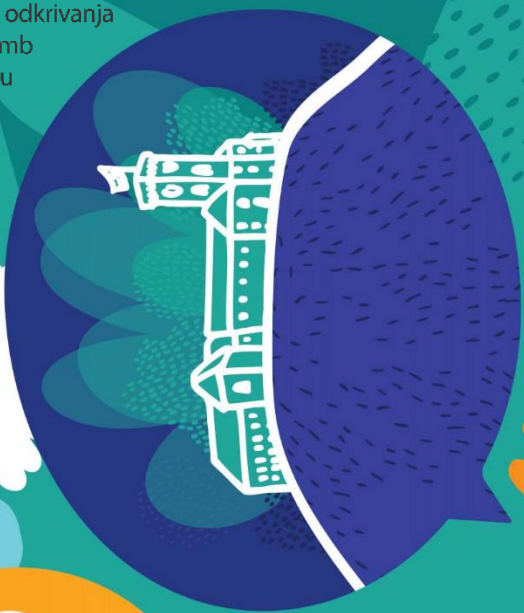


# 11. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Virtualni kongres, 17. november 2021

## Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja  
predrakavih sprememb  
materničnega vratu



# ZBORNIK 2021



Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja  
predrakavih sprememb  
materničnega vratu

# 11. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Virtualni kongres, 17. november 2021

## ZBORNİK PRISPEVKOV

Onkološki inštitut Ljubljana

Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA



REPUBLIKA SLOVENIJA  
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

# 11. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Virtualni kongres, 17. november 2021

## Organizatorja izobraževalnega dne

Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje RS

## ZBORNİK PREDAVANJ

[Elektronska izdaja](#)

### Urednica

Urška Ivanuš

### Recenzentka

Maja Primic Žakelj

### Znanstveni odbor

Urška Ivanuš, Mojca Florjančič, Veronika Kloboves Prevodnik, Ana Pogačnik, Margareta Strojan Fležar, Špela Smrkolj, Urška Gašper Oblak, Maja Primic Žakelj

### Organizacijski odbor

Mojca Florjančič, Tine Jerman, Blaž Podobnik, Tina Firanović, Marija Sabrina Kvartuh, Kaja Batista, Tomaž Tušek, Igor Josipović, Urška Ivanuš, Elizabeta Radelj Pepevnik, Tanja Mate, Mojca Gobec, Irma Sterle Glaner

### Tehnično urejanje

Blaž Podobnik, Tina Firanović

### Ilustracija na naslovnici

Tjaša Žurga Žabkar

### Založnik

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

01/58 79 606

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

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

Leto izida: 2021

Elektronski zbornik predavanj je dosegljiv na: <https://zora.onko-i.si/publikacije/izobrazevalni-dnevni-zora>



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

COBISS.SI-ID 84381955

ISBN 978-961-7029-40-6 (PDF)

## Kazalo

<b>Predgovor</b> .....	<b>5</b>
<i>Urška Ivanuš</i>	
<b>Poročilo o rezultatih programa ZORA v pandemskem letu 2020</b> .....	<b>8</b>
<i>Urška Ivanuš, Tine Jerman, Mojca Florjančič</i>	
<b>Opravljeno delo v letu 2020 in načrti programa ZORA za prihodnost</b> .....	<b>22</b>
<i>Urška Ivanuš, Mojca Florjančič, Tine Jerman, Blaž Podobnik</i>	
<b>Značilnosti neodzivnic v programu ZORA</b> .....	<b>31</b>
<i>Mojca Florjančič, Tine Jerman, Urška Ivanuš</i>	
<b>Poročilo o poteku študije za uvajanje tekočinske tehnologije v Sloveniji</b> .....	<b>40</b>
<i>Veronika Kloboves Prevodnik, Mojca Florjančič, Tine Jerman, Jerneja Kos, Urška Ivanuš</i>	
<b>Sodobni molekularni pristopi v presejanju za raka materničnega vratu</b> .....	<b>54</b>
<i>Mario Poljak</i>	
<b>Predstavitev programskih smernic ZORA</b> .....	<b>59</b>
<i>Urška Ivanuš, Tine Jerman, Mojca Florjančič, Maja Primic Žakelj, Špela Smrkolj, Urška Gašper Oblak Ana Pogačnik, Veronika Kloboves Prevodnik, Margareta Strojan Fležar</i>	
<b>Programske smernice in rezultati Programa Svit</b> .....	<b>73</b>
<i>Dominika Novak Mlakar, Tatjana Kofol Bric, Irena Debeljak</i>	
<b>Programske smernice DORA</b> .....	<b>79</b>
<i>Mateja Kurir Borovčič, Katja Jarm, Kristijana Hertl, Veronika Kutnar</i>	
<b>Neujemajoči se izvidi pri mladi ženski</b> .....	<b>88</b>
<i>Iva Kukovica, Anita Frelih Fabjan, Branko Cvjetičanin, Margareta Strojan Fležar, Veronika Kloboves Prevodnik</i>	
<b>Povzetek vsebine prispevka tujih avtorjev: Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis</b> .....	<b>95</b>
<b>Cepljenje proti HPV v Sloveniji: rezultati v šolskem letu 2020/21 in novosti – cepljenje deklic in dečkov</b> .....	<b>97</b>
<i>Nadja Šinkovec Zorko, Veronika Učakar, Marta Grgič Vitek</i>	
<b>Oklevanje za cepljenje</b> .....	<b>102</b>
<i>Alenka Trop Skaza</i>	
<b>Učinek cepljenja proti HPV v Sloveniji: analiza podatkov registra ZORA</b> .....	<b>106</b>
<i>Kaja Batista, Tine Jerman, Urška Ivanuš</i>	
<b>Cepljenje proti HPV po konizaciji: znanstveni dokazi in primer iz prakse</b> .....	<b>114</b>
<i>Maja Pakiž, Mojca Čebulj, Tatjana Kodrič</i>	
<b>Cepljenje proti HPV v ginekoloških ambulantah: iz teorije v prakso</b> .....	<b>117</b>
<i>Petra Meglič</i>	

<b>Presejanje pripadnic skupin LGBTI+ (lezbijk, transspolnih, interspolnih in drugih) za raka materničnega vratu .....</b>	<b>121</b>
<i>Gabrijela Simetinger</i>	
<b>Predrakave spremembe visoke stopnje oziroma začetni rak materničnega vratu v nosečnosti: prikaz dveh primerov .....</b>	<b>125</b>
<i>Urška Gašper Oblak, Nina Jančar, Branko Cvjetičanin</i>	
Priloge:	
<b>1. Program 11. izobraževalnega dne programa ZORA .....</b>	<b>130</b>
<b>2. Seznam slovenskih avtorjev .....</b>	<b>132</b>

## Predgovor

Spoštovane udeleženke in cenjeni udeleženci 11. izobraževalnega dne programa ZORA,

Veseli smo, da nam je v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje tudi letos uspelo organizirati tradicionalni izobraževalni dan programa ZORA. Zaradi pandemije covid-19 je tako kot lansko leto potekal virtualno, in sicer 17. novembra 2021, je SZO lansirala globalno strategijo za eliminacijo raka materničnega vratu. Za obeležitev tega dne smo v sodelovanju z Zvezo slovenskih društev in regijskimi društvi za boj proti raku ponovno organizirali razsvetlitev številnih slovenskih znamenitosti v turkizni barvi, ki je barva eliminacije raka materničnega vratu.

Na Zorinem dnevu smo ponovno gostili dr. Vitalya Smelova, strokovnjaka SZO, ki je spregovoril o velikih razlikah v bremenu raka materničnega vratu v Evropi in o načrtih, kako bomo v prihodnosti te razlike zmanjšali, saj brez tega eliminacije ne bo mogoče doseči. Dr. Carmen Ungurean, državna koordinatorica presejalnih programov za raka iz Romunije, v kateri je breme raka materničnega vratu največje v Evropi, je nato predstavila izzive, s katerimi se srečujejo v Romuniji in nov načrt, s katerim se je Romunija podala na pot do eliminacije raka materničnega vratu.

Čeprav sem in smo izjemno veseli, da je SZO Slovenijo konec leta 2020 prepoznala kot državo, ki lahko med prvimi v Evropi doseže eliminacijo raka materničnega vratu, nas na poti do tega cilja čaka še precej dela in izzivov. Zato smo v prvem delu 11. izobraževalnega dne programa ZORA spregovorili o rezultatih programa ZORA v preteklem letu, v času pandemije covid-19, in o opravljenem delu, pa tudi o poteku strateškega projekta programa ZORA za implementacijo tekočinske citologije v Slovenijo in o sodobnih molekularnih pristopih v presejanju za raka materničnega vratu. Predstavili smo tudi prvo analizo povezanih podatkov registra ZORA in Statističnega urada RS, s katero smo proučili nekatere demografske in socialno-ekonomske značilnosti slovenskih neodzivnic, za katere vemo, da zbolevalo pogosteje in za višjimi stadiji RMV kot ženske, ki se programa ZORA udeležujejo. Rezultati analize so pokazali, da se neodzivnice značilno razlikujejo od žensk, ki se programa ZORA udeležujejo redno ali občasno. Razlike med skupinama so v vseh preučevanih napovednih dejavnikih: starosti, regiji in stopnji urbanizacije stalnega bivališča, izobrazbi, državljanstvu, zakonskem stanu, položaju v družini, dejavnosti zaposlitve in statusu aktivnosti.

V drugem delu izobraževalnega dne smo predstavili Programske smernice Državnega programa ZORA, ki jih je v letih 2019–2021 pripravljala multidisciplinarna skupina strokovnjakov. Celostno povezujejo že obstoječa navodila, priporočila in strokovne smernice programa z nadgradijo vsebine predvsem s področja upravljanja programa in reorganizacije dejavnosti kolposkopije. Novost so tudi enotna metodološka navodila za kazalnike Programa ZORA. Prestavitev smo zaključili s prikazom zapletenega primera iz prakse, ki je pokazal, kako pomembno je implementirani v programskih smernicah načrtovane multidisciplinarne konzilije za ženske z neujemajočimi izvidi v programu ZORA. Svoje smernice sta predstavila tudi presejalna programa Dora in Svit.

V zadnjem, tretjem delu, smo se osredotočili na cepljenje proti okužbi s HPV. Izjemno sem vesela, da se lahko od šolskega leta 2021/22 tudi v Sloveniji v okviru nacionalnega programa cepljenja brezplačno proti HPV cepijo tudi slovenski dečki. Prikazali smo novosti in rezultate celjenja v Sloveniji, ter prve rezultate ekološke analize podatkov Registra ZORA o učinkovitost cepljenja proti HPV v Sloveniji. Raziskava je pokazala, da imajo cepljene generacije deklet v starosti 20–21 let za polovico manjšo verjetnost, da bodo imele presejalni izvid brisa materničnega vratu visoke stopnje kot enako stare necepljene generacije. Spregovorili smo tudi o oklevanju pri cepljenju, cepljenju po konizaciji ter pomenu preventive raka materničnega vratu pri LBTI+ osebah. Prikazali smo kar nekaj diagnostično zapletenih primerov iz vsakodnevne ginekološke prakse ter primer uspešne implementacije cepljenja zamudnic proti HPV v eni od slovenskih ginekoloških ambulant.



Tudi letošnje srečanje je finančno omogočil OI, nosilec državnega programa ZORA, s sredstvi, ki jih programu posebej namenja ZZS. Z uvodnimi nagovori so udeležence pozdravili Mojca Gobec, vodja sektorja za preprečevanje bolezni in poškodb, izr. prof. dr. Irena Oblak, strokovna direktorica OI, doc. dr. Tatjana Mlakar, generalna direktorica ZZS in dr. Aiga Rurane, vodja urada SZO Slovenija.

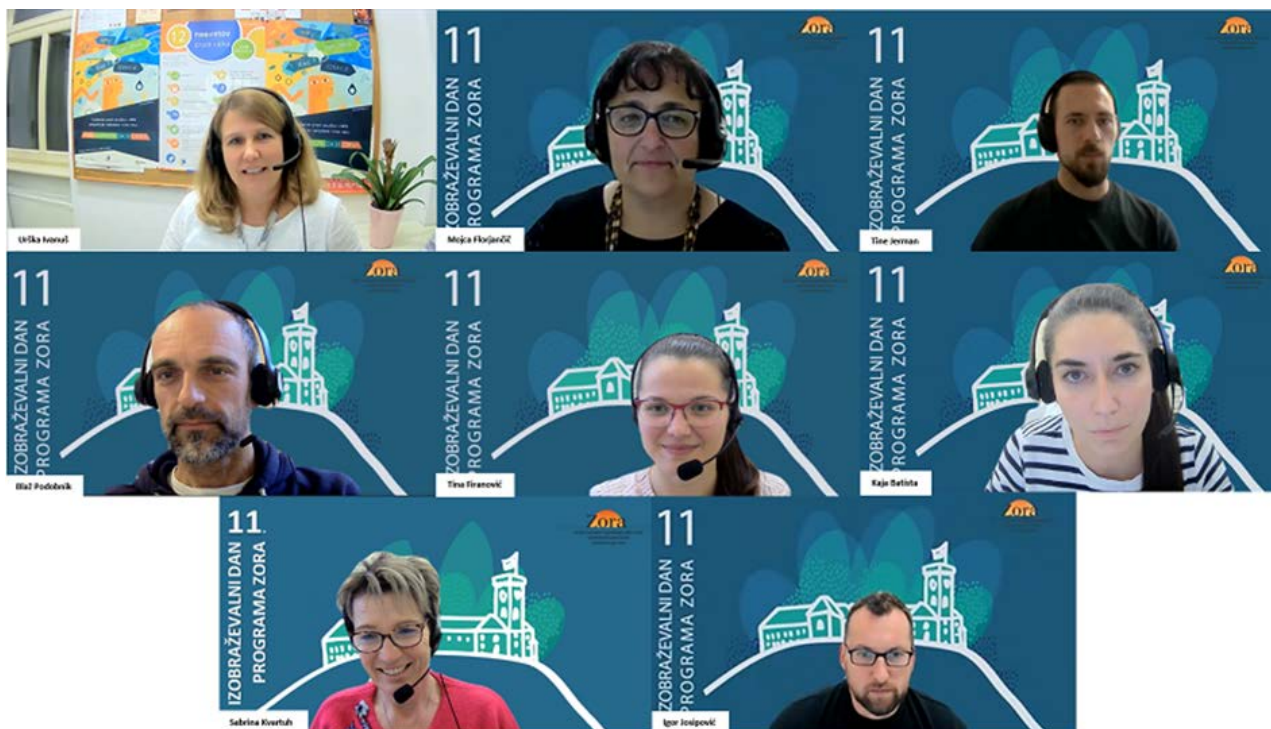
Zahvaljujem se vsem, ki ste se odzvali vabilu k predavanju ali udeležbi, skupaj nas je bilo letos skoraj 700. Upam, da ste bili tudi tokrat po zaključku izobraževanja zadovoljni in da ste pridobili nova znanja in spoznanja, ki vam bodo koristila pri vašem vsakodnevnom delu. Zavedamo se, da le z nenehnim izpopolnjevanjem s sodobnim znanjem in zavzetostjo vseh sodelavcev program ZORA lahko dosega dobre rezultate.

Na koncu se iskreno zahvaljujem najožji ekipi na sedežu programa ZORA, Strokovnemu svetu ZORA in Ministrstvu za zdravje, da nam iz leta v leto uspeva ohranjati zagnanost, premagovati stare in nove izzive in nadgrajevati znanje, s katerim usmerjamo program ZORA in tudi organiziramo Zorin dan. Vesela in ponosna sem, da se izvajanje programa ZORA v času pandemije po začetni zaustavitvi ni več sistemsko prekinjalo in se na tem mestu zahvaljujem vsem izvajalcem, ki se vsakodnevno trudite in premagujete stare in nove, pandemske izzive, zato, da so slovenske ženske tudi v času pandemije deležne najboljše možne preventive raka materničnega vratu. Le skupaj nam bo uspelo doseči napoved SZO, da bo Slovenija med prvimi evropskimi državami, ki bo uspela eliminirati raka materničnega vratu.

doc. dr. Urška Ivanuš  
Vodja Državnega programa ZORA



**Slika 1.** Uvodni govorniki na jubilejnem, 11. izobraževalnem dnevu programa ZORA: vodja programa ZORA doc. dr. Urška Ivanuš, vodja sektorja za preprečevanje bolezni in poškodb MZ Mojca Gobec, generalna direktorica ZZS doc. dr. Tatjana Mlakar, strokovna direktorica OI izr. prof. dr. Irena Oblak, vodja urada SZO v Sloveniji dr. Aiga Rurane.



**Slika 2.** Ekipo s sedeža programa ZORA, ki je poskrbela za organizacijo in nemoten potek dogodka.



**Slika 3.** V turkizni barvi osvetljen Ljubljanski grad na dan lansiranja globalne strategije SZO za eliminacijo raka materničnega vratu, 17. 11. 2021. Avtor fotografije: Nik Rovani.



## Poročilo o rezultatih programa ZORA v pandemskem letu 2020

Urška Ivanuš, Tine Jerman, Mojca Florjančič

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

### Povzetek

Prispevek prikazuje delovanje programa ZORA, rezultate in opravljeno delo na sedežu programa v letu 2020, ko je bila marca razglašena pandemija covid-19. Delovanje presejalnih programov je bilo z vladnim odlokom ustavljeno med 11. 3. in 8. 5. 2020. Po izboljšanju epidemiološke situacije so se 9. 5. 2020 ponovno pričele izvajati vse storitve programa ZORA, vendar ob upoštevanju omejitev za varno izvajanje programa v času pandemije covid-19.

**Ključne besede:** presejanje za raka materničnega vratu, Državni program ZORA, rezultati programa, kakovost dela, breme raka materničnega vratu, COVID-19, pandemija

### Uvod

Ker se je večalo število bolnikov, okuženih s SARS-CoV-2 (COVID-19), je **Slovenija 12. 3. 2020 ob 18. uri** na podlagi 7. člena Zakona o nalezljivih boleznih (Uradni list RS, št. 33/06) z Odredbo o razglasitvi epidemije nalezljive bolezni SARS-CoV-2 (COVID-19) na območju Republike Slovenije (Uradni list RS, št. 19/20) **razglasila epidemijo**.

Delovanje presejalnih programov je bilo z **vladnim odlokom ustavljeno med 11. 3. in 8. 5. 2020**. V skladu z Odredbo o začasnih ukrepih za obvladovanje širjenja nalezljive bolezni povzročene s Sars-Cov-2 (COVID 19) (Ur. l.RS, št. 18/2020 z dne 11.3.2020), Odlokom o začasnih ukrepih na področju zdravstvene dejavnosti zaradi zaježitve in obvladovanja epidemije COVID-19 (Ur. l.RS, št. 40/2020 in 49/2020) in Dodatnimi ukrepi na področju ginekologije in porodništva na primarnem nivoju (ki so bili usklajeni med Državnim programom ZORA (DP ZORA) in RSK za ginekologijo in porodništvo) je bilo od 11. 3. 2020 spremenjeno tudi izvajanje DP ZORA:

- začasno so bili ustavljeni vabljenje na preventivne preglede in presejalni pregledi;
- pri spremembah nizke stopnje je bilo priporočeno, da se preglede začasno preloži in o tem vodi evidenco;
- skladno s strokovnimi smernicami so se nadaljevali diagnostika in zdravljenje predrakavih sprememb visoke stopnje ter diagnostika sprememb pri nosečnicah;
- ambulate so bile dolžne vzpostaviti evidenco odloženih pregledov žensk, zato, da bi jih na pregled povabili kasneje

Po izboljšanju epidemiološke situacije so se **9. 5. 2020 ponovno pričele izvajati vse storitve programa ZORA**, vendar ob upoštevanju omejitev, ki jih je določala Odredba o začasnih ukrepih na področju opravljanja zdravstvene dejavnosti zaradi zaježitve in obvladovanja epidemije COVID-19 (Ur. l. RS, št. 65/2020 z dne 8. 5. 2020). 8. 5. 2020 je pričel veljati tudi Odlok o prenehanju veljavnosti odloka o začasnih ukrepih na področju zdravstvene dejavnosti zaradi zaježitve in obvladovanja epidemije COVID -19 (Ur. l. RS, št. 65/2020).

Ko se je epidemiološka situacija v Sloveniji spet slabšala in je bila epidemija ponovno razglašena oktobra 2020, presejalnih programov za raka niso sistemsko ponovno ustavili. Bilo je namreč dovolj izkušenj iz prvega vala epidemije, izvajalci so se prilagodili novim razmeram, bilo pa je tudi dovolj ustrezne zaščitne opreme. V Odredbi o začasnih ukrepih na področju organizacije zdravstvene dejavnosti zaradi zagotavljanja neodložljive zdravstvene obravnave pacientov z dne 14. in 24. 10. 2020, ki jih je izdalo Ministrstvo za zdravje (Ur. l. RS, št. 142/20 in 154/20), so bili presejalni programi umeščeni med tiste zdravstvene storitve, ki se lahko izvajajo tudi v času epidemije, če izvajalec lahko zagotovi varno izvedbo storitev. **Izvajanje programa ZORA tako od 9. 5. 2020 poteka brez sistemskih prekinitev.**

**Pandemija covid-19 je zarezala prav na vse ravni izvajanja programa ZORA.** Začasno se je zmanjšala dostopnost do storitev programa zaradi sistemskih prekinitev in bojzani žensk ali je udeležba varna in pomembna tudi v času pandemije. Izvajanje storitev v programu ZORA je bilo okrnjeno tudi zaradi karanten

in izolacij zdravstvenega osebja ter prerazporejanja kadra na kovidne oddelke. Ker je bilo v laboratorijih manj dela za program ZORA, so nekateri izvajalci svoje zaposlene poslali na čakanje ali pa so jim dodelili druge delovne naloge. Izjemne razmere v času pandemije lahko obvladovanje bremena raka materničnega vratu (RMV) ogrozijo na različne načine: zmanjša se lahko število pregledov (presejalnih, diagnostičnih, spremljanje po zdravljenju) in zdravljenj, poslabša se lahko kakovost dela izvajalcev (v ginekoloških ambulantah in laboratorijih), moteno je lahko zbiranje podatkov in spremljanje ter ocenjevanje rezultatov programa. V nadaljevanju prikazujemo, koliko predrakavih in rakavih sprememb je bilo odkritih v pandemskem letu 2020 in kakšni so bili rezultati dela programa ZORA v času pandemije.

### 1 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 zadnjih letih v Sloveniji po podatkih Registra raka RS za RMV letno zbolijo okoli 100–110 žensk in umre okoli 40–50 žensk. Čeprav je

bilo v preteklosti breme RMV v Sloveniji med največjimi v Evropi, se Slovenija v zadnjih letih zaradi učinkovitega programa ZORA s starostno standardizirano incidenčno stopnjo (svetovni standard) okoli 7/100.000 žensk in umrljivostno stopnjo okoli 2/100.000 žensk že uvršča med države z najmanjšim bremenom RMV. V letih 2017–2019 je bilo v Sloveniji zabeleženo najmanjše letno število novih primerov RMV. V letu 2019 je Register raka zabeležil 106 novih primerov RMV, groba incidenčna stopnja je bila 10,2 RMV/100.000 prebivalk in starostno standardizirana 6,7/100.000.

**V pandemskem letu 2020 se je incidenca RMV ponovno povečala, na novo je zbolelo 131 žensk.**

Pomembno je, da se ob večletnem manjšanju incidence RMV v Sloveniji 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 in zgolj prehodno manjša tudi incidenca RMV. **Zato je zaskrbljujoče, da je v pandemskem letu 2020 prvič po letu 2012 incidenca CIN3 zmanjšala pod 1.000** (Tabela 1.1), kar je

**Tabela 1.1:** Incidenca RMV in ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje/CIN3 (PIL-VS/CIN3) v Sloveniji po uvedbi DP ZORA (2003–2020). 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	130	12,6	10,9	8,7	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	115	11,1	8,8	6,9	1107	106,4
2015	119	11,4	9,4	7,4	1151	110,6
2016	123	11,8	9,8	7,8	1093	105,1
2017	86	8,3	6,4	4,9	1123	108,0
2018	108	10,4	8,5	6,8	1052	101,2
2019	104	10,0	8,2	6,5	1060	101,6
2020	130	12,4	10,2	8,1	984	94,1

**Tabela 1.2:** Incidenca RMV in ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje/CIN3 (PIL-VS/CIN3) po starostnih skupinah v letu 2020 in primerjava s povprečjem 2016–2019. Vir podatkov: Register raka RS.

Starost	RMV			CIN3		
	Povprečje 2016–2019	2020	Razlika (%)	Povprečje 2016–2019	2020	Razlika (%)
do 19 let	0	0	–	0	0	–
20–29	3	5	+ 82 %	284	268	– 6 %
30–39	20	21	+ 8 %	400	319	– 20 %
40–49	18	22	+ 21 %	224	228	+ 2 %
50–64	32	40	+ 24 %	137	136	– 1 %
65 let in več	32	42	+ 30 %	37	33	– 10 %
Skupaj	105	130	+ 24 %	1082	984	– 9 %

verjetno posledica manjšega števila presejalnih testov v programu Zora v pandemskem letu 2020 (Tabela 4), ki se odraža tudi v zmanjšani pregledanosti ciljne populacije žensk (Tabela 3.1).

Trend zmanjševanja incidence RMV v zadnjih letih nedvomno kaže, da je Slovenija, podobno kot nekatere druge države z dobro organiziranim presejalnim in cepilnim programom, na poti, ki jo je 17. novembra 2020 lansirala Svetovna zdravstvena organizacija – na poti k eliminaciji RMV. Zaskrbljujoče pa je zmanjšanje incidence CIN3 in povečanje incidence RMV v pandemskem letu 2020. Manjše odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu vodi v povečanje bremena RMV.

V pandemskem letu 2020 smo v primerjavi s 4-letnim povprečjem 2016–2019 odkrili več RMV v vseh starostnih skupinah (Tabela 1.2), razen v starostni skupini 30–39, kjer je bil odkrit le 1 primer več. V ostalih skupinah je bilo vsaj 20 % več RMV. Obratno je pri CIN3, kjer je bilo odkrito primerljivo število primerov v vseh starostni skupinah, razen v skupini 30–39, kjer je bil primanjkljaj po podatkih Registra raka 20 %.

Razporejanje RMV glede na stadij je bilo v ciljni skupini ZORA podobno kot v preteklem povprečju, več kot polovica primerov je bila odkrita v omejenem stadiju. V starostni skupini 65 let in več pa je bilo za 12 odstotnih točk manj RMV v razširjenem stadiju na

**Tabela 1.3:** Incidenca RMV glede na stadij in histološki tip v ciljni skupini 20–64 let in pri ženskah, starejših od 65 let v letu 2020 in povprečju 2016–2019. Vir podatkov: Register raka RS.

Stadij	20–64 let		65 let in več	
	Povprečje 2016–2019 n (%)	2020 n (%)	Povprečje 2016–2019 n (%)	2020 n (%)
Omejen	40 (55 %)	49 (56 %)	6 (19 %)	11 (26 %)
Razširjen	26 (35 %)	28 (32 %)	20 (62 %)	21 (50 %)
Razsejan	7 (9 %)	11 (13 %)	5 (16 %)	10 (24 %)
Ni podatka	1 (1 %)	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)
Skupaj	73 (100 %)	88 (100 %)	32 (100 %)	42 (100 %)
Histološki tip	Povprečje 2016–2019 n (%)	2020 n (%)	Povprečje 2016–2019 n (%)	2020 n (%)
Ploščatocelični	58 (80 %)	67 (76 %)	24 (75 %)	37 (88 %)
Žlezni	13 (18 %)	17 (19 %)	5 (16 %)	2 (5 %)
Drugi	1 (2 %)	4 (5 %)	3 (9 %)	3 (7 %)
Skupaj	73 (100 %)	88 (100 %)	32 (100 %)	42 (100 %)

**Tabela 2:** Incidenca RMV po stadijih glede na način detekcije in udeležbo žensk v ZORI v ciljni skupini 20–64 in ženskah starejših od 65 let in več leta 2020 in v povprečju 2016–2019. Vir podatkov: Register ZORA in Register raka RS.

	Povprečje 2016–2019 n (%)	2020 n (%)	Povprečje 2016–2019				2020			
			Stadij				Stadij			
			Omejen	Razširjen	Razsejan	Ni podatka	Omejen	Razširjen	Razsejan	Ni podatka
<b>Način detekcije (20–64)</b>										
V presejanju	35 (33 %)	43 (33 %)	28 (82 %)	6 (17 %)	0 (1 %)	0 (0 %)	34 (79 %)	9 (21 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Simptomi	38 (36 %)	45 (35 %)	12 (31 %)	20 (51 %)	6 (16 %)	1 (2 %)	15 (33 %)	19 (42 %)	11 (24 %)	0 (0 %)
<b>Udeležba žensk v ZORI (20–64)</b>										
Odzivnice	39 (37 %)	47 (36 %)	31 (79 %)	7 (18 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	36 (77 %)	11 (23 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Neodzivnice	34 (32 %)	41 (32 %)	9 (27 %)	19 (54 %)	6 (16 %)	1 (2 %)	13 (32 %)	17 (41 %)	11 (27 %)	0 (0 %)
<b>Starost 65+</b>										
Starost 65+	32 (31 %)	42 (32 %)	6 (19 %)	20 (62 %)	5 (16 %)	1 (3 %)	11 (26 %)	21 (50 %)	10 (24 %)	0 (0 %)

račun večjega deleža v omejenem ter razsejanem, kjer je bilo sicer odkritih 2-krat več primerov kot v preteklih letih (kar je pri majhnih številkah lahko posledica naključnega nihanja) (Tabela 1.3).

Glede na način detekcije in udeležbo žensk v ZORI, je bilo razporejanje RMV leta 2020 podobno kot v preteklem povprečju – okrog tretjino RMV smo odkrili v presejanju in tretjino pri ženskah s simptomi, okrog tretjino pri odzivnicah in tretjino pri neodzivnicah.

Preostala tretjina žensk je bila starejša od 65 let (Tabela 2). Prav tako nismo opazili sprememb pri razporejanju stadijev glede na način detekcije in udeležbo v ZORI – RMV odkriti v presejanju in RMV odkriti pri odzivnicah so bili v 77–82 % v omejenem stadiju, med tem ko so bili RMV odkriti pri ženskah s simptomi in RMV odkriti pri neodzivnicah v omejenem stadiju le v 27–33 %.

## 2 Pregledanost žensk

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. 2017 do 30. 6. 2020 je bila pregledanost 69,6-odstotna in je prvič od vzpostavitve programa ZORA leta 2003 padla pod ciljno vrednost 70 %.**

Tabela 3.1 prikazuje pregledanost po starostih skupinah. Glede na zadnje triletno pregledanost se je zmanjšala v vseh starostnih skupinah, razen v najsta-

rejši starostni skupini 60–64 let, kjer je bila za 0,5 odstotne točke večja in je znašala 54,7 %. Razveseljivo je, da se kljub zmanjšanju pregledanost ni zmanjšala pod 70 % v mlajših starostnih skupinah 20–49 let. Pregledanost je ostala večja od 70 % le v treh slovenskih regijah (Ravne, Nova Gorica in Celje).

Tabela 3.2 prikazuje pregledanost po regijah. V regijah Kranj, Ljubljana in Novo mesto je bila v pretekli triletni pregledanost nad 70 % in je zdrsnila pod 70 %. V regijah Koper, Maribor in Murska Sobota pa je ostala pod 70 %. Razveseljivo je, da se kljub temu v regiji Maribor pregledanost ni zmanjšala in je ostala na enaki ravni kot v pretekli triletni. Zaskrbljujoče je, da se je v regiji Murska Sobota pregledanost zmanjšala za 4 odstotne točke kljub temu, da je bila že prej manjša od 70 %.

Podatki o pregledanosti ciljne populacije programa ZORA so dostopni na spletni strani programa ZORA v interaktivni in tabelarni obliki (1). **Razveseljivo je, da se je ob ponovnem zagonu presejanja maja 2020 pregledanost začela večati in je avgusta presegla 70 %, kjer je ostala vse do konca leta 2020.**

## 3 Brisi materničnega vratu

V letu 2020 je bilo pri 186.243 ženskah odvzetih in pregledanih 198.233 BMV, v triletnem obdobju (1. 7. 2017–30. 6. 2020) pa je bilo pri 470.753 ženskah pregledanih 616.810 BMV.

Tabela 4 prikazuje BMV v registru ZORA v zadnjih desetih letih, po razlogu odvzema. Število BMV se je 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 kontrolnih BMV, v zadnjih letih pa ostaja podobno.



**Tabela 3.1:** 3-letna pregledanost ciljne populacije po starostnih skupinah. Vir podatkov: Register ZORA.

Starostna skupina	Obdobje						Primanjkaj pregledanosti v zadnjem tri-letnem obdobju v primerjavi s prejšnjim
	2011–2014		2014–2017		2017–2020		
	Št. pregledanih žensk	Pregledanost	Št. pregledanih žensk	Pregledanost	Št. pregledanih žensk	Pregledanost	
20–24 let	48.405	88,9 %	42.889	86,8 %	37.691	81,1 %	-5,7 %
25–29 let	51.066	79,2 %	46.544	78,4 %	39.406	75,5 %	-3,0 %
30–34 let	57.318	78,7 %	54.405	80,4 %	48.706	77,7 %	-2,7 %
35–39 let	56.486	76,4 %	57.284	77,0 %	53.259	74,9 %	-2,1 %
40–44 let	53.601	75,5 %	54.266	74,8 %	53.750	72,5 %	-2,3 %
45–49 let	56.108	73,0 %	53.509	73,9 %	50.098	71,0 %	-2,9 %
50–54 let	50.310	66,7 %	51.851	67,9 %	50.182	66,9 %	-0,9 %
55–59 let	45.599	60,0 %	46.011	61,9 %	44.679	59,9 %	-1,9 %
60–64 let	36.111	51,2 %	40.023	54,2 %	40.165	54,7 %	0,5 %
<b>Skupaj (20–64 let)</b>	<b>455.004</b>	<b>71,6 %</b>	<b>446.782</b>	<b>72,0 %</b>	<b>417.936</b>	<b>69,6 %</b>	<b>-2,4 %</b>

**Tabela 3.2:** 3-letna pregledanost ciljne populacije po zdravstvenih regijah. Vir podatkov: Register ZORA.

Zdravstvena regija	Obdobje						Primanjkaj pregledanosti v zadnjem tri-letnem obdobju v primerjavi s prejšnjim
	2011–2014		2014–2017		2017–2020		
	Št. pregledanih žensk	Pregledanost	Št. pregledanih žensk	Pregledanost	Št. pregledanih žensk	Pregledanost	
Celje	70.162	73,9 %	68.824	74,2 %	64.929	72,4 %	-1,8 %
Koper	30.114	66,5 %	29.834	67,4 %	28.582	66,8 %	-0,6 %
Kranj	44.948	71,8 %	43.562	71,4 %	40.976	69,4 %	-2,0 %
Ljubljana	142.838	72,2 %	140.683	72,2 %	130.746	68,8 %	-3,4 %
Maribor	69.421	69,2 %	66.261	68,4 %	63.712	68,4 %	0,0 %
Murska Sobota	25.666	67,4 %	25.170	69,1 %	22.479	65,1 %	-4,0 %
Nova Gorica	24.534	79,1 %	24.197	80,6 %	21.837	75,7 %	-4,9 %
Novo mesto	29.776	69,2 %	30.464	71,6 %	28.186	68,1 %	-3,5 %
Ravne	17.383	77,1 %	16.447	75,3 %	15.879	76,0 %	0,8 %
<b>Slovenija</b>	<b>455.004</b>	<b>71,6 %</b>	<b>446.782</b>	<b>72,0 %</b>	<b>417.936</b>	<b>69,6 %</b>	<b>-2,4 %</b>

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.

V letu 2020 je bilo v Registru ZORA registriranih **16.903 BMV manj kot je bilo povprečje preteklih petih let**. To zmanjšanje je verjetno posledica pandemskih izzivov, vključno z dvomesečno zaustavitvijo presejanja v začetku pandemije covid-19. Delež presejalnih BMV se je v letu 2020 zmanjšal za 1,4 odstotne točke in je bil v letu 2020 78,1 %. Zmanjšanje je šlo predvsem na račun povečanja deleža kontrolnih BMV za 1,2 % točke.

Tabela 5.1 prikazuje rezultate samo presejalnih BMV pri ženskah, starih 20–64 let in vrsto patoloških sprememb po letih odvzema. **V letu 2020 je bilo v Registru ZORA registriranih 16.214 presejalnih BMV manj kot je bilo povprečje preteklih petih let.**

**Delež uporabnih presejalnih BMV (99,8 %), neneoplastičnih sprememb (5,1 %) in patoloških sprememb (5,7 %) ostaja primerljiv kot v preteklih letih.** V zadnjih letih se delež patoloških sprememb zmerno

povečuje, in sicer v vseh starostnih skupinah (Tabela 5.2). Med patološkimi izvidi presejalnih BMV so podobno kot pretekla leta prevladovale spremembe nizke stopnje (atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N) in ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS)), patoloških sprememb visoke stopnje je bilo v presejalnih BMV manj kot 1 %. Izjemno redke so bile patološke spremembe žleznihih celic, ki so bile v 0,1 % presejalnih BMV.

#### 4 Testi HPV

Tabela 6.1 prikazuje število testov HPV, zabeleženih v Registru ZORA po indikacijah, v letih 2011 do 2020. Število testov se z leti postopoma večja. V letu 2020 smo v Registru ZORA zabeležili 13.980 triažnih testov HPV, kar je 1.417 testov več kot je povprečje preteklih petih let, a še vedno manj kot smo predvideli ob uvedbi testa HPV v program ZORA. Podobno kot pretekla leta je bilo največ testov HPV opravljenih zaradi indikacije APC-N (7.337) in po zdravljenju CIN (3.246).

Povečanje števila triažnih testov HPV v letu 2020 sovpada z večjim deležem kontrolnih BMV (Tabela 4) in je najverjetneje odraz povečanja deleža patoloških

**Tabela 4:** Brisi materničnega vratu v Registru ZORA po razlogu odvzema v letih 2011–2020 (%). Vir podatkov: Register ZORA.

Razlog odvzema BMV	Leto									
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Št. vseh BMV (100 %)</b>	<b>245.523</b>	<b>228.695</b>	<b>223.532</b>	<b>219.659</b>	<b>215.461</b>	<b>214.945</b>	<b>212.451</b>	<b>212.515</b>	<b>220.307</b>	<b>198.233</b>
Presejanje (preventiva + ZORA)	77,5	78,4	79,8	81,4	80,3	79,4	79,6	79,6	79,5	78,1
Kurativa	8,9	8,8	8,3	7,5	8,4	9,0	9,1	9,2	8,6	8,9
Kontrola	9,4	9,1	8,6	8,4	9,0	9,4	9,2	9,1	10,0	11,2
Drugo	4,1	3,7	3,2	2,6	2,3	2,1	2,2	2,1	1,9	1,9
Ni podatka	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

izvidov presejalnih BMV (Tabela 5.1). Obenem se večja delež triažnih testov HPV z negativnim rezultatom po presejalni diagnozi APC-N (Tabela 6.2). To nakazuje, da je povečanje deleža patoloških izvidov presejalnih BMV najverjetneje posledica

sprememb na področju kakovosti citopatologije (premik v smeri večje občutljivosti in manjše specifičnosti za klinično pomembne lezije) in ne povečane ogroženosti žensk.

**Tabela 5.1:** Ocena presejalnih BMV pri ženskah, starih 20–64 let, in vrsta patoloških sprememb v letih 2011–2020 (%). Vir podatkov: Register ZORA.

Ocena BMV	Leto									
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Št. vseh presejalnih BMV (100 %)</b>	<b>171.344</b>	<b>167.250</b>	<b>166.008</b>	<b>165.817</b>	<b>160.945</b>	<b>158.014</b>	<b>156.153</b>	<b>155.683</b>	<b>158.652</b>	<b>141.675</b>
Uporabni BMV	96,4	99,8	99,8	99,8	99,8	99,9	99,9	99,8	99,8	99,8
Normalen BMV	86,8	90,4	90,8	91,2	90,4	90,6	90,4	90,1	89,1	89,0
Reaktivne/neneoplastične spremembe	4,9	4,6	4,7	4,2	4,4	4,4	4,5	4,6	5,2	5,1
Patološke spremembe	4,7	4,9	4,3	4,5	5,1	4,9	4,9	5,1	5,5	5,7
<b>Patološke spremembe ploščatih celic</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>	<b>5,4</b>	<b>5,6</b>
APC-N, APC, APM	2,7	2,7	2,4	2,7	2,8	2,9	2,9	3,0	3,3	3,5
APC-VS	0,1	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
PIL-NS, blaga diskarioza	1,2	1,2	1,1	1,1	1,3	1,2	1,2	1,2	1,3	1,4
PIL-VS, znema diskarioza, huda diskarioza	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5	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 žlezni celic</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>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>
AŽC-N, AŽC	0,1	0,1	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 žlezni 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
<b>Drugo</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>	<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

**Tabela 5.2:** Odstotek patoloških presejalnih BMV po starostnih skupinah, v letih 2011–2020 (%). Vir podatkov: Register ZORA.

Starostna skupina	Leto									
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
20–24	6,6	6,8	6,4	6,6	7,1	7,1	7,0	6,8	7,5	7,9
25–29	6,6	6,3	6,0	6,1	6,5	6,6	6,5	6,6	7,2	7,0
30–34	5,6	5,5	5,3	5,6	6,0	5,3	5,6	5,5	5,9	6,3
35–39	5,3	5,5	4,9	5,1	5,3	5,4	5,4	5,5	6,1	6,0
40–44	4,7	5,0	4,5	4,9	5,9	5,5	5,5	5,6	6,4	5,9
45–49	3,9	4,4	3,6	4,3	4,8	4,9	4,9	5,2	5,7	6,0
50–54	3,2	3,6	2,9	3,1	3,8	3,7	3,7	4,3	4,6	5,0
55–59	2,3	2,4	2,1	1,9	2,8	2,8	2,9	3,1	3,2	3,8
60–64	1,8	2,4	1,7	1,7	2,1	2,4	2,4	2,6	2,9	2,8

**Tabela 6.1:** Število testov HPV v obdobju 2011–2020 po indikaciji. Vir podatkov: Register ZORA.

Indikacija	Število testov HPV po letih									
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
APC-N	4.472	4.942	4.925	4.959	5.691	6.337	6.451	6.454	7.575	7.337
AŽC-N	23	178	160	126	146	133	142	141	160	177
PIL-NS, > 35 let	836	863	833	814	1.022	1.171	1.224	1.288	1.642	1.608
CIN 1	874	1.124	1.060	904	837	927	923	949	1.137	1.313
Po zdravljenju CIN	1.477	6.946	6.636	4.242	3.666	3.648	3.492	3.384	3.430	3.246
Ni podatka	182	239	277	324	256	190	148	92	157	299
<b>Skupaj</b>	<b>7.864</b>	<b>14.292</b>	<b>13.891</b>	<b>11.369</b>	<b>11.618</b>	<b>12.406</b>	<b>12.380</b>	<b>12.308</b>	<b>14.101</b>	<b>13.980</b>

**Tabela 6.2:** Izvidi testov HPV po presejalni diagnozi APC-N v obdobju 2011–2020. Vir podatkov: Register ZORA.

Izvid testa HPV	Število testov HPV po letih									
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Št. vseh izvidov HPV z indikacijo APC-N (100 %)</b>	<b>4.472</b>	<b>4.942</b>	<b>4.925</b>	<b>4.959</b>	<b>5.691</b>	<b>6.337</b>	<b>6.451</b>	<b>6.454</b>	<b>7.575</b>	<b>7.337</b>
Negativen	63,9	61,2	60,0	58,7	62,3	62,6	66,1	67,1	70,0	70,1
Pozitiven	35,5	37,1	38,3	38,8	34,6	34,5	32,8	31,4	29,9	29,8
Neuporaben	0,4	0,2	0,1	0,0	0,2	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1
Ni privolitve	0,2	1,6	1,5	2,5	2,8	2,8	1,0	1,4	0,0	0,0
Ni podatka	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

## 5 Histopatologija materničnega vratu

V Registru ZORA beležimo tudi izvide vseh histopatoloških preiskav materničnega vratu in histerektomij. Izvid zaenkrat še ni standardiziran za elektronsko pošiljanje Registru ZORA, zato nam izvide iz laboratorijev pošiljajo v papirni obliki, v Registru pa rezultate kodiramo in vpisujemo v informacijski sistem. V letu 2020 smo v Registru ZORA registrirali 8.637 histopatoloških izvidov pri 7.150 žensk. **V letu 2020 je bilo tako registriranih 642 histopatoloških izvidov manj kot je bilo povprečje preteklih petih let.**

Tabela 7 prikazuje vrste posegov na materničnem vratu v zadnjih desetih letih. V letu 2020 je bilo okoli 67 % vseh posegov manjših, praviloma diagnostičnih (biopsija, ekscizija ali abrazija), okoli 21 % je terapevtskih, 12 % pa je bilo histerektomij, kar je primerljivo kot v preteklih letih.

Tabela 8 prikazuje histopatološke diagnoze v letu 2020 glede na vrsto posega. Pri manjših, praviloma diagnostičnih posegih, je okoli 40 % vseh vzorcev vsebovalo benigne spremembe, v okoli 11 % vzorcih pa sprememb ni bilo. PIL-NS so ugotovili v okoli 25 % vzorcev; PIL-VS, AIS ali rak pa v 21 %, kar je primerljivo kot v letu 2019.

Tudi pri večjih, terapevtskih posegih, so bili rezultati primerljivi kot v letu 2019. 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 (2). Tudi pri terapevtskih posegih so bile v okoli 11 % prisotne le benigne spremembe, v okoli 4 % pa v odvzetem tkivu sprememb ni bilo. V Registru ZORA spremljamo tudi diagnoze pri vseh histerektomijah, opravljenih ne glede na razlog, zato pri večini teh posegov ni sprememb na materničnem vratu ali pa so benigne (v letu 2020 pri 90 % histerektomij, primerljivo kot v letu 2019). RMV ali patološke spremembe visoke stopnje so bili prisotni v 5 % histerektomij, primerljivo kot leta 2019.

## 6 Upoštevanje smernic in priporočil

### 6.1 Upoštevanje smernic glede uporabe testa HPV

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. 1. januarja 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 9 prikazuje uporabo triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N v obdobju 1. 1. do 31. 12. 2020. Triažni test HPV je bil v 8 mesecih po presejalni diagnozi opravljen pri 74,9 % žensk, kar je za 5,4 odstotne točke več kot v letu 2019. Dodatnih 8,9 % 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, kar je za 1,8 odstotnih točk manj kot leta 2019. **Čeprav je uporaba triažnega testa HPV še vedno premajhna, se je v pandemskem letu 2020 povečala,** kar je razveseljivo in kaže na to, da so ginekologi v

pandemskem letu bolj intenzivno kot v preteklih letih opravljali kontrolne preglede pri ženskah z najbolj pogostim patološkim presejalnim izvidom (APC-N) in tudi pogosteje uporabili test HPV v skladu z indikacijo.

Opažamo tudi razliko v uporabi triažnega testa HPV glede na regijo stalnega bivališča ženske. Enako kot v letu 2019 so tudi v pandemskem letu 2020 triažni test HPV po presejalni diagnozi APC-N imele najpogosteje opravljene ženske iz regij Nova Gorica in Ravne (86,3 % in 81,6 %). Najredkeje so imele triažni test HPV po presejalni diagnozi opravljene ženske iz regij Novo mesto (65,7 %), Koper (67,4 %) in Celje

**Tabela 7:** Vrste posegov pri histopatoloških izvidih, opravljenih v letih 2011–2020 (%). Vir podatkov: Register ZORA.

Vrste posegov		Leto									
		2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Št. vseh posegov (100 %)		8.019	8.309	8.416	8.117	9.333	9.333	9.176	8.997	9.558	8.637
Diagnostični posegi	Biopsije in ekscizije	47,2	49,5	49,5	44,5	41,2	43,1	41,3	43,6	43,9	45,7
	Abrazije in ablacije	16,2	17,8	18,1	20,5	20,7	20,6	22,4	20,2	21,2	20,8
Terapevtski posegi	Konizacija s skalpelom	8,2	7,0	7,5	7,9	6,2	5,1	4,4	4,4	3,9	3,1
	LLETZ	14,0	15,7	12,5	14,5	14,3	14,5	15,2	14,4	15,0	16,4
	Rekonizacija/ ReLLETZ	0,8	0,6	0,7	0,9	1,3	1,8	1,6	1,6	1,9	1,9
	Amputacija materničnega vratu	0,2	0,3	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5	0,4	0,3	0,1
Histerektomija		12,8	8,3	11,0	10,5	14,8	13,8	14,5	15,2	13,6	11,9
Ni podatka		0,7	0,9	0,3	0,8	1,1	0,6	0,2	0,2	0,2	0,0

**Tabela 8:** Histopatološke diagnoze glede na vrsto posega, opravljenega v letu 2020. 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	9	0,2	9	0,5	7	0,7	0	0,0	25	0,3
Ploščatocelični karcinom	62	1,1	26	1,4	14	1,4	0	0,0	102	1,2
Drugi malignomi materničnega vratu	10	0,2	1	0,1	4	0,4	0	0,0	15	0,2
AIS	18	0,3	24	1,3	4	0,4	0	0,0	46	0,5
PIL VS/CIN3	715	12,4	880	47,3	19	1,8	0	0,0	1.614	18,7
PIL VS/CIN2	416	7,2	326	17,5	5	0,5	0	0,0	747	8,6
PIL NS	1.417	24,7	319	17,1	49	4,8	0	0,0	1.785	20,7
Benigne spremembe	2.322	40,4	201	10,8	384	37,4	0	0,0	2.907	33,7
Brezpatoloških sprememb	653	11,4	70	3,8	542	52,7	1	100,0	1.266	14,7
Ni mogoče opredeliti	124	2,2	6	0,3	0	0,0	0	0,0	130	1,5
Ni podatka	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Skupaj</b>	<b>5.746</b>	<b>100,0</b>	<b>1.862</b>	<b>100,0</b>	<b>1.028</b>	<b>100,0</b>	<b>1</b>	<b>100,0</b>	<b>8.637</b>	<b>100,0</b>



(69,4 %). Ženske s stalnim bivališčem v regijah Koper in Celje so imele največjo verjetnost, da bodo po presejalnem izvidu APC-N imele odvzet le kontrolni BMV (okoli 15 % vseh žensk s presejalno diagnozo APC-N in stalnim bivališčem v teh regijah). Ženske s stalnim bivališčem v regiji Novo mesto in Koper so imele največjo verjetnost (23,4 % in 18,3 %), da po presejalnem izvidu APC-N ne bodo imele kontrolnega brisa materničnega vratu za citološki pregled ali testa HPV.

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

Tabela 10 prikazuje povprečno vrednost in največje število dni, ki so minili od odvzema vzorca (za BMV, triažni test HPV ali tkivnega vzorca) do sprejema v laboratorij, od sprejema vzorca v laboratorij do izvida in od odvzema vzorca do izvida. Prikazan je tudi odstotek izvidov, ki dosegajo standard glede na Navodila za ginekologe za delo v Programu ZORA iz leta 2011. Standard pri BMV in triažnem testu HPV je za laboratorij čas od sprejema do izvida 21 dni ali manj, pri ginekologih pa čas od odvzema BMV do sprejema v laboratorij 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. Slika 1 prikazuje razporejanje števila vzorcev (BMV, za triažni test HPV ali tkivnega vzorca) glede na dneve od odvzema vzorca do izvida, zamude so obarvane z oranžno. Vključeni so isti izvidi kot v tabeli 10.

Povprečno število dni od odvzema do sprejema BMV v laboratorij je bilo v letu 2020 4,6 dni (v letu 2019 4,7); 84,9 % vseh BMV je bilo v citopatološki laboratorij sprejetih v 7 dneh. Povprečno število dni od sprejema BMV v laboratorij do izdaje izvida je bilo 6,3 dni, kar je nekoliko manj kot leta 2019 (7,1 dni); 94,8 % vseh BMV je ocenjenih v 21 dneh po sprejemu. Povprečno število dni od odvzema BMV do izdaje izvida je bilo 11 dni; 95,7 % vseh BMV je pregledanih v 28 dneh od odvzema.

Pri testih HPV so povprečni časi krajši, v letu 2020 so bili podobni kot v letu 2019. Večji odstotek vzorcev kot pri BMV je v laboratorij poslan pravočasno (93,6 %) in nato v laboratoriju tudi pravočasno analiziran (99,9 %). Pri kar 99,7 % vseh testov HPV je čas od odvzema vzorca do izvida krajši od 28 dni.

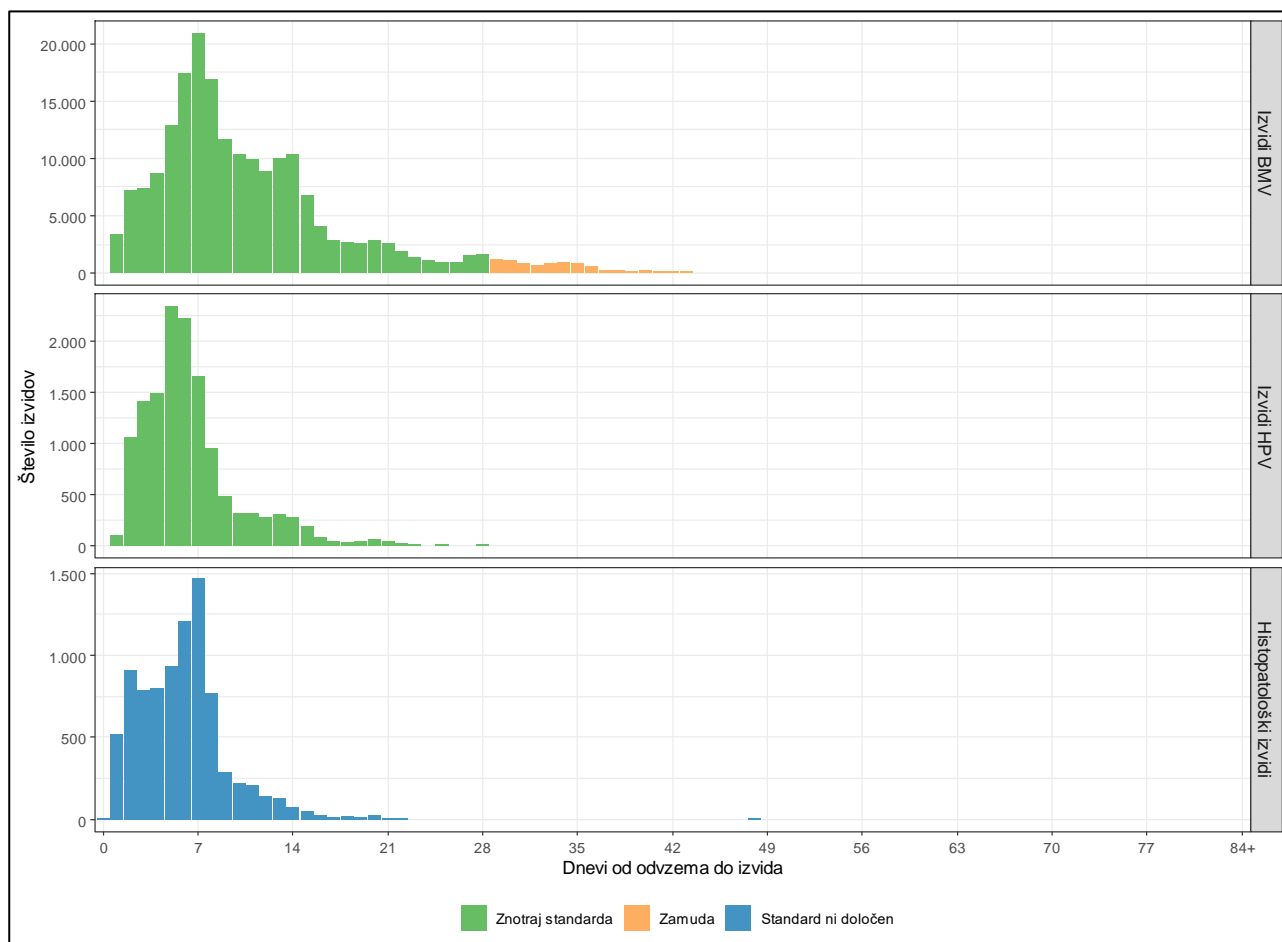
Povprečno število dni od odvzema do sprejema tkivnega vzorca v laboratorij je bilo v letu 2020 1,2 dni. Povprečno število dni od sprejema tkivnega vzorca v laboratorij do izdaje histopatološkega izvida je bilo 4,7 dni.

**Tabela 9:** Uporaba triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N v obdobju 1. 1. do 31. 12. 2020, 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	496	344	69,4	76	15,3
Koper	383	258	67,4	55	14,4
Kranj	573	433	75,6	53	9,2
Ljubljana	1.708	1.308	76,6	152	8,9
Maribor	679	544	80,1	27	4,0
Murska Sobota	151	117	77,5	9	6,0
Nova Gorica	234	202	86,3	8	3,4
Novo mesto	338	222	65,7	37	10,9
Ravne	152	124	81,6	6	3,9
Neznano	159	96	60,4	13	8,2
<b>Slovenija</b>	<b>4.873</b>	<b>3.648</b>	<b>74,9</b>	<b>436</b>	<b>8,9</b>

**Tabela 10:** Analiza časov do sprejema in izvida za vzorce odvzete v letu 2020 za Slovenijo. Vir podatkov: Register ZORA.

Tip izvida	Dnevi od odvzema do sprejema			Dnevi od sprejema do izvida			Dnevi od odvzema do izvida		
	Povprečje	Standard	% doseganja standarda	Povprečje	Standard	% doseganja standarda	Povprečje	Standard	% doseganja standarda
Izvidi BMV	4,6	7	84,9 %	6,3	21	94,8 %	11,0	28	95,7 %
Izvidi HPV	2,9	7	93,6 %	3,7	21	99,9 %	6,6	28	99,7 %
Histopatološki izvidi	1,2	–	–	4,7	10	94,9 %	5,9	–	–

**Slika 1.** Dnevi od odvzema vzorca do izvida v letu 2020 za Slovenijo. Vir podatkov: Register ZORA.

Časovni standard za obravnavo vzorca v histopatološkem laboratoriju je bil dosežen v 94,9 %. Povprečno število dni od odvzema tkivnega vzorca do izdaje histopatološkega izvida je bilo 5,9. Ti rezultati so primerljivi s tistimi v letu 2019.

### 7 Podrobnejša analiza preiskav v programu ZORA in odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu v času pandemije covid-19

Slika 2 prikazuje tedensko število odvzetih presejalnih BMV v starosti 20–64 v pandemskem letu 2020 v primerjavi s preteklim 3-letnim povprečjem (2017–2019). Obdobje med marcem in majem 2020, ko je bilo presejanje sistemsko ustavljeno z odredbo, je označeno s črtkanima črtama. V tem obdobju je bilo

število presejalnih BMV izjemno majhno. V naslednjih mesecih, med junijem in novembrom 2020, se je zaradi povečanega obsega dela v ginekoloških ambulantah in dobrega odziva žensk, število nadpovprečno povečalo, vseeno pa smo leto 2020 končali z 10 % primanjkljajem presejalnih BMV.

