncogenic HPV types: 16/18/31/33/35/45.

Povezava do prispevka:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Luostarinen+T%2C+et+al++Int+J+Cancer.+2018>



## Treatment of low-grade cervical disease in young women in era of HPV vaccination

**Povzetek prispevka 1:** Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, Cárdenas J, Hernández, Glazer-Livson S, Jakobsson M, Joronen K, Kiviharju M, Louvanto K, Oksjoki S, Tähtinen R, Virtanen S, Nieminen P, Kyrgiou M, Kalliala I. *Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2018 Feb 27;360:k499.*

### Abstract

#### OBJECTIVE:

To estimate the regression, persistence, and progression of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN2) lesions managed conservatively as well as compliance with follow-up protocols.

#### DESIGN:

Systematic review and meta-analysis.

#### DATA SOURCES:

Medline, Embase, and the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) from 1 January 1973 to 20 August 2016.

#### ELIGIBILITY CRITERIA:

Studies reporting on outcomes of histologically confirmed CIN2 in non-pregnant women, managed conservatively for three or more months.

#### DATA SYNTHESIS:

Two reviewers extracted data and assessed risk of bias. Random effects model was used to calculate pooled proportions for each outcome, and heterogeneity was assessed using  $I^2$  statistics.

#### MAIN OUTCOME MEASURES:

Rates of regression, persistence, or progression of CIN2 and default rates at different follow-up time points (3, 6, 12, 24, 36, and 60 months).

#### RESULTS:

36 studies that included 3160 women were identified (seven randomised trials, 16 prospective cohorts, and 13 retrospective cohorts; 50% of the studies were at low risk of bias). At 24 months, the pooled rates were 50% (11 studies, 819/1470 women, 95% confidence interval 43% to 57%;  $I^2=77%$ ) for regression, 32% (eight studies, 334/1257 women, 23% to 42%;  $I^2=82%$ ) for persistence, and 18% (nine studies, 282/1445 women, 11% to 27%;  $I^2=90%$ ) for progression. In a subgroup analysis including 1069 women aged less than 30 years, the rates were 60% (four studies, 638/1069 women, 57% to 63%;  $I^2=0%$ ), 23% (two studies, 226/938 women, 20% to 26%;  $I^2=97%$ ), and 11% (three studies, 163/1033 women, 5% to 19%;  $I^2=67%$ ), respectively. The rate of non-compliance (at six to 24 months of follow-up) in prospective studies was around 10%.

#### CONCLUSIONS:

Most CIN2 lesions, particularly in young women (<30 years), regress spontaneously. Active surveillance, rather than immediate intervention, is therefore justified, especially among young women who are likely to adhere to monitoring.

**SYSTEMATIC REVIEW REGISTRATION:** PROSPERO 2014: CRD42014014406.

Povezave do prispevkov:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tainio+et+al.+BMJ+2018%3B360%3Ak499>

**Povzetek prispevka 2:** Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, Anttila A, Nieminen P, Prendiville W. *European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. Cytopathology. 2009 Feb;20(1):5-16.*

#### **Abstract**

The current paper presents the second part of chapter 6 of the second edition of the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. The first part of the same chapter was published in a previous issue (Cytopathology 2008;19:342-54). This part provides guidance on how to manage and treat women with histologically confirmed cervical intraepithelial neoplasia. The paper describes the characteristics, indications and possible complications of excisional and ablative treatment methods. The three options to monitor the outcome after treatment (repeat cytology, HPV testing and colposcopy) are discussed. Specific recommendations for particular clinical situations are provided: pregnancy, immuno-suppression, HIV infection, post-menopause, adolescence and cyto-colpo-histological disparity. The paper ends with recommendations for quality assurance in patient management and some general advice on how to communicate screening, diagnosis and treatment results to the woman concerned. Finally, a data collection form is attached.

Povezave do prispevkov:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jordan+J+et+al+.+Cytopathology+20\(1\)%3B5-16%2C+2009](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jordan+J+et+al+.+Cytopathology+20(1)%3B5-16%2C+2009)

**Povzetek prispevka 3:** Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, Anttila A, Nieminen P, Prendiville W. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. Cytopathology.* 2008 Dec;19(6):342-54.

### Abstract

The current paper presents the first part of Chapter 6 of the second edition of the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. It provides guidance on how to manage women with abnormal cervical cytology. Throughout this article the Bethesda system is used for cervical cytology terminology, as the European guidelines have recommended that all systems should at least be translated into that terminology while cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is used for histological biopsies (Cytopathology 2007; 18:213-9). A woman with a high-grade cytological lesion, a repeated low-grade lesion or with an equivocal cytology result and a positive human papillomavirus (HPV) test should be referred for colposcopy. The role of the colposcopist is to identify the source of the abnormal cells and to make an informed decision as to whether or not any treatment is required. If a patient requires treatment the colposcopist will decide which is the most appropriate method of treatment for each individual woman. The colposcopist should also organize appropriate follow-up for each woman seen. Reflex testing for high-risk HPV types of women with atypical squamous cells (ASC) of undetermined significance with referral for colposcopy of women who test positive is a first option. Repeat cytology is a second possibility. Direct referral to a gynaecologist should be restricted to special circumstances. Follow-up of low-grade squamous intraepithelial lesion is more difficult because currently there is no evidence to support any method of management as being optimal; repeat cytology and colposcopy are options, but HPV testing is not sufficiently selective, unless for older women. Women with high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) or atypical squamous cells, cannot exclude HSIL (ASC-H) should be referred without triage. Women with glandular lesions require particular attention. In a subsequent issue of Cytopathology, the second part of Chapter 6 will be presented, with recommendations for management and treatment of histologically confirmed intraepithelial neoplasia and guidance for follow-up of special cases such as women who are pregnant, postmenopausal or immunocompromised.

Povezave do prispevkov:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jordan+J+et+al.+Cytopathology+19\(6\)%3B+342-354%2C+2008](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jordan+J+et+al.+Cytopathology+19(6)%3B+342-354%2C+2008)

**Povzetek prispevka 4:** Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, Miller S, Canjura-Clayton KL, Farhat S, Broering JM, Darragh TM. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004 Nov 6-12;364(9446):1678-83.

## Abstract

### BACKGROUND:

The aim of this study was to assess the probability of low-grade squamous intra-epithelial lesion (LSIL) regression in young women, and to examine the factors associated with this regression.

### METHODS:

In a longitudinal study of human papilloma virus (HPV) infection, female adolescents aged 13-22 years were examined every 4 months by cytology, colposcopy, and HPV DNA status. Both prevalent and incident LSIL cases were included in the analysis, with regression defined as at least three consecutive normal Pap smears.

### FINDINGS:

Median follow-up time from baseline (defined as the time of first LSIL diagnosis) for the 187 women with LSIL was 61 months (IQR 34-80). Median time they had been sexually active at diagnosis was 3.2 years (2.6-6.5). Probability of regression for the entire cohort was 61% (95% CI 53-70) at 12 months and 91% (84-99) at 36 months of follow-up. No associations were found between LSIL regression and HPV status at baseline, sexual behaviour, contraceptive use, substance or cigarette use, incident sexually transmitted infection, or biopsy. Multivariate analysis showed that only HPV status at the current visit was associated with rate of regression, whether infection was caused by one or more viral types (relative hazard=0.3 [95% CI 0.21-0.42], and 0.14 [0.08-0.25], respectively).

### INTERPRETATION:

The high rate of regression recorded in this study lends support to observation by cytology in the management of LSIL in female adolescents. Negative HPV status was associated with regression, suggesting that HPV testing could be helpful in monitoring LSIL.

Povezave do prispevkov:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Moscicki+AB+et+al.+Lancet.+2004>

**Povzetek prispevka 5:** Ostör AG. *Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol. 1993 Apr;12(2):186-92.*

### Abstract

The literature dealing with the natural history of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) since 1950 is reviewed, in particular from the viewpoint of regression, persistence, and progression. When stratified into the various grades of severity, the composite data indicate the approximate likelihood of regression of CIN 1 is 60%, persistence 30%, progression to CIN 3 10%, and progression to invasion 1%. The corresponding approximations for CIN 2 are 40%, 40%, 20%, and 5%, respectively. The likelihood of CIN 3 regressing is 33% and progressing to invasion greater than 12%. It is obvious from the above figures that the probability of an atypical epithelium becoming invasive increases with the severity of the atypia, but does not occur in every case. Even the higher degrees of atypia may regress in a significant proportion of cases. As morphology by itself does not predict which lesion will progress or regress, future efforts should seek factors other than morphological to determine the prognosis in individual patients.

Povezave do prispevkov:

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C3%96st%C3%B6r+%3CAG+et+al.++Int+J+Gynecol+Pathol.+1993%2C+12\(2\)%3A186-92](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%C3%96st%C3%B6r+%3CAG+et+al.++Int+J+Gynecol+Pathol.+1993%2C+12(2)%3A186-92)

## **Analiza konizacij v Sloveniji v letih 2009–2018: diagnostika, zdravljenje in rezultati zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu v Sloveniji**

Ana Lasič<sup>1</sup>, Urška Ivanuš<sup>2,3</sup>, Tine Jerman<sup>2</sup>, Špela Smrkolj<sup>1,3</sup>, Branko Cvjetičanin<sup>1</sup>, David Lukanović<sup>1,3</sup>, Mojca Florjančič<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za presejanje raka, Državni program ZORA, Zaloška 2, Ljubljana

<sup>3</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, Ljubljana

### **Povzetek**

**Izhodišča:** Presejalni program ZORA je program za zgodnje odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb in raka materničnega vratu. Za enotno in kakovostno obravnavo žensk s pravo mero diagnostike in zdravljenja, so v strokovnih smernicah zapisani protokoli za ukrepanje glede na stopnjo sprememb materničnega vratu. V prispevku prikazujemo rezultate analize konizacij v zadnjih 10. letih v Sloveniji. Zanimalo nas je, ali se je z leti spreminjala skladnost postopkov s strokovnimi smernicami in izidi zdravljenja.

**Metode:** V retrospektivno analizo podatkov, zbranih v Registru ZORA, smo vključili vse ženske, ki so jim v posameznem koledarskem letu 2009–2018 v Sloveniji opravili konizacijo katerekoli vrste (klasična konizacija, LLETZ, re-konizacija in re-LLETZ). Če je ženska imela v enem letu več konizacij, smo v analizo vključili prvo. Podatke smo analizirali po koledarskih letih. Opazovali smo indikacije za poseg ter histopatološke izvide, pri čemer nas je zanimalo ali je bila v konusu in v kirurškem robu PIL-VS+. Nekatere analize smo stratificirali glede na vrsto konizacije in starost ženk. Opravili smo dodatne analize konizacij, v katerih ni bilo PIL-VS+ in konizacij brez predhodnega posega za histopatološko diagnozo stopnje lezije. Če razlik v opazovanih rezultatih med posameznimi koledarskimi leti ni bilo, smo rezultate prikazali za 10-letno obdobje skupaj.

**Rezultati:** V analizo smo vključili 18.598 konizacij, od tega 5.592 klasičnih konizacij, 12.467 LLETZ, ter skupaj 539 re-konizacij in re-LLETZ. Z leti se je večal delež konizacij LLETZ na račun zmanjševanja klasičnih konizacij, ob tem se je tudi večala povprečna starost operirank. Več kot polovica žensk je imela pred konizacijo poseg za histopatološko potrditev spremembe, okoli petina konizacij je bilo opravljenih zgolj na podlagi patološkega citološkega izvida visoke stopnje. V več kot dveh tretjinah konusov so v histopatološkem laboratoriju potrdili patološke spremembe visoke stopnje, pri čemer so imele ženske s konizacijo brez predhodnega posega večjo verjetnost, da v konusu ni bilo patoloških sprememb visoke stopnje. Približno polovica negativnih konizacij ni imela predhodnega posega za opredelitev histopatoloških sprememb.

**Zaključki:** Razveseljivo je, da se v Sloveniji starost bolnic ob konizaciji z leti povečuje, ter da se večja uporaba konizacij LLETZ na račun zmanjševanja klasičnih konizacij. Še vedno v 26 % konusov ni PIL-VS+, v 32 % pa je konizacija opravljena brez predhodne histopatološke diagnostike. Pred konizacijo mora operater kritično pretehtati, ali bo zdravil, ne da bi bila pred tem histološko potrjena patološka sprememba materničnega vratu, saj je brez te večja verjetnost, da bo izvid konizacije negativen.

**Ključne besede:** predrakave spremembe materničnega vratu, RMV, zdravljenje, konizacija

## Uvod

V Sloveniji izvajamo program ZORA za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka materničnega vratu na ravni celotne države od leta 2003. Od vzpostavitve programa se je incidenca RMV v Sloveniji prepolovila, kar zagotovo ne bi bilo mogoče brez zadostne udeležbe žensk v programu in brez kakovostnih storitev izvajalcev na vseh ravneh programa. Za zagotavljanje kakovostne obravnave žensk so nujna nacionalna strokovna priporočila, kot so na primer Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, ki so v Sloveniji v uporabi od leta 2011 in *Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije - cervikalna neoplazija* (1,2). Za spremljanje in nadzor, ali obravnava sledi smernicam in, ali so izidi pričakovani in vodijo v boljše zdravje žensk, je nujno spremljati vse postopke in njihove rezultate. Pri tem se je treba zavedati, da za razliko od žensk, ki same poiščejo pomoč v sistemu zdravstvenega varstva zaradi težav, ki jih imajo, v presejalne programe vabimo zdrave ženske, ki jih pregledujemo zato, da bi med njimi odkrili peščico bolnih. Zato je nujno, da jih obravnavamo tako, da je razmerje med koristmi, ki jih dosežemo (odkritje in zdravljenje patoloških sprememb, ki bi nezdravljene napredovale v raka) in škodo, ki jo ob tem povzročimo tako ženski (odkrivanje in morebitno zdravljenje sprememb nizke stopnje in spremembe visoke stopnje, ki bi spontano nazadovale tudi brez zdravljenja, neželeni učinki po zdravljenju) kot zdravstvenemu sistemu (obremenjevanje ginekoloških ambulant, laboratorijev in s tem povezani stroški) uravnoteženo, ter da smo prepričani, da z vsemi postopki delamo več koristi kot škode.

V presejalnem programu je kolposkopija pomemben sestavni del diagnostičnih postopkov pri ženskah s patološkimi spremembami visoke stopnje v brisu materničnega vratu, pozitivnim triažnim testom HPV, pri simptomatskih ženskah in v obdobju sledenja po zdravljenju predrakavih sprememb. Kolposkopska preiskava je sestavni del državnega presejalnega programa ZORA, ki odloča o tem, ali bo ženska s patološkim izvidom presejalnega testa ali drugih testov zdravljena ali ne (3). S pravočasnim odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb materničnega vratu lahko preprečimo nastanek raka materničnega vratu. Kolposkopija je preiskava, s katero ginekolog z uporabo kolposkopa s 3 do 15 kratno povečavo, išče začetne spremembe materničnega vratu. Če pri kolposkopiji ugotovi sumljive spre-

membe, odvzame košček tkiva in ga pošlje na histopatološko preiskavo. Če v laboratoriju ugotovijo predrakave spremembe visoke stopnje PIL-VS/CIN2+, ženska potrebuje zdravljenje. Najpogosteje zado- stuje izrez materničnega vratu v obliki konusa (koni- zacija). Kolposkopija je subjektivna preiskava in zato podvržena razlikam v ocenjevanju enakih morfolo- ških sprememb med različnimi ocenjevalci. Bolj kot je lezija napredovala, večja je napovedna vrednost kolposkopske diagnoze. Zanesljivost kolposkopije narašča z velikostjo sprememb, številom opravljenih preiskav in rednim izobraževanjem kolposkopistov. Slaba kakovost kolposkopske preiskave lahko po eni strani vodi v prekomerno diagnostiko in zdravljenje, ki nepotrebno obremenjuje ženske, kolposkopske ambulate, laboratorije in zdravstveno blagajno. Po drugi strani slaba kakovost kolposkopije lahko, zaradi spregledanih in nezdravljenih sprememb maternič- nega vratu, vodi do raka materničnega vratu pri žen- skah, pri katerih bi bolezen lahko preprečili. Poleg ka- kovosti preiskave je pomembno tudi to, da kolposko- pist upošteva indikacije za kolposkopijo in je ne opravlja med rednim presejalnim pregledom, kar je bilo v preteklosti običajno. Opraviti pa jo mora, če za- njo obstojijo indikacije. V Sloveniji kolposkopsko pre- iskavo potrebuje okoli 3 % žensk, ki se udeležijo pre- sejanja. Okoli 1 % zaradi patoloških sprememb visoke stopnje in okoli 2 % zaradi pozitivnega triažnega testa HPV pol leta po presejalni diagnozi patološke spremembe materničnega vratu nizke stopnje, dva- krat zaporedno neuporabnega brisa materničnega vratu ali zaradi simptomov, kljub negativnim izvidom brisa materničnega vratu. Nekatere od teh žensk bodo zdravljene in bodo kolposkopsko preiskavo po- trebovale tudi v obdobju spremljanja po zdravljenju.

V organiziranih državnih presejalnih programih, je v skladu z Priporočilom evropskega sveta iz leta 2003 in Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (iz let 2008 in dopolnitev leta 2015) nujno spremljati kakovost dela izvajalcev (4–6). Kakovost spremljamo s pomo- čjo presejalnega registra ZORA (v nadaljevanju RZ), ki je bil vzpostavljen leta 1998, od leta 2003 pa deluje na državni ravni. V skladu s slovensko zakonodajo se vsi citopatološki in histopatološki izvidi vzorcev ma- terničnega vratu in maternic ter izvidi testa HPV re- gistrirajo v RZ, podatke v RZ pošiljajo vsi slovenski la- boratoriji, ki pregledujejo vzorce materničnega vratu. Citološke izvide in izvide testa HPV laboratoriji v RZ pošiljajo v strukturirani elektronski obliki, histo- patološke izvide pa kot fotokopijo opisnega izvida, ki ga osebe RZ šifrira in vnese v register. RZ je neposre-

dno povezan s Centralnim registrom prebivalcev, zato so vse evidence v RZ personalizirane, vezane na enotno matično številko občana (EMŠO).

RZ letno pripravlja in vsem ginekologom v Sloveniji razpošlje personalizirana poročila o delu, ki so ga opravili v programu ZORA v preteklem letu. V poročilu ginekolog prejme rezultate svojega dela v primerjavi s slovenskim povprečjem. V tem prispevku smo poglobljeno analizirali zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu s konizacijo v zadnjih desetih letih v Sloveniji, opazovali smo, ali se rezultati med posameznimi leti razlikujejo.

## Metode

Vir podatkov za analizo je bil RZ. Opravili smo presečno analizo konizacij po koledarskih letih v obdobju 2009–2018, opazovali smo indikacije za konizacijo v povezavi s histopatološkim izvidom konizacije, pri čemer nas je zanimalo, ali je bila v konusu in v kirurškem robu prisotna patološka sprememba visoke stopnje. V analizo smo vključili vse ženske, ki so imele v posameznem letu konizacijo. Če je ženska imela v enem letu več konizacij, smo v analizo vključili prvo. Podatke smo analizirali po koledarskih letih, analize smo stratificirali glede na vrsto konizacije in starost žensk. Opravili smo dodatne analize za konizacije, v katerih ni bilo prisotne PIL-VS+ in za konizacije brez predhodnega posega za histopatološko preverjanje stopnje lezije. Če nismo zaznali razlik v opazovanih rezultatih med posameznimi koledarskimi leti, smo rezultate prikazali za 10-letno obdobje skupaj.

V analizo smo vključili vse vrste konizacij po šifrantu RZ: klasična konizacija, LLETZ (angl. large loop excision of the transformation zone), re-konizacija/ re-LLETZ (re-operacije). Pri citoloških izvidih smo uporabili klasifikacijo po Bethesda, ki je v uporabi tudi v Sloveniji. Kot citopatološki izvid visoke stopnje (VS) smo šteli vse citološke izvide, ki pri ženskah v skladu s strokovnimi smernicami narekujejo konizacijo (1,7). Pri histopatoloških izvidih smo uporabili klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije, ki je v uporabi tudi v Sloveniji (2). Izvid histopatološkega pregleda smo opredelili kot visoke stopnje ali več (PIL-VS+), če je vseboval ploščatocelično intraepitelijsko lezijo visoke stopnje (PIL-VS/CIN2, CIN3, ni mogoče opredeliti), adenokarcinom in situ (AIS) ali RMV. Izvid histopatološkega pregleda smo opredelili kot nizke stopnje, če je vseboval ploščatocelično intraepitelijsko lezijo nizke stopnje (PIL-NS), in/ali CIN1, koilocitozo, koilocitno atipijo ter ploščati kondilom. Za vsako ko-

nizacijo smo v RZ poiskali najhujši citopatološki in histopatološki izvid v enem letu pred posegom, na podlagi česar smo določili indikacijo za konizacijo. Za vsako v analizo vključeno konizacijo smo preverili, ali je ženska imela predhodni poseg za histopatološko preverjanje sprememb materničnega vratu. Šteli smo, da je ženska predhodni poseg imela, če je v enem letu pred konizacijo imela vsaj en histopatološki izvid v RZ, ne glede na vrsto posega. Izvid konizacije smo šteli za negativen (negativne konizacije), če histopatološki izvid ni potrdil diagnoze PIL-VS+.

Podatki o histopatoloških izvidih v RZ za leto 2018 so preliminarni, vključeni so namreč le tisti histopatološki izvidi, ki so bili v RZ zbrani do avgusta 2019. Ocenjujemo, da je zato število posegov za leto 2018 podcenjeno, vendar zaradi sprotnega načina zbiranja histopatoloških izvidov in vnašanja v RZ ne pričakujemo, da bi se manjše število izvidov odražalo v spremenjenih deležih posameznih izvidov. Ker histopatološki laboratoriji v RZ pošiljajo kopije opisnih izvidov (ki se med histopatološkimi oddelki in patologi razlikujejo tako po količini podatkov, ki jih izvid vsebuje, kot po izrazoslovju), so podatki o histopatoloških izvidih v RZ odvisni od natančnosti napotnega ginekologa, ginekologa operaterja in patologa (popolnosti in pravilnosti podatkov ter izrazoslovja) na eni strani in tolmačenja vnašalca izvida v register na drugi strani. Zaradi tovrstnega načina zbiranja in vnašanja histopatoloških izvidov v RZ je pričakovati, da analize histopatoloških izvidov, ki jih vključujemo v analize kakovosti dela ginekologov, odsevajo probleme neenotnega zapisa histopatoloških izvidov v Sloveniji ter neenotne uporabe izrazov in šifrantov pri ginekologih in patologih. Izbrane kazalnike kakovosti dela ginekologov v analizi je nujno interpretirati previdno, saj nekateri ne odsevajo le kakovost dela ginekologa, temveč tudi kakovost citopatološke in histopatološke diagnostike ter kakovost dela drugih ginekologov, ki so žensko obravnavali v preteklosti.

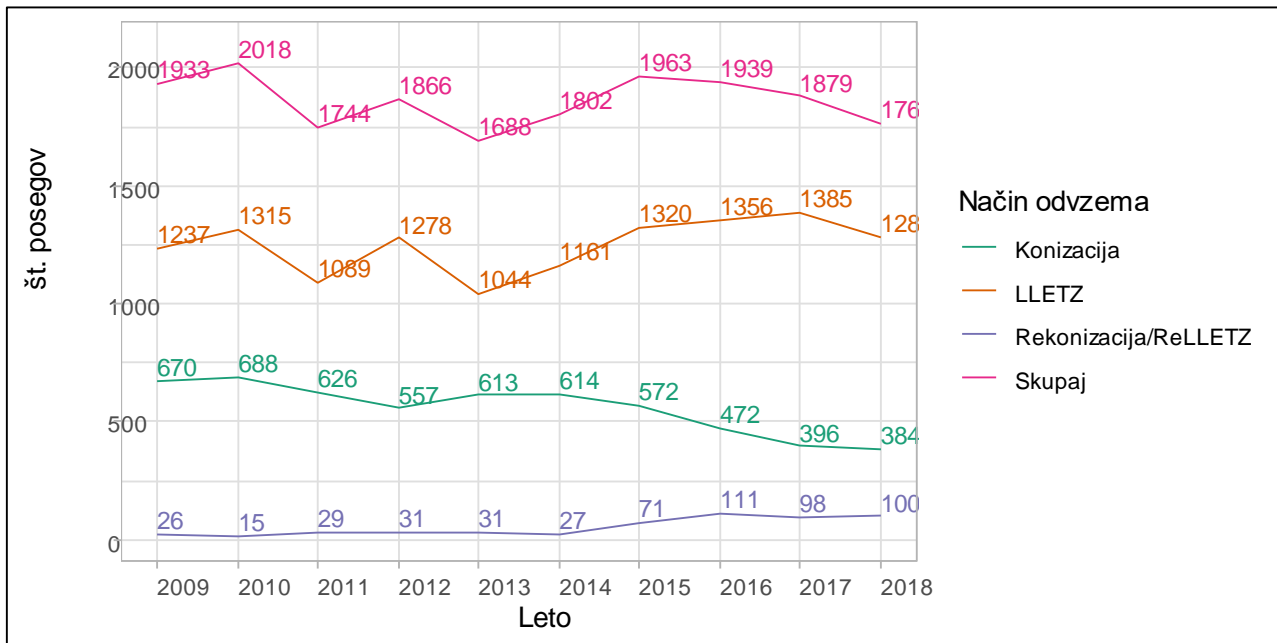
Analize so bile narejene v programskem okolju R (različica 3.6.1) (8). Za analizo trenda smo uporabili Joinpoint Regression Program (različica 4.6.0.0) (9). Razliko v starosti smo primerjali s dvostranskim t-testom za neodvisna vzorca. Stopnjo značilnosti smo postavili pri  $\alpha = 0.050$ .

## Rezultati in razprava

### 1. Število posegov in starost operirank

V letih 2009–2018 je bilo v RZ zabeleženih 19.313 iz-





Slika 1. Število konizacij glede na način odvzema tkiva (vrsto konizacije).

vidov konizacij pri 17.632 ženskah. V analizo smo vključili 18.598 prvih konizacij vseh vrst v posameznem letu, od tega 5.592 klasičnih konizacij, 12.467 LLETZ, ter skupaj 539 re-konizacij in re-LLETZ.

Rezultati kažejo, da se število opravljenih posegov LLETZ z leti veča na račun števila klasičnih konizacij (Slika 1). Letno skupno število vseh žensk z vsaj eno konizacijo v opazovanem obdobju niha od 2018 (v letu 2010) do 1688 (v letu 2013), vendar gibanje ne kaže statistično pomembnega trenda.

Opaziti je, da se ob vse pogostejši izbiri LLETZ (predvsem od leta 2014) na račun zmanjšane števila klasičnih konizacij, veča število re-operacij. V začetku opazovanega obdobja smo letno opravili 15–30 re-operacij, v zadnjih letih pa okrog 100 letno. Možno je, da je večanje števila re-operacij povezano s prisotnostjo PIL-VS+ v operativnih robovih, oziroma, da prisotnosti PIL-VS zaradi termične poškodbe tkiva patolog ni mogel izključiti. Prav tako je možno, da je bilo na začetku opazovanega obdobja beleženje vrste posega bolj netočno kot kasneje, čeprav je prav uporaba enotnega izrazoslovja pri vrsti konizacije eden največjih izzivov pri spremljanju posegov na materničnem vratu. Izkušnje RZ in ginekologov ter patolofov kažejo, da je v RZ število LLETZ-ov podcenjeno na račun konizacij, saj je na nekaterih histopatoloških izvidih (ki so za RZ vir podatkov tudi za vrsto konizacije) navedena kot vrsta posega konizacija namesto LLETZ. Zato v nadaljevanju ne prikazujemo rezultatov stratificiranih glede na vrsto konizacije.