Podoben izpad opazimo pri kontrolnih BMV in triažnih testih HPV v starosti 20–64 (Sliki 3 in 4), kjer pa so ginekologi prej začeli z delom in izpad tudi hitro nadoknadili, kar kaže na ustrezno prednostno obravnavo bolj ogroženih žensk, po ponovni vzpostavitvi presejanja. Tako smo konec leta 2020 v Registru ZORA zabeležili 9-odstotni presežek kontrolnih BMV in 7-odstotni presežek testov HPV v primerjavi s preteklim povprečjem.

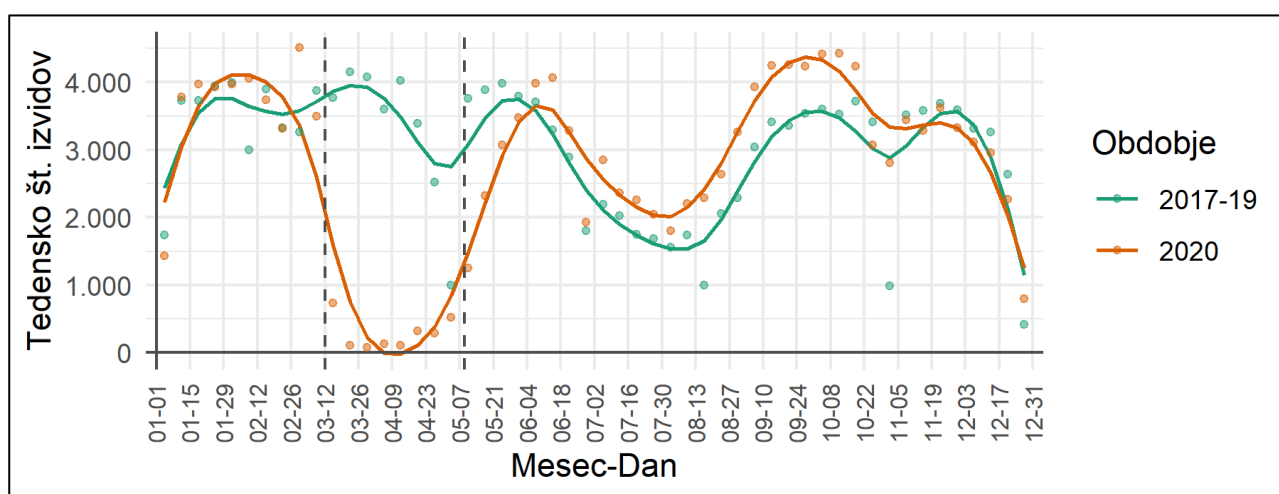
Večje število kontrolnih BMV in testov HPV pa se ni odražalo v večjem številu posegov (Slika 5). Pri manjših/diagnostičnih posegih se je obseg dela med zavstitvijo presejanja zmanjšal za skoraj polovico, število konizacij pa za okrog 15 %. Na koncu leta 2020 smo zabeležili v registru ZORA 5 % primanjkljaj manjših/diagnostičnih posegov in 3 % primanjkljaj konizacij v starosti 20–64 let.

Krivulja za novoodkrita PIL VS+/CIN2+ je podobna tisti, ki prikazuje število konizacij v vseh starostnih skupinah, z izjemo starostne skupine žensk 30–39 (Slika 6). V tej skupini vidimo manjše število novoodkritih sprememb, ki je trajalo od marca do konca junija, do konca leta pa je bilo število odkritih sprememb podobno povprečju. Zato ni presenetljivo, da

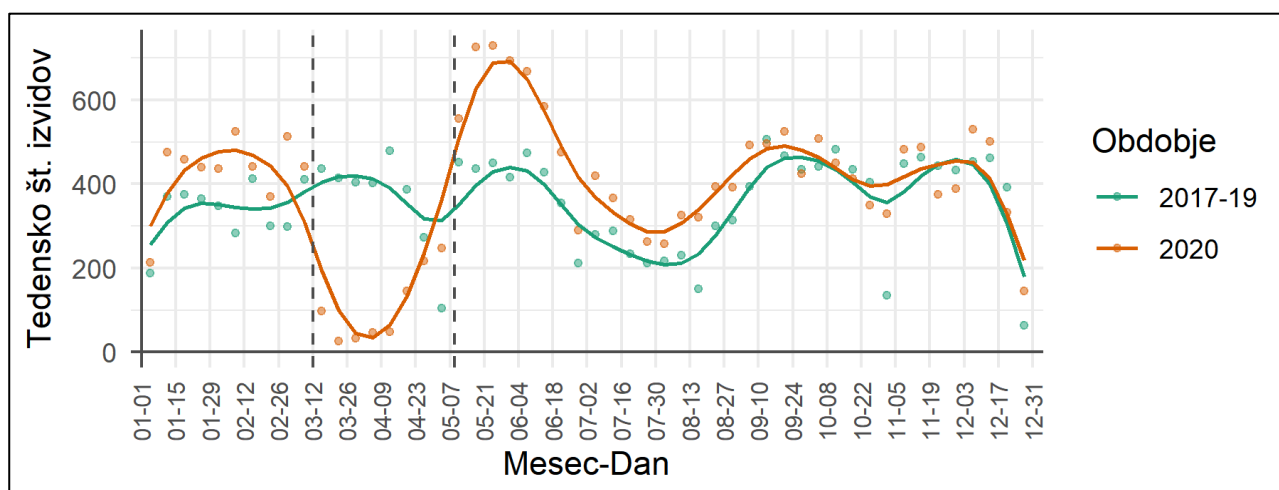
smo na koncu leta 2020 zabeležili v Registru ZORA 14 % primanjkljaj novoodkritih PIL VS+/CIN2+ v starosti 30–39 let, med tem ko je bilo v ostalih starostnih skupinah število primerljivo s preteklim povprečjem (Slika 7).

### Zaključek

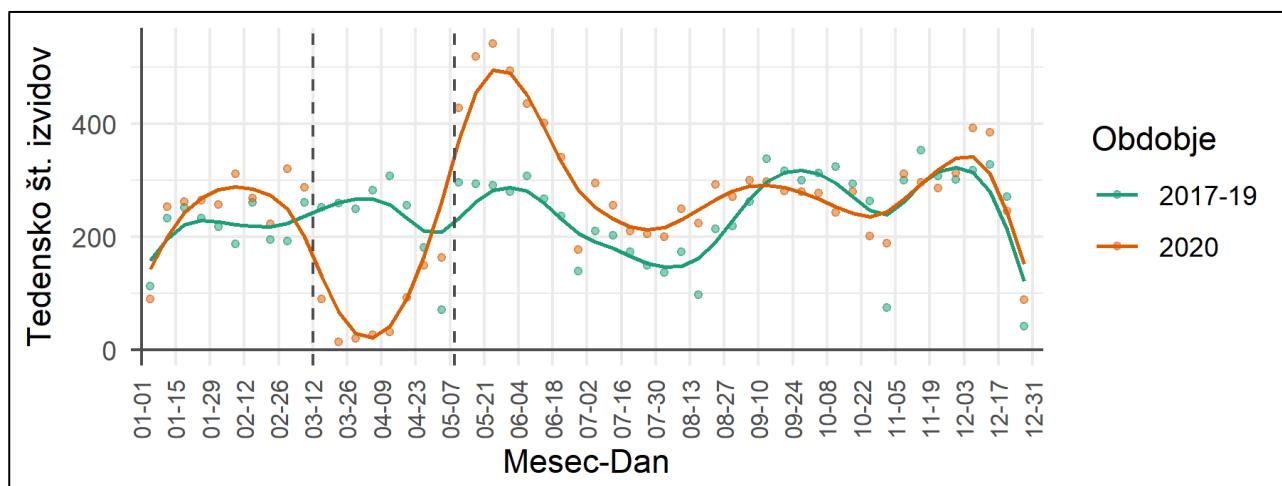
Po 17 letih delovanja progam ZORA dosega zelo dobre rezultate, ki se kažejo v zmanjšani incidenci RMV. Tega rezultata brez zadostne pregledanosti žensk, kakovostnega dela ginekologov in strokovnjakov v laboratorijih ter ustrezne zakonske podlage za delovanje programa zagotovo ne bi dosegli.



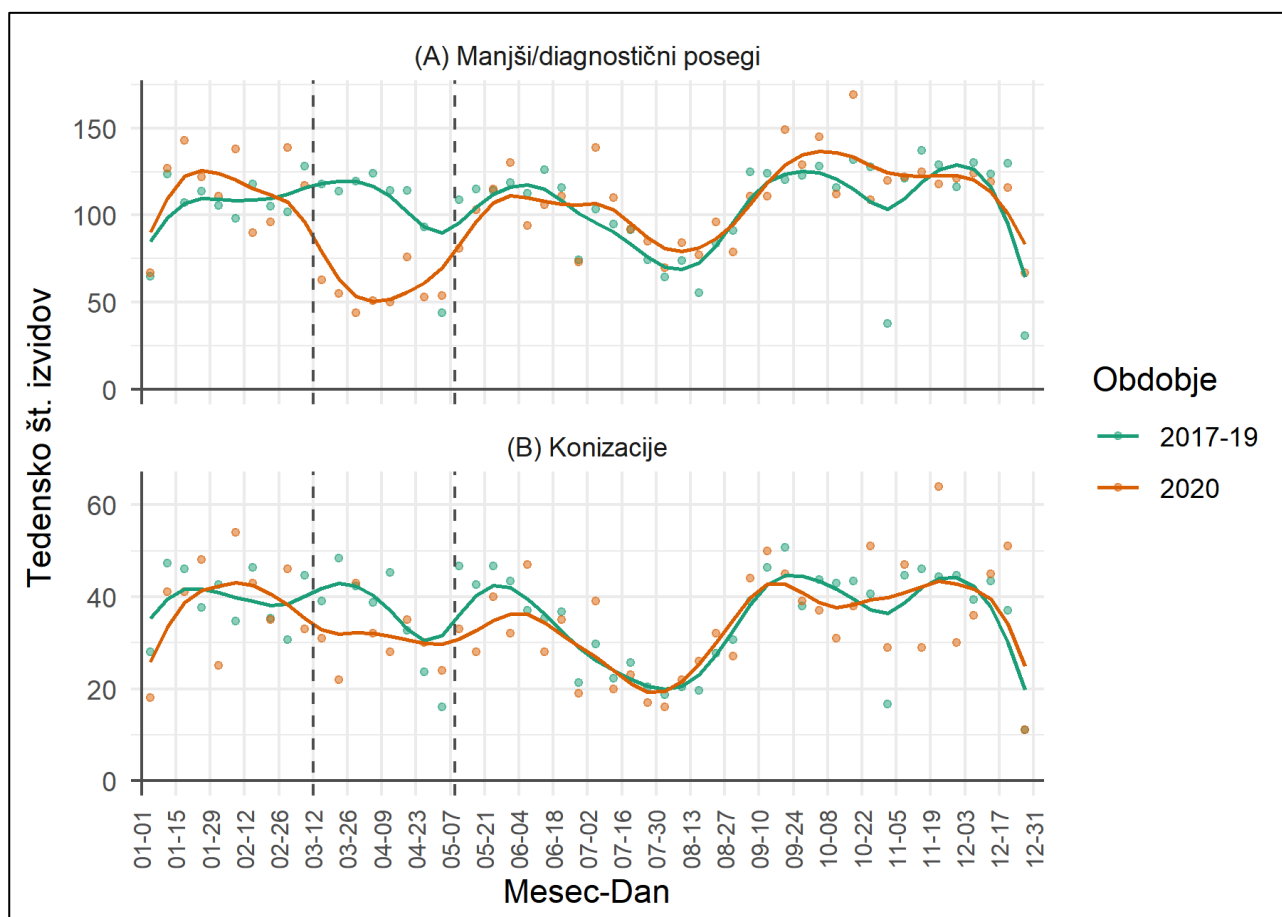
**Slika 2.** Tedensko število presejalnih izvidov BMV v starosti 20–64 let v Sloveniji v letu 2020 v primerjav s 3-letnim povprečjem 2017–2019. Vir podatkov: Register ZORA.



**Slika 3.** Tedensko število kontrolnih izvidov BMV v starosti 20–64 let v Sloveniji v letu 2020 v primerjav s 3-letnim povprečjem 2017–2019. Vir podatkov: Register ZORA.

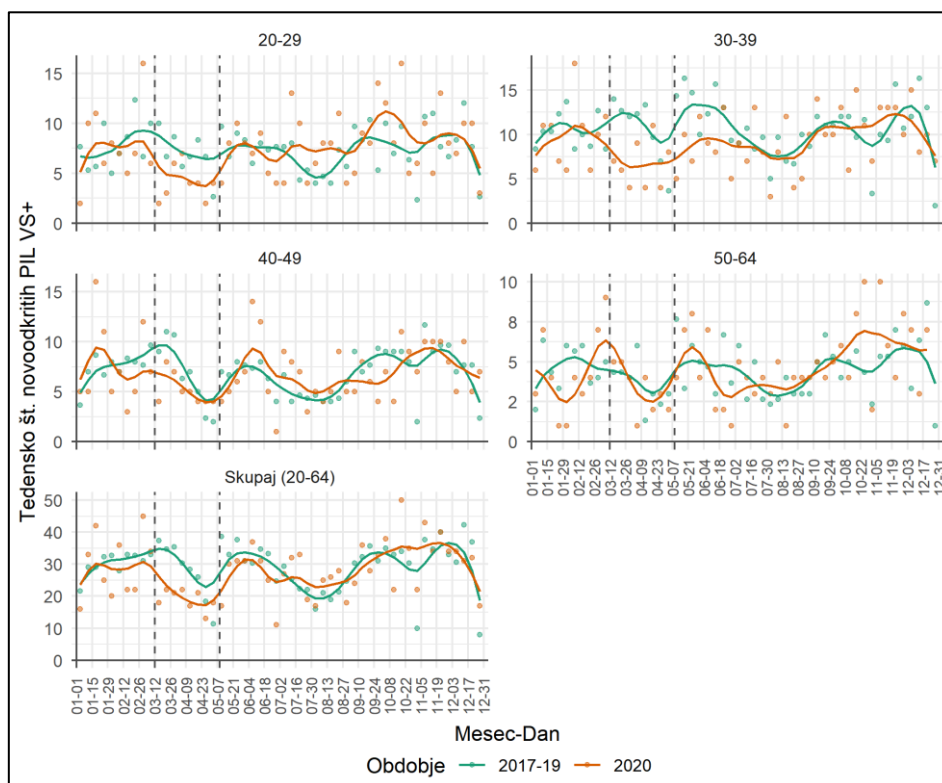


**Slika 4.** Tedensko število triažnih testov HPV v starosti 20–64 let v Sloveniji v letu 2020 v primerjav s 3-letnim povprečjem 2017–2019. Vir podatkov: Register ZORA.

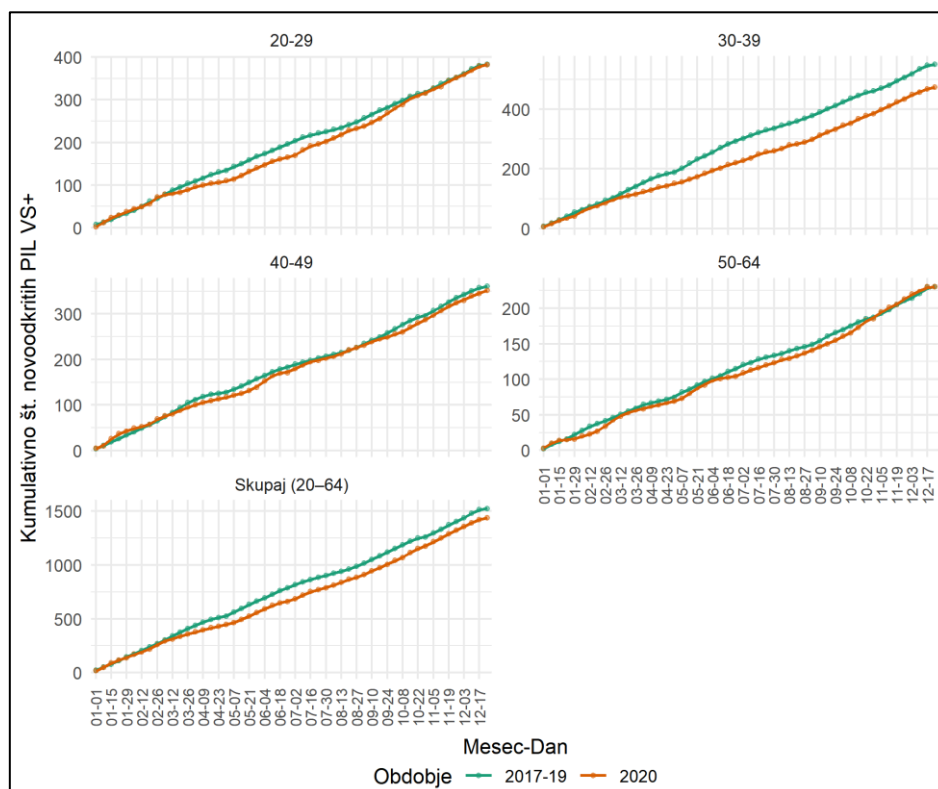


**Slika 5.** Tedensko število (A) manjših/diagnostičnih posegov in (B) konizacij (konizacije s skalpelom, LLETZ, rekonizacije, amputacije materničnega vratu) 20–64 let za Slovenijo v letu 2020 v primerjav s 3-letnim povprečjem 2017–2019. Vir podatkov: Register ZORA.





**Slika 6.** Tedensko število novoodkritih PIL VS+ po starostnih skupinah v Sloveniji v letu 2020 v primerjavi s 3-letnim povprečjem 2017–2019. Kot novoodkriti PIL VS+ štejejo histopatološko potrjene PIL VS+ pri ženskah, ki v zadnjih štirih letih niso imele te diagnoze. Vir podatkov: Register ZORA.



**Slika 7.** Kumulativno število novoodkritih PIL VS+ po starostnih skupinah v Sloveniji v letu 2020 v primerjavi s 3-letnim povprečjem 2017–2019. Kot novoodkriti PIL VS+ štejejo histopatološko potrjene PIL VS+ pri ženskah, ki v zadnjih štirih letih niso imele te diagnoze. Vir podatkov: Register ZORA.

Ustavitev presejanja med prvim valom epidemije spomladi 2020 je povzročila, da se je prvič v 15 letih 3-letna pregledanost v programu ZORA zmanjšala pod ciljno vrednost 70 %. Zaradi večjega obsega dela ginekologov čez poletje (za več kot 20 %) je konec septembra 2020 pregledanost ponovno dosegla 70 % (3).

Še posebej smo zaskrbljeni zaradi 14 % primanjkljaja novoodkritih predrakavih sprememb visoke stopnje (PIL-VS+/CIN2+) v letu 2020 v starostni skupini 30–39 let. V tej starostni skupini sicer odkrijemo okrog tretjino PIL VS+. V tej starostni skupini je Register raka zabeležil tudi najmanjši presežek RMV.

V času pandemije se je izkazalo, da že nekajtedenska prekinitev presejanja lahko pomembno vpliva na rezultate sicer uspešnega presejalnega programa. Zato je izjemno pomembno, da se v nadaljnjih epidemičnih valovih presejanje za rake ni sistematično ustavilo.

#### Literatura

1. Spletna stran državnega programa ZORA. Publikacije, kazalniki, pregledanost. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2021 [updated 2021 Jan; cited 2021 Dec 13]. Available from: <https://zora.onko-i.si/publikacije/kazalniki/>
2. 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.
3. Ivanuš U, Jerman T, Gašper Oblak U, Meglič L, Florjančič M, Strojan Fležar M et al. The impact of the COVID-19 pandemic on organised cervical cancer screening: The first results of the Slovenian cervical screening programme and registry. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;5:100101.

## Opravljen delo v letu 2020 in načrti programa ZORA za prihodnost

Urška Ivanuš, Mojca Florjančič, Tine Jerman, Blaž Podobnik

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

### Povzetek

Prispevek opisuje delo, opravljeno v letu 2020 na sedežu programa ZORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana in glavne strateške projekte in načrte programa v naslednjih letih.

**Ključne besede:** Državni program ZORA, rezultati programa, upravljanje, strateški projekti, razvoj

### Uvod

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 štiri 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. Na sedežu programa ZORA je bilo konec leta 2020 skupno pet zaposlenih. 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 preko spletne strani programa ZORA redno obveščamo različne slovenske javnosti.

### 1. Opravljen delo v programu ZORA v pandemskem letu 2020

V letu 2020 smo delo na sedežu programa ZORA prilagodili pandemiji. Odzivali smo se na negotovo spreminjajočo se epidemiološko situacijo ter proaktivno sodelovali pri krmarjenju programa ZORA skozi pandemijo na način, da bi omogočili čim boljše delovanje programa ob zagotavljanju varnosti tako žensk kot iz-

vajalcev. Pri tem smo se povezovali tako z Ministrstvom za zdravje RS in RSK za ginekologijo in porodništvo kot s presejalnima programoma Svit in Dora.

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

Kljub pandemiji COVID-19 smo organizirali pet spletnih delavnic, z zelo dobro udeležbo:

- **10. izobraževalni dan programa ZORA** (17. november 2020). Multidisciplinarni kongres z mednarodno udeležbo je zaradi epidemioloških razmer potekal preko spleta. Namenjen je vsem sodelavcem DP ZORA, ginekologom, medicinskim sestram, citopatologom, histopatologom, presejalcem, epidemiologom in drugim. Virtualnega kongresa se je udeležilo več kot 600 udeležencev, novosti pa so predstavili tuji in domači predavatelji. Posnetek dogodka smo predvajali v dveh celodnevni ponovitvah. Svetovna zdravstvena organizacija je ravno na dan 10. Zorinega dne objavila globalno strategijo za eliminacijo raka materničnega vratu (RMV), zato se nam je pridružil Vitaly Smelov iz evropske pisarne SZO, ki je govoril o [objavi strategije v času pandemije COVID-19](#). Na spletni strani programa ZORA je dostopen [Zbornik predavanj](#).
- **Cepljenje v ginekologiji** (17. december 2020). Virtualni izobraževalni dogodek smo organizirali skupaj z Združenjem za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo – Slovenskega zdravniškega društva, Kliničnim oddelkom za ginekologijo, Ginekološka klinika, UKC Ljubljana, Katedro za ginekologijo in porodništvo MF UL, Kliniko za ginekologijo in perinatologijo UKC Maribor. Dogodka se je udeležilo skoraj 200

udeležencev, večinoma ginekologov in medicinskih sester. Predavanje dr. Mateje Logar je dostopno zaposlenim na OIL preko intraneta.

- **Spletna delavnica Zorica** (16. junij 2020). Prenova informacijskega sistema programa ZORA – predstavitev uporabe aplikativnih vmesnikov in tehnični napotki za izdelavo. Delavnica je bila namenjena vodjem informatike v zdravstvenih ustanovah, v okviru katerih delujejo ginekološke ambulante ali citopatološki laboratoriji, ter podjetjem, ki tem ustanovam nudijo informacijsko podporo. Delavnice se je udeležilo 46 udeležencev. Posnetki predavanj in dokumentacija so na voljo na [spletni povezavi](#).
- Delavnica za usposabljanje študentov medicine za promocijo programa ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana (november 2020).
- V sodelovanju z Zvezo Slovenskih društev za boj proti raku smo organizirali **XXVIII. e-seminar »In memoriam dr. Dušana Reje«** s preko 250 udeleženci. Tematika letošnjega e-seminarja je bila Obvladovanje raka v času COVID-19 v luči preventive.

Udeleženci strokovnih izobraževanj so prejeli potrdilo o udeležbi in kreditne točke Zdravniške zbornice oz. Zbornice zdravstvene in babiške nege.

Zaradi pandemije COVID-19 smo morali odpovedati vse načrtovane delavnice v zvezi z diagnostiko predrakavih sprememb v vzorcih tekočinske citologije, ki jih zaradi mikroskopiranja ni bilo mogoče izvesti virtualno.

Sodelovali smo pri dveh izvirnih znanstvenih člankih (1, 2) in štirih preglednih znanstvenih člankih (3–6). S predavanji in prispevki (skupaj več kot 30 objav in predavanj) smo sodelovali na strokovnih srečanjih in v medijih, tako slovenskih kot mednarodnih.

## 1.2 Podpora izvajalcem programa ZORA in nadzor kakovosti njihovega dela

Redno smo skrbeli za tiskanje in razdeljevanje strokovnih gradiv, obrazcev in pisemskih ovojnic, ki jih pri svojem delu za program ZORA uporabljajo izvajalci. Izvajalce obveščamo o spremembah v naslovu bivališč žensk, katerih vabila se zavrtno vrnejo na sedež programa ZORA, izvajalci pa se pogosto obrnejo na nas zaradi pomanjkljivih informacij o predhodnih izvidih žensk, ki jih obravnavajo. V letu 2020 smo jim posredovali več kot 400 novih naslovov žensk, dnevno pa smo jim posredovali tudi informacije o predhodnih izvidih žensk, ki so jih obravnavali.

V letu 2020 zaradi pomanjkanja analitikov nismo uspeli izvesti vseh načrtovanih analiz, tako smo na primer v leto 2021 predstavili redna letna poročila izvajalcem programa ZORA. V podporo ponovnemu zaagonu programa ZORA po zaključku prvega vala epidemije smo vsem ginekološkim ambulantam po Sloveniji poslali:

- dopis s **personaliziranimi analizami po ginekoloških ambulantah**, ki so vsebovale podatke o ženskah, ki bi morale imeti kontrolne preglede zaradi patoloških sprememb materničnega vratu ugotovljene po 1. 6. 2020;
- **podrobno analizo ogroženosti žensk glede na izvide**. Ginekologe smo spodbudili, da prednostno obravnavajo bolj ogrožene ženske;
- **anketo o izvajanju programa ZORA med pandemijo** (eno za vse ginekološke ambulante in drugo za klinike, kjer izvajajo zdravljenje predrakavih sprememb in RMV), rezultate smo prikazali na 10. Zorinem dnevu.

## 1.3 Informiranje in spodbujanje žensk k udeležbi v programu ZORA, skrb za neodzivnice

Poslali smo več kot **70.000 vabil na presejalni pregled** z opomniki ženskam, ki vsaj 4 leta nimajo registriranega BMV v Registru ZORA (izbor ustreznih žensk in posredovanje njihovih podatkov skupaj s seznamom ginekologov za tisk zunanjemu izvajalcu – tiskarni). To je **več kot običajno**, predvsem na račun zamud s presejanjem zaradi zaustavitve presejanja v prvem valu pandemije COVID-19, ko je več žensk kot običajno postalo ustreznih za centralno vabljenje. Tik pred začetkom drugega vala epidemije smo poslali še zadnja vabila v letu 2020 in tako povabili prav vse ženske, ki so bile ustrezne za centralno vabljenje. Sami smo natisnili preko 3.000 vabil in jih odposlali na dvojezična območja. 4-krat smo posodobili sezname ginekologov po zdravstvenih regijah (priloga vabilom, objava na spletni strani), za kar smo morali poklicati v več kot 150 ginekoloških ambulant in podatke uskladiti tudi s podatki ZZS.

Pisno oz. ustno smo **odgovorili več kot 2.000 ženskam na vprašanja**, povezana s programom ZORA.

Skrbeli smo za redno **promocijo programa** v širši javnosti: zagotavljali smo informativna gradiva na javnih mestih (zloženke in plakate v zdravstvenih domovih). Zaradi **pandemije COVID-19** so odpadle vse običajne promocijske aktivnosti od marca 2020. Zato smo ženske o aktualnem dogajanju v programu ZORA **obveščali na spletni strani ZORA** in s sporočili za javnost, v sodelovanju z Zvezo slovenskih društev za boj proti

raku pa smo pripravili tudi [spletno stran Obvladovanja raka v času epidemije COVID-19](#), na kateri smo v besedi in videu pozvali ženske k udeležbi v programu ZORA tudi med pandemijo. Kljub pandemiji COVID-19 smo izpeljali naslednje aktivnosti za ozaveščanje žensk o pomenu udeležbe v programu ZORA:

- od 20. do 26. januarja 2020 je potekal **14. Evropski teden preprečevanja RMV**. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo skupaj z NIJZ izdali [izjavo za javnost Slovenija je na poti k eliminaciji raka materničnega vratu](#);
- v sodelovanju z Zvezo Slovenskih društev za boj proti raku smo 21. januarja 2020 sodelovali na **novinarski konferenci v tednu preprečevanja RMV**;
- ob mednarodnem dnevu ozaveščanja o HPV 4. marca 2020 in 37. slovenskem tednu boja proti raku pod geslom »Brez kajenja bo več življenja« smo pripravili [tematski izbor informacij](#);
- po ponovnem zagonu presejalnih programov za raka po koncu prvega vala epidemije smo v sodelovanju z Zvezo slovenskih društev za boj proti raku, NIJZ in Ministrstvom za zdravje ob **Evropskem tednu proti raku**, ki je potekal od 25. do 31. maja 2020, [izdali izjavo za javnost z naslovom Tudi v času epidemije COVID-19 ne pozabimo na priporočila za zdravo življenje brez raka](#);
- v sodelovanju s programoma DORA in SVIT pripravili skupno izjavo za javnost [Skupni poziv k udeležbi v presejalnih programih za raka DORA, ZORA in SvIt](#);
- Pošta Slovenije je 13. 11. 2020 [izdala redne znamke](#) vseh treh presejalnih programov za raka ZORA, DORA in SVIT;
- v Sloveniji smo 17. novembra 2020 obeležili **zavezo** Svetovne zdravstvene organizacije **k eliminaciji RMV** in v turkizni barvi osvetlili Blejski grad, Mesarski most v Ljubljani, Vetrinjski dvor in Karanteno v Mariboru ter Hram kulture Arnolda Tovornika v Selnici ob Dravi. Pripravili smo tudi [slikovno poročilo](#) in izdali [izjavo za javnost](#);
- zelo smo ponosni, da je 17. 12. 2020 **Svetovna zdravstvena organizacija** na svoji spletni strani objavila novico, kjer izpostavljajo Slovenijo in program ZORA kot **primer dobre prakse pri obvladovanju RMV: Turning the tide: Slovenia's success story of fighting cervical cancer**.

V sodelovanju z Združenjem za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo (ZGO-SZD) smo izdali [informativno knjižico »Zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu«](#).

#### 1.4 Skrb za kakovost podatkov v Registru ZORA

V Registru ZORA smo v letu 2020 registrirali okoli 200.000 izvidov BMV, okoli 14.000 izvidov triažnih testov HPV in okoli 8.600 histopatoloških izvidov. Vnesli smo okoli 14.000 odgovorov žensk na poslana vabila.

Naredili smo več analiz kakovosti podatkov in opravili nekaj primerjav podatkov Registra ZORA s podatki, ki jih ginekologi prejmejo iz svojih laboratorijev. Laboratorije in ginekologe smo pozvali, naj dopolnijo ali popravijo nelogične podatke za okoli 2.500 izvidov. Posredovali smo 2.623 terjatev ginekologom za ženske brez kontrolnih izvidov po patološkem izvidu BMV, zbrali odgovore in jih vnesli v informacijski sistem. 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 diagnozo PIL-VS/CIN3 ali RMV.

#### 1.5 Poročanje in poglobljene analize

- O delu in rezultatih DP ZORA smo poročali Ministrstvu za zdravje RS, Zavodu za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Državnemu programu obvladovanja raka (DPOR), NIJZ za Statistični letopis ter v tujino, v zbirko OECD in druge podatkovne zbirke, kot so SZO in podobno.
- Osnovne podatke o programu ZORA in rezultate smo objavili ob Tednu boja proti RMV (januarja 2021) in strnili v dveh dokumentih: **»Izjava DP ZORA za javnost 2021«** in **»DP ZORA v slikah in številkah 2021«**, ki smo ju objavili na spletni strani programa ZORA in posredovali medijem.
- Na spletni strani DP ZORA smo v rubriki »Publikacije/Kazalniki« (7) posodobili podatke in interaktivne slike o **pregledanosti ciljne populacije programa ZORA** po starostnih skupinah žensk in geografskih enotah (zdravstvene in statistične regije, upravne enote, občine).
- Na spletni strani programa ZORA redno posodabljam **»števec novih primerov RMV«**.
- **Rezultate programa ZORA in načrte za prihodnost** smo strokovni javnosti predstavili na 10. izobraževalnem dnevu programa ZORA in drugih strokovnih srečanjih ter nekaj rezultatov tudi objavili v strokovni literaturi.
- Med vsemi ginekologi smo izvedli spletno **anketo o vplivu pandemije na presejanje v programu ZORA**.
- Med vodji ginekoloških oddelkov, kjer opravljajo kolposkopsko preiskavo, smo izvedli



spletno anketo o vplivu pandemije na delo v kolposkopskih ambulantah.

- Vsem ginekologom smo poslali **oceno ogroženosti žensk glede na diagnozo**.
- Vsem ginekologom smo poslali **dodatne sezname žensk s patološkimi izvidi materničnega vratu po 1. 6. 2019**, da bi jim pomagali pri preverjanju seznamov žensk, ki so jim predstavili pregled zaradi začasne prekinitve dela med prvim valom epidemije.

### 1.6 Upravljanje s spletno stranjo ZORA

Na spletni strani programa ZORA smo posodobili podatke (števec novih primerov RMV, interaktivni prikaz pregledanosti, vprašanja in odgovore) ter vzpostavili [angleško spletno stran](#) z najpomembnejšimi poglavji.

Prek spletne strani smo obveščali strokovno javnost **o vseh novostih in ukrepih vlade v zvezi z zamejtvijo pandemije**.

- 11. 3. 2020 smo objavili novico, da zaradi pandemije COVID-19 Ministrstvo za zdravje **začasno prekinja izvajanje vseh preventivnih pregledov**. Začasno se je ustavilo vabljenje na presejalne preglede in izvajanje presejalnih pregledov, prioriteto se je nadaljevalo zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu in diagnostika sprememb materničnega vratu visoke stopnje, ki narekuje kolposkopijo. Ambulante so prejele priporočilo, naj vzpostavijo evidenco žensk, pri katerih je bil pregled zaradi epidemije koronavirusa odložen.
- 9. 5. 2020 so spet lahko začeli opravljati **vse storitve programa ZORA**, vključno z vabljenjem in presejanjem. Upoštevati je bilo treba posebne pogoje, ki jih določa Odredba o začasnih ukrepih na področju opravljanja zdravstvene dejavnosti zaradi zajezitve in obvladovanja epidemije COVID-19 (Ur.l. RS, št. 65/2020 z dne 8. 5. 2020. Novico smo objavili 8. 5. 2020.
- Dne 15. 10. 2020 smo objavili novico, da se na podlagi nove odredbe **izvajanje programa ZORA v času drugega vala epidemije nadaljuje**. Izvajalci naj izvajanje prilagajajo lokalnim epidemiološkim razmeram, razmeram v ambulanti in zdravstveni ustanovi. Pri triaži žensk na področju zgodnjega odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb in RMV je izvajalcem v pomoč analiza ogroženosti žensk glede na izvide, ki so jo prejeli v dopisu s sedeža programa ZORA dne 9. 5. 2020. Zaenkrat še vedno veljajo priporočila RSK za ginekologijo in porodništvo z dne 04. 06.

2020 glede izvajanja storitev na področju ginekologije in porodništva v času COVID-19, v skladu s katerimi se v sodelovanju z regijskim koordinatorjem prilagaja delo trenutnim lokalnim razmeram.

## 2. Strateški projekti programa ZORA

### 2.1 Projekt prenove informacijskega sistema ZORA (Zorica)

S **projektom prenove informacijskega sistema DP ZORA** smo pričeli konec leta 2017. Zaključek projekta in implementacija novega informacijskega sistema DP ZORA (IS ZORA), v katerega bodo dnevno vključeni vsi izvajalci DP ZORA (ginekologi na vseh ravneh ZV in laboratoriji), se je iz predvidenega leta 2020 zamaknil na konec leta 2021. Vzrokov za to zamudo je več, od predhodno nepoznanih podrobnosti, ki so se pokazale med usklajevanjem zahtev za izvedbo in zaradi tega nepredvidenih dodatnih aktivnosti, do težav zaradi pandemije. Z vzpostavitvijo prenovljenega informacijskega sistema bo ZORA (v skladu s projektним načrtom) med drugim prevzela tudi centralno vabljenje žensk na presejalne preglede (v ambulantah, ki se bodo tako odločile) in centralno obveščanje žensk o presejalnem izvidu – kot to določa nov Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in RMV. Do konca leta 2020 je bilo vsebinsko realiziranih **73 % projekta**. V letu 2020 smo:

- Izvedli številne delavnice in usklajevalne sestanke z ginekologi in histopatologi na temo ginekološkega in histopatološkega portala ter vsebine ginekoloških in histopatoloških izidov. Ločeno smo izvedli nekaj delavnic z NIJZ in IT-izvajalci – skrbniki IT-storitev posameznih kliničnih ustanov in zdravstvenih izvajalcev, kjer smo obravnavali povezovanje Zorice z nacionalnimi registri in usklajevali zahteve za izdelavo aplikativnih vmesnikov – API (*angl.* application programming interface) za povezovanje Zorice z IT sistemi zdravstvenih izvajalcev. Na sestankih s ponudniki tiskarskih storitev smo usklajevali zahteve informacijskih rešitev za podporo tiskanju korespondenc. Usklajevali smo tehnična in vsebinska vprašanja na posameznem strokovnem področju v programu ZORA, ki so potrebna za razvoj in implementacijo novega IS ZORA.
- S citopatološkimi laboratoriji izvedli testiranja citopatološkega portala, zbrali komentarje in predloge za dopolnitve, in izvajalcu posredovali zahteve za pripravo novih verzij portala.



- Izvedli skupno predstavitev HPV portala za laboratorije za molekularno diagnostiko.
- Za predstavnike laboratorija za histopatologijo iz Medicinske fakultete pripravili uporabniške račune za testiranje novega IS ZORA – portala za histopatologijo, poleg tega pa izvedli tudi prve teste osnovnih funkcionalnosti portala.
- Z nekaj ginekologi izvedli prve obsežne teste ginekološkega portala, »sklenjen krog« (ginekolog → laboratorij → ginekolog) in na osnovi povratnih informacij pričeli z aktivnostmi za dodelave.
- Z ginekologi v večji meri dorekli tudi vsebino in obliko zahtevkov za preiskave, izvidov za kolposkopijo, izgled in vsebino ginekološkega portala ter vsebine korespondenc (vabil, obvestil, odpustnih pisem, zaključkov posameznih obravnav, ...);
- Pripravili tudi določene prototipe vsebin in funkcionalnosti, izdelke in delni izdelke, ki so trenutno še v fazi testiranja ali dopolnjevanja, oziroma nekateri čakajo na končna integracijska in uporabniška testiranja. Za vse naštetu so pripravljene ali v pripravi tehnična specifikacija in uporabniška navodila.
  - Izdelki, ki so v zaključnih fazah testiranja in dopolnjevanja in bodo v kratkem pripravljene oziroma so nekateri že pripravljene za integracijska testiranja:
    - modul za vzdrževanje odločitvenih tabel za programske smernice
    - modul za vabljenje
    - portal za citopatološke laboratorije (zajema funkcionalnosti: sprejem vzorcev, vnos izvidov, pregled nad vzorci, pregled nad izvidi, poročilo za obračun, ...)
    - portal za laboratorije za molekularno diagnostiko (zajema funkcionalnosti: sprejem vzorcev, uvoz meritev, izdelava izvidov, pregled nad vzorci, pregled nad izvidi)
    - modul za upravljanje uporabnikov, grup in opravil
    - *administrativni portal (cockpit)*
    - *strežnik za demografijo*
    - *modul za upravljanje terminologije*
    - *modul za podporo upravljanja z dokumenti*
    - *modul za spremljanje*
    - *modul za avtentikacijo*
  - Izdelki in funkcionalnosti v zaključevanju in bodo v nekaj mesecih pripravljene na prva uporabniška testiranja:
    - portal za ginekologe (zajema funkcionalnosti in module: vabljenje, izdelava zahtevkov (citologija, HPV, histologija), kartica ženske – pregled podatkov in izvidov, spremembe smernic obravnave, proces »zdravljenja«, vnos izvidov (citologija, histologija), iskalnik, modul za pregled nad nalogami, novice, ...)
    - izvid za histopatologijo (vnos izvidov)
    - aplikativni vmesniki za povezovanje z bolnišničnimi/uporabniškimi sistemi z navodili za izdelavo za IT izvajalce
- Funkcionalnosti in izdelki v izdelavi in v pripravi na izdelavo:
  - portal za ginekologe
  - vmesniki – API (14 različnih vmesnikov)
  - histopatološki izvid – poslovna pravila za izdelavo izvida
  - portal za upravljalca programa ZORA (zajema funkcionalnosti in module: pregled in urejanje podatkov, modul za komunikacijo z ginekologi, laboratoriji, ženskami, modul za poročila in korespondence, »CRM« modul, modul za upravljanje nalog, ...)
  - *izmenjava vzorcev med laboratoriji – funkcionalnost na citopatološkem portalu*
  - *razširitev podatkovnega skladišča in orodja za polnjenje podatkovnega skladišča*
  - *upravljanje nalog – funkcionalnost modula za upravljanje uporabnikov grup in opravil*
  - *sistem za podporo tiskanju korespondenc*
  - *pdf popravkov izvidov (verzioniranje izvidov)*
  - *funkcionalnost za terjatve*
  - *modul za poročila in korespondence*

## 2.2 Raziskava za uvajanje tekočinske citologije v program ZORA

- Zaradi novih evropskih smernic in vstopa prvih generacij deklic, cepljenih proti HPV v program, se moramo tudi v Sloveniji pripraviti na prehod na primarno presejanje s testom HPV pri ženskah, starejših od 35 let in cepljenih proti HPV. 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, pri kateri se celice namesto na steklo prenesejo v tekočinski medij. Takšen odvzem in shranjevanje vzorca omogoča, da se na enem vzorcu izvede več različnih testov. Kljub temu moramo biti pri uvedbi tekočinske tehnologije previdni, ker se morfološke značilnosti celic v tekočinskih preparatih in pri konvencionalnem citološkem brisu razlikujejo, kar lahko vpliva na pravilnost ocene celičnih sprememb.
  - Z uvedbo tekočinske citologije 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. Zato **izvajamo pilotni projekt, s katerim želimo ocenjevanje tekočinskih vzorcev varno umestiti v vse citopatološke laboratorije, ki sodelujejo v državnem programu ZORA.**
  - V letu 2019 smo z multidisciplinarno skupino strokovnjakov v okviru programa ZORA pripravili protokol za študijo tekočinske citologije z naslovom »[Pilotna raziskava za umestitev tekočinske citologije v državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu](#)«, ki je bil predstavljen izvajalcem programa ZORA in odločevalcem na 9. izobraževalnem dnevu programa ZORA. Nekaj [osnovnih podatkov o študiji](#) je objavljenih na spletni strani programa ZORA. Vsebine na spletno stran dodajamo sproti, kot nastajajo.
  - **V letu 2020** smo z multidisciplinarno skupino strokovnjakov v okviru programa ZORA izvedli:
    - zagonski sestanek za ginekologe in medicinske sestre na **Ginekološki kliniki Ljubljana**;
    - dodatni sestanek za ginekologe na Ginekološki kliniki Ljubljana;
    - zagonski sestanek za ginekologe in medicinske sestre **ZD Ljubljana**;
    - zagonski video sestanek za ginekologe in medicinske sestre ginekološkega oddelka **UKC Maribor**.
  - V letu 2020 smo **zbrali vse presejalne vzorce** v skladu s protokoli za tekočinski medij SurePath iz ZD Ljubljana in **več kot polovico vzorcev iz kolposkopskih ambulant**. Zbiranje tekočinskih vzorcev poteka z zamudo zaradi ukrepov v zvezi s pandemijo.
  - Dopolnili smo protokole za zbiranje tekočinskih vzorcev.
  - Študija poteka v dveh delih:
    - Namen prvega dela študije (v teku) je, da se slovenski sodelavci programa ZORA različnih strok spoznajo s tekočinsko citologijo in da **slovenske presejalce in citopatologe izšolamo za ocenjevanje preparatov, narejenih iz tekočinskega vzorca**. V prvem delu študije bodo ženske, ki bodo vključene, obravnavane v skladu z izvidom rednega BMV (razmaz na objektno stekelce), ki bo šel v sistem po običajni poti. Vsaka ženska pa bo (poleg običajnega) imela še en dodaten BMV, ki ga bo odvil ginekolog po prvem in ga shranil v tekočinsko transportno gojišče – ta bris bo namenjen zgolj učenju presejalcev in citopatologov iz vseh devetih citoloških laboratorijev, ki sodelujejo v programu ZORA. V prvi del bo vključenih 600–1200 žensk, od tega 200–400 na rednem presejalnem pregledu (ZD Ljubljana in morda še kdo drug) in 400–800 v kolposkopski ambulanti (Ginekološka klinika UKC Ljubljana). Končno število vključenih žensk bo odvisno od tega, koliko proizvajalcev tekočinske tehnologije bo izpolnjevalo pogoje za sodelovanje v študiji in bodo tudi pripravljeni sodelovati.
    - V drugem delu študije klasičnega BMV ne bo. Ženske bodo obravnavane na podlagi brisa, pripravljenega iz tekočinskega vzorca in morda tudi testa HPV. Namen drugega dela študije bo **preveriti različne presejalne in triažne metode na BMV, shranjenih v tekočinski transportni medij**. Rezultate tega dela raziskave bomo uporabili pri odločanju o morebitni spremembi presejalne politike programa ZORA. Protokol drugega dela študije je še v delu.
    - Za prvi del študije smo pridobili **pozitivno oceno republiške Komisije za medicinsko etiko** (št. 0120-329/2019/8), za drugi del študije bomo vložili vlogo proti koncu prvega dela študije, ko bomo imeli dokaze, da

slovenski presejalci in citopatologi kakovostno ocenjujejo brise materničnega vratu iz tekočinskega vzorca.

### 2.3 Mednarodna raziskava EU-TOPIA (Obzorje 2020)

V letu 2020 se je projekt zaključil. Kot partnerji in ena izmed vzorčnih držav v projektu EU-TOPIA smo izdelali **slovenski model presejanja za RMV, poimenovan MISCAN**, s katerim smo med drugim **simulirali 968 presejalnih strategij za spremembo presejalne politike programa ZORA**.

V letu 2020 smo kot partnerji **uspešno prijavili nov 5-letni projekt EU-TOPIA East** (Horizon 2020), ki se je začel maja 2021.

### 2.4 Mednarodna raziskava iPAAC (JointAction)

V letu 2020 smo nadaljevali delo v evropskem projektu iPAAC (Innovative Partnership for Action Agents Cancer), ki ga sofinancira Evropska unija v okviru tretjega zdravstvenega programa 2014–2020 in koordinira Nacionalni inštitut za javno zdravje iz Slovenije. Onkološki inštitut Ljubljana pri projektu sodeluje kot pridružen partner in za Slovenijo koordinira delovni paket o primarni in sekundarni preventivi raka. V projektu smo sodelovali vsi trije slovenski presejalni programi ZORA, DORA in SVIT. Cilj projekta je razvoj inovativnih pristopov za obvladovanje raka, ki bo podprt s časovnim načrtom za implementacijo in optimizacijo obstoječih presejalnih programov v Evropi.

### 3. Prednostna področja programa ZORA v naslednjih letih

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 presejanju za RMV, dopolnjene leta 2015 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. Globalna strategija Svetovne zdravstvene organizacije za eliminacijo RMV kot javnozdravstvenega problema nam obenem zastavlja nov cilj – s cepljenjem proti HPV, presejanjem za RMV ter učinkovitim zdravljenjem predrakavih sprememb materničnega vratu doseči in

ohraniti starostno standardizirano incidenčno stopnjo RMV pod ciljno vrednostjo 4/100.000 žensk. Novi izzivi v presejanju za RMV z izhodišči za presojo prenove presejalne politike so bili predstavljeni odločevalcem in izvajalcem programa na 7. izobraževanem dnevu programa ZORA leta 2017. Sprememba presejalne politike je v tako uspešnem programu, kot je slovenski presejalni program, vedno tvegana – tvegano je tako ukrepati, kot ne-ukrepati.

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 v več fazah. V prvi fazi potekata projekta **Prenova informacijskega sistema programa ZORA** in **Pilotna študija uvajanja tekočinske tehnologije v program ZORA in Slovenijo**, ki se je uradno začela septembra 2019, z delavnico Diagnostika predrakavih sprememb in RMV v vzorcih tekočinske citologije. Na delavnici so se presejalci in citopatologi iz vseh slovenskih laboratorijev začeli usposabljanje za pregledovanje BMV v tekočinskih vzorcih. 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).

**Prednostne teme DP ZORA** so bile predstavljene 21. novembra 2019 na 1. sestanku Usmerjevalnega odbora za presejalne programe. Kot prednostna področja za ukrepanje smo člani Stokovnega sveta programa ZORA in različnih strokovnih skupin programa ZORA prepoznali:

1. **Ureditev kolposkopije na državni ravni**
2. **Zagotovitev kakovosti citopatologije v prehodnem obdobju**
3. **Umestitev tekočinske tehnologije v Slovenijo in program ZORA**
4. **Predlog ukrepov za preprečitev razmaha priložnostnega presejana s testom HPV doma**

### 4. Kako naprej

V času pandemije se je izkazalo, da že nekajtedenska prekinitvev presejanja lahko pomembno vpliva na rezultate sicer uspešnega presejalnega programa. Zato je izjemno pomembno, da se v nadaljevanju pandemije ob poslabšanju epidemiološke situacije presejanje za rake ni sistematično ustavilo. Na sedežu programa ZORA pozorno **spremljamo rezultate programa ZORA med pandemijo**. Skrbijo nas ženske stare med 30 in 39 let. V tej starostni skupini smo leta

2020 v Registru ZORA zaznali za 10 % manjšo udeležbo na presejalnih pregledih kot pred pandemijo in odkrili in zdravili kar za 14 % manj predrakavih sprememb visoke stopnje (8). Čeprav je v začetku leta 2021 kazalo, da se je stanje popravilo, se je konec pomladi zgodba ponovila in tako tudi v letu 2021 pri ženskah te starosti odkrivamo manj predrakavih sprememb materničnega vratu kot bi pričakovali. Sredi poletja je bil primanjkljaj že okrog 12 %. Zato bomo to skupino podrobneje spremljali, vključili pa smo se tudi v panelno raziskavo PANDA, ki jo koordinira Nacionalni inštitut za javno zdravje, kjer bomo skušali pridobiti prve odgovore na vprašanje katere nove, pandemske ovire zaznavajo ženske glede udeležbe v programu ZORA.

Za nadaljnje zagotavljanje uspešnega delovanja in rezultatov programa ZORA bomo v letu 2022 imenovali delovno skupino za **presojo prenove presejalne politike**, ki bo proučila različne možnosti, tako na podlagi izsledkov tujih študij in mednarodnih priporočil, kot slovenske študije simulacije različnih presejalnih scenarijev in triaž (5) in slovenskih posebnosti. Pred uvedbo spremembe moramo v skladu s planom **reorganizirati kolposkopsko dejavnost** v Sloveniji, predlog reorganizacije je konec oktobra 2021 potrdil novoimenovani RSK za ginekologijo in porodništvo, sledijo pogajanja z ZZS. Zaključiti in implementirati je potrebno **prenovljen informacijski sistem programa ZORA** ter preiti na **tekočinsko citologijo**. Vse te spremembe so zajete tudi v 5-letnem strateškem planu programa ZORA, vključenega v državni program obvladovanja raka, ki je bil maja 2021 v okviru javne razprave poslan vsem izvajalcem programa ZORA, komentarji in vprašanja pa so objavljeni na spletni strani programa ZORA (9). Vseh odgovorov še nimamo, podajali jih bomo sproti, ko bo delovna skupina presojala in odločala o njih.

V kratkem bodo izšle **Programske smernice ZORA in Metodološka navodila za kazalnike** v programu ZORA (10), ki opredeljujejo tudi ključne kazalce uspešnosti in aktivnosti programa ter strokovni nadzor nad delom izvajalcev, kar bo del prenovljenih letnih poročil. V okviru zagotavljanja in nadzora kakovosti dela smernice predvidevajo tudi celostno presojo obravnave žensk, ki so zbolele z RMV kljub udeležbi v programu ZORA, ponovitev slovenske sheme za zagotavljanje kakovosti v histopatologiji (SZKP) in različna strokovna izobraževanja, ločena po strokovnih skupinah izvajalcev. Tudi smernice so bile v okviru javne razprave maja 2021 poslane vsem izvajalcem programa ZORA, komentarji z vprašanji in odgovori

pa so objavljeni na spletni strani programa ZORA (11).

Skladno z evropskimi usmeritvami bomo pod drobnogled vzeli **neodzivnice**, pri katerih beležimo pomembno breme RMV. Povezava podatkov Registra ZORA in Statističnega urada Republike Slovenije nam bo omogočila osnovne analize, s katerimi bomo identificirali ključne socioekonomske in demografske determinante neodzivnic, razloge pa bomo raziskali s poglobljeno raziskavo. Vprašali se bomo, kako bi lahko preprečili ali zmanjšali ovire, ki te ženske ovirajo pri udeležbi in kaj bi lahko naredili dodatno, da bi se za udeležbo odločile. V 5-letnem strateškem načrtu programa ZORA smo si za cilj zadali **zmanjšati neenakosti** v udeležbi, ki jih opažamo med starostnimi skupinami in regijami (9).

## Literatura

1. Pashayan N, Antoniou AC, Ivanuš U, Esserman L, Sroczynski G, Hall P, et al. Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17:687–705.
2. Kloboves-Prevodnik V, Pohar-Marinšek Ž, Zalar J, Rozina H, Kotnik N, Jerman T, et al. Evaluation of the training program for p16/ Ki-67 dual immunocytochemical staining interpretation for laboratory staff without experience in cervical cytology and immunocytochemistry. *Radiol Oncol*. 2020;54(2):201–208.
3. Bokan T, Takač I, Repše-Fokter A, Ivanuš U, Jerman T, Arko D. Role of human papillomavirus self-sampling in cervical cancer screening. *AMB*. 2020;13(2):17–24.
4. Gini A, Jansen EEL, Zielonke N, Meester RGS, Senore C, Anttila A, et al. Impact of colorectal cancer screening on cancer-specific mortality in Europe: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2020;126:224–235.
5. Jansen EEL, Zielonke N, Gini A, Anttila A, Segnan N, Vokó Z, et al. Effect of organised cervical cancer screening on cervical cancer mortality in Europe: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2020;127: 207–223.
6. Zielonke N, Gini A, Jansen EEL, Anttila A, Segnan N, Ponti A, et al. Evidence for reducing cancer-specific mortality due to screening for breast cancer in Europe: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2020;127:191–206.
7. Spletna stran državnega programa ZORA. Publikacije, kazalniki, pregledanost. Onkološki inštitut Ljubljana, nazadnje posodobljeno januarja 2021. Dostopno na: <https://zora.onko-i.si/publikacije/kazalniki/>.
8. Ivanuš U, Jerman T, Gašper-Oblak U, Meglič L, Florjančič M, Strojjan-Fležar M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on organised cervical cancer

screening: The first results of the Slovenian cervical screening programme and registry. *Lancet Regional Health – Europe*. 2021;5:100101.

9. Spletna stran državnega programa ZORA. Za stroko, Projekti, 5-letni plan razvoja. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2021 [updated 2021 Jun; cited 2021 Dec 13]. Available from: <https://zora.onko-i.si/za-stroko/projekti/5-letni-plan-razvoja-programa-zora-2022-2026-1>.
10. Spletna stran državnega programa ZORA. Za stroko, Izobraževanja, Zbornik predavanj 11. izobraževalnega dne. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2021 [updated 2021 Dec; cited 2021 Dec 13]. Available from: <https://zora.onko-i.si/11zd/zbornik>.
11. Spletna stran državnega programa ZORA. Za stroko, Projekti, Projekt priprave Programskih smernic ZORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2021 [updated 2021 Oct; cited 2021 Dec 13]. Available from: <https://zora.onko-i.si/za-stroko/projekti/projekt-priprave-programskih-smernic-zora>.

## Značilnosti neodzivnic v programu ZORA

Mojca Florjančič, Tine Jerman, Urška Ivanuš

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

### Povzetek

V želji, da bi program ZORA približali tistim ženskam, ki jih z običajnimi vabili ne privabimo na presejalne preglede, smo proučili značilnosti neodzivnic. Identificirati smo želeli tiste ovire za udeležbo, ki jih lahko preprečimo ali odstranimo. Prav tako smo želeli identificirati vzpodbude, s katerimi bi udeležbo lahko povečali. Zato smo letos prvič povezali podatke Registra ZORA s podatki Statističnega urada RS in naredili prve, osnovne analize, ki kažejo pomembne demografske in socialno-ekonomske razlike med neodzivnicami in ženskami, ki se programa ZORA redno udeležujejo. Neenakosti smo zaznali med starostnimi skupinami in teritorialnimi enotami stalnega bivališča ženske, glede na stopnjo izobrazbe, zakonski stan, državljanstvo in status delovne aktivnosti.

**Ključne besede:** Državni program ZORA, neodzivnice, ranljive skupine, socialno-ekonomske determinante

### Uvod

Mednarodna strokovna javnost je prepoznala, da je povečanje udeležbe žensk v organiziranih presejalnih programih za raka materničnega vratu (RMV), še posebej tistih iz ranljivih skupin, ključno za nadaljnje zmanjševanje bremena RMV v državah, ki so breme RMV že uspele zmanjšati z organiziranim presejanjem (1). Z lansiranjem globalne strategije Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za eliminacijo RMV in Evropskega načrta za boj proti raku (*ang. Europe's Beating Cancer Plan*), ki postavlja v ospredje vključevanje slehernega posameznika v skupne napore za obvladovanje raka v Evropi ter izpostavlja pomen pravične razporeditve zdravja med vse prebivalce Evrope, se je potreba po nadaljnjem ukrepanju za zmanjšanje bremena RMV in zmanjševanju razlik v bremenu RMV še povečala, tako na lokalni kot globalni ravni.

Cilj programa ZORA je vsaj 70-odstotna 3-letna pregledanost žensk v ciljni skupini 20–64 let na državni ravni, v vseh starostnih skupinah in teritorialnih enotah. Kljub pregledanosti 72,6 % na državni ravni v pred-pandemskem 3-letnem obdobju 2016–19, je bila ta premajhna pri ženskah v starosti 50–64 let in v 57 od 212 občin. Neodzivnice se ne udeležujejo presejalnih pregledov in imajo zato večje tveganje za RMV kot ženske, ki se presejanja redno udeležujejo. Slovenski povezani podatki Registra raka RS in registra ZORA (RZ) kažejo, da so RMV, odkriti v presejanju

in pri odzivnicah, v 77–82 % odkriti v omejenem stadiju, medtem ko so pri ženskah s simptomi in pri neodzivnicah odkriti v omejenem stadiju le v 27–33 % (2).

Kljub dokazom o varnosti in učinkovitosti organiziranega presajanja za RMV, Priporočilu Evropskega sveta o presejanju za raka z dne 2. decembra 2003 (*ang. Council Recommendation on cancer screening*) in Evropskim smernicam za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RMV iz let 2008 in 2015 (*ang. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*), številne evropske države organiziranega presejanja za RMV še niso uspele uvesti. Tiste, ki so organizirano presejanje uvedle, se soočajo z vprašanji, kako povečati udeležbo žensk v programih in s tem doprinesti k še dodatnemu zmanjšanju bremena RMV (3,4). V mednarodni strokovni javnosti je v zadnjih letih dozorelo spoznanje, da samo dokazi o varnosti in učinkovitosti intervencije ne zadoščajo za njeno uspešno implementacijo. Nujno potrebujemo raziskave, ki bi pokazale, kaj vse ovira implementacijo z dokazi podprte intervencije v prakso in kako odstraniti te ovire.

SZO je nedavno prepoznala Slovenijo kot državo, ki bi med prvimi v Evropi lahko dosegla eliminacijo raka RMV kot javnozdravstvenega problema (5). Da bi lahko dosegli ta cilj, moramo še povečati udeležbo v programu, za to pa moramo poznati značilnosti žensk, ki se ne odzivajo vabilu na preglede. Kakšne so značilnosti slovenskih neodzivnic smo ugotavljali z

raziskavo, kjer smo povezali podatke RZ in Statističnega urada Republike Slovenije (SURS). V prihodnje bomo raziskali tudi vzroke in ovire za neudeležbo. S poznavanjem teh ovir bomo lahko prilagodili program ZORA in ga približali neodzivnicam na način, da se bo udeležba v programu še povečala.

### Osnovni pojmi pri proučevanju neodzivnosti v presejalne programe

Na zdravje posameznika pozitivno ali negativno vplivajo različni **dejavniki ali determinante zdravja**. Nekatere dejavnike lahko prilagodimo, nekateri dejavniki pa so biološki in na njih ne moremo delovati (npr. starost, spol, genetske lastnosti).

Za doseganje **zdravstvenega potenciala** presejalnih programov za rake je nujna visoka udeležba ciljne populacije in vrhunska kakovost storitev na vseh ravneh programa, od vabljenja, presejanja, dodatne diagnostike, zdravljenja in spremljanja po zdravljenju. Raziskave kažejo, da je udeležba značilno povezana s starostjo žensk, socialno-ekonomskim statusom, psihosocialnimi dejavniki in zakonskim stanom (6, 7).

**Enakost v zdravju** pomeni odsotnost nepravilnih, preprečljivih in odpravljivih razlik v zdravstvenem stanju med različnimi skupinami ljudi. Enakost v zdravju je dosežena, ko lahko vsakdo v celoti izkoristi svoj potencial za zdravje in dobro počutje ter nihče ni v neenakem položaju glede doseganja tega potenciala zaradi socialno-ekonomskega položaja ali determinant (8).

**Enakost v zdravstvenem varstvu** razumemo kot zagotavljanje enakih možnosti ter enake kakovosti in dostopnosti zdravstvenega varstva ne glede na geografske, ekonomske, etične, kulturne in druge razlike. Kljub univerzalnim zdravstvenim sistemom obstajajo v Evropi pomembne razlike v uporabi zdravstvenih storitev glede na socialno-ekonomski položaj posameznika. Poleg finančnih in geografskih ovir so med pomembnimi razlogi za manjšo uporabo zdravstvenih storitev s strani manj premožnih tudi kulturne in informacijske ovire (nepoznavanje poti zdravstvenega sistema) in pomanjkanje lastne pobude. SZO je že septembra 2008 objavila poročilo Komisije za socialne determinante zdravja »Zmanjševanje razlik v času ene generacije – izboljševanje enakosti na področju zdravja z vplivanjem na socialne determinante zdravja«, ki navaja, da strukturni dejavniki predstavljajo socialne determinante zdravja,

ki so vzrok za večji del neenakosti v zdravju med državami in znotraj njih. Del neenakosti v zdravju lahko pripišemo dostopnosti do zdravstvene oskrbe.

**Neenakosti v dostopnosti zdravstvenega varstva** se nanašajo na pravico vsakega prebivalca, ne glede na socialno-ekonomske okoliščine, iz katerih izhaja, do pravočasnega, cenovno dostopnega in kakovostnega preventivnega in kurativnega zdravstvenega varstva. Socialno-ekonomski položaj je povezan z obsegom koriščenja storitev zdravstvenega varstva, finančno dostopnostjo in neizpolnjenimi potrebami kot posledica različnih ovir v dostopu (npr. čakalnih dob) ali slabe kakovosti storitev. Neizpolnjene potrebe po zdravstveni oskrbi zaradi finančnih razlogov, čakalnih dob in/ali geografske oddaljenosti so eden glavnih kazalnikov dostopnosti zdravstvenega varstva. Posledice neizpolnjenih potreb se odražajo na zdravju posameznika in celotne populacije, običajno so bolj izpostavljeni socialno šibkejši, zato lahko neizpolnjene potrebe povečujejo tudi neenakosti v zdravju. Neizpolnjene potrebe po zdravstveni oskrbi so v Sloveniji povezane predvsem z dolgimi čakalnimi dobami. V posebni skupini ranljivih žensk so tudi tiste ženske, ki bi želele opraviti presejalni pregled z odvzemom BMV, vendar ne morejo do ginekologa, ker ni na voljo dovolj tistih, ki še sprejemajo neopredeljene ženske (8).

**Socialni gradient** v zdravju prikazuje zdravstvene izide v odnosu do socialno-ekonomskega položaja. Gradient kaže, da neenakosti v zdravju niso le vprašanje vrzeli v zdravju med najpremožnejšo in najrevnejšo skupino prebivalcev, saj se nanaša na celotno populacijo. Socialno-ekonomski položaj je odvisen od dostopa do premoženja, ugleda in moči ter nadzora nad njimi. Družbene neenakosti kažejo na nižjo stopnjo udeležbe v nižjih socialno-ekonomskih skupinah, manjšinskih etničnih skupinah, osebah z motnjami v duševnem in telesnem razvoju, pri ljudeh, ki živijo v manj razvitih območjih, v državah z večjo neenakostjo pri dostopu do storitev.

**Ranljivost** je lastnost posameznika, ki se spreminja v različnih življenjskih obdobjih in okoliščinah. Skupine z ranljivostmi v lokalnih okoljih so predvsem starejši prebivalci, vdove, priseljenke, osebe z nižjo stopnjo izobrazbe, enostarševske družine, družine z nizko delovno aktivnostjo, prejemniki socialnih transferjev, različni tipi gospodinjstev, spolne delavke, osebe z dolgotrajno boleznijo ali posebnimi potrebami, tiste, ki živijo na geografsko oddaljenem področju. Značilnost skupin z ranljivostmi je, da so zaradi svojih



osebnostnih značilnosti, socialnih in ekonomskih pogojev, v katerih živijo, bolj dovzetne za določene bolezni (9). Posebno pozornost je v presejalnem programu za RMV potrebno nameniti ženskam v socialni, materialni, stanovanjski stiski, finančno odvisnim od mož, brez finančnih sredstev in brez zdravstvenega zavarovanja, gospodinjam, ločenim, mladim mamiciam, na kmetiji brez statusa.

### Ukrepi za zmanjševanje neodzivnosti v programu ZORA

Zaposleni na sedežu DP ZORA in vsi izvajalci programa se že od vzpostavitve programa ZORA trudimo, da bi s sistematičnimi ukrepi zmanjšali neodzivnost. Za vabljenje vsi izvajalci uporabljajo enotna standardna vabila, knjižice ZORA – Koraki mojega življenja z opisom programa in ovojnice z logotipom programa ZORA, ki jih brezplačno prejmejo s sedeža programa ZORA (10). Ženske s prebivališčem v dvojezičnih območjih prejmejo vabilo in priloge v slovenskem in v italijanskem ali madžarskem jeziku. Centralna vabila, ki jih pošiljamo iz koordinacijskega centra programa ZORA na Onkološkem inštitutu v Ljubljani (OIL), imajo usklajeno podobo z logotipom ZORA, da žensko že z zunanjo podobo opomnijo na presejalni ginekološki pregled.

a) Obstoječi ukrepi za zmanjšanje neodzivnosti pri ženskah v presejanju:

- vabilo in opomnik iz ambulante izbranega osebnega ginekologa,
- dvojezična vabila in priloge,
- pošiljanje zavrnjene pošte na začasni naslov,
- centralno vabilo in opomnik s sedeža programa ZORA na OIL,
- zamik centralnega vabljenja na željo ženske (ponovno vabilo čez eno leto),
- sodelovanje z referenčnimi ambulantami (spodbuda k udeležbi v presejalnem programu),
- promocija programa na javnih prireditvah in posameznim interesnim skupinam,
- tiskana, elektronska informativna gradiva in gradiva za ženske,
- sodelovanje z mediji in izjave za javnost ob določenih priložnostih.

Posebnost programa ZORA je, da lahko ženske med 20. in 64. letom starosti presejalni pregled ZORA opravijo brez vabila tako, da se naročijo na pregled pri svojem izbranem osebnem ginekologu. Vstopnicam pripadeta dva presejalna pregleda v enem letu. V kolikor sta oba negativna, sledi BMV na vsake tri

leta (+/- tri mesece) od zadnjega presejalnega brisa ali po vrnitvi v presejanje iz posebne obravnave (po dodatni diagnostiki ali zdravljenju).

Ženske, ki se same ne naročijo pravočasno, je na presejalni pregled dolžan povabiti tim izbranega osebnega ginekologa s standardnim vabilom ZORA, ki mu je priložena knjižica ZORA – Koraki mojega življenja. Če se ženska ne odzove, ji tim pošlje ponovno vabilo – opomnik. Če se ženska tudi na opomnik ne odzove, jo je tim dolžan ponovno povabiti čez tri leta.

Vsa neoddana/zavrnjena pošta se vrne na sedež programa ZORA, kjer osebje poišče morebitni začasni naslov in vso pošto prepošlje na ustrezen naslov.

Sedež programa ZORA na OIL deluje kot varovalka in s posebnim centralnim vabilom ZORA vabi na presejalne preglede vstopnice in zamudnice v starosti 20–64 let, ki vsaj štiri leta nimajo registriranega izvida BMV v RZ. Če se ženska na centralno vabilo ne odzove, prejme ponovno vabilo – opomnik, ki je vsebinsko enak centralnemu vabilu. Če se tudi na opomnik ne odzove, ne prejema več centralnih vabil vse dokler v RZ ponovno ne zabeležimo izvida BMV oziroma dokler sama ne zaprosi za vabilo. Po tem se ponovno aktivira centralno vabljenje.

b) Obstoječi ukrepi za zmanjšanje neodzivnosti pri ženskah v posebni obravnavi:

- vabilo in opomnik iz ambulante izbranega osebnega ginekologa,
- dvojezične priloge,
- pošiljanje zavrnjene pošte na začasni naslov,
- obisk patronažne medicinske sestre,
- sodelovanje z referenčnimi ambulantami in ambulantami izbranega osebnega zdravnika,
- promocija programa na javnih prireditvah in posameznim interesnim skupinam,
- tiskana, elektronska informativna gradiva in materiali za ženske,
- sodelovanje z mediji in izjave za javnost ob določenih priložnostih.

Ženske s patološkimi izvidi BMV so v skupini žensk v posebni obravnavi, ki jih ne vabimo na presejalne preglede, ampak na kontrolne preglede, v skladu s Smernicami za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (11). Ginekologi lahko naročijo obisk patronažne medicinske sestre na domu ženske, ki se ni odzvala vabilu na kontrolni pregled ali na zdravljenje zaradi patoloških sprememb BMV ali pa obvestijo izbranega osebnega zdravnika.

Z udeležbo in neudeležbo žensk v presejalnem programu za RMV je v določeni državi povezanih veliko različnih dejavnikov, nekateri so vezani na zdravstveni sistem in program (strukturni), drugi so lastnost posameznika (individualni), ki mu je ta zdravstveni program namenjen. Zdravstveni sistemi in programi se med državami razlikujejo, prav tako se razlikujejo socialno-ekonomske in druge determinante odzivnosti in neodzivnosti (vključno s funkcionalno, informacijsko in zdravstveno pismenostjo, kulturo, vero, zaupanjem v zdravstveni sistem in program ...) na ravni države in posameznika. Med seboj se razlikujejo tudi neodzivnice; določena praktična ovira za udeležbo v presejalnem programu tako na primer eni neodzivnici predstavlja oviro, ki bi jo ob pomoči lahko premostila, medtem, ko drugi predstavlja nepremostljivo oviro. Zato je za razumevanje razlogov za odzivnost in neodzivnost v slovenski program ZORA nujno proučiti slovenske podatke, zbrane v RZ in v zbirkah podatkov SURS. Le tako bomo lahko povečali vključenost žensk iz ranljivih skupin v presejalne programe, izboljšali njihovo zdravje ter doprinesli k nadaljnjemu manjšanju bremena RMV, vse do eliminacije rega raka.

## Metode

### Študijska zasnova

Izvedli smo populacijsko, registrsko, opisno, presečno opazovalno študijo s povezavo podatkov Registerja ZORA in SURS.

### Študijsko okolje

Slovenija je ena od držav v Evropi in svetu s kakovostnim in podatkovno bogatim presejalnim registrom, zato lahko raziskujemo determinante odzivnosti na individualnih podatkih, kar nam omogoča načrtovanje inovativnih rešitev za premostitev neenakosti v udeležbi žensk v programu ZORA. S tem pripomočemo k večjemu zdravju žensk iz ranljivih skupin ter manjšanju bremena RMV na populacijski ravni.

Državni program ZORA je najstarejši presejalni program za raka v Sloveniji in na področju celotne države deluje že od leta 2003. Za dobro delovanje programa je nujen kakovosten Register ZORA (RZ), ki ima več vsebinskih sklopov, in sicer podatke o ženskah iz Centralnega registra prebivalcev (CRP) in Registra prostorskih enot (RPE), ki se osvežujejo in dopolnjujejo vsako noč, podatke o izvajalcih programa ZORA, klinične izvide laboratorijskih preiskav (BMV, triažni test HPV in izvid histopatološke preiskave tkivnih

vzorcev), podatke o vabljenju na presejalne preglede, odgovore žensk na vabila in poizvedbe o manjkajočih kontrolnih pregledih (preverke). Za popolnost in kakovost podatkov skrbijo zaposleni na sedežu programa, ki izvajalcem sproti in obdobjno pošiljajo zahteve za dopolnitev manjkajočih podatkov ali popravke nelogičnih podatkov. Popravki se vne-sejo tako v lokalni informacijski sistem laboratorija kot v RZ. Vsi postopki v zvezi s popraviljanjem in zapisovanjem napak so standardizirani, vsi popravki pri vnosu izvida se shranjujejo v arhivu.

Podatki o socialno-ekonomskih značilnostih na SURSu niso na voljo vsako leto, dobimo jih lahko iz popisnih let, v katerih SURS izvaja dodatne popise; zadnje popisno leto je bilo leto 2018. SURS od leta 2011 podatkov ne zbira več neposredno na terenu, ampak s povezovanjem obstoječih registrov in baz. Večino podatkov objavljajo letno, podatke o družinah, gospodinjstvih in stanovanjih pa trikrat v desetletnem obdobju. Registrski popis je način priprave celovitih podatkov o prebivalstvu, gospodinjstvih in stanovanjih, ne da bi bilo za to potrebno dodatno zbiranje podatkov na terenu. Tak popis se izvaja v strogo varovanem okolju, poteka na metodološko enoten in nadzorovan način. Zadnji registrski popis je bil izveden v letu 2018. Nekateri viri registrskega popisa so na razpolago šele po referenčnem datumu popisa, zato SURS podatke objavlja postopoma. V obdobju priprave tega prispevka so bili na voljo urejeni podatki iz registrskega leta 2018, zato smo jih uporabili pri povezovanju podatkov (12). Za povezovanje podatkov smo uporabili podatkovne zbirke RZ in SURS *Sestava prebivalstva in Socioekonomske značilnosti prebivalcev in selivcev*.

### Vključene ženske

Na podlagi populacijskih podatkov RZ smo v raziskavo vključili vse ženske, ki so na dan 1. 1. 2018 izpolnjevale vključitvena merila: starost 20–64 let, generalni status »začasen zapis o osebi« ali »oseba je stalno/začasno prijavljena« in veljaven stalni naslov. Skupaj smo na SURS poslali 608.545 žensk, ki so ustrezale tem merilom. Za 5.875 žensk na podlagi EMŠO nismo pridobili podatkov SURS, zato smo jih iz raziskave izključili. V analize je bilo tako vključenih 602.670 žensk, izjema je analiza po zdravstvenih regijah, ki smo jo naredili na podlagi podatkov RZ na vseh 608.545 ženskah.

## Povezava podatkov

Podatke smo v predpisani obliki posredovali na SURS, kjer so preko EMŠO ženske povezali podatke RZ in SURS ter nato obstoječi enolični identifikator s postopkom deindividualizacije spremenili tako, da iz njega ni bilo več mogoče neposredno identificirati žensk. Enoto opazovanja je predstavljala posamezna ženska, vključena v raziskavo. Obdelavo zaščiteneh podatkov smo izvedli v varni sobi v prostorih SURSa, brez možnosti dostopa do interneta in uporabe mobilnih naprav. Vse rezultate obdelav je pregledala komisija SURSa in nam jih posredovala v predpisani zakonski obliki. Tako pregledane osnovne frekvenčne porazdelitve posameznih spremenljivk smo uporabili za prve osnovne analize povezanih podatkov.

Vsi postopki priprave in obdelave podatkov so bili izvedeni v skladu s *Pravilnikom o varstvu podatkov zbranih s programom statističnih raziskovanj na Statističnem uradu Republike Slovenije*. Pravilnik preprečuje nepooblaščen dostop, obdelavo, uporabo, uničenje, spreminjanje in posredovanje podatkov. Na ta način je bila zagotovljena statistična zaupnost, ki pomeni, da pri analiziranju povezanih podatkov nismo imeli dostopa do tistih podatkov, na podlagi katerih bi lahko identificirali posamezno žensko. Tako je bila zagotovljena tudi statistična zaščita mikropodatkov, to je sprememba oblike podatkov, da tako njih kot njihove kombinacije pri uporabi sorazmerno majhnega napora, stroškov ali porabe časa ni mogoče opredeliti kot enoto opazovanja.

## Proučevani izidi in napovedni dejavniki ter viri podatkov

V raziskavi smo kot vir podatkov uporabili podatkovne zbirke RZ in SURS (Sestava prebivalstva in Socioekonomske značilnosti prebivalcev in selivcev). Prikazali smo napovedne dejavnike starostna skupina, zdravstvena regija stalnega prebivališča ženske, država državljanstva, stopnja urbanizacije, izobrazba, zakonski stan, položaj v družini, dejavnost zaposlitve in status aktivnosti.

Vključene ženske smo razdelili v tri skupine glede na stopnjo zaščite pred predrakavimi spremembami visoke stopnje in RMV. Stopnjo zaščite smo določili glede na to, kdaj in če sploh je imela ženska registriran izvid BMV v RZ:

- v skupino z nizko stopnjo zaščite (nezaščitene ženske, neodzivnice) smo uvrstili ženske, ki v RZ nimajo registriranega nobenega izvida BMV ali pa je od zadnjega minilo več kot 9 let.

- v skupino s srednjo stopnjo zaščite (zamudnice) smo uvrstili ženske, pri katerih je od zadnjega BMV minilo 4–9 let.
- v skupino z visoko stopnjo zaščite (udeleženke) smo uvrstili ženske, pri katerih je od zadnjega BMV minilo manj kot 4 leta.

Pri analizi smo se osredotočili na nezaščitene ženske, zato smo ženske z visoko in srednjo stopnjo zaščite združili v eno kategorijo.

## Kategorizacija in analiza podatkov

Kategorizirali smo naslednje proučevane napovedne dejavnike:

- *Starostne skupine*. Ženske smo razdelili v štiri starostne skupine. V najmlajšo starostno skupino 20–29 let spadajo tudi vstopnice v program, ki še niso imele možnosti opraviti presejalnega ginekološkega pregleda z odvzemom BMV, bodisi zato, ker so ravnokar prejele vabilo na pregled, še nimajo izbranega osebnega ginekologa ali pa še niso spolno aktivne in BMV še ne potrebujejo.
- *Zdravstvene regije*. Ženske smo razdelili v devet zdravstvenih regij, glede na regijo stalnega prebivališča ženske: Celje, Koper, Kranj, Ljubljana, Maribor, Murska Sobota, Nova Gorica, Novo mesto in Ravne.
- *Država državljanstva*. Ženske smo razdelili v dve skupini: v prvi skupini so ženske s slovenskim državljanstvom, v drugi pa ženske z drugimi državljanstvi.
- *Stopnja urbanizacije*. Ženske smo razdelili v tri osnovne skupine glede na gostoto poseljenih območij: mesta, podeželsko območje, manjša mesta in predmestje.
- *Izobrazba*. Ženske smo razdelili v tri osnovne skupine glede na doseženo stopnjo izobrazbe: osnovnošolska ali manj, srednješolska, višje in visokošolska.
- *Zakonski stan*. Prikazali smo kategorije vdovec, samski, razvezan in poročen. Kategorij »istospolna partnerska skupnost (IPS)«, »istospolna partnerska zveza, prenehanje IPS ali partnerske zveze – odločba«, »prenehanje IPS ali partnerske zveze – smrt« zaradi zaščite zaradi majhnega števila pojava v izračunih nismo mogli prikazati.
- *Položaj v družini*. Ženske smo razdelili v štirinajst kategorij, kot jih uporablja SURS. Kategorij »otrok v zunajzakonski skupnosti«, »stara starša«, »istospolni partner / Istospolna partnerka«, »otrok v istospolni skupnosti«, »vnuk«

zaradi zaščite zaradi majhnega števila pojava v izračunih nismo mogli prikazati.

- *Dejavnost zaposlitve.* Ženske smo razdelili v dvajset kategorij, kot jih uporablja SURS. Kategorij »dejavnost gospodinjev z zaposlenim hišnim osebjem, proizvodnja za lastno rabo« in »rudarstvo« zaradi zaščite zaradi majhnega števila pojava v izračunih nismo mogli prikazati.
- *Status aktivnosti.* Ženske smo razdelili v devet kategorij, kot jih uporablja SURS. Posebno skupino predstavljajo učenke, dijakinje in študentke, ki pogosto še niso imele možnosti ali potrebe po presejalnem ginekološkem pregledu z odvzemom BMV.

Naredili smo opisno analizo povezanih podatkov za vsak proučevani napovedni dejavnik. Pri vsakem proučevanem napovednem dejavniku smo po kategorijah navedli število vseh ter število in odstotek nezaščitenih žensk. Izračunali smo razliko deležev in relativno razliko s 95 % intervalom zaupanja med kategorijo z najmanj nezaščitenimi ženskami in vsako posamezno od preostalih kategorij posameznega dejavnika. Analize smo izvedli v programu R (13).

### Pravno-etična upravičenost raziskave

Zakonsko osnovo za zbiranje in analizo podatkov v RZ in povezavo s podatki SURS predstavljata Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ) in Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ-B), zato privolitve žensk za sodelovanje v raziskavi ni bila potrebna (14, 15).

Raziskavo in prikaz rezultatov smo izvedli s spoštovanjem Helsinške deklaracije o biomedicinskih raziskavah na človeku (16) in načeli slovenskega Kodeksa zdravniške etike (17).

### Rezultati

Po povezavi podatkov s SURS smo v analizo vključili 602.670 žensk. Razdelili smo jih v dve skupini glede na stopnjo zaščite pred predrakavimi spremembami visoke stopnje in RMV. Večina žensk je imela visoko stopnjo zaščite (79,2 %), nezaščitenih je bilo 12,7 % žensk, srednje zaščitenih pa 8,1 % žensk. V nadaljevanju prikazujemo zgolj število in deleže nezaščitenih žensk.

Tabela 1 opisuje preiskovano populacijo in rezultate. Prikazano je število in odstotki nezaščitenih žensk po napovednih dejavnikih. Pri vsakem napovednem de-

javniku je označena referenčna skupina z najbolje zaščiteno kategorijo ter razlika deležev in relativna razlika s 95 % intervalom zaupanja glede na referenčno skupino.

### Starost žensk

Najbolje so zaščitene ženske v starosti 30–39 let, kjer je najmanjši delež nezaščitenih žensk (6,0%), najslabše pa v najmlajši starostni skupini 20–29 let, kjer je delež nezaščitenih 3,5-krat večji (20,8 %).

### Zdravstvena regija stalnega prebivališča

Najbolje so zaščitene ženske iz regij Ravne in Celje, kjer je delež nezaščitenih najmanjši (11,2 in 11,8 %). Najslabše so zaščitene ženske s prebivališčem v regijah Murska Sobota in Koper, kjer je delež nezaščitenih 1,4-krat večji (15,4 in 15,7 %).

### Država državljanstva

Najbolje so zaščitene slovenske državljanke, kjer je delež nezaščitenih žensk (12,3%), zelo slabo pa so zaščitene ženske z drugim državljanstvom, kjer je delež nezaščitenih 1,9-krat večji (23,7 %).

### Stopnja urbanizacije

Najbolje so zaščitene prebivalke podeželja in manjših mest, ki imajo podobno zaščito (12,4 % in 11,9 %). Najmanj so zaščitene prebivalke mest, kjer je delež nezaščitenih žensk 3,1 krat večji (15 %).

### Izobrazba

Stopnja zaščite pred predrakavimi spremembami visoke stopnje in RMV je sorazmerna z izobrazbo; v skupini žensk z najnižjo izobrazbo je kar 3 krat več nezaščitenih (21,8 %) kot v skupini tistih z višjo in visokošolsko izobrazbo (7,3 %).

### Zakonski stan

Pred predrakavimi spremembami visoke stopnje in RMV so najbolj zaščitene poročene ženske (9,3 %) in razvezane ženske (11,6 %). Najslabše so zaščitene vdove (18,7 %) in samske ženske (16,4 %), kjer je delež nezaščitenih 2 krat večji.

### Položaj v družini

Najbolje so zaščitene ženske iz kategorij zunajzakonski partner, zakonski partner ali samske matere, saj

**Tabela 1:** Število in delež nezaščitene ženske glede na starost, zdravstveno regijo prebivališča, državo državljanstva, stopnjo urbanizacije, izobrazbo, zakonski stan, položaj v družini, dejavnost zaposlitve in status aktivnosti ter razlika in razmerje deležev za primerjavo z najbolje zaščiteno skupino.

	Skupaj		Nezaščitene		Primerjava z najbolje zaščiteno skupno	
	n	n	%	Razlika deležev (95 % IZ)	Razmerje deležev (95 % IZ)	
<b>SKUPAJ</b>	<b>602.670</b>	<b>76.831</b>	<b>12,7 %</b>	–	–	
<b>Starostne skupnine</b>						
20–29	102.169	21.296	20,8 %	14,8 % (14,6 %–15,1 %)	3,5 (3,4–3,6)	
30–39	136.345	8.188	6,0 %	ref. skupina	ref. skupina	
40–49	141.805	11.176	7,9 %	1,9 % (1,7 %–2,1 %)	1,3 (1,3–1,3)	
50–64	222.351	36.171	16,3 %	10,3 % (10,1 %–10,5 %)	2,7 (2,6–2,8)	
<b>Zdravstvene regije</b>						
Murska Sobota	35.463	5.569	15,7 %	4,5 % (3,9 %–5,1 %)	1,4 (1,3–1,5)	
Koper	43.473	6.678	15,4 %	4,1 % (3,6 %–4,7 %)	1,4 (1,3–1,4)	
Maribor	94.501	13.439	14,2 %	3,0 % (2,5 %–3,5 %)	1,3 (1,2–1,3)	
Novo mesto	41.816	5.925	14,2 %	2,9 % (2,4 %–3,5 %)	1,3 (1,2–1,3)	
Kranj	59.830	7.643	12,8 %	1,6 % (1,1 %–2,1 %)	1,1 (1,1–1,2)	
Ljubljana	191.940	24.356	12,7 %	1,5 % (1,0 %–1,9 %)	1,1 (1,1–1,2)	
Nova Gorica	29.387	3.703	12,6 %	1,4 % (0,8 %–1,9 %)	1,1 (1,1–1,2)	
Celje	90.709	10.664	11,8 %	0,5 % (0,1 %–1,0 %)	1,0 (1,0–1,1)	
Ravne	21.426	2.404	11,2 %	ref. skupina	ref. skupina	
<b>Država državljanstva</b>						
Drugo*	22.436	5.319	23,7 %	11,4 % (10,8 %–11,9 %)	1,9 (1,9–2,0)	
Slovenija	580.234	71.512	12,3 %	ref. skupina	ref. skupina	
<b>Stopnja urbanizacije</b>						
Mesta (gosto poseljena območja)	118.998	17.890	15,0 %	3,1 % (2,9 %–3,4 %)	1,3 (1,2–1,3)	
Podruželska območja (redko poseljena območja)	266.802	33.104	12,4 %	0,5 % (0,3 %–0,7 %)	1,0 (1,0–1,1)	
Manjša mesta in predmestja (srednje gosto poseljena območja)	216.870	25.837	11,9 %	ref. skupina	ref. skupina	
<b>Izobrazba</b>						
Osnovnošolska ali manj	89.159	19.423	21,8 %	14,5 % (14,2 %–14,8 %)	3,0 (2,9–3,0)	
Srednješolska	297.724	41.627	14,0 %	6,7 % (6,5 %–6,8 %)	1,9 (1,9–1,9)	
Višješolska, visokošolska	215.787	15.781	7,3 %	ref. skupina	ref. skupina	
<b>Zakonski stan**</b>						
Vdovec	19.261	3.597	18,7 %	9,4 % (8,8 %–10,0 %)	2,0 (1,9–2,1)	
Samski	248.541	40.688	16,4 %	7,1 % (6,9 %–7,3 %)	1,8 (1,7–1,8)	
Razvezan	49.997	5.784	11,6 %	2,3 % (2,0 %–2,6 %)	1,2 (1,2–1,3)	
Poročen	283.543	26.323	9,3 %	ref. skupina	ref. skupina	
<b>Položaj v družini***</b>						
Član skupinskega / posebnega gospodinjstva	7.764	3.119	40,2 %	34,9 % (33,8 %–36,0 %)	7,7 (7,4–8,0)	
Brat / Sestra	2.376	941	39,6 %	34,4 % (32,4 %–36,4 %)	7,6 (7,2–8,0)	
Otrok v enostarševski družini	34.029	8.968	26,4 %	21,1 % (20,6 %–21,6 %)	5,0 (4,9–5,2)	
Otrok v zakonski skupnosti	58.335	14.405	24,7 %	19,5 % (19,1 %–19,9 %)	4,7 (4,6–4,9)	
Stari starš	246	53	21,5 %	16,3 % (11,2 %–21,5 %)	4,1 (3,2–5,2)	
Ni član družine	68.016	13.336	19,6 %	14,4 % (14,0 %–14,7 %)	3,8 (3,6–3,9)	
Samski starš	87.578	7.953	9,1 %	3,9 % (3,6 %–4,1 %)	1,7 (1,7–1,8)	
Starš / zakonec	257.784	22.131	8,6 %	3,4 % (3,2 %–3,5 %)	1,6 (1,6–1,7)	
Zunajzakonski partner	79.312	4.144	5,2 %	ref. skupina	ref. skupina	

\* Kategorija države državljanstva "drugo" v 90 % vključuje naslednje države državljanstva: Bosna in Hercegovina (39 %), Kosovo (14 %), Severna Makedonija (12 %), Srbija (8 %), Hrvaška (8 %), Ukrajina (3 %), Ruska Federacija (2 %), Bolgarija (2 %), Kitajska (1 %), Črna gora (1 %).

\*\* Brez prikaza kategorij, kjer zaradi ščitenja podatkov pri majhnih številkah izračun ni mogoč: Istospolna partnerska skupnost (IPS), Istospolna partnerska zveza, Prenehanje IPS ali partnerske zveze - odločba, Prenehanje IPS ali partnerske zveze – smrt.

\*\*\* Brez prikaza kategorij, kjer zaradi ščitenja podatkov pri majhnih številkah izračun ni mogoč: Otrok v zunajzakonski skupnosti, Stara starša, Istospolni partner / Istospolna partnerka, Otrok v istospolni skupnosti, Vnuk.

\*\*\*\* Brez prikaza kategorij, kjer zaradi ščitenja podatkov pri majhnih številkah izračun ni mogoč: Dejavnost gospodinjstev z zaposlenim hišnim osebjem, proizvodnja za lastno rabo, Rudarstvo.

**Tabela 1 (nadaljevanje).**

	Skupaj		Primerjava z najbolj zaščiteno skupno		
	n	n	%	Razlika deležev (95 % IZ)	Razmerje deležev (95 % IZ)
<b>Dejavnost zaposlitve****</b>					
Kmetijstvo in lov, gozdarstvo, ribištvo	7.012	824	11,8 %	6,5 % (5,7 %–7,4 %)	2,3 (2,0–2,5)
Druge raznovrstne poslovne dejavnosti	17.606	2.027	11,5 %	6,3 % (5,7 %–6,9 %)	2,2 (2,0–2,4)
Gostinstvo	20.776	2.232	10,7 %	5,5 % (5,0 %–6,1 %)	2,1 (1,9–2,2)
Gradbeništvo	5.111	493	9,6 %	4,4 % (3,5 %–5,3 %)	1,9 (1,7–2,1)
Kulturne, razvedrilne in rekreacijske dejavnosti	7.684	658	8,6 %	3,4 % (2,6 %–4,1 %)	1,6 (1,5–1,8)
Promet in skladiščenje	9.257	725	7,8 %	2,6 % (2,0 %–3,3 %)	1,5 (1,4–1,7)
Druge dejavnosti	10.307	807	7,8 %	2,6 % (2,0 %–3,3 %)	1,5 (1,4–1,7)
Poslovanje z nepremičninami	2.045	159	7,8 %	2,6 % (1,3 %–3,8 %)	1,5 (1,3–1,8)
Predelovalne dejavnosti	63.662	4.878	7,7 %	2,5 % (2,0 %–2,9 %)	1,5 (1,4–1,6)
Oskrba z električno energijo, plinom in paro	1.630	119	7,3 %	2,1 % (0,8 %–3,4 %)	1,4 (1,2–1,7)
Oskrba z vodo, ravnanje z odpadki, saniranje okolja	2.024	143	7,1 %	1,9 % (0,7 %–3,0 %)	1,4 (1,1–1,6)
Zdravstvo in socialno varstvo	49.999	3.520	7,0 %	1,8 % (1,4 %–2,3 %)	1,4 (1,2–1,5)
Trgovina, vzdrževanje in popravila motornih vozil	57.564	3.993	6,9 %	1,7 % (1,3 %–2,2 %)	1,3 (1,2–1,4)
Strokovne, znanstvene in tehnične dejavnosti	24.672	1.681	6,8 %	1,6 % (1,1 %–2,1 %)	1,3 (1,2–1,4)
Informacijske in komunikacijske dejavnosti	8.450	570	6,7 %	1,5 % (0,9 %–2,2 %)	1,3 (1,2–1,4)
Izobraževanje	56.472	3.765	6,7 %	1,5 % (1,0 %–1,9 %)	1,3 (1,2–1,4)
Dejavnost javne uprave in obrambe, dejavnost obvezne socialne varnosti	26.438	1.574	6,0 %	0,7 % (0,3 %–1,2 %)	1,1 (1,0–1,2)
Finančne in zavarovalniške dejavnosti	13.371	696	5,2 %	ref. skupina	ref. skupina
<b>Status aktivnosti</b>					
Študent, učenec, dijak	37.434	12.487	33,4 %	25,9 % (25,4 %–26,4 %)	4,5 (4,4–4,5)
Druga neaktivna oseba	39.400	9.994	25,4 %	17,9 % (17,4 %–18,3 %)	3,4 (3,3–3,5)
Prejemnik socialnih transferjev	8.955	2.197	24,5 %	17,1 % (16,2 %–17,9 %)	3,3 (3,2–3,4)
Brezposeln, išče prvo zaposlitev	7.905	1.834	23,2 %	15,7 % (14,8 %–16,7 %)	3,1 (3,0–3,2)
Upokojenec	77.768	15.407	19,8 %	12,3 % (12,0 %–12,6 %)	2,6 (2,6–2,7)
Brezposeln, že bil zaposlen	35.041	4.726	13,5 %	6,0 % (5,6 %–6,4 %)	1,8 (1,8–1,9)
Kmet / pomagajoci družinski član	5.551	663	11,9 %	4,5 % (3,6 %–5,3 %)	1,6 (1,5–1,7)
Samozaposlen	23.801	2.073	8,7 %	1,2 % (0,9 %–1,6 %)	1,2 (1,1–1,2)
Zaposlen	366.815	27.450	7,5 %	ref. skupina	ref. skupina

imajo manjši delež nezaščitene (od 5,2–9,1 %), kot ostale ženske (od 19,6–40,2 %). Kar 40,2 % žensk, ki so članice skupinskega gospodinjstva ali živijo v istem gospodinjstvu z bratom oz. sestro (39,6 %) je nezaščitene pred predrakavimi spremembami visoke stopnje in RMV, kar pomeni 7,7 krat večji delež nezaščitene.

#### *Dejavnost zaposlitve*

Najbolje so zaščitene ženske, zaposlene v finančni in zavarovalniški dejavnosti, kjer je najmanjši delež nezaščitene žensk (6%). Najmanj zaščitene so ženske v dejavnostih gradbeništva, gostinstva, raznih poslovnih dejavnostih, kmetijstva, lova, gozdarstva in gradbeništva, kjer je delež nezaščitene več kot 2 krat večji (9,6–11,8 %). Pri večini ostalih dejavnosti se je delež nezaščitene žensk gibal med 6,0–8,6 %.

#### *Status aktivnosti*

Rezultati kažejo, da se aktivnejše ženske v večji meri udeležujejo presejalnih ginekoloških pregledov z odvzemom BMV kot manj aktivne/zaposlene ženske. Med aktivnimi ženskami opazimo manjši odstotek nezaščitene (7,5 %–11,9 %) kot pri ostalih (13,5–

33,4 %). Med učenkami, dijakinjami in študentkami je delež nezaščitene pred predrakavimi spremembami visoke stopnje in RMV izjemno velik (33,4 %) in je kar 4,5 krat večji, kot pri referenčni vrednosti. Zanimiva je razlika (9,7 odstotnih točk) med brezposelnimi ženskami, ki so že bile zaposlene (13,5 %) in brezposelnimi, ki iščejo prvo zaposlitev (23,2 %), ta razlika ostane tudi pri stratifikaciji po starostnih skupinah (podatki niso prikazani).

#### **Razprava in zaključek**

V prvi analizi povezanih podatkov RZ in SURS smo ugotovili razlike v deležu nezaščitene žensk med kategorijami pri vseh preučevanih napovednih dejavnikih, to so bili starostna skupina, zdravstvena regija, država državljanstva, stopnja urbanizacije, izobrazba, zakonski stan, položaj v družini, dejavnost zaposlitve in status aktivnosti.

Največje razlike v nezaščitene so bile povezane s položajem ženske v družini, njenim statusom aktivnosti, starostjo in izobrazbo (Tabela 1). Razlika v deležu nezaščitene žensk je bila velika tudi glede na državo državljanstva. Ženske, ki skrbijo za ostale družinske člane, pogosteje opravijo ginekološki pregled

z odvzemom BMV, kot ostale. V skupino žensk, ki potrebuje dodatne vzpodbude za udeležbo v presejalnem programu, zagotovo sodijo manj izobražene, neaktivne ženske, prejemnice socialnih transferjev in brezposelne, ki iščejo prvo zaposlitev.

Največja prednost naše študije je bila, da je bila populacijska in je bilo vanjo vključenih veliko žensk. Največja slabost je, da so nekateri proučevani napovedni dejavniki med seboj povezani, na primer izobrazba in dejavnost zaposlitve, kar bi lahko upoštevali v multivariatni analizi v nadaljnjih raziskavah.

Neodzivnice v program ZORA imajo večje tveganje za RMV kot ženske, ki se presejanja redno udeležujejo, prav tako imajo večje tveganje, da bo rak odkrit v razširjenem ali razsejanem stadiju, ko je zdravljenje manj uspešno in kakovost življenja med in po zdravljenju slabša. V Sloveniji RMV pri odzivnicah v 82 % odkrit v omejenem stadiju, pri neodzivnicah pa le v 33 %.

Na zdravje posameznika vplivajo različni varovalni in nevarnostni dejavniki. Na nekatere dejavnike lahko vplivajo bodisi posameznik sam (npr. z zdravimi izbirami) ali zdravstven program (npr. s prilagoditvami programa), na druge lahko vplivamo veliko težje (npr. socialno-ekonomski dejavniki, zdravstvena pismenost) ali sploh ne (npr. biološki dejavniki). Izredno pomembno je, da identificiramo vse dejavnike, ki jih lahko prilagodimo in ugotovimo, pri katerih ženskah so pomembni. Posebno skrb moramo nameniti ranljivim skupinam.

V letu 2021 smo z analizo povezanih podatkov RZ in SURS prvič proučili socialno-ekonomske značilnosti odzivnic in neodzivnic v programu ZORA. V prihodnosti bomo raziskali še razloge za neodzivnost, preprečljive strukturne in individualne ovire, ki vplivajo na udeležbo žensk v presejalnem programu.

## Literatura

1. Council of the European Union. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. OJEU. 2003;878:34–8.
2. Ivanuš U., Jerman T., Florjančič M. Poročilo o rezultatih programa ZORA v pandemskem letu 2020. In: Ivanuš U, ed. Zbornik predavanj, 11. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2021. Onkološki inštitut Ljubljana; 2022.
3. Arbyn M., Anttila A., Jordan J., Ronco G., Schenck U., Segnan N. et al., ed. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008.
4. Anttila A., Arbyn M., De Vuyst H., Dillner L., Franceschi S., Patnick J. et al., ed. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2015.
5. World Health Organization. Turning the tide: Slovenia's success story of fighting cervical cancer; 2020 [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://www.euro.who.int/en/countries/slovenia/news/news/2020/12/turning-the-tide-slovenias-success-story-of-fighting-cervical-cancer>
6. Ferdous M, Lee S, Goopy S, Yang H, Rumana N, Abedin T, et al. Barriers to cervical cancer screening faced by immigrant women in Canada: a systematic scoping review. BMC Womens Health. 2018;18(1):165.
7. Chorley AJ, Marlow LA, Forster AS, Haddrell JB, Waller J. Experiences of cervical screening and barriers to participation in the context of an organised programme: a systematic review and thematic synthesis. Psychooncology. 2017;26(2):161–172.
8. Neenakosti v zdravju: Izziv prihodnosti v medsektorskem povezovanju. Ljubljana: NIJZ; 2021 [cited 2022 Jan 19]. Available from: [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/neenakosti\\_e\\_verzija.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/neenakosti_e_verzija.pdf)
9. Zaletel Kragelj L, Eržen I, Premik M. Uvod v javno zdravje. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje; 2007.
10. Državni program ZORA. ZORA – Koraki mojega življenja. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Državni program ZORA; 2011 [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://zora.onko-i.si/publikacije/informativni-materiali>
11. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
12. Popis prebivalstva 2021: Nihče ne bo potrkal na vaša vrata. Delo; 2021 [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://www.delo.si/novice/svet/popis-prebivalstva-2021-nihce-ne-bo-potrkal-na-vasa-vrata/>
13. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021 [cited 2022 Jan 19]. Available from: <http://www.R-project.org/>
14. Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ-B). (Ur. l. RS, št. 31/2018).
15. Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ) (Ur. l. RS, št. 65/2000).
16. WMA Declaration of Helsinki – Ethical. 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil; 2013 [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/KME/Helsinki-deklaracija-2013.pdf>
17. Kodeks zdravniške etike. Ljubljana: ISIS; 2016. [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/KME/Kodeks-zdravniske-etike.pdf>



## Poročilo o poteku študije za uvajanje tekočinske tehnologije v Sloveniji

Veronika Kloboves Prevodnik<sup>1</sup>, Mojca Florjančič<sup>2</sup>, Tine Jerman<sup>2</sup>, Jerneja Kos<sup>1</sup>,  
Urška Ivanuš<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddelek za citopatologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

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

### Povzetek

Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (RMV) iz leta 2015 so državam članicam Evropske zveze naložile, naj proučijo možnost spremembe presejalne politike v organiziranih presejalnih programih za raka materničnega vratu. Pri ženskah, starejših od 35 let in cepljenih proti okužbi s HPV, naj bi namesto citološkega pregleda brisa materničnega vratu (BMV) uporabljal test HPV in refleksno triažo pri HPV pozitivnih ženskah. V Sloveniji z obstoječo tehnologijo, ki jo uporabljamo v državnem programu za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu (DP ZORA), ta sprememba zaenkrat ni mogoča. Zato smo v DP ZORA leta 2016 pripravili strokovno srečanje z naslovom »Sodobne rešitve v presejanju za RMV«, da bi ginekologe, patologe, presejalce in druge, ki sodelujejo v DP ZORA, seznanil z novostmi na področju primarnega HPV presejanja, triažo HPV pozitivnih žensk in s pomenom tekočinske citologije (TC). Ker smo se v DP ZORA zavedali, da bo brez lastnih izkušenj težko sprejemati odločitve o spremembah presejanja za RMV, smo pričeli razmišljati o idejni zasnovi študije, s katero bi pridobili lastne izkušnje na področju primarnega HPV presejanja, triaže HPV pozitivnih žensk in TC, ki je predpogoj za uvajanje primarnega HPV presejanja in refleksne triaže HPV pozitivnih žensk. Priprave na študijo so potekale 2 leti. V tem času smo pripravljali protokole za študijo in se pogovorili s proizvajalci tekočinske tehnologije, ki bi bili pripravljeni sodelovati v študiji. Odločili smo se, da bo študija potekala v dveh delih. Namen prvega dela študije je bila pripraviti učne zbirke preparatov za učenje TC in usposobiti slovenske presejalce in citopatologe za ocenjevanje preparatov TC. Namen drugega dela pa je bil testirati, kateri od štirih komercialnih transportnih medijev (SurePath, ThinPrep, Novaprep® HQ+ in LBC medium Roche) je najprimernejši za triažo HPV+ žensk. Prvi del študije »Pilotna raziskava za umestitev TC v državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA« se je pričel septembra 2019 z uvodno mikroskopsko delavnico »Diagnostika predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu v vzorcih TC«. Delavnico sta vodila priznana strokovnjaka iz Združenih držav Amerike prof. Cristopher VandenBussche iz Johns Hopkins University School of Medicine in prof. Michael J. Thrall iz Houston Methodist Hospital. Na delavnici so slovenski presejalci in citopatologi dobili prve izkušnje z ocenjevanjem preparatov ginekološke TC. V začetku leta 2020 so se pričeli zbirati vzorci v transportni medij SurePath. Zaradi epidemije COVID-19 se je v marcu zbiranje vzorcev povsem ustavilo, kasneje pa je po ponovnem začetku zbiranja zaradi težkih razmer v slovenskih bolnišnicah potekalo zelo počasi. Kljub temu smo v DP ZORA v prvi polovici 2021 uspeli organizirati delavnico za ocenjevanje preparatov TC SurePath, ki jo je vodila Anneke van Driel iz Nizozemske. Teoretični del delavnice je potekal preko spleta, praktični del pa v živo v Sloveniji z mikroskopiranjem preparatov TC SurePath. Poleti 2021 se je zaključilo zbiranje vzorcev v transportni medij SurePath. V DP ZORA smo organizirali ocenjevanje preparatov TC SurePath v slovenskih citoloških laboratorijih, ki za DP ZORA pregledujejo BMV. Ker je zaradi epidemije COVID 19 zbiranje vzorcev TC potekalo zelo počasi, smo se v DP ZORA odločili, da je treba študijo pospešiti, zato se je v marcu 2021 pričelo zbiranje vzorcev v transportni medij ThinPrep. Med potekom raziskave sta dva proizvajalca odstopila od raziskave, zato je bila sprejeta odločitev, da bomo študijo izvedli v skladu s protokolom le z dvema transportnima medijema, SurePath (BD) In ThinPrep (Hologic). Pričakujemo, da bo prvi del študije zaključen do konca leta 2022, ko predvidevamo tudi začetek drugega dela študije.

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

## Uvod

Odkritje, da je okužba z visoko tveganim genotipom HPV nujen predpogoj za nastanek RMV, je omogočilo razvoj številnih molekularnih testov, ki temeljijo na določanju prisotnosti DNA/RNA HPV v BMV (1). Izsledki randomiziranih kliničnih poskusov in metaanaliz, ki so pokazali, da je test HPV bolj občutljiv za odkrivanje CIN2+ v primerjavi s citologijo (2, 3), so vodili v nova priporočila (4). Tako Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RMV (angl. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*) državam članicam Evropske zveze predlagajo, da proučijo možnost spremembe presejalne politike v organiziranih presejalnih programih za RMV. Pri ženskah, starejših od 35 let in cepljenih proti okužbi s HPV, naj bi namesto citološkega pregleda BMV uporabljali test HPV. Svetujejo refleksno testiranje, kar pomeni, da se iz enega vzorca naredi presejalni HPV-test in triažni test (citologijo, dvojno p16/Ki-67 imunocitokemično barvanje (ICK), genotipizacijo HPV16 in HPV18 ali kak drug obetaven molekularni test) (4). Tega v Sloveniji z obstoječo tehnologijo, ki jo uporabljamo v državnem programu za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu (DP ZORA), zaenkrat ni mogoče narediti.

V Sloveniji še vedno uporabljamo konvencionalno citologijo. Za uvajanje TC do sedaj ni bilo potrebe, saj smo s konvencionalno citologijo dosegali odlične rezultate. Zaradi novih smernic in vstopa prvih generacij deklic, cepljenih proti HPV v program ZORA, se tudi v Sloveniji pripravljamo na spremembo presejalne politike za odkrivanje RMV in uvedbo primarnega presejanja s testom HPV pri izbranih skupinah žensk, pri čemer je predpogoj uvedba TC, ki omogoča refleksno testiranje, kjer iz enega vzorca naredimo presejalni test in enega ali več triažnih testov.

Tehnologija TC se je razvila, ker ima konvencionalna citologija nekatere omejitve. Pri TC se celice po odvzemu BMV namesto na steklo prenesejo v tekočinski medij. Po svoji sestavi je medij fiksativ, ki ohrani morfološke, antigenske in molekularne lastnosti celic. Celice, suspendirane v mediju, se nato z metodo filtracije ali sedimentacije v posebnem aparatu naneajo na stekelca in pobarvajo po metodi Papanicolaou. Najpogosteje uporabljena medija pri metodi TC sta ThinPrep (Hologic, Marlborough, MA, ZDA) in BD SurePath™ (BD, Franklin Lakes, NJ, ZDA). Na tržišču sta dostopna še medija Roche Cell collection medium podjetja Roche (Basel, Švica) ter NOVAPrep podjetja Novacyt (Vélizy-Villacoublay, Francija), ki je sedaj v

lasti Palex Medical (Barcelona, Španija). Čeprav uporaba TC zmanjša število neuporabnih vzorcev, nima večjega učinka na občutljivost in specifičnost testa. Nizka občutljivost je tako še vedno glavna omejitev tako konvencionalne kot TC (5). Dodatna omejitev je slaba ponovljivost rezultatov, ki je posledica razlik v ocenjevanju morfoloških lastnosti celic v preparatih, tako med laboratoriji kot med ocenjevalci. Zato se občutljivost in specifičnost citologije pomembno razlikujeta med različnimi laboratoriji in med ocenjevalci (6).

Ocenjevanje preparatov, narejenih iz tekočinskih vzorcev, je specifično, saj se morfološke značilnosti celic v preparatih TC in pri konvencionalni citologiji, ki jo uporabljamo v Sloveniji, razlikujejo. Zato je slovenske presejalce in citopatologe nujno izšolati za ocenjevanje preparatov, narejenih iz tekočinskega vzorca. Izkušnje iz tujine kažejo, da se ob prehodu na TC lahko zmanjšata tako občutljivost kot predvsem specifičnost, še posebej, če so bili rezultati konvencionalne citologije zelo dobri. Z uvedbo TC v Slovenijo in v DP ZORA se občutljivost in specifičnost citologije za odkrivanje CIN2+ ne smeta zmanjšati, saj bi s tem ogrozili zdravje slovenskih žensk in dobre rezultate DP ZORA. Zato smo pripravili pilotno študijo, s katero želimo TC varno umestiti v vse citopatološke laboratorije, ki sodelujejo v DP ZORA. Poleg tega se pripravljamo tudi na nadaljevanje študije, ker se želimo seznaniti z validiranimi molekularnimi testi, primernimi za primarno HPV- presejanje in opredeliti triažo HPV-pozitivnih žensk, ki bi bila najbolj primerna za slovenske razmere.

## Priprave na študijo

V Evropskih smernicah za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RMV leta 2015 (4), so državam članicam Evropske zveze priporočili, naj preučijo možnost za zamenjavo citološkega presejalnega testa (PAP-test) za odkrivanje RMV, z bolj učinkovitim testom HPV. Takrat smo tudi v DP ZORA ugotovili, da se bomo morali v naslednjih nekaj letih odločiti o pomembnih spremembah presejalne sheme, kar bo povezano s spremembami v organizaciji dela izvajalcev in s spremenjenimi stroški programa. Vzrok za spremembe so nova spoznanja in razvoj tehnologije na področju okužb s HPV, pa tudi vstop cepljenih generacij deklic v presejalni program.

Zato smo na DP ZORA na pobudo dr. Urške Ivanuš in prof. dr. Maria Poljaka, že konec poletja 2016 pripravil strokovno srečanje »Sodobne rešitve v presejanju



**Slika 1.** Predstavitev testa Xpert HPV (Cepheid) na delavnici »Sodobne rešitve v presejanju za raka na materničnem vratu«.

za raka na materničnem vratu«, ki je potekalo na Onkološkem inštitutu Ljubljana (Slika 1). Namen srečanja je bil ginekologe, patologe, presejalce in druge, ki sodelujejo v DP ZORA, seznaniti z novostmi na področju primarnega HPV presejanja, triaže HPV pozitivnih žensk in s pomenom TC. Na srečanje smo povabili številne proizvajalce validiranih testov HPV, testa p16/Ki-67 in TC, da so predstavili svoje rešitve za presejanje za RMV (7).

Avstralija in Nizozemska sta bili prvi državi, ki sta za presejanje za RMV leta 2017 namesto citologije pričeli uporabljati test HPV. V obeh državah so se na spremembo presejalne politike pripravljali dalj časa. Opravili so številne študije, da bi ugotovili, kakšna presejalna politika bi bila najučinkovitejša za zmanjševanje bremena RMV in hkrati tudi stroškovno vzdržna. Čeprav se iz izkušenj držav, ki so v presejalne programe že uvedle primarno HPV presejanje, lahko veliko naučimo, pa je presejanje za RMV v vsaki državi specifično. Zato v državah Evropske zveze kjer se pripravljajo na primarno HPV presejanje, potekajo študije, s katerimi želijo države ugotoviti, kateri presejalni testi HPV in kakšna triaža HPV pozitivnih žensk bi bili najučinkovitejši za njihovo državo. Tudi v DP ZORA smo se zavedali, da bomo brez lastnih izkušenj težko sprejemali odločitve o spremembi presejalne politike za RMV. Zato smo doc. dr. Urška Ivanuš (sedanja vodja DP ZORA), prof. dr. Mario Poljak in prof. dr. Veronika Kloboves Prevodnik, (člana molekularne skupine pri DP ZORA), skupaj z Anjo Oštrbenk Valenčak in mlado raziskovalko Jernejo Kos pričeli razmišljati o idejni zasnovi študije, s katero bi pridobili lastne izkušnje na področju primarnega HPV-presejanja, triaže HPV pozitivnih žensk in TC, ki je predpogoj za uvajanje primarnega HPV-presejanja in refleksne triaže HPV pozitivnih žensk. Zavedali smo se, da bo študija velik finančni zalogaj, zato smo k sodelovanju

v študiji povabili vodilne proizvajalce na področju avtomatiziranega presejanja za RMV s testi HPV in TC. Pripravili smo idejno zasnovo študije in k sodelovanju povabili štiri proizvajalce: Hologic, Becton Dickenson (BD), Roche ter Novacyt, ki je sedaj v lasti Palex Medical. Pogovori s proizvajalci so potekali od spomladi 2018 do jeseni 2019.

Idejna zasnova študije, ki je bila podlaga za pogovore s proizvajalci, je imela dva dela. Namen prvega dela je bil pripraviti učno zbirko preparatov za učenje TC in usposobiti slovenske presejalce in citopatologe za ocenjevanje preparatov TC. Namen drugega pa je bil testiranje primernosti štirih komercialnih transportnih medijev (SurePath, ThinPrep, Novaprep® HQ+ in LBC medium Roche) za triažo HPV+ žensk. Značilnosti in dosežke presejalnega programa ZORA ter idejno zasnovo študije smo predstavili proizvajalcem, da bi jih pridobili za sodelovanje v študiji. Z vsemi proizvajalci smo imeli več zahtevnih in težkih pogovorov, da smo uskladili zasnovo študije. Dogovorili smo se, da sta predpogoja za sodelovanje v študiji lasten tekočinski medij in aparat za pripravo vzorcev TC, ki ga bo za potrebe študije potrebno inštalirati na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Po uspešnih pogovorih so se proizvajalci zavezali, da bodo študijo finančno podprli s potrebnimi reagenti, aparati in učnimi delavnicami. Dogovorili smo se, da bo študija v skladu z njeno idejno zasnovo potekala v dveh delih in da je pogoj za začetek drugega dela uspešno zaključen prvi del.

Po dogovoru s proizvajalci smo za prvi del študije pripravili vlogo za Komisijo Republike Slovenije za medicinsko etiko (KME), ki jo je pregledal in odobril strokovni svet DP ZORA. Za vodjo študije je bila imenovana Veronika Kloboves Prevodnik. KME je ocenila, da je raziskava z naslovom »Pilotna raziskava za umestitev TC v državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA« etično sprejemljiva in za njeno izvedbo 16. julija 2019 (št. 0120-329/2019/8) izdala svoje soglasje. Po izdanem soglasju KME je Onkološki inštitut Ljubljana (OIL), ki je nosilec DP ZORA, s proizvajalci podpisal pogodbe o sodelovanju v študiji. Sodelujočim v DP ZORA smo študijo predstavili na različnih strokovnih srečanjih: i) Mikroskopska delavnica ginekološke TC, 17. september 2019, ii) Sestanek za ginekologe, 30. september 2019, iii) Izobraževalni dan programa ZORA, 12. november 2019. Pred začetkom študije in tudi med njenim izvajanjem smo organizirali številna kratka izobraževanja za vse sodelujoče v študiji, da bi zagotovili njen optimalen potek in dobre rezultate.

## Cilji in povzetek protokola prvega dela študije »Pilotna raziskava za umestitev TC v Državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA«

V prvem delu študije smo si zastavili naslednje cilje:

- ugotoviti, kateri transportni mediji in aparati za pripravo tekočinskih citoloških vzorcev so najprimernejši za pripravo vzorcev za TC in obenem najbolj prilagojeni slovenskim razmeram in značilnostim presejalnega programa z vidika kompleksnosti in časa priprave vzorcev, sledljivosti in stroškov preiskave;
- pridobiti prve izkušnje z ginekološko TC v Sloveniji;
- izdelati nacionalno učno zbirko preparatov konvencionalne in TC za citološko oceno (vsaka ženska ima konvencionalni bris in preparat TC);
- usposobiti slovenske presejalce in citopatologe za zanesljivo ocenjevanje preparatov ginekološke citopatologije, pripravljene iz tekočinskih vzorcev;
- pripraviti preparate za validacijo dvojnega p16/Ki-67 ICK barvanja iz vzorcev, shranjenih v različnih transportnih medijih.