V opazovanem obdobju se je večala povprečna starost operirank ob konizaciji; v opazovanem obdobju

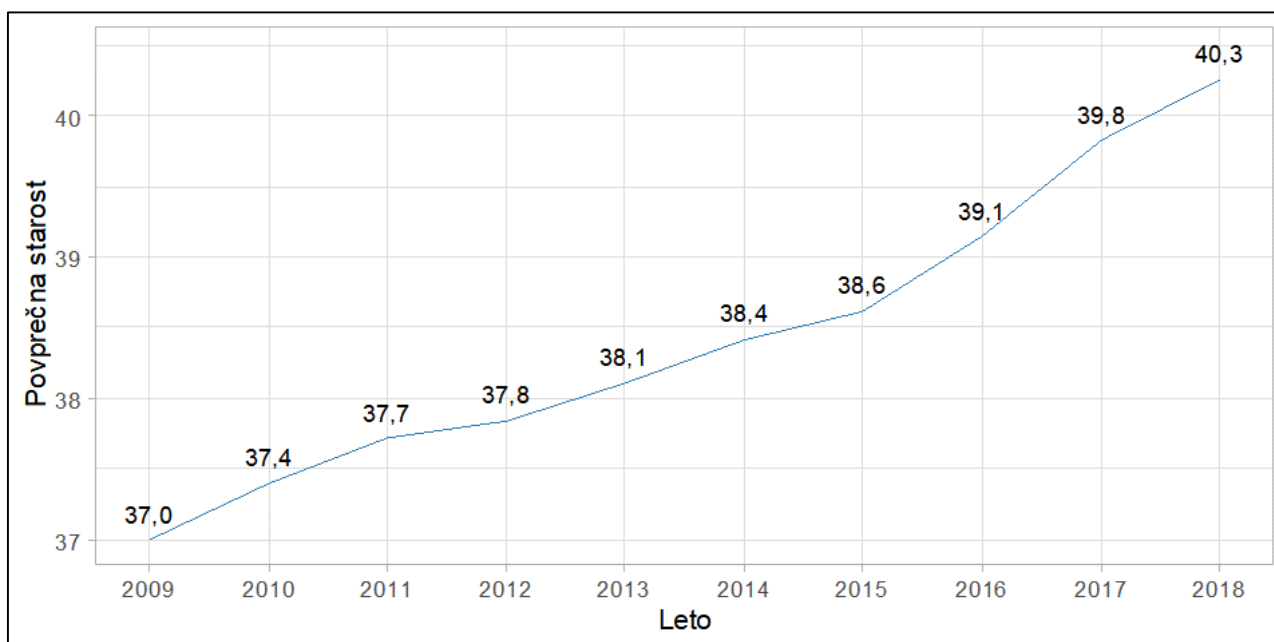
se je povečala za 3 leta: od 37 let v letu 2009, na 40 let v letu 2018 (Slika 2), kar je statistično značilna razlika ( $p < 0,001$ ). Razveseljivo je, da je vse manj konizacij opravljenih v starosti 20–29 let, ko je stopnja spontanega nazadovanja PIL največja. Delež konizacij, opravljenih v tej starostni skupini, je v opazovanem obdobju znašal od 27 % leta 2009 (530 konizacij) do 19 % leta 2018 (335 konizacij).

## 2. Indikacije za konizacijo

V Tabeli 1 je prikazano, kako smo v analizi določili indikacije za konizacije in kolikšen delež žensk je imelo določeno kombinacijo najhujšega histopatološkega in citopatološkega izvida v enem letu pred konizacijo. Sprememb v časovnem trendu nismo zaznali (Slika 3).

V opazovanem obdobju je bilo skupaj 56 % (10.421 od 18.598) konizacij opravljenih zaradi histopatološko potrjene PIL-VS+. Delež žensk s to indikacijo se skozi leta ni bistveno spreminjal in je bil med 52–60 %. Na podlagi klinične prakse predpostavljamo, da je takšna ženska največkrat predhodno opravila tudi citološki pregled ter je bila na podlagi le-tega napotena na histopatološko potrditev, sledil je poseg.

V opazovanem obdobju je bilo skupaj 30 % (5.643 od 18.598) vseh konizacij opravljenih zgolj na podlagi citopatološkega izvida, brez predhodne biopsije. Skupaj 21 % (3.846 od 18.598) konizacij je bilo opravljenih zaradi citopatološkega izvida visoke stopnje (brez predhodnega histopatološkega izvida), 6 % (1.200) pa zaradi citopatološkega izvida VS ob histopatolo-



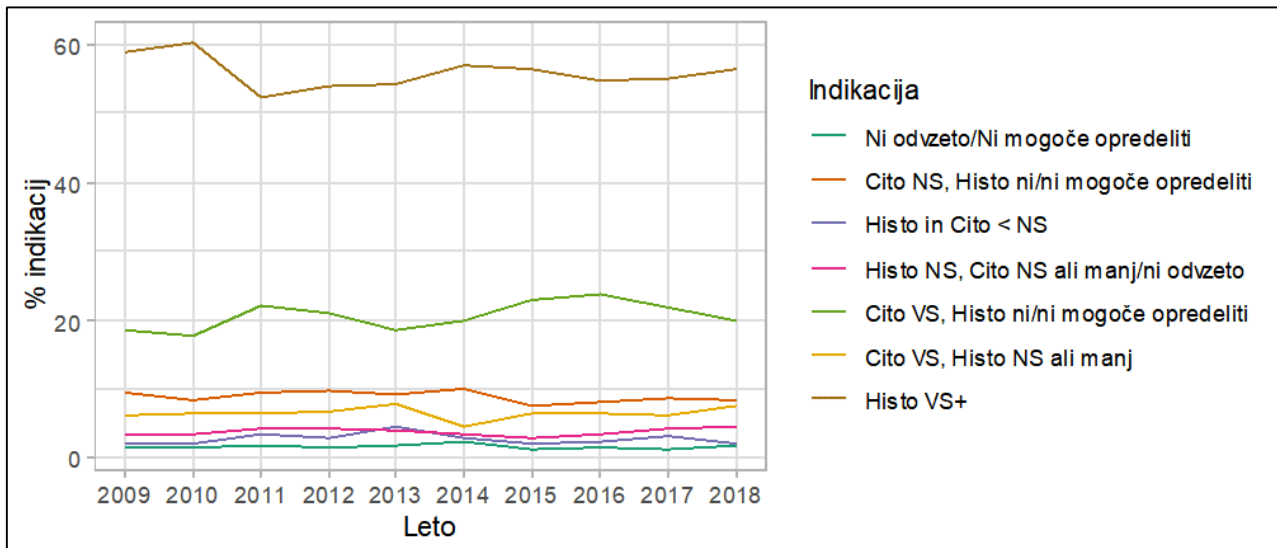
Slika 2. Povprečna starost žensk ob konizaciji.

Tabela 1.: Indikacije za konizacije v obdobju 2009-2018.

		Najhujši citopatološki izvid v 1 letu pred konizacijo					
		Ni odvzeto	Brisa ni mogoče oceniti	Bris normalen	Neneoplastične spremembe	Patološke spremembe NS	Patološke spremembe VS
Najhujši histopatološki izvid v 1 letu pred konizacijo	Ni odvzeto	283 (2 %)	1 (0 %)	254 (1 %)	49 (0 %)	1605 (9 %)	3734 (20 %)
	Ni mogoče opredeliti	4 (0 %)	0 (0 %)	5 (0 %)	2 (0 %)	41 (0 %)	112 (1 %)
	Manj kot PIL NS	18 (0 %)	0 (0 %)	26 (0 %)	8 (0 %)	145 (1 %)	432 (2 %)
	PIL NS	46 (0 %)	0 (0 %)	58 (0 %)	44 (0 %)	542 (3 %)	768 (4 %)
	PIL VS+	345 (2 %)	1 (0 %)	249 (1 %)	61 (0 %)	2493 (13 %)	7272 (39 %)
<b>Legenda:</b>							
Ni odvzeto/Ni mogoče opredeliti							
Cito NS, Histo ni/ni mogoče opredeliti							
Histo in Cito < NS							
Histo NS, Cito NS ali manj/ni odvzeto							
Cito VS, Histo ni/ni mogoče opredeliti							
Cito VS, Histo NS ali manj							
Histo VS+							

ško potrjeni PIL-NS ali manj. Podatka o tem, katere ženske so imele pred konizacijo kolposkopijo nimamo, ker RZ tega podatka še ne beleži. Prav tako niso znani natančni razlogi, zakaj so se zdravniki na-

mesto za spremljanje raje odločili za operativni poseg pri pacientkah brez kakršnekoli predhodne histopatološke diagnostike ali z negativnim izvidom histopatologije. Sklepamo lahko, da so razlogi za to lahko



Slika 3. Indikacija za konizacije.

bodisi atipični kolposkopski izvidi bodisi ponavljajoči brisi materničnega vratu z izvidom, ki ni normalen in drugi razlogi

Kljub nezanesljivosti podatka o vrsti konizacije (vemo, da so nekateri LLETZ registrirani kot klasična konizacija in, da so nekatere manjše ekscizije opravljene z metodo LLETZ) smo preverili, ali je opaziti razlika v indikacijah za LLETZ in klasično konizacijo. Ugotovili smo, da je bila histopatološko potrjena PIL-VS+ pogostejša pri klasičnih konizacijah (66–74 %) v primerjavi z LLETZ-om (44–54 %), LLETZ pa je bil pogostejši (v 21–27 %) kot klasična konizacija (9–17 %) opravljen na podlagi citopatološkega izvida VS. Predvidevamo, da bi bile razlike ob bolj natančnih podatkih o vrsti konizacije še nekoliko večje. Delež konizacij zaradi citopatološkega izvida VS, pri katerih s histopatološkim pregledom nismo uspeli ugotoviti PIL-VS+, je pri konizacijah in LLETZ podoben (5–10 % in 4–7 %).

### 3 Izvidi konizacij

V histopatološkem laboratoriju so v večini konusov, 73 % (13.570 od 18.598) potrdili prisotnost PIL-VS+, v 16 % (3.030 od 18.598) je bila diagnoza PIL-NS+, v 10 % (1.867 od 18.598) pa manj kot PIL-NS, vključno s povsem normalnimi izvidi. Okrog 1 % izvidov ni bilo mogoče opredeliti (131 od 18.598). Ti rezultati so skozi leta podobni.

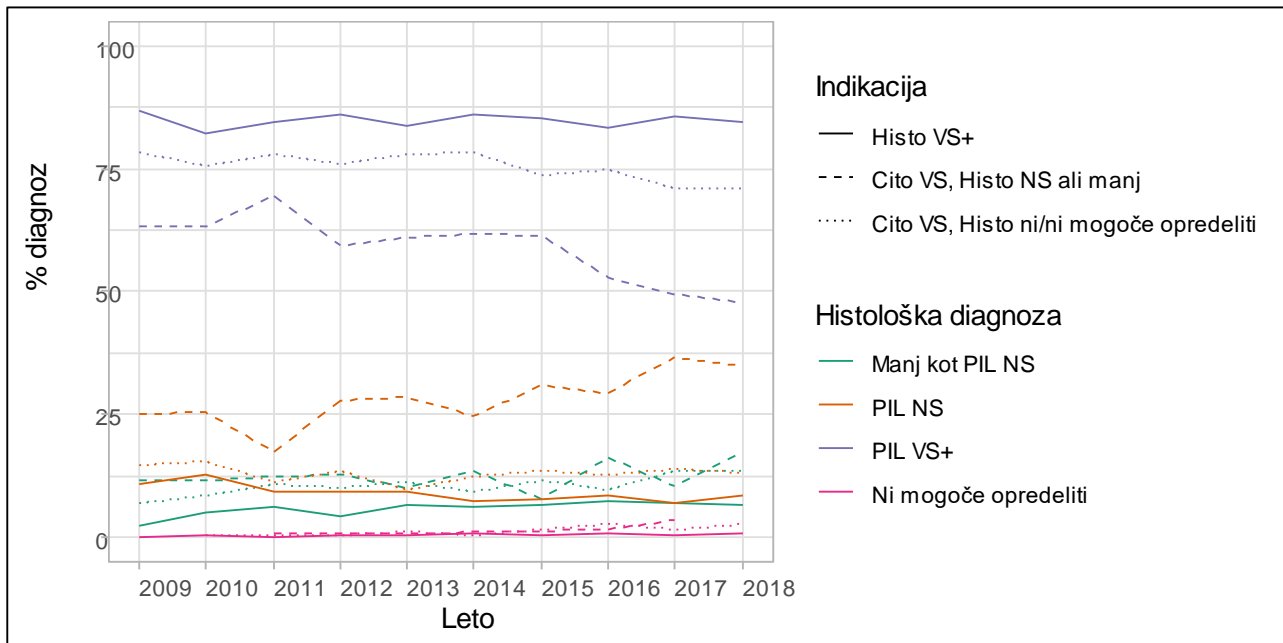
#### 3.1 Izvidi konizacij pri ženskah s predhodno diagnozo sprememb materničnega vratu visoke stopnje

Večina žensk (84–86 %) je v letu pred konizacijo imela vsaj en patološki izvid VS (citopatološki in/ali

histopatološki). Pri teh smo indikacije razdelili v tri skupine (Slika 4):

- 1. Histopatološko potrjen PIL-VS+ pred konizacijo (58–60% operiranih):** pri teh ženskah je bila verjetnost, da bo v konusu PIL-VS+ 82–87 %, PIL-NS 7–13 %. Verjetnost spremembe manj kot PIL-NS je bila 2–8 %
- 2. Citopatološka diagnoza VS brez predhodnega posega za histopatološko diagnostiko (5–8% operiranih):** pri teh ženskah je bila verjetnost, da odkrijemo PIL-VS+ manjša (71–78 %), večja pa je bila verjetnost za PIL-NS (10–15 %) in manj kot PIL-NS (7–13 %). V tej skupini so med drugim tudi ženske, ki se po patološkem izvidu VS niso odločile za kolposkopijo ali je bila pri njih kolposkopija negativna (tkivo za histopatološki pregled ni bilo odvzeto), vendar so (verjetno po ponovnem citopatološkem izvidu VS) kasneje na poseg vendarle prišle.
- 3. Citopatološka diagnoza VS in histopatološko potrjen PIL-NS ali manj (19–24% operiranih):** pri teh ženskah je bila verjetnost, da bo konusu PIL-VS+, najmanjša (48–69 %, najmanjša je bila v zadnjih 3 letih opazovanega obdobja) večja pa je bila verjetnost PIL-NS v konusu (8–37 %). Povečala se je verjetnost histopatoloških sprememb manj kot PIL-NS: 8–17 %.

Iz teh rezultatov je razvidno, da je verjetnost za PIL-VS+ v konusu največja, če je pred konizacijo PIL-VS+ histopatološko že potrjen. Če predhodni poseg pokaže zgolj histopatološke spremembe PIL-NS ali manj, se kljub citopatološkemu izvidu VS verjetnost za negativen izvid konizacije (PIL-NS ali manj) poveča na več kot 50 %.



Slika 4. Izvidi konizacij pri ženskah z indikacijo histopatološki in/ali citopatološki izvid visoke stopnje.

### 3.2 Izvidi konizacij pri ženskah s najvišjo predhodno diagnozo nizke stopnje ali manj

Od 14 % do 19 % žensk je v letu pred konizacijo imelo najvišji patološki izvid NS ali manj (citopatološki in/ali histopatološki) ali so bile brez kakršnega koli izvida. Pri teh smo indikacije razdelili v štiri skupine (Slika 5):

- Histopatološko potrjen PIL-NS in citopatološka diagnoza PIL-NS ali manj (3–4% operiranih):** verjetnost za PIL-VS+ v konusu je bila 25–36 %, verjetnost za PIL-NS 49–64 %, verjetnost za PIL NS ali manj je bila 5–20 %.
- Citopatološka diagnoza NS brez predhodnega posega za histopatološko diagnostiko (8–10% operiranih):** verjetnost PIL-VS+ je bila 31–46 %, verjetnost PIL-NS 28–46 % in verjetnost za manj kot PIL-NS 17–27 %.
- Citopatološka in histopatološka diagnoza manj kot PIL-NS (2–5 % operiranih žensk):** kljub temu, da citopatološka in histopatološka diagnostika nista pokazali sprememb VS, je pri 18–33 % teh žensk v konusu prisoten PIL-VS+. Verjetnost za PIL-NS je 28–47, verjetnost za manj kot PIL-NS pa 31–49 %.
- Ženske brez citopatološkega niti histopatološkega izvida ali le z izvidom, ki ga ni bilo mogoče opredeliti (1–2 % operiranih):** verjetnost za PIL-VS+ je bila 37–63 %.

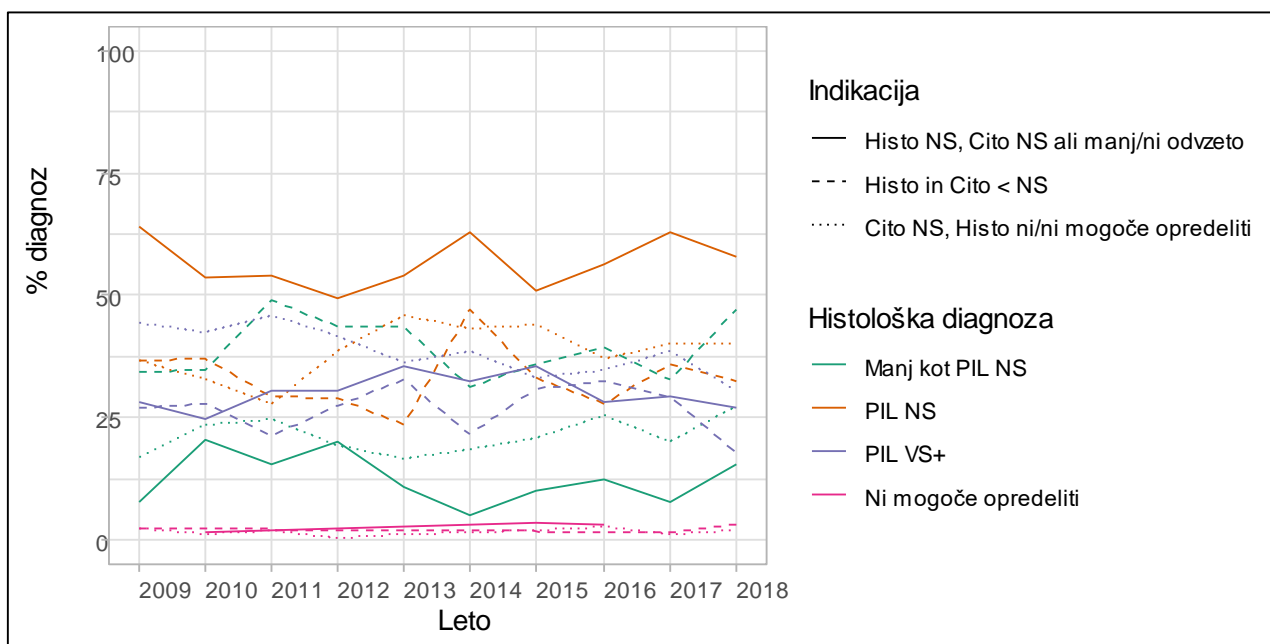
Iz opisanih rezultatov je razvidno, da je verjetnost negativnega izvida konizacije (brez PIL-VS+) večja od 50 %, če je bila najvišja diagnoza (citopatološka in/ali

histopatološka) v enem letu pred konizacijo zgolj NS ali manj. Največja verjetnost za negativni izvid konizacije (kar 79 % v letih 2011 in 2018) je bila pri ženskah, ki so imele tako citopatološko kot histopatološko diagnozo NS. Razvidno je tudi, da imajo ženske brez kakršne koli predhodne diagnoze v letu pred konizacijo ali zgolj z neuporabnim izvidom (ki sicer predstavljajo zelo majhen delež vseh koniziranih žensk), precej veliko verjetnost za PIL-VS+. Možno je, da gre za simptomatske ženske ali ženske, ki se niso odzivale na pozive za ponovni pregled ali zdravljenje po patoloških izvidih v preteklosti.

### 3.3 Negativni izvidi konizacij

Eden od kazalnikov kakovosti obravnave žensk je delež negativnih izvidov konizacij, takih je bilo 26 % (4.897 od 18.598) vseh izvidov, vključenih v analizo. PIL-NS je bila prisotna v 15–18 %, v preostalih 6–12 % izvidih ni bilo niti sprememb NS. Nekaj izvidov je bilo nemogoče opredeliti.

V posebni analizi smo primerjali, ali obstajajo razlike v indikacijah med negativnimi konizacijami in konizacijami, pri katerih je bil v konusu PIL-VS+ (Slika 6). Pri obeh izvidih konizacije je bila najpogostejša indikacija histopatološko potrjena PIL-VS+, vendar je opazna razlika v deležu žensk s to indikacijo. Pri negativnem izvidu konizacije je histopatološko potrjeno PIL-VS+ imelo skoraj pol manj žensk (28–40 %) kot pri konizaciji s PIL-VS+ (60–68 %).



**Slika 5.** Izvidi konizacij pri ženskah z indikacijo histopatološki in/ali citopatološki izvid nizke stopnje.

Sicer sta med negativnimi izvidi pogosti indikaciji za konizacijo tudi citopatološka diagnoza NS, brez histopatološke diagnostike (18–24 %) in citopatološka diagnoza VS, prav tako brez predhodne histopatološke diagnostike (14–23 %). Okoli 50 % žensk z negativnim izvidom konizacije pred tem posegom ni imelo predhodnega histopatološkega izvida. Te konizacije bi v veliki meri lahko opustili, če bi prej histopatološko preverili, ali ima ženska patološke spremembe PIL-VS+. Skupaj to pomeni 200–300 žensk letno, kar predstavlja 12–15 % vseh operirank. Kljub predhodno histopatološko potrjeni PIL-VS+ pa se zgodi, da v konusu PIL-VS+ ni. Obstaja več razlogov, eden je tudi ta, da je bila PIL-VS+ s predhodnim posegom že v celoti odstranjena. Pri konusih s PIL-VS+ so bile v enem letu pred konizacijo patološke spremembe VS ugotovljene citopatološko in/ali histopatološko kar v 90–93 %.

### 3.4 Konizacije brez predhodnega posega

Zaradi velikega deleža negativnih izvidov konizacij pri ženskah, pri katerih v obdobju enega leta pred konizacijo ni bilo opravljenega posega za histopatološko diagnostiko, smo z dodatno analizo preverili indikacije pri konizacijah, ki so bile opravljene brez predhodne histopatološke diagnostike in izide teh konizacij. Pri ženskah brez histopatološke diagnostike pred konizacijo jih je med 56 in 70 % imelo v letu pred konizacijo citopatološki izvid VS, 23–31 % pa citopatološki izvid NS ali manj. V primerjavi s konizacijami s predhodnim posegom (ne glede na izvid predhodnega posega), je bila pri konizacijah brez predhodnega posega manjša verjetnost za PIL-VS v konusu

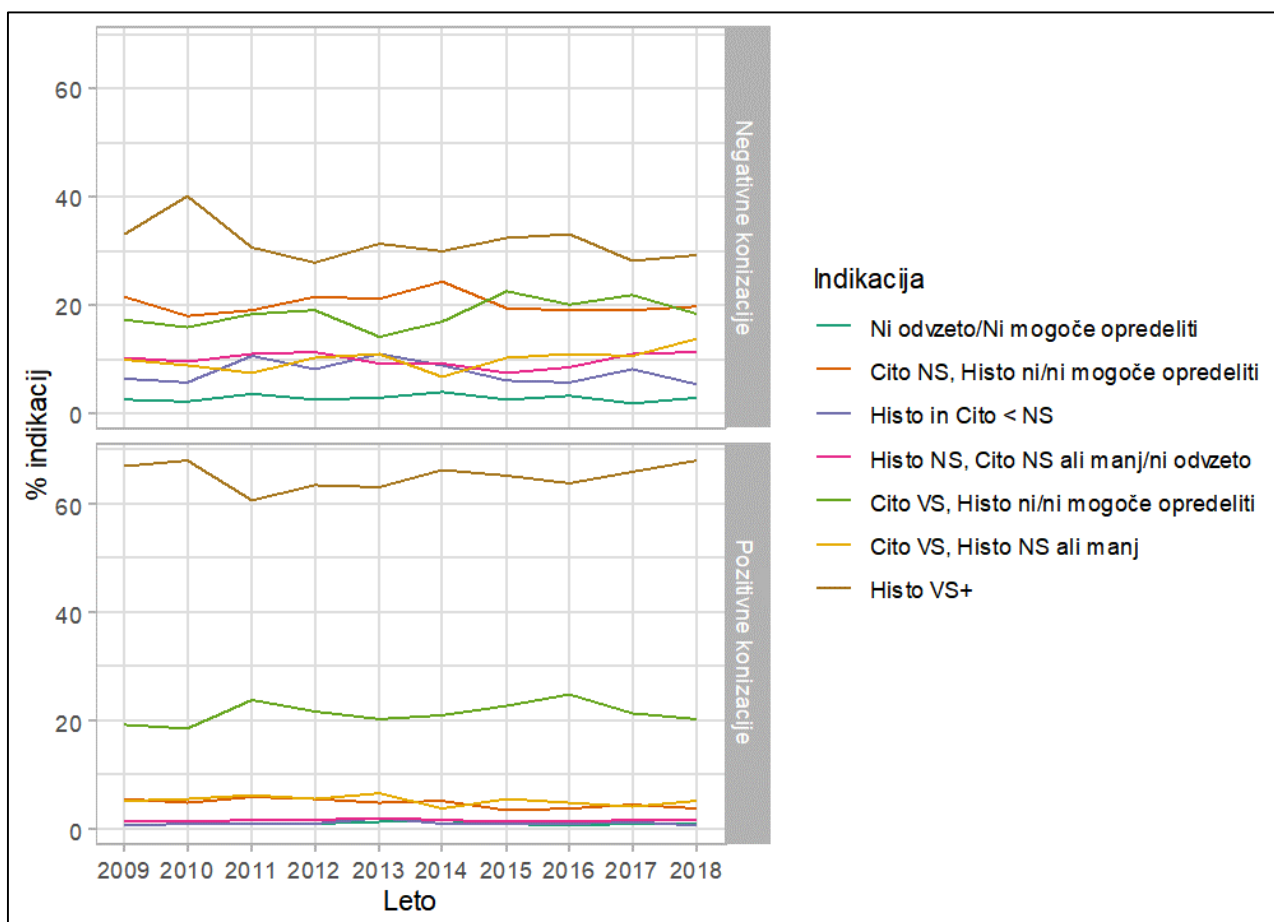
(62 % v primerjavi z 78 %) in večja verjetnost za PIL-NS ali manj (38 % v primerjavi z 21 %) (Slika 7). Pomembnih razlik med koledarskimi leti ni bilo.

Z dodatno analizo smo preverili kako se je z leti spreminjal delež žensk s konizacijo brez predhodnega posega, glede na starost žensk. Ugotovili smo, da se je po letu 2011 delež teh konizacij zmanjševal, predvsem na račun zmanjševanja konizacij med mlajšimi ženskami (Slika 8). V opazovanem obdobju je bilo najmanj konizacij brez predhodnega posega opravljenih v najmlajši skupini žensk starih 20–29 let (15–26 %), največ pa pri starosti 50 let in več (29–36 %).

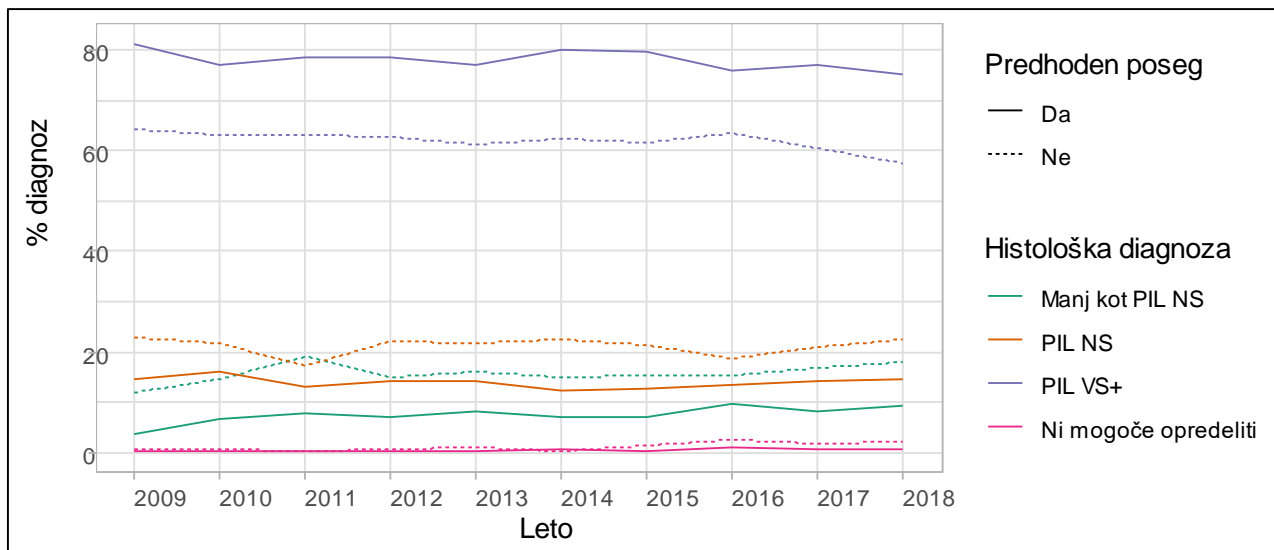
### 3.5 Robovi konusov

S posebno analizo smo preverili oceno prisotnosti PIL-VS+ v robovih konusov, v katerih je bil prisoten PIL-VS+. Zanimalo nas je, v kolikšnem odstotku ocena ni bila mogoča in v kolikšnem odstotku je bila PIL-VS+ s konizacijo odstranjena v celoti ter, ali so se rezultati z leti spreminjali (Slika 9).

V 57–67 % primerov je operater PIL-VS+ najverjetneje v celoti odstranil, saj v robovih konusa PIL-VS+ ni bil prisoten, razlike med leti niso bile velike. Pri 22–34 % je bil v robu prisoten PIL-VS+, delež takih izvidov se je z leti zmanjševal, in sicer predvsem na račun povečanja deleža konusov, pri katerih ocena robov ni bila mogoča. Prvi vrh izvidov pri katerih ocena robu ni bila mogoča je opaziti v letu 2012, kar sovпада s povečanjem deleža konizacij LLETZ, pri katerih se operativni rob termično poškoduje. Odstotek izvidov pri katerih ocena roba ni bila mogoča, se je po vrhu



Slika 6. Indikacije pri negativnih konizacijah (PIL NS ali manj) in konizacijah s PIL VS+.