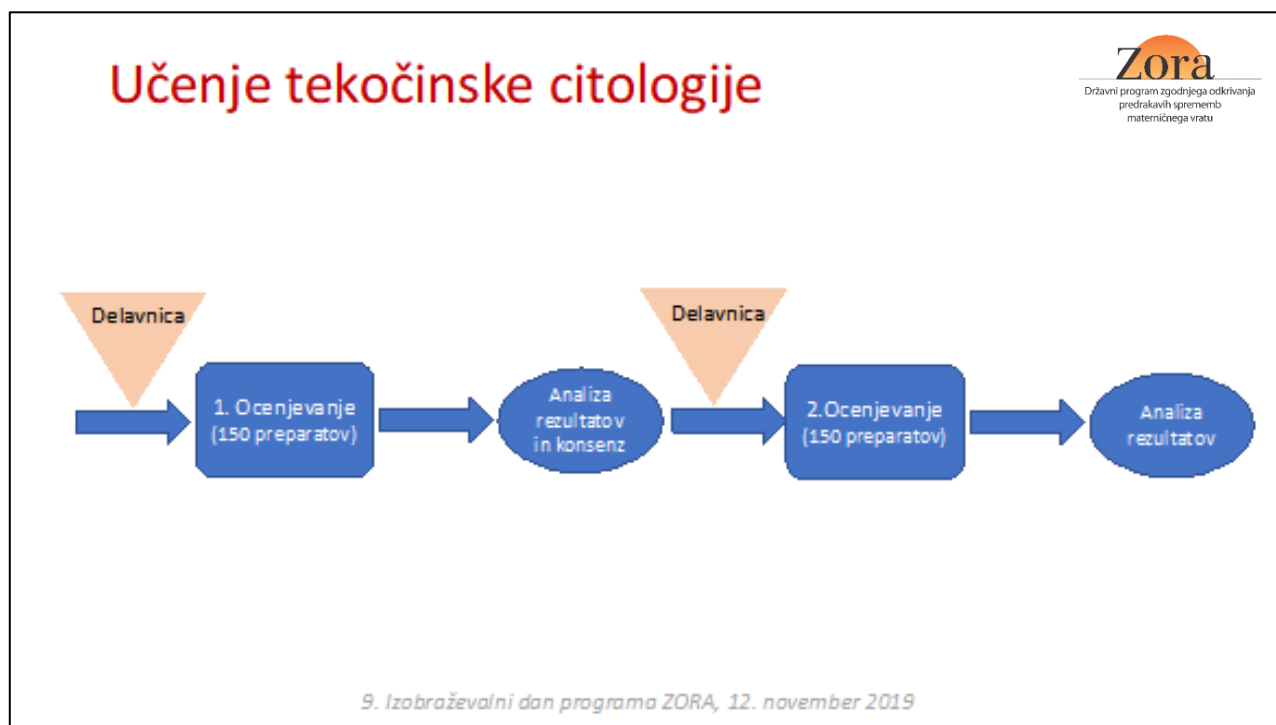
V študijo smo želeli vključiti 1.200 žensk, od tega 800 žensk, ki bodo v skladu s slovenskimi smernicami napotene na kolposkopijo in 400 žensk, ki bodo v skladu s smernicami prišle na presejalni pregled ZORA. Ginekolog naj bi vsaki ženski, ki bo prostovoljno pristala

na sodelovanje v raziskavi, odzvel dva BMV, enega za klasično citologijo in drugega za TC. Načrtovali smo, da bomo v študijo vključili štiri transportne medije ThinPrep (Hologic), BD SurePath™ (BD), Roche Cell collection medium (Roche) ter NOVAprep (Novacyt, ki je sedaj v lasti Palex Medical). Za vsako vrsto medija naj bi pridobili 300 vzorcev (Slika 2). Iz vzorca TC bi nato pripravili en preparat z ustreznim aparatom za pripravo vzorcev TC za citološko oceno in enega za validacijo dvojnega p16/Ki-67 ICK barvanja. Preostanek vzorca bi razdelili na manjše dele (aliquotirali) in jih shranili na -70°C za nadaljnje raziskave. Vse ženske, vključene v raziskavo, so pred tem podpisale Izjavo o zavestni in svobodni privolitvi za sodelovanje v raziskavi po pojasnilu (8).

K ocenjevanju vzorcev TC smo povabili vse presejalce in citopatologe, ki sodelujejo v DP ZORA. Pred začetkom ocenjevanja preparatov bo na sedežu DP ZORA organizirano šolanje za oceno preparatov TC (Slika 3). Preparate TC bodo ocenjevali na enak način kot konvencionalne BMV. Imeli bodo podatke o starosti ženske, menstrualnem 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, obravnavna žensk se zaradi raziskave ne bo spremenila. Ocenjevanje preparatov TC bo potekalo v vseh citopatoloških laboratorijih, ki so vključeni v DP ZORA (8).



Slika 2. Shematski prikaz poteka prvega dela študije.



**Slika 3.** Shematski prikaz ocenjevanja preparatov TC.

Uvodni teoretični in praktični delavnici bo sledilo pregledovanje prvih 150 preparatov TC. Preparate bodo pregledali vsi presejalci in citopatologi, ki sodelujejo v DP ZORA. Sledila bo analiza rezultatov ocenjevanja, ki bo služila za pripravo nadaljevalne delavnice, kjer si bodo presejalci in citopatologi lahko ogledali preparate, s katerimi so imeli v prvem ocenjevanju največ težav. Sledilo bo ocenjevanje drugih 150 preparatov in analiza rezultatov.

### Cilji in predlog protokola drugega dela študije

Za drugi del študije smo si zastavili naslednje cilje:

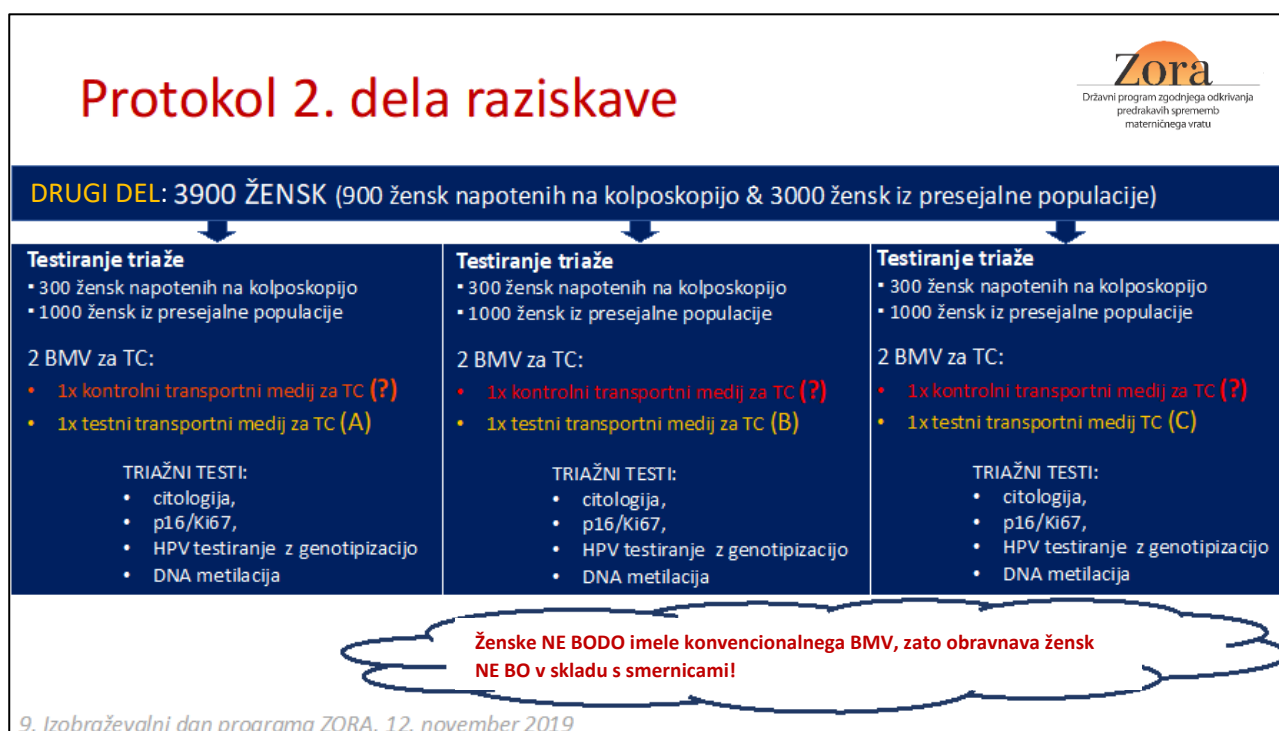
- ugotoviti zanesljivost citologije, p16/Ki-67 dvojnega ICK barvanja, HPV testiranja z genotipizacijo in DNA metilacije za triažo HPV pozitivnih žensk in žensk mlajših od 35 let v različnih komercialnih transportnih medijih;
- ugotoviti kateri HPV test in sistem za izdelavo preparatov TC je uporabniku najbolj prijazen z vidika avtomatizacije, enostavnosti priprave vzorcev, sledljivosti in stroškov preiskave;
- ugotoviti ali je možna izvedba testa metilacije na ostankih vzorca za vse testirane tekočinske medije (zadosten volumen).

V drugi del študije smo želeli vključiti 3.900 žensk, od tega 900 žensk, ki bodo v skladu s slovenskimi smernicami napotene na kolposkopijo, in 3.000 žensk, ki

bodo v skladu s smernicami prišle na presejalni pregled ZORA. Ginekolog bo vsaki ženski, ki bo prostovoljno pristala na sodelovanje v raziskavi, odvzel dva BMV za TC, enega v testni medij in drugega v kontrolni medij. Načrtovali smo, da bomo v študijo vključili štiri transportne medije ThinPrep (Hologic), BD SurePath™ (BD), Roche Cell collection medium (Roche) ter NOVAprep (Novacyt, ki je sedež v lasti Palex Medical). Za vsako vrsto medija bomo pridobili 1.300 vzorcev, za referenčni medij pa bo vzorcev 3.900 (Slika 4). Iz vzorca TC bomo nato pripravili en preparat z ustreznim aparatom za pripravo vzorcev TC za citološko oceno. Preostanek vzorca bomo uporabili za testiranje primernosti štirih komercialnih transportnih medijev za triažo HPV+ žensk s TC, p16/Ki-67 dvojnem barvanjem, HPV genotipizacijo in DNA metilacijo.

Ženske, ki bodo sodelovale v drugem delu študije, bomo presejali s TC, zato njihova obravnava ne bo potekala v skladu z veljavnimi smernicami. Odločitev o njihovi nadaljnji obravnavi bomo sprejeli po zaključku prvega dela študije, ko bo znano, kakšna je zanesljivost ocenjevanja preparatov TC v slovenskih citoloških laboratorijih. Prav tako bomo šele takrat lahko pripravili dokončni protokol drugega dela študije in vlogo za KME.





Slika 4. Shematski prikaz poteka drugega dela študije.

### Potek prvega dela študije »Pilotna raziskava za umestitev TC v Državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA«

Za uradni začetek prvega dela študije štejemo 17. september 2019, ko je DP ZORA na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete Ljubljana organiziral uvodno mikroskopsko delavnico »Diagnostika predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu v vzorcih TC« (9). Delavnico, ki je imela teoretični in praktični del, sta vodila priznana strokovnjaka iz Združenih držav Amerike prof. Christopher Vandenburg iz Johns Hopkins University School of Medicine in prof. Michael J. Thrall iz Houston Methodist Hospital. Namenjena je bila spoznavanju diagnostičnih meril za oceno patoloških sprememb na materničnem vratu v vzorcih TC, shranjenih v transportnem mediju SurePath. Praktični del delavnice je bil namenjen individualnemu mikroskopiranju, kjer so slovenski presejalci in citopatologi dobili prve izkušnje z ocenjevanjem preparatov TC (Slika 5). Delavnica je bila zelo uspešna, udeleženci so jo na lestvici 1–5 ocenili odlično, s povprečno oceno 4,3, in izrazili željo, da DP ZORA organizira še več podobnih strokovnih srečanj (9). Na delavnici so se udeleženci delavnice seznanili tudi s »Pilotno raziskavo za umestitev TC v DP ZORA«. Študija je bila nato konec septembra 2019 predstavljena še ginekologom, ki sodelujejo v raziskavi in novembra na 9. Izobraževalnem dnevu programa ZORA še vsem ostalim sodelavcem DP ZORA in drugi zainteresirani javnosti.

Ker smo se v DP ZORA zavedali, da bo študija organizacijsko in logistično izjemno zahteven projekt, smo oblikovali ožjo raziskovalno skupino (Mojca Florjančič, Tine Jerman, Jerneja Kos, Urška Ivanuš, Veronika Kloboves Prevodnik), ki skrbi za:

1. pripravo in usklajevanje protokolov študije s strokovnimi skupinami DP ZORA:
  - protokol za obravnavo žensk na ginekološkem pregledu opisuje:
    - osnovne podatke v raziskavi;
    - koordinacijo dela in delitev nalog;
    - vključitvena in izključitvena merila;
    - obravnavo ženske v raziskavi (pred pregledom, anketa, ginekološki pregled in odvzem vzorcev, izpolnjevanje obrazcev, priprava ovojnic z izpolnjenimi obrazci in odvzetimi vzorci);
    - reševanje zapletov;
    - priloge k protokolu (pojasnilo o raziskavi, privolitev po pojasnitvi, identifikacijski list, kolposkopski izvid, opomnik s koraki ginekološke preiskave, seznam vsebine ovojnice in protokol za izmenjavo ovojnic).
  - protokoli za transport vzorcev opisujejo:
    - transport ovojnic v ginekološke ambulante;
    - transport ovojnic z vzorci TC in pripadajočo dokumentacijo v citološki laboratorij na OIL in Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani za ZD Ljubljana;

- transport ostankov vzorcev TC na Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo (IMI).
  - protokol sprejema, priprave in pošiljanja vzorcev TC v citološkem laboratoriju opisuje:
    - sprejem vzorca;
    - postopanje z vzorci;
    - pošiljanje vzorcev;
    - validacijo ICK določanja p16/Ki-67.
  - protokol učenja ocenjevanja preparatov TC opisuje:
    - proces učenja;
    - učne delavnice za pripravo preparatov in napotnic v prvi in drugi fazi učenja in organizacijo kroženja preparatov;
    - ocenjevanje preparatov;
    - organizacijo pregledovanja BMV;
    - konsenz;
    - končno diagnozo BMV;
    - odgovorne osebe.
2. pripravo ovojnic,
  3. nadzor nad potekom študije in transportom vzorcev in preparatov TC,
  4. organizacijo učnih delavnic o načinu odvzema vzorcev TC za ginekologe in medicinske sestre,
  5. organizacijo učnih delavnic o načinu ocenjevanja vzorcev TC za presejalce in citopatologe,
  6. organizacijo konsenza,
  7. pripravo in urejanje projektne baze podatkov,
  8. analizo rezultatov,
  9. komunikacijo.

Za koordinatorja študije je bila imenovana Mojca Florjančič.

### Transportni medij SurePath

V januarju 2020 smo pričeli s pripravami na zbiranje vzorcev v prvi transportni medij. Odločili smo se, da bomo vzorce najprej zbrali v transportni medij SurePath (BD). K tej odločitvi je precej prispevalo dejstvo, da se je aparat za pripravo teh vzorcev že rutinsko uporabljal na oddelku za citopatologijo OIL za urine, kjer so imeli z aparatom že precej izkušenj. Poleg tega je bil to edini aparat za pripravo vzorcev TC, ki je bil takrat na voljo v državi (Slika 6).

Za sodelovanje za odvzem vzorcev TC smo se dogovorili z ginekologi v Zdravstvenem domu Ljubljana in ginekologi iz Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana. Ginekologe in medicinske sestre smo o raziskavi, protokolih za odvzem in transport vzorcev TC seznanili na uvodnih delavni-



**Slika 5.** Mikroskopska delavnica, ki jo je DP ZORA organiziral na začetku študije za umestitev TC v DP ZORA.



**Slika 6.** Aparat za pripravo vzorcev TC BD Totalys SlidePep (BD).

cah, ki smo jih zaradi posebnosti pri odvzemu presejalnih in kolposkopskih BMV organizirali za vsako ustanovo posebej. Za odvzem vzorcev smo pripravili 300 ovojnic z obrazci in materiali za odvzem vzorca (Slika 7). Na vsako ovojnico smo že vnaprej označili starostno skupino ženske in indikacijo za odvzem BMV, ker so bile ženske, ki smo jih želeli vključiti v študijo predhodno uravnotežene po starosti in indikaciji za odvzem BMV. V študijo smo želeli vključiti enako število žensk starih 20–29, 30–39, 40–49 in 50–64 let. V kolposkopskih ambulantah smo v vsako starostno skupino želeli vključiti 2/3 žensk z napotno diagnozo visoke stopnje in 1/3 žensk nizke stopnje. Uravnoteženje študijskih skupin po starosti in indikacijah za kolposkopijo je upočasnilo vključevanje žensk v študijo, vendar je bilo nujno potrebno zaradi verodostojnosti rezultatov.

Ginekologi v Zdravstvenem domu Ljubljana so v februarju 2020 zbrali vseh 100 vzorcev v transportnem mediju SurePath.





**Slika 7.** Vsebina ovojnice z obrazci in materiali.

Na oddelku za citopatologijo OIL smo iz vzorcev v transportnem mediju SurePath takoj po sprejemu v laboratorij pripravili preparate za TC z aparatom BD Totalys SurePath (BD). Kakovost preparatov smo sprti preverjali, da bi v primeru, če ni bila primerna, izdelali dodatne preparate. Tak način dela nam je tudi omogočil, da smo lahko ginekologe opozorili na težave, ki so nastale zaradi ne najboljše odvzetih vzorcev. Na naše veliko zadovoljstvo težav z odvzgom vzorcev ni bilo, kakovost preparatov pa je bila zelo dobra. Ostanke vzorcev v transportnem mediju SurePath smo v skladu s protokolom študije poslali na IMI na Medicinski fakulteti v Ljubljani, da so jih zmrznili in shranili na  $-70^{\circ}\text{C}$  za kasnejše raziskave.

V marcu 2020 so ginekologi na Ginekološki kliniki UKC Ljubljana pričeli zbirati vzorce v kopskopskih ambulantah. Najprej so zbrali 20 vzorcev v pilotni študiji »Pilot 20«. Namen Pilota 20 je bila validacija p16/Ki-67 dvojnega ICK barvanja. Posebnost tega dela raziskave je bila, da je ginekolog iz BMV, ki ga je odvezel za konvencionalno citologijo, naredil dva preparata, enega za citologijo in enega za p16/Ki-67 dvojno ICK barvanje. V citološkem laboratoriju so iz vzorca v transportnem mediju SurePath prav tako naredili 2 preparata, enega za citologijo in drugega za p16/Ki-67 ICK barvanje. Validacijo dvojnega p16/Ki-67 ICK barvanja na preparatih SurePath smo uspešno izvedli s pomočjo strokovnjakov iz podjetja Roche. Po zaključku pilota 20 smo nadaljevali z zbiranjem vzorcev v skladu s protokolom študije.

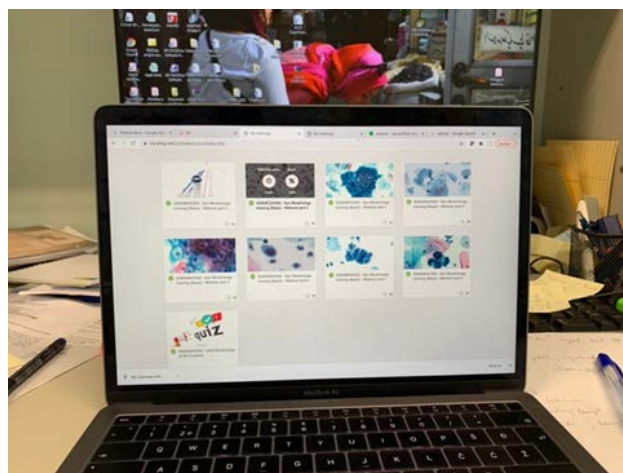
Sredi marca nas je neprijetno presenetila epidemija COVID-19. Trinajstega marca je vlada Republike Slovenije razglasila epidemijo, ki ji je sledilo popolno zaprtje države. Ustavljeno je bilo tudi izvajanje vseh treh presejalnih programov za zgodnje odkrivanje raka (ZORA, DORA, SVIT). Zato je Urška Ivanuš, vodja

DP ZORA, začasno ustavila izvajanje prvega dela študije. Vzorca za študijo so se ponovno pričeli zbirati šele poleti, po koncu prvega vala epidemije. Zaradi težkih razmer v bolnišnicah, ki so nastale zaradi COVID-19 in poletnih dopustov, zbiranje vzorcev nikakor ni steklo tako, kot smo si želeli. Zato smo konec poletja k sodelovanju v raziskavi povabili še ginekologe iz Univerzitetnega kliničnega centra Maribor, ki so študiji dali nov zagon. Tudi za ginekologe v UKC Maribor smo organizirali delavnico za odvzem vzorcev, ki so jih shranili v transportni medij SurePath. Zaradi epidemije, ki se je potegnila v zimo in pomlad v letu 2021, se je zbiranje vzorcev v transportni medij SurePath spet zelo upočasnilo. Na Ginekološki kliniki UKC Ljubljana so morali poslati 20 % medicinskih sester in 5 % zdravnikov na COVID-oddelke. Hkrati so bili največja COVID porodnišnica v Sloveniji, kjer se vodijo bolnice po prebolelem COVIDU v nosečnosti. Tudi v UKC Maribor je bila situacija zelo težka, saj je bila ginekološka klinika spremenjena v COVID bolnišnico. Zato smo spomladi z ginekologi, ki so sodelovali v študiji, organizirali sestanek, da bi pospešili zbiranje vzorcev in k sodelovanju povabili še ginekologa Luka Roškarja iz Splošne bolnišnice Murska Sobota. Ginekolog Luka Roškar nam je v študijo pomagal vključiti številne ženske iz starostnih skupin, kjer je incidenca predrakavih sprememb na materničnem vratu nizka in pripomogel, da smo zbrali vseh 150 vzorcev, ki smo jih potrebovali za organizacijo uvodne mikroskopske delavnice za učenje ocenjevanje preparatov TC SurePath.

Že poleti 2019 smo se s proizvajalcem BD pričeli pogovarjati o izvedbi uvodne delavnice za pregled preparatov TC SurePath, saj smo optimistično predvidevali, da bo zbiranje vzorcev v transportni medij SurePath potekalo po programu in da bomo delavnico lahko izvedli že oktobra 2019. Ogledali smo si možne lokacije za izvedbo delavnice. Odločili smo se, da bo delavnica potekala v Radisson Blu Plaza hotel Ljubljana. Skupaj s proizvajalcem BD smo pripravili program delavnice in udeležencem poslali vabilo za delavnico. Zaradi slabšanja epidemiološke situacije in drugega vala epidemije COVID-19 smo morali delavnico odpovedati. Že novembra smo se pričeli pogovarjati o različnih možnostih za organizacijo delavnice med epidemijo. Zaradi omejitve gibanja in prepovedi zbiranja smo pričeli razmišljati o delavnici preko spleta. Da bi preverili možnost pregledovanja digitaliziranih preparatov z oddeljenim dostopom, so nam na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete Ljubljana skenirali 6 preparatov TC SurePath, ki smo jih zbrali med študijo. Digitalizirane slike preparatov smo poslali v BD, da jih je pogledala vodja delavnice

dr. Anneke van Driel iz Nizozemske, svetovalka BD za področje citologije. Strinjala se je, da je kakovost digitaliziranih preparatov primerna za organizacijo delavnice preko spleta. Nato smo želeli preveriti, ali bi udeleženci delavnice lahko do digitaliziranih preparatov dostopali preko spletne platforme ZORA. Žal se je izkazalo, da to ne bo mogoče, saj tehnično nismo mogli zagotoviti nemotenega prehoda med različnimi fokusi za kakovostno ocenjevanje.

S proizvajalcem BD smo spomladi 2021 nadaljevali intenzivne pogovore o možnostih za organizacijo delavnice. Zaradi slabe epidemiološke situacije smo se strinjali, da delavnico lahko organiziramo le na daljavo, preko spleta. V skladu s protokolom študije smo se dogovorili, da bo imela delavnica dva dela, teoretični in praktični del. V prvem teoretičnem delu bi si vsak udeleženec pogledal 8 posnetih predavanj, ki jih podjetje BD uporablja za učenje morfoloških značilnosti celic v preparatih ginekološke TC BD SurePath. Predavanja so v angleškem jeziku, skupaj trajajo okrog 5 ur. Vodi jih dr. Anneke van Driel iz Nizozemske. Predavanja pokrivajo naslednje vsebine in se zaključijo s testom: 1.) Uvod v TC BD SurePath in priprava vzorca za mikroskopski pregled, 2.) Splošne značilnosti, način pregledovanja preparatov, uporabnost, 3.) Normalen BMV in reaktivne spremembe, 4.) Mikroorganizmi, 5.) Atipične ploščate celice neopredeljene (APC-N), Atipične ploščate celice verjetno neoplastične (APC-VS), Ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS), 6.) Ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS) in ploščatocelični karcinom, 7.) Morfologija endocervikalnih celic: benignih in (pre)malignih, 8.) Morfologija endometrijskih celic; benignih in (pre)malignih (Slika 8). Članici strokovne skupine za citologijo pri DP ZORA Ana Pogačnik in Veronika Kloboves Prevodnik sta si predavanja ogledali, da bi ocenili, ali sta vsebina in način podajanja vsebin primerni za uvodno delavnico v prvem delu študije. Obe sta se strinjali, da so predavanja odlična in primerna za teoretični del delavnice. Na DP ZORA smo za udeležence delavnice uredili dostope do predavanj preko platforme ZORA, tako da proizvajalec ni imel vpogleda v osebne podatke udeležencev. Teoretični del delavnice je potekal od 20. maja do 4. junija. Udeležilo se je 53 udeležencev, 44 udeležencev je delavnico v celoti zaključilo, 4 le delno, 5 udeležencev si je tečaj le ogledalo. Delavnico so na lestvici 1–5 ocenili s povprečno oceno 4,7. Večini so bila predavanja v angleščini primerna ali sprejemljiva (94 %), izvedba delavnice preko spleta pa je bila več udeležencem v primerjavi z izvedbo v živo boljša (42 %), kakor slabša (21 %) (10).



**Slika 8.** Teoretični del delavnice je potekal preko spleta, kar je udeležencem omogočilo, da so si 8 vnaprej posnetih predavanj lahko ogledali, ko jim je to dopuščal čas. Delavnico so zaključili z zaključnim testom.

Za organizacijo praktičnega dela delavnice smo razmišljali o treh možnostih rešitev: 1) delavnica preko spleta 2) kombinirana delavnica, ki bi deloma potekala preko spleta, deloma v mikroskopirnici, 3) klasična mikroskopska delavnica. Proizvajalec BD si je več mesecev prizadeval, da bi našel rešitev za digitalizacijo svojih učnih zbirk preparatov, kar bi omogočilo organizacijo spletne delavnice. Žal je pri tem našel na več problemov, zato je postalo kmalu jasno, da delavnice na tak način ne bo mogoče organizirati pravočasno. Ker je bila epidemiološka situacija še vedno slaba, smo se začeli pripravljati na organizacijo kombinirane delavnice. Zato je BD v ta namen v Slovenijo poslal učno zbirko preparatov ginekološke TC SurePath. Zamislil smo si, da bi dr. Anneke van Dier delavnico vodila preko spleta, udeleženci delavnice pa bi imeli možnost mikroskopiranja preparatov TC v mikroskopirnici. Na srečo se je v začetku poletja epidemiološka situacija tako izboljšala, da je vodja delavnice lahko prišla v Slovenijo in smo delavnico lahko organizirali v živo od 22.–24. 6. 2021 na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Zaradi omejitve zbiranja, smo delavnico morali organizirati trikrat zapored za manjšo skupino udeležencev. Vsak udeleženec se je delavnice lahko udeležil le enkrat. Delavnica je bila sestavljena iz kratkega teoretičnega dela, kjer je vodja delavnice ponovila merila za ocenjevanje patoloških sprememb v preparatih ginekološke TC SurePath, diskusije zanimivih preparatov s pomočjo videomikroskopa in individualnega mikroskopiranja preparatov (Slika 9). Delavnice se je udeležilo 29 presejalcev, 12 citopatologov in 3 drugi. Udeleženci so delavnico na lestvici 1–5 ocenili s povprečno oceno 4,1. Večina anketiranih (97 %) je prikazane strokovne vsebine ocenila kot aktualne, vsi



**Slika 9.** Utrinek iz praktičnega dela uvodne delavnice "Diagnostika predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu v vzorcih TC SurePath".

pa so jih ocenili kot pomembne za njihovo delo in predstavljene na razumljen način. Prav tako bi vsi udeležbo v prihodnje priporočili njihovim kolegom (11).

Po uspešno zaključeni delavnici so ginekologi 28. 7. 2021 odvzeli zadnji vzorec v tekočinski medij SurePath, v DP ZORA pa smo se pričeli pripravljati na oceno prvih 150 preparatov ginekološke TC SurePath. Ker je bil pred nami čas poletnih dopustov, je bila to še posebej težka naloga, ki pa jo je Mojca Florjančič odlično izpeljala. Na strokovnem svetu DP ZORA smo najprej izžrebali vrstni red, po katerem so laboratoriji dobili preparate v oceno. Dogovorili smo se, da bomo preparate poslali v dva laboratorija hkrati, polovico v enega in polovico v drugega. Oba laboratorija sta imela za pregled vseh 150 preparatov na voljo dva tedna, za to sta si morala konec prvega tedna med seboj zamenjati preparate. Izmenjava vseh preparatov je potekala preko DP ZORA, kjer so skrbeli, da so laboratoriji preparate pravočasno dobili v pregled, jih pogledali in vrnili na sedež DP ZORA, in da so bile oznake na preparatih izbrisane. Preparati TC so presejalci in citopatologi ocenjevali v skladu s klasifikacijo po Bethesdi, na enak način kot konvencionalne BMV v rednem presejanju. Imeli so podatke o starosti ženske, menstruacijskem ciklusu z datumom zadnje menstruacije in datumu odvzema BMV. Ocene preparatov so vnašali v elektronski obrazec na spletni strani DP ZORA, ki ga je pripravil Tine Jerman. Obrazec je bil v osnovi enak izvidu BMV, ki ga uporabljamo v rednem presejanju. Razlika je bila le v dodatnih vprašanjih o kakovosti, ki smo jih dodali na konec obrazca. Odgovoriti je bilo treba, ali je preparat dobre kakovosti (DA/NE). V kolikor je bil odgovor NE, je bilo treba označiti še naslednje odgovore:

- barvanje ni ustrezno,
- celice ležijo v več slojih in se prekrivajo
- del oziroma večina celic je odpadla iz stekla
- drugo \_\_\_\_\_

Z odgovori na dodatna vprašanja o kakovosti preparata TC bodo slovenski presejalci in citopatologi pripomogli pri odločitvi, kateri tekočinski medij je najprimernejši za ocenjevanje preparatov TC v DP ZORA. Presejalcem in citopatologom, ki zaradi letnih dopustov niso mogli oceniti preparatov, smo preparate v oceno poslali po zaključku prvega kroga ocenjevanja, v septembru in oktobru. Tako smo vsem, ki so želeli, omogočili sodelovanje v študiji. Do 19. oktobra je 25/30 presejalcev in 8/14 citopatologov ocenilo vseh 150 preparatov TC SurePath. Načrtujemo, da bodo do 11. izobraževalnega dneva ZORA 17. 11. 2021, skoraj vsi presejalci in citopatologi, ki so želeli sodelovati v študiji, ocenili vse preparate.

V novembru, po zaključku 11. izobraževalnega dneva ZORA, se bomo lotili analize rezultatov ocenjevanja prvih 150 preparatov TC SurePath. Preparati, ki so jih ocenjevalci-citopatologi različno ocenili vsaj za eno stopnjo (ali pri katerih je eden od ocenjevalcev-citopatologov ocenil spremembe visoke stopnje, drugi pa negativno ali nizke stopnje) bodo na večglavem mikroskopu ponovno ocenile članice skupine za konsenz, ki jo sestavljajo članice strokovne skupine za citologijo pri DP ZORA: Ana Pogačnik, Margareta Strojani Fležar, Alenka Repše Fokter, Vivijana Snoj in Veronika Kloboves Prevodnik. Preparati bodo ocenjevali v skladu z Navodili za citološke izvide BMV – klasifikacija po Bethesdi (12) in za vsak preparat s konsenzom postavile končno diagnozo, ki bo imela zgolj raziskovalen pomen in se ne bo sporočala ginekologu, ki je odvzel BMV. Izjemoma se članice citološke skupine pri DP ZORA na konsenzu lahko dogovorijo, da je treba spremenjeno oceno BMV sporočiti ginekologu, če le ta pomembno vpliva na nadaljnje zdravljenje.

Preparati, ki jih bodo članice citološke skupine pri DP ZORA ponovno ocenile na konsenzu, bomo uporabili za pripravo nadaljevalne delavnice »Diagnostika predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu v vzorcih TC SurePath«. Delavnica bo imela teoretični in praktični del, vodila jo bo dr. Anneke van Dier, ki je vodila že uvodno delavnico. V teoretičnem delu delavnice bo poudarek na patoloških spremembah v preparatih TC SurePath, ki so presejalcem in citopatologom med ocenjevanjem prvih 150 preparatov delale največ težav. Praktični del delavnice bo namenjen individualnemu mikroskopiranju preparatov, ki



so bili obravnavani na konsenzu. Po zaključku delavnice bomo organizirali ocenjevanje dodatnih 150 preparatov TC, z namenom, da bomo ocenili napredek pri ocenjevanju preparatov TC SurePath. Drugo, nadaljevalno delavnico načrtujemo v začetku leta 2022. Takoj po zaključku delavnice bomo v skladu s protokolom študije pričeli z ocenjevanjem dodatnih 150 preparatov TC SurePath, ki bo potekalo tako kot ocenjevanje prvih 150 preparatov.

### Transportni medij Thin Prep

Po podpisu pogodbe za sodelovanje v prvem delu raziskave »Pilotna raziskava za umestitev TC v državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA«, smo se s podjetjem Hologic že konec leta 2019 pričeli dogovarjati za postavitve aparata za pripravo vzorcev TC ThinPrep v Slovenji. Zaradi začetka organiziranega presejanja za RMV v Nemčiji in s tem velikega povpraševanja po aparatih za pripravo preparatov TC ThinPrep, dobava aparatov v študijske namene ni bila možna do poletja 2020. Sedemindvajsetega avgusta 2020 smo aparat za pripravo vzorcev TC ThinPrep 5000 Autoloader System (Hologic) postavili v laboratorij Oddelka za citopatologijo OIL (Slika 10). Aparat je za delo pripravil serviser podjetja HOLOGIC Pim Augustinus iz Nizozemske. Sabrina Lieder, specialistka za področje citologije pri podjetju Hologic iz Nemčije, pa je izvedla izobraževanje za delo z aparatom, ki so se ga udeležile mladi raziskovalki Jerneja Kos in Simona Miceska, Špela Cerar, presejalnica in Nataša Nolde, samostojni analitik. Z aparatom ThinPrep Autoloader System (Hologic) so pripravile prve testne preparate ginekološke TC ThinPrep in jih poobarvale po Papanicolaou v barvalcu Leica ST 5010 autostainer (Leica) po protokolu in z barvili, ki omogočajo oceno digitaliziranih preparatov s ThinPrep Imaging system (Hologic). Pri pregledu testnih preparatov smo ugotovili, da v nekaterih preparatih ni bilo zadosti celic za citološko oceno. Sabrina Lieder nam je pojasnila, da je to posledica nepravilnosti pri odvzemu vzorcev.

Zaradi posebnosti pri odvzemu vzorcev v transportni medij ThinPrep smo se skupaj s proizvajalcem Hologic dogovorili, da se najprej zaključi zbiranje vzorcev v transportni medij SurePath. Ko smo imeli v začetku leta 2021 zbranih več kot polovico vzorcev v transportnem mediju SurePath, smo se odločili, da je študija, ki je zaradi epidemije COVID-19 potekala zelo počasi, potrebno pospešiti. Odločili smo se, da bomo začeli zbirati vzorce v transportni medij ThinPrep v



**Slika 10.** Aparat za pripravo vzorcev TC ThinPrep 5000 Autoloader System (Hologic).

Zdravstvenem domu Ljubljana in na Ginekološki kliniki UKC Ljubljana, v UKC Maribor in v SB Murska Sobota pa bomo najprej dokončali zbiranje vzorcev v transportni medij SurePath in šele potem pričeli z zbiranjem transportni medij ThinPrep. V marcu 2021 smo najprej preverili delovanje aparata ThinPrep 5000 Autoloader System (Hologic), ker od zagona v avgustu 2020 ni bil v uporabi 7 mesecev. Ponoven zagon aparata so uspešno opravile Jerneja Kos, Simona Miceska in Špela Cerar pod vodstvom Sabine Lieder iz Hologica, ki je zaradi epidemije COVID-19 delo z aparatom nadzorovala preko spleta. To je bil tudi za Hologic prvi zagon aparata, ki je potekal preko spleta. V marcu smo za ginekologe iz Zdravstvenega doma Ljubljana pripravili tudi delavnice za odvzem vzorcev TC ThinPrep. Zaradi epidemije je izobraževanje potekalo preko spleta v večernih urah. Ginekologe in druge sodelujoče v študiji smo ponovno seznanili z raziskavo in s protokoli za odvzem in transport vzorcev TC ThinPrep. Poseben poudarek je bil na odvzemu vzorcev, ki se nekoliko razlikuje od odvzema vzorcev v transportni medij SurePath. Ta del delavnice je vodila Sabrina Lieder iz Hologica. Povedala je, da se način odvzema BMV za transportna medija ThinPrep in SurePath ne razlikuje, razlike so le pri prenosu celic v transportni medij. Pri prenosu celic v transportni medij ThinPrep moramo biti še posebej pazljivi, ker se ob nepravilnem postopanju celice prilepijo na krtačko in se ne prenesejo v transportni medij. Preparat, ki ga naredimo iz takega transportnega medija, ne vsebuje dovolj celic in je neustrezen za citološko oceno. Zato je potrebno krtačko z vzorcem takoj po odvzemu vstaviti v odprt loček s transportnim medijem ter jo 10 x močno pritisniti ob dno lon-

čka ter nato še nekajkrat močno zavrteti v lončku. Krtačko je nato potrebno iz ločka odstraniti, zavreči in zapreti lonček.

Ginekologi v ZD Ljubljana so odvzeli prvi vzorec v transportni medij ThinPrep 26. marca 2021. Dogovorili smo se, da bo vsak ginekolog najprej odvil le 2 vzorca, da bi preverili kakovost odvzetih vzorcev. Iz vzorcev smo pripravili preparate, jih poslikali in slike poslali v oceno Sabrini Lieder iz Hologic. Ocenila je, da so preparati primerno celularni in da je kakovost preparatov ustrezna. Ginekologi iz ZD Ljubljana so nato v skladu s protokolom študije v enem mesecu odvzeli 100 presejalnih BMV v transportni medij ThinPrep. Med rednim spremljanjem kakovosti preparatov TC ThinPrep smo ugotovili, da so nekateri preparati neustrezni zaradi obilice krvi. Sabrina Lieder iz Hologic nam je svetovala, da preparate pripravimo po protokolu za lizo eritrocitov. Ker je bila zaradi epidemije dobava reagentov podjetja Hologic iz ZDA v Evropo motena, smo reagent za lizo eritrocitov dobili šele poleti in uspešno rešili težave s pravo krvavih vzorcev.

Delavnico za odvzem vzorcev v transportni medij ThinPrep smo za ginekologe in medicinske sestre iz Ginekološke klinike UKC Ljubljana pripravili 17. maja. Ko se je 28. julija končalo zbiranje vzorcev v tekočinski medij SurePath, smo delavnice pripravili še za ginekologe iz UKC Maribor in Splošne bolnišnice Murska Sobota. Zaradi epidemije zbiranje vzorcev poteka počasi, vendar pričakujemo, da bomo do spomladi 2022 zbrali tudi vseh 300 vzorcev v transportni medij ThinPrep. Načrtujemo tudi, da bomo do takrat zaključili z ocenjevanjem preparatov TC SurePath, pričeli z ocenjevanjem preparatov TC ThinPrep in pripravili protokole za drugi del raziskave.

### **Transportna medija Roche Cell collection medium in NOVAPrep**

Med raziskavo sta dva proizvajalca odstopila od sodelovanja v raziskavi. V enem primeru je prišlo do prodaje podjetja, v drugem pa aparata za izdelavo preparatov TC za potrebe študije niso mogli pripeljati v Slovenijo. Zato smo se odločili, da bomo študijo izvajali v skladu s protokolom le na dveh tekočinskih medijih, SurePath (BD) in ThinPrep (Hologic).

### **Zaključek**

Pilotna raziskava za umestitev TC v državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih spre-

memb materničnega vratu ZORA bo pomembno vplivala na odločitve o spremembah presejanja za RMV v Sloveniji. Z raziskavo bomo dobili lastne izkušnje s tehnologijo TC, ki je predpogoj za uvedbo primarnega HPV presejanja za RMV in refleksne triaže HPV pozitivnih žensk. Rezultati raziskave bodo odločilni tudi za načrtovanje drugega dela študije, kjer želimo testirati primernost komercialnih transportnih medijev za triažo HPV pozitivnih žensk. Zaradi epidemije COVID-19 študija poteka zelo počasi. Kljub temu nam je z veliko požrtvovalnostjo vseh sodelujočih v raziskavi uspelo zbrati vse vzorce v prvi transportni medij SurePath, organizirati uvodno učno delavnico za oceno preparatov TC SurePath ter oceniti prvih 150 preparatov TC SurePath. Zbiramo tudi vzorce v drugi tekočinski medij ThinPrep. Ker sta dva proizvajalca tekočinskih medijev odstopila od raziskave, bomo v skladu s protokolom v prvi in drugi del študije vključili le dva tekočinska medija SurePath (BD) in ThinPrep (Hologic). Načrtujemo, da bomo prvi del študije zaključili do konca leta 2022 in pričeli z drugim delom študije, kjer želimo testirati primernost komercialnih transportnih medijev SurePath (BD) in ThinPrep (Hologic) za triažo HPV pozitivnih žensk.

### **Zahvala**

Zaradi epidemije COVID-19 prvi del študije »Pilotna raziskava za umestitev TC v državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA« poteka v izrednih razmerah. Le veliki požrtvovalnosti vseh, ki sodelujejo v študiji, gre zasluga, da smo zbrali vseh 300 vzorcev v transportni medij SurePath, organizirali uvodno delavnico za oceno preparatov TC SurePath in ocenjevanje prvih 150 preparatov TC SurePath v slovenskih citoloških laboratorijih ter pričeli z zbiranjem vzorcev v transportni medij ThinPrep. Zato se DP ZORA na tem mestu zahvaljuje vsem, ki sodelujejo v študiji:

- ginekologom v Zdravstvenem domu Ljubljana: Urški Gašper Oblak, Petri Eržen Vrlič Mojci Grebenc, Slađani Malić Vončina, Renati Toff, Leni Žigon, Vidi Dimnik in Katji Miličević;
- ginekologom na Ginekološki kliniki UKC Ljubljana: Leonu Megliču, Andreju Zoretu, Nini Jančar in Špeli Smrkolj;
- ginekologom v UKC Maribor: Andreju Cokanu, Tatjani Kodrič, Leyli Al Mahdawi, Maji Pakiž, Andražu Dovník in Juretu Knezu;
- ginekologu v SB Murska Sobota, ki v študiji sodeluje z Ginekološko kliniko UKC Ljubljana: Luki Roškarju;
- medicinskim sestram ZD Ljubljana: Jožici Ločičnik, Olgi Kambič, Sonji Fujan, Špeli Eržen, Tanji

- Kranjec, Andreji Čebela, Karin Komerički Kordež, Mateji Rošer, Barbari Kralj, Evi Ropotar, Mariji Murgelj, Maji Kračun, Tanji Koncilija, Mojci Čuk in Uli Perne;
- medicinskim sestram UKC LJ: Bernardi Juvan, Jožici Hartman, Vidi Jelenc, Katji Jakopič in celotni ekipi medicinskih sester v specialističnih ambulantah GK;
  - medicinskim sestram UKC Maribor: Mateji Bohorč in Aleksandri Muhič in
  - kurirjem ZD Ljubljana.
  - Presejalcem in citopatologom v slovenskih citoloških laboratorijih:
    - UKC Maribor: Kristini Gornik Kramberger, Simoni Hutter Čelik, Danijeli Antunovič, Barbari Jelen Ul, Maji Fras, Nevenki Štiglic Toš, Patriciji Pernat in Saši Praznic;
    - SB Murska Sobota: Danijeli Oštrič, Editi Dominko in Tadeji Dolenšek;
    - SB Celje: Alenki Repše Fokter, Branku Antoloviču, Daši Podgoršek, Lidiji Salobir, Nini Irgel in Aleksandri Pečovnik;
    - BGP Kranj: Marjeti Koželj in Ireni Ferjan Tuljak;
    - SB Novo mesto: Tinki Mohar Hajnšek, Mirjani Beretič Radoš, Brigiti Medle in Andreji Rebolj;
    - Onkološki inštitut Ljubljana: Ulriki Klopčič, Zorici Čekič, Živi Gramc, Anji Jeričević, Veroniki Kloboves Prevodnik, Janji Zalar, Mojci Založnik in Špeli Cerar;
    - Inštitut za patologijo Medicinske fakultete Ljubljana: Margareti Strojjan Fležar, Damjani Cimerman, Andreji Legen, Alenki Oblak, Barbari Žakelj Bric, Elviri Krovinovič, Juliji Blatnik in Simoni Uhan Kastelic;
    - UKC Ljubljana, Ginekološka klinika: Marji Lenart, Ireni Košorok, Jolandi Simerl Tamše, Nataši D. Puhani in Petru Zabukovniku;
    - SB Izola: Sandri Jezeršek, Sabrini Zajec in Urški Ferletič.
  - Oddelku za citopatologijo OIL: Jerneji Kos, Simoni Miceska, Špeli Cerar, Nataši Nolde in Veroniki Kloboves Prevodnik;
  - Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani: Margareti Strojjan Fležar in Renati Rakovec;
  - Oddelku za citopatologijo UKC MB: Slavici Vužem in Andreji Špes;
  - Inštitutu za Mikrobiologijo in imunologijo: Jani Mlakar, Danijeli Fabjan, Anji Ošterbenk Valenčak in Mariu Poljaku;
  - Oddelku za citopatologijo UKC Ljubljana: Marji Lenart in Kaji Ferk;
  - Registru ZORA: Urški Ivanuš, Mojci Florjančič, Tinetu Jermanu, Tini Šercer, Blažu Podobniku, Kaji Batista in Mariji Sabrini Kvartuh;
  - Ožji raziskovalni skupina pri DP ZORA: Mojci Florjančič, Tinetu Jermanu, Jerneji Kos, Urški Ivanuš in Veroniki Kloboves Prevodnik;
  - Strokovnemu svetu pri DP ZORA: Urški Ivanuš, Špeli Smrkolj, Urški Gašper Oblak, Ani Pogačnik, Veroniki Kloboves Prevodnik, Margareti Strojjan Fležar, Mojci Florjančič, Maji Primic Žakelj in Igorju Josipoviću.

## Literatura

1. Tota JE, Bentley J, Blake J, Coutlée F, Duggan MA, Ferenczy A, et al. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med.* 2017;98:5–14.
2. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet.* 2014;383(9916):524–32.
3. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8:CD008587.
4. 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.
5. Sigurdsson K: Is a liquid-based cytology more sensitive than a conventional Pap smear? *Cytopathology.* 2013;24:254–63.
6. 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. *Int J Cancer.* 2006;119:1095–101.
7. Spletna stran državnega programa ZORA. Delavnica Sodobne rešitve v presejanju za RMV. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2021 [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://zora.onko-i.si/za-stroko/izobrazevanja/delavnica-sodobne-resitve-v-presejanju-za-rmv>.
8. Kloboves-Prevodnik V, Poljak M, Oštrbenk Valenčak A, Varl J, Strojjan Fležar M, Smrkolj Š, et al. Umestitev tekočinske citologije v program ZORA: predstavitev pilotne raziskave. In: Ivanuš U, ur. Zbornik predavanj: 9. izobraževalni dan Programa ZORA; 2019 Nov 12; Brdo pri Kranju, Slovenija. V Ljubljani: Onkološki inštitut; 2019. p. 31–35. <https://zora.onko-i.si/filead>

min/user\_upload/publikacije/izobrazevanja/2019\_09ZD\_zbornik/4.\_Kloboves\_Raziskava\_LBC.pdf.

9. Spletna stran državnega programa ZORA. Diagnostika predrakavih in rakavih sprememb na vratu maternice v vzorcih tekočinske citologije. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2021 [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://zora.onko-i.si/za-stroko/izobrazevanja/diagnostika-predrakavih-in-rakavih-sprememb-maternicnega-vratu-v-vzorcih-tekocinske-citologije>.
10. Spletna stran državnega programa ZORA. Diagnostika predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu v vzorcih tekočinske citologije BD SurePath, 1. del. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2021 [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://zora.onko-i.si/za-stroko/izobrazevanja/diagnostika-predrakavih-in-rakavih-sprememb-maternicnega-vratu-v-vzorcih-tekocinske-citologije-bd-surepath>.
11. Spletna stran državnega programa ZORA. Diagnostika predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu v vzorcih tekočinske citologije BD SurePath, 2. del. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2021 [cited 2022 Jan 18]. Available from: <https://zora.onko-i.si/za-stroko/izobrazevanja/diagnostika-predrakavih-in-rakavih-sprememb-maternicnega-vratu-v-vzorcih-tekocinske-citologije-bd-surepath>.
12. Pogačnik A, Strojan Fležar M, Fokter Repše A, Snoj V, Kirbiš Srebotnik I, Primic Žakelj M. Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu - klasifikacija po Bethesda. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2011 [cited 2022 Jan 18]. Available from: [https://zora.onko-i.si/fileadmin/user\\_upload/dokumenti/strokovna\\_priporocila/2011\\_Navodila\\_za\\_citologijo\\_web\\_1\\_.pdf](https://zora.onko-i.si/fileadmin/user_upload/dokumenti/strokovna_priporocila/2011_Navodila_za_citologijo_web_1_.pdf).



## Sodobni molekularni pristopi v presejanju za raka materničnega vratu

Mario Poljak

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

### Povzetek

Svetovna zdravstvena organizacija je napovedala eliminacijo raka materničnega vratu (RMV) do konca 21. stoletja. Eden od treh pogojev za eliminacijo RMV je, da bo vsaj 70 % vseh žensk na svetu v starosti 35–45 let dvakrat pregledanih z zelo natančnim presejalnim testom. Enotno stališče strokovnjakov je, da je temu pogoju mogoče zadostiti v veliki večini držav le z uporabo molekularnih testov HPV. Široka uporaba klinično nezadostno preverjenih testov HPV še vedno predstavlja veliki problem, ki se je dodatno poglobil med pandemijo COVID-19. V prispevku bodo predstavljene novosti na področju testov HPV, tako tistih za dokazovanje DNK HPV kot RNK HPV ter nekateri drugi sodobni molekularni pristopi v presejanju za RMV.

**Ključne besede:** rak materničnega vratu, človeški papilomavirusi, HPV, presejanje, triaža, metilacija

### Uvod

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je razglasila nov cilj na področju obvladovanja raka materničnega vratu (RMV) – eliminacijo tega pomembnega raka kot javnozdravstvenega problema. SZO poziva k celovitemu, na prebivalstvu temelječemu pristopu, ki želi eliminacijo RMV doseči še v tem stoletju in v prav vseh državah na svetu. S trenutnimi preventivnimi ukrepi pojavnosti RMV ni mogoče zmanjšati na nič do konca 21. stoletja (eradikacija RMV). Strokovnjaki SZO so ugotovili, da RMV ne bi smeli več šteti za javnozdravstveni problem, če se starostno prilagojena pojavnost RMV zmanjša na manj kot 4/100,000 žensk/leto (eliminacija RMV). SZO želi doseči eliminacijo RMV čimprej in v čim več državah. Zato v obdobju 2020–2030 predlaga kombinirani pristop, ki bo vsaj nekaterim državam omogočil doseči globalne cilje do leta 2030. Predlagani cilji za leto 2030 so:

- 90 % deklet je pred dopolnjenim 15. letom starosti v celoti cepljenih s cepivom proti človeškemu papilomavirusom (HPV);
- 70 % žensk je pregledanih z zelo natančnim presejalnim testom v starosti 35–45 let;
- 90 % žensk z dokazanim RMV oziroma predrakavimi spremembami je deležnih ustreznega zdravljenja in nege.

Enotno stališče strokovnjakov je, da je vsaj 70 % pregledanost žensk z zelo natančnim presejalnim testom v starosti 35–45 let na svetovni ravni do leta 2030 mogoče doseči v veliki večini držav le z uporabo

molekularnih testov za dokazovanje HPV, povzročiteljev skoraj vseh primerov RMV. Testi HPV, ki jih uporabljamo v ta namen, večinoma dokazujejo DNK HPV omejenega števila klinično najpomembnejših genotipov HPV, in sicer največkrat 13 ali 14 genotipov (1).

### Testi za dokazovanje DNK HPV v presejanju za RMV

Smernice, ki narekujejo uporabo testov, ki dokazujejo DNK HPV, temeljijo izključno na uporabi klinično preverjenih testov (2, 3).

Testiranje na DNK HPV za boljše prepoznavanje žensk z večjim tveganjem za RMV se bistveno razlikuje od molekularnega testiranja na druge medicinsko pomembne viruse, ker visoka analitična občutljivost testa ni glavno merilo za njegovo dobro klinično uporabnost. Kljub temu dejstvu ima več kot tri četrtine komercialno dostopnih testov za dokazovanje DNK HPV, ki se trenutno uporabljajo po svetu, previsoko analitično občutljivost. Ta vodi v prekomerno odkrivanje prehodnih klinično nemih in produktivnih okužb s HPV. S tem se večja število nepotrebnih kolposkopij in biopsij, korelacija testa HPV s histologijo je slaba, več je nepotrebnega zdravljenja, med zdravniki pa se širi nezaupanje v pozitivne rezultate testa HPV.

Druga posebnost testov za dokazovanje DNK HPV, v primerjavi z drugimi mikrobiološkimi testi, je ta, da je za boljše prepoznavanje žensk z večjim tveganjem za RMV, potrebno uravnovesiti število tarčnih genotipov HPV v testu. Tako je pri načrtovanju testa HPV

potrebno zelo dobro pretehtati, kako uskladiti klinično občutljivost s klinično specifičnostjo za odkrivanje predrakavih sprememb. Z vključitvijo genotipov HPV, ki so pogosti pri nemih okužbah ali predrakavih spremembah nizke stopnje in le redko ali izjemoma povezani z RMV (npr. HPV53 ali HPV66), tvegamo zelo velik padec klinične specifičnosti testa HPV ob zanemarljivi izboljšavi klinične občutljivosti. Prav tako je potrebno imeti v mislih, da ne glede na največjo možno analitično občutljivost testa HPV, s katerim npr. izvedemo primarno presejanje za RMV, negativni izvid ni nikoli popolno zagotovilo za odsotnost bolezni. To je posledica mnogih drugih od testa HPV neodvisnih dejavnikov, kot so npr. nekakovostno odvzet bris, za bris nedostopna sprememba, zamenjan vzorec, neprimeren transport vzorca, prisotnost bioloških in nebioloških zaviralcev pomnoževanja DNK v vzorcu, napaka izvajalca testiranja, zamenjava izvida, neprimerno razumevanje rezultata testa.

Podobno kot drugi mikrobiološki testi, ki jih uporabljamo v medicini, mora vsak nov test za dokazovanje DNK HPV, ki naj bi ga uporabljali v klinični praksi, izpolnjevati dogovorjene standarde za klinično specifičnost in občutljivost. Da bi olajšali evalvacijo in uvedbo novih komercialno dostopnih testov za dokazovanje DNK HPV, so leta 2009 objavili mednarodna strokovna priporočila o tem, kako ustrezno ovrednotiti novo razvite teste za dokazovanje DNK HPV predvsem za varno uporabo v primarnem presejalnem testiranju za zgodnje odkrivanje RMV ter za druge klinične indikacije (2). Mednarodna priporočila (t.i. smernice po Meijer-ju) temeljijo na tem, da morajo testi za dokazovanje DNK HPV izpolnjevati vse dogovorjene standarde za klinično občutljivost, klinično specifičnost in znotraj- in med-laboratorijsko ponovljivost (2), medtem ko se lahko razlikujejo glede na tehnologijo testiranja, stopnjo avtomatizacije, materialne stroške testiranja in sposobnost analize različno velikega števila vzorcev.

Poleg smernic po Meijer-ju, obstaja še velik akademski projekt, ki je klinično ovrednotil in še vedno vrednoti številne teste za dokazovanje DNK HPV za varno uporabo v presejalnem testiranju za zgodnje odkrivanje RMV (4). Projekt VALGENT (angl. clinical VALidation of human papillomavirus GENotyping Tests) omogoča preverjanje in primerjavo večjega števila testov za dokazovanje DNK HPV na arhivskih vzorcih brisov materničnega vratu. VALGENT-1, VALGENT-2 in VALGENT-3, ki so potekali na belgijskih, škotskih in slovenskih vzorcih so že zaključeni, medtem ko VALGENT-4 na danskih vzorcih še poteka (4).

Po podatkih zadnjega preglednega članka je bilo na svetovnem tržišču konec 2020 vsaj 254 različnih komercialno dostopnih testov za dokazovanje DNK HPV in vsaj 425 njihovih različic (5). Kljub tako velikem številu le zelo omejen nabor testov za dokazovanje DNK HPV (13–15 testov) izpolnjuje minimalna merila za varno uporabo v klinične namene za vsaj eno od dogovorjenih kliničnih indikacij (5, 6). Poleg tega več kot 60 % testov, ki so trenutno komercialno dostopni, nima niti ene same objave v recenziranih znanstvenih revijah in vsaj 82 % testov, ki so trenutno komercialno dostopni, nima niti ene same objave klinične uporabnosti testa v recenziranih znanstvenih revijah (5). Enotni zaključek vseh strokovnjakov je, da tako komercialno dostopnih testov za DNK HPV kot tistih razvitih v laboratoriju (angl. in-house tests), ki niso bili ustrezno klinično preverjeni, ne smemo uporabljati v klinični praksi (1–6). Zaradi pomanjkanja predpisov in slabega nadzora na tem področju se na žalost po vsem svetu v vsakdanji praksi uporabljajo številni testi za dokazovanje DNK HPV, ki niso klinično preverjeni (6). To se na srečo v Sloveniji zaenkrat ne dogaja in močno upamo, da bo tako ostalo tudi v prihodnje. Poleg tega večina testov za dokazovanje DNK HPV, ki so trenutno na trgu, niso popolni diagnostični testi, saj ne vsebujejo reagentov za ekstrakcijo nukleinskih kislin iz vzorca, in pri večini testov priporočen postopek ekstrakcije nukleinskih kislin ni niti omejen v navodilih proizvajalca testa (5). Poleg tega le manjšina testov na trgu vsebuje t.i. interno kontrolo, s katero preprečujemo pojav napačno negativnih rezultatov (5).