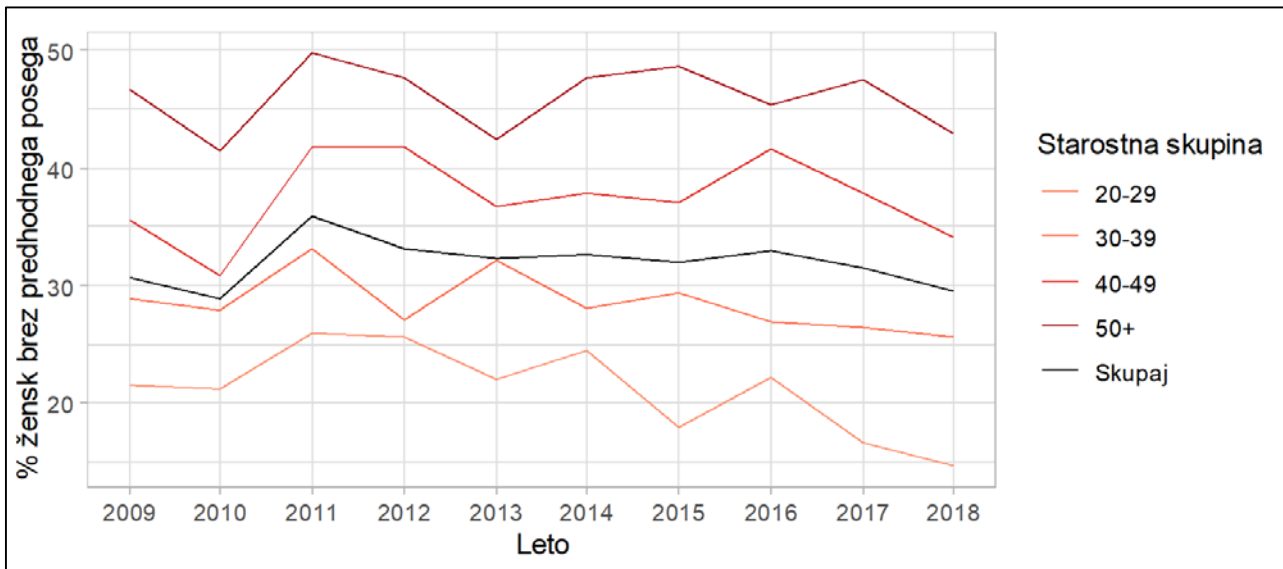
Slika 7. Izvidi konizacij glede na to, ali je bil opravljen predhodni poseg.

leta 2012 ponovno začel večati od leta 2014, v opazovanem obdobju je bil med 3 in 15 %.

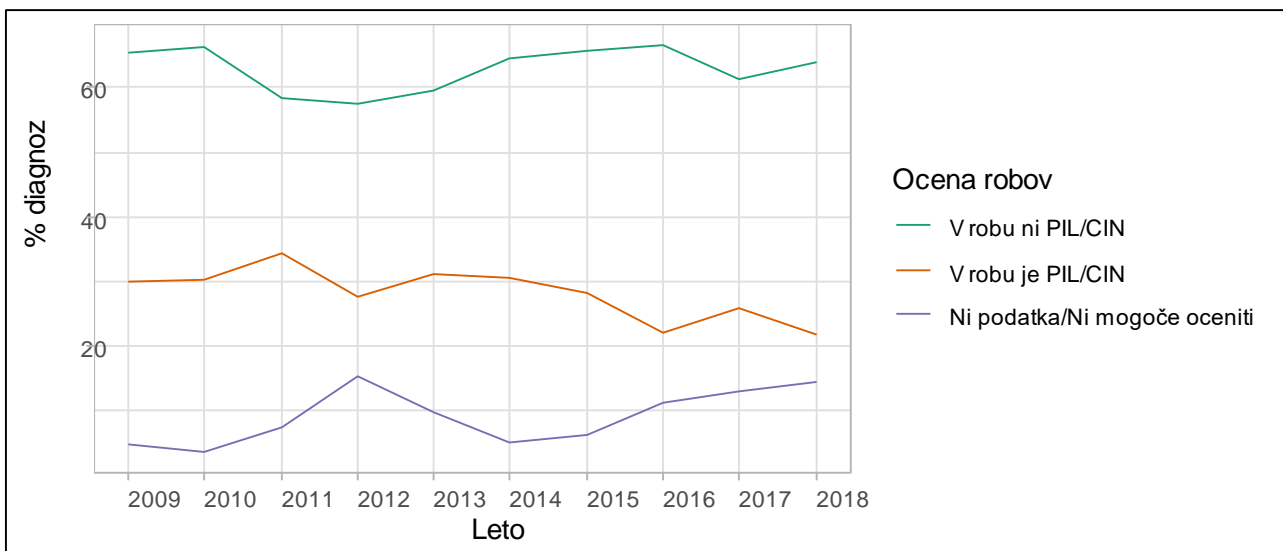
### Zaključki

Z uporabo podatkov RZ smo napravili obsežno analizo konizacij v Sloveniji v zadnjih 10. letih. Ugotovili

smo, da se z leti med konizacijami povečuje delež konizacij LLETZ ter da se povečuje povprečna starost žensk ob konizaciji. To je razveselljivo, saj kaže po eni strani na vse večjo uporabo operacijske tehnike, ki ima manj neželenih učinkov v primerjavi s konizacijo s skalpelom, po drugi strani pa večanje starosti žensk ob konizaciji lahko nakazuje, da se zmanjšuje zdra-



Slika 8. Konizacije brez predhodnega posega po starostnih skupinah žensk.



Slika 9. Ocena konizacijskih robov pri konizacijah z diagnozo PIL VS+.

vljenje klinično nepomembnih patoloških sprememb materničnega vratu pri mladih ženskah, ki v veliki meri izvenijo spontano, brez zdravljenja. Žal se delež konusov z diagnozo PIL-VS+ ne večja in žal se ne manjša delež konizacij brez predhodne histopatološke vpotrditve. V zadnjih desetih letih v okoli 26 % konusov ni bilo PIL-VS+ in okoli 32 % konizacij je bilo opravljenih brez predhodne histopatološke diagnostike. Če je konizacija opravljena brez predhodne histopatološke diagnostike, je verjetnost, da bo v konusu prisoten PIL-VS+ manjša (62 %).

Opazili smo trend povečevanja števila konizacij LLETZ na račun zmanjševanja klasičnih konizacij, kljub temu, da je, glede na klinične izkušnje, verjetno veliko LLETZ-ov še vedno registriranih kot klasična konizacija. Za tovrstne analize je izjemnega pomena, da

natančno in pravilno opredelimo vrsto posega na natančni (klasična konizacija, re-konizacija, LLETZ, re-LLETZ...). Prav tako se v kliničnem okolju uporablja izraz "diagnostični LLETZ", ki pomeni ekscizijo tkiva s termično zanko. Teh posegov v analizah zaradi načina beleženja podatkov na izvidih ne moremo ločiti od konizacij LLETZ. V klinični praksi pa lahko »diagnostični LLETZ« pomeni bodisi skrajšanje poti skrbno izbranih bolnic do diagnoze in zdravljenja, bodisi prekomerno diagnostiko, ki že meji na zdravljenje pri bolnicah, ki zdravljenja ne potrebujejo.

Določen delež LLETZ-ov brez predhodne histopatološke diagnostike je mogoče obrazložiti prav s klinično vse pogostejšo uporabo »diagnostičnih LLETZ-ov«, zanimivo pa je, da se z leti navkljub vse večji uporabi

konizacij LLETZ delež konizacij brez predhodnega posega ne večja, kar bi pričakovali, če bi bila uporaba »diagnostičnih LLETZ-ov« pogosta.

Pri operativnih posegih je zelo pomembna kritičnost pri izbiri pacientk, še posebej pri mlajših v rodnem obdobju. Študije kažejo, da je verjetnost prezgodnjega poroda statistično značilno manjša, če opravimo LLETZ namesto klasične konizacije, a je kljub temu značilno večji kot pri ženskah brez konizacije (10,11). Prav tako je pri konizacijah LLETZ manj krvavitev ter manj pooperativnih zapletov. Možno je, da se zaradi manjše invazivnosti konizacije LLETZ operaterji prej odločajo za zdravljenje pri ženskah z ne ujemajočimi izvidi, pri katerih sumijo, da bi lahko bila prisotna PIL-VS+.

Rezultate naše analize je nujno interpretirati ob upoštevanju metod, ki smo jih v analizi uporabili in so opisane v poglavju Metode. Naša raziskovalna vprašanja so bila povezana z vprašanjem, ali opazamo razlike med opazovanimi rezultati med kalendarскими leti. Pomembna omejitev analize je, da so podatki o histopatoloških izvidih v RZ odvisni od natančnosti napotnega ginekologa, ginekologa operaterja in patologa (popolnosti in pravilnosti podatkov ter izrazoslovja) na eni strani in tolmačenja vnašalca izvida v register na drugi strani. Zaradi tovrstnega načina zbiranja in vnašanja histopatoloških izvidov v RZ je pričakovati, da analize histopatoloških izvidov, ki jih vključujemo v analize kakovosti dela ginekologov, odsevajo probleme neenotnega zapisa histopatoloških izvidov v Sloveniji ter neenotne uporabe izrazov in šifrantov pri ginekologih in patologih. Izbrane kazalnike kakovosti dela ginekologov v analizi je nujno interpretirati previdno, saj nekateri ne odsevajo le kakovost dela ginekologa, temveč tudi kakovost citopatološke in histopatološke diagnostike ter kakovost dela drugih ginekologov, ki so žensko obravnavali v preteklosti. Pomembna prednost raziskave je dolgo, desetletno opazovano obdobje in veliko število konizacij. Tovrstna analiza ne more odgovoriti na vprašanja, povezana z napovednimi vrednostmi določenega izvida za nadaljnji potek bolezni ali zdravljenja. Za odgovore na tovrstna vprašanja je potrebno narediti kohortno analizo, v katero bomo zajeli vse ženske ali vse konizacije z določenimi vključitvenimi merili in jih nato sledili v času.

**Podatki registra nam bodo v klinično pomoč le, če bomo pravilno in dosledno generirali in vnašali podatke!**

## Literatura:

1. 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.
2. Strojjan Fležar M, Frković Grazio S, Gutnik H. Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije - cervikalna neoplazija. Združenje za patologijo in sodno medicino SZD; 2015.
3. Smrkolj Š, Jančar N, Ivanuš U. Pomen kakovosti kolposkopije za preprečevanje prekomerne diagnostike in zdravljenja ter preprečevanje spregledanih patoloških sprememb materničnega vratu. Zbornik 4. izobraževalnega dne programa ZORA, 2103; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.
4. Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December on Cancer Screening. Off J Eur Union 2003; 878: 34–8.
5. +screening. 2nd ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
6. 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.
7. 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.
8. R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>
9. Joinpoint Regression Program, Version 4.6.0.0 - April 2018; Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program, National Cancer Institute.
10. Jančar N, Mihevc Ponikvar B, Tomšič S. Tveganje prezgodnjega poroda po konizaciji: pregled literature in slovenski rezultati. Zbornik 6. izobraževalni dan programa ZORA; 2015; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana
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.



## Predstavitev novosti, ki jih prinašajo nova Priporočila za celostno obravnavo žensk z rakom materničnega vratu v Sloveniji

Sebastjan Merlo

Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

### Povzetek

Rak materničnega vratu je v svetu 4. najpogostejši rak pri ženskah. V razvitih državah (vključno s Slovenijo) pa se ne uvršča med 10 najpogostejših rakov. Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek predrakavih sprememb in raka materničnega vratu je kronična okužba z bolj nevarnimi genotipi človeških papilomavirusov. Rak materničnega vratu se pogosteje razvije pri ženskah, ki se ne udeležujejo rednih ginekoloških pregledov. Najpogostejši histološki tip raka materničnega vratu je ploščatocelični karcinom. Operativno zdravljenje predstavlja standard pri začetnih oblikah bolezni. Pri napredovalih oblikah bolezni pa se poslužujemo zdravljenja z radio-kemoterapijo ter kirurško odstranitvijo patoloških bezgavk. V zadnjem času se pri zdravljenju ponovitve raka materničnega vratu ali metastatske bolezni poslužujemo tudi uporabe imunoterapije.

**Ključne besede:** zdravljenje, rak materničnega vratu, HPV, priporočila

### Uvod

Rak materničnega vratu (RMV) je v svetu 4. najpogostejši rak pri ženskah. V razvitih državah (vključno s Slovenijo) pa se ne uvršča med 10. najpogostejših rakov. Po podatkih Registra raka se Slovenija uvršča med države z najnižjo incidenco in umrljivostjo zaradi RMV. Le to gre pripisati učinkovitemu presejalnemu programu za odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA.

Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek predrakavih sprememb in RMV je dolgotrajna okužba z bolj nevarnimi genotipi človeških papilomavirusov (HPV). Z njimi je povezana večina podtipov RMV. Poleg okužbe s HPV pa predstavljajo dejavnike tveganja tudi zgodnji spolni odnosi, večje število spolnih partnerjev ter neuporaba kondoma pri spolnih odnosih. Verjetnost dolgotrajne okužbe s HPV je večja pri kadilkah, mnogorodkah, pri dolgotrajnem jemanju oralnih kontraceptivov in pri oslabelem imunskem sistemu.

Pojav simptomov in znakov je pozen in običajno je takrat že prisotna napredovala oblika bolezni. RMV se pogosteje razvije pri ženskah, ki se ne udeležujejo rednih ginekoloških pregledov. Število novoodkritih bolnic z napredovalo obliko bolezni na letni ravni se v zadnjem času ne spreminja veliko.

Najpogostejši histološki tip RMV je ploščatocelični karcinom. Ostali podtipi pa so redki.

Izmed diagnostičnih postopkov se poslužujemo biopsije, abrazije cervikalnega kanala, tehnike izrezanja dela materničnega vratu z električno zanko (*angl.* large loop excision of the transformation zone, LLETZ) ali s skalpelom (konizacija). S tem histološko potrdimo bolezen, kar je predpogoj, da jo lahko začnemo zdraviti. Načrt specifičnega onkološkega zdravljenja za vsako bolnico posebej pripravi multidisciplinarni tim na ginekološko – onkološkem konziliju.

### Operativno zdravljenje RMV

Za postavitev stadija zgodnjega, mikroskopskega raka materničnega vratu (T1a) je priporočena konizacija. Laserska konizacija in konizacija z električno zanko imata prednost pred klasično konizacijo s skalpelom pri bolnicah, ki želijo ohraniti reproduktivno sposobnost. Odstraniti moramo intakten konus z minimalno termično poškodbo. Vzorec označimo oziroma orientiramo za patologa. V kirurškem robu ne sme biti spremembe visoke stopnje.

V kolikor je glede na histološki podtip in stadij RMV potrebno, prihajajo v poštev večji kirurški posegi (radikalna trahelektomija, modificirana radikalna histerektomija, radikalna histerektomija s sistematično

pelvično limfadenektomijo). Pomembna razlika z dosedanjimi smernicami obravnave bolnic z RMV je, da zamejitvena pelvična limfadenektomija pri napredovalih stadijih bolezni ni več indicirana. Smiselna pa je odstranitev patološko povečanih bezgavk, ki smo jih predhodno ugotovili s slikovnimi preiskavami pred nadaljevanjem zdravljenja. Glede na rezultate zadnjih objavljenih velikih študij ima prednost pristop preko laparotomije v primerjavi z laparoskopsko tehniko. Melamed in sodelavci so v kohortni študiji zajeli 2461 žensk. Od tega jih je bilo 1225 operiranih laparoskopsko. Umrljivost v 4 letih sledenja je bila v laparoskopski skupini 9,1%, v laparotomijski skupini pa 5,3%. Prav tako je Ramirez s sodelavci v prospektivni randomizirani študiji pokazal, da je skupina bolnic, ki je bila operirana laparoskopsko, imela krajše obdobje brez ponovitve bolezni (86% bolnic operiranih laparoskopsko, 96,5% bolnic operiranih s klasično tehniko brez bolezni po 4,5 letih).

### Radioterapija

Pri radioterapevski obravnavi ni večjih sprememb v primerjavi s predhodnimi smernicami obravnave bolnic z RMV. Poudarjeno je načrtovanje zdravljenja na podlagi predhodne magnetno resonančne slikovne diagnostike. Radioterapevtska obravnava se pomika v smer specifične individualne obravnave posameznice z RMV.

### Sistemsko zdravljenje

Sistemsko zdravljenje pri RMV je predvsem v sklopu radio – kemoterapije. Sočasna kemoterapija po podatkih objavljenih kliničnih študij privede do 6% višjega 5-letnega celokupnega preživetja, izboljša se tudi loko-regionalna kontrola bolezni in preživetje brez ponovitve bolezni. Prav tako je poudarjeno število ciklov sočasne kemoterapije, ki naj bi bilo 4 ali več, v tedenskih odmerkih *cisplatina*. Neoadjuvantno kemoterapijo uporabljamo le v redkih individualnih primerih z željo po ohranitvi plodnosti in v kolikor so izpolnjeni določeni pogoji (karcinomi manjši od 2 cm, ploščatocelični karcinom ali adenokarcinom povzročen s HPV ter neprizadetost pelvičnih bezgavk).

V zadnjem obdobju pa prihaja pri ponovitvi in/ali metastatski bolezni v poštev tudi imunoterapija (*pembrolizumab*) in biološka zdravila (*bevacizumab*).«

### Literatura

1. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu. Ljubljana 2019. [internet]. [citirano 2019 sept 15]. Dosegljivo na: [https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Publikacije/Priporocila\\_za\\_obravnavo\\_bolnic\\_z\\_rakom\\_maternicnega\\_vratu\\_2019.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/Publikacije/Priporocila_za_obravnavo_bolnic_z_rakom_maternicnega_vratu_2019.pdf)
2. Melamed A., Margul D.J., Chen L., Keating N.L., del Carmen M.G., Yang J. et al. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:1905-1914.
3. Ramirez P.T., Frumovitz M., Pareja R., Lopez A., Vieira M., Ribeiro R. et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:1895-1904.

## Novo zdravljenje raka materničnega vratu z imunoterapijo

Erik Škof

Internistična onkologija, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

### Povzetek

Imunoterapija predstavlja novo možnost v sistemskem zdravljenju bolnic z rakom materničnega vratu (RMV). Za razliko od standardnega zdravljenja s kemoterapijo, imunoterapija ne deluje neposredno na tumorske celice, ampak je usmerjena v delovanje imunskega sistema, ki je zaradi raka zavrt. Zavoro imunskega sistema povzročajo tumorske celice, ki imajo na površini antigen PD-L1 (angl. *programmed cell death protein ligand-1*), s katerim se vežejo na PD-1 (angl. *programmed cell protein-1*), ki je na limfocitu T. Zdravilo pembrolizumab je zaviralec PD-1, ki prepreči/prekine vezavo tumorskih celic na PD-1 in s tem ponovno aktivira imunski sistem. Pembrolizumab je leta 2018 odobrila ameriška agencija za zdravila FDA za zdravljenje bolnic z metastatskim RMV, po zaključenem standardnem zdravljenju s kemoterapijo. Pri tumorjih, ki so imeli izražen antigen PD-L1, je bil objektivni odgovor na zdravljenje s pembrolizumabom pri bolnicah z RMV 15 %. Po 10 mesecih sledenja je bila večina bolnic še vedno brez znakov napredovanja bolezni. V Evropi zdravljenje s pembrolizumabom trenutno še ni del standardnega zdravljenja pri RMV, se pa pri bolnicah z metastatsko boleznijo že priporoča testiranje na prisotnost PD-L1 iz tumorskih celic. Vsekakor predstavlja imunoterapija prihodnost v sistemskem zdravljenju metastatskega RMV, pri katerem trenutno standardno zdravljenje s kemoterapijo ni dovolj učinkovito, predvsem pa je toksično.

**Ključne besede:** imunoterapija, pembrolizumab, PD-1, PD-L1

### Uvod

Standardno zdravljenje bolnic z RMV je kirurško in/ali z radiokemoterapijo. Sistemsko zdravljenje se zaradi toksičnosti odsvetuje kot dopolnilno zdravljenje, v poštevh prihaja le kot paliativno zdravljenje metastatske bolezni. Za sistemsko zdravljenje uporabljamo kemoterapijo na osnovi platine v kombinaciji z bevacizumabom. Bevacizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, usmerjeno proti rastnemu dejavniku, ki spodbuja nastanek žil (angl. *vascular endothelial growth factor–VEGF*). Dodatek bevacizumaba h kemoterapiji za 4 mesece podaljša celokupno preživetje bolnic z metastatskim RMV (s 13 mesecev na 17) (1). V Sloveniji so bila letos objavljena slovenska priporočila za zdravljenja RMV (2), ki so v skladu z Evropskimi priporočili za zdravljenje RMV (3).

### Imunsko zdravljenje bolnic z rakom materničnega vratu

Ker je učinkovitost trenutnega sistema zdravljenja RMV majhna, se iščejo novi načini zdravljenja. Eden izmed novih načinov, ki največ obeta, je imunoterapija. Imunoterapija je povsem nov pristop k sistemskemu zdravljenju različnih vrst raka, tudi

RMV. Trenutno standardno sistemsko zdravljenje (kemoterapija, tarčna zdravila) različnih rakov je usmerjena neposredno proti tumorskim celicam in preprečuje njihovo rast, razmnoževanje in/ali metastaziranje. Imunoterapija je usmerjena proti imunskim celicam (predvsem proti limfocitom T), ki jih aktivira. Nova spoznanja kažejo, da imajo nekatere tumorske celice na površini antigen PD-L1 (angl. *programmed cell death protein ligand-1*), s katerim se vežejo na PD-1 (angl. *programmed cell protein-1*), ki je na limfocitu T. Z vezavo PD-L1 na PD-1 pride do zavore imunskega sistema, kar omogoči tumorju nemoteno rast in metastaziranje. Antigeni PD-L1 in PD-1 zaradi opisanega mehanizma delovanja predstavljajo imunske nadzorne točke (angl. *immune check points*), zaradi katerih je imunski sistem zavrt (4).

Zdravila, ki vplivajo na povezavo med PD-L1 in PD-1, povzročijo aktivacijo imunskega sistema (odpravijo blokado) in s tem omogočijo imunskemu sistemu, da deluje proti tumorskim celicam. Glede na njihov način delovanja uvrščamo ta zdravila v skupino zaviralcev imunskih nadzornih točk (angl. *immune check point inhibitors*) (5).

Pembrolizumab je zaviralec PD-1, ki prepreči/pre-

kine vezavo tumorskih celic na PD-1 in s tem ponovno aktivira imunski sistem. Zdravilo pembrolizumab je ameriška agencija za zdravila FDA odobrila za zdravljenje bolnic z metastatskim RMV na osnovi rezultatov raziskave KEYNOTE-158 (6), v katero so bile vključene bolnice, pri katerih je prišlo do progressa bolezni po zaključenem standardnem zdravljenju s kemoterapijo. Pri tumorjih, ki so imeli izražen antigen PD-L1, je bil objektivni odgovor na zdravljenje s pembrolizumabom 15 %, po 10 mesecih sledenja je bila večina bolnic brez znakov napredovanja bolezni, kar je velik napredek pri zdravljenju metastatskega RMV. V Evropi zdravljenje s pembrolizumabom trenutno še ni del standardnega zdravljenja metastatskega RMV. Pri metastatski bolezni pa že priporočajo testiranje na prisotnost PD-L1 na tumorskih celicah z namenom, da bi lahko uporabili imunoterapijo takoj, ko bo zdravljenje odobreno tudi pri nas.

### **Zaključek:**

Imunoterapija predstavlja prihodnost v sistemskeem zdravljenju metastatskega RMV, pri katerem je trenutno standardno zdravljenje s kemoterapijo na osnovi platine slabo učinkovito, predvsem pa toksično.

### **Literatura:**

1. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017; 390:1654-63.
2. Šegedin B, Merlo S, Arko D, Bebar S, Cerar O, Cvjetičanin B, et al. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu. *Onkologija* 2019; 23 (1): 54-72.
3. Cibula D, Potter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European society of gynaecological oncology/European society for radiotherapy and oncology/European society of pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2018; 28: 641–55.
4. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39 (1): 1-10.
5. Quezada SA, Peggs KS. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *Br J Cancer* 2013;108 (8): 1560-65.
6. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2019; 37 (17):1470-78.

## Povezava med okužbo s HPV in žleznim rakom materničnega vratu – sprememba v bremenu boleznih pri cepljenih proti HPV

Maja Pakiž

*Oddelek za ginekološko onkologijo in onkologijo dojk, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, Maribor*

### Povzetek

Žlezni rak materničnega vratu predstavlja eno petino rakov materničnega vratu. Za razliko od ploščatoceličnega, se je incidenca žleznega RMV po uvedbi citološkega presejanja povečala. Predrakava sprememba in žlezni RMV nastaneta v transformacijski coni, se pa žlezne spremembe pojavljajo visoko v cervikalnem kanalu in v več žariščih, zato je njihovo odkrivanje težje in kasnejše, kot to velja za ploščatocelične lezije. Nastanek žleznih predrakavih sprememb in invazivnega raka je prav tako povezan z nevarnejšimi HPV. HPV 16 povzroča nekaj več kot polovico žleznih RMV, pri ostalih pa za razliko od ploščatoceličnih lezij prednjačijo HPV 18 in 45. Najnovejše populacijske raziskave potrjujejo, da se incidenca predrakavih sprememb in invazivnega RMV po uvedbi cepljenja proti nevarnejšim HPV manjša tudi pri žleznih spremembah. Potrebno bo intenzivno spodbujanje k cepljenju na populacijski ravni in pri posameznikih, če želimo, da bo v prihodnosti mogoča eliminacija RMV.

**Ključne besede:** AIS, žlezni RMV, presejanje, cepljenje proti HPV

### Uvod

Žlezni rak materničnega vratu (RMV) predstavlja približno eno petino RMV. Čeprav se je incidenca vseh RMV od uvedbe citološkega presejanja v 50. in 60. letih prejšnjega stoletja ves čas manjšala v razvitih državah in pri nas, pa se je incidenca žleznega RMV počasi večala (1, 2, 3). Z uvedbo citološkega presejanja se je v tem času povečala incidenca predrakavih sprememb (CIN3 in adenokarcinoma in situ-AIS), kar je pričakovano, saj se jih s presejanjem več odkrije, njihova odstranitev pred maligno alteracijo pa posledično pomeni manjšanje incidence invazivnega RMV (4, 5, 6, 7, 8).

### Etiopatogeneza žleznih sprememb

Tako ploščatocelični kot žlezni RMV in predrakave spremembe nastanejo najpogosteje na stičišču ploščatega in žleznega epitelijskega cone. Žlezne predrakave spremembe (AIS), imajo dodatno lastnost, da se premikajo navzgor po žleznom epiteliju cervikalnega kanala in da se pogosteje pojavljajo v več med seboj ločenih žariščih (9). To pomeni, da so nam spremembe težko ali celo nedosegljive s standardnimi diagnostičnimi metodami (citološki bris materničnega vratu, kolposkopija). Citološki bris

materničnega vratu je manj občutljiv in manj učinkovit za zaznavo žleznih sprememb (v primerjavi s ploščatoceličnimi), kolposkopsko je cervikalni kanal težje dostopen. Žlezne spremembe celic materničnega vratu zato pogosteje spregledamo, kar 30 do 60 % AIS se najde naključno ob spremljanju ploščatoceličnih lezij. Velja, da invazivni žlezni rak pogosteje odkrijemo v višjem stadiju bolezni kot ploščatoceličnega (10, 11, 12). V strokovni literaturi je tudi manj podatkov o AIS, ker se te spremembe pogosto poročajo in proučujejo "skrito" skupaj s CIN3.

Tako kot za ploščatocelične predrakave spremembe in invazivni RMV, so tudi za nastanek AIS in invazivnega žleznega RMV odgovorni nevarnejši HPV (12). Prisotni so praktično v vseh AIS. Tako v svetu kot pri nas je okoli 70 % rakov materničnega vratu in predrakavih sprememb povezanih z nevarnejšimi HPV 16 in 18 (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18). HPV virusi so glede na stabilni gen L1 razdeljeni v 5 rodov. Alfa rod je povezan z raki na sluznicah. Večina nevarnejših HPV, povezanih z rakom materničnega vratu, pripadajo alfa-7 rodu (HPV 18, 39, 45, 59) ter alfa-9 rodu (HPV 16, 31, 33, 35, 53, 58). Tako v CIN kot v AIS je najpogostejši povzročitelj HPV 16 (okoli 55-60%). Pri ostalih AIS, približno 45 %, pa se pojavljajo HPV 18 in ostali alfa-7 HPV, za razliko od CIN3, kjer se alfa-7 HPV po-

javljajo le pri okoli 12 % lezij (19, 20). Analiza 10-letnega preživetja pri raku materničnega vratu je pokazala, da je prognoza invazivnih rakov, povzročenih s HPV iz skupine alfa-7, slabša kot iz skupine alfa-9 (21). To se sklada s podatkom, da je prognoza žleznihih rakov materničnega vratu slabša, vendar težko opredelimo, ali je to samo zaradi odkritja v bolj napredovali obliki ali zaradi hitreje onkogeneze.

### Raziskave o povezavi cepljenja proti HPV in žleznimi spremembami materničnega vratu

Leta 2006 je bilo uvedeno cepljenje proti nevarnejšima HPV 16 in 18. Sledila je uvedba devet valentnega cepiva (2015), ki poleg HPV 16 in 18 dodatno vsebuje antigene HPV 31, 33, 45, 52, 58, ter manj nevarna HPV 6 in 11. Cepljenje je bilo različno sprejeto in različno intenzivno uvedeno po celem svetu. Najvišjo stopnjo precepljenosti so uspeli doseči v Avstraliji (93,7 %) (22), v Evropi prednjačijo Portugalska (84 %), Velika Britanija (80 %) in Danska (79 %) (23), visok odstotek (69 %) dosejajo tudi v ZDA (24). Incidenca predrakavih sprememb se je najbolj zmanjšala v Avstraliji, kjer imajo s cepljenjem tudi največ izkušenj. Letos je bila izvedena in v reviji Lancet objavljena najboljšežnejša meta-analiza podatkov o vplivu cepljenja na okužbo s HPV, incidenco anogenitalnih bradavic in CIN2/CIN3 (25). Zajela je podatke o približno 60 milijonih posameznikov iz 14 razvitih držav, objavljenih v 65 člankih. Analiza je potrdila izrazito zmanjšanje prevalence okužb s HPV (za okoli 70-80 %) in incidence CIN2/CIN3 (za 30 do 50 %; večji odstotek med mlajšimi preiskovankami). Če povzamemo, so v znanstveni literaturi na voljo izvrstni podatki, ki potrjujejo učinkovitost in varnost cepiv za preprečevanje okužb z najpogostejšimi nevarnejšimi HPV in s tem predrakavih sprememb materničnega vratu. Poleg manjše incidence RMV, ki smo jo dosegli s citološkim presejanjem, lahko po uvedbi cepljenja proti HPV pričakujemo tudi manjšo incidenco žleznihih predrakavih sprememb in s tem manj zdravljenja žensk v rodni dobi (25).

Glede na to, da je etiopatogeneza CIN in AIS podobna, najpogostejši nevarnejši HPV, ki ju povzročajo, pa so zajeti v vseh cepivih, lahko pričakujemo tudi manjšanje incidence AIS in žleznega RMV.

Letos je bila objavljena največja analiza v ZDA do danes, ki se je osredotočila na učinek cepljenja na incidenco žleznihih predrakavih sprememb (20). Gre za analizo populacijskih podatkov, ki so jih pridobili iz citopatoloških laboratorijev na petih lokacijah v ZDA. Poleg pregleda dokumentacije so centralno ponovno

naredili patološki pregled lezij in HPV tipizacijo. Raziskava je zajela ženske, starejše od 18 let. Analiza je najprej potrdila že znano dejstvo, da se AIS odkrije praviloma pri starejših ženskah (povprečna starost 37 let za razliko od CIN3, kjer je bila 31 let) in da je HPV 16 najpogostejše v AIS in CIN3, medtem ko pri AIS nato sledi pretežno HPV 18. Eden od najpomembnejših zaključkov raziskave je bil, da so pri 21–24 let starih preiskovankah v letih 2010–2015 ugotavljali izrazit padec incidence AIS, kar je najverjetneje posledica cepljenja, uvedenega v ZDA leta 2006.

V starostni skupini 30-39 let pa so v istem obdobju (2012–2015) ugotavljali porast AIS. Podobno so ugotavljali tudi Nizozemci (26). Rezultat je najverjetneje povezan s širjenjem HPV testiranja v presejanju. Prevladuje mnenje, da lahko s presejanjem s testom HPV zajamemo več sprememb žleznihih celic kot s citološkim presejanjem. Presejanje s testom HPV poteka v ZDA od leta 2004 (20).

### Zaključek

Cepljenje proti nevarnejšim HPV je ukrep, s katerim lahko po do sedaj znanih podatkih pričakujemo, da se bo incidenca tako AIS kot žleznega RMV, ki se je večala po uvedbi citološkega presejanja, začela manjšati. V Sloveniji imamo uvedeno brezplačno cepljenje deklic v 6. razredu OŠ od šolskega leta 2009/2010, ki pa ni obvezno. Na žalost imamo relativno nizko precepljenost, v šolskem letu 2017/2018, znašala je 49,8 % (27). Pozitivno pa izstopajo koroške občine z 80 % precepljenostjo, ki nam morajo biti za zgled in spodbudo, da na državni ravni začnemo slediti uspehom Avstralije, ki bo verjetno prva država na svetu, v kateri ne bo tistih RMV, ki jih povzročajo najpogostejši tipi HPV.

### Literatura

1. Grizzle WE, Srivastava S, Manne U. The biology of incipient, pre-invasive or intraepithelial neoplasia. Srivastava S, Grizzle WE, editors. *Cancer Biomarkers*. 2011 Oct 26;9(1–6):21–39.
2. Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical Cancer Trends in the United States: A 35-Year Population-Based Analysis. *Journal of Women's Health*. 2012 Oct;21(10):1031–7.
3. European Cancer Information System [Internet]. [cited 2019 Oct 18]. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer>.
4. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, Jarm K, Ivanus U, Zagar T. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol* 2017; 51(1): 47–55. doi:10.1515/raon-2017-0008.

5. Silver MI, Schiffman M, Fetterman B. The population impact of human papillomavirus/cytology cervical cotesting at 3-year intervals: reduced cervical cancer risk and decreased yield of precancer per screen. *Cancer* 2016;122:3682–6.
6. Miller JW, Royalty J, Henley J. Breast and cervical cancers diagnosed and stage at diagnosis among women served through the National Breast and cervical cancer early detection program. *Cancer Causes Control* 2015;26:741–7.
7. Andrae B, Kemetli L, Sparen P. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:622–9.
8. Takač I, Uršič-Vrščaj M, Repše-Fokter A, Kodrič T, Rakar S, Možina A, et al. Clinicopathological characteristics of cervical cancer between 2003 and 2005, after the introduction of a national cancer screening program in Slovenia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2008 Sep;140(1):82–9.
9. Polterauer S, Reinthaller A, Horvat R. Cervical adenocarcinoma in situ: update and management. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2013;2:86–93.
10. Munro A, Codde J, Spilsbury K. Risk of persistent and recurrent cervical neoplasia following incidentally detected adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:272–7.
11. Loureiro J, Olivia E. The spectrum of cervical glandular neoplasia and issues in differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2014;138:453–83.
12. Ault KA, Joura EA, Kjaer SK. Adenocarcinoma in situ and associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Int J Cancer* 2011;128:1344–53.
13. Castellsaue, Ault KA, Bosch FX. Human papillomavirus detection in cervical neoplasia attributed to 12 high-risk human papillomavirus genotypes by region. *Papillomavirus Res* 2016;2:61–9.
14. Joste NE, Ronnet BM, Hunt WC. Human papillomavirus genotype-specific prevalence across the continuum of cervical neoplasia and cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;24:230–40.
15. Hairi S, Unger ER, Powell SE. Human papillomavirus genotypes in high-grade cervical lesions in the United States. *J Infect Dis* 2012;206:1878–86.
16. 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 (CIN 3) lesions in Slovenia. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2009 Jun;18(2):47–52.
17. Jančar N, Kocjan BJ, Poljak M, Lunar MM, Bokal EV. Distribution of human papillomavirus genotypes in women with cervical cancer in Slovenia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009 Aug;145(2):184–8.
18. Učakar V, Poljak M, Klavs I. Pre-vaccination prevalence and distribution of high-risk human papillomavirus (HPV) types in Slovenian women: A cervical cancer screening based study. *Vaccine*. 2012 Jan;30(2):116–20.
19. Clifford G, Franceschi S. Members of the human papillomavirus type 18 family (alpha-7 species) share a common association with adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer* 2008;122:1684–5.
20. Cleveland AA, Gargano JW, Patk IU, Griffin MR, Nicola LM, Powell M, et al. Cervical adenocarcinoma in situ: Human papillomavirus types and incidence trends in five states, 2008-2015; *Int J Cancer* 2019;doi 10.1002/ijc.32340.
21. Kaliff M, Sorbe B, Mordhorst LB, Helenius G, Karlsson MG, Lillsunde-Larsson G. Findings of multiple HPV genotypes in cervical carcinoma are associated with poor cancer-specific survival in a Swedish cohort of cervical cancer primarily treated with radiotherapy. *Oncotarget* 2018 Apr 10;9(27):18786–18796.
22. Hull B, Hendry A, Dey A, Beard F, Brotherton J, McIntyre P. Annual Immunisation Coverage Report 2016. *Commun Dis Intell* (2018). 2019 Sep 16;43.
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Stockholm: ECDC; 2012.
24. Walker TY, Elam-Evans LD, Yenkey D. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years – United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:909–17.
25. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, Ali H, Boily M-C, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2019 Aug;394(10197):497–509.
26. Van der Host J, Siebers AG, Bulten J. Increasing incidence of invasive and in-situ cervical adenocarcinoma in The Netherlands during 2004-2013. *Cancer Med* 2017;6:416–23.
27. Precepljenost dekljic, ki obiskujejo 6. razred OŠ | [www.nijz.si](http://www.nijz.si) [Internet]. [cited 2019 Apr 7]. Available from: <http://www.nijz.si/sl/precepljenost-dekljic-ki-obiskujejo-6-razred-os>.

## Cepljenje proti HPV v Sloveniji: rezultati in novosti

Nadja Šinkovec, Veronika Učakar, Marta Grgič Vitek

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

### Povzetek

V Sloveniji se program cepljenja proti človeškim papilomavirusom (HPV) za deklice v 6. razredu osnovne šole izvaja kot priporočeno (neobvezno) cepljenje od leta 2009/10. Cepljenje šestošolk in »zamuđnic« se plača iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. Vsi ostali prebivalci, ki ne sodijo v program cepljenja (ženske, dečki, moški), morajo zanj plačati sami. V letošnjem letu je Nacionalni inštitut za javno zdravje pripravil predlog širitve Nacionalnega programa cepljenja s cepljenjem dečkov proti okužbam s HPV, ki je bil maja 2019 poslan Razširjenim strokovnim kolegijem in Zdravstvenemu svetu. V Sloveniji se le polovica staršev odloči za cepljenje svojih hčera proti HPV. Kljub temu, da je precepljenost šestošolk le slabih 50%, pa podatki zbirke Zunajbolnišnične zdravstvene dejavnosti (ZUBSTAT) kažejo, da se v Sloveniji od leta 2013 manjša število diagnoz genitalnih bradavic ob prvem obisku na primarni ravni pri dekletih, starih 15-19 let. Cepiva proti HPV so varna, kar dokazujejo rezultati številnih raziskav in podatki iz programov cepljenja, ki potekajo v številnih državah po svetu. Po podatkih iz slovenskega Registra neželenih učinkov po cepljenju so zdravniki najpogosteje poročali o bolečini, oteklini, rdečini na mestu cepljenja, povišani telesni temperaturi, slabosti, glavobolu, utrujenosti in omedlevici. Vsi neželeni učinki so izzveneli v nekaj dneh brez posledic. V Sloveniji moramo povečati precepljenost deklic proti HPV, zato je pomembno, da vsi zdravstveni delavci spodbujajo cepljenje. Poleg tega bi bilo nujno izboljšati dostopnost cepljenja proti HPV za odrasle zamudnice in doseči, da bi bilo cepljenje proti HPV in tudi ostala cepljenja odraslih dostopna pri vseh izbranih zdravnikih.

**Ključne besede:** človeški papilomavirusi, HPV, cepljenje, Slovenija

### Uvod

Okužbe s človeškimi papiloma virusi (HPV) so najpogostejše spolno prenosljive okužbe in večina spolno aktivnih oseb se v svojem življenju okuži s HPV (1). V devetdesetih letih so rezultati epidemioloških raziskav, podprtih z molekularno tehnologijo, pokazali, da obstaja vzročna povezava med okužbami z nekaterimi HPV in nastankom raka materničnega vratu (RMV) (2). Danes je potrjeno, da okužbe s hudo ogrožajočimi HPV, med katere spadajo HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 in 59, povzročajo različne vrste rakov, med njimi RMV, rake anogenitalnega področja in ustnega dela žrela (3,4). Poleg tega pa malo ogrožajoča genotipa HPV 6 in 11 povzročata genitalne bradavice in sta povezana z nastankom ponavljajoče respiratorne papilomatoze (5). V Sloveniji za RMV letno zbolijo okoli 120 žensk, 40-50 pa jih zaradi te bolezni letno umre (6).

Razvoj cepiv, ki preprečujejo okužbe z najpogostejšimi genotipi HPV, se je začel pred več kot dvajsetimi leti (7,8). Prvo cepivo proti okužbi s HPV, ki je leta 2006 pridobilo dovoljenje za promet tako v ZDA kot

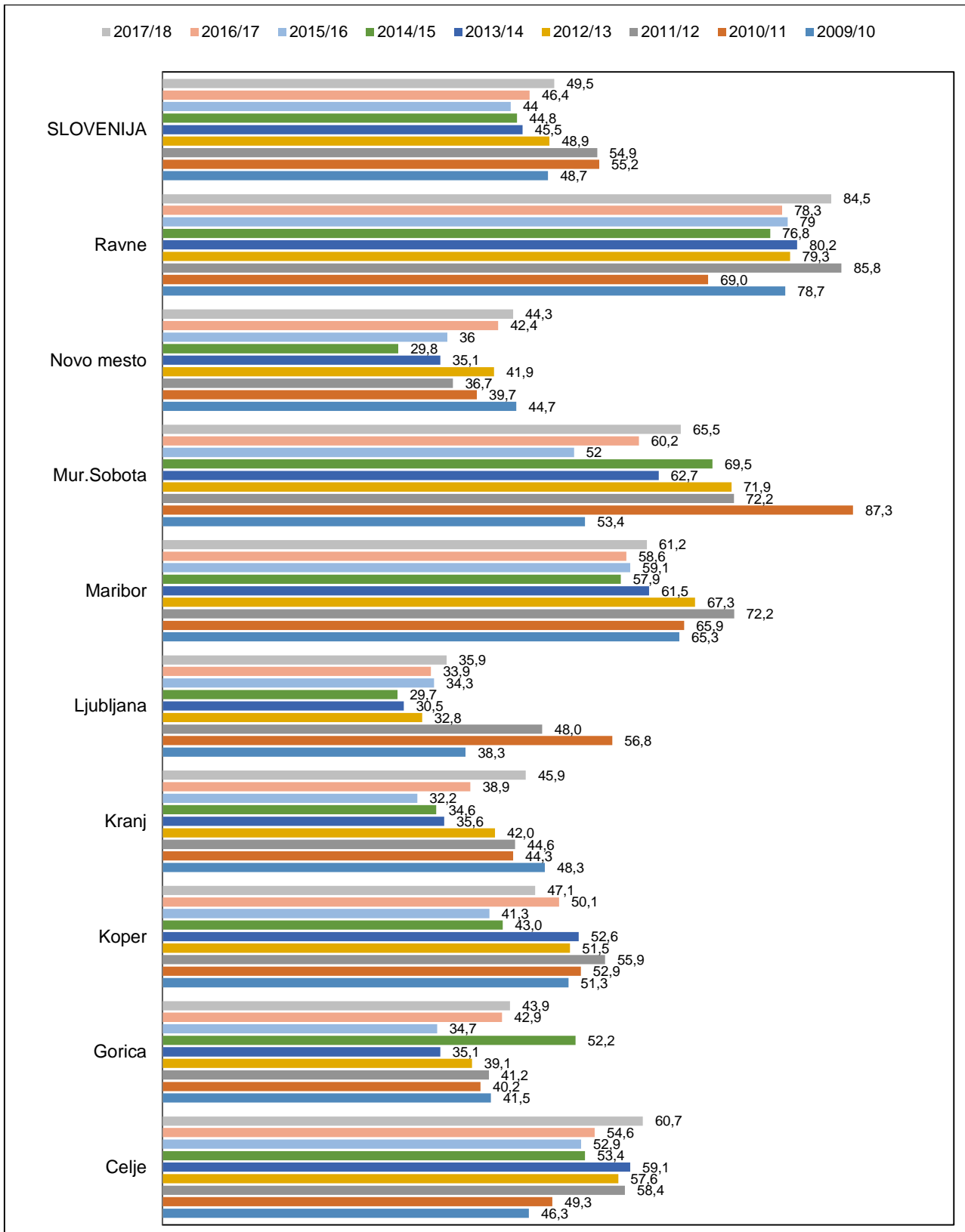
tudi v Evropi, je bilo 4-valentno cepivo, ki omogoča zaščito pred dvema najpogostejšima hudo ogrožajočima genotipoma 16 in 18, ki povzročata več kot 70 % RMV in dvema malo ogrožajočima genotipoma 6 in 11, ki povzročata okoli 90 % genitalnih bradavic (9). Konec leta 2006 je bilo 4-valentno cepivo proti HPV registrirano tudi v Sloveniji, leto za tem pa še 2-valentno cepivo. Od leta 2015 je v Evropi za splošno uporabo odobreno 9-valentno cepivo proti HPV, ki varuje proti okužbi s sedmimi hudo ogrožajočimi genotipi HPV, ki povzročajo okoli 90 % vsega RMV in dvema malo ogrožajočima genotipoma 6 in 11. V Sloveniji je 9-valentno cepivo na voljo od leta 2016 (10,11).

Cepljenje proti HPV je vključeno v nacionalne programe cepljenja v večini držav Evropske zveze (EU) in v 96 državah po svetu (12).

### Cepljenje proti HPV v Sloveniji

V Sloveniji se program cepljenja proti HPV za deklice v 6. razredu osnovne šole izvaja že 10 let. Cepljenje





**Slika 1.** Delež cepljenih šestošolk proti okužbam s HPV po zdravstvenih regijah, Slovenija, 2009/10 - 2017/18 (Vir: Cepljenje.net, NIJZ).

deklic proti HPV je bilo kot priporočeno (neobvezno) cepljenje uvedeno v program cepljenja v šolskem letu 2009/10. Sprva se je za izvajanje programa uporabljalo 4-valentno cepivo, trije odmerki po shemi 0, 2, 6 mesecev. Ker so izsledki kasnejših raziskav poka-

zali, da sta za zaščito pred izbranimi genotipi HPV pri tej starosti dovolj dva odmerka cepiva, prejeta s 6-mesečnim razmakom, so deklice od šolskega leta 2014/15 naprej cepljene z dvema odmerkoma cepiva (13). Za dekleta, stara 15 let in več, pa so za zaščito

še vedno potrebni trije odmerki po shemi 0, 2, 6 mesecev (14). S šolskim letom 2016/17 se je za cepljenje deklic proti HPV v 6. razredu osnovne šole pričelo uporabljati 9-valentno cepivo (13).

Dekleta, ki so obiskovala 6. razred v šolskem letu 2009/10 ali kasneje in še niso bila cepljena proti okužbam s HPV, se lahko cepijo tudi kasneje, kot "zamu-dnice" v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja. Deklice v 6. razredu osnovne šole in zamudnice cepijo šolski zdravniki oz. starejša dekleta zamudnice tudi študentski ali izbrani zdravniki. Vsi ostali prebivalci, ki ne sodijo v program cepljenja (ženske, dečki, moški), morajo zanj plačati sami (15).

V Sloveniji se le polovica staršev odloči za cepljenje svojih hčera proti HPV. Precepljenost deklic v 6. razredu osnovne šole proti okužbam s HPV je bila v Sloveniji v šolskem letu 2017/18 49,5 %, nekoliko večja kot v petih šolskih letih pred tem (slika 1). V času od začetka izvajanja programa cepljenja je bila precepljenost največja v šolskem letu 2010/11 (55,2 %) in najmanjša v šolskem letu 2015/16 (44,0 %). Precepljenost deklic proti HPV se zelo razlikuje med posameznimi zdravstvenimi regijami. Največja precepljenost je v koroški regiji; v šolskem letu 2017/18 je bila kar 84,5 %. Najmanjša precepljenost je bila v ljubljanski regiji, in je v šolskem letu 2017/18 znašala le 35,9 % (13,16).

Od evropskih držav je v 15 državah precepljenost večja kot v Sloveniji, v 8 državah pa manjša (17). Podobno precepljenost kot Slovenija imajo Švica (51,0 %), Nizozemska (53,0 %), Belgija (55,5 %) in Nemčija (42,5 %) (18). Več kot 70 % precepljenost dosegajo Madžarska, Islandija, Norveška, Portugalska, Španija, Švedska in Velika Britanija. Največja precepljenost proti HPV v Evropi je v Veliki Britaniji, kjer je proti HPV cepljenih več kot 80 % deklet (17,18).

### Uspešnost programa cepljenja proti HPV v Sloveniji

Po podatkih zbirke Zunajbolnišnične zdravstvene dejavnosti (ZUBSTAT) se v Sloveniji od leta 2013 manjša število diagnoz genitalnih bradavic ob prvem obisku na primarni ravni pri dekletih, starih 15-19 let. Število diagnoz genitalnih bradavic na 100.000 žensk se je v tej starostni skupini od leta 2013 do leta 2017 zmanjšalo za dve tretjini, medtem ko je v starostnih skupinah 30-39 let in 40-49 let opaziti večanje (slika 2) (19).

V državah z visoko precepljenostjo proti HPV opazajo, da se pri mladih ženskah manjša pojavnost ge-

nitalnih okužb s HPV, genitalnih bradavic in predrakavih sprememb materničnega vratu, pri mladih moških pa se manjša pogostost genitalnih okužb s HPV in genitalnih bradavic. Finski raziskovalci so lani predstavili tudi prve podatke o vplivu programa cepljenja proti HPV na pojavnost raka. Poročali so o zmanjšani pojavnosti s HPV povezanih rakov pri cepljenih ženskah v primerjavi z necepljenimi (20–25).

V Sloveniji nimamo vzpostavljenega rednega spremljanja okužb s HPV. Predvidevamo pa, da bomo v prihodnjih letih lahko opazovali prve učinke programa cepljenja na pojavnost predrakavih sprememb in RMV, saj je prva generacija deklet, ki je bila vključena v program cepljenja proti HPV, v letošnjem letu pričela vstopati v program ZORA.

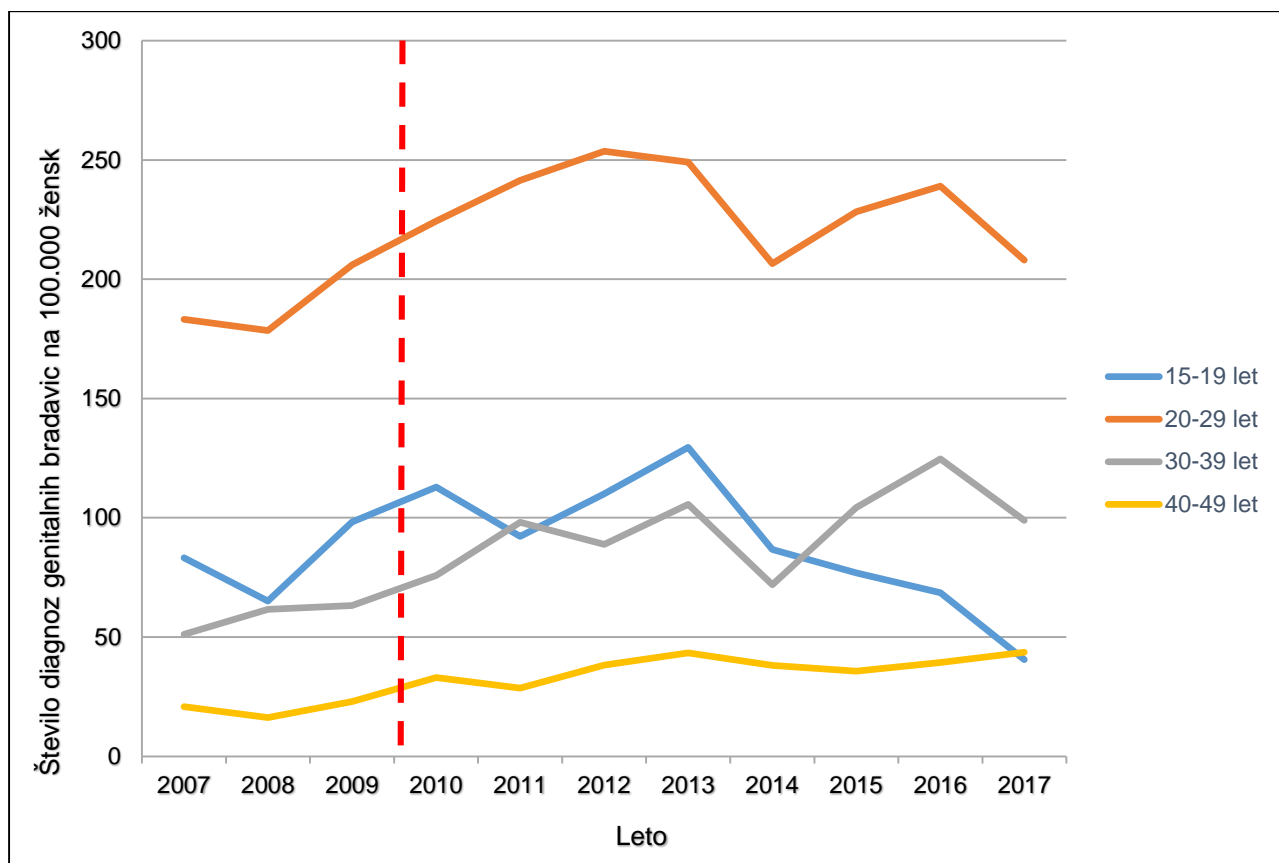
### Podatki o varnosti cepljenja proti HPV v Sloveniji

Cepiva proti HPV so varna, kar dokazujejo rezultati številnih raziskav ter podatki iz programov cepljenja, ki potekajo v številnih državah po svetu. Globalni svetovni odbor za varnost cepiv pri Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO) zaenkrat ni ugotovil nobenih varnostnih zadržkov za cepljenje proti HPV in zaključuje, da so cepiva proti okužbam s HPV izjemno varna (26).

V Sloveniji se podatki o neželenih učinkih po cepljenju zbirajo na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje v Registru neželenih učinkov po cepljenju, v katerega so dolžni poročati vsi zdravniki, ki ugotovijo neželene učinke v skladu s Pravilnikom o potrdilih, vodenju evidenc in zagotavljanju podatkov o cepljenju, neželenih učinkih po cepljenju in zdravstvenih napakah pri cepljenju (27). V obdobju 2009 do 2018 je bilo v Sloveniji razdeljenih več kot 140.000 odmerkov cepiva proti HPV. V tem obdobju smo v Register prejeli 177 prijav neželenih učinkov po cepljenju proti HPV. Zdravniki so najpogosteje poročali o bolečini, oteklini, rdečini na mestu cepljenja, povišani telesni temperaturi, slabosti, glavobolu, utrujenosti in omedlevici. Skoraj vsako leto so prijavljeni posamezni resni neželeni učinki, zaradi katerih so bila cepljena dekleta na kratkotrajnem opazovanju v bolnišnici. Resnih neželenih učinkov, kot so npr. anafilaktična reakcija, šok itd., pa do sedaj nismo zabeležili. Vsi neželeni učinki, vključno z resnimi, so izzveneli v nekaj dneh brez posledic (28).

### Cepljenje dečkov proti HPV v svetu in v Sloveniji

Okužba s HPV lahko pri moških povzroči raka anusa,



**Slika 2.** Število diagnoz genitalnih bradavic na 100.000 žensk, primarna raven, Slovenija, 2007-2017 (Vir: ZUBSTAT, NIJZ).

penisa, orofarinksa in genitalne bradavice. Kar 50 % raka penisa, skoraj 90 % raka anusa ter okoli 30 % raka orofarinksa z bazo jezika in tonzilami je povezana z okužbo z nevarnejšimi HPV, najpogosteje s HPV 16 (4). Po podatkih Mednarodne organizacije za raziskovanje raka (IARC) obstajajo zadostni dokazi o povezavi rakov anusa, penisa in orofarinksa z okužbo s HPV 16, omejeni dokazi o povezavi z okužbo s HPV 18 ter omejeni dokazi o povezavi raka anusa z okužbo s HPV 33 (29).

Glede na priporočila SZO je cepljenje proti HPV priporočeno predvsem za deklice, stare med 9-14 let, ki so glavna ciljna skupina za cepljenje. SZO priporoča cepljenje proti HPV tudi za ostale ciljne skupine (dekleta, stara 15 let in več ter dečke), vendar to ne sme vplivati na dobro izvajanje cepljenja pri primarni ciljni skupini (30). Evropski center za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC) navaja, da univerzalno cepljenje obeh spolov proti HPV zahteva več virov, vendar pa najverjetneje zagotavlja večji kolektivni učinek programa pri nižji precepljenosti ciljne populacije. Strategija cepljenja samo deklic ob trenutnih cenah cepiva je verjetno stroškovno učinkovitejša, vendar pa bodo lahko z univerzalno strategijo učinkoviteje zaščitene vse ogrožene skupine, vključno

zmoškimi, ki imajo spolne odnose z moškimi. Univerzalna strategija je tudi pravičnejša, saj obema spoloma omogoča enake možnosti za neposredno zaščito pred okužbami s HPV in njihovimi posledicami (31).