Že pred pandemijo COVID-19 so se strokovnjaki strinjali, da bi se morali proizvajalci testov HPV namesto na izdelavo popolnoma novih testov osredotočiti predvsem na klinične validacije že obstoječih testov za dokazovanje DNK HPV in njihove nadaljnje izboljšave, s katerimi bi dosegli optimalno ravnovesje med klinično občutljivostjo in klinično specifičnostjo testov (6). Žal je pandemija COVID-19 še dodatno negativno vplivala na prav vse segmente zdravstva in gospodarstva po celem svetu, vključno tudi z dolgotnim načrtovanim uvajanjem testov za dokazovanje DNK HPV v presejanje RMV ter triažo (7, 8). Kljub vsem negativnim vidikom pandemije COVID-19 je pomembno poudariti, da pandemija COVID-19 lahko ustvari tudi nove priložnosti za učinkovitejše preprečevanje RMV: s spodbujanjem stroškovno učinkovitejših, na dokazih temelječih postopkih presejanja, s poudarkom na presejanju žensk, ki imajo najvišje tveganje za RMV, spodbujanjem testiranja na DNK HPV na samoodvzetih vzorcih ter odvratanju od neučinkovitih in finančno potratnih presejalnih politik,

npr. istočasnega presejanja z dvema testoma (citologijo in HPV) (7, 8).

### Testi za dokazovanje RNK HPV v presejanju RMV

Okužbo s HPV lahko zaznamo tudi z dokazovanjem virusne informacijske RNK (iRNK). Medtem ko je razvitih na stotine testov DNK HPV, le redki dokazujejo iRNK HPV (5). Le en test HPV, ki dokazuje iRNA za beljakovini E6/E7 štirinajstih genotipov HPV (*APTIMA HPV Assay*), je odobrila ameriška agencija za prehrano in zdravila (FDA) za presejanje RMV, ampak le v kombinaciji s citologijo. Mednarodnih smernic, ki bi opredeljevale način kliničnega preverjanja meril za presejalne teste HPV, ki temeljijo na dokazovanju iRNK tudi še vedno ni. Zaradi navedenih razlogov je vprašanje, ali so testi za dokazovanje iRNK HPV enakovredni testom za dokazovanje DNK HPV v presejanju RMV eno od najbolj perečih, ki resno buri duhove in že kar nekaj let pomembno razdvaja skupnost HPV. Rezultati zadnje, še neobjavljene metaanalize nakazujejo, da je test *APTIMA* nekoliko manj občutljiv, vendar pomembno bolj specifičen za odkrivanje CIN2+ v primerjavi s klinično validiranimi testi za dokazovanje DNK HPV, medtem ko za CIN3+ ni bilo pomembne razlike v občutljivosti. Vendar to velja le za brise materničnega vratu odvzete pri ginekologu, rezultati testa *APTIMA* so namreč na samoodvzetih vzorcih pomembno slabši, v primerjavi s klinično validiranimi testi za dokazovanje DNK HPV. Večletna kumulativna incidenca CIN2+ in CIN3+ po izhodiščnem negativnem rezultatu testa *APTIMA* se pomembno razlikuje v različnih raziskavah, z najbolj obetajočimi rezultati pridobljenimi le pred kratkim (9). Po dosegljivih podatkih se test *APTIMA* v organiziranem presejanju RMV trenutno uporablja le na Škotskem in v Walesu ter nekaterih drugih območjih Velike Britanije.

### Triaža žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV z delno genotipizacijo HPV

Izsledki dosedanjih raziskav in praktičnih izkušenj v nekaterih državah kažejo, da je delna ali razširjena genotipizacija HPV lahko ena izmed možnosti za triažo žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV (bodisi DNK ali RNK), s katero zanesljivo odkrijemo ženske, ki imajo največje tveganje za nastanek predrakavih sprememb in RMV in potrebujejo takojšnjo diagnostično obravnavo in v veliki večini primerov tudi takojšnje zdravljenje. Na podlagi številnih raziskav se je najprej uveljavil algoritem primarnega presejalnega testiranja za zgodnje odkrivanje RMV z

uporabo testov HPV, ki omogočajo hkratno genotipizacijo za HPV16 in HPV18. Algoritem je odobrila tudi FDA. Tako se v ZDA ženske, ki imajo dokazano okužbo s HPV16 in/ali HPV18 nemudoma napoti na kolposkopijo, ženske z dokazano okužbo z ostalimi 12-timi genotipi HPV pa se obravnava glede na citološki izvid, in sicer se jih v primeru normalne citologije pokliče na kontrolni pregled čez eno leto, v primeru patološke citologije pa se jih takoj pokliče na kolposkopijo (10). Podoben način presajanja RMV in triaže se uporablja tudi v avstralskem presejalnem programu. Nasprotno, v nizozemskem programu presejanja RMV, čeprav v presejanju uporabljajo test HPV s hkratno genotipizacijo za HPV16 in HPV18, triaža temelji le na citologiji. Raziskava na populaciji več kot 4.000 žensk iz Slovenije v kateri smo ženske dvakrat v treh letih hkrati presejali s testom DNK HPV in citologijo, je pokazala, da bi podobna strategija presejanja in triaže lahko delovala tudi v našem prostoru (11). V prvem krogu raziskave smo tako ugotovili CIN2+ pri 20,4 % (95 % IZ = 14,6 % - 27,7 %) HPV16/HPV18 pozitivnih žensk in le v 7,0 % (95 % IZ = 4,6 % - 10,2 %) žensk okuženih z ostalimi onkogenimi genotipi HPV. Skupno (v prvem in drugem krogu presejanja) smo ugotovili CIN2+ pri 30,5 % (95 % IZ = 23,1 % - 39,5 %) HPV16/HPV18 pozitivnih žensk in pri 13,2 % (95 % IZ = 9,5 % - 17,7 %) žensk okuženih z ostalimi onkogenimi genotipi HPV. Podobno razliko smo ugotovili tudi pri CIN3+ (11).

Ker imata okužbi s HPV31 in HPV33 večjo ali vsaj enako pozitivno napovedno vrednost za CIN2+ in CIN3+ kot okužba s HPV18, v novejšem času predlagajo dopolnitev algoritma delne genotipizacije (samo za HPV16 in HPV18) s posameznim ločevanjem ostalih dveh do štirih najpomembnejših genotipov, ali z razvrščanjem genotipov HPV v pet do devet skupin glede na ocenjeno tveganje ali t.i. razširjeno genotipizacijo HPV (12). Vodilni testi za dokazovanje DNK HPV na trgu imajo različne možnosti za razširjeno genotipizacijo, tako trenutno ni konsenza, kako naj bi razširjeno genotipizacijo HPV uporabljali za triažo žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV (5, 6).

### Triaža žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV z drugimi molekularnimi testi

Najpogostejši načini triaže žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV, ki se trenutno rutinsko uporabljajo po svetu so: citologija, delna ali razširjena genotipizacija HPV ter barvanje na prisotnost p16<sup>INK4a</sup> in ki-67. Več kot desetletje se preizkušajo tudi druge triažne metode, med katerimi se zdi najbolj obetajoča metilacija določenih človeških genov

in/ali genov HPV, čeprav se zaenkrat po dosegljivih podatkih metilacije rutinsko ne uporablja v nobenem organiziranem presejalnem programu (13–15). Metilacijo odlikuje visoka ponovljivost, objektivnost in uporabnost tako pri brisih materničnega vratu odvzetih pri ginekologu, kot na samoodvzetih vzorcih (13). Od številnih preizkušenih kombinacij največ obetajo: (i) *FAM19A4* in/ali *miR124-2*, (ii) *CADM1* in/ali *MAL* in/ali *miR124-2*, (iii) *EPB41L3*, (iv) *DLX1*, *ITGA4*, *RXFP3*, *SOX17* in *ZNF671* in/ali *ASTN1*, (v) *POU4F3* ter (vi) *PAX1* (13). Najdaljša večletna kumulativna incidenca CIN3+ po izhodiščnem negativnem rezultatu metilacijskega testa (14 let) je določena za kombinacijo *FAM19A4/miR124-2* in je podobna kot po negativni triažni citologiji, kumulativna incidenca RMV po izhodiščnem negativnem rezultatu metilacijskega testa pa je pomembno nižja kot po negativni triažni citologiji (16). Uporabnost kombinacije *FAM19A4/miR124-2* v triaži žensk s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV je bila potrjena tudi v več evropskih multicentričnih raziskavah, v katerih redno sodelujemo tudi slovenski raziskovalci (17–21).

## Literatura

- Arbyn M, Gultekin M, Morice P, Nieminen P, Cruickshank M, Poortmans P, et al. The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. *Int J Cancer*. 2021;148(2):277–84.
- Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009;124(3):516–20.
- Kyrgiou M, Arbyn M, Bergeron C, Bosch FX, Dillner J, Jit M, et al. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). *Br J Cancer* 2020;123(5):510–7.
- Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Cuschieri K, Schmitt M, et al. VALGENT: A protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *J Clin Virol*. 2016;76 Suppl 1:S14–21.
- Poljak M, Oštrbenk Valenčak A, Gimpelj Domjanič G, Xu L, Arbyn M. Commercially available molecular tests for human papillomaviruses: a global overview. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(9):1144–50.
- Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer CJLM, Berkhof J, et al. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(8):1083–95.
- Arbyn M, Bruni L, Kelly D, Basu P, Poljak M, Gultekin M, et al. Tackling cervical cancer in Europe amidst the COVID-19 pandemic. *Lancet Public Health*. 2020;5(8):e425.
- Poljak M, Cuschieri K, Waheed DE, Baay M, Vorsters A. Impact of the COVID-19 pandemic on human papillomavirus-based testing services to support cervical cancer screening. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2021;30(1):21–6.
- Strang THR, Gottschlich A, Cook DA, Smith LW, Gondara L, Franco E, et al. Long-term cervical precancer outcomes after a negative DNA- or RNA-based human papillomavirus test result. *Am J Obstet Gynecol*. In press 2021.
- Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FA, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Gynecol Oncol*. 2015;136(2):178–82.
- Poljak M, Oštrbenk A, Seme K, Šterbenc A, Jančar N, Vrtačnik Bokal E. Three-year longitudinal data on the clinical performance of the Abbott RealTime High Risk HPV test in a cervical cancer screening setting. *J Clin Virol*. 2016;76:(Suppl 1):S29-S9.
- Cuzick J, Wheeler C. Need for expanded HPV genotyping for cervical screening. *Papillomavirus Res*. 2016;2(12):112-5.
- Kremer WW, Steenbergen RDM, Heideman DAM, Kenter GG, Meijer CJLM. The use of host cell DNA methylation analysis in the detection and management of women with advanced cervical intraepithelial neoplasia: a review. *BJOG*. 2021;128(3):504–14.
- Onyango CG, Ogonda L, Guyah B, Shiluli C, Ganda G, Orang'o OE, et al. Novel biomarkers with promising benefits for diagnosis of cervical neoplasia: a systematic review. *Infect Agents Cancer*. 2020;15(1):68.
- Shiraz A, Crawford R, Egawa N, Griffin H, Doorbar J. The early detection of cervical cancer. The current and changing landscape of cervical disease detection. *Cytopathology*. 2020;31(4):258–70.
- De Strooper LMA, Berkhof J, Steenbergen RDM, Lissenberg-Witte BI, Snijders PJF, Meijer C, et al. Cervical cancer risk in HPV-positive women after a negative *FAM19A4/miR124-2* methylation test: a post hoc analysis in the POBASCAM trial with 14 year follow-up. *Int J Cancer*. 2018;143(6):1541–8.
- Vink FJ, Dick S, Heideman DAM, de Strooper LMA, Steenbergen RDM, Lissenberg-Witte BI, et al. Classification of high-grade CIN by p16ink4a, Ki-67, HPV E4 and *FAM19A4/miR124-2* methylation status demonstrates considerable heterogeneity with potential consequences for management. *Int J Cancer*. 2021;149(3):707-16.
- Bonde J, Floore A, Ejegod D, Vink FJ, Hesselink A, van de Ven PM, et al. Methylation markers *FAM19A4* and *miR124-2* as triage strategy for primary human papillomavirus screen positive women: A large European multicenter study. *Int J Cancer*. 2021;148(2):396-405.
- Vink FJ, Meijer CJLM, Clifford GM, Poljak M, Oštrbenk A, et al. *FAM19A4/miR124-2* methylation in invasive cervical cancer: A retrospective cross-sectional worldwide study. *Int J Cancer*. 2020;147(4):1215–21.

20. Floore A, Hesselink A, Oštrbenk A, Alcaniz E, Rothe B, Pedersen H, et al. Intra- and inter-laboratory agreement of the FAM19A4/mir124-2 methylation test: results from an international study. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(4):e22854.
21. van Leeuwen RW, Oštrbenk A, Poljak M, van der Zee AGJ, Schuurung E, Wisman GBA. DNA methylation markers as a triage test for identification of cervical lesions in a high risk human papillomavirus positive population-based screening cohort. *Int J Cancer.* 2019;144(4):746-54.

## Predstavitev programskih smernic ZORA

Urška Ivanuš<sup>1</sup>, Tine Jerman<sup>1</sup>, Mojca Florjančič<sup>1</sup>, Maja Primic Žakelj<sup>1</sup>, Špela Smrkolj<sup>2,3</sup>, Urška Gašper Oblak<sup>4</sup>, Ana Pogačnik<sup>1</sup>, Veronika Prevodnik Kloboves<sup>5</sup>, Margareta Strojman Fležar<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup> Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

<sup>3</sup> Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana

<sup>4</sup> Zdravstveni dom Ljubljana, PE Fužine, Preglov trg 14, 1000 Ljubljana

<sup>5</sup> Oddelek za citopatologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

<sup>6</sup> Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Korytkova 2, Ljubljana

### Povzetek

Državni program ZORA je bil vzpostavljen leta 2003 in je najstarejši populacijski organizirani presejalni program za raka v Sloveniji. Program deluje v skladu s slovenskimi priporočili in smernicami, ki so usklajeni s priporočili Evropskega Sveta iz leta 2003 in Evropskimi smernicami za zagotavljanje in nadziranje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (RMV) iz let 2008 in 2015. Leta 2018 je izšel *Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka (Ur. l. RS, št. 57/18 in 68/19)*, ki upravljavcem presejalnega programa nalaga pripravo programskih smernic s točno predpisano vsebino, ki vključuje tako upravljavske kot izvajalske storitve. Programske smernice ZORA je v letih 2019–2021 pripravljala multidisciplinarna skupina strokovnjakov z izhodiščem, da celostno povežejo že obstoječa navodila, priporočila in strokovne smernice programa ter nadgradijo vsebine predvsem z vidika upravljanja programa in reorganizacije kolposkopije. Novost so tudi enotna metodološka navodila za kazalnike Programa ZORA. Prispevek povzema vsebino Programskih smernic ZORA, ki so v zadnji fazi priprave in bodo predvidoma izšle do konca leta 2021.

**Ključne besede:** presejanje za raka materničnega vratu, Državni program ZORA, upravljanje programa, izvajanje programa, programske smernice

### Uvod

Leta 2018 je izšel *Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka (1)* (presejalni pravilnik), ki upravljavcem presejalnega programa v drugem odstavku petega člena nalaga pripravo programskih smernic s točno predpisano vsebino:

- presejalno politiko, ki določa cilje presejalnega programa, ciljne skupine presejalnega programa, presejalni interval in presejalni test;
- upravljavske storitve in način njihovega izvajanja;
- zdravstvene storitve in način njihovega izvajanja;
- druge storitve, ki jih določa ta pravilnik ali jih potrди usmerjevalni odbor, in način njihovega izvajanja;
- ukrepe za zmanjšanje neodzivnosti oseb, ki se ne odzovejo na povabilo k sodelovanju v presejalnem programu ali ne opravijo presejalnega testa in oseb, ki se po pozitivnem izvidu presejalnega testa ne udeležijo nadaljnje obravnave;
- standarde za vključitev izvajalcev zdravstvenih storitev v posamezni presejalni program;
- navodila izvajalcem zdravstvenih storitev za pošiljanje izvidov in drugih podatkov v informacijski sistem presejalnega programa;
- strokovne smernice za obravnavo oseb z nenormalnim rezultatom presejalnega testa ali odkrito boleznijo;
- kazalnike kakovosti izvajanja posameznega presejalnega programa;
- način nadzora nad izvajanjem posameznega presejalnega programa;
- ukrepe za izvajalce, ki ne izpolnjujejo standardov oziroma kazalcev kakovosti izvajanja pro-

grama, ki vključujejo opomin, dodatno strokovno izpopolnjevanje in izključitev izvajalca iz presejalnega programa;

- strokovna področja dela, s katerih morajo biti člani Strokovnega sveta.

Programske smernice ZORA je v letih 2019–2021 pripravljala multidisciplinarna skupina strokovnjakov z izhodiščem, da celostno povežejo že obstoječa navodila, priporočila in strokovne smernice programa, ki so dostopne na spletni strani Programa ZORA, ter nadgradijo vsebine predvsem z vidika upravljanja programa in reorganizacije kolposkopije. Novost so tudi enotna metodološka navodila za kazalnike Programa ZORA.

Programske smernice so razdeljene na sedem poglavij. Prvo opisuje znanstvena izhodišča in prakse organiziranega populacijskega presejanja za RMV, drugo poglavje opisuje organizacijo in tretje upravljalne storitve Programa ZORA, kot so opredeljene v drugi točki šestega člena presejalnega pravilnika. Naslednja poglavja opisujejo izvajalske storitve na področju ginekologije (poglavje 4), citopatologije (poglavje 5), molekularne diagnostike (poglavje 6) in histopatologije (poglavje 7), vse od virov, ki so potrebni za izvajanje programa (kadri, oprema, infrastruktura, znanje ...) do organizacije dela pri izvajalcih, izmenjave podatkov med izvajalci in Registrom ZORA, sodelovanja izvajalcev pri aktivnostih Programa ZORA za zagotavljanje in nadzor kakovosti ter hrambe dokumentacije in vzorcev. Zaradi velikega števila izvajalcev programa, ki so zaposleni na različnih ravneh zdravstvenega varstva in v različnih ustanovah, je bil osnutek programskih smernic maja 2021 poslan v javno razpravo vsem izvajalcem. Komentarji iz razprave in odgovori Strokovnega sveta ZORA so objavljeni na spletni strani Programa ZORA. Cilj javne razprave je bil preveriti, kje so glavni izzivi na strani izvajalcev pri delu v skladu s Programskimi smernicami in kaj so predlagane rešitve.

V skladu s sodobnimi znanstvenimi spoznanji, novimi mednarodnimi priporočili ter tehnološkim napredkom, v Programu ZORA trenutno poteka več razvojnih projektov kot so: reorganizacija kolposkopije v Sloveniji, prenova informacijskega sistema Programa ZORA (projekt Zorica), uvajanje tekočinske tehnologije v Program ZORA, v bližnji prihodnosti tudi novi projekti, ki vsi potekajo pod okriljem priprav na spremembo presejalne politike Programa ZORA. Z izjemo reorganizacije kolposkopije, ti projekti še niso vključeni v Programske smernice. Na osnovi rezultatov

teh projektov bomo revidirali Programske smernice, ko bomo novosti implementirali v prakso.

Prispevek povzema vsebino Programskih smernic ZORA, ki so v zadnji fazi priprave in bodo predvidoma izšle do konca leta 2021 ter bodo, skladno z določili presejalnega pravilnika, predane v potrditev Usmerjevalnemu odboru za presejalne programe za raka.

### **Pristop k organiziranemu presejanju za RMV**

Prve presejalne programe za RMV so v šestdesetih letih prejšnjega stoletja začeli na Finskem, v delu Norveške in na Nizozemskem. V začetku devetdesetih let je v okviru programa Evropa proti raku začelo delovati Evropsko presejalno mrežje za RMV, ki je povežalo petnajsterico držav, ki so tedaj sestavljale Evropsko zvezo. V okviru tega mrežja so leta 1993 nastale prve Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RMV. Postavile so temelje organiziranim presejalnim programom, ki veljajo še danes in vzpostavile koncept zagotavljanja kakovosti. Po zaključku programa Evropa proti raku je leta 2003 Svet Evropske zveze sprejel Priporočilo Evropskega sveta o presejanju za raka (2). Leta 2008 so izšle tudi prenovljene Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RMV (3). Presejanje z uporabo testa HPV in cepljenje proti HPV obravnava supplement Evropskim smernicam, objavljen leta 2015 (4).

Slovenski presejalni program za RMV, Program ZORA, je začel delovati leta 2003. Namen programa je zmanjšati incidenco RMV in umrljivosti za RMV do te mere, da bosta med najmanjšimi v Evropi. Pri incidenci je cilj doseči vrednost, ki je manjša od praga za eliminacijo RMV kot javnozdravstvenega problema (starostno standardizirana incidenčna stopnja, svetovni standard, 4 novi primeri RMV letno na 100.000 žensk).

### **Organizacija državnega presejalnega Programa ZORA**

Program ZORA je bil na državni ravni vzpostavljen leta 2003 in je najstarejši populacijski organizirani presejalni program za raka v Sloveniji. Deluje v skladu s slovenskimi priporočili in smernicami, ki so usklajeni s Priporočilom Evropskega sveta o presejanju za raka iz leta 2003 (2) in Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (RMV) iz let 2008 in 2015 (3, 4). V skladu s priporočili Program ZORA celovito zaobjema odkri-



vanje predrakavih sprememb in RMV, dodatno diagnostiko in zdravljenje teh sprememb, vključno s spremljanjem pacientk po zdravljenju. V okviru programa so vzpostavljeni sistemski mehanizmi za zagotavljanje, spremljanje in nadziranje kakovosti dela izvajalcev ter doseganja ciljev programa. Program upravlja Onkološki inštitut Ljubljana, izvajalci programa so ginekologi in njihove medicinske sestre na vseh ravneh zdravstvenega varstva, ki izvajajo presejanje, dodatno diagnostiko, zdravljenje in spremljanje žensk po zdravljenju sprememb materničnega vratu; citopatološki in histopatološki laboratoriji, ki pregledujejo vzorce materničnega vratu in maternic; ter dva laboratorija za analizo testov HPV.

Ciljna populacija Programa ZORA za presejalne preglede so ženske, stare 20 do 64 let, ki imajo v Sloveniji stalno ali začasno prebivališče. Ženske starejše od 64 let na preglede niso več vabljeni, se pa nanje lahko same naročijo pri svojem izbranem osebnem ginekologu. Zanje veljajo enaka pravila, kot za ženske, stare 20–64 let. Vstopnice so vse ženske, ko dopolnijo 20 let in ženske do 64. leta starosti, ki v zadnjih petih letih niso opravile citološkega pregleda brisa materničnega vratu (BMV). Presejalni pregled z odvzemom BMV opravi osebni izbrani ginekolog ženske. Presejalni test je citološki pregled BMV. Presejalni interval je 3 leta. Vstopnice preidejo na 3-letni presejalni interval po tem, ko imajo dva negativna BMV opravljena v razmiku enega leta.

Zakonska podlaga za delovanje Programa ZORA so zakoni in pravilniki. Nekateri veljajo za vse presejalne programe, spet drugi samo za Program ZORA. Navedeni so na spletni strani Programa ZORA

- [Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka](#) (1).
- [Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu](#) (5).
- [Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine](#) (6).
- [Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva \(ZZPPZ\)](#) (7).

Ko bodo Programske smernice ZORA potrjene, bo Ministrstvo za zdravje ukinilo zastarel *Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu* (5), ki ga bodo v celoti nadomestile Programske smernice.

## Upravljanje

V skladu z drugim odstavkom šestega člena presejalnega pravilnika upravljalvske storitve v Programu ZORA obsegajo:

- usmerjanje razvoja presejalnega programa v skladu z novimi strokovnimi spoznanji in evropskimi smernicami;
- pripravo in redno revidiranje programskih smernic presejalnega programa;
- načrtovanje in vodenje presejalnega programa, koordiniranje izvajanja in spremljanje učinkovitosti izvajanja presejalnega programa;
- vključevanje izvajalcev, ki izpolnjujejo standarde za vključitev izvajalcev zdravstvenih storitev v posamezni presejalni program;
- vzpostavitev, upravljanje in nadgradnjo informacijskega sistema presejalnega programa;
- imenovanje Strokovnega sveta;
- komuniciranje in promocijo presejalnega programa;
- strokovno usposabljanje sodelavcev in bodočih sodelavcev presejalnega programa;
- izvajanje nadzora nad presejalnim programom in ukrepanje za izvajalce, če ne izpolnjujejo standardov oziroma kazalcev kakovosti izvajanja programa. Ukrepi vključujejo opomin, dodatno strokovno izpopolnjevanje in izključitev izvajalca iz opravljanja zdravstvenih storitev v okviru presejalnega programa;
- priprava dvoletnega načrta dela presejalnega programa;
- priprava letnega poročila presejalnega programa, ki vsebuje analizo doseganja ciljev presejalnega programa, izvajanja in kakovosti presejalnega programa ter predloge sprememb in izboljšav. Poročilo za preteklo leto se najpozneje do 15. februarja tekočega leta predloži Usmerjevalnemu odboru;
- upravljanje z informacijskim sistemom presejalnega programa.

Programske smernice ZORA opredeljujejo upravljalvsko strukturo Programa ZORA ter odgovornosti in pristojnosti vodje programa, Strokovnega sveta ZORA, strokovnih in delovnih skupin ter njihovih vodij, upravljavca Programa ZORA ter Usmerjevalnega odbora za presejalne programe za raka. Prav tako opisujejo kako poteka poročanje o rezultatih in načrtih programa, kako se usmerja razvoj programa in kako poteka komunikacija s ciljnim skupinami Programa ZORA ter katera informativna in promocijska gradiva pripravljamo v okviru programa. Programske smernice opredeljujejo tudi pogoje za izvajalce

zdravstvenih storitev v Programu ZORA ter opisujejo način sodelovanja v programu. Seznam kolposkopskih ambulant, multidisciplinarnih konzilijev ter laboratorijev, ki sodelujejo v Programu ZORA, bo po izdaji programskih smernic objavljen tudi na spletni strani Programa ZORA.

V skladu s Presejalnim pravilnikom je naloga upravljavca tudi **vabiti ciljno populacijo** v presejalni program. Upravljalavec Programa ZORA od vzpostavitve programa leta 2003 na presejalne preglede vabi le zamudnice, ki so imele zadnji BMV pregledan pred štirimi leti ali več. Z vzpostavitvijo prenovljenega informacijskega sistema Programa ZORA, ki je v delu, bo Onkološki inštitut Ljubljana sicer prevzel večjo vlogo pri vabljenju, kot do sedaj, vendar bo zaradi umestitve presejalnega pregleda na primarno raven zdravstvenega varstva še vedno možno, da se bo ženska na pregled naročila sama, ali, da se bo ginekolog odločil, da bo še naprej svoje opredeljene ženske vabil sam. Programske smernice opisujejo tudi ukrepe za zmanjšanje neodzivnosti v Program ZORA in za zmanjšanje neodzivnosti žensk v posebni obravnavi; gre za ženske s patološkimi spremembami materničnega vratu, ki se ne odzivajo na povabila k nadaljnji diagnostiki in zdravljenju.

Osebe Programa ZORA ima dolgoletne izkušnje kot organizator ali soorganizator številnih **izobraževalnih dogodkov**, ki so navedeni na spletni strani programa ZORA in opredeljeni tudi v Programskih smernicah: Izobraževalni dan Programa ZORA, Šola za ginekološko citopatologijo, kolposkopski tečaj, strokovno usposabljanje za citopatologe in presejalce, histopatologe, sodelavce v molekularnih laboratorijih in drugo.

Posebno poglavje je namenjeno **epidemiološkemu spremljanju in ocenjevanju** delovanja in učinka programa na populacijski ravni ter obsega vrednotenje rezultatov in kakovosti dela izvajalcev. Vsi izvajalci Programa ZORA enkrat letno prejmejo poročilo o delu v Programu ZORA, kjer so prikazani njihovi rezultati v primerjavi s slovenskim povprečjem. Ginekološka poročila so pripravljena po ambulantah. Če ginekolog dela v več ambulantah, prejme več poročil, in sicer v ambulanto, v kateri je odvzel največ BMV. Laboratorijska poročila so pripravljena po laboratorijih. Prejmejo jih vodje laboratorijev in vsi zaposleni v laboratoriju, ki so v preteklem letu ocenjevali citološke ali histopatološke vzorce materničnega vratu. Če je kdo delal v več laboratorijih, prejme poročilo za tisti laboratorij, v katerem je pregledal največ vzor-

cev. Če izvajalci opazijo razliko med podatki v poročilu in lastno evidenco, to ginekolog ali vodja laboratorija sporoči osebi na sedežu Programa ZORA, ki razišče, zakaj je prišlo do razlike.

Posebno poglavje je namenjeno **nadzoru nad izvajanjem programa in ukrepanju** ob odstopanjih. Za zunanji nadzor kakovosti je odgovoren vodja Programa ZORA oziroma strokovnjak, ki ga vodja za to pooblasti. Pri pripravi strokovnih podlag in izvajanju nadzora lahko zaprosi za pomoč vodje in člane strokovnih skupin ter druge strokovnjake in strokovna telesa in združenja, če je to potrebno. Zunanji nadzor je lahko redni ali dodatni. Redni zunanji nadzor je predviden v letnem načrtu dela Programa ZORA in med drugim lahko obsega: pregled letnih poročil izvajalcev o delu za Program ZORA in identifikacijo pomembnih odstopanj pri posameznem izvajalcu ter pregled postopkov pri ženskah, ki so zbolele za RMV (presoja obravnave ženske) kljub temu, da so se udeleževale Programa ZORA. Zaželeno je, da je presoja celostna (na področju ginekologije, citopatologije, molekularne diagnostike in histopatologije), izjemoma se lahko izvaja zgolj na posameznih področjih. Namen presoje je identifikacija sistemskih pomanjkljivosti, z odpravo katerih bi lahko izboljšali obravnavo žensk, in ne ugotavljanje odgovornosti posameznega izvajalca, zato se vse podatke o ženskah z RMV anonimizira. Dodatni zunanji nadzor v letnem načrtu dela ni predviden in se ga izvede takrat, ko posumimo v kakovost dela izvajalca. Dodatni nadzor odobri vodja programa, na predlog in/ali po posvetu z vodjo pristojne strokovne skupine. Če na podlagi dodatnih analiz podatkov Registra ZORA suma ne more ovreči, vodja programa ustanovi delovno skupino. Po zaključenem nadzoru vodja delovne skupine pripravi pisno poročilo o ugotovitvah nadzora z zaključnim mnenjem in predlogi za ukrepanje. Ukrepi so prilagojeni konkretni težavi in posameznemu izvajalcu in lahko obsegajo: opomin, dodatno strokovno izpopolnjevanje, obdobje za prilagoditve (največ do 6 mesecev) in korektivne ukrepe, predlog za izključitev izvajalca iz sodelovanja v Programu ZORA (prenehanje financiranja in preklic dovoljenja za delo) ali drugo. Po preteku časa za odpravo pomanjkljivosti vodja delovne skupine, ki je izvedla nadzor, napiše zaključno poročilo z mnenjem ali je problem odpravljen, ki ga predloži vodji programa in z njim seznanjeni Strokovni svet. Vodja programa z zaključnim poročilom seznanjeni Usmerjevalni odbor, odgovorno osebo OI in izvajalca, na katerega se poročilo nanaša.

Informacijski sistem Programa ZORA je **Register ZORA**, namen zbirke je (1) načrtovanje, organizacija

(vključno s ciljanim vabljenjem), vodenje, izvajanje in vrednotenje programa za obvladovanje bremena RMV; (2) zagotavljanje ustreznega pretoka informacij tako med izvajalci programa kot med Registrom ZORA in izvajalci; (3) spremljanje in strokovni nadzor kakovosti storitev (delo izvajalcev programa) in postopkov (pot ženske po klinični poti ZORA), kar opravlja nosilec državnega Programa ZORA; (4) raziskovanje (epidemiološko in klinično) ter stroškovne analize. Register ZORA ima sedež na OI, vodi ga operativni vodja Registra ZORA, zaposlen na sedežu Programa ZORA, ki za svoje delo odgovarja vodji Programa ZORA. V skladu z zakonsko podlago so v Registru ZORA shranjeni podatki o vseh prebivalkah Republike Slovenije, ki se nočno osvežujejo s podatki Centralnega registra prebivalstva (CRP) in Registra prostorskih enot (RPE), zbirajo se podatki o izvidih BMV, histopatoloških preiskavah materničnega vratu in triažnega testa HPV. Za popolnost in kakovost podatkov skrbi operativni vodja Registra ZORA, ki izvajalcem sproti in obdobjno pošilja zahtevke za dopolnitev manjkajočih podatkov ali popravke nelogičnih podatkov. Popravki se vnesejo tako v lokalni informacijski sistem laboratorija kot v Register ZORA. Vsi postopki v zvezi s popravljanjem in zapisovanjem napak so standardizirani, vsi popravki pri vnosu izvida se shranjujejo v arhivu.

### Metodološka navodila za kazalnike ZORA

V Programskih smernicah bodo opredeljeni tudi **ključni kazalniki uspešnosti** (angleško *Key Performance Indicators*, KPI) s pričakovanimi in zaželenimi referenčnimi vrednostmi, ki vključujejo časovno komponento, kakovost dela in učinek. Prav tako bodo opredeljeni **ključni kazalniki aktivnosti** (angleško *Key Activity Indicators*, KAI), ki vključujejo obseg opravljenega dela z referenčnimi vrednostmi. Ti bodo, skupaj z ostalimi kazalniki, ki jih za različne namene redno (letno) računamo in poročamo v Programu ZORA, natančno opredeljeni v Metodoloških navodilih za kazalnike Programa ZORA.

V metodoloških navodilih bodo kazalniki umeščeni v tematska poglavja kot so: Udeležba, Breme bolezni, Izvidi BMV, Izvidi HPV, Histopatološki izvidi, Upoštevanje ginekoloških smernic, Analiza časov in Ujemanje/povezava med izvidi in kumulativa. Kazalniki bodo prikazani v različnih poročilih, v metodoloških navodilih pa bodo navedeni enkrat, nato pa bo pri vsakem kazalniku opredeljeno: raven izračuna (izvajalec, npr. ginekolog, laboratorij, patolog ...), izračuni oz. statistični parametri (npr. povprečje, odstotek glede na vse izvide ...), ciljne vrednosti (če je kazalnik

KPI/KAI), uporaba v shemi kakovost (ukrepi ob odstopanju od ciljnih vrednosti), morebitna stratifikacija (npr. po starosti, regijah ...), vrsta poročila (v katera kazalnik vključujemo) in morebitna dodatna pojasnila.

Pri določitvi ciljnih vrednosti poznamo dva načina primerjave: **primerjava izvajalcev med seboj** (*peer benchmark*; primer kazalnika za citopatološki laboratorij: odstotek citopatoloških izvidov po posameznih kategorijah se ne razlikuje statistično značilno od povprečnih rezultatov za Slovenijo, stratificirano po starostnih skupinah), in **primerjava z določenim standardom** (sprejemljive/zaželene vrednosti; primer kazalnika za citopatološki laboratorij: 95 % vzorcev ocenjenih v 10 delovnih dneh).

Pri interpretacij odstopanj moramo upoštevati, da poznamo **enostavne** kazalnike, ki kažejo predvsem na delo določenega izvajalca (primer ginekologa: odstotek izvidov, kjer od odvzema do sprejema v laboratorij mine 5 delovnih dni ali manj) in **kompleksne** kazalnike, kjer ni mogoče enostavno izolirati vpliva različnih izvajalcev (primer kazalnika za citopatološke laboratorije: 4-letno tveganje za CIN2+ glede na kategorije presejalnega izvida). V primer kompleksnih kazalnikov, kjer torej sodelujejo različni izvajalci (laboratoriji in lahko tudi različni ginekologi, če presejalni BMV in tkivo za histopatološki pregled ne odvzame ista oseba), je naloga strokovne skupine, da raziše razloge za odstopanje, še posebej zahtevna.

### Kazalniki programa ZORA na državni ravni

Ključni kazalniki programa ZORA na državni ravni so prikazani v tabeli 1.

### Minimalni standardi, ki so skupni vsem izvajalcem

Minimalni standard mora izvajalec nujno doseči za to, da lahko sodeluje v programu ZORA. Minimalni standardi, ki so skupni vsem izvajalcem programa ZORA, so prikazani v tabeli 2. Izvajalci določene stroke imajo lahko dodatne minimalne standarde, ki so opisani v nadaljevanju.

### Ginekologija

Celotno četrto poglavje Programskih smernic je namenjeno delu ginekologov in opisuje naslednje vsebine in postopke: komunikacija z ženskami, presejalni pregled in odvzem BMV, kontrolni pregledi in spremljanje po zdravljenju, triažni test HPV, kolposkopska preiskava, invazivna diagnostika sprememb

**Tabela 1:** Ključni kazalniki programa ZORA na državni ravni

#	Opis kazalnika
1	Breme raka materničnega vratu (incidenca in umrljivost): incidenca manj kot 4 /100.000 in umrljivost manj kot 2/100.000 (svetovni standard)
2	Delež žensk s patološkimi spremembami materničnega vratu visoke stopnje (PIL-VS/CIN2+) in rakom materničnega vratu, ki so bile ustrezno zdravljene: vsaj 90 %, zaželeno 95 %
3	3- letna pregledanost ciljne populacije žensk v programu ZORA: vsaj 70 %, zaželeno 80 %, v vseh starostnih skupinah, v vseh teritorialnih enotah

**Tabela 2:** Minimalni standardi, ki so skupni izvajalcem programa ZORA

#	Opis kazalnika
1	Poročanje podatkov v Register ZORA v skladu z zakonom in metodološkimi navodili programa ZORA za posredovanje podatkov
2	Uporaba navodil, strokovnih priporočil, standardnih obrazcev in gradiv programa ZORA
3	Sodelovanje pri nadzoru nad izvajanjem programa ZORA
4	Laboratoriji: dovoljenje za delo MZ

materničnega vratu, zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu, organizacija kolposkopije v Sloveniji, kolposkopske ambulante, multidisciplinarni kolposkopski (MDK) center, MDK konziliji, oprema kolposkopske ambulante, registracija kolposkopistov, izmenjava podatkov z Registrom ZORA, sodelovanje ginekoloških timov pri aktivnostih za zagotavljanje in nadzor kakovosti v Programu ZORA, notranji nadzor kakovosti, zunanji nadzor kakovosti, hranjenje zdravstvene dokumentacije o ženskah in dodatna usposabljanja.

#### Vabljenje žensk v program

Programske smernice trenutno opisujejo vključevanje ginekologov v program tako, kot je bilo zastavljeno leta 2003. Način vabljenja in obveščanja pacientk je enak kot ob zagonu programa, vendar bo z uvedbo novega informacijskega sistema spremenjen in takrat bo potrebno spremeniti tudi smernice.

#### Zagotavljanje in nadzor kakovosti na področju ginekologije

Smernice opisujejo tudi nadzor nad izvajanjem presejanja. Ginekologi prejema letna poročila o svojem delu v Programu ZORA, v ambulanto, kjer odvzamejo največ BMV. V poročilih je navedenih več kazalcev, od števila vseh odvzetih BMV, deleža presejalnih BMV, odstotkov posameznih ocen, časov do prevzema v laboratoriju ter za vsakega od kazalcev pri-

merjava s slovenskim povprečjem. Na področju ginekologije so najpomembnejši kazalci kakovosti povezani z:

- udeležbo žensk na presejalnem in nadaljnjih pregledih ter zdravljenju,
- organizacijo dela,
- upoštevanjem strokovnih priporočil glede obravnave žensk s patološkimi spremembami materničnega vratu.

Podatki o udeležbi žensk na presejalnih pregledih so do uvedbe novega informacijskega sistema, ki bo vseboval tudi podatke o izbranem osebem ginekologu pacientke, mogoči le na populacijski ravni in so izračunani za celotno Slovenijo ter za posamezne geografske enote.

Kot merilo organizacije dela v Programu ZORA spremljamo čase od odvzema BMV in triažnega testa HPV do sprejema v laboratoriju (Tabela 3, kazalnika 1 in 2).

Za oceno, ali in v kolikšni meri ginekologi upoštevajo strokovna priporočila za obravnavo žensk s patološkimi spremembami materničnega vratu, je v smernicah predvidenih več kazalcev (Tabela 3, kazalniki 3–4).

Zadnja dva kazalca sta kompleksna, nista odvisna izključno od ginekologa, saj lahko na oba vpliva odzivnost pacientk, na zadnjega pa tudi postopki v

**Tabela 3:** Ključni kazalniki na področju ginekologije.

#	Opis kazalnika
1	Čas od odvzema vzorca do sprejema BMV: vsaj 95 % vzorcev v 5 delovnih dneh.
2	Čas od odvzema vzorca do sprejema testa HPV v laboratorij: vsaj 95 % vzorcev izvidov v 5 delovnih dneh.
3	<i>Delo v skladu s smernicami:</i>
3a	Odstotek žensk, ki ima ob kontrolnem BMV (6 +/- 3 mesece po predhodnem BMV) po predhodnem patološkem izvidu presejalnega BMV s spremembami nizke stopnje, ki po smernicah zahtevajo ob prvi kontroli tudi triažni test HPV, opravljen tudi triažni test HPV – pričakovano vsaj 90 %, zaželeno vsaj 95 %.
3b	Odstotek žensk s kontrolnim BMV 6 +/- 3 mesecev po presejalnem BMV s spremembami nizke stopnje (APC-N ali PIL-NS) – pričakovano vsaj 90 %, zaželeno vsaj 95 %.
3c	Odstotek žensk, ki po predhodnem patološkem izvidu presejalnega BMV s spremembami nizke stopnje nimajo ne kontrolnega BMV, ne triažnega testa HPV: pričakovano manj kot 5 %, zaželeno manj kot 1 %
4	Odstotek žensk z vsaj dvema triažnima testoma HPV v obdobju 2,5 let po konizaciji ali rekonizaciji – pričakovano vsaj 90 %, zaželeno vsaj 95 %

ustanovi, kjer je bila pacientka zdravljena: npr. nadaljnje kontrole pri operaterju.

#### Nova organizacija kolposkopije na državni ravni

Novost, ki je zapisana v programskih smernicah, je **ureditev kolposkopije**. V Sloveniji kolposkopsko preiskavo potrebuje okoli 3 % žensk, ki se udeležijo presejanja. Nekatero od teh žensk bodo zdravljene in bodo kolposkopsko preiskavo potrebovale tudi v obdobju spremljanja po zdravljenju.

Kljub temu, da je kolposkopska preiskava odločilna za zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu in s tem preprečevanje RMV, je v Sloveniji situacija na področju izvajanja, spremljanja in vrednotenja kakovosti kolposkopij neurejena. Nihče v Sloveniji (vključno z ZZS in Programom ZORA) nima pregleda nad tem, koliko kolposkopij je opravljenih in kdo jih je opravil, so bile indicirane ali ne, se njihovi rezultati ujemajo z izvidi biopsij ali ne, kakšne odločite so ginekologi sprejeli na osnovi kolposkopske preiskave.

Kolposkopska preiskava je edina od preiskav v algoritmih za odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu, ki se ne beleži v Registru ZORA. Poleg tega je tudi šifriranje storitve za obračun ZZS ne-transparentno, je le ena od preiskav v naboru storitev enake finančne vrednosti in se poleg tega različno šifrira na različnih ravneh zdravstvenega varstva.

Program ZORA v okviru svojega celostnega delovanja predvideva kot pomemben del interdisciplinarnega tima tudi kolposkopske centre, kar je opredeljeno v Uradnem listu Republike Slovenije (Pravilnik o izvaja-

nju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka (1)) ter publikacijah in uradnih dokumentih Programa ZORA.

Kljub jasni opredelitvi izvajalcev storitev Programa ZORA pa v Sloveniji še nimamo vzpostavljenega kolposkopskega centra. V obstoječem sistemu multidisciplinarni kolposkopski center tako predstavlja edini manjkajoči člen v verigi izvajalcev storitev Programa ZORA.

Programske smernice torej predvidevajo:

- registracijo kolposkopistov v Programu ZORA; pogoj je opravljena specializacija iz ginekologije in porodništva, nato pa vsakih pet let opravljeno usposabljanje s področja kolposkopije,
- kolposkopijo lahko še zmeraj opravlja ginekolog na katerikoli ravni zdravstvenega varstva, vendar mora biti za to preiskavo dodatno usposobljen,
- plačilo in beleženje storitev naj bo enotno ne glede na raven zdravstvenega varstva,
- ustanovitev kolposkopskih centrov, ki izvajajo tudi multidisciplinarno obravnavo pacientk v indiciranih primerih.

Izhodišča za obračunavanje kolposkopije in drugih diagnostičnih posegov za odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu bodo v soglasju z delovno skupino ginekologov vseh ravni zdravstvenega varstva predstavljena ZZS.

Načela, ki jim želimo slediti pri dogovoru z ZZS, so predvsem:

- pregledno beleženje in plačevanje – že iz obračuna naj bo razvidno, katera preiskava je bila opravljena;

- enaka cena storitve ne glede na mesto obravnave pacientke;
- plačilo diagnostičnih postopkov za odkrivanje predrakavih sprememb naj bo zagotovljeno iz obveznega zdravstvenega zavarovanja.

Registracija kolposkopskih izvidov in vpogled v te izvide pa bo možen šele, ko bo pričel delovati nov informacijski sistem.

### Multidisciplinarna obravnava žensk

Poleg storitev, ki jih opravljamo in beležimo že sedaj, je potrebno ovrednotiti multidisciplinarno obravnavo pacientk, njihove dokumentacije in konziliarne kolposkopije. S tem bodo postavljeni tudi finančni pogoji za obračun multidisciplinarnih obravnav in s tem delovanje kolposkopskih centrov.

### **Citopatologija**

V petem poglavju smernic so zapisana določila, ki jih najdemo v Pravilniku o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje BMV (5). Ta pravilnik potem, ko bodo sprejete in uveljavljene te smernice, ne bo več v veljavi.

Večina določil je ostala nespremenjenih, razen naslednjih sprememb, ki so ključne za nadaljnje delovanje citopatoloških laboratorijev.

### Hranjenje kopij izvidov in preparatov

Prva sprememba je v poglavju **Hranjenje kopij izvidov in preparatov**. Laboratorij mora zagotoviti hranjenje preparatov in izvidov citopatoloških preiskav v skladu z veljavno zakonodajo.

- Kopije izvidov mora laboratorij hraniti najmanj 15 let ali 10 let po smrti ženske (Enotni klasifikacijski načrt 2017).
- Po končanem mikroskopskem pregledu in zaključenem izvidu mora laboratorij zagotoviti hranjenje vseh preparatov z BMV najmanj 10 let (Priporočila Združenja za patologijo in sodno medicino SZD (8)).

### Potrebe po kadrih

Vodja laboratorija je lahko patolog z usmeritvijo v citopatologijo (citopatolog), ali pa patolog brez usmeritve v citopatologijo, če je v laboratoriju zaposlen tudi citopatolog. Posebej je opredeljena zahteva za izobrazbo citopatologa, ki nadzira pregledovanje

dela presejalcev in sodeluje v Programu ZORA. Zdravnik specialist patolog z usmeritvijo v citopatologijo (v nadaljnjem besedilu citopatolog) je patolog, ki je v programu specializacije v okviru poglobljene usmeritve opravil kroženje iz citopatologije v izbirnem delu, ki je trajalo najmanj 6 mesecev in pregledal 1.000 BMV, od tega 300 patoloških BMV iz zbirk preparatov z znanimi citopatološkimi ocenami v okviru izobraževanja iz ginekološke citopatologije in opravil teoretični in praktični test – kolokvij. Patolog, brez poglobljene usmeritve v citopatologijo, mora opraviti dodatno usposabljanje po specialističnem izpitu, ki traja 3 mesece. V okviru tega izobraževanja mora pregledati 1.000 BMV, od tega 300 BMV iz patoloških zbirk preparatov z znanimi citopatološkimi ocenami in opraviti teoretični in praktični test – kolokvij. Izobraževanje mora potekati v ustanovah, kjer poteka usmerjeni del programa specializacije patologije za področje citopatologije. Patolog z usmeritvijo v citopatologijo, ki več kot pet let ne dela v Programu ZORA, mora opraviti teoretični in praktični izpit iz ginekološke citopatologije, ki ga organizira citološka skupina Programa ZORA.

Določeni so tudi pogoji za izobraževanje presejalcev, ki morajo imeti zaključeno osnovno izobrazbo VII. stopnje oziroma primerljivo osnovno izobrazbo (II. bolonjsko stopnjo oziroma univerzitetno stopnjo), smer farmacija, laboratorijska biomedicina, biologija ali mikrobiologija in so usposobljeni za samostojno pregledovanje BMV. Za že zaposlene presejalce s I. bolonjsko stopnjo velja, da imajo ustrezno izobrazbo. Presejalec je usposobljen za samostojno pregledovanje BMV v vlogi mlajšega presejalca, ko uspešno zaključi 6-mesečno osnovno izobraževanje v Šoli za ginekološko citopatologijo. Starejši presejalec je presejalec, ki ima pet let delovnih izkušenj s pregledovanjem BMV in opravi mednarodni izpit Quate pri Evropski citopatološki zvezi.

V smernicah je tudi zapisano, katere BMV lahko pregledujejo mlajši oziroma starejši presejalci samostojno in kdaj pod nadzorom citopatologa.

### Zagotavljanje in nadzor kakovosti na področju citopatologije

V posebni točki je opisana zahteva, da morajo laboratoriji sodelovati pri aktivnostih za zagotavljanje in nadzor kakovosti v Programu ZORA. V primerjavi s sedaj veljavnim pravilnikom je nekoliko spremenjen in razširjen notranji nadzor kakovosti v laboratoriju. Elementi **nadzora strokovne kakovosti** v smernicah obsegajo:

- dvojno pregledovanje patoloških BMV;

- dvojno pregledovanje vseh BMV s sumljivo anamnezo ali sumljivim kliničnim izvidom ali sumljivim kolposkopskim izvidom, kar mora biti ustrezno opisano in označeno na napotnici;
- ponoven pregled negativnih BMV zadnjih 5 let ob citopatološki diagnozi ploščatih ali žleznihih patoloških sprememb visoke stopnje ali karcinoma;
- ponoven pregled in ponovna ocena zadnjega BMV ob neskladju s histopatološko diagnozo, potreben je komentar ali je biopsija ustrezna in ali je bil BMV pravilno ocenjen;
- ponoven pregled BMV, ki je bil ocenjen z lezijo visoke stopnje, kontrolni BMV pa je negativen (ni pa bila narejena biopsija);
- dvojno pregledovanje neuporabnih BMV (lahko dva starejša presejalca ali mlajši in starejši).

V smernicah je zapisana obveza o sodelovanju laboratorijev v zunanji shemi zagotavljanja kakovosti barvanja preparatov ali ocenjevanja testnih BMV (lahko digitaliziranih) vsaj enkrat na tri leta.

Opredeljena so tudi obvezna dodatna izobraževanja za citopatologe in presejalce.

Kazalniki na področju citopatologije

Za učinkovito izvajanje programa je treba spremljati ključne kazalnike aktivnosti in uspešnosti citopatoloških laboratorijev (Tabela 4).

### Molekularna diagnostika

V Sloveniji smo triažni test HPV v državni presejalni program za RMV prvič vključili leta 2006. Sprva je bil test samoplačniški, šele 1. oktobra 2010 je postal pravica iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. Uporaba triažnega testa HPV v dodatni diagnostiki in v spremljanju po zdravljenju predrakavih sprememb materničnega vratu je natančno določena tako v

*Evropskih priporočilih za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RMV (2008) (3) in dopolnitvi evropskih smernic (2015) (4), kot v slovenskih Navodilih za ginekologe v programu ZORA (2011) (9) ter v Priporočilih za celostno obravnavo žensk z RMV v Sloveniji (2019) (10). Indikacije za triažni test HPV so navedene tudi na Napotnici za triažni test HPV: (I) atipične ploščate celice neopredeljene (APC-N), (II) ploščatocelične intraepiteliska lezija nizke stopnje za ženske, starejše od 35 let (PIL-NS $\geq$ 35 let) ter (III), spremljanje žensk po histološki diagnozi cervikalne intraepitelijske lezije nizke stopnje (CIN1), (IV) atipične žlezne celice neopredeljene (AŽC-N) in (V) spremljanje žensk po zdravljenju cervikalne intraepitelijske lezije visoke stopnje (CIN2+). Algoritmi obravnave žensk, pri katerih je potrebno narediti triažni test HPV, so natančneje opisani v Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami na materničnem vratu (11).*

V Programu ZORA je na področju molekularne diagnostike vzpostavljen sistem zagotavljanja kakovosti, ki omogoča zanesljive rezultate triažnega testa HPV. Prenovljene programske smernice ZORA določajo standarde kakovosti, ki jih mora izpolnjevati laboratorij, ki triažni test HPV izvaja. Navedena je tudi vrsta triažnega testa HPV, ki se uporablja v Sloveniji in izvajalci, ki ga izvajajo. Smernice se nanašajo na izvedbo testa v predanalitski, analitski in postanalitski fazi, sistem notranjega in zunanjega nadzora kakovosti, opremo in kadre, ki jih laboratorij potrebuje za izvedbo testa, izobraževanje laboratorijskih delavcev in kazalnike kakovosti za spremljanje kakovosti dela molekularnih laboratorijev v Programu ZORA. Laboratorij, ki izvaja test HPV, mora imeti v skladu s Pravilnikom o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine (6) dovoljenje za delo, ki ga podeli Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije za dobo petih let.

**Tabela 4:** Ključni kazalniki na področju citopatologije.

#	Opis kazalnika
1	Število pregledanih BMV na laboratorij: v treh letih naj laboratorij pregleda vsaj 40.000 BMV.
2	Število pregledanih BMV na presejalca: vsak presejalec naj letno pregleda vsaj 4.000 BMV.
3	Čas od sprejema BMV v laboratorij do izvida: vsaj 95 % izvidov mora biti pregledanih v 10 delovnih dneh.
4	Delež posameznih presejalnih izvidov BMV žensk starih 20–64 let: odstotek citopatoloških izvidov po posameznih kategorijah se ne razlikuje statistično značilno od povprečnih rezultatov za Slovenijo, stratificirano po starostnih skupinah.
5	Kumulativno število CIN2+ pri posameznih presejalnih BMV izvidih (negativni, najhujši patološki) v štirih letih po presejalni diagnozi naj ne odstopa statistično značilno od slovenskega povprečja. Ta kazalnik spada med kompleksne kazalnike, kjer ni mogoče izolirati vpliva različnih izvajalcev (ginekologa, citopatologa in histopatologa.)



Zagotavljanje in nadzor kakovosti molekularne diagnostike v predanalitski fazi

Naročanje preiskave, odvzem, transport in sprejem vzorca v laboratorij, shranjevanje vzorca do začetka analize in priprava vzorca na analizo so glavni postopki v predanalitski fazi, ki so lahko pomemben vir napak v laboratorijski diagnostiki. Zato prenovljene programske smernice ZORA natančno določajo standarde kakovosti za zmanjševanje tveganj za napake v predanalitski fazi, kjer imata pomembno vlogo ginekolog, ki triažni test HPV naroči, odvzeme vzorec in poskrbi za transport vzorca v laboratorij ter laboratorij, ki vzorec sprejme in ga pripravi na analizo.

Ginekolog mora pri naročanju triažnega testa HPV slediti *Navodilom za ginekologe v programu ZORA (2011) (9)*, kjer je navedeno, da v Sloveniji uporabljamo samo eno metodo za ugotavljanje okužbe s HPV: Hybrid Capture 2 (HC2; Qiagen, Hilden, Nemčija). Upoštevati mora slovenske smernice in indikacije za triažni test HPV, ki so navedene tudi na *Napotnici za triažni test HPV*. Prav upoštevanje indikacij za triažni test HPV pomembno prispeva k zgodnjemu odkrivanju predrakavih sprememb na materničnem vratu in k preprečevanju RMV v Programu ZORA. BMV za triažni test HPV ginekolog odvzame v skladu z navodili proizvajalca testa HC2. Takoj po odvzemu vzorca mora krtačko vstaviti v vsebnik s transportnim medijem in vsebnik skupaj z vstavljenjo krtačko poslati v laboratorij, kar omogoča, da je v transportnem mediju dovolj celic za zanesljivo vrednotenje testa HPV. Test HC2 namreč nima notranje kontrole, s katero bi preverjali, ali je v vzorcu dovolj celic za pravilno izvedbo testa. V primeru, da laboratorij prejme vsebnik brez krtačke in je rezultat testa negativen, mora laboratorij označiti vzorec kot neuporaben in zaprositi za nov vzorec.

V skladu s 24. členom Presejalnega pravilnika opravljata testiranje na HPV laboratorija Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani in Oddelka za citopatologijo Onkološkega inštituta Ljubljana. Vzorce od ginekologa do laboratorija praviloma prenašajo posebej usposobljeni kurirji, s čimer se najlažje zagotovi, da je transport ustrezen; vzorec je mogoče poslati tudi po pošti. Vzorce sprejmejo na sprejemnem okencu laboratorija oz. v prostoru Službe za sprejem vzorcev po objavljenem delovnem času za sprejem vzorcev. Vsi postopki morajo biti opisani v standardiziranem operativnem postopku (SOP) laboratorija v skladu s Pravilnikom o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske biomedicine (6).

Ob sprejemu se pregleda, ali vzorec s spremno dokumentacijo ustreza merilom za sprejem. Preveri se, ali vzorec in spremna dokumentacija vsebujeta zahtevane podatke in ali so podatki na vzorcu in spremni dokumentaciji istovetni ter oceni, ali je vzorec ustrezno odvzet in transportiran. Identificira se osebo, ki je prinesla vzorec, na spremni dokumentaciji pa se označi datum in čas sprejema (žig) oz. je leta zabeležena v sistemu sprejemne pisarne. V primeru nepravilnosti se ravna v skladu z navodili ob sprejemu neustreznih vzorcev, zapisanih v SOP posameznega laboratorija. Vzorec se zavrne, če ne moremo nedvoumno identificirati pacientke in/ali vzorca ali če je napaka pri odvzemu in/ali transportu takšna, da zelene preiskave ni možno opraviti, pri čemer je treba voditi evidenco o razlogu zavrnitve. Do prenosa vzorca v laboratorij oz. do mesta nadaljnje obdelave in do izvedbe testa se vzorce hrani na +4°C.

Zagotavljanje in nadzor kakovosti na področju molekularne diagnostike v analitski fazi

Analitska faza zajema postopke za izvedbo triažnega testa HC2 od priprave vzorca na analizo do analize rezultatov in izdaje izvida. Zaradi sodobne laboratorijske opreme, avtomatizacije postopkov, visoke usposobljenosti kadrov in sistema za zagotavljanje kakovosti, je število napak v analitski fazi majhno. Napake nastanejo predvsem zaradi nepravilnosti v delovanju opreme, ki je potrebna za izvedbo testa in človeških napak pri pripravi reagentov, pipetiranju, ravnanju z opremo in drugih. Zato mora laboratorij za izvedbo testa slediti navodilom proizvajalca in imeti vzpostavljen sistem za zagotavljanje kakovosti in sledljivosti vzorcev. Imeti mora tudi ustrezno laboratorijsko opremo in kadre.