Za vključevanje cepljenja dečkov proti HPV v nacionalne programe cepljenja se odloča čedalje več evropskih držav. Cepljenje dečkov proti HPV je vključeno v nacionalne programe cepljenja v Avstriji, na Češkem, Hrvaškem, v nekaterih regijah Italije, Švici, Lihtenštajnu, Srbiji, od lanskega leta tudi v Nemčiji in na Norveškem. S septembrom 2019 pa so s cepljenjem dečkov proti HPV pričeli tudi v Veliki Britaniji, na Irskem, Danskem in v Luksemburgu. Deklice in dečke cepijo proti HPV tudi v Združenih državah Amerike, Kanadi, Avstraliji, Novi Zelandiji in še nekaterih drugih državah po svetu (17,31–35).

V Sloveniji si zdaj prizadevamo, da bi poleg deklic proti HPV cepili tudi dečke. Cepljenje proti HPV je enkrat za dečke od 9. leta in moške samoplačniško. NIJZ je pripravil predlog širitve Nacionalnega programa cepljenja s cepljenjem dečkov proti okužbam s HPV, ki je bil maja 2019 poslan Razširjenim strokovnim kolegijem in Zdravstvenemu svetu. Ko bo Zdrav

stveni svet predlog potrdil in Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije zagotovil finančna sredstva, bo tudi za dečke na voljo cepljenje proti HPV na stroške obveznega zdravstvenega zavarovanja, tako kot je sedaj pri deklicah.

### Zaključek in izzivi za prihodnost

Rak materničnega vratu kljub obstoječim presejalnim programom in cepljenju proti HPV v državah EU še vedno predstavlja veliko breme, saj vsako leto v EU zbolijo skoraj 34.000 žensk, več kot 13.000 pa jih umre za tem rakom (31). Rak materničnega vratu je eden redkih rakov, ki ga je mogoče preprečiti. Cepljenje proti HPV in presejanje sta tako učinkovita, da je SZO leta 2018 pozvala k eliminaciji RMV na globalni ravni. To je mogoče doseči le z visoko precepljenostjo proti HPV in učinkovitim presejalnim programom (36). Na voljo so izredno varna in učinkovita cepiva proti HPV (26). Nekatere novejšje raziskave nakazujejo, da za zaščito proti okužbam s HPV morda zadostuje že en sam odmerek cepiva, kar bi še povečalo dostopnost cepljenja proti HPV in bi lahko ugodno prispevalo k globalni eliminaciji raka materničnega vratu (37–39). Kanadski raziskovalci poročajo o dobrem imunskem odzivu in ugodnem varnostnem profilu pri cepljenju z mešano shemo cepljenja proti HPV, ki jo uporabljajo v programu cepljenja v Quebecu, kjer cepijo dečke in deklice z enim odmerkom 2-valentnega cepiva in enim odmerkom 9-valentnega cepiva (40). Rezultati omenjenih raziskav nakazujejo, da v prihodnje morda lahko pričakujemo spremembe glede cepilnih shem proti HPV.

Velik izziv v doseganju eliminacije RMV je odklonilen odnos nekaterih skupin prebivalstva do cepljenja. Izkušnje z Japonske, Danske in Irske kažejo, kako resne so posledice, ki jih imajo napačne informacije o cepljenju na precepljenost proti HPV (36). V Sloveniji moramo povečati precepljenost proti HPV, saj se po desetih letih odkar poteka program cepljenja proti HPV za cepljenje šestošolk še vedno odloča le polovica staršev. SZO državam priporoča, da vlagajo denar v promocijske kampanje, s katerimi bi staršem zagotovili dovolj pomembnih informacij o tem, kako varno je cepljenje proti HPV (36). Pomembno je, da vsi zdravstveni delavci spodbujajo cepljenje. Dokazano je, da starši kot viru informacij o cepljenju najbolj zaupajo zdravstvenim delavcem, kot sta zdravnik in medicinska sestra (41). Poleg tega bi bilo v Sloveniji nujno izboljšati dostopnost cepljenja proti HPV za odrasle zamudnice in doseči, da bi bilo cepljenje proti HPV in tudi ostala cepljenja odraslih dostopna pri vseh izbranih zdravnikih.

### Literatura:

1. Moscicki A-B, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012 Nov;30 Suppl 5:F24-33.
2. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* 2002 Apr;55(4):244–65.
3. International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, editors. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 B, biological agents: A review of human carcinogens. Lyon: IARC; 2012.
4. 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 Aug;141(4):664–70.
5. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J. Clin. Microbiol.* 1995 Aug;33(8):2058–63.
6. Ivanuš U, Florjančič M, Jerman T, Primic-Žakelj M. Pregled rezultatov in dela v državnem programu ZORA v letu 2017 in načrti za prihodnost. Zbornik predavanj: 8. izobraževalni dan programa ZORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018. p. 15–27.
7. de Oliveira CM, Fregnani JHTG, Villa LL. HPV Vaccine: Updates and Highlights. *Acta Cytol.* 2019;63(2):159–68.
8. Uršič-Vrščaj M, Poljak M, Matičič M, Kraigher A. Novosti in pregled precepljenosti proti okužbam s humanimi papilomskimi virusi v Sloveniji in v svetu. In: Beović B., Strle F, Tomažič J, eds: Infektološki simpozij 2012. Novosti v infektologiji. Preprečevanje okužb: imunoprofilaksa in kemoprofilaksa. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD; 2012. p. 100–6.
9. Lieblong BJ, Montgomery BEE, Su LJ, Nakagawa M. Natural history of human papillomavirus and vaccinations in men: A literature review. *Health Sci Rep*. 2019 May;2(5):e118.
10. Poljak M, Maver Vodičar P, Šterbenc A. Cepljenje proti HPV: sodobni dokazi iz raziskav in prakse. Zbornik predavanj, 8.izobraževalni dan programa ZORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana;
11. NIJZ. Najpogostejša vprašanja in odgovori o okužbi s HPV, raku materničnega vratu in cepljenju proti HPV. [cited 2019 Sep 19]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/najpogostejsa-vprasanja-in-odgovori-o-okuzbi-s-hpv-raku-maternicnega-vratu-in-cepljenju-proti-hpv-1>
12. World Health Organization. Vaccine in National Immunization Programme Update. 2019 [cited 2019 Sep 25]. Available from: [www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx)

13. NIJZ. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2017. Ljubljana: NIJZ; 2019 [cited 2019 Sep 26]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih>
14. NIJZ. Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2019. Ljubljana: NIJZ; 2019 [cited 2019 Sep 26]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/program-cepljenja-in-zascite-z-zdravili-2019>
15. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2019. Ur. l. RS, št. 26/2019. 2019 [cited 2019 Sep 26]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/program-cepljenja-in-zascite-z-zdravili-2019>
16. NIJZ. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2013. Ljubljana: NIJZ; 2015 [cited 2019 Sep 26]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih>
17. Nguyen-Huu NH, Thilly N, Derrough T, Sdon E, Claudot F, Pulcini C, et al. Human papillomavirus vaccination coverage and policies across 31 EU/EEA countries. 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Madrid: ECCMID; 2018 [cited 2019 Sep 26]. Available from: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEWj2k9Hmpe7kAhVBZIAKHUDNCSEQFjABegQIBBAC&url=https%3A%2F%2Fwww.escmid.org%2Fescmid\\_publications%2Fescmid\\_elibrary%2Fmaterial%2F%3Fmid%3D63721&usg=AOvVaw3YT\\_LvEIQuvOtrOikliMYC](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEWj2k9Hmpe7kAhVBZIAKHUDNCSEQFjABegQIBBAC&url=https%3A%2F%2Fwww.escmid.org%2Fescmid_publications%2Fescmid_elibrary%2Fmaterial%2F%3Fmid%3D63721&usg=AOvVaw3YT_LvEIQuvOtrOikliMYC)
18. Sheikh S, Biundo E, Courcier S, Damm O, Launay O, Maes E, et al. A report on the status of vaccination in Europe. *Vaccine*. 2018 09;36(33):4979–92.
19. NIJZ. Podatki iz zbirke Znajbolnišnična zdravstvena dejavnost (ZUBSTAT). [cited 2019 Sep 26]. Available from: [https://podatki.nijz.si/pxweb/sl/NIJZ%20podatkovni%20portal/?px\\_language=sl&px\\_db=NIJZ%20podatkovni%20portal&rxid=a2d44d23-f94f-4a34-be2d-cdde207ec417](https://podatki.nijz.si/pxweb/sl/NIJZ%20podatkovni%20portal/?px_language=sl&px_db=NIJZ%20podatkovni%20portal&rxid=a2d44d23-f94f-4a34-be2d-cdde207ec417)
20. 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 23;217(10):1590–600.
21. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TRH, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013 Apr 18;346:f2032.
22. Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*. 2018;23(41).
23. 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 15;142(10):2186–7.
24. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019 Apr 3;365:l1161.
25. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia--nationwide follow-up of young Danish women. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014 Mar;106(3):djt460.
26. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS). Safety update of HPV vaccines. WHO; 2017 [cited 2019 Sep 26]. Available from: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/June\\_2017/en/](https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/)
27. Pravilnik o potrdilih, vodenju evidenc in zagotavljanju podatkov o cepljenju, neželenih učinkih po cepljenju in zdravstvenih napakah pri cepljenju. Ur. l. RS, št. 24/17. 2017 [cited 2019 Sep 26]. Available from: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV12986>
28. NIJZ. Neželeni učinki pridruženi cepljenju 2009 - 2018. [cited 2019 Sep 26]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/spremljanje-nezelenih-ucinkov>
29. IARC. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 123. IARC; 2018 [cited 2019 Sep 27]. Available from: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/Table4.pdf>
30. World Health Organization. Electronic address: [sageexecsec@who.int](mailto:sageexecsec@who.int). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine*. 2017 13;35(43):5753–5.
31. ECDC. Public consultation on draft guidance for introduction of HPV vaccines in EU countries: focus on 9-valent HPV vaccine and vaccination of boys and people living with HIV. Stockholm: ECDC; 2019.
32. ECDC. Vaccine schedules in all countries of the European Union. [cited 2019 Sep 27]. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>
33. Takla A, Wiese-Posselt M, Harder T, Meerpohl J, Röbl-Mathieu M, Terhardt M, et al. Background paper for the recommendation of HPV vaccination for boys in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*.
34. HPV vaccination programme. Documents relating to the universal human papillomavirus (HPV) vaccination programme for girls and boys. [cited 2019 Sep 27]. Available from: <https://www.gov.uk/government/collections/hpv-vaccination-programme>
35. Norwegian Institute of Public Health. Vaccine against HPV (human papilloma virus). [cited 2019 Sep 27]. Available from: <https://www.fhi.no/en/id/vaccines/childhood-immunisation-programme/vaccines-in-CIP/vaccine-against-hpv-human-papillomavirus/>
36. Canfell K. Towards the global elimination of cervical cancer. *Papillomavirus Res.* 2019 Jun 6;8:100170.

37. Kreimer AR, Herrero R, Sampson JN, Porras C, Lowy DR, Schiller JT, et al. Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine-Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. *Vaccine*. 2018 06;36(32 Pt A):4774–82.
38. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmey 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 06;36(32 Pt A):4783–91.
39. Brotherton JM, Budd A, Rompotis C, Bartlett N, Malloy MJ, Andersen RL, et al. Is one dose of human papillomavirus vaccine as effective as three?: A national cohort analysis. *Papillomavirus Res*. 2019 Jul 15;8:100177.
40. Gilca V, Sauvageau C, Panicker G, De Serres G, Ouakki M, Unger ER. Immunogenicity and safety of a mixed vaccination schedule with one dose of nonavalent and one dose of bivalent HPV vaccine versus two doses of nonavalent vaccine - A randomized clinical trial. *Vaccine*. 2018 12;36(46):7017–24.
41. Kraigher A, editor. Cepljenje: Stališča in odnos ključnih javnosti do cepljenja v Sloveniji. Ljubljana: NIJZ; 2018. Available from: <http://www.nijz.si/sl/publikacije/cepljenje-staliska-in-odnos-kljucnih-javnosti-do-cepljenja-v-sloveniji>

## Visoka precepljenost proti HPV v koroški regiji: primer dobre prakse

Neda Hudopisk<sup>1</sup>, Miroslava Cajnkar Kac<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Območna enota Ravne na Koroškem, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Ob Suhi 5b, Ravne na Koroškem

<sup>2</sup>MC KAC dispanzer za otroke in mladostnike Slovenj Gradec, Partizanska pot 16, Slovenj Gradec

### Povzetek

Cepljenje proti okužbam s človeškimi papilomavirusi (HPV) je bilo v Program cepljenja in zaščite z zdravili vključeno v šolskem letu 2009/2010. To je bilo prvo neobvezno brezplačno cepljenje za šolarje v Sloveniji. Vključevalo je deklice, ki so v tem šolskem letu obiskovale šesti razred. Delež cepljenih deklic v Sloveniji je vsa ta leta dosegal samo okoli 50 odstotkov.

Koroška že od začetka izstopa iz povprečja, saj dosegamo 80 in več odstotno precepljenost deklic. Od šolskega leta 2016/2017 se s sredstvi posameznih občin lahko cepijo tudi dečki. V zadnjem šolskem letu je bilo v lokalnih skupnostih na Koroškem, ki finančno podpirajo cepljenje dečkov cepljenih skoraj 70 % dečkov.

Dobre rezultate dosegamo z izjemno angažiranostjo zdravstvenih timov, s strokovnimi, a razumljivimi predstavitvami pomena cepljenja proti HPV in s pozitivnim pristopom do cepljenja ter z vzpostavljanjem zaupanja med izvajalci cepljenja, otroci in starši.

**Ključne besede:** človeški papilomavirusi (HPV), 10 let cepljenja, Koroška regija, deklice, dečki, starši

### Uvod

Leta 1974 je profesor Harald zur Hausen v bioptičnih vzorcih rakastih sprememb na materničnem vratu in genitalnih bradavic odkril DNA virusov HPV in ugotovil, da sta pri nastanku raka na materničnem vratu v 70 % udeležena tipa 16 in 18, pri nastanku genitalnih bradavic pa v 90 % tipa 6 in 11. Za svoja odkritja je leta 2008 dobil Nobelovo nagrado (1). Rak materničnega vratu je pri ženskah, starih 15-44 let, po pogostosti na drugem mestu med vsemi rakavimi boleznimi. Rezultati zur Hausnovih raziskav so ponudili možnost za razvoj cepiva, ki bo ženske zaščitil pred to boleznijo (2).

O novem cepivu proti HPV za deklice in dečke je Pierre van Damme, profesor z Univerze v Antwerpnu in predstojnik Inštituta za cepiva in infektivne bolezni, govoril že na 13. kongresu Združenja za šolsko in visokošolsko medicino (European Union for School and University Health and Medicine, EUSUHM) v Dubrovniku leta 2005. Septembra 2006 je Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency, EMA) odobrila štirivalentno, leto kasneje pa še dvovalentno cepivo proti (HPV) (3,4).

Najboljši imunski odgovor na cepljenje se pri deklicah

razvije v starosti devet do dvanajst let. Pomembno je tudi, da še niso imele spolnih stikov in s tem možnosti okužbe s katerim od nevarnejših tipov HPV (5).

### Vrste cepiv

Leta 2006 je bilo v Evropi registrirano štirivalentno cepivo z genotipi 6, 11, 16, 18 za preprečevanje predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu, raka v predelu zunanjega spolovila, bradavic v predelu spolovil za deklice in ženske med devetim in šestindvajsetim letom starosti. Potrebne so bile tri doze cepiva v razmaku 0, 2, 6 mesecev.

Leta 2014 so se indikacije za to cepivo razširile in sicer za deklice in dečke od devetega leta starosti. Cepivo je bilo namenjeno preprečevanju predrakavih sprememb materničnega vratu, zunanjega spolovila, nožnice in zadnjika; rakavih sprememb materničnega vratu in zadnjika povzročenih s HPV 16 in 18 ter za preprečevanje bradavic v predelu spolovil, povzročenih s HPV 6 in 11. Spremenila se je tudi shema cepljenja: do štirinajstega leta starosti sta bila priporočena dva odmerka (0, 6), pri starejših od štirinajst let pa trije (0, 2, 6) (3).

Leta 2007 je bilo registrirano dvovalentno cepivo za

preprečevanje hudih predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu, namenjeno deklicam in ženskam med desetim in petindvajsetim letom starosti. Potrebne so bile tri doze cepiva (0, 2, 6 mesecev). Širitev indikacij je sledila leta 2014 in je zajela še raka nožnice in zunanega spolovila. Priporočili so tudi cepljenje dečkov. Do zaključnega štirinajstega leta starosti zadostujeta dva odmerka, pozneje so potrebni trije (4).

Leta 2015 je bilo v Evropi registrirano devetvalentno cepivo proti HPV, z genotipi 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 za preprečevanje predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu, nožnice, zunanjega spolovila, zadnjika in bradavic na spolovilih. Cepivo nudi več kot 90-odstotno zaščito pred rakom materničnega vratu. Potrebni so bili trije odmerki (6). Od aprila 2016 je shema cepljenja naslednja: od devetega do štirinajstega leta starosti sta potrebna dva odmerka (0, 6), po petnajstem letu starosti pa trije odmerki cepiva (0, 2, 6) (7, 8).

Za štirivalentno cepivo je Evropska agencija za zdravila (EMA) izdala dovoljenje leta 2006. Pri nas je bilo na voljo od decembra 2006 do leta 2018. Za dvovalentno cepivo je EMA izdala dovoljenje leta 2007. Od takrat je na voljo tudi pri nas. Za devetvalentno cepivo je EMA izdala dovoljenje junija 2015. V Sloveniji je na voljo od druge polovice leta 2016. Trenutno sta v Sloveniji na voljo dvovalentno in devetvalentno cepivo.

Od šolskega leta 2016/2017 se v Sloveniji v programu cepljenja šestošolk uporablja devetvalentno cepivo.

### **Priporočila za cepljenje in aktivnosti, povezane s cepljenjem v Sloveniji**

V skladu z Zakonom o nalezljivih boleznih minister za zdravje vsako leto v Uradnem listu objavi Pravilnik o določitvi Programa cepljenja in zaščite z zdravili, na podlagi katerega Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) pripravi predlog letnega programa cepljenja in zaščite z zdravili in objavi Navodila za izvajanje cepljenja in zaščite z zdravili.

Po programu cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2019 se cepljenje proti okužbam s humanimi papilomavirusi (HPV) izvaja ob sistematičnem pregledu pri deklicah, ki v šolskem letu 2019/2020 obiskujejo 6. razred osnovne šole.

Brezplačno se lahko cepijo tudi dekleta, ki so obiskovala 6. razred v šolskem letu 2009/2010 ali

kasneje in še niso bile cepljene (zamudnice); te imajo pravico do brezplačnega cepljenja do dopolnjenega šestindvajsetega leta starosti.

Število odmerkov cepiva je odvisno od starosti ob začetku cepljenja. Za mlajše od petnajst let, oz. štirinajst let (glede na cepivo) sta dovolj dva odmerka s presledkom najmanj šest mesecev, za starejše so potrebni trije odmerki po shemi 0, 2, 6 (7, 8).

Za deklice do njihovega štirinajstega leta starosti podpišejo privolitev za cepljenje starši. Prva leta so izjavo podpisali samo, če so se s cepljenjem strinjali, od šolskega leta 2015/2016 morajo starši izjavo podpisati tudi, če izjavijo, da se s cepljenjem ne strinjajo. Izjava se vloži v zdravstveni karton deklice. Od petnajstega leta starosti naprej se dekleta lahko za cepljenje odločajo same.

Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) pripravlja in objavlja gradiva za izobraževanje zdravstvenih timov in staršev. NIJZ tudi spremlja in analizira precepljenost proti HPV ter spremlja prijave neželenih učinkov po cepljenju. Največje zasluge za uvedbo cepljenja v Sloveniji imata že pokojna profesorica doktorica Marjetka Uršič Vrščaj, ginekologinja z Onkološkega inštituta Ljubljana in profesor doktor Mario Poljak z Inštituta za mikrobiologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Sekcija za šolsko, študentsko in adolescentno medicino vsako leto v septembru organizira strokovno srečanje, kjer se udeleženci seznanijo z vsemi novostmi in zanimivostmi povezanimi s HPV-cepivi in cepljenjem.

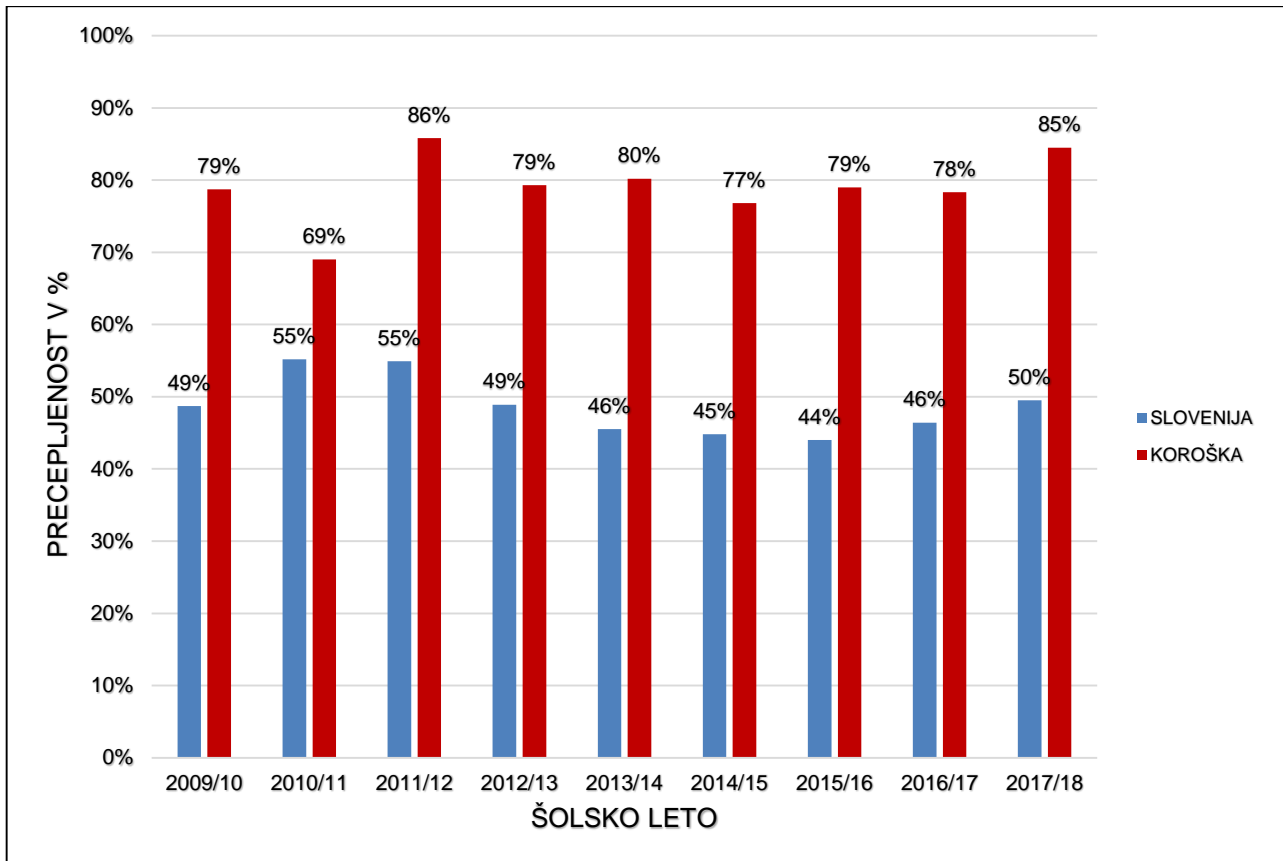
### **Deset let cepljenja v koroški regiji in rezultati**

Koroška že od začetka izstopa iz povprečja, saj dosegamo 80 in več odstotno precepljenost proti HPV, kar je veliko nad slovenskim povprečjem (Slika 1).

V letu 2006 je Zavod za zdravstveno varstvo Ravne na Koroškem pričel intenzivno motivirati župane in kasneje občinske svete lokalnih skupnosti za to, da bi financirali cepljenja koroških deklic. Cepili smo v štirih lokalnih skupnostih (Mežica, Prevalje, Ravne na Koroškem in Radlje).

Vzporedno smo pričeli z osveščanjem in informiranjem staršev na roditeljskih sestankih. Ker je bilo cepivo relativno novo, so se pojavila različna ugibanja in negativna propaganda medijev.





Slika 1. Precepljenost proti HPV (%) na Koroškem in v Sloveniji; šolska leta 2009/10 do 2017/18.

Neposredni pristop do staršev je bil zelo učinkovit in pravilen, na trenutke tudi naporen zaradi nasprotnikov cepljenja, ki so odklanjali strokovna dejstva.

Predavanja za starše, ki jih ves čas izvajamo, so ključna. V lokalni skupnosti Dravograd, ki te možnosti ni izkoristila in predavanj ni bilo, ker je bila šola odklonilna za tovrstno informiranje, je bilo cepljenih deklic veliko manj kot v ostalih občinah naše regije. V šolskem letu 2018/2019 se je informiranost tudi v tej lokalni skupnosti vzpostavila, tako da se je število cepljenih deklic povečalo in že presega 70 (Sliki 2 in 3).

Če starši nimajo možnosti strokovnega predavanja ali možnosti pogovorov z zdravniki, ki cepijo, uporabljajo predvsem informacije z interneta, ki pa niso nujno pravilne.

V šolskem letu 2010/2011 je kolegica šolska zdravnica v Idriji sestavila vprašalnik za starše šestošolk. V šolskem letu 2011/2012 so pri izpolnjevanju vprašalnika sodelovali tudi starši otrok, ki so obiskovali šesti razred v šolah MO Slovenj Gradec, občine Mislinja in Postojna. Spraševali smo jih, ali je predavanje izpolnilo njihova pričakovanja, ali se jim je zdelo koristno, kje so še poiskali informacije o cepivu in kateri dvomi so se jim porajali

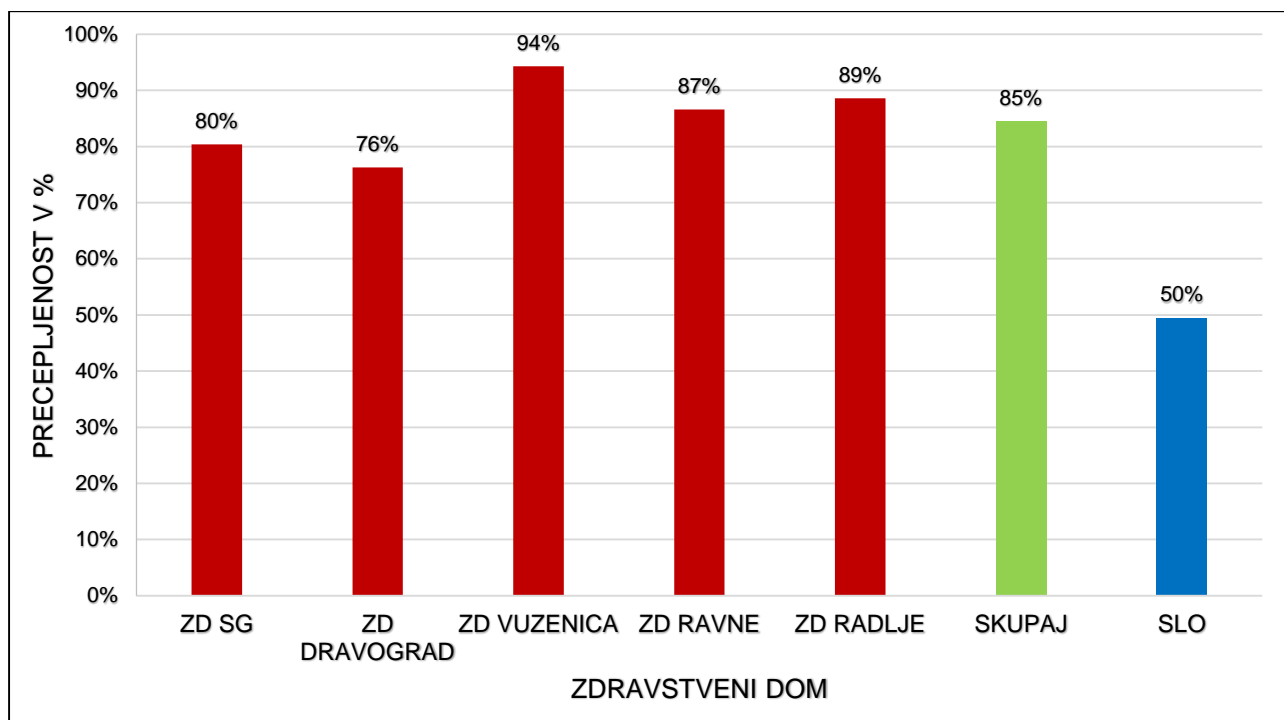
ob odločitvi, ali cepiti svojo hčer ali ne. Večina staršev je bila mnenja, da je bilo predavanje potrebno in da jim je pomagalo pri odločitvi. Mnogi so poiskali informacije tudi na spletu, precej jih je za mnenje vprašalo svojega osebnega zdravnika, nekateri tudi ginekologa. Največ dvomov so imeli zaradi sorazmerno novega cepiva in s tem povezane bojzani glede njegove učinkovitosti in kasnejših neželenih učinkov. Zelo redki starši pa so imeli pomisleke zaradi starosti deklet, češ da so premlade za cepljenje (9).

Vsa leta o pomenu cepljenja proti HPV obveščamo starše in ostalo populacijo tudi preko lokalnih medijev. V okviru Koroškega zdravniškega društva smo pripravili predavanje za kolege zdravnike drugih specialnosti. V letošnjem januarju smo naše izkušnje predstavili na novinarski konferenci programa ZORA ob Tednu boja proti raku materničnega vratu.

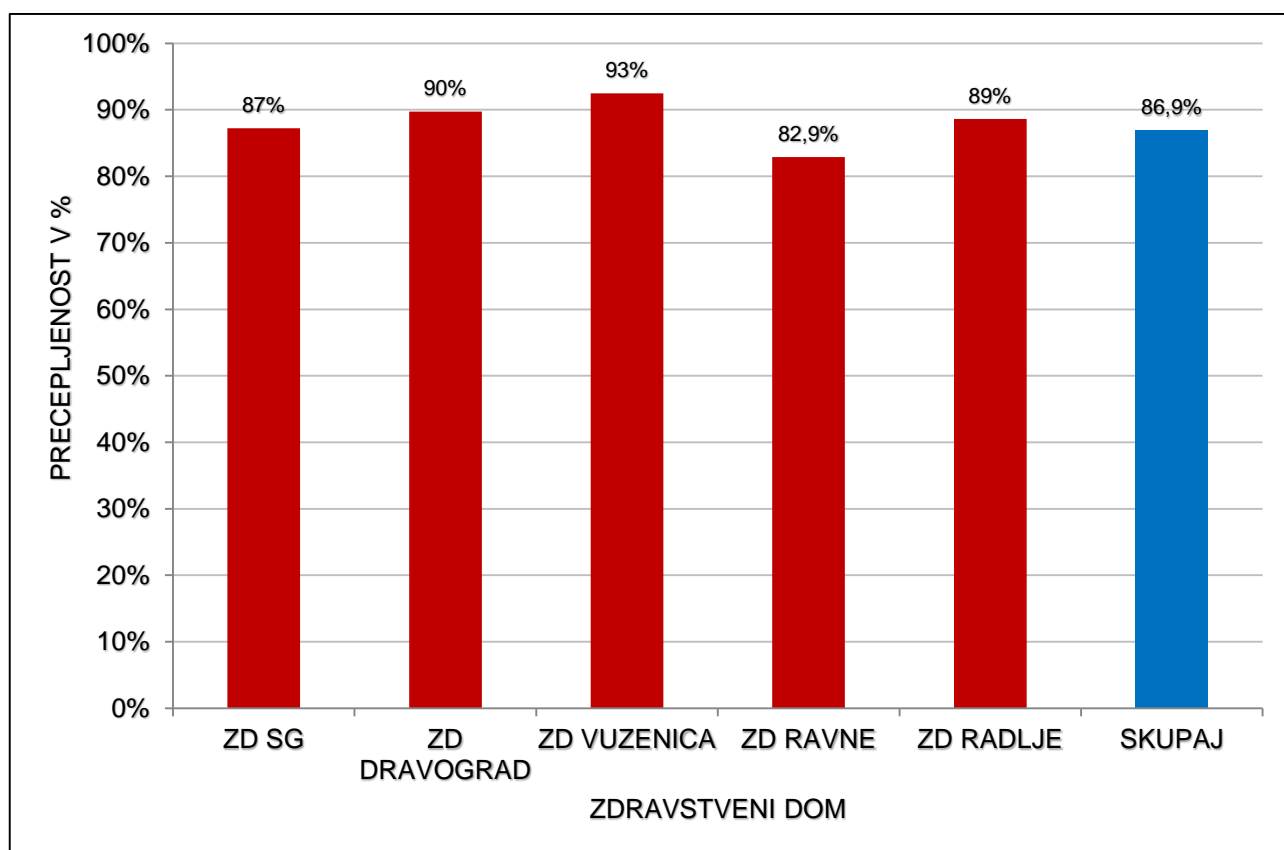
Posebej pomembno je, da so informacije, ki so podane iz več virov enake, strokovne in razumljive. Tudi nevladne organizacije (Koroško društvo za boj proti raku) o pomenu cepljenja informira preko svojih kanalov.

#### Cepljenje dečkov na Koroškem

Cepljenje proti HPV je v Sloveniji za dečke za enkrat



Slika 2. Precepljenost proti HPV po zdravstvenih domovih, Koroška 2017/18.



Slika 3. Precepljenost proti HPV po zdravstvenih domovih, Koroška 2018/19.

samoplačniško. NIJZ je letos na Zdravstveni svet naslovil predlog širitve programa cepljenja z vključitvijo cepljenja proti HPV tudi za dečke. Ko bo Zdravstveni svet predlog potrdil in bo Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) zagotovil finančna sredstva, bo tudi za dečke, tako kot za deklice, na

voljo cepljenje proti HPV, plačano iz obveznega zdravstvenega zavarovanja.

V MO Slovenj Gradec in Občini Mislinja smo že v šolskem letu 2016/2017 za financiranje cepiva za dečke zaprosili župane, ki so predlog takoj uresničili.

Starši so se odzvali z velikim številom privolitev za cepljenje, ki se še povečuje. V šolskem letu 2018/2019 je bilo cepljenih skoraj 70 % dečkov.

Cepljenje dečkov, ki ga plačajo občine, poteka tudi v Vuzenici in v Ribnici na Pohorju, tudi tu je odziv zelo velik.

Specialisti šolske medicine in pediatrije, ki delamo na področju zdravstvenega varstva šolarjev, si prizadevamo, da bi bilo število cepljenih dečkov še večje. Predvsem pa si želimo, da bi se tudi v naši državi upoštevala priporočila Evropskega parlamenta iz leta 2018, da je potrebno čim prej omogočiti cepljenje dečkom vseh članic Evropske zveze. Le cepljenje obeh spolov proti okužbam s HPV bo v veliki meri prispevalo k zmanjšanju bolezni, ki jih te okužbe povzročajo.

### Zaključek

V Sloveniji je večina cepljenj obveznih. Cepljenje deklic proti okužbam s HPV je bilo prvo prostovoljno brezplačno cepljenje za šolarje. Cepivo je v Sloveniji na voljo od leta 2006, v program cepljenja pa je bilo uvedeno v šolskem letu 2009/2010. Število cepljenih deklic v Sloveniji je v povprečju že vsa leta samo okoli 50 %. Koroška regija pri tem vsa leta pozitivno izstopa, saj dosegamo več kot 80 odstotno precepljenost deklic. Od šolskega leta 2016/2017 pa ponekod s finančno podporo občin cepimo tudi dečke – tudi pri njih dosegamo zavidljive rezultate, v zadnjem šolskem letu je bilo cepljenih skoraj 70 % dečkov. Tako precepljenost dosegamo z izjemno angažiranostjo zdravstvenih timov, ki cepijo, in s pozitivnim pristopom do otrok in staršev. Pomembne so strokovne in razumljive predstavitve pomena cepljenja proti HPV na različne načine in vzpostavljanje velikega zaupanja med izvajalci cepljenja ter deklicami in dečki, skupaj z njihovimi starši in celotno lokalno skupnostjo.

### Literatura

1. The 2008 Nobel Prize in Physiology or Medicine - Advanced Information. Nobelprize.org. Pridobljeno s spletne strani 2.10.2019: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/hausen/facts/>
2. ECDC. Human papillomavirus. Pridobljeno s spletne strani 2.10.2019: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/human\\_papillomavirus\\_infection/Pages/index.aspx?preview=yes&pdf=yes#sthash.xNnbDrLx.dpuf](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/human_papillomavirus_infection/Pages/index.aspx?preview=yes&pdf=yes#sthash.xNnbDrLx.dpuf)

3. European Medicines Agency - European public assessment reports - Silgard. Pridobljeno s spletne strani 2.10.2019: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000732/human\\_med\\_001052.jsp&murl=menus/medicines/medicine\\_s.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000732/human_med_001052.jsp&murl=menus/medicines/medicine_s.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)
4. European Medicines Agency - European public assessment reports - Cervarix . Pridobljeno s spletne strani 2.10.2019: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000721/human\\_med\\_000694.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000721/human_med_000694.jsp&mid=WC0b01ac058001d125)
5. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M. Human papillomavirus vaccination. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2014; RR63 (5): 1–36. [SEP]
6. European Medicines Agency - European public assessment report- Gardasil9. Pridobljeno s spletne strani 2.10.2019: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9>
7. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2019. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Pridobljeno s spletne strani 2.10.2019: [https://www.uradni-list.si/\\_pdf/2019/Ur/u2019026.pdf](https://www.uradni-list.si/_pdf/2019/Ur/u2019026.pdf)
8. Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2019. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Pridobljeno 2.10.2019 s spletne strani: [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/navodila\\_za\\_izvajanje\\_ip\\_2019.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/navodila_za_izvajanje_ip_2019.pdf)
9. Troha M, Schweiger Nemanič J, Cajnkar Kac M, Mugoša J. Cepljenje proti HPV slovenske izkušnje. Derčevi dnevi 2016.

## Cepljenje proti HPV na primarni ravni: primer dobre prakse v zdravstvenem domu za študente

Barbara Pregl

ZD za študente Univerze v Ljubljani, Aškerčeva 4, Ljubljana

### Povzetek

Zdravstveni dom za študente Univerze v Ljubljani je namenjen zdravstvenemu varstvu študentov. Da bi povečali precepljenost proti HPV med študenti, smo organizirali več cepilnih dni. Na dobro organiziran cepilni dan je odziv (tako zamudnic kot samoplačnikov) dober, zato bomo cepilne dni organizirali tudi v prihodnje.

**Ključne besede:** cepljenje proti HPV, študenti, zamudnice, samoplačniki, cepilni dan

### Uvod

Zdravstveni dom (ZD) za študente Univerze v Ljubljani je namenjen zdravstvenemu varstvu študentov. Naša ključna dejavnost je preventiva, kamor spada tudi cepljenje proti HPV. V našem ZD se lahko cepijo vse študentke in študenti ne glede na izbiro izbranega osebnega zdravnika. S cepljenjem proti HPV smo začeli leta 2014, ko sta se (samoplačniško) cepili 2 študentki. Število cepljenih se je iz leta v leto počasi povečevalo. Leta 2018 smo začeli cepiti tudi »zamudnice«, v tem letu se je število cepljenih v našem ZD povečalo na 176.

### Cepilni dnevi v ZD za študente

Ker je precepljenost proti HPV med slovenskimi študentkami in študenti slaba in ker so okužbe s HPV najpogostejše spolno prenosljive okužbe, ki lahko vodijo celo v nastanek raka, smo organizirali več cepilnih dni, ko smo cepili proti HPV.

Za cepljenje smo poskušali motivirati čim več študentk (zamudnic in samoplačnic) in študentov na več načinov:

- Na naši spletni strani smo objavili obvestilo o cepilnem dnevu in članke o HPV okužbah in cepljenju, ki sta jih napisali naša ginekologinja in družinska zdravnica.
- Odprli smo nov elektronski naslov: [cepljenje@zdstudenti.si](mailto:cepljenje@zdstudenti.si) za vsa vprašanja, informacije in dvome o cepljenju proti HPV. Na vsa sporočila smo sproti odgovarjali.
- Obesili smo plakate z informacijami o HPV okužbah, cepljenju in cepilnem dnevu po našem

ZD in po študentskih domovih.

- Naredili smo letak z informacijami o HPV in cepljenju. Letake smo delili med študente in jih razstavili po našem ZD.
- Pripravili smo cepilni kartonček za vpisovanje datumov cepljenja proti HPV.
- Sodelovali smo s poljudnostrokovnimi revijami (Moje zdravje, ABC zdravja, Jana,...) pri objavah člankov o HPV.
- Aktivno smo se udeležili novinarske konference z okroglo mizo na temo HPV in pomembnosti cepljenja maja 2019 v Ljubljani in septembra 2019 v Mariboru.
- Sodelovali smo s projektom Virus Društva študentov medicine Slovenije pri pripravi prispevkov na temo cepljenja proti HPV. Organizirali smo tudi cepljenje za 30 članov projekta Virus, ki še niso bili cepljeni proti HPV.
- Sodelovali smo z agencijo Internavi, ki je za podjetje Merck Sharp & Dohme (MSD) zasnovala komunikacijsko platformo, ki ozavešča o nevarnostih virusa HPV.
- Pred vsakim cepilnim dnevom smo različnim študentskim organizacijam in medijem poslali e-pošto z obvestilom o cepilnem dnevu in z dodatnimi informacijami o HPV.

Cepilni dan je v našem ZD potekal od 10. do 16. ure. Pri tem smo tesno sodelovale medicinske sestre in zdravnice. Dve medicinski sestri sta študente sprejemali, uredili administracijo, nato je sledil pregled pri zdravnici, na koncu je študente medicinska sestra cepila z 9-valetnim cepivom.

Do sedaj smo organizirali 3 cepilne dneve. Cepivo je

prejelo 118, 167 in 100 študentov, skupaj 385. Večinoma cepljenih je bilo deklet ( 92 %), nekaj tudi fantov (8 %). Največ se za cepljenje odločajo zamudnice (dekleta, rojena leta 1998 in kasneje), ker je za njih cepljenje brezplačno. Vendar se za cepljenje odloča vedno več starejših deklet in fantov, za katere je cepljenje samoplačniško (okrog 70 evrov za en odmerek), saj se zaradi promocije cepljenja začenjajo zavedati, kako pomembno je. Na vseh treh cepilnih dnevih skupaj so samoplačniki predstavljali 43,4 % cepljenih študentov.

### Zaključek

Leta 2018 smo v našem ZD proti HPV cepili 176

študentk in študentov. V letu 2019, v katerem smo organizirali cepilne dneve, se je do 5. oktobra cepilo 775 študentk in študentov. Od kar v našem ZD ponujamo cepljenje proti HPV, smo z vsemi tremi odmerki cepiva cepili 612 študentk in študentov in tako dokončali shemo cepljenja.

Z dobro organiziranimi cepilnimi dnevi in možnostjo cepljenja vsak petek dopoldan v našem ZD študentkam in študentom omogočamo odlično priložnost, da se udeležijo cepljenja proti HPV in se tako učinkovito zaščitijo proti HPV. Tokrat je odločitev o cepljenju njihova! Na tak način prispevamo k boljši precepljenosti slovenskih študentk in študentov proti HPV.

**Tabela 1:** Število cepljenih študentk in študentov proti HPV na cepilne dneve v ZD za študente.

CEPILNI DAN (datum)	DEKLETA						SKUPAJ DEKLETA	FANTJE			SKUPAJ FANTJE	SKUPAJ
	zamudnice			samoplačnice				1.D	2.D	3.D		
	1.D	2.D	3.D	1.D	2.D	3.D						
20.02.2019	59	1	0	33	11	1	105	5	8	0	13	118
17.04.2019	58	46	0	36	20	0	160	3	4	0	7	167
02.10.2019	18	5	31	25	2	9	90	6	1	3	10	100
SKUPAJ	218 (61,4 %)			137 (38,6%)			355	30 (100%)			30	385

**Tabela 2:** Število cepljenih študentov proti HPV v ZD za študente od leta 2014 do leta 2019.

LETO	2014	2015	2016	2017	2018, 2019 (do 5.10.)		SKUPAJ
ŠT. CEPLJENIH	2	27	66	89	176	775	1135
VRSTA CEPIVA: ŠT. CEPLJENIH	4V: 2	4V: 27	4V: 63 9V: 3	4V: 11 9V: 78	Z: 138 SP: 38	Z: 454 SP: 321	Z: 592 SP: 543

Legenda:

4V – 4 valentno cepivo

9V – 9 valentno cepivo (od leta 2018 se uporablja le 9V cepivo)

Z – zamudnice (rojene leta 1998 in mlajše), cepivo plačano s strani ZZS

SP - samoplačniki (dekleta rojene 1997 in prej, fantje)

### Literatura:

Jančar N. Vstop deklet, cepljenih proti HPV, v program ZORA. Zbornik predavanj, 8.izobraževalni dan programa ZORA; 2018.

Poljak M, Maver Vodičar P, Šterbenc A. Cepljenje proti HPV: sodobni dokazi iz raziskav in prakse. Zbornik predavanj, 8.izobraževalni dan programa ZORA; 2018.

Poročilo o izvajanju cepljenja v Sloveniji v letu 2018 – preliminarni podatki, NIJZ; 2019. p.30.

<http://www.dpor.si/novice/13-evropski-teden-boja-proti-raku-maternicnega-vratu/>

[https://zora.onko-i.si/fileadmin/user\\_upload/dokumenti/novice/2019\\_Teden\\_boja\\_proti\\_RMV\\_SPOROCILO\\_ZA\\_JAVNOST\\_SKUPNO\\_koncna.pdf](https://zora.onko-i.si/fileadmin/user_upload/dokumenti/novice/2019_Teden_boja_proti_RMV_SPOROCILO_ZA_JAVNOST_SKUPNO_koncna.pdf)

# Cepljenje proti HPV na sekundarni in terciarni ravni zdravstvenega varstva: primer dobre prakse Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana

Nina Jančar

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

## Povzetek

Cepljenje proti okužbam s človeškimi papilomavirusi (HPV) je v Sloveniji vključeno v nacionalni program cepljenja od leta 2009. Namenjeno je deklicam v 6. razredu, je neobvezno, zanj je potrebna privolitev staršev. Od uvedbe cepljenja pa do danes je precepljenost premajhna, giblje se okoli 50 % in je najmanjša v osrednjeslovenski regiji. Zaradi tega se od šolskega leta 2015/2016 na stroške zdravstvenega zavarovanja cepi tudi zamudnice. Sedaj v presejalni program ZORA vstopajo prve generacije cepljenih deklet in se prvič srečajo z ginekologom. Menimo, da je to priložnost, da ponudimo cepljenje proti HPV tistim mladim ženskam, ki se niso cepile v osnovni šoli in tudi starejšim.

**Ključne besede:** cepljenje proti HPV, precepljenost, zamudnice, Slovenija

## Uvod

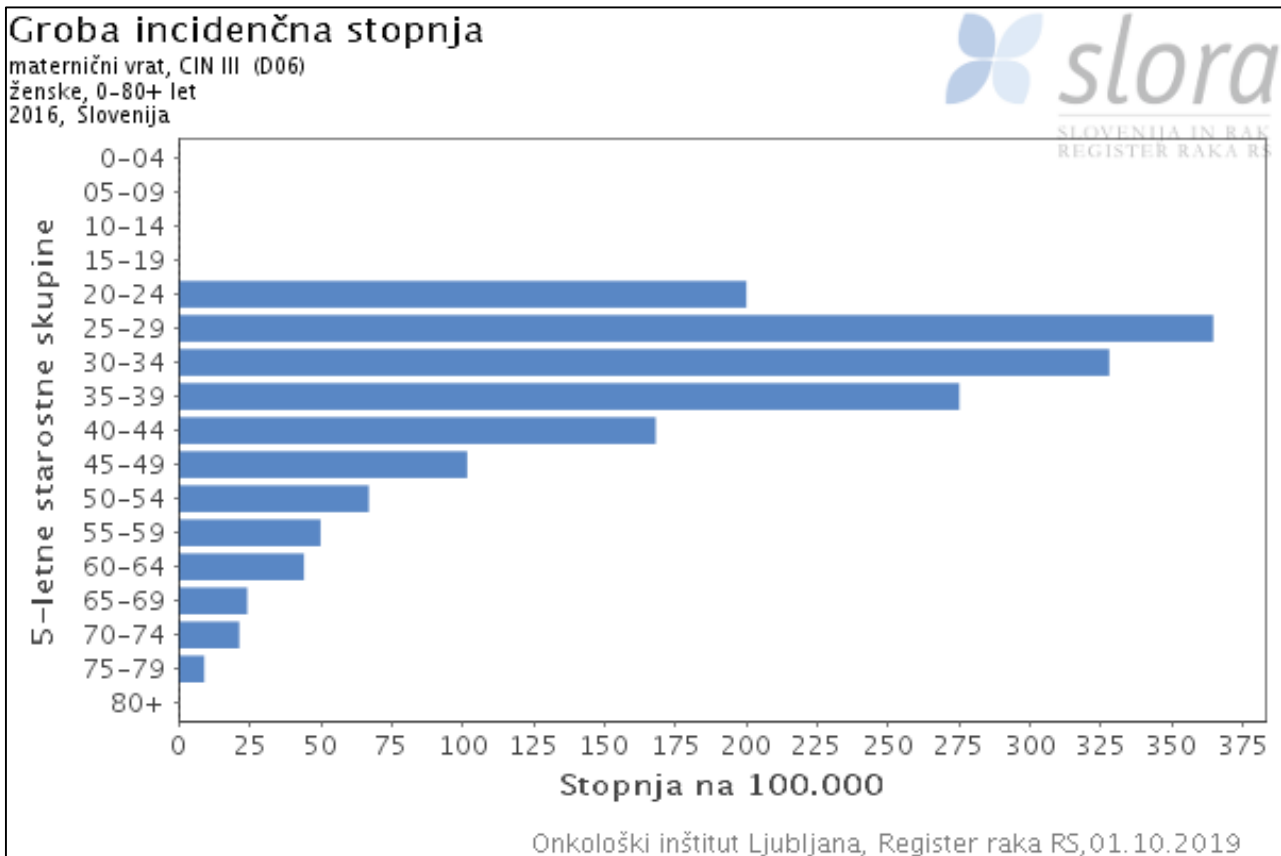
V Sloveniji je cepljenje proti okužbam s človeškimi papilomavirusi (HPV) vključeno v program cepljenja od leta 2009, ko smo pričeli s cepljenjem ob sistematskem pregledu v 6. razredu osnovne šole. Cepljenje ni obvezno in zanj dekleta, ki so mlajša od 15 let, potrebujejo privolitev staršev. Precepljenost je v Sloveniji skozi vsa leta premajhna, pod 50 %; še najmanjša je v osrednjeslovenski regiji in v prestolnici. Sedaj, desetletje po uvedbi cepljenja, vstopajo ta dekleta v Državni program ZORA. Te mlade ženske se pri starosti 20 let, nekatere pa tudi že nekaj let prej, prvič srečajo z ginekologom. Za ginekologa je poleg ostale anamneze zelo pomemben podatek, ali je bilo dekle ali mlada ženska cepljena proti HPV. Glede na podatke o precepljenosti pričakujemo, da eno od dveh deklet ni bilo cepljeno proti HPV.

## Pričakovane prednosti cepljenja proti HPV

Po podatkih lastnih 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 v Sloveniji. 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). Ob doslednem cepljenju proti HPV bi preprečili zelo velik delež predrakavih sprememb in raka materničnega vratu.

Glede na zadnje podatke Registra raka Republike Slovenije, smo s pomočjo učinkovitega presejalnega programa ZORA uspeli znižati incidenco raka materničnega vratu na zavidljivo nizko raven (3). Predrakave spremembe pa ostajajo resen problem. Največ jih odkrijemo pri ženskah v reproduktivnem obdobju. Incidenca CIN3 je pri ženskah, starih od 25 do 35 let mnogo višja kot pri ženskah v ostalih starostnih obdobjih in znaša preko 300/100.000 (4; Slika 1). Znano je, da imajo ženske, ki so bile pred nosečnostjo zdravljene zaradi predrakavih sprememb materničnega vratu z ekscizijskimi posegi večje tveganje prezgodnjega poroda (5). Cepljenje proti HPV bi lahko preprečilo praktično vse predrakave spremembe visoke stopnje in s tem tudi večje tveganje prezgodnjega poroda, kot posledico zdravljenja teh sprememb. S stališča preventivne medicine je vsekakor bolje preprečiti okužbo in njene morebitne posledice, kot pa iskati in zdraviti ženske, ki že imajo bolezen, ki jih povzroča okužba s HPV.

Natančnih podatkov o incidenci genitalnih bradavic v Sloveniji pred in po uvedbi cepljenja proti HPV nimamo. Po podatkih iz Avstralije se je učinkovitost cepiva proti HPV hitro pokazala na primeru genitalnih bradavic. Štiri in 9-valentni cepivi proti HPV 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



**Slika 1:** Groba incidenčna stopnja CIN3 v Sloveniji leta 2016 po 5-letnih starostnih obdobjih (<http://www.slora.si/groba-stopnja>).

80 % (6). Po podatkih iz literature so 10 let po začetku uporabe 4-valentnega cepiva pri mladih ženskah opazili do 90-odstotno zmanjšanje okužb s HPV 6, 11, 16 in 18, do 90 % manj genitalnih bradavic, 45 % manj ploščatoceličnih intraepitelijskih lezij nizke stopnje (PIL-NS) in 85 % manj visokorizičnih citoloških sprememb materničnega vratu (PIL-VS) (7).

### Cepljenje proti HPV v Sloveniji

Cepljenje proti HPV je bilo v program cepljenja uvedeno prvič v šolskem letu 2009/2010. Sprva so bile deklice cepljene s 3 odmerki 4-valentnega cepiva. V šolskem letu 2014/2015 je bilo uvedeno cepljenje z dvema odmerkoma 4-valentnega cepiva. Raziskave so namreč pokazale, da osebe, ki so mlajše od 15 let, tvorijo dovolj zaščitnih protiteles že po dveh odmerkih cepiva (8). Prvi odmerek cepiva dobijo deklice na sistematskem pregledu v 6. razredu. Cepijo šolski zdravniki. Z drugim odmerkom cepimo 6 mesecev po prvem odmerku in v večini zdravstvenih domov morajo deklice na cepljenje pripeljati starši, saj ga ne organizira šola, tako kot sistematski pregled. Tu lahko nastopi težava, saj se lahko zgodi, da na cepljenje pozabijo. Deklice, ki cepljenje začnejo stare 15 let ali več cepimo s tremi odmerki. Že nekaj let 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. Sedaj že četrto šolsko leto v programu cepljenja za šestošolke uporabljamo 9-valentno cepivo. Precepljenost šestošolk je vsa leta pod 50 %, kar je premalo za zadostno zaščito celotne sedanje generacije žensk, ki vstopajo v presejalni program ZORA.

### Cepljenje proti HPV na Ginekološki kliniki UKC Ljubljana

V letu 2018 se je rodila ideja, da bi cepljenje omogočili pacientkam, ki jih vodimo v enemu izmed večjih dispanzerjev v Sloveniji, v UKC Ljubljana Ginekološki kliniki, kjer preventivno dejavnost izvajamo ginekologi, zaposleni na Ginekološki kliniki UKC Ljubljana. V jeseni smo pridobili ustrezna dovoljenja in vzpostavili hladno verigo, pri čemer nam je pomagala farmacevtska družba MSD. Decembra 2018 smo izvedli prvo propagandno akcijo in pričeli s samoplačniškim cepljenjem žensk, ki jim ne pripada cepljenje v okviru nacionalnega programa. Cepimo tiste ženske, ki so 6. razred obiskovale pred šolskim letom 2009/2010. Prav tako smo cepljenje ponudili moškim in dečkom, starejšim od 9 let. Do konca septembra 2019 smo iz-

dali 90 odmerkov cepiva. Večina je bilo prvih odmerkov, nekateri pa so cepljenje že zaključili; prejeli so vse tri, oziroma oba odmerka, če so bili mlajši od 15 let. V tem obdobju je cepljenje začelo tudi 11 moških. Trenutno izvajamo samo samoplačniško cepljenje proti HPV, saj so naše bolnice večinoma starejše od 21 let. Trudimo se, da bi v naši ustanovi omogočili tudi brezplačno cepljenje zamudnic.

### Zaključek

V Sloveniji precepljenost deklic v 6. razredu osnovne šole ne dosega 50 %. V ljubljanski zdravstveni regiji se giblje le okoli 30 %. Trenutno moramo ves trud vložiti v promocijo cepljenja in večanje odstotka cepljenih deklet. Pri tem je zelo pomembno cepljenje zamudnic in mladih žensk. S temi dekleti in ženskami se srečujemo predvsem ginekologi, zato je zelo pomembno, da jim ponudimo in omogočimo cepljenje v naših ambulantah in dispanzerjih. 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. Upamo, da se bo to zgodilo že v prihodnjem šolskem letu.

### 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 Panonica Adriat* 2009; 18: 47–52.
2. 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.
3. Rak v Sloveniji 2015. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2018.
4. <http://www.slora.si/groba-stopnja>
5. Jančar N, Mihevc Ponikvar B, Tomšič S. Cold-knife conisation and large loop excision of transformation zone significantly increase the risk for spontaneous preterm birth: a population-based cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 203: 245–9.
6. 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.
7. 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.
8. 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.



## Ključna sporočila o rabi kondoma

Bojana Pinter

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

### Povzetek

Dosedanje raziskave kažejo, da raba moškega kondoma pomembno ščiti pred številnimi spolno prenosljivimi okužbami, podatki o zaščitnem učinku kondoma pred okužbo s človeškimi papilomavirusi (HPV) pa so bili dolgo časa nejasni. Že dolgo je sicer znano, da lahko raba kondoma ščiti pred pojavom genitalnih bradavic, cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) in rakom materničnega vratu ter pospeši regresijo CIN, očiščenje virusa HPV pri ženskah ter pospeši regresijo s HPV povezanih lezij penisa. Novejše raziskave so pokazale manjše tveganje okužbe s HPV ob dosledni rabi kondoma tako pri ženskah kot pri moških. Raziskave tudi kažejo, da bi lahko raba kondoma zmanjšala tveganje napredovanja raka materničnega vratu, saj izpostavljenost neoplastičnih epitelijskih celic materničnega vratu semenski tekočini okrepi tumorogenezo z induciranjem vnetnih in angiogenih poti v cervikalnem epiteliju. Zato je redna in dosledna raba kondoma priporočljiva za zmanjšanje genitalnega prenosa HPV in zmanjšanje incidence raka materničnega vratu.