Zagotavljanje in nadzor kakovosti na področju v postanalitski fazi

Postanalitska faza zajema interpretacijo rezultatov, pripravo in izdajo izvida, pošiljanje izvidov ginekologu in v Register ZORA ter arhiviranje izvidov. Interpretacija rezultatov triažnega testa HPV je odvisna od subjektivne ocene laboratorijskega delavca. Zato mora imeti laboratorij vzpostavljen sistem notranjega in zunanega nadziranja kakovosti, da se tveganje za napake zmanjša. Notranji nadzor kakovosti obsega preverjanje tehnične in strokovne kakovosti. Elementi nadzora tehnične kakovosti obsegajo i.) preverjanje ujemanja podatkov na napotnici in vzorcu, ii.) preverjanje rezultatov pozitivnih in nega-

tivnih kontrol, iii) preverjanje deleža pozitivnih rezultatov testa po indikacijah. Elementi nadzora strokovne kakovosti obsegajo: i) dvojno pregledovanje rezultatov testa in izvidov, ii) ponovno testiranje vzorcev z rezultati v mejnem območju. Odgovorna oseba za notranji nadzor kakovosti je vodja laboratorija. O vseh postopkih notranjega nadzora se vodi evidenca, ki se na zahtevo vodje Programa ZORA posreduje Programu ZORA.

Laboratorij sodeluje tudi v zunanji mednarodni shemi kakovosti za teste HPV vsaj enkrat letno. Organizacija, ki je akreditirana za izvajanje zunanjega nadzora kakovosti v laboratorij pošlje testni vzorec. Laboratorij vzorec analizira, poda rezultat in ga pošlje v akreditirano organizacijo, kjer se rezultat preveri in izda poročilo o ustreznosti rezultata. Potrdila o uspešno opravljeni zunanji presoji se hranijo pri izvajalcu, kopije se po elektronski pošti pošljejo na sedež Programa ZORA. Na zmanjšanje tveganja napak v analitski in postanalitski fazi lahko vplivamo tudi z dodatnim in rednim izobraževanjem laboratorijskih delavcev, ki izvajajo triažni test HPV.

Prenovljene programske smernice določajo nabor podatkov, ki jih mora vsebovati izvid. Izvid testa HPV je standardiziran. V skladu z *Metodološkimi navodili za informacijski sistem izvidov triažnih testov HPV* (2011) (12) je izvid triažnega testa HPV lahko pozitiven, negativen ali neuporaben. Pri pozitivnih in negativnih izvidih je priporočena obravnava ženske v skladu s strokovnimi smernicami, pri neuporabnem ginekolog test ponovi. Izvid triažnega testa laboratorij pošlje ginekologu. V skladu z *Metodološkimi navodili za informacijski sistem izvidov triažnih testov HPV* (12) se podatki iz napotnice in izvida v laboratoriju strukturirano vnašajo v lokalni informacijski sistem laboratorijev za diagnostiko okužb s HPV. Podatke oba laboratorija enkrat mesečno posredujeta v Register ZORA z uporabo računalniških programov (z zgoščenkami ali ključki USB). Za vnos standardnega nabora podatkov mora laboratorij imeti ustrezno računalniško opremo in laboratorijski informacijski sistem (LIS) oz. drug informacijski sistem, ki omogoča izmenjavo izvidov in drugih podatkov med laboratorijem, Registrom ZORA in izvajalci programa. Laboratorij je dolžen pošiljati v Register ZORA elektronske podatke v standardiziranem zapisu kot to določajo *Metodološka navodila za informacijski sistem izvidov triažnih testov HPV* (12).

Laboratorij mora zagotoviti hranjenje vzorcev in HPV izvidov v skladu z veljavno zakonodajo. Seznam odvzetih vzorcev za test HPV in izvidi testa HPV se shranjujejo trajno, glede na določila *Enotnega klasifikacijskega načrta* (13). Ostanke denaturiranih vzorcev

BMV (začasni vzorci) zavržemo po avtorizaciji izvida. Ostanke osnovnega vzorca zmrzujemo in hranimo na  $-30^{\circ}\text{C}$  najmanj 15 let (trajni vzorci), glede na določila *Minimalni čas arhiviranja v patologiji, smernice* (2012) (8).

#### Oprema in kadri

Prenovljene programske smernice ZORA določajo tudi opremo in kadre, ki jih laboratorij potrebuje za izvajanje testa HC2, izdajo izvidov in pošiljanje rezultatov testa v Register ZORA. Opremo in aparature mora laboratorij redno vzdrževati v skladu z navodili proizvajalca in skladno s Pravilnikom o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine (6). Imeti mora tudi ustrezno strukturo zaposlenih in določene njihove delovne naloge.

#### Dodatno in redno izobraževanje

Prenovljene programske smernice določajo, da se morajo zdravniki v molekularnem laboratoriju, ki izvaja test HC2, vsaj enkrat letno aktivno udeležiti slovenskega ali mednarodnega strokovnega izobraževanja s področja presejanja s testom HPV. Ostali laboratorijski delavci (analitiki, inženirji laboratorijske biomedicine, laboratorijski tehniki in administrativni tehniki) pa se morajo vsaj enkrat na leto ali dve udeležiti izobraževalnega dne Programa ZORA in vsaj enkrat 4-urnega seminarja, ki ga v okviru Programa ZORA organizirata pooblaščen predstavnik laboratorija za izvajanje testa HPV s predpisano metodo. Na koncu izobraževanja se izvede krajši test preverjanja znanja. Za vsa redna in dodatna izobraževanja morajo zaposleni hraniti dokazila in jih na poziv vodje Programa ZORA po elektronski pošti poslati na sedež Programa ZORA.

#### Zagotavljanje in nadzor kakovosti na področju molekularne diagnostike

Program ZORA nadzoruje kakovost dela laboratorijev, ki izvajata triažni test HPV, s preverjanjem kazalcev kakovosti. Najpomembnejši kazalniki kakovosti se povezani s i.) ponovljivostjo rezultatov meritev v istem in v drugem laboratoriju; ii) primerljivostjo rezultatov med laboratoriji pri enaki indikaciji; iii.) časom do izvida. Zato v Programu ZORA redno spremljamo naslednje kazalnike (Tabela 5) in o tem izdamo poročilo.

**Tabela 5:** Ključni kazalniki na področju molekularne diagnostike.

#	Opis kazalnika
1	Vključenost v shemo za zunanjo kakovost: letno potrdilo o uspešno opravljenem preizkusu.
2	Čas od sprejema do izvida: vsaj 95 % izvidov naj bo izdanih v 10 delovnih dneh.
3	Delež posameznih izvidov testa HPV po indikacijah pri ženskah starih 20–64 let v enem letu naj se ne razlikuje statistično značilno med laboratorijema.
4	Kumulativa CIN2+ po negativnem in pozitivnem triaznem testu HPV pri ženskah starih 20–64 let, ločeno po indikacijah: tveganje za CIN2+ v štirih letih po triaznem testu HPV se med laboratorijema ne razlikuje značilno.

Laboratorij je tudi dolžan sodelovati pri aktivnostih za zagotavljanje in nadzor kakovosti v Programu ZORA, ki so določene v Programskih smernicah ZORA. Pri tem se povezuje z izvajalci in Registrom ZORA. Na povabilo vodje kolposkopskega centra ali multidisciplinarnega konzilija je dolžan sodelovati na konzilijih za ženske, ki imajo neujemajoče klinične, citopatološke, HPV in histopatološke izvide. Sodeluje tudi v rednem nadzoru kakovosti, ki obsega pregled letnih poročil za laboratorije s strani vodje pristojne strokovne skupine Programa ZORA in identifikacijo klinično pomembnih odstopanj ter pregled postopkov pri ženskah, ki so zbolele za RMV. V primeru ugotovljene neskladnosti v kakovosti dela izvajalca ali zaradi nedoseganja standardov kakovosti dela izvajalca Programa ZORA izvede dodatni nadzor kakovosti dela v laboratorijih. Osebe laboratorija je na zahtevo vodje Programa ZORA dolžno sodelovati v nadzoru (kot član komisije ali kot preiskovanec), posredovati Programu ZORA dodatno dokumentacijo in podatke, ki se ne zbirajo rutinsko v RZ (in za katere ima RZ zakonsko podlago), ali vzorce ali ponoviti analize. Prav tako je na zahtevo operativne vodje Registra ZORA osebe dolžno sodelovati pri aktivnostih za zagotavljanje kakovosti podatkov, zbranih v Registru ZORA.

### Histopatologija

Programske smernice Programa ZORA so za opis postopkov na področju histopatologije privzele priporočila, ki so navedena v *Smernicah za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije – cervikalna neoplazija* (14). Povzemajo organizacijo dela v laboratoriju vključno s sprejemom tkivnih vzorcev, makroskopskim pregledom, laboratorijsko obdelavo, svetlobno-mikroskopskim pregledom preparatov in izdelavo standardiziranega izvida.

Glede hranjenja dokumentacije in vzorcev, mora laboratorij upoštevati veljavno zakonodajo. Laboratorijski izvid se hrani, kot ureja Enotni klasifikacijski načrt 2017 (13). Vzorcji se hranijo v skladu s priporočili

*Minimalni čas arhiviranja v patologiji* Združenja za patologijo in sodno medicino SZD (8).

Presejalni pravilnik (1) predvideva, da programske smernice opredelijo tudi strukturo zaposlenih v laboratoriju in njihove delovne naloge; priporočila so primerljiva za vse laboratorijske dejavnosti v Programu ZORA, t.j. citopatologijo, molekularno diagnostiko in histopatologijo.

Prostori in oprema laboratorija morajo zadoščati zahtevam, ki jih določa Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine (6). Poleg tega mora imeti laboratorij ustrezno računalniško opremo in laboratorijski informacijski sistem (LIS) oz. drug informacijski sistem za vnos standardnega nabora podatkov in izmenjavo izvidov in drugih podatkov med laboratorijem, Registrom ZORA in izvajalci programa.

### Zagotavljanje in nadzor kakovosti na področju histopatologije

Programske smernice ponavljajo zahtevo, da je laboratorij dolžan sproti posredovati v Register ZORA kopije vseh histopatoloških izvidov, v katerih je ocena vzorcev materničnega vratu, ne glede na vrsto posega (7).

Posebno poglavje je namenjeno sodelovanju laboratorija pri aktivnostih za zagotavljanje in nadzor kakovosti v Programu ZORA:

- sodelovanje patologa na konzilijih za ženske, ki imajo neujemajoče se klinične, citopatološke, HPV in histopatološke izvide;
- sodelovanje laboratorija v rednem nadzoru kakovosti v okviru Programa ZORA glede na rezultate, predstavljene v letnih poročilih za laboratorije v primeru klinično pomembnih odstopanj in pregled postopkov pri ženskah, ki so zbolele za RMV;
- dodatni nadzor kakovosti dela v laboratorijih ob morebitni ugotovitvi neskladnosti v kakovosti

dela izvajalca ali zaradi nedoseganja standardov kakovosti dela izvajalca;

- osebje laboratorija je na zahtevo vodje Programa ZORA dolžno sodelovati v nadzoru (kot član komisije ali kot preiskovanec), posredovati v Register ZORA dodatno dokumentacijo in podatke, ki se ne zbirajo rutinsko v RZ (in za katere ima RZ zakonsko podlago), ali vzorce ali ponoviti analize. Prav tako je na zahtevo operativne vodje Registra ZORA osebje dolžno sodelovati pri aktivnostih za zagotavljanje kakovosti podatkov zbranih v Registru ZORA.

V okviru **notranjega nadzora kakovosti** mora imeti laboratorij mehanizme za zagotavljanje ustrezne kakovosti obdelave vzorcev na vseh ravneh, da lahko histopatolog postavi zanesljivo diagnozo. Mehanizmi vključujejo standardne operativne postopke (SOP) za vsako stopnjo obdelave vzorca od sprejema (ali zavrnitve), vpisa v LIS, makroskopskega pregleda z vzorčenjem, procesiranja, vklapljanja v parafin, rezanja tkivnih rezin, barvanja, pokrivanja in preverjanja tehnične ustreznosti preparatov pred oddajo patologu. Zagotovljena mora biti sledljivost vseh sodelujočih v procesu, kar omogoča učinkovito ugotavljanje izvora morebitnih napak, kadar je to potrebno. Beležiti je potrebno vse morebitne napake, po potrebi predvideti morebitne korektivne in preventivne ukrepe ter nadzorovati izvedbo predvidenih ukrepov.

Kakovost histopatoloških preparatov preverjamo z uporabo kontrol, dokumentirano jih ocenjuje usposobljeno laboratorijsko osebje, po dogovorjenem standardnem postopku. Kakovost histoloških preparatov kontrolira tudi histopatolog, ki morebitna odstopanja od pričakovanega standarda sporoči v labo-

ratorij. Odstopanja so lahko neujemanje vzorcev, neustrezna kakovost barvanja, težave z orientacijo vzorcev in manjkajoči povrhnji epitelij.

Elementi nadzora strokovne kakovosti obsegajo:

- preverjanje, ali so na histopatološkem izvidu zapisani vsi parametri, ki jih določajo Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije – cervikalna neoplazija;
- preverjanje priporočila, da je v histopatološkem izvidu komentar v primerih, ko v tkivni biopsiji ni predrakavih sprememb, ali pa so nižje stopnje kot v predhodni biopsiji ali v BMV.

Odgovorna oseba za izvajanje notranjega nadzora kakovosti je vodja oddelka (patolog) ali pooblaščen oseba. O vseh postopkih notranjega nadzora se vodi evidenca, ki se na poziv vodje Programa ZORA posreduje Programu ZORA.

**Zunanji nadzor kakovosti** v laboratoriju zajema:

- Laboratoriji sodelujejo v zunanji shemi zagotavljanja tehnične kakovosti (kot sta UK NEQUAS; NORDIQ) vsaj enkrat na tri leta.
- Patolog se udeležuje shem zunanjega zagotavljanja strokovne kakovosti na področju cervikalne patologije, ki jih odobri Program ZORA.
- Potrdila o uspešno opravljeni zunanji presoji se hranijo v laboratoriju, na poziv vodje programa ZORA se po elektronski pošti pošljejo na sedež Programa ZORA.

Na področju histopatologije so najpomembnejši kazalniki kakovosti povezani z:

- oceno tkivnega vzorca;
- časom do izvida.

**Tabela 6:** Ključni kazalniki na področju histopatologije.

#	Opis kazalnika
1	Število vseh histopatoloških izvidov materničnega vratu na patologa na leto – pričakovano vsaj 150.
2a	Delež majhnih biopsij (mali posegi) pri katerih je čas od sprejema do izvida največ 5 delovnih dni – sprejemljivo 95 %, pričakovano 98 %.
2b	Delež večjih biopsij, pri katerih je čas od sprejema izvida največ 5 delovnih dni – sprejemljivo 90 %, pričakovano 95 %.
3	Popolnost izvida: delež histopatoloških izvidov, ki vsebujejo vse podatke standardiziranega izvida – pričakovano 100 %, sprejemljivo 98 %.
4	Vključenost v shemo za zunanjo kakovost – letno potrdilo o uspešno opravljeni shemi.

## Zaključek

Programske smernice ZORA smiselno povezujejo in nadgrajujejo že obstoječa navodila, priporočila in strokovne smernice programa ZORA. Pripravila jih je multidisciplinarna skupina strokovnjakov, ki delujejo v Strokovnem svetu ZORA, v pripravo pa so bili vključeni tudi številni drugi strokovnjaki z različnih strokovnih področij. Smernice so pripravljene v skladu z usmeritvami presejalnega pravilnika in opisujejo tako upravljalvske kot zdravstvene storitve programa ZORA. Njihov namen je transparenten opis vseh pomembnih elementov programa ZORA, ki zagotavljajo njegovo uspešno delovanje in čim boljše ravnovesje med prednostmi in slabostmi programa, tako za ženske kot izvajalce. Smernice bodo revidirane redno, predvidoma na eno ali dve leti, ter ob vsaki večji spremembi v programu.

## Literatura

1. Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka. 2018 in 2019. Uradni list RS, št. 57/18 in 68/19.
2. Council of the European Union. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. OJEU. 2003;878:34–8.
3. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al., ed. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second Edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008.
4. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al., ed. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition Supplements. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2015.
5. Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu. 2001 in 2004. Uradni list RS, št. 68/01 in 128/04.
6. Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine. 2004, 2016, 2019 in 2020. Uradni list RS, št. 64/04, 1/16, 56/19, 131/20 in 152/20 – ZZUOOP.
7. Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ). 2000, 2015, 2018, 2020 in 2021. Uradni list RS, št. 65/00, 47/15, 31/18, 152/20 – ZZUOOP, 175/20 – ZIUOPDVE, 203/20 – ZIUOPDVE in 112/21 – ZNUPZ.
8. Kern I, Strojan Fležar M, Kavalarič R, Repše Fokter A, Balažič J, Frković Grazio S. Minimalni čas arhiviranja v patologiji. RSK za patologijo in sodno medicino; 2012 [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://www.szd.si/wp-content/uploads/2018/06/szd-strokovna-podrocja-arhiviranja.pdf>
9. Primic-Žakelj M, Uršič-Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U, ur. Navodila ginekologom za delo v programu ZORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011 2012 [cited 2022 Jan 19]. Available from: [https://zora.onko-i.si/fileadmin/user\\_upload/dokumenti/strokovna\\_priporocila/2011\\_Navodila\\_za\\_ginekologe\\_web.pdf](https://zora.onko-i.si/fileadmin/user_upload/dokumenti/strokovna_priporocila/2011_Navodila_za_ginekologe_web.pdf)
10. Šegedin B, Merlo S, ur. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu. Ljubljana: Združenje za radioterapijo in onkologijo SZD, Sekcija za internistično onkologijo SZD, Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, Državni program ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana; 2019 [cited 2022 Jan 19]. Available from: [https://zora.onko-i.si/fileadmin/user\\_upload/dokumenti/strokovna\\_priporocila/2019\\_Priporocila\\_RMV\\_web.pdf](https://zora.onko-i.si/fileadmin/user_upload/dokumenti/strokovna_priporocila/2019_Priporocila_RMV_web.pdf)
11. Uršič-Vrščaj M. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011 [cited 2022 Jan 19]. Available from: [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)
12. Florjančič M, Noč G, Primic-Žakelj M, Ivanuš U. Informacijski sistem izvidov triažnih testov HPV, Metodološka navodila. Onkološki inštitut Ljubljana, Program in register ZORA; 2011 [cited 2022 Jan 19]. Available from: [https://zora.onko-i.si/fileadmin/user\\_upload/dokumenti/strokovna\\_priporocila/2011\\_metodoloska\\_HPV.pdf](https://zora.onko-i.si/fileadmin/user_upload/dokumenti/strokovna_priporocila/2011_metodoloska_HPV.pdf)
13. Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije. Enotni klasifikacijski načrt za razvrščanje poslovnih in zdravstvenih dokumentacij z roki hranjenja za zavode s področja zdravstva. Republika Slovenija: Ministrstvo za zdravje; 2017 [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/JZZ/Poslovanje-JZZ/a4d1a9272c/Enotni-klasifikacijski-nacrt-za-zavode-s-podrocja-zdravstva.pdf>
14. Kern I, Strojan Fležar M, Kavalarič R, Repše Fokter A, Balažič J, Frković Grazio S. Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije – cervikalna neoplazija. RSK za patologijo in sodno medicino; 2014 [cited 2022 Jan 19]. Available from: <https://www.szd.si/wp-content/uploads/2018/06/szd-strokovna-podrocja-izvidi-ginekoloske-patologije-cervikalna-neoplazija.pdf>

## Strokovne smernice in rezultati Programa Svit

Dominika Novak Mlakar, Tatjana Kofol Bric, Irena Debeljak

Center za zgodnje odkrivanje raka, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, Ljubljana

### Povzetek

V skladu s priporočili Sveta EU in Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v presejanju za odkrivanje raka debelega črevesa in danke je bil v Sloveniji vzpostavljen Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka debelega črevesa in danke – Program Svit. V polnem obsegu je program začel delovati leta 2009. Slovenske smernice zagotavljanja kakovosti presejanja raka debelega črevesa in danke, objavljene leta 2016, povzemajo ključna področja in elemente Evropskih smernic in jih vgrajujejo v algoritme in postopke vabljenja, presejanja, diagnostike in zdravljenja, spremljanja in evalvacije, usposabljanja in izobraževanja strokovnjakov na področju presejanja in obravnave raka debelega črevesa in danke ter v značilnosti komuniciranja v Programu Svit. Po podatkih Registra raka RS se incidenca raka debelega črevesa in danke v Sloveniji manjša od leta 2011 naprej, k čemur pomembno doprinese Program Svit, kjer se pri osebah, ki opravijo kolonoskopijo, sistematično odstranjuje predrakave spremembe, s čimer se preprečuje razvoj maligne bolezni. Pred uvedbo organiziranega presejalnega programa je bil rak debelega črevesa in danke drugi najpogostejši novoodkriti rak pri obeh spolih skupaj. Zaradi Programa Svit je rak debelega črevesa in danke do leta 2018 zdrsnil na peto mesto po pogostosti med novoodkritimi raki.

**Ključne besede:** presejanje, rak debelega črevesa in danke, kazalniki, kakovost, smernice

### Vzpostavitev presejalnega programa in priprava strokovnih smernic Programa Svit

Po podatkih Registra raka RS se je incidenca raka debelega črevesa in danke v Sloveniji povečevala od leta 1961, od vzpostavitve sistematičnega spremljanja. Največ primerov bolezni je bilo odkritih v napredovali obliki. V obdobju 2005–2009 je bilo v lokalno omejeni obliki odkritih le 12,3 % raka debelega črevesa in le 14,9 % raka danke. Posledice so se kazale kot visoka stopnja umrljivosti, slaba kakovost življenja bolnikov in visoki stroški zdravljenja. Po podatkih Registra raka RS je bilo pred uvedbo organiziranega presejalnega programa v letu 2007 na novo odkritih 1421 primerov bolezni, kar je rak debelega črevesa in danke v Sloveniji uvrščalo med resne javnozdravstvene probleme.

V skladu s priporočili Sveta EU in Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v presejanju za odkrivanje raka debelega črevesa in danke je bil v Sloveniji vzpostavljen Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka debelega črevesa in danke, Program Svit (1, 2). Predstavniki medicinskih strok, Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije in Ministrstva za zdravje RS so konec leta 2006 soglasno podprli predlog presejalnega programa na Zdravstvenem svetu, ki je najvišji

strokovno usklajevalni in posvetovalni organ ministra za zdravje na področju zdravstvene dejavnosti, zdravstvenega varstva in zdravstvenega zavarovanja. Program je po pilotni raziskavi v letu 2008 na državni ravni začel leta 2009. Program presejanja raka debelega črevesa in danke temelji na organiziranem populacijskem presejanju, zgodnjem odkrivanju ter obravnavi predrakavih sprememb in raka debelega črevesa in danke. Organizirano populacijsko presejanje je ključni element preventive tega raka, ki je strokovno utemeljeno, ima pozitivno stroškovno učinkovitost in temelji na primerih dobre prakse (2). Kot presejalni test v presejalnem programu je strokovna javnost priporočila test na prikrito krvavitev v blatu (2).

V Sloveniji smo se v času razvoja in uvajanja organiziranega presejanja odločili za uporabo imunokemičnega presejalnega testa na prikrito krvavitev v blatu. Preiskava je specifična za prikrito krvavitev v predelu debelega črevesa in danke ter od udeleženca presejanja ne zahteva dodatnih priprav v smislu diete ali prilagajanja zdravil.

Pri načrtovanju in razvoju Programa Svit smo upoštevali izkušnje in najboljše prakse na področju presejanja za rak debelega črevesa in danke v svetu, Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju

za odkrivanje raka debelega črevesa in danke ter potrebe in danosti slovenskega okolja (2,3). Med najpomembnejše takratne izzive so sodila vprašanja ali in kako bomo dosegli čim več ciljne populacije, ali imamo dovolj zmogljivosti za izvajanje kolonoskopij, histopatoloških preiskav in nadaljnje zdravljenje odkritih rakov, ter predvsem vprašanje, ali bodo koristi programa upravičile vložena sredstva in delo.

Pred uvedbo presejalnega programa smo preverili razpoložljive zmogljivosti za kolonoskopske in histopatološke preiskave ter gradili vse postopke v presejalnem programu na zagotavljanju standardov kakovosti. Pri načrtovanju postopkov programa smo postavili v središče uporabnika programa. Upoštevali smo njegove potrebe in morebitne ovire ter vse potrebne korake uporabnika v presejalnem programu podprli in olajšali z različnimi rešitvami. Za podporo uporabnikom Programa Svit smo vzpostavili klicni center, organizirali vabljenje ciljne populacije in opomnike za tiste, ki se na vabilo niso odzvali, vpeljali smo obveščanje družinskih zdravnikov o rezultatih presejalnega testa za njihove opredeljene paciente. Za ranljive osebe in osebe, ki se ne odzivajo, smo omogočili obisk patronažne diplomirane medicinske sestre na domu in njeno pomoč pri postopkih v Programu Svit. Uvedli smo enotno zdravilo za čiščenje črevesa, omogočili posvet o kolonoskopiji pri družinskem zdravniku, navodila za čiščenje črevesa smo prilagodili sladkornim bolnikom. Kolonoskopije v Programu Svit so bile organizirane centralno iz klicnega centra, pacient je lahko izbral mesto in izvajalca preiskave, zagotovljeni so bili kratki časovni roki izvedbe in obveščanja o izidih preiskav Programa Svit. Zagotovili smo podporo pri odstranjevanju ovir uporabnikom presejalnega programa iz klicnega centra Programa Svit, pri družinskem zdravniku in na Svitovih kontaktnih točkah v zdravstvenih domovih ter ciljano podporo gluhim in naglušnim, slepim in slabovidnim, tuje govorečim uporabnikom ter gibalno oviranim osebam (4–6).

Vzpostavljena je bila mreža nevladnih organizacij, zagovornikov, podpornikov in ambasadov Programu Svit, ki s svojim delovanjem še vedno razbijajo tabuje na področju raka debelega črevesa in danke in »sveta tam znotraj«, krepijo zaupanje v program ter pomagajo pri odstranjevanju ovir, dejanskih ali »navideznih« ter so dragocen in nepogrešljiv sestavni del Programa Svit (4–6).

Program Svit je pri razvoju, vzpostavljanju in implementaciji presejanja združil strokovne kapacitete različnih specialnosti. Zavezano in strokovno sodelovanje vseh vključenih strokovnjakov, predano sodelovanje nevladnih organizacij, podpornikov in ambasadov Programu Svit je omogočilo, da je presejalni

program kakovosten, uspešen, zaupanja vreden in prijazen državni preventivni program (4, 7, 8).

Pomemben del vsakega organiziranega presejalnega programa so enotni postopki ter zagotavljanje in nadzor kakovosti, ne le pri presejalnem pregledu, temveč tudi pri nadaljnji diagnostiki in zdravljenju v programu odkritih predrakavih sprememb ter raka debelega črevesa in danke (4). Pri vodenju in izvajanju Programa Svit sledimo Evropskim smernicam za zagotavljanje kakovosti v presejanju za odkrivanje raka debelega črevesa in danke (2). Kakovost se v Programu Svit zagotavlja s standardiziranimi obrazci, enotnimi navodili za pripravo na kolonoskopijo, enotnimi smernicami za izvajanje, beleženje in spremljanje presejalnih kolonoskopij in histopatoloških izvidov. Uvedli smo redni strokovni nadzor v kolonoskopskih in histopatoloških centrih, spremljanje in evalvacijo vseh postopkov v obravnavi pacientov, ki so sodelovali v programu presejanja ter so zboleli za rakom debelega črevesa in danke. Za spremljanje je bilo treba postaviti centralni informacijski sistem in zagotoviti zakonsko podlago za delovanje programa ter uvesti strokovna izobraževanja izvajalcev (4, 9, 10).

Le z rednim spremljanjem in nadzorom kakovosti presejalnega programa je mogoče ciljni populaciji zagotoviti kakovostno zdravstveno oskrbo. Če program ni kakovosten, lahko tveganja zaradi prekomerne diagnostike in zdravljenja nenevarnih sprememb ali nezadostne prepoznavne ter ukrepanja pri spregledanih patoloških spremembah prevladajo nad koristmi programa (2). Učinkovitost programa spremljamo z dolgoročnimi kazalniki bremena bolezni (incidenca in umrljivost) in dodatnimi procesnimi kazalniki. Spremljanje procesnih kazalnikov omogoča centralni informacijski sistem Programa Svit, medtem ko kazalnike bremena bolezni spremlja Register raka RS (4, 11).

Slovenske smernice zagotavljanja kakovosti presejanja raka debelega črevesa in danke, objavljene leta 2016, povzemajo ključna področja in ključne elemente Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za odkrivanje raka debelega črevesa in danke. Vgrajeni so v vse algoritme in postopke vabljenja, presejanja, diagnostike in zdravljenja, spremljanja in evalvacije, usposabljanja in izobraževanja strokovnjakov na področju presejanja in obravnave raka debelega črevesa in danke in v značilnosti komuniciranja v slovenskem presejalnem Programu Svit (2, 4).

Ciljna populacija presejalnega programa je 600.000 oseb, starih 50–74 let, ki so na presejanje vabljeni vsaki dve leti. Iz centralne enote Programa Svit posamezniki na dom prejmejo vabilo, ki vključuje Izjavo o



prostovoljnem sodelovanju v Programu Svit. Če se oseba odloči za sodelovanje in nima izključitvenih kriterijev, po pošti prejme komplet testerjev za odvzem vzorcev blata. S sodelovanjem v Programu Svit udeleženci nimajo dodatnih stroškov, saj vse poravnava Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije v okviru obveznega zdravstvenega zavarovanja (4).

### Strokovne smernice

V strokovnih smernicah Programa Svit so zajete vse faze postopkov delovanja presejalnega programa, od načrtovanja in vodenja do nadzora kakovosti in promocije programa (4).

Strokovne smernice opredeljujejo način organizacije in usmeritve delovanja populacijskega presejalnega programa v okviru obstoječega zdravstvenega sistema in prednosti organiziranega pristopa k presejanju. Opisana je presejalna metoda z imunokemičnim testom za ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu in njene prednosti pred ostalimi presejalnimi metodami. Predstavljeni so algoritmi gibanja osebe skozi postopke vabljenja, izidi presejanja, napotovanje na kolonoskopijo v primeru pozitivnega izida presejanja in napotki za zdravljenje odkrite patologije. Smernice opredeljujejo profesionalne zahteve in usmeritve za usposabljanje vseh, ki sodelujejo pri izvajanju postopkov presejalnega programa. Opisani so kazalniki kakovosti programa, kot tudi specifični kazalniki za spremljanje kakovosti na področju gastroenterologije in histopatologije. Pri kazalnikih kakovosti so opredeljeni sprejemljivi in zaželeni standardi. Za zagotavljanje kakovosti endoskopije smernice natančno predpisujejo način obravnave pacientov v postopku kolonoskopije v skladu s strokovnimi doktrinami in endoskopskimi tehnikami. Opredeljene so nadaljnje kolonoskopske kontrole po odstranitvi adenomov ali druge patologije ter obravnava na Multidisciplinarnem konziliju Programa Svit. Natančno je opredeljeno izvajanje histopatološke dejavnosti kot pomemben del nadaljnje obravnave pacienta. Pomembno poglavje v smernicah predstavlja komuniciranje, ki je opredeljeno s širšo strategijo komuniciranja s ciljno in splošno javnostjo in elementi temeljnih načel komuniciranja. Ker je za uspešno delovanje programa pomembna odzivnost ciljne javnosti programa, smernice opredeljujejo tudi načine promocije programa (4).

Zaradi napredka na strokovnem področju v času delovanja Programa Svit, številnih lastnih spoznanj in neprestanega nadzora kakovosti na pobudo članov Strokovnega sveta Programa Svit pripravljamo prenovljene strokovne smernice, s čimer bo izboljšana kakovost in varnost programa.

Prenovljene smernice bodo vključevale nova dognanja pri obravnavi bolnikov, ki uporabljajo antiagregacijsko ali antikoagulacijsko zdravljenje pred in po kolonoskopiji, z željo po bolj varni obravnavi pacienta. Ker je za kakovostno obravnavo vabljenih v program pomembno dobro in usklajeno sodelovanje vseh strokovnjakov, bomo v prenovljenih smernicah pregledali obstoječe kazalnike kakovosti in jih po potrebi dopolnili z novimi ter prilagodili standarde. V prenovljene smernice bo umeščeno poglavje o obravnavi pacienta v ambulantah družinske medicine s poudarkom na vlogi družinskega zdravnika in njegovih sodelavcev na primarni zdravstveni ravni pri obravnavi ne-odzivnikov v presejalnem programu. Izbrani osebni zdravniki trikrat letno prejmejo seznam opredeljenih pacientov, ki se na vabilo programa niso odzvali ali niso vrnilo vzorcev blata. Zdravniki lahko na podlagi seznamov ne-odzivnikov ponovno povabijo v program. Zdravniki družinske medicine so tisti, ki jim pacienti zaupajo, zato lahko s spodbudo, podporo pri premagovanju ovir in z opolnomočenjem pacientov pripomorejo k odločitvi posameznika za presejanje. Z algoritmom, ki bo vključen v prenovljene smernice, želimo poenotiti pristop družinskih zdravnikov in njihovih sodelavcev do ne-odzivnikov v Program Svit.

### Spremljanje kakovosti

Za zagotavljanje kakovosti izvajanja presejalnega programa sledimo kazalnikom kakovosti, ki jih opredeljujemo v skupine: strukturni kazalniki, logistično organizacijski kazalniki, kazalniki klinično-diagnostičnega procesa, kazalniki zgodnjega vpliva in kazalniki kakovosti kolonoskopistov (4). Procesi, ki se izvajajo v centralni enoti Programa Svit, umeščeni v Center za zgodnje odkrivanje raka na NIJZ, so popisani v navodilih za delo in v priročniku laboratorija Svit. Navodila za delo in priročnik letno posodabljam. Podatki, ki nastajajo in se obdelujejo med procesi v presejalnem programu, se zbirajo v centralnem informacijskem sistemu Programa Svit.

Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka opredeljuje, da nad strokovnimi odločitvami v programu bdijo člani Strokovnega sveta Programa Svit (9). Njihova naloga je med drugim tudi oblikovanje standardov kakovosti in mehanizmov za njihov nadzor, kar vključuje presojo izpolnjevanja meril za vključitev kolonoskopistov in patologov med izvajalce presejalnega programa.

V izvajanje presejalnih kolonoskopij v Programu Svit se lahko vključijo le kolonoskopisti, ki dosegajo visoke standarde kakovosti, opravijo vsaj 200 totalnih kolonoskopij in vsaj 50 polipektomij letno. Zahteva

se najmanj tretja stopnja endoskopskega znanja, kar pomeni izvajanje terapevtskih kolonoskopij in endoskopske mukozne resekcije polipov z velikostjo  $\geq 20$  mm. Kolonoskopist pred začetkom sodelovanja v presejalnem programu pri nadzornem gastroenterologu Programa Svit izkaže poznavanje Programa Svit in osvojene veščine uporabe aplikacij informacijskega sistema presejalnega programa za vnos zahtevanih podatkov o izvedeni preiskavi. Na 1–2 leti nadzorni gastroenterologi Programa Svit obiščejo kolonoskopske centre, v katerih se izvajajo Svit kolonoskopije, z namenom preverjanja izvajanja kolonoskopske dejavnosti ustanov, izidov opravljenih preiskav ter spremljanja kazalnikov kakovosti posameznih kolonoskopistov. Po izvedenem pregledu nadzorni gastroenterologi izdajo poročilo s priporočenimi izboljšavami. V Programu Svit sodeluje 24 kolonoskopskih centrov in 62 kolonoskopistov.

Za vključitev in sodelovanje v presejalnem programu morajo tako patologi kot histopatološke ustanove zadostiti predpisanim kazalnikom kakovosti, ki so objavljeni na spletni strani presejalnega programa. Patologi, ki sodelujejo v Programu Svit, imajo veliko izkušenj v diagnostiki raka in predrakavih sprememb debelega črevesa in danke in morajo pri svojem delu upoštevati najnovejše evropske in slovenske strokovne smernice. Predpisan standard za sodelovanje patologa v Programu Svit je  $\geq 300$  histopatoloških preiskav, ki jih presejalni patolog letno opravi za potrebe Programa Svit. Zahtevane podatke se ob ključku histopatološke analize biološkega tkiva odvzetega med Svit-kolonoskopijo vnese v centralni informacijski sistem presejalnega programa. Z analizo podatkov, ki so zbrani v informacijskem sistemu presejalnega programa in podatki pridobljenimi z letnim poročanjem histopatoloških centrov, spremljamo kazalnike kakovosti. Nadzorna patologinja v letnem poročilu predlaga ukrepe in priporočila za izboljšavo procesov in strokovnosti dela. V Programu Svit sodelujejo 4 histopatološki centri in 15 patologov.

Izvajalci, vključeni v Program Svit, se morajo neprestano izpopolnjevati s področja svoje specialnosti in slediti novim strokovnim dognanjem, kar opredeljujejo tudi smernice presejalnega programa. Izvajalci, ki ne dosegajo zastavljenih meril kakovosti, morajo slediti priporočilom in ukrepom nadzornikov. Ti lahko ukrepajo z opominom, priporočilom za dodatno strokovno izpopolnjevanje ali izključitvijo izvajalca iz programa.

V zasledovanju cilja po visoki odzivnosti udeležencev v program, spremljamo zadovoljstvo uporabnikov s storitvami programa s pomočjo anonimnih vprašalnikov, ki jih po pošti prejmejo vsi, ki opravijo Svit-kolonoskopijo. V vprašalniku spremljamo razumljivost

navodil, izvajanje pojasnilne dolžnosti zdravnika, zadovoljstvo z osebnim odnosom in oceno dela kolonoskopista in ostalih zdravstvenih delavcev, stopnjo bolečine in izkušnjo s kolonoskopijo, pripravljenost na ponovitev preiskave ter zadovoljstvo s podporo klicnega centra in s spletno stranjo Programa Svit. Z analizo na ta način pridobljenih informacij spremljamo delovanje programa in storitev ter načrtujemo ukrepe za izboljšavo. S spremljanjem ocene stopnje bolečine med kolonoskopijo smo ugotovili, da se ocena intenzivnosti bolečine med preiskavo z leti zmanjšuje, kar smo pripisali večji izkušenosti endoskopistov in napredku na področju kolonoskopskih tehnik. Kljub izboljševanju izkušnje s kolonoskopijo je še vedno 15 % oseb navajalo prisotnost zelo močne do skoraj neznosne bolečine med preiskavo. V želji, da čim večjemu številu uporabnikov omogočimo boljše izkušnjo v programu, smo v letu 2018 za Splošni dogovor pripravili predlog financiranja dodatne storitve sedacije. Od leta 2019 je v Programu Svit za osebe s predhodno izkušnjo boleče kolonoskopije in za osebe z medicinsko indikacijo na voljo tudi kolonoskopija v globoki sedaciji.

Za podporo uporabnikom pri vključevanju v presejalni program deluje klicni center Svit, kjer so na voljo svetovalci za morebitna vprašanja ter naročanje na kolonoskopijo. Zadovoljstvo uporabnikov z delom klicnega centra navaja 98 % uporabnikov, odstotek zadovoljstva ostaja konstanten skozi leta. Če bi zaznali upad zadovoljstva s storitvami klicnega centra programa, smo predvideli ukrepe za izboljšavo.

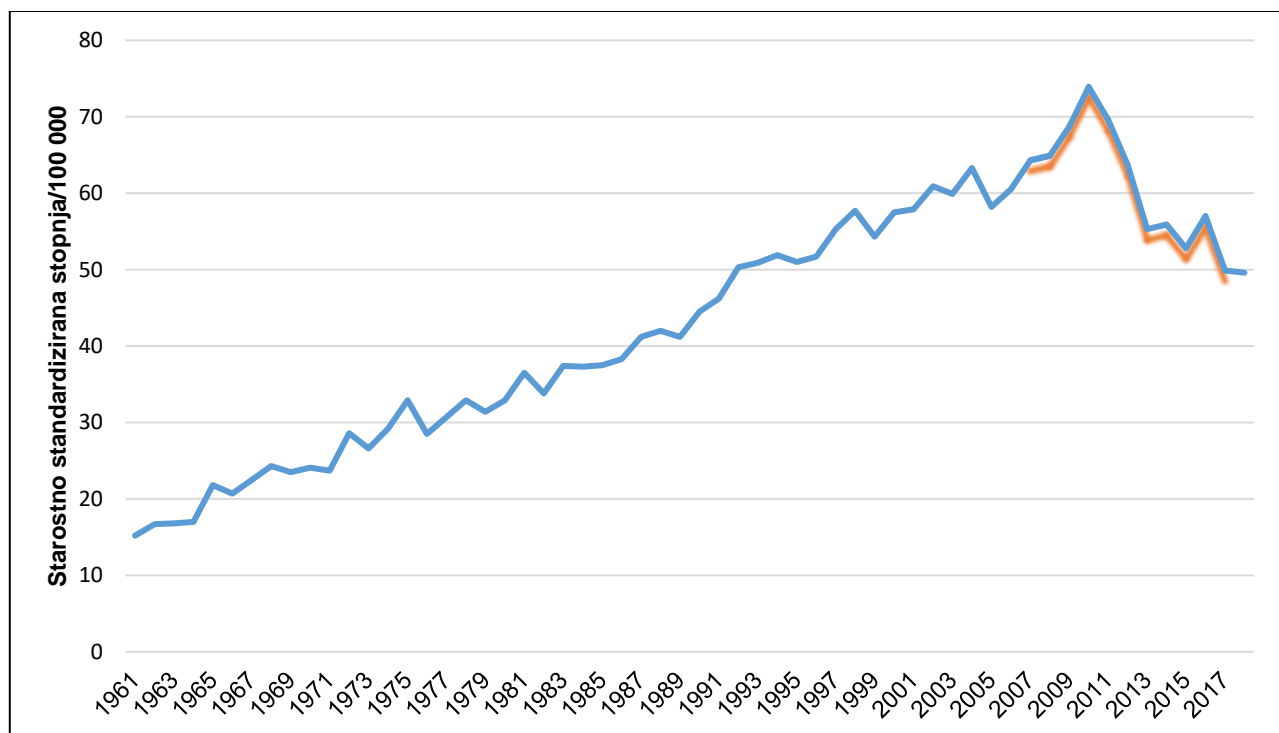
### Dosežki Programa Svit

Program Svit se na državni ravni izvaja od leta 2009 (4, 7, 8). V obdobju od 2009 do 2020 se je odzivnost na vabila dvignila iz 36,03 % na 64,37 % in presejalnost ciljne populacije iz 26,68 % na 60,02 %. Odzivnost v program je živ in dinamičen proces, ki se s časom spreminja. K izboljšanju vključevanja v presejalni program in prepoznavnost programa v veliki meri prispevajo premišljena promocija in komunikacijski pristopi programa. Delež pozitivnih testov ostaja skozi čas približno enak, okoli 6 %, razen v 4. presejalnem krogu, ko se je dvignil na 6,8 % zaradi dviga starostne meje ciljne populacije do vključno 74 let. Program dosega visoko udeležbo na kolonoskopiji po pozitivnem presejalnem testu in sicer 93 % (Tabela 1). V Programu Svit je bilo od začetka delovanja izvedenih preko 105.000 kolonoskopij. Odkritih je bilo preko 3.300 rakov debelega črevesa in danke in več kot 26.000 oseb je imelo napredovali adenom, ki predstavlja predrakavo spremembo. Po podatkih Registra raka RS se incidenca raka debelega črevesa in

**Tabela 1:** Ključni kazalniki v prvih petih presejalnih krogih Programa Svit.

Ključni kazalniki po 2-letnih presejalnih krogih	Prvi	Drugi	Tretji	Četrti	Peti
Ciljna populacija – vabljeni	536.709	502.488	501.391	607.123	611.764
Pokritost ciljne populacije z vabili	99,3 %	99,6 %	99,6 %	99,6 %	99,6 %
Odzivnost na vabila – vrnjena izjava o sodelovanju	56,9 %	57,8 %	59,9 %	62,2 %	64,0 %
Pacienti neustrezni za presejanje (samoporočanje in v programu odkrita patologija kolorektuma)	12,5 %	7,7 %	5,5 %	6,2 %	6,1 %
Presejanost - vrnjeni vzorci blata	49,9 %	52,8 %	55,7 %	58,0 %	59,7 %
Pozitivni FIT test med testiranimi	6,2 %	6,0 %	6,0 %	6,8 %	6,1 %
Delež oseb, ki opravijo kolonoskopijo po pozitivnem FIT*	90,9 %	92,2 %	93,1 %	92,6 %	93,6 %

\*imunokemični test na prikrito krvavitev v blatu



**Slika 1.** Starostno standardizirana stopnja incidence raka debelega črevesa in danke v obdobju 1962–2018. Dvojna krivulja predstavlja delovanje Programa Svit.

danke v Sloveniji manjša od leta 2011 naprej, k čemur pomembno doprinese Program Svit. Kolonoskopisti osebam, pri katerih opravijo kolonoskopijo, sistematično odstranijo predrakave spremembe, s čimer se preprečuje razvoj maligne bolezni (Slika 1) (12). Pred uvedbo organiziranega presejalnega programa, leta 2009, je bil rak debelega črevesa in danke drugi najpogostejši novoodkriti rak pri obeh spolih skupaj. Zaradi Programa Svit je rak debelega črevesa in danke do leta 2018 zdrsnil na peto mesto po po-

gostosti med novoodkritimi raki (11). Zaradi presejalnega programa se je zgodil tudi pomemben premik rakov k nižjim stadijem, saj je več bolezni odkritih v zgodnejši obliki. V Programu Svit je 60 % rakov odkritih v stadiju I ali II, ko dodatnega onkološkega zdravljenja bolniki ne potrebujejo. Po podatkih Registra raka RS se je čisto petletno preživetje bolnikov z rakom debelega črevesa in danke, starih 50–74 let, v obdobju 2012–2016 povečalo na 68 % in je večje kot čisto preživetje bolnikov, mlajših od 50 let (13).

## Zaključki

Po Priporočilu Evropskega Sveta o presejanju za raka iz leta 2003 so se evropski strokovnjaki povezali pri pripravi enotnih smernic za kakovostno presejanje in zgodnje odkrivanje raka debelega črevesa in danke. Pri tem so sodelovali tudi slovenski strokovnjaki. Že v času nastajanja Evropskih smernic, ki so izšle leta 2010, smo v Sloveniji na podlagi usklajenih priporočil oblikovali predlog presejalnega programa, ki tudi po 12 letih izpolnjuje in presega postavljena merila kakovosti.

V slovenskih smernicah za zagotavljanje kakovosti presejanja raka debelega črevesa in danke, objavljenih leta 2016, smo se zgledovali po evropskih smernicah, jim dodali nova spoznanja in upoštevali lastne izkušnje, ki smo jih že pridobili v letih uspešnega izvajanja programa. V smernicah smo zajeli vse faze programa: načrtovanje, standarde kakovosti in izvajanja posameznih faz programa, pa tudi promocijo in načine zagotavljanja odzivnosti vabljenе populacije. Pri načrtovanju, vodenju in nadzoru izvajanja presejalnega programa je treba upoštevati vsa nova strokovna dognanja, zato smernice posodabljam o in skrbimo za stalno izobraževanje in izpopolnjevanje vseh, ki jih morajo upoštevati pri svojem delu.

## Literatura

1. Proposal for a Council Recommendation on Cancer Screening. Commission of the European Communities. 2003/0093(CNS); 2003 [cited 2021 Oct 5]. Available from: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_determinants/genetics/documents/com\\_2003\\_0230\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/com_2003_0230_en.pdf).
2. Segnan N, Patnick J, von Karsa L, eds. European Guidelines for Quality Assurance in Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. First Edition. European Commission. Luxembourg, Publications Office of the European Union; 2010 [cited 2021 Oct 5]. Available from: <http://www.stopdarmkanker.be/BOEKJE/boekEU.pdf>.
3. Maučec Zakotnik J, Birkner B, Bračko M, Classen M, Jelenc F, Lambert R, et al. Svit - državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki: zbornik prve javne predstavitve politični in strokovni javnosti, medijem in nevladnim organizacijam; 2007 Sept 6; Ljubljana, Slovenija. V Ljubljani: Zdravstveni dom, Enota preventive CINDI; 2009.
4. Tepeš B, Kasesnik K, Novak Mlakar D, ur. Smernice Programa Svit: slovenske smernice zagotavljanja kakovosti presejanja raka debelega črevesa in danke. Prva izdaja. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2016.
5. Bauman J, Fistrič Š, Giuliatti T, Jelenc A. Ne slišim vas! Kako ravnati v stikih z osebami z okvarami sluha: Priročnik za zdravstvene delavce. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2018.
6. Keršič Svetel M. Strategija komuniciranja z javnostmi 2008–2010. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2012.
7. Spletna stran Državnega programa presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka debelega črevesa in danke – Program Svit. Letna poročila Programa Svit 2009–2020. Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2021 [cited 2021 Oct 5]. Available from: <https://www.program-svit.si/zaporabnike/o-nas/porocila-o-izvajanju-programa/>.
8. Program Svit – 10 let presejanja raka debelega črevesa in danke v Sloveniji. Zbornik ob 10. obletnici delovanja Programa Svit. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019.
9. Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka. Uradni list RS, št. 57/18, 68/19.
10. Zakon o spremembah in dopolnitvah zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (zppz-b). Priloga NIJZ 26.2. Uradni list RS, št. 1410/18.
11. Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2021.
12. Zadnik V, Žagar T. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana [cited 2021 Oct 8]. Available from: <http://www.slora.si/>
13. Zadnik V, Žagar T, Tomšič S, Lokar K, Duratović Konjević A, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1997–2016 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2020.

## Programske smernice DORA

Mateja Kurir Borovčič, Katja Jarm, Kristijana Hertl, Veronika Kutnar

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

### Povzetek

Državni presejalni program za raka dojk DORA je centraliziran presejalni program za zgodnje odkrivanje raka dojk; na presejalno mamografijo so vabljeni ženske med 50. in 69. letom starosti. Implementacija programa DORA je potekala v skladu z Evropskimi smernicami od leta 2008 in se postopno širila po državi do konca leta 2017, ko je program postal dostopen vsem ustreznim ženskam. Letno je v program povabljenih okoli 140.000 žensk in slikanih okoli 100.000. Vsi presejalni centri in sodelavci programa DORA delujejo po enotnih Programskih smernicah programa DORA. Namen Programskih smernic je celovito opredeliti upravljavske in zdravstvene storitve, ki jih izvaja presejalni program. Pripravila jih je multidisciplinarna skupina strokovnjakov v skladu s Pravilnikom o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka. Programske smernice opredeljujejo presejalno politiko programa DORA, postopek obravnave žensk ter organizacijo in dejavnosti programa DORA. Dejavnosti programa DORA se delijo na upravljavske, zdravstvene in druge storitve. Sestavni del Programskih smernic so Standardni operativni postopki delovanja programa DORA, ki podrobneje določajo upravljavske in zdravstvene storitve ter Protokoli in priloge. Pomembni del Programskih smernic so protokoli in kazalniki za zagotavljanje ter nadziranje kakovosti. Upravljalna enota programa DORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana na osnovi opredeljenih postopkov in kazalnikov kakovosti v Programskih smernicah izvaja strokovni nadzor kakovosti dela presejalnih centrov, kakovosti dela osebja, kakovosti tehnične opreme in spremlja dogovorjene kazalnike kakovosti programa. Spremembe dokumenta sprejema Strokovni svet programa DORA in o tem seznanja Usmerjevalni odbor presejalnih programov.

**Ključne besede:** DORA; programske smernice; strokovni nadzor; rak dojk

### Uvod

#### Program DORA

Državni presejalni program za raka dojk DORA (v nadaljevanju: program DORA) je centralno voden presejalni program za zgodnje odkrivanje raka dojk, kamor so na mamografijo vabljeni ženske med 50. in 69. letom starosti. Nosilec in upravljalca programa DORA je Onkološki inštitut Ljubljana (v nadaljevanju: OI Ljubljana), zdravstvene storitve dodatne diagnostike izvajata presejalno-diagnostična centra na OI Ljubljana in v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor, slikanje žensk poteka v presejalnih centrih v 16 javnih zdravstvenih zavodih (zdravstveni domovi, bolnišnice). Cilj programa DORA je zmanjšati umrljivost zaradi raka dojk med ciljno populacijo za 25–30 %.

Program DORA deluje od leta 2008 v skladu z Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti preseja-

nja in diagnostike raka dojk (v nadaljevanju: Evropske smernice) (1). Upravljanje in izvajanje zdravstvenih storitev programa DORA od leta 2019 opredeljujejo Programske smernice programa DORA (v nadaljevanju: Programske smernice DORA) (2).

#### Evropske smernice kakovosti in zagon ter implementacija presejanja za raka dojk

Junija 2003 je Evropski parlament priporočil državam članicam, da do leta 2008 vzpostavijo program, ki bo za 25 % zmanjšal umrljivost za rakom dojk v ciljni populaciji (3). Kot strokovna podlaga za izvajanje presejalnih programov so bile pripravljene Evropske smernice, ki na osnovi znanstvenih raziskav in kliničnih dosegov določajo kazalnike kakovosti po posameznih segmentih izvajanja zdravstvene storitve presejanja za raka dojk (1). Evropske smernice so tako opredelile ključno izhodišče kakovostnega presejalnega programa: vrednosti in načine spremljanja kazalnikov kakovosti izvajanja (sprotne vrednotenje programa) in učinkovitosti programa (dolgoročno spremljanje

ciljne populacije), ki se redno merijo tudi v programu DORA.

Implementacija programa DORA se je začela leta 2008 in postopno širila po državi, od leta 2017 je program dostopen vsem ustreznim ženskam. Letno je povabljenih okoli 140.000 žensk in slikanih okoli 100.000. Udeležba žensk med leti 2008–2020 je bila 74 %. Del presejalnega postopka je tudi nadaljnja obravnava žensk, pri katerih odkrijejo sumljive spremembe na dojkah. Od 2008 do 2020 so ob 582.045 izvedenih presejalnih mamografijah odkrili raka dojke pri 3.640 ženskah, 70 % v omejenem stadiju bolezni, ko je 5-letno preživetje skoraj 100 %. Rezultati programa DORA med leti 2008 in 2020 na področju slikanja, udeležbe v programu in odkrivanja raka dojke so prikazani na sliki 1 (4–7).

V mrežo presejalnih centrov programa DORA je vključenih 16 javnih zdravstvenih zavodov, presejalne mamografije potekajo na 22 mamografih, vsi izvajalci delujejo po Programskih smernicah DORA. Program DORA odlikujejo centralizirano upravljanje, nadzor kakovosti opreme in dela osebja, presejalni register, posebej usposobljeno osebje, enotna računalniška aplikacija in ustrezna komunikacija s ciljno populacijo. Program DORA je danes evropski primer dobre prakse organizacije presejalnega programa za raka dojke, ki s 74-odstotno udeležbo žensk in doseganjem ostalih kazalnikov kakovosti evropskih smernic napoveduje dolgoročno zmanjševanje umrljivosti za rakom dojke v Sloveniji.

### **Vsebina programskih smernic**

#### **Namen in proces priprave Programskih smernic DORA**

V Republiki Sloveniji namen, organizacijo in delovanje programa DORA določa Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka (8) (v nadaljevanju: pravilnik), ki te vsebine opredeljuje tudi za državna presejalna programa Svit in ZORA. Pravilnik določa tudi organizacijo presejalnega programa, upravljavske in zdravstvene storitve programov ter nalaga nosilcu programa pripravo programskih smernic. Namen Programskih smernic DORA je celovito opredeliti upravljavske in zdravstvene storitve, ki jih izvaja ta presejalni program.

Programske smernice DORA so pripravljali vodja programa DORA z ekipo sodelavcev na OI Ljubljana med leti 2018 in 2019. Multidisciplinarni tim strokovnja-

kov je v dvoletnem procesu dopolnil obstoječe strokovne smernice, ki so bile pod nazivom Standardni operativni postopki programa DORA (SOP) pripravljene večinoma na osnovi tujih praks. Pripravili so nov in razširjen dokument Programskih smernic DORA, ki jih je obravnaval in potrdil Strokovni svet programa DORA novembra leta 2019 ter nato predložil v seznanitev Usmerjevalnemu odboru presejalnih programov jeseni 2019. Izvajalci programa DORA, tj. presejalno-diagnostični (PDC) in presejalni centri (PC), so se s podpisom pogodbe z OI Ljubljana leta 2020 zavezali, da bodo pri svojem delu upoštevali Programske smernice DORA. Zahteva za upoštevanje smernic je navedena tudi v Splošnem dogovoru.

### **Vsebina Programskih smernic programa DORA**

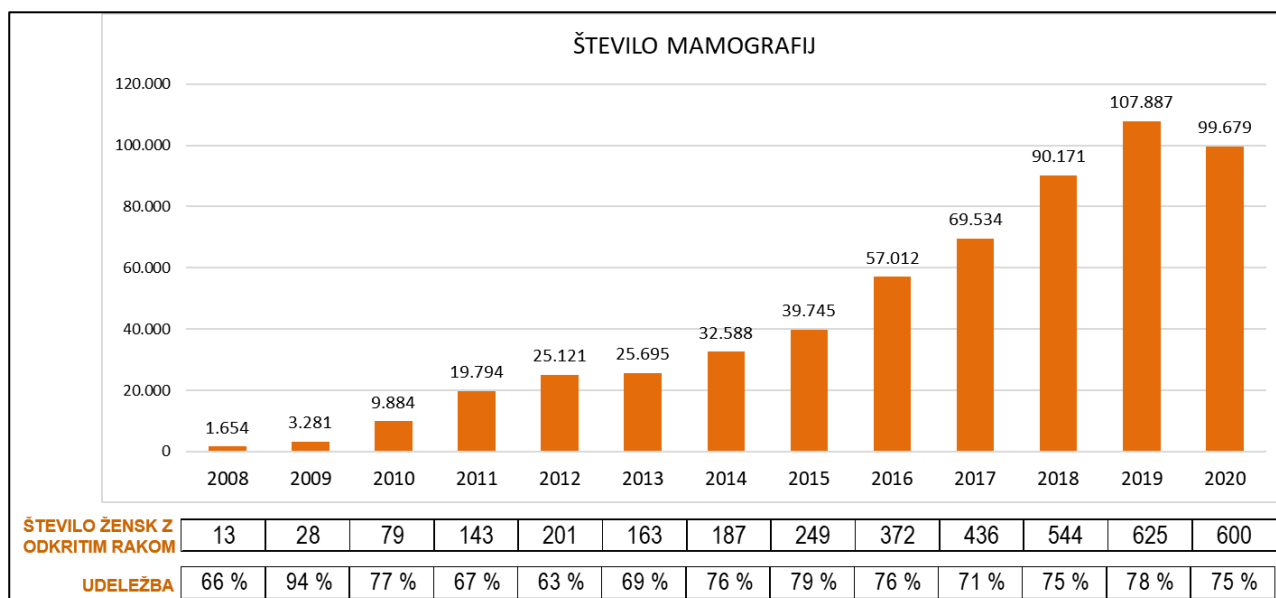
Programske smernice DORA v skladu s pravilnikom opredeljujejo presejalno politiko programa DORA, postopek obravnave žensk ter organizacijo in dejavnosti programa DORA. Dejavnosti programa DORA se delijo na upravljavske, zdravstvene in druge storitve. Sestavni del Programskih smernic DORA sta dve prilogi:

- a.) Standardni operativni postopki (SOP) delovanja programa DORA,
- b.) ter Protokoli in priloge.