**Ključne besede:** RMV, spolno prenosljive okužbe, HPV, raba kondoma

### Uvod

Genitalna okužba s človeškimi papilomavirusi (HPV) je povezana z nastankom raka materničnega vratu, s predrakavimi spremembami materničnega vratu, anogenitalnimi bradavicami in z drugimi anogenitalnimi raki (1). Raziskave kažejo, da so glavni dejavniki tveganja genitalnih okužb s HPV pri ženskah: nov moški spolni partner, večje vseživljenjsko število spolnih partnerjev tako pri ženskah kot pri njihovih moških partnerjih, nemonogamen moški partner. Trenutna poglobljena ukrepa za preprečevanje raka materničnega vratu sta presejanje za raka materničnega vratu ter cepljenje proti HPV (2).

Dosedanje raziskave kažejo, da raba moškega kondoma, če se uporablja pravilno in dosledno, pomembno ščiti pred številnimi spolnim prenosljivimi okužbami (SPO), tudi če ne prepreči prenosa s kože na kožo na mestu, kjer ni zaščite s kondomom (3). Podatki o zaščitnem učinku kondoma pred okužbo s HPV in povezanimi lezijami materničnega vratu so bili dolgo časa nejasni. V sistematičnem pregledu in meta-analizi raziskav (večinoma presečnih) iz leta 2002 in 2004 so nekonsistentni rezultati pokazali, da raba kondoma verjetno ne prepreči okužbe s HPV, čeprav lahko zaščiti pred pojavom genitalnih bradavic, cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) ali rakom materničnega vratu (1) ter pospeši regresijo

CIN, očiščenje virusa HPV pri ženskah ter pospeši regresijo s HPV povezanih lezij penisa (3). Te ugotovitve so odmevale v priporočilu ameriškega Centra za nadzor bolezni in preventivo (Center for Disease Control and Prevention, CDC) o preprečevanju raka materničnega vratu leta 2004. Kljub opozorilu avtorjev sistematičnega pregleda (4), da presečne študije niso primerne za ocenjevanje učinkovitosti kondoma, je bil zaključek poročila, da kondomov ni mogoče priporočiti za primarno preprečevanje raka materničnega vratu, čeprav dokazi kažejo na učinkovitost proti raku materničnega vratu. Tako je leta 2004 ameriška Uprava za hrano in zdravila dopolnila označevanje kondomov z informacijo o pomanjkanju dokazov o zaščitnem učinku kondoma pred okužbo s HPV (1).

Pogled na zaščitno vlogo kondoma je začela spremenjati prospektivna ameriška raziskava, objavljena leta 2006, ki je pokazala 70 % manjše tveganje okužbe s HPV ob dosledni rabi kondoma (5). Kljub tem dokazom so se tudi pri nas v Sloveniji v letih priprav na cepljenje proti HPV, ki je bilo uvedeno leta 2009, pojavljali glasovi proti kondomu. Na nestrokovno in škodljivo diskreditacijo kondoma smo opozorili ginekologi v Mreži nosilcev varovanja spolnega in reproduktivnega zdravja mladostnikov s svojim mnenjem o promociji cepljenja proti HPV, objavljenim v reviji *Isis* v maju 2007, kjer smo poudarili: »Uvedbo cepljenja proti HPV mora spremljati celostna informacija,

predvsem je treba vedno hkrati poudarjati varnejšo spolnost. Pri obveščanju o cepljenju, žal, nekateri strokovnjaki zmanjšujejo pomen uporabe kondoma. Menimo, da je opuščanje uporabe kondoma z namenom spodbujanja cepljenja proti HPV nestrokovno in neodgovorno, saj vemo, da dosledna uporaba kondoma prepreči prenos HPV v 70 % ter hkrati dovolj dobro preprečuje tudi prenos drugih spolno prenosljivih okužb.« (6). Na osnovi novejših raziskav so stališča CDC sedaj spremenjena: »...v nekaj prospektivnih raziskavah so ugotovili, da kondom varuje pred genitalno okužbo s HPV.« (7). Svetovna zdravstvena organizacija pa priporoča celosten pristop v obravnavi raka materničnega vratu. V primarno preventivo tako uvršča cepljenje proti HPV ter promocijo rabe kondoma in oskrbo s kondomi, poleg tega pa še spolno vzgojo o varni spolnosti, obrezovanje moških in opozarjanje na to, da je kajenje nevarno tudi za nastanek raka materničnega vratu. V sekundarno preventivo uvršča presejanje in zdravljenje predrakavih sprememb, v terciarno preventivo pa zdravljenje raka materničnega vratu (8).

V prispevku bomo pregledali najpomembnejše raziskave o učinkovitosti rabe kondoma pri preprečevanju okužbe s HPV, očiščenju HPV in pospeševanju regresije CIN ter s HPV povezanih lezij penisa pri moških ter pojasniti morebitni mehanizem zaščitnega učinka kondoma na tumorogenezo.

### **Raba kondoma in okužba s HPV pri ženskah**

Za vpogled v učinkovitost kondoma proti HPV-okužbi je pomembna ameriška raziskava Winerjeve in sod., objavljena leta 2006, kjer so vsake štiri mesece pregledali 82 študentk, ki ob začetku raziskave še niso imele spolnih odnosov, in prospektivno beležili njihovo spolno dejavnost, rabo kondomov in okužbo s HPV. Dekleta, katerih partnerji so v osmih mesecih pred HPV testiranjem dosledno (100 %) uporabljali kondom, so imela za 70 % manjše tveganje okužbe s HPV v primerjavi z dekleti, katerih partnerji so uporabljali kondom pri manj kot 5 % spolnih odnosih. Pogosta raba kondoma, opredeljena kot raba kondoma v 50–99 % spolnih odnosih, je za 50 % znižala incidenco okužb s HPV. Raziskava je nedvomno potrdila, da dosledna raba moškega kondoma zmanjša tveganje genitalne okužbe s HPV (5).

V ameriški prospektivni raziskavi, objavljeni leta 2006, so med 49 HPV pozitivnimi mladostnicami preučevali povezanost potencialnih dejavnikov, kot so raba kondoma, spolno vedenje in sočasne SPO s trajanjem genitalnih okužb s HPV. Opazovanje je trajalo

več kot dve leti. Ugotovili so, da je očištek hitrejši pri mladostnicah, ki so uporabljale kondom v več kot 60 %. Dolgotrajnejša HPV okužba je bila pogostejša pri okužbi z onkogenimi tipi HPV in ob sočasni okužbi s *Chlamydia trachomatis* ali *Trichomonas vaginalis*. Zgodnejši očištek HPV je bil opažen pri mladostnicah, ki niso imele več spolnih partnerjev v času okužbe s HPV. Te ugotovitve podpirajo preventivna priporočila o zmanjševanju števila spolnih partnerjev, dosledni rabi kondoma in presejanju na SPO (9).

### **Raba kondoma in regresija CIN**

Pri ženskah s trdovratnimi okužbami s HPV je povečano tveganje progresije CIN. Prenos HPV med spolnimi partnerji lahko ohranja virusno okužbo in tako lahko posledično vpliva na klinični potek CIN. V nizozemski raziskavi učinka rabe kondoma na regresijo CIN in očiščena HPV, objavljeni leta 2003, so randomizirali ženske z relativno majhnimi lezijami CIN in njihove moški spolne partnerje na skupino, ki je uporabljala kondom (72 parov) in skupino, ki kondoma ni uporabljala (76 parov). Vsakih 3–6 mesecev so opravili kolposkopijo, citologijo in testiranje na HPV ter na začetku raziskave biopsijo materničnega vratu. Pri ženskah v skupini s kondomi je bila v dveh letih pri CIN kumulativna regresijska stopnja 53 % v primerjavi s 35 % v skupini brez uporabe kondoma. Dveletni kumulativni očištek HPV je bil 23 % v skupini žensk z uporabo kondoma, in 4 % v skupini žensk brez uporabe kondoma. Ugodni učinek rabe kondoma se je pokazal že po šestih mesecih rabe. Raziskovalci so zaključili, da raba kondoma spodbuja regresijo CIN in očištek HPV (10).

V sistematičnem pregledu osmih prospektivnih raziskav o učinkovitosti moških kondomov pri preprečevanju okužbe s HPV in displazije materničnega vratu iz leta 2014 so v štirih študijah dokazali statistično pomembno zaščitni učinek dosledne uporabe kondomov na okužbo s HPV in pojav CIN (4). V preostalih štirih študijah je bil prav tako opažen zaščitni učinek kondoma, ki pa ni bil statistično značilen. Raziskovalci zaključujejo, da je pri dosledni rabi kondoma bistveno manjše tveganje okužbe s HPV in večja verjetnost očiščenja obstoječe okužbe s HPV ter večja možnost za regresijo CIN. Raziskovalci opozarjajo, da je učinek kondoma v raziskavah morda celo podcenjen zaradi nedosledne rabe ali napak pri uporabi, če v študijah tega dosledno ne preverjajo. Prav tako je možno, da imajo uporabniki kondomov več spolnih partnerjev in so zato bolj izpostavljeni okužbi kot manj dosledni uporabniki z manj partnerji, zato opazovana razlika v zaščiti v raziskavah ni tako velika, kot

če bi bilo spolno vedenje vseh enako. Poleg tega je lahko navajanje redne in dosledne rabe kondoma zaradi norm in časovne oddaljenosti manj verodostojno. Glede na ugotovitve raziskav omenjeni strokovnjaki priporočajo spodbujanje rabe kondoma, ker:

- HPV cepivo ne ščiti pred vsemi HPV genotipi, ki so povezani z rakom materničnega vratu in anogenitalnimi bradavicami, zato lahko redna raba kondoma ščiti pred okužbami z HPV genotipi, ki jih ni v cepivu;
- raba kondoma pospeši očiščenje okužbe s HPV, ker se zmanjša stalen prenos virusa med spolnima partnerjema;
- raba kondoma pospeši regresijo CIN lezij, zato bi hipotetično v nekaterih primerih kirurško zdravljenje morda ne bilo potrebno;
- raba kondoma lahko zmanjša ponovne okužbe s HPV pri ženskah, ki so že bile zdravljenje zaradi CIN, zato bi bila hipotetično ob rabi kondoma manjša verjetnost za razvoj raka materničnega vratu (4).

#### Raba kondoma in okužba s HPV pri moških

V mednarodni prospektivni raziskavi (ZDA, Mehika, Brazilija), objavljeni leta 2013, so 3323 moških razdelili v skupine glede na spolno vedenje (96 % je bilo heteroseksualnih moških) in partnerstvo in opazovali pogostost anogenitalne okužbe s HPV in očiščenje HPV glede na rabo kondoma v obdobju štirih let. Med moškimi brez stalnega spolnega partnerja je bilo tveganje okužbe s HPV dvakrat manjše pri tistih, ki so vedno uporabljali kondomi v primerjavi s tistimi, ki nikoli niso uporabljali kondomov. Verjetnost očiščenja okužbe z onkogenim HPV je bila za 30 % večja med nemonogamnimi moškimi, ki so vedno uporabljali kondom pri nestalnih partnerjih v primerjavi z moškimi, ki nikoli niso uporabljali kondomov. Pri monogamnih moških ni bilo učinka rabe kondoma na okužbo z HPV ali njegovo očiščenje. Raziskovalci zaključujejo, da je pri moških potrebno spodbujati rabo kondoma v kombinaciji s cepljenjem proti HPV (11).

Lezije penisa, povezane s HPV, so pogoste pri moških, ki so spolni partnerji žensk s CIN. Naravni potek in klinični pomen teh lezij je nejasen. V nizozemski raziskavi, objavljeni leta 2003, so randomizirali ženske s CIN in njihove moške spolne partnerje glede na rabo kondomov. Pri moških so preverili, ali imajo lezije penisa in HPV-okužbo. Mediani čas spremljanja je bil 13,1 meseca. Rezultate so ocenili pri 57 moških v skupini s kondomom in pri 43 moških iz skupine brez kondoma. Uporaba kondoma je skrajšala povprečni

čas regresije ploskih lezij penisa za 2,1-krat, učinka pa ni bilo opaziti pri papularnih lezijah. Pri HPV-negativnih moških je bil bistveno krajši mediani čas do regresije ploskih lezij (3,8 meseca) v primerjavi z moškimi s HPV-pozitivnim statusom (8,5 mesecev). Tako je raziskava potrdila, da je regresija ploskih lezij penisa odvisna od HPV statusa in hitrejša ob rabi kondoma. Raziskovalci so zaključili, da je pozitiven učinek rabe kondoma verjetno posledica preprečevanja prenosa virusov med spolni partnerji (12).

#### Mehanizem zaščitnega delovanja kondoma

Metaanalize in sistematični pregledi raziskav kažejo, da je v splošni populaciji moških srednjih let mogoče najti HPV DNA v semenski tekočini (ST) v 10 do 16 % primerov (13). Okužba s HPV je pri moških povezana z neplodnostjo (14) in s pojavom nekaterih genitourinarnih rakov (15). Prenos HPV iz moškega na žensko je dejavnik tveganja raka materničnega vratu. Zato je pomembna tudi zaščita pred prenosom HPV z rabo kondoma. Morebitni zaščitni mehanizem delovanja kondoma je v tem, da kondom fizikalno prepeči izmenjevanje telesnih tekočin, kot sta ST in vaginalni izločki pri osebah okuženih s HPV (4,11,12). Pri ženskah, ki so že okužene s HPV, pa se z rabo kondoma zmanjša izpostavljenost s HPV okuženih cervikalnih celic ST (16), ki vsebuje številne vnetne mediatorje, ki regulirajo rast tumorjev (17).

V južnoafriški raziskavi, objavljeni leta 2012, so raziskovali vlogo ST pri uravnavanju rasti neoplastičnih celic materničnega vratu in tumorogeneze. Z uporabo celic cervikalnega adenokarcinoma materničnega vratu (HeLa celice) *in vitro* so ugotovili, da ST spodbudi izražanje vnetnih encimov prostaglandin endoperoksid sintaze 1 in 2 (PTGS1 in PTGS2), citokinov interleukina (IL) -6 in -11 ter vaskularnega endotelijskega rastnega faktorja A (VEGF-A). Da bi raziskali vlogo ST pri rasti tumorskih celic *in vivo*, so ksenografsko vsadili HeLa celice pod kožo hrbta miši. Intra-peritonealno dodajanje ST je hitro in znatno povečalo hitrost rasti tumorja in velikost HeLa celic pri miših. Prav tako kot *in vitro* so tudi *in vivo* potrdili, da ST pospeši izražanje vnetnih encimov PTGS, citokinov in VEGF-A. Poleg tega ugotovili, da ST poveča velikost krvnih žil v ksenograftih HeLa celic. Raziskava je potrdila, da ST inducira vnetne poti, tvorbo citokinov, ekspresijo VEGF-A in celično proliferacijo v neoplastičnih celicah materničnega vratu (17). V nadaljevanju so raziskovalci na *in vitro* HeLa celicah ugotovili, da je ST okreplila izražanje proangiogenih hemokinov IL-8 in onkogene GRO. Ugotovitve kažejo, da bi po-

navljajoča se izpostavljenost neoplastičnih epitelij-skih celic materničnega vratu semenski tekočini pri spolno aktivnih ženskah lahko okrepi tumorogenezo z induciranjem vnetnih in angiogenih poti v cervikalnem epiteliju (18).

### Zaključek

Tveganje okužbe s HPV in posledičnim rakom materničnega vratu lahko, poleg s cepljenjem proti HPV in presejalnimi pregledi, zmanjšamo z dosledno rabo kondoma. Dosledna raba kondoma ščiti tudi pred okužbami s HPV genotipi, ki jih ni v cepivu, pospeši očiščenje okužbe s HPV in regresijo CIN ter lahko zmanjša ponovne okužbe s HPV pri ženskah, ki so že bile zdravljenje zaradi CIN. Raba kondoma zmanjša izpostavljenost semenski tekočini in lahko tako zmanjša tveganje raka materničnega vratu, saj izpostavljenost neoplastičnih epitelij-skih celic materničnega vratu semenski tekočini okrepi tumorogenezo z induciranjem vnetnih in angiogenih poti v cervikalnem epiteliju. Zato je redna in dosledna raba kondoma priporočljiva za zmanjšanje genitalnega prenosa HPV in zmanjšanje incidence raka materničnega vratu.

### Literatura

- Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis.* 2002;29(11):725–35.
- Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *J Infect.* 2013;66(3):207–17.
- Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bull World Health Organ.* 2004;82(6):454–61.
- Lam JU, Rebolj M, Dugué PA, Bonde J, von Euler-Chelpin M, Lynge E. Condom use in prevention of Human Papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. *J Med Screen.* 2014;21(1):38–50.
- Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koutsky LA. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2645–54.
- Pinter B, Zagode Krenčič A, Pavičević L, Rožič Vičič N, Anderle A, Podlipnik M et al. Strokovna mnenja o promociji cepljenja proti HPV. *Isis.* 2017;16(5):12.
- Center for Disease Control and Prevention. Condom Effectiveness. Fact Sheet for Public Health Personnel. Atlanta: Center for Disease Control and Prevention; 2019 [cited 2019 Oct 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/condomeffectiveness/latex.html>
- World Health Organization. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited 2019 Oct 1]. Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
- Shew ML, Fortenberry JD, Tu W, Juliar BE, Batteiger BE, Qadadri B, Brown DR. Association of condom use, sexual behaviors, and sexually transmitted infections with the duration of genital human papillomavirus infection among adolescent women. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(2):151–6.
- Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, Westenberg PJ, Meijer CJ. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer.* 2003;107(5):811–6.
- Pierce Campbell CM, Lin HY, Fulp W, Papenfuss MR, Salmerón JJ, Quiterio MM, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Giuliano AR. Consistent condom use reduces the genital human papillomavirus burden among high-risk men: the HPV infection in men study. *J Infect Dis.* 2013;208(3):373–84.
- Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Snijders PJ, Starink TM, Berkhof J, Meijer CJ. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2003;107(5):804–10.
- Laprise C, Trottier H, Monnier P, Coutlée F, Mayrand MH. Prevalence of human papillomaviruses in semen: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014;29(4):640–51.
- Zacharis K, Messini CI, Anifandis G, Koukoulis G, Satra M, Daponte A. Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review. *Medicina (Kaunas).* 2018;54(4):e50.
- Cai T, Di Vico T, Durante J, Tognarelli A, Bartoletti R. Human papilloma virus and genitourinary cancers: a narrative review. *Minerva Urol Nefrol.* 2018;70(6):579–87.
- Wang X1, Zhuang J, Wu K, Xu R, Li M, Lu Y. Human semen: the biological basis of sexual behaviour to promote human papillomavirus infection and cervical cancer. *Med Hypotheses.* 2010;74(6):1015–6.
- Sutherland JR, Sales KJ, Jabbour HN, Katz AA. Seminal plasma enhances cervical adenocarcinoma cell proliferation and tumour growth in vivo. *PLoS One.* 2012;7(3):e33848.
- Sales KJ1, Sutherland JR, Jabbour HN, Katz AA. Seminal plasma induces angiogenic chemokine expression in cervical cancer cells and regulates vascular function. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1823(10):1789–95.

# Sodelovanje med ginekologi in Zdravstveno vzgojnim centrom za povečanje precepljenosti proti HPV: primer dobre prakse iz kranjske regije

Ksenija Noč, Anamarija Petek

OZG OE Zdravstveni dom Jesenice, Cesta M. Tita 78, Jesenice

## Povzetek

Mnogi starši zavračajo cepljenje proti človeškim papilomavirusom (HPV), zato cepljenje postaja javnozdravstveni problem. V času velike medijske moči proticepilskih kampanj je pomembno, da stroka in izvajalci zdravstvenega varstva ozaveščajo o cepljenju. Ključno je ciljano in načrtno seznanjanje staršev o okužbah in posledično rakavih boleznih, povezanih s HPV in z varnostjo in učinkovitostjo cepiva. Na Zgornjem Gorenjskem se je z načrtovanimi kratkimi predavanji o pomenu cepljenja proti HPV v zadnjih dveh letih povečala precepljenost deklic za 22 %. Osebni pristop zdravstvenega delavca in možnost neposrednih vprašanj se je izkazala kot pozitivna in zaželena oblika podajanja informacij staršem.

**Ključne besede:** rak materničnega vratu, ozaveščanje, cepljenje, starši

## Uvod

V državah razvitega sveta so začeli cepiti proti HPV leta 2006. Uspešno sta bili uporabljene dve cepivi: dvovalentno, ki varuje pred okužbo s HPV 16 in 18, ki povzročata spremembe na materničnem vratu in štirivalentno, ki varuje pred okužbo z genotipoma 6 in 11, ki povzročata 90 % genitalnih bradavic. Med decembrom 2014 in junijem 2015 je bilo v Združenih državah Amerike in v Evropi izdano dovoljenje za uporabo devetvalentnega cepiva proti HPV. Devetvalentno cepivo, ki je nadgradnja štirivalentnega cepiva, vključuje zaščito proti petim dodatnim genotipom HPV, kar še povečuje raven zaščite proti rakom, povezanim s HPV (1, 2).

Trenutno je okoli 2 % žensk v svetu cepljenih proti HPV. Incidenca raka materničnega vratu je največja v državah, kjer ne cepijo proti HPV. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) priporoča dvojni odmerek devetvalentnega cepiva pri dekletih do 15. leta starosti oz. tri odmerke pri starejših od 15 let. Programirano cepljenje vsaj enega spola proti HPV izvaja 41 % vseh držav. Države z najvišjim % precepljenih žensk so: ZDA, Avstralija, Anglija, Škotska, Nova Zelandija, Švedska, Danska, Kanada in Nemčija. Incidenca raka materničnega vratu se je od leta 2006 pri ženskah, ki so bile cepljene proti HPV do 20. leta starosti drastično zmanjšala (3). Cepiva proti HPV so bila v svetu sprejeta z dvomi, pogosto kritizirana zaradi visoke

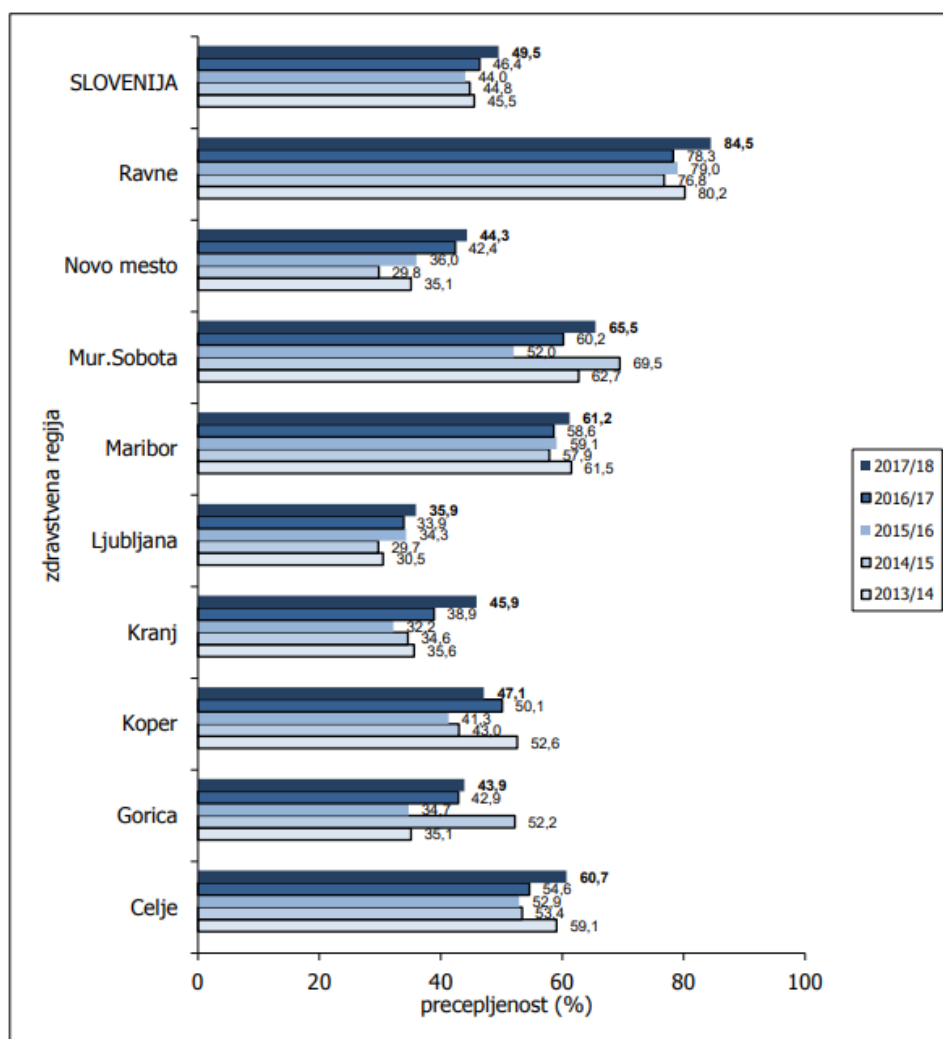
cene in pospremljena s številnimi zgodbami in raziskavami brez znanstvene osnove (4, 5). SZO zagotavlja, da je cepivo varno, učinkovito in zagotavlja dolgotrajno zaščito (6).

Precepljenost deklic proti HPV v Sloveniji se vsa leta giblje med 44 % in 49 %, cepljenih je torej manj kot polovica deklet (7) (Slika 1). V šolskem letu 2017/2018 smo v Sloveniji pričeli s cepljenjem z devetvalentnim rekombinantnim cepivom proti HPV.

V letu 2018 je NIJZ posodobil spletno stran z informacijami v zvezi s HPV, tako za starše in mladostnike kot za strokovno javnost (8).

## Sodelovanje Zdravstveno vzgojnega centra in ginekologov Zdravstvenega doma Jesenice za zvečanje precepljenosti

Primarno zdravstveno varstvo šolskih otrok in mladine Zgornje Gorenjske (občin Kranjska Gora, Jesenice in Žirovnica) zagotavljata Otroški in šolski dispanzer ter Zdravstveno vzgojni center Zdravstvenega doma Jesenice, zdravstveno varstvo žensk pa zagotavlja Dispanzer za žene Zdravstvenega doma Jesenice. Cepljenje proti HPV v širšem pomenu povezuje vse tri dejavnosti. Precepljenost deklic Zgornje Gorenjske proti HPV je bila v primerjavi z Gorenjsko in Slovenijo sicer vedno večja, med 50 % in 60 %. V šolskem letu 2015/2016 se je precepljenost zmanjšala



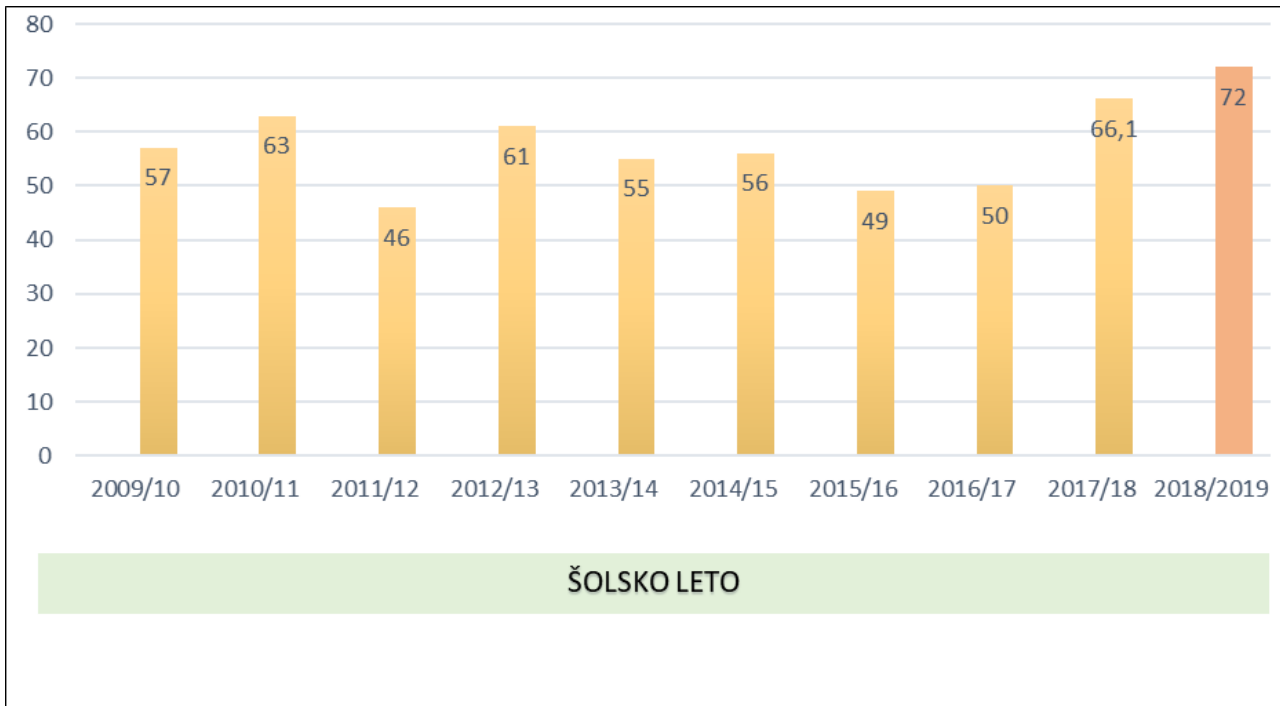
**Slika 1.** Delež (%) cepljenih šestošolk v Sloveniji po regijah in vsej državi v letih 2013/2014- 2017/2018 (7)

na 49 %, zato smo strokovni sodelavci, ki se ukvarjamo s promocijo cepljenja, začrtali strategijo za izboljšanje stanja na tem področju. Septembra 2017 smo se izvajalci primarnega zdravstvenega varstva šolskih otrok in mladine ter Dispanzerja za žene odločili, da bomo ciljano informirali starše otrok 6. razreda (deklince in dečke) o cepljenju proti HPV. Ravnateljice in ravnateljice osnovnih šol in razrednike šestih razredov smo zaprosili, da v program roditeljskega sestanka ob novem šolskem letu vključijo kratko informativno predavanje o HPV. Izvedle so ga diplomirane medicinske sestre, izvajalke vzgoje za zdravje v Zdravstveno vzgojnem centru Zdravstvenega doma Jesenice. Predavanja so bila kratka, trajala so okrog 15 minut, starši pa so lahko postavljali vprašanja. Splošni vtis izvajalk je bil izjemno pozitiven, povratne informacije staršev neposredno po izvedenih predavanjih pa prav tako. Informacije, ki smo jih posredovali staršem, so vsebovale odgovore na vprašanja o tem, kaj so HPV, kako in kdo se okuži, kakšna je povezava med HPV in raki, ali je cepivo proti HPV učinkovito, ali je varno, kateri so neželeni učinki, kako pogosti so, kako dolgo traja zaščita proti HPV, ali je smiselno cepiti tudi dečke, kakšna je cena cepiva, kaj je presejalni program Zora in informacije o cepljenju »zamudnic« (9, 10, 11). Vsi starši so dobili zgibanke ABC o HPV (12) in informativne letake, ki smo jih z vprašanji in odgovori o HPV oblikovali sami.