Standardne operativne postopke programa DORA sestavljajo:

- SOP 1 - Upravljanje programa DORA,
- SOP 2 - Informacijska podpora programa DORA,
- SOP 3 - Vabljenje žensk v program DORA,
- SOP 4 - Epidemiološko spremljanje kakovosti v programu DORA,
- SOP 5 - Izobraževanje v programu DORA,
- SOP 6 - Komuniciranje programa DORA,
- SOP 7 - Organizacija in delovanje presejalnega centra (PC),
- SOP 8 - Organizacija in delovanje presejalno-diagnostičnega centra (PDC),
- SOP 9 - Zagotavljanje kakovosti v programu DORA in
- SOP 10 - Obravnava pritožb in varnostnih incidentov.

Protokoli in priloge podrobneje opredeljujejo posamezne postopke upravljanja in izvajanja zdravstvenih storitev programa DORA. Med priloge so vključeni različni tipi vzorčnih dokumentov, kot na primer Protokoli za izvajanje delovnih procesov v času izrednih razmer (za izvajanje dejavnosti v času novega



**Slika 1.** Rezultati programa DORA, 2008–2020.

koronavirusa). Namen te tretje ravni smernic je zagotavljati natančna navodila za delo za zaposlene v programu DORA.

### Upravljanje programa DORA

Pravilnik določa tudi upravljalvske in zdravstvene storitve presejalnega programa ter organizacijsko shemo, Programske smernice DORA pa določbe pravilnika opredeljujejo še natančneje. Na ravni organizacijske sheme določajo posamezne organizacije in stroke (Slika 2), ki so sestavni del organov presejalnega programa, prav tako pa bolj podrobno opredeljujejo upravljalvske (Slika 3) in zdravstvene storitve. Med upravljalvske storitve uvrščamo upravljanje, koordiniranje in strokovni nadzor, vabljenje ciljne populacije, komuniciranje, informacijsko upravljanje, vključno z Registrom DORA, logistiko in izobraževanje.

### Zdravstvene storitve programa DORA

Zdravstvene storitve v programu DORA morajo izvajalci presejalne mamografije v programu DORA opravljati po vnaprej predpisanih strokovnih smernicah, ki jih določajo Programske smernice DORA in še natančneje standardni operativni postopki. Potek dela ter dosežen standard kakovosti mora biti pri izvajalcu skladen s sprejetimi smernicami in standardi kakovosti, kar v programu redno preverjajo tudi z doseganjem kazalnikov kakovosti. Zdravstvene storitve v programu DORA obsegajo: mamografsko slikanje obeh dojk v dveh projekcijah na digitalnem mamografu, dvojno odčitavanje mamografskih slik, konsenz konference, izvedba dodatne diagnostike,

dvojni histopatološki pregled tkiva in predoperativno ter pooperativno konferenco po opravljenem operativnem zdravljenju.

### Praktična uporaba programskih smernic: spremljanje kazalnikov kakovosti

Evropske smernice predvidevajo izvajanje strokovnega nadzora nad vsemi izvajalci, ki sodelujejo v presejalnem programu, kar določajo tudi Programske smernice DORA. Upravljalvska enota programa DORA na OI Ljubljana kakovost nadzira na ravneh: nadzorujejo kakovost dela presejalnih centrov, kakovost dela osebja (radioloških inženirjev in radiologov), kakovost tehnične opreme in dogovorjene kazalnike kakovosti programa.

Za spremljanje kakovosti v programu DORA Programske smernice DORA opredeljujejo kratkoročne in dolgoročne kazalnike kakovosti, ki jih Strokovni svet programa DORA na osnovi podatkov Registra DORA redno spremlja in preverja vsaj enkrat na leto. Kratkoročni kazalniki kakovosti odražajo kakovost aktivnosti v procesu presejanja, uporabijo se za sprotno merjenje kakovosti delovanja programa. Primeri kratkoročnih kazalnikov so: udeležba žensk v programu, delež žensk s ponovljenim slikanjem zaradi tehnično slabe mamografije, delež žensk za nadaljnjo obravnavo. Ker se dolgoročni cilj in kazalnik presejalnega programa (zmanjšanje umrljivosti za rakom dojk v ciljni populaciji) pokaže po daljšem času in je sledenje vpliva presejanja na umrljivost ciljne populacije žensk treba spremljati dlje, se za spremljanje učinkov presejanja uporabljajo tako imenovani domaesti kazalniki kakovosti in sledenje njihovih



sprememb v časovnem intervalu. Nadomestni kazalniki se uporabijo za napoved zmanjšanja umrljivosti za raka dojk. Primeri nadomestnih kazalnikov so: stopnja intervalnih rakov, stopnja odkrivanja raka (število odkritih rakov dojk na tisoč presejalnih mamografij), stadij raka dojk, ki je bil odkrit v presejanju.

V programu DORA so poročila pripravljena na osnovi podatkov, ki so pridobljeni iz aplikacije programa DORA in so zabeleženi v Registru DORA. V Registru DORA se podatki o ženskah hranijo skladno z zakonom (9). Udeležbo v programu DORA merimo kot odstotek vabljenih žensk v določenem obdobju, ki so se kadarkoli v tem krogu udeležile presejalnega slikanja. Za uspešnost programa je pomembno, da se presejalnega slikanja udeleži vsaj 70 % ciljne populacije.

### Različna poročila o kazalnikih kakovosti programa DORA

V programu DORA redno spremljajo in poročajo o kazalnikih kakovosti (4–7). Za sprotno delo v programu in načrtovanje urnikov vabljenja žensk uporabljajo še dodatne kazalnike na mesečni ravni, kar v Registru

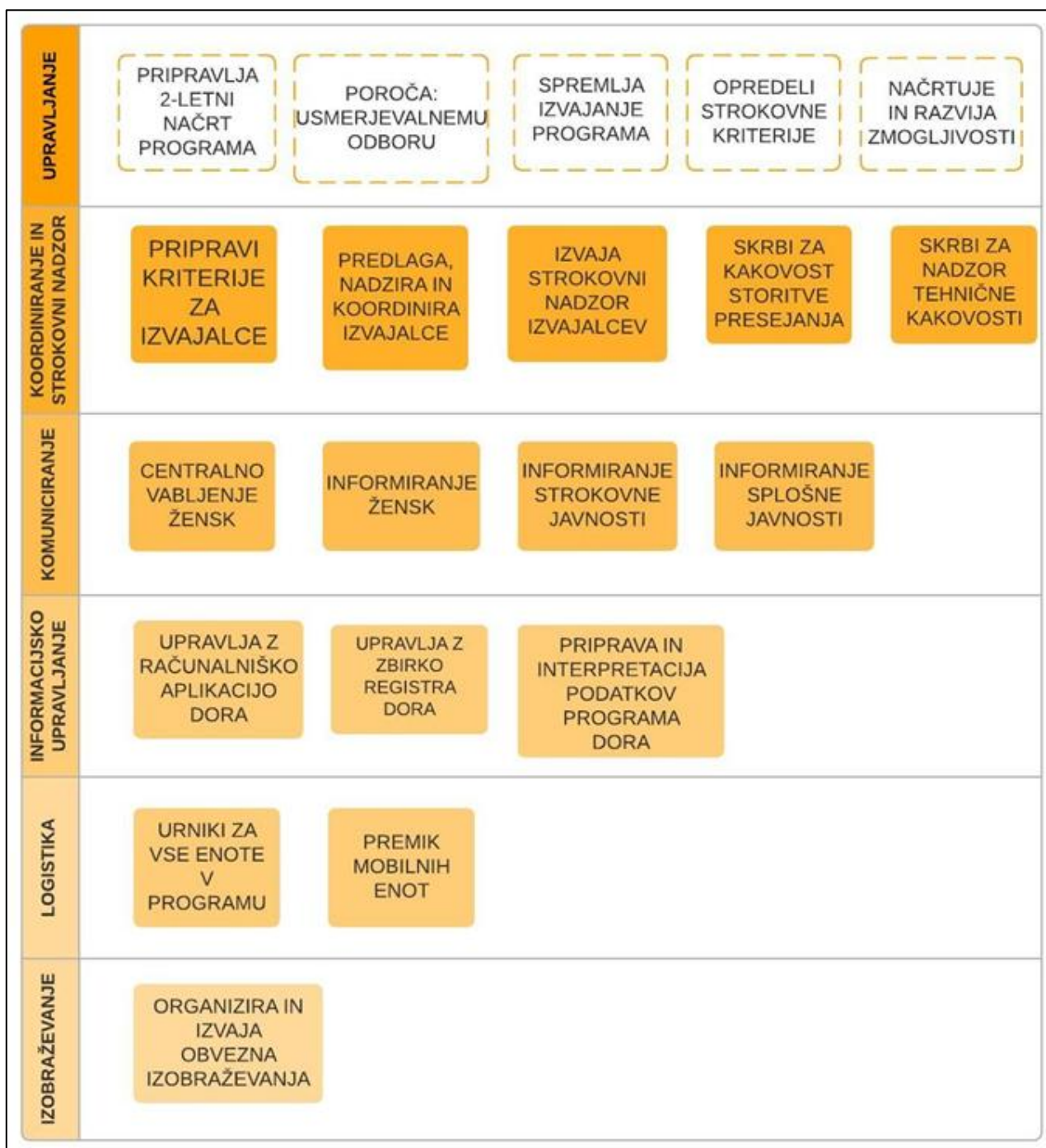
DORA omogoča hranjenje podatkov o vseh postopkih za vsako udeleženko, od vabljenja do morebitnega zdravljenja raka dojk. Na mesečni ravni tako spremljajo odzivnost (delež naročenih žensk, ki so se udeležile mamografije v določenem mesecu), udeležbo (delež vabljenih žensk, ki so se udeležile mamografije kadarkoli), število povprečno slikanih žensk dnevno (standard je 35), število žensk, ki še niso prejele vabila, in število delovnih dni, ki so na voljo za vabljenje. Na ta način lahko optimalno načrtujejo urnike slikanja in prilagajajo število delovnih izmen z dodatnimi termini, če je to potrebno, in število dnevno naročenih žensk.

### Kazalniki kakovosti delovanja presejalnih centrov

Upravljavska enota programa DORA pripravi Strokovna poročila o delu presejalnih centrov za vse delujoče centre programa v preteklem letu po vnaprej znanih sklopih podatkov in kazalnikov. V tabeli 1 so prikazani povzetki strokovnih poročil za obdobje 2018–2020.

<p><b>Usmerjevalni odbor</b></p> <p>predstavniki Ministrstva za zdravje, ZZS, Združenja zdravstvenih zavodov Slovenije, predstavniki nevladnih organizacij</p>	<p><i>nadzorni organ</i></p>
<p><b>Nosilec</b></p> <p>Onkološki inštitut Ljubljana</p>	<p><i>vodi in upravlja program</i></p>
<p><b>Strokovni svet</b></p> <p>multidisciplinarni tim strokovnjakov (zdravnik specialist radiologije, radiološki inženir, zdravnik specialist javnega zdravja/epidemiolog, zdravnik specialist kirurg, zdravnik specialist patolog, medicinski fizik, predstavnik Uprave za varstvo pred sevanji, predstavnik Službe za informatiko OI Ljubljana)</p>	<p><i>strokovni organ</i></p>
<p><b>Vodja presejalnega programa</b></p>	<p><i>vodi in upravlja program</i></p>
<p><b>Izvajalci</b></p> <p>javni zdravstveni zavodi v Sloveniji (2 presejalno-diagnostična centra in 19 presejalnih centrov)</p>	<p><i>izvajalci mamografij in dodatne diagnostike</i></p>
<p>280.000 žensk v starosti od 50 do 69 let v 10 območnih enotah ZZS</p>	<p><i>ciljna skupina</i></p>

Slika 2. Organizacijska shema programa DORA.



Slika 3. Storitve upravljanja programa DORA, ki so opredeljene v Programskih smernicah DORA.

### Ocene kakovosti dela radioloških inženirjev

V Strokovnih poročilih so vključene tudi ocene dela radioloških inženirjev presejalnih centrov. V celoletnem statističnem obdobju od oktobra 2019 do septembra 2020 so ocenili kakovost mamografij za 105 radioloških inženirjev. Pri tem je bilo pregledanih 3.150 mamografij, kar pomeni, da je bilo ocenjenih 12.600 mamografskih slik (vsaka mamografija je sestavljena iz štirih slik). V tabeli 2 je primer skupnih ocen po izvajalcih presejanja za zadnje ocenjevalno obdobje (4).

### Kratkoročni kazalniki programa DORA

Kratkoročni kazalniki v tabeli 3 prikazujejo postopke med potekom presejanja in rezultate presejanja v kohorti žensk, ki so bile vabljeni na slikanje v obdobju od 1. 1. do 31. 12. 2019 (4). Udeležba žensk v presejanju leta 2019 je bila 78,2 %, na nadaljnje preiskave so povabili manj kot 5 % slikanih žensk, raka dojke so med prvih presejanimi ženskami odkrili pri sedmih ženskah na 1.000 slikanih, v nadaljnjih krogih pa pri petih ženskah na 1.000 slikanih.

Delež majhnih rakov (manjših od 1 cm), odkritih v presejanju, je bil 40 %, nad vrednostjo, ki jo predpisujejo evropske smernice. 24 % v presejanju odkritih rakov je bilo neinvazivnih. Ženske so dovolj hitro obveščene o rezultatih testa in rezultatih nadaljnjih preiskav. Na operativni poseg so čakale 22 delovnih dni, kar je za 4 dni več kot v letu 2019 in je tudi posledica ukrepov in prilagajanja zdravstvenega sistema ob epidemiji.

### Program DORA med epidemijo novega koronavirusa

16. marca 2020 je bilo slikanje v vseh enotah programa DORA po Sloveniji začasno zaustavljeno zaradi razglašene epidemije koronavirusa. Zaradičasne zaustavitve je odpadlo 50 delovnih dni slikanja. V času prekinitve slikanja je upravljavska enota OI Ljubljana pripravila Protokole za izvedbo delovnih

**Tabela 1:** Nekateri kazalniki delovanja presejalnih centrov programa DORA, 2018–2020.

PRESEJALNI CENTER	ZD CELJE	SB SLOVENJ GRADEC	SB CELJE	SB MURSKA SOBOTA	ZD NOVO MESTO	SB NOVA GORICA	SB IZOLA	BGP KRANJ	SB PTUJ	ZD MARIBOR	ZD LJUBLJANA	UKC MARIBOR	OIL (8 mamografov)
ZAČETEK DELOVANJA	feb 2018	dec 2017	dec 2017	nov 2017	dec 2016	sept 2016	jun 2016	feb 2016	dec 2015	jan 2014	jan 2014	sept 2013	2008
IZVEDENE MAMOGRAFIJE 2018	3.869	5.129	4.782	5.273	5.959	2.933	5.723	6.459	4.819	5.401	3.773	6.820	29.231
IZVEDENE MAMOGRAFIJE 2019	6.237	6.686	6.049	6.497	6.798	6.140	6.132	8.049	5.106	5.214	4.017	6.613	34.349
IZVEDENE MAMOGRAFIJE 2020	5.578	5.966	4.498	5.425	5.736	5.215	5.431	5.863	5.026	4.924	3.036	7.175	35.796
ŠTEVILO DELOVNIH DNI 2018	145	190	202	200	193	127	177	202	157	167	118	181	974 izmen
ŠTEVILO DELOVNIH DNI 2019	184	197	199	182	188	171 (179 izmen)	185	212 (242 izmen)	157	162	120	199	1.031 izmen
ŠTEVILO DELOVNIH DNI 2020	187	173 (200 izmen)	156	180	175	141 (162 izmen)	175	170 (180 izmen)	156	162	100	189 (232)	1.167 izmen
POVPREČNO ŠT. MAMOGRAFIJ/DAN 2018	27	27	24	26	31	22	30	32	31	32	32	33	30
POVPREČNO ŠT. MAMOGRAFIJ/DAN 2019	34	34	30	36	36	34	33	33	33	32	34	33	33
POVPREČNO ŠT. MAMOGRAFIJ/DAN 2020	30	30	29	30	33	32	31	33	32	30	30	31	29
UDELEŽBA (%) 2018	74,5	69,8	74,5	68,5	67,2	75	73,3	76,8	79,6	79,3	74,5	79,3	76,3
UDELEŽBA (%) 2019	78,1	76,6	78,1	73,8	80,4	77,7	79,7	78,1	83,5	78,9	76,5	76,7	78,3
UDELEŽBA (%) 2020	76,7	72,6	73,9	72,8	78,4	74,8	76,9	74,4	77,2	72,6	71,7	75,3	74,9

**Tabela 2:** Ocena kakovosti mamografskih slik diplomiranih radioloških inženirjev za obdobje od oktobra 2019 do septembra 2020. Ocena pomeni odstotek vseh slik, ocenjenih s stopnjo 1\*.

Izvajalci	navpična projekcija	polstranska projekcija
Presejalni center 1	91,7 %	84,3 %
Presejalni center 2	85,9 %	80,9 %
Presejalni center 3	95,2 %	90,6 %
Presejalni center 4	93,1 %	89,3 %
Presejalni center 5	93,0 %	92,3 %
Presejalni center 6	91,1 %	74,5 %
Presejalni center 7	83,6 %	87,8 %
Presejalni center 8	90,0 %	87,2 %
Presejalni center 9	83,7 %	86,6 %
Presejalni center 10	77,6 %	81,5 %
Presejalni center 11	78,8 %	77,2 %
Presejalni center 12	90,4 %	87,7 %
Presejalni center 13	93,3 %	85,6 %
DRŽAVNO POVPREČJE	88,3 %	85,1 %

\* Stopnja 1 vsebuje vse tiste mamografske slike, ki so bodisi odlične bodisi dobre z manjšimi napakami, ki ne prekrivajo diagnostično pomembnih delov dojke (žlezno tkivo).

**Tabela 3:** Kazalniki kakovosti programa DORA na dan 6.1.2021.

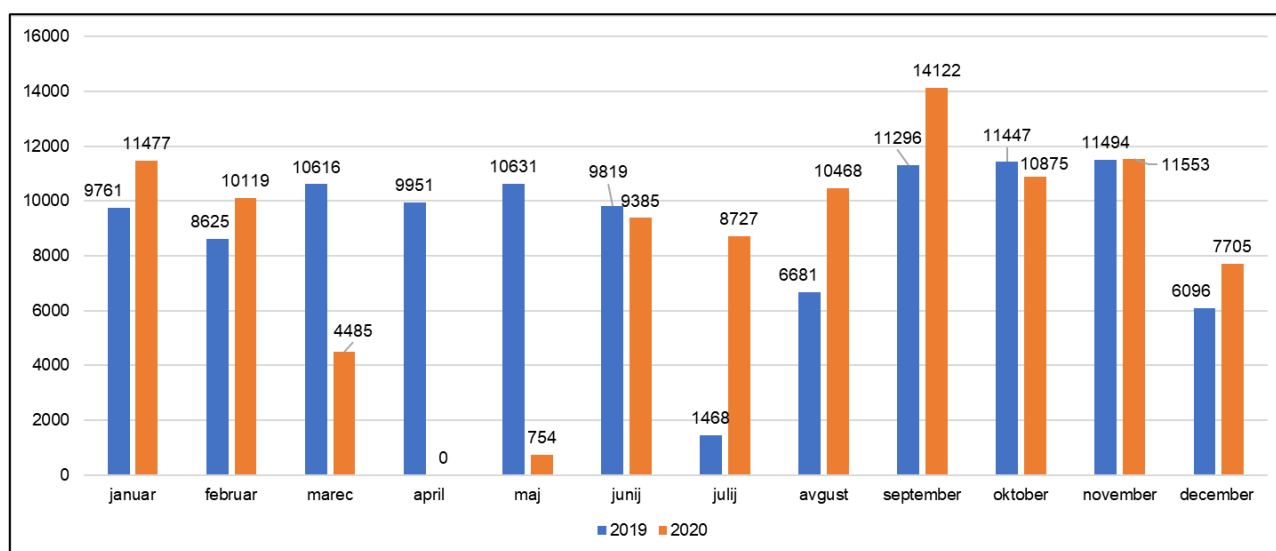
KAZALNIK KAKOVOSTI		Vrednost v programu DORA 2019	Vrednost sprejemljiva v EU smernicah	Cilj v EU smernicah
Delež vabljenih žensk, ki so se udeležile presejalne mamografije		78,2 %	> 70 %	> 75 %
Delež slikanih žensk za nadaljnjo obravnavo	prvi presejalni krog	5,0 %	< 7 %	< 5 %
	nadaljnji presejalni krogi	1,5 %	< 5 %	< 3 %
Delež žensk, ki so se udeležile nadaljnje obravnave	prvi presejalni krog	99,0 %	ni določena	
	nadaljnji presejalni krogi	99,5 %		
Delež invazivnih rakov		76,1 %	90%	80 - 90 %
Stopnja odkrivanja rakov dojk (na 1.000 slikanih žensk)	prvi presejalni krog	7,0	6,8 / 1.000	> 6,8 / 1.000
	nadaljnji presejalni krogi	5,1	3,4 / 1.000	> 3,4 / 1.000
Delež v presejanju odkritih rakov, ki so stadij II ali več	prvi presejalni krog	19,4	ni določena	< 30 %
	nadaljnji presejalni krogi	19,6	25%	< 25 %
Delež v presejanju odkritih invazivnih rakov, ki so ≤ 10 mm	prvi presejalni krog	40,9 %	ni določena	≥ 25%
	nadaljnji presejalni krogi	40,8 %	≥ 25%	≥ 30 %
Delež v presejanju odkritih invazivnih rakov, ki so < 15 mm		61,4 %	50%	> 50 %
Časovni interval med presejalnim slikanjem in rezultatom presejalne mamografije		3,4 delovnih dni	15 delovnih dni	10 delovnih dni
Časovni interval med predoperativno konferenco in datumom za operacijo		22,4 delovnih dni	15 delovnih dni	10 delovnih dni

procesov v času izrednih razmer (v nadaljevanju: Protokol). Nadaljnje obravnave in tudi zdravljenje ob morebitni potrjeni diagnozi raka dojk so se izvajale kljub epidemiji nemoteno v obeh PDC-jih v predvidenih časovnih rokih za vse ženske, ki so bile slikane do 16. marca 2020. Ob preklicu epidemije zaradi koronavirusa 14. maja 2020 in ob sprostivni izvajanju preventivnih dejavnosti v državi je upravljavska enota programa DORA izvajanje presejalnih mamografij ponovno zagnala 25. maja na Ol Ljubljana oziroma 1. junija v vseh ostalih presejalnih centrih. V juniju in juliju je slikanje potekalo z zmanjšanim obsegom vabljenja in slikanja žensk (50 in 75 % obseg slikanja) za

radi prilagoditve osebja novim Protokolom. Od avgusta 2020 je program DORA po vsej Sloveniji zopet potekal z običajnim obsegom vabljenja in slikanja žensk, to je z načrtovanim obsegom 35 slikanih žensk/dan/presejalni center. Program DORA je po ponovnem zagonu sledil strategiji za nadomeščanje odpadlih presejalnih pregledov z delom med poletnimi meseci, ko so navadno kolektivni dopusti, in z organizacijo dodatnih terminov slikanja v večini presejalnih centrov. 18. oktobra 2020 je Vlada RS ponovno razglasila epidemijo zaradi novega koronavirusa, a so presejalni programi za raka lahko potekali kljub epidemiji. Slikanje žensk v programu DORA je potekalo nemoteno.

Nizozemska skupina epidemiologov s Kliničnega centra Erasmus v Rotterdamu je s pomočjo napovednega modela MISCAN-Breast raziskala, kakšni so dolgoročni učinki prekinitve izvajanja presejalnih programov za raka na smrtnost zaradi raka dojk in katere strategije za ponoven zagon so najbolj učinkovite (10). 6-mesečna prekinitve zmerno, a pomembno poveča stopnjo umrljivosti, od 0,13 do 2,35 smrti na 100.000 žensk več, kar je odvisno od načina ponovnega zagona. Simulirali so 4 različne strategije ponovnega zagona presejanja po šestih mesecih prekinitve; (I) zamik (ponoven začetek po načrtovanem sosledju vabljenja (vsaka četrta ženska imela eno preiskavo manj v svojem življenju), (II) zamik z izjemo prvič povabljenih, (III) zamik z dvigom zgornje starostne meje (ženske ne izgubijo zadnje presejalne

mamografije) ter (IV) nadoknaditi zamudo v celoti (s povečanjem zmogljivosti, angl. full catch-up). Kot najučinkovitejša se je izkazala zadnja strategija, ko program nadoknadi vse zaradi epidemije preložene preglede, kar pa je za večino držav malo verjetno, da jim uspe zaradi potrebe po dodatnem osebju in opremi. V programu DORA jim je uspelo delo organizirati tako, da so nadoknadili odpovedi slikanj po strategiji full catch-up, ob upoštevanju vseh ukrepov za varno obravnavo in ob prilagajanju na aktualno epidemiološko situacijo v državi (Slika 4). Do začetka leta 2021 je program nadoknadil veliko večino zamud zaradi prekinitve slikanja spomladi. Rezultati programa DORA so bili tudi v letu 2020 primerljivi s tistimi pred epidemijo (Slika 1).



Slika 4. Število opravljenih mamografij v programu DORA v letih 2019 in 2020.

## Zaključek

Programskim smernicam programa DORA kot osrednjemu dokumentu organiziranega državnega presejalnega programa so dolžni slediti vsi izvajalci v programu. Tako so omogočena in v veljavi enotna pravila z enotnimi standardi in vnaprej določenimi kazalniki za spremljanje in korekcijo kakovosti v vseh korakih obravnave vabljenih žensk in so obvezujoča za vse sodelujoče. Strokovni nadzor nad dogovorjenimi procesi presejalnega programa poteka redno, o rezultatih so obveščeni vsi nadzorovani izvajalci in Strokovni svet programa DORA.

Upravljalvska enota programa DORA na OI Ljubljana kontinuirano skrbi za strokovno izvajanje programa DORA v skladu s Programskimi smernicami DORA. Ta osrednji dokument bo redno revidiran na vsaki dve leti, spremembe bo sprejemal Strokovni svet pro-

grama DORA. Na osnovi Programskih smernic pripravlja dvoletne načrte upravljalvskih in zdravstvenih storitev v programu DORA, ob tem so v letu 2021 uvedli novost letnega načrtovanja mamografij za posamezen presejalni center ob pričakovani 75 % udeležbi. Izvajalci programa DORA so aktivno obveščeni o vseh aktivnostih strokovnega nadzora s posredovanjem poročil o izvedenih nadzorih, agregirani podatki za vse centre pa so predstavljeni tudi na rednih letnih srečanjih presejalnih centrov. V Upravljalvski enoti programa DORA na OI Ljubljana zato predvidevamo, da bodo morebitne spremembe presejalne politike presejalnega programa, ki lahko vključujejo tudi razširitev starostne skupine, sprejete v tesnem dialogu in s preverjanjem kapacitet vseh presejalnih centrov programa.

## Literatura

1. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, et al. (eds). European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. Fourth Edition. European Commission: Luxembourg; 2006.
2. Programske smernice programa DORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2019 [cited 2021 Sept 30]. Available from: [https://dora.onko-i.si/fileadmin/user\\_upload/Dokumenti/Programske\\_smer-nice\\_programa\\_DORA\\_1\\_2020\\_splet.pdf](https://dora.onko-i.si/fileadmin/user_upload/Dokumenti/Programske_smer-nice_programa_DORA_1_2020_splet.pdf)
3. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). OJ L 327/34–38.
4. Jarm K, Hertl K, Kurir Borovčič M, Kutnar V, Škrbec V, Torkar K, et al. Letno poročilo 2020 o Državnem presejalnem programu za raka dojk DORA in plan za leto 2021 in 2022. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2021.
5. Kadivec M, Hertl K, Tomšič S, Šval C, Torkar K, Kutnar V, et al. Letno poročilo 2019 o Državnem presejalnem programu za raka dojk DORA in plan za leto 2020 in 2021. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2020.
6. Jarm K, Hertl K, Krajc M, Šval C, Kutnar V, Kurir Borovčič M, et al. Deset let Državnega presejalnega programa za raka dojk Dora = Ten years of the National breast cancer screening programme Dora. *Onkologija*. 2020;24(2):12–22.
7. Jarm K, Kadivec M, Šval C, Hertl K, Primic-Žakelj M., Dean P.B., et al. Quality assured implementation of the Slovenian breast cancer screening programme. *PLOS ONE*. 2021;16(10):1–16.
8. Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programih za zgodnje odkrivanje predrakavih spremembe in raka. Uradni list RS, št. 57/18 in 68/19.
9. Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva. Uradni list RS, št. 65/2000.
10. Kregting LM, Kaljouw S, de Jonge L, Jansen EEL, Peterse EFP, Heijnsdijk EAM, et al. Effects of cancer screening restart strategies after COVID-19 disruption. *Br J Cancer*. 2021;124:1516–23.

## Neujemajoči se izvidi pri mladi ženski

Iva Kukovica<sup>1</sup>, Anita Frelih Fabjan<sup>1</sup>, Branko Cvjetičanin<sup>2</sup>, Margareta Strojan Fležar<sup>3</sup>, Veronika Kloboves Prevodnik<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ginekološko-porodniški oddelek, SB Jesenice, Cesta maršala Tita 112, Jesenice

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

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

<sup>4</sup> Oddelek za citopatologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

### Povzetek

S presejanjem žensk v državnem programu ZORA lahko učinkovito zmanjšamo pojavnost raka na materničnem vratu (RMV). Metode, ki jih pri tem uporabljamo, so subjektivne pri vseh izvajalcih (ginekolog, presejalec, citopatolog, patolog). Za bris materničnega vratu (BMV) je značilna nizka občutljivost in visoka specifičnost. Nasprotno pa ima kolposkopija visoko občutljivost in nizko specifičnost. Zanesljivost kolposkopije je odvisna od usposobljenosti in izkušenosti kolposkopista. Diagnostika je toliko bolj zahtevna, če gre za spremembe na žlezem epitelu, tako kot v našem kliničnem primeru, saj le-te predstavljajo manj kot 1 % BMV, kolposkopsko pa so spremembe težje razpoznavne. Med odkritimi predrakavimi spremembami je le 2 % žleznega izvora, čeprav je delež adenokarcinomov med karcinomi materničnega vratu kar 20 %. V primerih, ko se citološki, kolposkopski ter histološki izvidi pri posamezni bolnici ne skladajo, je smotrno sklicati multidisciplinarni konzilij, kjer več strokovnjakov različnih področij ponovno preuči dotedanjo obravnavo in dobljene vzorce ter se nato skupaj odloči glede nadaljnjih postopkov.

**Ključne besede:** atipične žlezne celice, kolposkopija, adenokarcinom in situ, CIN3, rekonizacija, revizija, biopsija materničnega vratu

### Uvod

Rak materničnega vratu (RMV) je v nasprotju z drugimi rakavimi obolenji značilen za mlajšo populacijo, saj se najpogosteje pojavlja pri ženskah med 35. in 50. letom starosti. Od ostalih malignomov se razlikuje tudi v tem, da je s presejanjem in zgodnjim zdravljenjem mogoče preprečiti do 80 % RMV. Dodatno k temu pripomore tudi preventivno cepljenje proti humanim papiloma virusom (HPV), saj je nastanek predrakavih in rakavih sprememb etiološko tesno povezan z dolgotrajno okužbo z visokorizičnimi tipi HPV. Takšno učinkovitost lahko dosežemo le, če kakovostno izvedemo vse korake, ki so del presejanja (1). V pomoč pri obravnavi ženske s predrakavimi spremembami so nam Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, izdane leta 2011 (2), v primeru neujemajočih se izvidov pri posamezni bolnici pa se svetuje multidisciplinarni sestanek med patologi, citopatologi ter ginekologi–kolposkopisti. Namen takšnih

konzilijev je uskladiti izvide vseh preiskav ter načrtovati nadaljnje postopke pri bolnicah s predrakavimi spremembami in RMV (3).

Danes je kolposkopija še vedno subjektivna diagnostična metoda. Občutljivost citologije je majhna in nam narekuje previdnost pri odvzemu brisa materničnega vratu (BMV), ki mora biti kakovosten in v opredeljenih intervalih. Nizka specifičnost kolposkopije pa nas svari pred nepotrebni invazivni diagnostični posegi in pred nepotrebnim zdravljenjem, ki lahko usodno zaznamuje izhod nosečnosti. Kombinacija obeh preiskav izboljša specifičnost in občutljivost odkrivanja sprememb na materničnem vratu. Revizija citoloških in histoloških preparatov ter korelacija s kliničnimi podatki in kolposkopijo so torej dobrodošli pri zagotavljanju optimalne diagnostike in zdravljenja (4).

Patološke spremembe na žleznih celicah, katerih največji del predstavljajo ravno atipične žlezne celice, najdemo v manj kot 1 % BMV. Delež adenokarcinomov med karcinomi materničnega vratu je do 20 %,



predrakavih sprememb žleznega izvora pa je med vsemi odkritimi samo 2 %, kar nakazuje, da je odkrivanje težavno. Nujno je poudariti, da pričakujemo med atipičnimi žleznimi celicami do 50 % ploščatih intraepitelijskih lezij visoke stopnje (PIL-VS), CIN 2 ali CIN 3 in do 10 % že invazivnih karcinomov (4).

Nekatere glavne značilnosti nezanesljive in zahtevne kolposkopije patoloških sprememb na žlezem epitelu je možen multifokalni vzrok; pogoste so žilne anomalije lasnic in ne vijačnic, ki so značilnost ploščatoceličnih oblik invazije; ne vidimo punktacij in mozaikov, pač pa rdečino ali bel plak, ki ni povezan s ploščatim epitelijem.

Primarna metoda zdravljenja adenokarcinoma in situ je klasična konizacija. Izjemoma pri mlajših bolnicah, ki želijo roditi, lahko napravimo velik LLETZ (angl. large loop excision of the transformation zone). Pri spremembah, ki so odstranjene v celoti, moramo zaradi možnosti multifokalnega pojavljanja bolnice spremljati z brisi na pol leta še vsaj 4-krat in nato 1-krat letno. Kadar pa lezija ni odstranjena v celoti, je obvezna rekonizacija ali histerektomija, odvisno od želja bolnice (4,12–15).

Na splošno se pri izbiri in tehnikah zdravljenja predrakavih sprememb priporoča individualni pristop – predvsem glede na starost in reproduktivne namene pacientke. PIL se namreč najpogosteje pojavlja v rodnem obdobju žensk in zato ne smemo zanemariti neugodnega vpliva zdravljenja na morebitne poznejše nosečnosti (prezgodnji porod) (6–8). Okvirno 18 % prezgodnjih porodov se pojavlja po klasični konizaciji ter 13 % po operaciji LLETZ v primerjavi s 6 % prezgodnjih porodov pri primerjalni skupini brez kirurških posegov na materničnem vratu (5–7). Upoš-

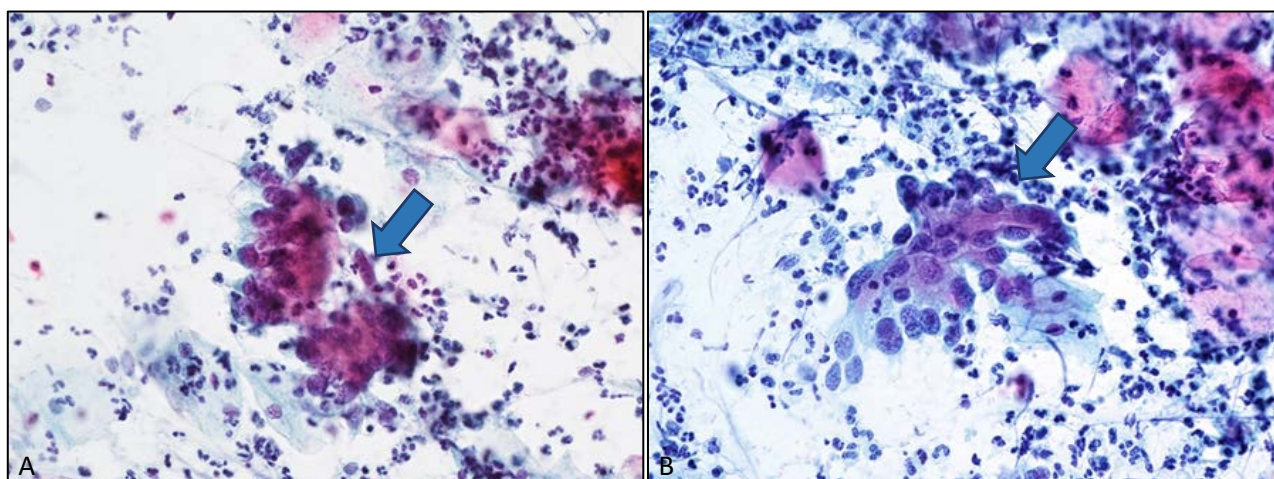
tevati je potrebno še ostale dejavnike: prednost enostavnih ambulantnih postopkov v lokalni anesteziji, pridruženo patologijo, internistične bolezni, zadovoljivost ali nezadovoljivost kolposkopije ter izkušnost kolposkopista, oceno varnega spremljanja po zdravljenju, skladnost citološkega, kolposkopskega in histološkega izvida, velikost spremembe, strukturo porcije in žlezne spremembe (2, 5–7).

### Predstavitev primera

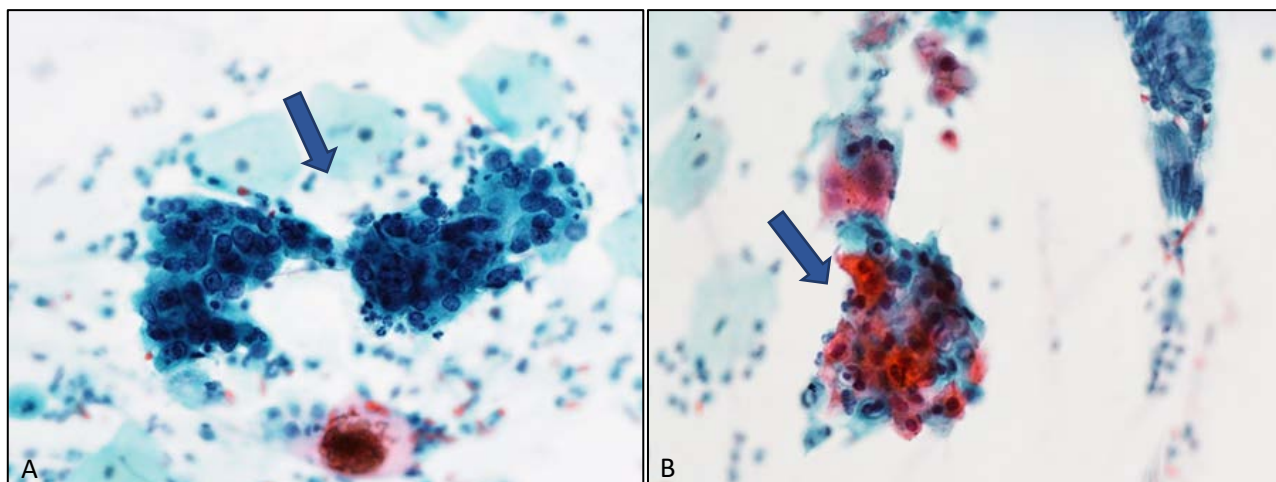
21-letna nulipara, s sicer znano IgA nefropatijo, ki proti HPV ni bila cepljena, je v starosti 20 let obiskala osebno ginekologinjo za odvzem prvega BMV. Ocena brisa je bila atipične žlezne celice, verjetno neoplastične, endocervikalnega izvora (AŽC-VN) (Slika 1), zato je bila bolnica z nujno napotnico poslana na specialistični ginekološki pregled na sekundarnem nivoju. Izkušena specialistka je opravila kolposkopijo, ki je bila ocenjena kot normalna. Kolposkopistka se je ob tem odločila za ponovni odvzem BMV, ki je bil ocenjen kot normalen in je bil skupaj z izvidom kolposkopije poslan osebni ginekologinji.

Po treh mesecih je bolnico ponovno pregledala osebna ginekologinja in ponovila odvzem BMV, ki pa je tokrat pokazal atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N). Svetovala je kontrolo čez šest mesecev (Tabela 1).

Bolnica je bila zaskrbljena zaradi izvidov in je šest mesecev po zadnjem BMV zamenjala osebno ginekologinjo. Nova ginekologinja je napravila kolposkopijo, kjer je bil viden grob bel epitel na spodnji ustni v predelu 7. ure, brez žilnih fenomenov. Ponovno je odvzela BMV in HPV ter prvi bris z AŽC-VN poslala v ponovno citopatološko oceno. Revizijo brisa je primarni



**Slika 1.** A, B. Prvi BMV s citološko oceno AŽC-VN. Atipične žlezne celice so označene s puščico.



**Slika 2.** A,B. Četrta BMV s citološko oceno AŽC-N (A) in APC-VN (B). Atipične celice so označene s puščico.

citopatolog opravil takoj; izvid je bil telefonsko sporočen že drugi dan. Prvi izvid naj bi bil precenjen zaradi citolize in številnih levkocitov, šlo naj bi za folikularni cervicitis. Opravljena je bila tudi revizija brisa, ki je pokazal APC-N, ta pa je bil ocenjen enako. Glede na rezultat revizije in mladost bolnice se je nova ginekologinja odločila počakati na rezultat BMV in HPV. Brisa sta bila ocenjena kot atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti ploščatocelične intraepiteljske lezije visoke stopnje (APC-VS) in ponovno AŽC-N (Slika 2). Test HPV je bil pozitiven, zato sta bili takoj indicirani abrazija cervikalnega kanala ter biopsija porcije v splošni anesteziji, ki ju je opravila specialistka na sekundarnem nivoju. Histološki izvid biopsije porcije je pokazal PIL-VS/CIN3, v abradatu cervikalnega kanala pa ni bilo atipij. Na podlagi histološkega izvida biopsije je bil narejen LLETZ, kjer je bil pri histološkem pregledu konusa najden adenokarcinom in situ (AIS), brez CIN, najverjetneje odstranjen v celoti, vendar zaradi termično poškodovanega tkiva v kirurškem robu zanesljiva ocena robov ni bila možna.

Operativne posege so pri bolnici izvajali različni specialisti sekundarnega nivoja, prav tako so tudi citološke ter histološke preparate ocenjevali različni citopatologi/patologi (tudi iz različnih ustanov).

Glede na več neujemajočih izvidov je bil sklican multidisciplinarni konzilij, ki so ga sestavljali ginekologi, citopatologi ter patologi. Na konziliju so bili ponovno pregledani BMV ter histološki vzorci. V prvem brisu je bil potrjen AŽC-VN, morda že celo AIS, cervicitis ni bila ustrezna ocena (Slika 1). Odstopanj v ostalih izvidih BMV ni bilo.

Sledil je pregled histoloških vzorcev abrazije CK in biopsije porcije. Poleg jasnega PIL-VS/CIN3 je bil najden pičel vzorec displastičnih celic, ki bi lahko bile

žlezne. V preparatu je bila sicer vidna SMILE-lezija (stratificirana mucin-producirajoča intraepiteljska lezija).

V konusu porcije po LLETZ je bil nedvomno viden adenokarcinom in situ (AIS) skupaj s SMILE. Pregledani so bili tudi robovi konusa, ki so bili termično močno poškodovani, zato je bila njihova ocena nezanesljiva. Na osnovi pregleda preparatov je bilo sklenjeno, da AIS najverjetneje sega do termično poškodovanega roba (Tabela 1).

Multidisciplinarni konzilij je svetoval rekonizacijo v globino 1 cm ter frakcionirano abrazijo. Poseg je bil zaradi vmesne odsotnosti bolnice narejen 2 meseca po LLETZ operaciji. Konus je bil poslan v pregled v ustanovo, kjer so bili nato zbrani vsi vzorci. Histološko je bil v konusu po rekonizaciji še vedno prisoten PIL-VS/CIN3, brez AIS, v kirurških robovih ni bilo neoplastičnih sprememb, v preparatu frakcionirane abrazije pa ni bilo atipij.

Bolnico bodo v skladu s smernicami spremljali naprej z rednimi BMV in HPV-brisi, cepila se bo tudi proti HPV. Praviloma bo treba spremljati njeno zdravstveno stanje še vsaj 2 leti z BMV vsakih 6 mesecev, nato pa vsaj enkrat letno še 8 let. HPV bris bo odvzet po 6 mesecih, nato pa enkrat letno do takrat, ko bo negativen.

## Razprava

V predstavljenem primeru je po prvem patološkem BMV sledila vrsta preiskav, ki so do pomembne diagnoze zaradi neujemajočih se izvidov pripeljale šele z zakasnitvijo in z dvojnimi posegom na materničnem vratu, kar nuliparo pacientko v večji meri izpostavlja tveganju za prezgodnji porod. Z omenjenim primerom mlade ženske z redko diagnozo za njeno starost skušamo prikazati, kako pomembna je kritična

**Tabela 1:** KLINIČNI PRIMER 20-letna nulipara: Soslednje dogodkov in izvidov.

Časovni okvir	UKREP	PRVOTNI IZVID	PLAN	REVIZIJA maj 2021	Multidisciplinarni konzilij AVGUST 2021
Julij 2020 Osebna ginekologinja	BMV (1. bris)	AŽC-VN	za biopsijo	Folikularni cervicitis	AŽC-VN/ AIS
September 2020 Specialistična ambulanta	kolposkopija	normalna			
	BMV (2. bris)	normalen			normalen
December 2020 Osebna ginekologinja	BMV (3. bris)	APC-N	BMV čez 6 mes	APC-N	APC-N
Maj 2021 Menjava osebne ginekologinje	kolposkopija	patološka			
	BMV (4. bris)	AŽC-N, APC-VS HPV POZ.	Biopsija+ abrazija CK		AŽC-VN, APC-VS
Junij 2021	Biopsija+ abrazija CK	CIN 3	LLETZ		CIN3 + pičel vzorec displastičnih (žlezni?) celic + SMILE
Julij 2021	LLETZ	AIS (v zdravo?)			AIS do roba + SMILE– za REKONIZACIJO + frakcionirano abrazijo
September 2021	reKONIZACIJA+ frakcionirana abrazija	CIN 3 v zdravo, brez AIS			

SMILE – stratificirana mucin-producirajoča intraepitelijska lezija, BMV - bris materničnega vratu, AŽC-VN - atipične žlezne, celice verjetno neoplastične, AIS - adenokarcinom in situ, APC-N - atipične ploščate celice neopredeljene, APC-VS - atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje, CK - cervikalni kanal

obravnavata in interpretacija neujemajočih se izvidov opravljenih preiskav.

Izvidi zaporednih BMV so se pri bolnici zelo močno razlikovali, kar je skladno s podatkom o nizki občutljivosti BMV. Na eni strani na izvid vpliva kakovost vzorca, kar je v povezavi z načinom odvzema vzorca v domeni ginekologa, na drugi strani pa je izvid odvisen tudi od subjektivne ocene citologa. Glede na ponovno pregledane BMV vidimo, da pri pacientki določene celice v posameznih brisih niso bile zajete. Revizija BMV je pokazala, da je bila prvotna ocena BMV v veliki meri skladna z oceno na multidisciplinarnem konziliju. Razlika je bila le v stopnji atipije na žlezni celicah, ki je bila na konziliju ocenjena višje (Tabela

1). Problematična pa je bila revizija prvega BMV s citološko oceno AŽC-VN, ker je bil BMV ocenjen kot negativen. Študije, ki so analizirale neujemanje citoloških in histoloških diagnoz, so pokazale, da je razlog neujemanja največkrat napaka pri vzorčenju. Ta lahko nastane tako pri odvzemu BMV med ginekološkim pregledom kot pri odvzemu tkivnega vzorca med kolposkopijo in je razlog za 85 % vseh napačno pozitivnih BMV ter 95 % vseh napačno negativnih BMV. Medtem je napaka pri ocenjevanju vzorca manj pogosta (15 % vseh napačno pozitivnih BMV ter 5 % vseh napačno negativnih BMV) in je posledica napačne ocene BMV ali tkivnega vzorca (11). Vsekakor pa velja poudariti, da so prav žlezne celice trd oreh tudi za citologe, kar deloma dokazuje dejstvo,

da je žlezni prekancerov odkritih le 2 %, adenokarcinomov pa 20 % vseh rakavih bolezni materničnega vratu. Obenem je v teh primerih nezanesljiva tudi kolposkopija, ki je pri ocenjevanju žlezne patologije zelo zahtevna. Tako je bilo tudi v primeru naše pacientke, saj so se citološki in kolposkopski rezultati zelo razlikovali.

V opisanem primeru je prišlo do neujemanja tudi med histološkimi izvidi. Napaka je lahko posledica vzorčenja, kar se hitreje zgodi, kadar vzorčenje poteka brez kolposkopa v operacijski dvorani, v primerjavi s kolposkopsko vodeno biopsijo v kolposkopski ambulanti. Poleg vsega so bile pri predstavljeni pacientki razlike tudi med patologi. Histopatološki kriteriji se v zadnjih letih spreminjajo in pred časom je bila opisana nova kategorija predrakavih sprememb. Ta je bila prisotna tudi v vzorcu biopsije materničnega vratu in konusu po LLETZ-u in predstavlja redko prekancerozo materničnega vratu. Njena najdba se pogosto prekriva s ploščatocelično intraepitelijsko lezijo visoke stopnje, AIS ali celo z obema hkrati. Lezija najvejetneje izvira iz rezervnih celic transformacijske cone, ki imajo sposobnost diferenciacije tako v žlezno kot ploščatocelično obliko. Nastanek povezujejo s perzistentno okužbo z visokorizičnimi sevi HPV (23).

Navsezadnje je v opisanem primeru zavajajoča tudi starost bolnice, saj so v starosti 20 let predrakave spremembe visoke stopnje izjemno redke. Še toliko bolj pa je nepričakovana v sklopu že sicer redkih žlezni sprememb. Vsekakor je kljub starosti potrebna resna obravnava vsakega brisa z AŽC in kritična interpretacija izvidov subjektivnih metod ocenjevanja sprememb materničnega vratu.

Vsak BMV, kjer gre za podatek o atipiji žlezni celic, je potrebno ovrednotiti z biopsijo (biopsija porcije, abrazija cervikalnega kanala) ne glede na normalno kolposkopijo ali morebitne normalne BMV (2). Mnenje konzilija je bilo, da v primeru, ko ginekolog oceni, da s pomočjo kolposkopije ne more določiti mesta biopsije ali je možno, da se z abrazijo cervikalnega kanala ne dobi dovolj vzorca, je na mestu diagnostični LLETZ in ob njem še abrazija cervikalnega kanala. Konzilij je svetoval, da bi bila ob LLETZ zaradi PIL in ob AŽC v BMV smiselna še abrazija cervikalnega kanala. S tem bi se prepričali, da žlezne spremembe morebiti niso ostale v globini cervikalnega kanala.

Glede izbire načina zdravljenja smo pri bolnicah, ki še nikoli niso rodile, zadržani, saj vemo, da kirurški posegi na materničnem vratu povečajo tveganje za

spontani splav, prezgodnji porod ter nizko porodno težo novorojenca. Slovenska študija, ki je analizirala prezgodnje porode enojčkov v obdobju 2003 – 2012, je potrdila, da je po konizaciji povečano tveganje za prezgodnji porod. Povečano tveganje ostaja tudi po novih načinih konizacije (LLETZ, laserska konizacija), vendar je za polovico manjše kot po klasični konizaciji. Tveganje je odvisno od velikosti izrezanega konusa ter od časa, ki je minil od posega do nosečnosti (24). V kolikor bi do podatka o adenokarcinomu in situ prišli pred prvim ekscizijskim posegom, bi bila vsekakor potrebna natančna indikacija glede izbire posega da bi se izognili pretirani eksciziji tkiv, vendar obenem dovolj obsežni za odstranitev sprememb, ki so lahko razporejene multifokalno. V opisanem primeru sta bila opravljena dva ekscizijska posega (LLETZ in nato še klasična konizacija), kar bolnici še dodatno poveča tveganje prezgodnjega poroda.

Ker pa nezdravljene lezije visokega gradusa v 12–40 % napredujejo v invazivni karcinom, je potreba po zdravljenju večja od tveganja za prezgodnji porod (26).

Oteževalna okoliščina pri obravnavi bolnice bi bila lahko tudi vpletenost različnih ustanov v obravnavo (dva različna citološka laboratorija, več ginekologov, dva različna histološka laboratorija). Na to situacijo navadno vplivajo menjave osebnih ginekologov oz. odsotnosti osebja zaradi letnega dopusta. V tem času je potreba po kritični presoji rezultatov še bolj pomembna.

Ne glede na to, kako pomembno je, da en sam specialist spremlja stanje svojih pacientk, pa bi bilo pri ponovnih ocenah oz. revizijah vzorcev bolj smotrno, da bi jih opravljal neodvisen oz. v primer nevpleten patolog ali citopatolog, oziroma, da se tak primer predstavi na multidisciplinarnem konziliju.

Glede na pregledane histološke preparate z različnimi diagnozama ploščatih in žlezni predrakavih sprememb, je sprva obstajala možnost, da je bil PIL-VS/CIN 3 odstranjen že z biopsijo, saj sprememb CIN v konusu po LLETZ ni bilo. Kljub vsemu se je izkazalo, da je v ponovnem konusu po klasični rekonizaciji CIN 3 še vedno jasno prisoten, ni pa bilo več ostanka AIS. Ugotovitve se skladajo s podatkom, da po oceni atipičnih žlezni celic v brisu materničnega vratu v do 50 % pričakujemo PIL-VS (CIN 2, CIN 3) v tkivni biopsiji (4).

Sprememb žleznega epitelijskega tkiva ne smemo podcenjevati, približno 20 % odkritih karcinomov je žleznega

porekla in ta delež se ne spreminja, med odkritimi prekancerozami pa je le 2 % žlezni, kar bi bilo nujno potrebno spremeniti – tudi z boljšo kolposkopijo. Zahtevnost diagnostike, zdravljenja in spremljanja narokuje, da se o posameznih bolnicah posvetujemo tudi z bolj izkušenimi kolegi iz referenčnih centrov.

### Zaključki

- Izvidi BMV in kolposkopije niso 100 % zanesljivi, zato je pomembna korelacija med izvidi in klinično sliko.
- Če kaže izvid BMV patološke žlezne celice, naj bo to signal za kritičnost do vseh nadaljnjih citoloških in histoloških izvidov in izbiro posegov ne glede na starost pacientke.
- V kolikor pride do neskladja med zaporednimi izvidi BMV ali do neskladja med ocenami citoloških in histoloških preparatov, je smiselno sklicati multidisciplinarni konzilij, da se postavi pravilna diagnoza in določi najbolj primeren potek nadaljnje obravnave.
- Multidisciplinarni konziliji so koristni in potrebni. V bodoče bi poskusili ustanoviti ginekološki cito-histološki konzilij za različna ginekološka obolenja enkrat mesečno, po potrebi preko spletne povezave.

### Literatura

1. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition - Summary Document. *Ann Oncol.* 2010;21(3):448–58.
2. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2011.
3. Strojman Fležar M, Frković Grazio S, Gutnik H. Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije – cervikalna neoplazija. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2015.
4. Smrkolj Š, Možina A. Zanesljivost in pogoji za kakovostno kolposkopijo. In: Smrkolj Š, ur. Zbornik: Obnovitveni kolposkopski tečaj; 2013 Mar 29-30; Ljubljana, Slovenija. V Ljubljani: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD in Onkološki inštitut; 2013. p. 10–14.
5. Bindas A, Novak Antolič Ž. Porodniški izid po konzervativni terapiji intraepitelijskih ali zgornjih invazivnih lezij materničnega vratu; pregled podatkov za Slovenijo od leta 2002 do 2005. *Zdrav Vestn.* 2009;78:241–6.
6. Cvjetičanin B, Kobal B, Meglič L. Nosečnost po zdravljenju cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) in začetnega raka materničnega vratu (RMV). In: uredniški odbor Ivanuš U, et al. Zbornik prispevkov: 3. izobraževalni dan programa ZORA; 2012 Apr 20; Brdo pri Kranju, Slovenija. V Ljubljani: Onkološki inštitut Ljubljana; 2012. p. 37–42.
7. Guzej Z, Lovšin B. Vpliv zdravljenja cervikalne intraepitelijske neoplazije na trajanje poznejše nosečnosti in pogostost prezgodnjega poroda. Slovenski rezultati raziskave za obdobje 2003 do 2004. *Onkologija.* 2007;11:63–5.
8. Wright J. Cervical intraepithelial neoplasia: Treatment and follow-up. Up to Date; 2021 [cited 2021 Nov 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-choosing-excision-versus-ablation-and-prognosis-and-follow-up-after-treatment>
9. Primic-Žakelj M, Uršič-Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U. Navodila ginekologom za delo v programu Zora. Ljubljana, Onkološki Inštitut; posodobitev 2011.
10. Ullal A, Roberts M, Bulmer JN, Mathers ME, Wadehra V. The role of cervical cytology and colposcopy in detecting cervical glandular neoplasia. *Cytopathology.* 2009;20(6):359–66.
11. Snoj V, Ivanuš U, Pogačnik A, Primic Žakelj M. Ujemanje citoloških in histopatoloških izvidov: slovenski rezultati. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, ur. Zbornik prispevkov: 6. izobraževalni dan programa ZORA; 2015 Nov 6; Brdo pri Kranju, Slovenija. V Ljubljani: Onkološki inštitut Ljubljana; 2015. p 26–36.
12. Baloglu A, Uysal D, Bezircioglu I, Bicer M, Inci A. Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high grade cervical intraepithelial lesions. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282:69–73.
13. Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007;8:985.
14. Manchanda R, Baldwin P, Crawford R, et al. Effects of margin status on cervical intraepithelial neoplasia recurrence following LLETZ in women over 50 years. *BJOG.* 2008;98:833.
15. Reich O, Pickel H, Lahousen M, et al. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conisation with clear margins. *Obstet Gynecol.* 2001;97:428.
16. Livasy CA, Moore DT, Van Le L. The clinical significance of a negative loop electrosurgical cone biopsy for high-grade dysplasia. *Obstet Gynecol.* 2004;104:250.
17. Murdoch JB, Morgan PR, Lopes A, Monaghan JM. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. *Br J Obstet Gynecol.* 1992;99:990.
18. Reich O, Pickel H, Lahousen M, et al. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conisation with involved margins. *Obstet Gynecol.* 2002;99:193.