V dveh letih ciljanega informiranja se je precepljenost proti HPV na Zgornjem Gorenjskem povzpela na visokih 72 % (Slika 2).

### Razprava

Zaupanje v cepljenje je ključno pri odločitvi za cepljenje. To se vzpostavi z ustreznim virom informacij, na odločitev za cepljenje pa vpliva ne samo osebno prepričanje posameznika, ampak tudi socialne mreže, prijateljev, znancev in sodelavcev. Mediji in splet so izredno močan faktor, kar so še posebno dobro izkoristile skupine za boj proti cepljenju (4, 13). Starši, ki



**Slika 2.** Precepljenost šestošolk (%), OZG ZD Jesenice po posameznem šolskem letu

že na splošno niso naklonjeni cepljenju, tudi pogosteje iščejo informacije na spletu (in ne pri zdravstvenih strokovnjakih), pridobijo napačne, proti cepilne, neresnične in netočne informacije, kar njihovo negativno mnenje o cepljenju še utrdi (14). Tako kot proticepilne skupine intenzivno in z zanosom širijo informacije proti cepljenju (predvsem po spletu, pa tudi na javnih tribunah), bi morali zagovorniki cepljenja, zdravstveni delavci, z istim zanosom širiti strokovne, znanstveno dokazane vsebine za cepljenje. Informacije naj bodo verodostojne, preverjene in pravilne, temeljiti morajo na znanstvenih raziskavah, saj je ravno pri cepljenju izrazit razkorak med znanstvenimi in neznanstvenimi stališči (15). Ključna vprašanja, ki si jih starši zastavljajo, so v zvezi z učinkovitostjo, varnostjo, sestavo in stranskimi učinki cepiva. Prepogosto te informacije iščejo v medijih in na svetovnem spletu, odgovori, ki jih starši dobijo, so tako znanstveno nepotrjeni, neverodostojni in niso enoznačni (15, 16). Metaanaliza devetnajstih raziskav o dejavnikih, ki vplivajo na cepljenje proti HPV v južni Aziji ugotavlja, da na nizko precepljenost in negativno mnenje v zvezi s cepljenjem vplivajo stopnja zaupanja cepivom, informacije o varnosti, cena cepiva in ozaveščenost mater in deklic o okužbah s HPV in posledično rakavih boleznih (17).

Strategije v preventivi in promociji zdravja, kamor spada tudi cepljenje, se začnejo na makro ravni (vlada in politični odločevalci z ministrstvom za zdravje, javnozdravstveni strokovnjaki (NIJZ)), nadalju-

jejo na vmesni ravni (lokalni politični odločevalci, primarno in sekundarno zdravstveno varstvo na lokalni ravni s skupnimi cilji ozaveščanja) do mikro ravni (osebne pristopa in ciljanih aktivnosti, namenjenih vsakemu posamezniku) (18). Skupna cilja pediatrov, šolskih zdravnikov, ginekologov in medicinskih sester je večja precepljenost proti HPV in s tem manj raka. Brez gledanja v isto smer in skupnega dela ni učinka (19).

Osebni pristop zdravstvenega delavca in možnost neposrednih vprašanj sta se izkazala kot pozitivna in zaželena oblika podajanja informacij. Spolno prenosljive bolezni, kamor spada tudi okužba s HPV, so povezane s sramom, zanikanjem in z odgovorom: »Meni/mojemu otroku se to ne more zgoditi«. Kljub intenzivnemu ozaveščanju je prav zaradi slednjega znanje zelo pomanjkljivo. Možnost posveta z zdravstvenim strokovnjakom vrednim zaupanja, ki si zna vzeti čas in argumentirati razloge za cepljenje, je bistvo za pozitivne odločitve (20).

### Zaključek

Osebni pristop, strokovno podajanje informacij ter odzivnost in razpoložljivost zdravstvenih strokovnjakov za odgovore na vprašanja, dileme in stiske staršev, so pomembni pri odločitvi staršev za ali proti cepljenju proti HPV, še zlasti zato, ker to ni vključeno v obvezni cepilni program. Ozaveščanje o okužbah s HPV in rakavih boleznih, ki jih HPV povzročajo, bi mo-

rala biti ne samo naloga, ampak obveznost zdravstvenih delavcev. Multidisciplinarni pristop zdravstvenih strokovnjakov je v preventivni dejavnosti pomembna oblika dela za ohranjanje in krepitev zdravja.

## Literatura

- Lopalco PL. Spotlight on the 9-valent HPV vaccine. *Drug design development and therapy*. 2016; 11:35–44.
- Maver PJ, Poljak M. Progress in prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination in 2016. A literature review. *Vaccine*. 2017;35(17):1–8.
- Harper D, DeMars L. HPV vaccines- a review of the first decade. *Gynecologic Oncology*, 2017;146(1):196–204.
- Nan X, Madden K. HPV vaccine information in the blog sphere: how positive and negative blogs influence vaccine-related risk perceptions, attitudes, and behavioral intentions. *Health communication*. 2012;27(1):829–836.
- Roncancio A, Ward K, Carmack C, Munoz B, Cano M, Cribbs F. Using social marketing theory as a framework for understanding and increasing HPV vaccine series completion among hispanic adolescents: a qualitative study. *Journal of community health*. 2017; 42(1): 1–13.
- WHO. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Weekly epidemiological record*. 2017; 92(19): 241–268.
- Učakar V, Vitek MG, Krnc K. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2017. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019.p. 28–30.
- Najpogostejša vprašanja in odgovori o okužbi s HPV, raku materničnega vratu in cepljenju proti HPV; 2019 [cited 2019 Sep 11]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/najpogostejsa-vprasanja-in-odgovori-o-okuzbi-s-hpv-raku-maternicnega-vratu-in-cepljenju-proti-hpv-1>
- WHO. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer; 2019 [cited 2019 Sep 11] Available from: [http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
- Center for Disease control and Prevention. 6 reasons to get HPV vaccine for your child; 2018 [Cited 2019 Sep 11] Available from: <https://www.cdc.gov/hpv/infographics/vacc-six-reasons.html>
- ZORA, 2019. ZORA: Rak materničnega vratu; 2019 [cited 2019 Sep 11] Available from: <https://zora.onko-i.si/>
- Primic Žakelj M, Belovič B, Čeh F, Zdešar A. ABC o HPV. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2017.
- Grandhal M, Tyden T, Westerling R, Neveus T, Rosenblad A, Hedin E, et al. To consent or decline HPV vaccination: a pilot study at the start of the national schoolbased vaccination program in Sweden. *Journal of school health*, 2017; 87(1): 62–69.
- Larson H, Figueriedo A, Xiahong Z, Schulz WP, Verger P, Johnston IG. The state of vaccine confidence 2016: Global insights through a 67-country survey. *E BioMedicine*. 2016; 12: 295–301.
- Vrdelja M. Komuniciranje cepljenja skozi prizmo situacijske teorije javnosti [MrS Thesis]. Ljubljana: M. Vrdelja; 2017. p. 19–25.
- Wilson K, Keelan J. Social media and the empowering of Opponents of medical technologies: the case of anti-vaccinism. *Journal of medical internet research*. 2013; 15(5): 1–5.
- Santhanes D, PuiYong C, YeYap Y, SanSaw P, Chaiyakunapruk N, Khan MT. Factors influencing intention to obtain the HPV vaccine in South Asian and Western Pacific regions: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2018; 3640(8): 1–10.
- Head KJ, Biederman E, Sturm LA, Zimet GD. A retrospective and prospective look at strategies to increase adolescent HPV vaccine uptake in the United States. 2018; *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 14 (7): 1626–1635.
- Gallegos A. How to raise HPV vaccine rates: Work together. In press 2017 [cit 2019 Sep 11]. Available from: <https://www.mdedge.com/obgyn/article/141836/preventive-care/how-raise-hpv-vaccine-rates-work-together>
- Kasymova S, Harrison SE, Pascal C. Knowledge and awareness of Human Papillomavirus among college students in South Carolina. *Infect Dis*. 2019; 12: 1–9, PMID 30728723



## Aktivnosti študentov medicine za povečanje precepljenosti proti HPV: primer dobre prakse

Jaka Šikonja

*Društvo študentov medicine Slovenije, Korytkova 2, Ljubljana*

### Povzetek

Projekt Virus, namenjen promociji reproduktivnega zdravja, vodijo/izvajajo študenti Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Prvotni cilj je bil osveščati javnost o virusu HIV in aidsu. Z leti se je področje delovanje projekta razširilo še na druge spolno prenosljive okužbe, na promocijo načel varne in zdrave spolnosti, testiranje na spolno prenosljive okužbe, diskriminacijo zaradi posameznikove spolne usmerjenosti in na cepljenje proti HPV. Ker je precepljenost deklic premajhna, dečki pa niso vključeni v rutinski program cepljenja proti HPV, izvajajo člani projekta različne aktivnosti, da bi izboljšali trenutno stanje. Naša osnovna aktivnost so delavnice varne in zdrave spolnosti, ki jih izvajamo za učence in dijake po Sloveniji. Na delavnicah predstavimo anatomijo in funkcije spolnih organov, metode kontracepcije in spolno prenosljive okužbe, s poudarkom na okužbi z virusoma HIV in HPV. Z akcijami osveščanja o raku materničnega vratu splošno javnost opozarjamo na to, kako pomembne so preventivne aktivnosti, kot je udeležba na rednih presejalnih ginekoloških pregledih in cepljenje proti HPV. Na predavanjih za starše otrok v 6. razredu osnovne šole in zamudnice v srednjih šolah podajamo objektivne in preverjene informacije, na podlagi katerih se bodo lažje odločili za cepljenje otrok ali lastno cepljenje. Stalno razvijajoče se področje medicine nas sili, da pripravljamo izobraževanja za lastne člane in preostale študente ter z znanjem sledimo stroki.

**Ključne besede:** HPV, cepljenje, reproduktivno zdravje, precepljenost, nevladne organizacije, študenti medicine

### Uvod

Projekt Virus tvori skupina študentov medicine in dentalne medicine, ki prostovoljno delujejo na področju promocije reproduktivnega zdravja. Skupaj s podobnimi projekti smo združeni v Društvu študentov medicine Slovenije (krajše DŠMS), ki je neprofitno in nevladno združenje študentov Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani. Na mednarodni ravni se povezujemo v Mednarodni federaciji zvez študentov medicine (International Federation of Medical Students Association's, *IFMSA*).

Nastal je jeseni 1997 z imenom AIDS skupina, namenjena organizaciji 4. mednarodne poletne šole *STOP AIDS*. Pobuda je prišla s strani študentov, ki so se vrnili s humanitarne medicinske odprave iz Azije, kjer so se pri svojem kliničnem delu srečali z bremenom okužbe z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (human immunodeficiency virus, HIV) in sindromom pridobljene imunske pomanjkljivosti (acquired immunodeficiency syndrome, aids). Osnovni cilj je bil osveščati javnost o HIV, zato so pričeli z izvajanjem

delavnic varne in zdrave spolnosti in akcijami osveščanja ob 1. decembru, ki velja za svetovni dan boja proti aidsu.

Z leti se je projekt preoblikoval in vsebinsko postajal obsežnejši. Področje virusa HIV in aidsa je danes še vedno eno ključnih, s katerim se ukvarjamo. Z večjim znanjem o okužbi s HIV in aidsu, z boljšo dostopnostjo in učinkovitostjo zdravljenja okužbe s HIV se je projekt razširil še na področje drugih spolno prenosljivih okužb. Opozarjamo na stigo zaradi testiranja na spolno prenosljive okužbe, upad precepljenosti in diskriminacijo zaradi posameznikove spolne usmerjenosti. V zadnjih letih smo več poudarka namenili virusu HPV, saj želimo spremeniti trenutni trend slabe precepljenosti proti HPV (okoli 50 % v zadnjih petih šolskih letih) (1, 2) in vplivati na to, da bo brezplačno tudi cepljenje dečkov.

Zavedamo se, da je za izvajanje dejavnosti v sklopu projekta potrebno imeti poglobljeno znanje, zato že vrsto let skrbimo za strokovna izobraževanja študentov medicine in sorodnih ved.

## Delavnice varne in zdrave spolnosti

Ena izmed naših osnovnih in najboljšežnejših aktivnosti so delavnice varne in zdrave spolnosti. Izvajajo jih člani projekta predvsem na osnovnih in srednjih šolah po Sloveniji, od katerih večji del poteka v Ljubljani. Delavnica traja 90 minut in je namenjena skupini 20–30 učencev ali dijakov, kot jih je navadno v enem razredu. Skozi leta smo se prepričali, da se mladi bolj sprostijo, če med delavnico v učilnici ni učitelja. V takšnem okolju bolj sodelujejo in bolj odkrito spregovorijo o spolnosti. V uvodnem delu se vprašamo, kaj je namen spolnosti, kdaj je pravi čas za prvi spolni odnos in zakaj je spolnost tabu tema, če pa je to nekaj popolnoma naravnega in v evolucijskem smislu ključnega za preživetje človeške vrste in je stvar, s katero se bo srečal praktično vsak posameznik. Mladim predstavimo anatomijo spolnih organov z njihovo funkcijo, metode kontracepcije in spolno prenosljive okužbe, s poudarkom na okužbi z virusoma HIV in HPV. Kot posebnost na koncu delavnice prikažemo postopek natikanja kondoma ob poudarjanju načel varne in zdrave spolnosti (t. i. *ABC pravilo*). Delavnica ni togo zasnovana, ampak izbor odpredanih tem določimo ob sami izvedbi glede na odzive mladih. Tako se lahko predstavi še druge teme, kot so privolitev v spolni odnos, spolna usmerjenost in identiteta, cepljenje proti HPV, menstrualni ciklus, samozadovoljevanje idr.

V letih 2016, 2017 in 2018 smo izvedli 65, 89 in 73 delavnic varne in zdrave spolnosti. Ob predpostavki, da je v razredu med 20 in 30 učencev ali dijakov, lahko ocenimo, da smo letno izobraževali 1300–2670 učencev oz. dijakov (Tabela 1). To pomeni, da smo na državni ravni izobraževali med 6,6 % in 13,5 % učencev in dijakov, pri čemer vzamemo za velikost generacije povprečno število živorojenih otrok med letom 1999 in 2018 iz podatkov Statističnega urada Republike Slovenije (3). Ker kot prostovoljna organizacija ne moremo sistematično doseči vseh učencev in dijakov, bi morali kot država razmišljati o tem, da bi

vključili razširjeno spolno vzgojo v kurikulum osnovnih in srednjih šol.

## Akcija osveščanja o raku materničnega vratu

Vsako leto izvedemo akcijo osveščanja o raku materničnega vratu na različnih lokacijah v Ljubljani. Mimoidoče ogovorimo in jim na kratko predstavimo, kako pomembno je preprečevanje raka materničnega vratu – udeležba na rednih presejalnih ginekoloških pregledih in cepljenje proti HPV. Za poglobitev imamo knjižice z različnim obsegom, razumljive splošni javnosti, ki so hkrati na voljo v številnih čakalnicah pred ginekološkimi ambulantami po Sloveniji (Slika 1).

## Predavanja o cepljenju proti HPV za starše in za dijake

V Sloveniji poteka rutinsko neobvezno cepljenje proti HPV za deklice v 6. razredu osnovne šole (3). Končno odločitev o cepljenju svojih otrok sprejmejo starši, ki se pogosto sprašujejo o varnosti, učinkovitosti in smiselnosti cepljenja. Ker ne dobijo zadostnih informacij od pediatrov ali zaposlenih na šoli, informacije iščejo na spletu, kjer lahko naletijo na nepreverjene ali celo nepravilne informacije o cepljenju. Projekt Virus ima rešitev, in sicer člani projekta predavajo o cepljenju proti HPV staršem dečkov in deklic v 6. razredu osnovne šole na roditeljskih sestankih. V enostavnem jeziku jim predstavimo družino humanih papilomavirusov, potek okužbe, način prenosa, bolezenska stanja, ki jih povzroča HPV, presejalni program ZORA, osnovni princip delovanja cepljenja, namen cepljenja proti HPV, sestavo cepiva, program cepljenja proti HPV v Sloveniji in odgovorimo na zastavljena vprašanja. Nenehno ponavljamo, da je cepljenje priporočljivo, varno in učinkovito tudi za dečke (2, 4), čeprav je njihovo cepljenje pri nas zaenkrat samoplačniško. Staršem želimo ponuditi preverjene informacije, na podlagi katerih se bodo lažje odločali za cepljenje svojih otrok.

**Tabela 1:** Število izvedenih delavnic varne in zdrave spolnosti in ocenjeno število ter delež doseženih učencev oz. dijakov v koledarskih letih 2016, 2017 in 2018.

Koledarsko leto	Število izvedenih delavnic v koledarskem letu	Ocena števila doseženih učencev oz. dijakov	Ocena deleža doseženih učencev oz. dijakov [%]
2016	65	1300–1950	6,6–9,9
2017	89	1780–2670	9,0–13,5
2018	73	1460–2190	7,4–11,0

Druga ciljna skupina so zamudnice. To so dekleta, ki so obiskovala 6. razred v šolskem letu 2009/2010 ali kasneje in še niso bila cepljena proti HPV (1, 2, 4). Zanje predavamo v obdobju srednješolskega izobraževanja. Predavanje je podobno predavanjem za starše otrok v 6. razredu, vendar je manj poglobljeno in z več slikovnega materiala. Dodatno pa še vključimo pogovor o spolnosti, torej kaj je namen spolnosti, kdaj je primeren čas za prvi spolni odnos, katera so načela varne in zdrave spolnosti idr.



**Slika 1.** Naslovnica knjižice *HPV ne izbira - ti lahko* vsebuje informacije o človeških papilomavirusih, okužbi s HPV, najpogostejših bolezenskih stanjih, ki jih povzročajo virusi iz družine HPV, in cepljenju proti HPV.

### Rak materničnega vratu: od A do HPV

Vsako leto člani projekta organizirajo izobraževanja o reproduktivnem zdravju. V zadnjih letih so bile v ospredju teme, kot so rak materničnega vratu, rak dojk, spolne motnje, diskriminacija LGBT oseb, ob vedno aktualni tematiki varne spolnosti na splošno. V letu 2016 smo tako pripravili študentski kongres z naslovom *Rak materničnega vratu: od A do HPV*, namenjen študentom medicine, dentalne medicine in drugih sorodnih ved. Zastavili smo ga na način, da oku-

žbo s HPV, raka materničnega vratu in cepljenje proti HPV predstavimo z zornega kota različnih zdravniških specializacij od teoretičnih osnov do zdravljenja in s predstavitvijo kliničnega primera.

### Druge aktivnosti na področju HPV

Na Facebook strani projekta, ki se je izkazal za bolj učinkovitega kot klasična spletna stran, redno objavljamo kratke informativne prispevke o posameznih tematikah s področja reproduktivnega zdravja. Prispevek je največkrat sestavljen iz grafike z osnovnim besedilom in iz daljšega opisa, kjer je tematika podrobneje razložena za širšo javnost (Slika 2). Uporabna funkcija na portalu Facebook je možnost promocije grafike, da doseže širši krog ljudi.



**Slika 2.** Grafika o spremembah, ki jih povzročajo virusi HPV, objavljena na Facebook strani Projekta Virus.

Na povabila raznih organizacij se radi odzovemo in izvedemo izobraževanja, osveščanja ali promocije dogodkov. Primer slednjega je sodelovanje z Zdravstvenim domom za študente Univerze v Ljubljani pri promociji akcij cepljenja proti HPV v preteklem študijskem letu.

### Zaključek

Ker po naših ocenah zdaj izobrazimo med 6,6 % in 13,5 % letno, si v prihodnosti želimo, da bi izvedli še več delavnic in delež še povečali. Za doseganje cilja bomo morali zagotoviti večje število izobraženih študentov medicine, ki bodo pripravljene prostovoljno izvajati delavnice, in se približati osnovnim ter srednjim šolam, da nam bodo omogočili izvedbo delavnic v njihovih ustanovah. Največji neizkoriščen potencial

vidimo v Facebook strani projekta, kjer lahko na enostaven način dosežemo tarčne skupine za posamezen javnozdravstveni problem, zato bomo naše delovanje na tej platformi razvijali naprej.

### Literatura

1. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Dodatne informacije in pojasnila – cepljenje proti okužbam s humanimi papilomavirusi (HPV) [internet]. Novinarska konferenca ob Tednu boja proti raku materničnega vratu. 2019 Jan 18 [citirano 2019 Sep 22]. Dosegljivo na: [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/publikacije/letopisi/2016/4.1\\_precepljenost\\_2016.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/publikacije/letopisi/2016/4.1_precepljenost_2016.pdf)
2. Šterbenc A, Maver Vodičar P, Poljak M. Recent advances in prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination: a review of key literature published between September 2017 and September 2018. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2018 Dec;27(4):193-201.
3. Statistični urad Republike Slovenije. Osnovni podatki o rojenih, Slovenija, letno [internet]. 2019 [citirano 2019 Sep 21]. Dosegljivo na: [https://pxweb.stat.si/SiStatDb/pxweb/sl/10\\_Dem\\_soc/10\\_Dem\\_soc\\_\\_05\\_prebivalstvo\\_\\_30\\_Rodnost\\_\\_05\\_05J10\\_rojeni\\_SL/05J1002S.px/](https://pxweb.stat.si/SiStatDb/pxweb/sl/10_Dem_soc/10_Dem_soc__05_prebivalstvo__30_Rodnost__05_05J10_rojeni_SL/05J1002S.px/)
4. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Najpogostejša vprašanja in odgovori o okužbi s HPV, raku materničnega vratu in cepljenju proti HPV [internet]. 2019 Sep 17 [citirano 2019 Sep 22]. Dosegljivo na: <https://www.nijz.si/sl/najpogostejsa-vprasanja-in-odgovori-o-okuzbi-s-hpv-raku-maternicnega-vratu-in-cepljenju-proti-hpv-1>

## Priloga 1

### Program 9. izobraževalnega dne programa ZORA

12. november 2019, Kongresni center Brdo pri Kranju

- 08.30–09.00 UVODNI PROGRAM S POZDRAVNIMI NAGOVORI**
- *Mojca Gobec*, direktorica Direktorata za javno zdravje na Ministrstvu za zdravje
  - *Zlata Štiblar Kisić*, generalna direktorica OIL
  - *Marjan Sušelj*, direktor ZZZS
  - *Dr. Aiga Rurane*, vodja Urada Svetovne zdravstvene organizacije v Sloveniji
- 09.00–11.40 1. SKLOP**  
*Moderatorji: Urška Ivanuš, Špela Smrkolj, Margareta Strojan Fležar*
- 09.00–9.45 Poročilo o rezultatih programa ZORA v letu 2018 in načrti za prihodnost**  
*Urška Ivanuš, vodja DP ZORA*
- 09.45–10.30 Global strategy towards the elimination of cervical cancer as a public health problem**  
*Vitaly Smelov (IARC-WHO)*
- 10.30–10.40 Povzetek predavanja s komentarjem**  
*Urška Ivanuš*
- 10.40–11.10 Učinek cepljenja proti HPV na breme patoloških sprememb visoke stopnje in raka materničnega vratu: rezultati iz držav, ki so cepljenje uvedle med prvimi**  
*Mario Poljak*
- 11.10–11.25 Umestitev tekočinske citologije v program ZORA: predstavitev pilotne raziskave**  
*Veronika Kloboves Prevodnik*
- 11.25–11.40 Razprava**
- 12.30–14.25 2. SKLOP**  
*Moderatorji: Mario Poljak, Leon Meglič*
- 12.30–12.50 Burden of low-grade cervical lesions in young vaccinated and non-vaccinated women**  
*Pekka Nieminen (European Federation for Colposcopy, President)*
- 12.50–13.00 Povzetek predavanja s komentarjem**  
*Leon Meglič*
- 13.00–13.20 Treatment of low-grade cervical disease in young women in era of HPV vaccination**  
*Pekka Nieminen (Finska)*
- 13.20–13.30 Povzetek predavanja s komentarjem**  
*Leon Meglič*
- 13.30–13.40 Analiza konizacij v Sloveniji v letih 2009–2018**  
*Ana Lasič*
- 13.40–13.50 Predstavitev novosti, ki jih prinašajo nova Priporočila za celostno obravnavo žensk z rakom materničnega vratu v Sloveniji**  
*Sebastjan Merlo*
- 13.50–14.00 Novo zdravljenje raka materničnega vratu z imunoterapijo**  
*Erik Škof*
- 14.00–14.10 Povezava med okužbo s HPV in žleznim rakom materničnega vratu - sprememba v bremenu bolezni pri cepljenih proti HPV**  
*Maja Pakiž*
- 14.10–14.25 Razprava**

**14.55–17.00 3. SKLOP**

*Moderatorji: Nadja Šinkovec, Neda Hudopisk, Nina Jančar*

**14.55–15.10 Cepljenje proti HPV v Sloveniji: rezultati in novosti**

*Nadja Šinkovec*

**15.10–15.20 Visoka precepljenost proti HPV v koroški regiji: primer dobre prakse**

*Neda Hudopisk in Miroslava Cajnkar Kac*

**15.20–15.30 Cepljenje proti HPV na primarni ravni: primer dobre prakse v zdravstvenem domu za študente**

*Barbara Pregl*

**15.30–15.40 Cepljenje proti HPV na sekundarni in terciarni ravni zdravstvenega varstva: primer dobre prakse Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana**

*Nina Jančar*

**15.40–15.50 Ključna sporočila o rabi kondoma**

*Bojana Pinter*

**15.50–16.00 Sodelovanje med ginekologi in Zdravstveno vzgojnim centrom za povečanje precepljenosti proti HPV: primer dobre prakse iz kranjske regije**

*Ksenija Noč in Anamarija Petek*

**16.00–16.10 Aktivnosti študentov medicine za povečanje precepljenosti proti HPV: primer dobre prakse**

*Jaka Šikonja*

**16.10–16.30 Igra vlog: cepljenje zamudnice**

*Leon Meglič in mati zamudnice*

**16.30–17.00 Razprava in zaključek**

## **Priloga 2**

### **Seznam slovenskih avtorjev**

Miroslava Cajnkar Kac

Branko Cvjetičanin

Mojca Florjančič

Urška Gašper Oblak

Marta Grgič Vitek

Neda Hudopisk

Urška Ivanuš

Nina Jančar

Tine Jerman

David Lukanović

Veronika Kloboves Prevodnik

Ana Lasič

Leon Meglič

Sebastjan Merlo

Ksenija Noč

Anja Oštrbenk Valenčak

Maja Pakiž

Anamarija Petek

Bojana Pinter

Mario Poljak

Barbara Pregl

Maja Primic Žakelj

Špela Smrkolj

Margareta Strojjan Fležar

Jaka Šikonja

Nadja Šinkovec

Erik Škof

Anja Šterbenc

Veronika Učakar

Jerneja Varl

Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja  
predrakavih sprememb  
materničnega vratu

Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije

## 9. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Brdo pri Kranju, 12. november 2019