19. Krebs HB, Pastore L, Helmka BF. Loop electrosurgical excision procedures for cervical dysplasia: Experience in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169:289–95.
20. Messing MJ, Otken L, King LA, Gallu DG. Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ): A Pathologic Evaluation. *Gynecologic Oncology* 1994;52:207–11.
21. Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, Gebhardt JA, Groshen S, Morrow CP, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: A randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:276–82.
22. Bittencourt DD, Zanine RM, Sebastião AM, Taha NS, Speck NG, Ribalta JCL. Number of fragments, margin status and thermal artifacts of conized specimens from LLETZ surgery to treat cervical intraepithelial neoplasia. *JC - Sao Paulo Med J.* 2012;130:92–6.
23. Strojjan-Fležar M, Nedelko N, Poljak M, Oštrbenk-Valenčak A, Gutnik H. Stratified Mucin-Producing Intraepithelial Lesion (SMILE) of the uterine cervix: High-risk HPV genotype predominance and p40 immunophenotype. *Cells.* 2021;10:2039.
24. Jančar N, Mihevc Ponikvar B, Tomšič S. Tveganje prežgodnjega poroda po konizaciji: pregled literature in slovenski rezultati. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, ur. Zbornik prispevkov: 6. izobraževalni dan programa ZORA; 2015 Nov 6; Brdo pri Kranju, Slovenija. V Ljubljani: Onkološki inštitut Ljubljana; 2015. p 15–20.
25. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu A O, 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.
26. Wright J. Cervical intraepithelial neoplasia: Management. Up to Date; 2021 [cited 2021 Nov 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-management>

## Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis

**Povzetek vsebine prispevka tujih avtorjev:** Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, Bray F. *Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Health. 2020 Feb;8(2):e191-e203. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6. Epub 2019 Dec 4. Erratum in: Lancet Glob Health. 2022 Jan;10(1):e41.*

### Abstract

#### Background

The knowledge that persistent human papillomavirus (HPV) infection is the main cause of cervical cancer has resulted in the development of prophylactic vaccines to prevent HPV infection and HPV assays that detect nucleic acids of the virus. WHO has launched a Global Initiative to scale up preventive, screening, and treatment interventions to eliminate cervical cancer as a public health problem during the 21st century. Therefore, our study aimed to assess the existing burden of cervical cancer as a baseline from which to assess the effect of this initiative.

#### Methods

For this worldwide analysis, we used data of cancer estimates from 185 countries from the Global Cancer Observatory 2018 database. We used a hierarchy of methods dependent on the availability and quality of the source information from population-based cancer registries to estimate incidence of cervical cancer. For estimation of cervical cancer mortality, we used the WHO mortality database. Countries were grouped in 21 subcontinents and were also categorised as high-resource or lower-resource countries, on the basis of their Human Development Index. We calculated the number of cervical cancer cases and deaths in a given country, directly age-standardised incidence and mortality rate of cervical cancer, indirectly standardised incidence ratio and mortality ratio, cumulative incidence and mortality rate, and average age at diagnosis.

#### Findings

Approximately 570 000 cases of cervical cancer and 311 000 deaths from the disease occurred in 2018. Cervical cancer was the fourth most common cancer in women, ranking after breast cancer (2.1 million cases), colorectal cancer (0.8 million) and lung cancer (0.7 million). The estimated age-standardised incidence of cervical cancer was 13.1 per 100 000 women globally and varied widely among countries, with rates ranging from less than 2 to 75 per 100 000 women. Cervical cancer was the leading cause of cancer-related death in women in eastern, western, middle, and southern Africa. The highest incidence was estimated in Eswatini, with approximately 6.5% of women developing cervical cancer before age 75 years. China and India together contributed more than a third of the global cervical burden, with 106 000 cases in China and 97 000 cases in India, and 48 000 deaths in China and 60 000 deaths in India. Globally, the average age at diagnosis of cervical cancer was 53 years, ranging from 44 years (Vanuatu) to 68 years (Singapore). The global average age at death from cervical cancer was 59 years, ranging from 45 years (Vanuatu) to 76 years (Martinique). Cervical cancer ranked in the top three cancers affecting women younger than 45 years in 146 (79%) of 185 countries assessed.

#### Interpretation

Cervical cancer continues to be a major public health problem affecting middle-aged women, particularly in less-resourced countries. The global scale-up of HPV vaccination and HPV-based screening—including self-sampling—has potential to make cervical cancer a rare disease in the decades to come. Our study could help shape and monitor the initiative to eliminate cervical cancer as a major public health problem.

#### Funding

Belgian Foundation Against Cancer, DG Research and Innovation of the European Commission, and The Bill & Melinda Gates Foundation.

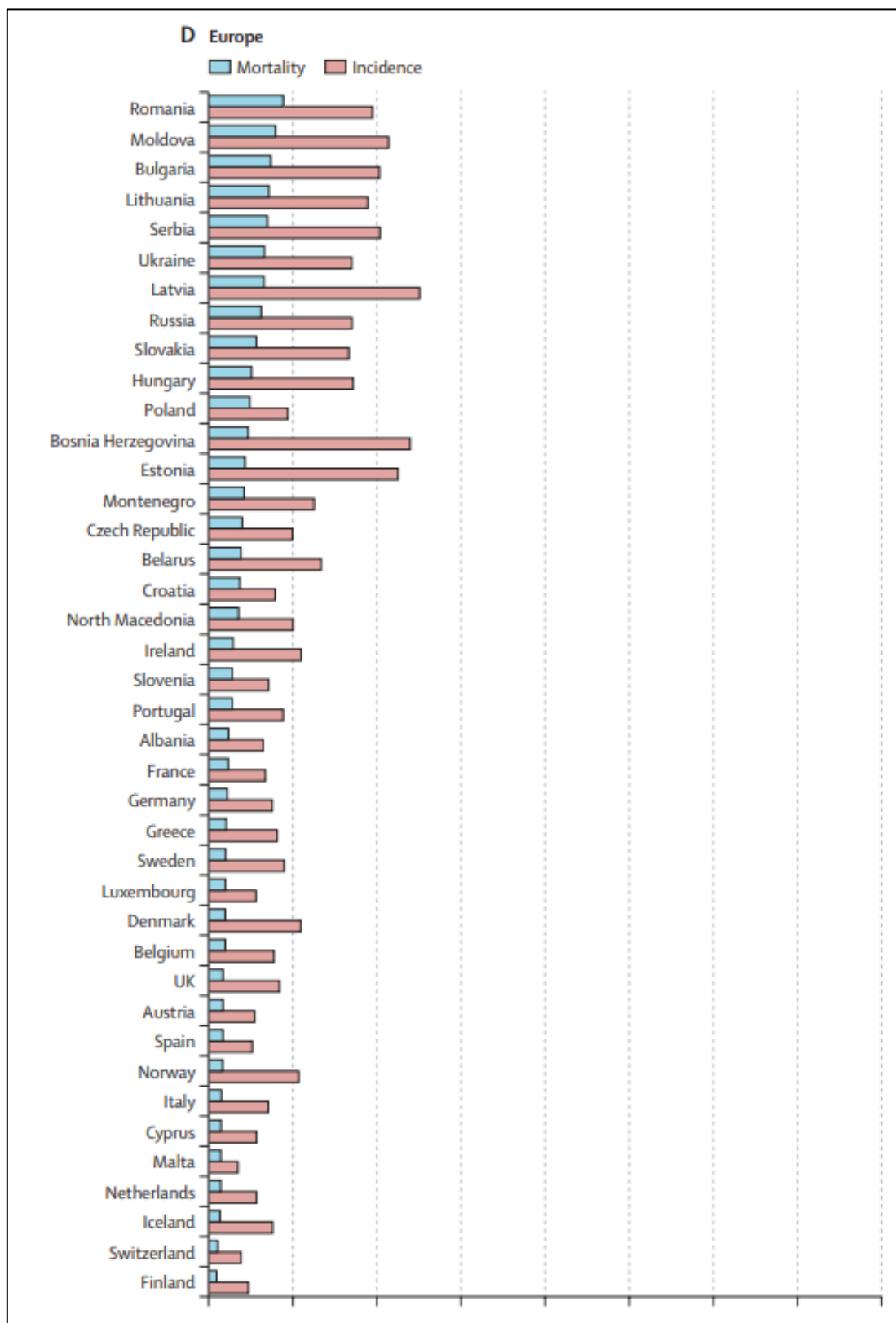


Povezava do prispevka:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025157/>

(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov//31812369>,

[https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(19\)30482-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(19)30482-6/fulltext) )



**Slika 3.** World age-standardised incidence and mortality rate for cervical cancer, estimates for 2018, ordered by country and ranked in descending order of mortality

## Cepljenje proti HPV v Sloveniji: rezultati v šolskem letu 2020/21 in novosti – cepljenje deklic in dečkov

Nadja Šinkovec, Veronika Učakar, Marta Grgič Vitek

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

### Povzetek

Okužbe s človeškimi papilomavirusi (HPV) so najpogostejše spolno prenosljive okužbe, ki jim lahko pripišemo skoraj 100 % raka materničnega vratu, 88 % raka zadnjika, 78 % raka nožnice, 25 % raka vulve, 50 % raka penisa, 31 % raka ustnega dela žrela, 80–90 % vseh primerov genitalnih bradavic, povzročajo pa tudi večino papilomov grla pri moških in ženskah. Ocenjujemo, da v zadnjih letih v Sloveniji letno zbolijo okoli 150 žensk in več kot 40 moških za rakom, ki je posledica okužbe z enim od visokorizičnih HPV, poleg tega je po podatkih Registra raka Republike Slovenije letno pri ženskah v Sloveniji odkritih okoli 1.000 primerov predrakavih sprememb materničnega vratu CIN3.

Sistematično cepljenje deklic proti HPV se v Sloveniji izvaja kot priporočeno cepljenje ob sistematičnem pregledu v šestem razredu osnovne šole od leta 2009. V šolskem letu 2021/22 pa se prvič v Sloveniji v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja lahko cepijo proti HPV tudi dečki, ki v šolskem letu 2021/22 obiskujejo 6. razred osnovne šole. Za izvajanje programa cepljenja proti HPV se tako pri deklicah kot tudi pri dečkih uporabi 9-valentno cepivo. Širitev programa cepljenja s cepljenjem dečkov proti HPV je pomembna, saj lahko na ta način še dodatno zmanjšamo breme okužb s HPV in njihovih posledic pri moških in ženskah. Precepljenost proti okužbam s HPV pri deklicah v 6. razredu osnovne šole v Sloveniji v zadnjih letih znaša blizu 60 %. Po precepljenosti deklet proti HPV se Slovenija uvršča v evropsko povprečje.

**Ključne besede:** človeški papiloma virusi, HPV, cepljenje, Slovenija, deklice, dečki

### Uvod

Okužbe s človeškimi papilomavirusi so najpogostejše spolno prenosljive okužbe v svetu in tudi v Sloveniji (1, 2). Podatki evropskih držav kažejo, da je pogostost okužb s HPV največja v prvih letih po začetku spolne aktivnosti (pri mladostnikih in mladih odraslih, mlajših od 25 let) (3). HPV so zelo heterogena skupina DNA virusov, ki jih povezujemo z nastankom številnih benignih in malignih novotvorb ploščatoceličnega epitela, v manjši meri pa tudi žleznega (4). Dolgotrajne okužbe z visokorizičnimi HPV lahko vodijo v nastanek nekaterih predrakavih sprememb in rakov, tako pri ženskah, kot tudi pri moških. Lahko jim pripišemo skoraj 100 % raka materničnega vratu (RMV), 88 % raka zadnjika, 78 % raka nožnice, 25 % raka vulve, 50 % raka penisa ter 31 % raka ustnega dela žrela (5, 6). Slovenska raziskava, ki je preučevala pojavnost HPV okužbe pri 99 bolnikih, pri katerih je bil v obdobju 2007–2008 odkrit ploščatocelični karcinom ustnega dela žrela, je ugotovila prisotnost HPV

pri 20 % bolnikov (7). Okužbe z nizkorizičnima genotipoma HPV 6 in 11 povzročajo 80–90 % vseh primerov genitalnih bradavic, okužbe s HPV pa povzročajo tudi večino papilomov grla pri obeh spolih (8,9).

Ker perzistentna okužba s HPV predstavlja nujen, čeprav nezadosten etiološki dejavnik pri razvoju rakov, povezanih s HPV, lahko nastanek RMV in ostalih s HPV povezanih novotvorb preprečimo z uporabo cepiv. S cepljenjem lahko preprečimo tudi nastanek genitalnih bradavic (10–16).

### Novost v programu cepljenja proti HPV v Sloveniji – cepljenje dečkov

Sistematično cepljenje deklic proti HPV se v Sloveniji izvaja kot priporočeno cepljenje ob sistematičnem pregledu v šestem razredu osnovne šole od leta 2009. V šolskem letu 2021/22 pa se v skladu s Programom cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2021 prvič v Sloveniji lahko v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja (OZZ) cepijo proti HPV tudi dečki,

ki v šolskem letu 2021/22 obiskujejo 6. razred osnovne šole (17). Cepljenje proti HPV v breme OZZ pripada tudi dekletom, ki so obiskovala 6. razred v šolskem letu 2009/10 ali kasneje in še niso bila cepljena (zamudnice). Za vse ostale prebivalce, t.j. starejše ženske, starejše dečke (ki so obiskovali 6. razred osnovne šole v šolskem letu 2020/21 ali prej) in moške, ki bi se želeli cepiti proti HPV, je cepljenje samoplačniško. Za izvajanje programa cepljenja proti HPV se tako pri deklicah kot tudi pri dečkih uporabi 9-valentno cepivo. Za zaščito pri mlajših od 15 let sta dovolj dva odmerka cepiva s presledkom najmanj 6 mesecev, za starejše so potrebni trije odmerki po shemi 0, 2, 6 mesecev (17, 18).

### Zakaj je poleg cepljenja deklic proti HPV pomembno tudi cepljenje dečkov?

V državah Evropske unije (EU) in Evropskega gospodarskega prostora (EGP) letno zabeležijo 33.987 novo odkritih rakov materničnega vratu, poleg tega pa še 16.400 drugih s HPV povezanih rakov pri moških in 12.100 pri ženskah (19–22). V zadnjem desetletju opažajo porast s HPV povezanih rakov glave in vratu ob hkratnem zmanjševanju kajenja pri mlajših moških (zlasti v Severni Evropi in Severni Ameriki) (22).

Na podlagi podatkov Registra raka Republike Slovenije o pojavnosti posameznih rakov v Sloveniji v obdobju 2014–2018 (23) in podatkov Mednarodne

agencije za raziskovanje raka o deležih posameznih rakov, kjer je vzročni dejavnik okužba s HPV (5), ocenjujemo, da v zadnjih letih v Sloveniji letno zbolijo okoli 150 žensk in več kot 40 moških za rakom, ki je posledica okužbe z enim od visokorizičnih HPV. Od tega največ rakov pri ženskah predstavlja RMV, pri moških pa rak ustnega dela žrela (Tabela 1). Poleg tega je po podatkih Registra raka Republike Slovenije letno pri ženskah v Sloveniji odkritih okoli 1.000 primerov predrakavih sprememb materničnega vratu CIN3 (23).

V skladu s priporočili Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (ECDC) in Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) so glavna ciljna skupina za cepljenje proti HPV deklice, stare 9–14 let, saj je korist cepljenja proti HPV pri tej populacijski skupini največja (19, 24).

S cepljenjem dečkov proti HPV lahko direktno vplivamo na zmanjšanje bremena okužb s HPV in njihovih posledic pri moških (vključno z moškimi, ki imajo spolne odnose z moškimi). Poleg tega ima cepljenje dečkov zaradi kolektivnega učinka posreden vpliv tudi na zmanjšanje bremena okužb s HPV in njihovih posledic pri ženskah, še posebej predrakavih sprememb na materničnem vratu in RMV. Ta vpliv je še zlasti pomemben v okoljih z nizko precepljenostjo deklic. Cepljenje obeh spolov je tudi bolj pravično, saj omogoča obema spoloma enake možnosti za neposredno zaščito pred okužbami s HPV in njihovimi posledicami (19).

**Tabela 1:** Ocena števila rakov, pripisljivih HPV, v Sloveniji v obdobju 2014–2018

Spol	Vrsta raka	Povprečna letna incidenca (2014-2018)*	PAF**	Letno število rakov pripisljivih okužbi s HPV
Ženske	RMV	110,2	100	110,2
	Vulva	56,6	25	14,2
	Vagina	11,2	78	8,7
	Anus	13,6	88	12
	Orofarinks z bazo jezika in tonzilami	18,4	31	5,7
	<b>SKUPAJ</b>	<b>210</b>		<b>150,8</b>
Moški	Penis	16	50	8
	Anus	5,6	88	4,9
	Orofarinks z bazo jezika in tonzilami	101,2	31	31,4
	<b>SKUPAJ</b>	<b>122,8</b>		<b>44,3</b>

\* Podatki o incidenci pridobljeni na portalu SLORA (23)

\*\* PAF – delež posameznega raka, kjer je vzročni dejavnik okužba (6)

V skladu z ugotovitvami ECDC je univerzalno cepljenje proti HPV najbolj stroškovno učinkovito v okoljih z nizko precepljenostjo deklic ob nizkih cenah cepiv (19). Raziskovalci nedavne raziskave, ki so preučevali stroškovno učinkovitost cepljenja proti HPV za 11 evropskih držav, vključno s Slovenijo, pa so potrdili stroškovno učinkovitost univerzalnega cepljenja za vseh 11 preučevanih držav. Ugotovili so tudi, da bi bilo univerzalno cepljenje stroškovno učinkovito celo ob visoki (80 %) precepljenosti deklic v večini držav, vključno s Slovenijo (25).

V zadnjih letih opažamo, da se za univerzalno cepljenje (dečkov in deklic) proti HPV odloča čedalje več evropskih držav. Cepljenje dečkov je vključeno v nacionalne programe cepljenja v kar 19 državah EU/EGP in sicer v Avstriji, Italiji, Švici, Lihtenštajnu, Nemčiji, Belgiji, Luksemburgu, Veliki Britaniji, Franciji, na Norveškem, Švedskem, Finskem, Češkem, Slovaškem, Hrvaškem, Irskem, Danskem, Portugalskem, z letošnjim šolskim letom pa tudi v Sloveniji. Univerzalno cepljenje deklic in dečkov proti HPV izvajajo tudi v Združenih državah Amerike, Kanadi, Avstraliji, Novi Zelandiji in še nekaterih drugih državah po svetu (26, 27).

### **Precepljenost proti HPV v Sloveniji in primerjava z drugimi evropskimi državami**

Precepljenost proti okužbam s HPV pri deklicah v 6. razredu osnovne šole je v Sloveniji v šolskem letu 2019/20 znašala 58,5 % in se je zmanjšala za 0,8 % v primerjavi z letom 2018/19, ko je bila 59,3 %. V primerjavi s prejšnjim šolskim letom se je precepljenost zmanjšala v goriški, ljubljanski, celjski in murskosobotski regiji, povečala v mariborski, ravenski, koprski in novomeški regiji, v kranjski regiji pa je ostala enaka. Največjo precepljenost dosegajo v ravenski regiji, kjer je bila v šolskem letu 2019/20 kar 88,1 %, najmanjšo pa v goriški regiji, kjer je bila v šolskem letu 2019/20 43,4 % in v kateri so zabeležili tudi največje zmanjšanje precepljenosti (za kar 24 %) kar bi bila lahko tudi posledica epidemije covid-19 in omejitev pri izvajanju zdravstvenih storitev (28).

Po precepljenosti deklet proti HPV se Slovenija uvršča v evropsko povprečje. Manj kot 30-odstotno precepljenost beležijo v Franciji in Bolgariji. V Estoniji, Italiji, Latviji, Nemčiji, Severni Makedoniji, na Nizozemskem ter v belgijskih regijah Valonija in Bruselj dosegajo precepljenost 31–50 %, v Avstriji, Lihtenštajnu, Litvi, Luksemburgu, Švici, na Danskem, Češkem in Finskem 51–70 %, precepljenost več kot

70 % pa dosegajo Irska, Islandija, Norveška, Portugalska, Španija, Švedska, Velika Britanija ter belgijska regija Flandrija (29).

V državah z univerzalnim programom cepljenja je precepljenost dečkov večinoma nekoliko manjša kot pri deklicah. Razpon razlike v precepljenosti deklic in dečkov v različnih evropskih državah je velik. Na Norveškem je npr. razlika v precepljenosti deklic in dečkov 2 %, v Italiji pa kar 45 % (29, 30).

### **Podatki o spremljanju neželenih učinkov po cepljenju proti HPV v Sloveniji**

V obdobju 2009 do 2020 je bilo v Sloveniji razdeljenih več kot 180.000 odmerkov cepiva proti HPV. V tem obdobju smo na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje v Register neželenih učinkov po cepljenju proti HPV prejeli 200 prijav in 3 prijave neželenih učinkov po sočasnem cepljenju proti HPV in tetanusu. Najpogosteje poročani neželeni učinki so bili bolečina, oteklina, rdečina na mestu cepljenja, zvišana telesna temperatura, slabost, glavobol, utrujenost in omedlevica. Vsi neželeni učinki, vključno z resnimi, so izvenili v nekaj dneh brez posledic (31).

### **Zaključek**

RMV je najpogostejši rak, ki ga povzročajo okužbe s HPV in breme teh okužb je še naprej največje pri ženskah, zato v skladu s priporočili ECDC in SZO ostajajo glavna ciljna skupina za cepljenje proti HPV deklice, stare 9–14 let (19, 24). Sistematično cepljenje dečkov proti HPV v Sloveniji pomeni pomemben doprinos k zmanjšanju bremena okužb s HPV, saj pred okužbami in njihovimi posledicami neposredno varuje mladostnike, posredno pa tudi mladostnice. Eden izmed ciljev globalne strategije SZO za eliminacijo raka materničnega vratu je doseči 90 % precepljenost deklic proti HPV do leta 2030 (32). Raziskave na osnovi matematičnih modelov kažejo, da bi že s precepljenostjo 80 % obeh spolov lahko dosegli eliminacijo okužb z genotipi HPV, ki so zastopani v cepivu (19, 33).

Spremenjeno delovanje zdravstva in zaprtje šol v pandemiji covid-19 je vplivalo na izvajanje programov cepljenja v številnih državah (34–38). Veliko zmanjšanje precepljenosti deklet proti HPV so zaznali v Veliki Britaniji, kjer se je zmanjšala s 84 % v letu 2018/19 na 65 % v letu 2019/20 (36). Ocenjujemo, da smo bili v Sloveniji v šolskem letu 2019/20 relativno uspešni, saj nam je kljub pandemiji covid-19 uspelo zadržati precepljenost deklic proti HPV, ki

smo jo dosegli v predhodnem letu, pred pričetkom pandemije (28).

#### Literatura:

1. Klavs I, Učakar V, Oštrbenk A, Jelen MM, Poljak M. Prevalenca okužb s človeškimi papilomavirusi (HPV) pri ženskah sodelujočih v Državnem programu zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu v Sloveniji. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, ur. Zbornik predavanj: 5. izobraževalni dan programa ZORA; 2014 Okt 15; Brdo pri Kranju, Slovenija. V Ljubljani: Onkološki inštitut; 2014. p. 12–21.
2. 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;30(Suppl 5):F24–33.
3. 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;202:1789–99.
4. Arko D, Esih M, Simonovič Z, Takač I, Fokter AR. Več kot le rak materničnega vratu: neoplazme v povezavi z okužbo s človeškimi papilomavirusi in njihovo preprečevanje. *Zdrav Vestn*. 2021;90:208–18.
5. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100 B, biological agents: A review of human carcinogens. Lyon: IARC; 2012.
6. 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;141:664–70.
7. Strojjan P, Zadnik V, Šifrer R, Lanišnik B, Didanovič V, Jereb S, et al. Incidence trends in head and neck squamous cell carcinoma in Slovenia, 1983-2009: role of human papillomavirus infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:3805–14.
8. 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;33:2058–63.
9. Fusconi M, Grasso M, Greco A, Gallo A, Campo F, Remacle M, et al. Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2014;34:375–81.
10. Dillner J, Nygård M, Munk C, Hortlund M, Hansen BT, Lagheden C, et al. Decline of HPV infections in Scandinavian cervical screening populations after introduction of HPV vaccination programs. *Vaccine*. 2018;36:3820–9.
11. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, Brooke Marshall J, Raddley 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;66:339–45.
12. Herweijer E, Ploner A, Sparén P. Substantially reduced incidence of genital warts in women and men six years after HPV vaccine availability in Sweden. *Vaccine*. 2018;36:1917–20.
13. 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;142:2186–7.
14. Guo F, Cofie LE, Berenson AB. Cervical Cancer Incidence in Young U.S. Females After Human Papillomavirus Vaccine Introduction. *Am J Prev Med*. 2018;55:197–204.
15. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383:1340–8.
16. Arbyn M, Xu L, Simoons C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD009069.
17. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2021. Ur. l. RS, št. 89/2021. [cited 2021 Oct 25]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/program-cepljenja-in-zascite-z-zdravili-2021>.
18. NIJZ. Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2021. Ljubljana: NIJZ, 2021 [cited 2021 Oct 25]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/program-cepljenja-in-zascite-z-zdravili-2021>.
19. ECDC. Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction. Stockholm: ECDC, 2020 [cited 2021 Oct 25]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries2020-03-30.pdf>.
20. Ervik M, Lam F, Ferlay J, Mery L, Soerjomataram I, Bray F. *Cancer Today*; 2016 [cited 2021 Oct 25]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
21. Hartwig S, Baldauf J-J, Dominiak-Felden G, Simondon F, Alemany L, de Sanjosé S, et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Res*. 2015;1:90–100.
22. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108:djv403.
23. Register raka Republike Slovenije. Portal SLORA. [cited 2021 Avg 30]. Available from: <http://www.slora.si/>.
24. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92:241–68.
25. Qendri V, Bogaards JA, Baussano I, Lazzarato F, Vänskä S, Berkhof J. The cost-effectiveness profile of sex-neutral HPV immunisation in European tender-

- based settings: a model-based assessment. *Lancet Public Health*. 2020;5:e592–603.
26. Prue G, Baker P, Graham D, Nutting C, Greenhouse P, Lawler M. It is time for universal HPV vaccination. *The Lancet*. 2018;392:913–4.
  27. ECDC. Vaccine schedules in all countries of the European Union. [cited 2021 Oct 25]. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>.
  28. NIJZ. Precepljenost šolskih otrok v Sloveniji v šolskem letu 2019/2020. NIJZ; 2020 [cited 2021 Oct 22]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih>.
  29. Bonanni P, Faivre P, Lopalco PL, Joura EA, Bergroth T, Varga S, et al. The status of human papillomavirus vaccination recommendation, funding, and coverage in WHO Europe countries (2018–2019). *Expert Rev Vaccines*. 2020;19:1073–83.
  30. Folkehelseinstituttet. Statistikk for HPV-vaksinasjon i barnevaksinasjonsprogrammet. Folkehelseinstituttet. [cited 2021 Oct 22]. Available from: <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/sysvak/dekkningsstatistikk/>.
  31. NIJZ. Neželeni učinki pridruženi cepljenju 2009 - 2019 [cited 2021 Oct 22]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/spremljanje-nezelenih-ucinkov>.
  32. WHO. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: WHO; 2020 [cited 2021 Oct 25]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240014107>.
  33. Brisson M, Bénard É, Drolet M, Bogaards JA, Bausano I, Vänskä S, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health*; 2016;1:e8–17.
  34. Langdon-Embry M, Papadouka V, Cheng I, Almashhadani M, Ternier A, Zucker JR. Notes from the Field: Rebound in Routine Childhood Vaccine Administration Following Decline During the COVID-19 Pandemic - New York City, March 1-June 27, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:999–1001.
  35. Santoli JM, Lindley MC, DeSilva MB, Kharbanda EO, Daley MF, Galloway L, et al. Effects of the COVID-19 Pandemic on Routine Pediatric Vaccine Ordering and Administration - United States, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:591–3.
  36. Public Health England. Human papillomavirus (HPV) vaccination coverage in adolescent females and males in England: academic year 2019 to 2020. *Public Health England*; 2020 [cited 2021 Oct 22]. Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/927694/hpr1920\\_HPVC-vc.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/927694/hpr1920_HPVC-vc.pdf).
  37. Causey K, Fullman N, Sorensen RJD, Galles NC, Zheng P, Aravkin A, et al. Estimating global and regional disruptions to routine childhood vaccine coverage during the COVID-19 pandemic in 2020: a modelling study. *The Lancet* 2021;398:522–34.
  38. WHO. WHO and UNICEF warn of a decline in vaccinations during COVID-19. WHO, 2020 [cited 2021 Oct 25]. Available from: <https://www.who.int/news/item/15-07-2020-who-and-unicef-warn-of-a-decline-in-vaccinations-during-covid-19>.

## Oklevanje za cepljenje

Alenka Trop Skaza

Nacionalni inštitut za javno zdravje, Območna enota Celje, Ipavčeva 18, Celje

### Povzetek

Cepiva in cepljenje so velik dosežek medicinske znanosti za obvladovanje nalezljivih bolezni. Zaradi cepljenja se je drastično zmanjšala incidenca nekoč splošno razširjenih nalezljivih bolezni. Cepljenje je postalo žrtev svoje uspešnosti, saj se, ker so določene nalezljive bolezni zelo redke, srečujemo z bolj ali manj intenzivnimi teorijami zarote glede cepiv in cepljenja.

Oklevanje za cepljenje (angl. »vaccine hesitancy«) pomeni, da je posameznik cepljenje odložil za nedoločen čas oziroma cepljenju nasprotuje. Ne gre za nov pojav, a se mu v zadnjih letih namenja velika pozornost.

Pričakovanja glede varnosti cepiv so zelo velika, saj za zaščito pred določenimi nalezljivimi boleznimi cepimo praviloma zdrave ljudi. Ker gre za poseg v telo, imajo vsa cepljenja določena tveganja. Pogosto se določeno zdravstveno stanje/počutje, ki sledi cepljenju, označi kot posledica cepljenja. Neželeni učinki po cepljenju lahko vključujejo »prave« ali »resnične« neželene učinke, koincidenca (časovno zaporedje dogodkov, ki bi se zgodili tudi če oseba ne bi bila cepljena), napake, ki so povezane z nepravilno pripravo cepiva, nepravilnim roko vanjem s cepivom ali njegovim dajanjem in pa predhodno nepovezane dogodke, ki jih ne moremo povezati s cepivom.

Pri odločitvi za cepljenje so zelo pomembni zdravstveni delavci s svojim vzgledom.

**Ključne besede:** cepljenje, oklevanje, aluminij, dogodki po cepljenju

### Uvod

Cepljenje je skupaj z zagotavljanjem neoporečne pitne vode in nadzorom nad komarji temeljni javnozdravstven ukrep proti nalezljivim boleznim (1).

Splošni higienski preventivni ukrepi in izobraževanje pripomorejo pri obvladovanju širjenja, ne nudijo pa specifične zaščite pred okužbo.

V Sloveniji je cepljenje proti določenim nalezljivim boleznim obvezno, proti določenim pa prostovoljno (2, 3).

Ustavno sodišče je že leta 2004 ocenilo, da je obvezno cepljenje primeren ukrep za doseg legitimnega cilja, to je preprečevanja in obvladovanja nalezljivih bolezni. Ocenilo je, da korist, ki jo prinaša cepljenje za zdravje posameznika in širše skupnosti, presega morebitno škodo, ki bi utegnila nastati posameznikom zaradi neželenih pojavov, ki so v vzročni povezavi s cepljenjem. V primerih, ko bi cepljenje pomenilo preveliko tveganje za zdravje posameznika, zakon omogoča ugotavljanje utemeljenih razlogov za opustitev cepljenja (2, 4).

Cepljenje deluje na individualni in kolektivni ravni. Odstotek precepljenosti, ki je potreben za kolektivno zaščito, je odvisen od bazičnega reprodukcijskega

števila. Največja, to je 95 % precepljenost, je potrebna za zaščito pred širjenjem virusa ošpic. Kolektivna zaščita varuje necepljene, med katerimi so posebej ranljivi dojenčki in imunsko kompromitirani bolniki ter osebe, pri katerih je cepljenje kontraindicirano (5).

Uspehi cepljenja v Sloveniji so neizpodbitni. Številnih nalezljivih bolezni pri nas ni več, oziroma so zelo redke (6).

### Oklevanje za cepljenje

Oklevanje za cepljenje pomeni odlaganje cepljenja oziroma nasprotovanje cepljenju, čeprav so cepiva na voljo. Gre za dogajanje, ki je kompleksno in specifično, ter se spreminja skozi čas, prostor in v zvezi z različnimi cepivi (7). Svetovna zdravstvena organizacija umešča oklevanje za cepljenje med največje grožnje javnemu zdravju (8). Na precepljenost pomembno deluje zakonska obveza (9, 10).

Oklevanje se pojavlja v razvitih državah in je v večini primerov povezano z dvomi glede varnosti cepiv, a ne gre za nov pojav (11). Leta 1853 so v Veliki Britaniji sprejeli zakon o obveznem cepljenju proti črnim kozam, ki mu je nasprotovala proticepilna liga; zakon je bil konec 19. stoletja odpravljen (12).



Znano je, da tisti, ki uporabljajo internet za iskanje informacij, v večji meri dvomijo v varnost in učinkovitost cepiv (13). Pogosto se cepljenje izrablja tudi v politične namene (14).

Ker nalezljivih bolezni, proti katerim cepimo ni, oziroma so redke, jih ljudje ne poznajo in so zato zelo pozorni na morebitna tveganja in dogodke po cepljenju. V današnji poplavi različnih informacij je težko doseči pozornost javnosti. Internetno komuniciranje je povezano tudi s trženjem in zaslužki, nenehno opozarjanje na zdrav način življenja je kombinirano s ponujanjem različnih pripomočkov, izdelkov in storitev za zdrav način življenja. Cepljenje je v teh primerih del teorije zarote za vzpostavitev nadzora nad ljudmi (15, 16).

Dejstvo je, da je odstotek staršev, ki zavračajo cepljenje, majhen (angl. vaccine refusers). Bistveno več je tistih, ki oklevajo za cepljenje. Na odločitev glede cepljenja vplivajo najrazličnejši dejavniki, od kulturoloških, psihosocialnih, duhovnih, verskih, političnih in kognitivnih (17).

Razloge oklevanja za cepljenje lahko umestimo v tri kategorije:

1. pomanjkanje zaupanja glede učinkovitosti in varnosti cepiva, pomanjkanje zaupanja v sistem in politične odločevalce;
2. samozadostnost (cepljenje ni pomembno, tveganje za okužbo je majhno);
3. dojemanje udobja/prikladnosti (dostopnost do cepljenja kot storitve, npr. oddaljenost cepilnega mesta, stroški cepljenja, naročanje na cepljenje ipd.) (18).

V Sloveniji manj kot 50 % mladih mater zaupa v cepljenje in cepiva. S trditvijo »Povsem zaupam cepljenju in cepivu« se je v raziskavi, ki je v Sloveniji potekala od leta 2015 do 2017 med materami otrok, ki so vključeni v program cepljenja, strinjalo 47 % anketiranih. Presenetljivo visok je bil delež neopredeljenih glede zaupanja v cepljenje; kar 34 % jih je poročalo, da se niti ne strinjajo niti strinjajo z navedeno trditvijo. Pokazalo se je, da imajo matere majhnih otrok več zaupanja v otrokovega izbranega pediatra, kot v cepljenje (15).

Matere kot viru informacij o cepljenju še vedno najbolj zaupajo zdravstvenim delavcem, najbolj zdravnikom. Več kot polovica jih zaupa objavam na spletnih straneh strokovnih inštitucij, medtem ko je bil delež mater, ki zaupajo objavam na spletnih forumih ali družbenih omrežjih, nizek (9 %). Delež mater, ki so kadar koli oklevale za cepljenje svojih otrok, je znašal 17 %, kar pomeni, da njihovi otroci niso bili cepljeni tako, kot so načrtovali v otroških ambulantah (kalendarček cepljenj). Kot pomembni dejavniki, ki lahko preprečijo cepljenje zdravega otroka na predviden

datum, so matere izpostavile nerazumljive informacije in gradiva v zvezi s cepljenjem (67 %), premalo gradiv (66 %) in neprijaznost zdravstvenega osebja (56 %). Dejavniki, povezani z geografsko dostopnostjo, delovnim časom ambulate ipd., se niso pokazali kot pomembna ovira za cepljenje (15).

O tem, da dokončno odklanjajo cepljenje, je poročal dober odstotek mater. Zanimivo je, da se je kar 13 % mater povsem ali v glavnem strinjalo s trditvijo, da njihovi otroci ne bi bili cepljeni, če bi se rednemu cepljenju znale izogniti. O tem, da bi otroke cepile, tudi če cepljenje ne bi bilo obvezno, je poročalo le 56 % mater, 23 % pa je bilo glede tega neodločenih (15). Andrew Wakefield je s sodelavci leta 1998 objavil članek v ugledni britanski medicinski reviji, *The Lancet*, kjer je poročal o povezavi cepljenja otrok proti ošpicam, mumpsu in rdečkam (OMR) s pojavom avtizma. V tem članku je poročal o odkritju »novega sindroma«, ki naj bi označeval povezavo med pojavom regresivnega avtizma, vnetno črevesno boleznijo in cepljenjem proti OMR (19).

V letu 2011 je *British Medical Journal* poročal o ugotovitvah raziskovalnega novinarja Briana Deera, ki je dokazal ogromen razkorak med podatki o zdravstvenem stanju 12-tih otrok, ki jih v objavljenem članku opisuje Wakefield in dejanskim zdravstvenim stanjem teh otrok (20). Deer je pridobil originalne zdravstvene zapise, ki so se pojavili v javnosti. Pokazalo se je, da navedbe v članku iz leta 1998 niso resnične, temveč je šlo za prevaro. Prav tako je Deer je dokazal prevaro z opravljenimi intervjuji staršev otrok, ki so bili zajeti v raziskavi leta 1998. Preveril je dokaze o zdravstvenem stanju otrok pred in po cepljenju, ter pri tem zopet potrdil ogromno razliko med navedbami Wakefielda in dejanskim stanjem. V *Lancetu* je bilo na primer objavljeno, da je imelo 11 od 12-ih opazovanih otrok »nespecifični kolitis«, vendar pa je Deer potrdil, da se je le-ta pojavil le pri treh otrocih. Še več, Wakefield in kolegi so objavili, da je pričelo 8 otrok po cepljenju proti OMR kazati znake podobne avtizmu ali gastrointestinalne simptome, medtem ko je iz zdravstvenih zapisov razvidno, da je bilo to res le pri dveh otrocih. Za ostale navedbe v članku iz leta 1998 se je pokazalo, da so bili simptomi prisotni že pred cepljenjem ali pa so se razvili mesece po cepljenju.

*The Lancet* je formalno umaknil Wakefieldov članek februarja 2010, skoraj leto kasneje po objavah Deera v *Times of London*, kjer je obtožil Wakefielda ponašanja podatkov. Andrew Wakefield je obtožen prevare, ki je bila ugotovljena šele desetletja kasneje. Po tej objavi se je pričela svetovna medijska »vojna« proti cepljenju. Številni starši so odklonili cepljenje

svojih otrok s cepivom proti OMR in drugimi cepivi (20, 21).

Povezave med cepljenjem proti ošpicam in avtizmom niso nikoli dokazali (22).

### Aluminij v cepivih

Aluminij se v cepivih uporablja več kot 90 let kot adjuvans za izboljšanje imunskega odziva, za zmanjšanje toksičnosti nekaterih antigenov ter za zagotavljanje topnosti nekaterih komponent v cepivu. Običajna koncentracija aluminija v cepivih ne presega 0,5 mg/odmerek. Dnevna meja izpostavljenost aluminiju je 2 mg/kg telesne teže/dan.

Aluminij je ena izmed najbolj razširjenih kovin. Prisoten je v vodi, zraku in hrani. Otroci v prvih šestih mesecih prejmejo približno 10 mg aluminija iz materinega mleka in od 40 do 120 mg aluminija, če so hranjeni z mlečnimi formulami. Količina aluminija v cepivih je tako majhna, da po cepljenju ne pride do pomembne spremembe v koncentraciji aluminija v krvi. Večina aluminija, ki se absorbira iz prebavil, se izloči z urinom v manj kot 24-tih urah. Do sedaj ni dokazov, da bi bil aluminij v cepivih vzročno povezan z motnjami avtističnega spektra (23).

### Spremljanje dogodkov po cepljenju

V sledenju neželenih dogodkov je izredno pomembno spremljanje dinamike določenih zdravstvenih stanj, ki so lahko vzročno povezana s cepljenjem, ko je cepivo v uporabi (farmakovigilančno spremljanje). Nekateri neželeni učinki (še posebej zelo redki) in nekatere interakcije se lahko pokažejo šele, ko je cepivo v široki uporabi in zajame različne skupine ljudi z različnimi značilnostmi. Na ta način spremljamo varnost cepiv v uporabi in beležimo redke neželene dogodke, ki so lahko v vzročni povezavi s cepljenjem, jih pa v kliničnih študijah niso zaznali. Gre za pasiven sistem spremljanja neželenih učinkov po cepljenju, beležijo se vsi prijavljeni neželeni učinki, občutljivost ima prednost pred specifičnostjo. V Sloveniji spremljamo dogodke, ki se pojavijo po cepljenju že od leta 1960. O morebitni vzročni povezanosti med cepljenjem in resnim neželenim dogodkom odloča skupina specialistov po mednarodnih kriterijih WHO-UMC algoritma. Resen neželen dogodek po cepljenju je življenje ogrožujoče stanje ali bolezen, stanje, ki zahteva hospitalizacijo, trajna okvara, prirojena anomalija, drugo resno klinično pomembno stanje in smrt (24).

### Zaključek

Cepljenje ima poleg specifične zaščite številne medicinske in nemedicinske dobrobiti. Dobra precepljenost proti določenim bakterijskim boleznim vpliva na zmanjšanje antibiotične rezistence (25). Prav tako vpliva na preprečevanje zapletov pri virusnih okužbah (26).

Cepljenje in s tem varovanje zdravja ima velik vpliv na obvladovanje bolnišničnih okužb, npr. izbruhov gripe, SARS-CoV-2 med bolniki in osebjem, delovanje zdravstvenih sistemov ter delovanje družbe, kar se še posebej kaže v pandemiji covid-19 (27–29).

Vsekakor je oklevanje za cepljenje povezano s krizo vrednot in je odsev globalnih dogajanj.

Velikokrat poslušamo, da so cepljenja škodljiva, nepotrebna in da služijo zgolj interesu multinacionalnih farmacevtskih družb.

Pred tridesetimi leti je po svetu prevladoval občutek, da je bitka proti nalezljivim boleznim skoraj dobljena. Uspeh z eradikacijo črnih koz je še potrdil domneve, da je nalezljivih bolezni vedno manj, ker je medicinska znanost zelo napredovala. Z optimizmom se je pojavil varljiv občutek varnosti, ki je omogočil, da so se skoraj že pozabljene nalezljive bolezni spet razširile, pojavile pa so se tudi nove.

Dejstvo je, da nalezljive bolezni ogrožajo zdravje ljudi vseh starosti in da se proti nekaterim lahko učinkovito zaščitimo le s cepljenjem, ne pa z izboljšanjem življenjske ravni in higijene. Ljudje smo si prizadevali in si še vedno, da bi nalezljive bolezni obvladovali in obvladali. V različnih geografskih predelih sveta s(m)o različno uspešni. Dokazano je, da so v državah, v katerih s programi cepljenja proti nalezljivim boleznim dosegajo veliko odzivnost, pri obvladovanju nalezljivih bolezni, ki so tveganje za posameznika in družbo, uspešnejši od držav, v katerih programi cepljenja zaradi različnih razlogov niso dovolj uspešni oziroma programov sploh ni. Dejstvo je tudi, da smo globalno soodvisni; patogeni mikroorganizmi predstavljajo grožnjo za vse ljudi na svetu. Kjer so cepiva na voljo, je svetovna precepljenost pogoj za eliminacijo in eradikacijo določenih nalezljivih bolezni.

Na odločitev za cepljenje vpliva več dejavnikov. V praksi se ljudje v največji meri odločajo za cepljenja, če jim to svetuje zdravnik, ki mu zaupajo.

### Literatura

1. Andre FE, Booy R, Bock HL, Clemens J, Datta SK, John TJ, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. Bull World Health Organ. 2008;86:140–6.

2. Zakon o nalezljivih boleznih. Uradni list Republike Slovenije št. 33/06 – uradno prečiščeno besedilo.
3. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2021. Ljubljana: NIJZ; 2021 [cited 2021 Avg 16]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/program-cepljenja-in-zascite-z-zdravili-2021>.
4. Odločba o ugotovitvi, da prva alineja prvega odstavka 22. člena, 4. točka prvega odstavka 57. člena in drugi odstavek 57. člena Zakona o nalezljivih boleznih niso v neskladju z Ustavo, in o ugotovitvi neskladnosti Zakona o nalezljivih boleznih z Ustavo, stran 2906. Uradni list Republike Slovenije št. 25/2004.
5. Wellcome Trust. Chapter 5: Attitudes to vaccines in Wellcome Global Monitor 2018. 2019 [cited 2021 Avg 16]. Available from: <https://wellcome.ac.uk/reports/wellcome-global-monitor/2018/chapter-5-attitudes-vaccines>.
6. Učakar V, Grgič Vitek M, Jeraj I, Krnc K. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2018. Ljubljana: NIJZ; 2020 [cited 2021 Avg 16]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih>.
7. World Health Organization, Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. Report of the SAGE working group on vaccine hesitancy. 2014 [cited 2021 Avg 16]. Available from: [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/SAGE\\_working\\_group\\_revised\\_report\\_vaccine\\_hesitancy.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/SAGE_working_group_revised_report_vaccine_hesitancy.pdf?ua=1).
8. World Health Organization. Ten threats to global health in 2019. 2019 [cited 2021 Avg 16]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>
9. D'Ancona F, D'Amario C, Maraglino F, Rezza G, Iannazzo S. The law on compulsory vaccination in Italy: an update 2 years after the introduction. *Eurosurveillance*. 2019;24(26):1900371.
10. Lévy-Bruhl D, Fonteneau L, Vaux S, Barret AS, Antona D, Bonmarin I, et al. Assessment of the impact of the extension of vaccination mandates on vaccine coverage after 1 year, France, 2019. *Eurosurveillance*. 2019;24(26):1900301.
11. Ali K, Celentano L. Addressing vaccine hesitancy in the "Post-Truth" era. *Eurohealth*. 2017;23(4):16–20. 2017 [cited 2021 Avg 16]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332615>.
12. Porter R, Porter R. The politics of prevention: anti-vaccinationism and public health in nineteenth-century England. *Med Hist*. 1988;32(3):231–52.
13. Smith, A, Yarwood Y, Salisbury M.D. Tracking mothers attitudes to MMR immunisations 1996-2006. *Vaccine*. 25(20):3996–4002.
14. Kennedy J. Populist politics and vaccine hesitancy in Western Europe: an analysis of national-level data. *Eur J Public Health*. 2019;29(3):512–6.
15. Kraigher A. CEPLJENJE. Stališča in odnos ključnih javnosti do cepljenja v Sloveniji. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2018.
16. Shen SC, Dubey V. Addressing vaccine hesitancy: Clinical guidance for primary care physicians working with parents. *Can Fam Physician*. 2019;65(3):175–181.
17. Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger J. Vaccine hesitancy: an overview. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(8):1763–73.
18. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. World Health Organization . Report of the SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Geneva, Switz: World Health Organization; 2014 [cited 2021 Avg 16]. Available from: [www.who.int/myaccess.library.utoronto.ca/immunization/sage/meetings/2014/october/1\\_Report\\_WOR-KING\\_GROUP\\_vaccine\\_hesitancy\\_final.pdf](http://www.who.int/myaccess.library.utoronto.ca/immunization/sage/meetings/2014/october/1_Report_WOR-KING_GROUP_vaccine_hesitancy_final.pdf).
19. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998;351:637–41.
20. Deer B. How the case against the MMR vaccine was fixed. *BMJ*. 2011;342:77–82.
21. Elliman D, Bedford H. MMR: where are we now? *Arch Dis Child*. 2007;92(12):1055–7.
22. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med*. 2002;347(19):1477–82.
23. Offit PA, Jew RK. Addressing parents' concerns: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals? *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 1):1394–7.
24. Učakar V, Grgič Vitek M, Krnc K. Neželeni učinki pridruženi cepljenju v Sloveniji v letu 2019. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2021.
25. Bloom DE, Black S, Salisbury D, Rappuoli R. Antimicrobial resistance and the role of vaccines. *Proc Natl Acad Sci*. 2018;115(51):12868–71.
26. Royal Society for Public Health. Moving the needle. Promoting vaccination uptake across the life course. 2019 [cited 2021 Avg 16]. Available from: <https://www.rsph.org.uk/our-work/policy/vaccinations/moving-the-needle-promoting-vaccination-uptake-across-the-life-course.html>.
27. Bloom DE, Fan VY, Sevilla JP. The broad socioeconomic benefits of vaccination. *Sci Transl Med*. 2018;10(441):eaaj2345.
28. Gessner BD, Kaslow D, Louis J, Neuzil K, O'Brien KL, Picot V, et al. Estimating the full public health value of vaccination. *Vaccine*. 2017;35(46):6255–63.
29. Nacionalni inštitut za javno zdravje. Izsledki panelne spletne raziskave SI-PANDA. 2021 [cited 2021 Avg 16]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/izsledki-panelne-spletne-raziskave-si-panda>.

## Učinek cepljenja proti HPV v Sloveniji: analiza podatkov Registra ZORA

Kaja Batista, Tine Jerman, Urška Ivanuš

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

### Povzetek

V zadnjih letih so bili objavljeni izsledki številnih raziskav, tudi meta-analiz, s katerimi so proučevali učinek cepljenja proti HPV na breme predrakavih sprememb in raka materničnega vratu. V prispevku smo pregledali raziskave, objavljene po letu 2019. Osredotočili smo se na nerandomizirane in nenadzorovane raziskave. Izsledki dokazujejo, da je cepljenje proti HPV učinkovito. V drugem delu prispevka pa smo predstavili raziskavo, v kateri smo ocenili učinek cepljenja proti HPV v Sloveniji. Opazovali smo vse ženske v Sloveniji, ki so imele med letoma 2012 in 2019 prvič registriran patološki bris materničnega vratu visoke stopnje ali več in so bile stare med 17 in 21 let. Razdelili smo jih na dve skupini. V prvo so bile vključene ženske, ki so imele možnost cepljenja, to so bile ženske rojene med letoma 1998 in 2002. V drugo pa so bile vključene ženske, rojene med letoma 1991 in 1997 in te možnosti niso imele. Izračunali smo starostno specifično incidenčno stopnjo na 1.000 prebivalk Slovenije za vsako skupino žensk. Nato smo primerjali starostno specifične stopnje brisov materničnega vratu s patološkimi spremembami celic visoke stopnje ali več med obema skupinama žensk in izračunali tveganje. Ugotovili smo, da ima skupina deklet, starih od 20 do 21 let, ki ni imela možnosti cepljenja v okviru nacionalnega programa cepljenja proti HPV, 1,5-krat večje tveganje, da jim z brisom materničnega vratu odkrijemo predrakave spremembe visoke stopnje ali več, kot enako stara skupina deklet, ki je to možnost imela. Ta razlika se še poveča v skupini deklet, starih od 19 do 21 let, saj ima ta skupina za skoraj 2-krat večje tveganje, da jim z brisom materničnega vratu odkrijemo predrakave spremembe visoke stopnje ali več.

**Ključne besede:** človeški papilomavirus, HPV, cepljenje, učinkovitost, predrakave spremembe materničnega vratu, rak materničnega vratu

### Uvod

Človeški papilomavirusi (angl. human papillomavirus, HPV) povzročajo različne bolezni in stanja, od asimptomatskih, kratkotrajnih prehodnih okužb, do raka (1). Obstaja več kot 200 genotipov HPV (2), glede na vrsto sprememb, ki jih povzročajo, pa jih lahko delimo na onkogene in ne-onkogene (1). Onkogeni genotipi, ki povzročajo skoraj 100 % raka materničnega vratu (RMV), potrebujejo kar nekaj let za njegov nastanek (3). Ko virus vstopi skozi poškodovan epitel kože ali sluznice, okuži globlje plasti epitelijskega tkiva (1). Če se razvije dolgotrajna okužba, virus sčasoma povzroči predrakave spremembe v celicah materničnega vratu, ki preko predrakavih sprememb nizke stopnje in nato visoke stopnje napreduje v RMV. Cel proces v povprečju traja več kot 10 let (3). Eden izmed najbolj učinkovitih ukrepov za zmanjševanje bremena RMV je cepljenje proti HPV (4). Cepiva so namenjena preprečevanju okužb ter z njimi povezanih rakov in nudijo mnogo boljše zaščito kot naravno pridobljena imunost po okužbi s HPV. S

cepljenjem rekombinantne virusne beljakovine (L1) vnesemo neposredno v mišico, pri tem nastane učinkovit imunski odgovor, vključno s protitelesi, ki pri naravni okužbi ne nastanejo, saj se virus izogne imunskemu sistemu. Tako s cepljenjem nastanejo protitelesa tudi v sluzi, ki med poznejšimi stiki s temi virusi preprečijo njihovo potovanje do globljih plasti epitelijskega tkiva (5).

Trenutno imajo v Evropi dovoljenje za splošno uporabo tri cepiva, vsa tri so rekombinantna: dvovalentno cepivo, ki ščiti proti dvema onkogenima genotipoma (HPV-16/-18), štirivalentno cepivo, ki nudi zaščito proti štirim genotipom, dvema onkogenima in dvema ne-onkogenima (HPV-16/-18/-11/-6) in devetvalentno cepivo, ki ščiti proti devetim genotipom HPV, sedmim onkogenim in dvema ne-onkogenima (HPV-6/-11/-16/-18/-31/-33/-45/-52/-58) (6).

### Raziskave o učinku cepljenja proti HPV

V zadnjih letih so bili objavljeni izsledki številnih raziskav, tudi meta-analiz, s katerimi so proučevali uč

nek cepljenja proti HPV na breme predrakavih sprememb in RMV. V njih so dokazali, da je cepljenje proti HPV učinkovito. Pregled teh je leta 2019 na Zorinih dnevih predstavil prof. Poljak s sodelavkama (7). V nadaljevanju pa vam predstavljamo pregled raziskav po letu 2019. Ker so raziskave, ki niso randomizirane in nadzorovane, bolj informativne o tem, kakšna je učinkovitost cepiva proti HPV v realnem življenju (8), smo se osredotočili predvsem na te.

### **Učinek cepljenja na breme predrakavih sprememb materničnega vratu v realnem življenju**

#### **Raziskave na individualni ravni**

Raziskave, v katerih lahko merijo neposreden učinek cepljenja na opazovane izide, so raziskave, v katerih sta znana tako cepilni status cepljenja proti HPV kot tudi opazovani zdravstveni izid posameznice. Večina objavljenih raziskav po letu 2019 je potrdila učinkovitost cepiv proti HPV na zmanjšanje histopatoloških ali citopatoloških sprememb materničnega vratu. Pri tem je učinkovitost cepiva definirana kot odstotek zmanjšanja primerov bolezni v cepljeni skupini ljudi v primerjavi z necepljeno skupino (9).

Raziskava, v kateri so proučevali samo breme histopatološko potrjenih predrakavih sprememb materničnega vratu, ne glede na število prejetih odmerkov ali starost ob prejemu cepiva, je pregledna presečna raziskava, ki jo je Shiko s sodelavci naredil na Japonskem. V njo so vključili ženske stare med 20 in 29 let, ki so imele presejalni bris materničnega vratu (BMV) opravljen v letih 2015 in 2016. Ugotovili so dobro učinkovitost, ki je bila 76 % za CIN2 ali več (CIN2+) in 91 % za CIN3 ali več (CIN3+) (10).

V nedavni kohortni raziskavi narejeni v Združenem Kraljestvu so proučevali učinkovitost cepiva glede na to, v kateri starosti so preiskovanke prejele cepivo. Ugotovili so, da se tveganje za CIN3+ zmanjša za 39 % v kohorti žensk, cepljenih med 16. in 18. letom starosti, za 75 % v kohorti žensk, cepljenih med 14. in 16. letom starosti in za kar 97 % v kohorti žensk, cepljenih med 12. in 13. letom starosti v primerjavi z necepljeno kohorto. Rezultati raziskave kažejo na to, kako bistveno je cepljenje pred prvo izpostavitvijo HPV, saj cepljenje ne učinkuje na že obstoječo HPV-okužbo (11).

V naslednjih dveh raziskavah so preučevali učinkovitost cepiva glede na število prejetih odmerkov. V raziskavi primerov s kontrolami opravljeni v ZDA, v katero so vključili skupno 3.300 žensk, so primere opredelili kot ženske, ki so imele HPV-16/HPV-18-pozitiven CIN2+, kontrole pa kot ženske, ki so imele HPV-16/HPV-18-negativen CIN2+. Pri primerjanju teh

dveh skupin so ugotovili, da najbolj zaščiti cepljenje s tremi odmerki (74 % učinkovitost cepiva), najmanj pa z enim odmerkom cepiva (47 % učinkovitost cepiva), ne glede na to, kdaj so bile preiskovanke cepljene. V raziskavo so bile vključene tudi ženske, ki so bile cepljene kot odrasle zamudnice (12). V drugo, veliko kohortno raziskavo, ki je bila narejena na Danskem, pa so vključili dekleta, stara med 17 in 25 let, ki so prejela vsaj en odmerek cepiva pred 17. letom starosti. V tej raziskavi, v katero so vključili skupno 589.622 žensk, so ugotovili, da je raven zaščite z enim odmerkom štirivalentnega cepiva podobna kot jo nudi cepljenje s tremi odmerki istega cepiva. Kar nam pove, da če smo cepljeni dovolj zgodaj, je potrebnih manj odmerkov za isto raven zaščite, saj je cepivo takrat bolj imunogeno. Ta ugotovitev govori v prid uporabi večvalentnih cepiv z manjšim številom odmerkov pred 15. letom starost. V tej isti raziskavi so tudi ugotovili, da je učinkovitost štirivalentnega cepiva pri CIN2+ 57 % in pri CIN3+ 63 % (13).

Dve raziskavi sta poleg učinka cepljenja na breme histopatoloških sprememb proučevali tudi učinek cepljenja na breme citopatoloških sprememb materničnega vratu. Obe sta potrdili statistično značilno zmanjšanje teh sprememb v cepljeni kohorti v primerjavi z necepljeno kohorto. Wright s sodelavci je v raziskavi, narejeni v ZDA, ugotovil zmanjšanje prevalečnih primerov citopatoloških sprememb materničnega vratu nizke stopnje ali več. Poleg tega je potrdil statistično značilno zmanjšanje prevalečnosti histopatološko potrjenih sprememb s HPV-16 in HPV-18 povezanih CIN2+ v kohorti cepljenih v primerjavi z necepljenimi (14). Tozawa-Ono s sodelavci pa je ugotovila zmanjšanje incidence citopatoloških sprememb nizke stopnje ali več in visoke stopnje ali več. Opazila je tudi manjšanje incidence histopatoloških sprememb visoke stopnje ali več, ni pa potrdila statistično značilno zmanjšanje pri histopatološko potrjenih spremembah materničnega vratu visoke stopnje, predvideva, da zaradi premajhnega števila teh primerov v proučevanih skupinah (15).

#### **Raziskave na populacijski ravni**

Raziskovalci, ki niso imeli individualnih podatkov o cepilnem statusu, so raziskavo opravili na agregiranih podatkih. Kot cepljene kohorte so upoštevali ženske, ki so imele možnost cepljenja, kot necepljene kohorte pa tiste, ki te možnosti niso imele. Take ekološke študije so bile po letu 2019 tri: dve sta bili narejeni v Kanadi (Britanska Kolumbija in Ontario) (16, 17) in ena na Japonskem (18). V vseh treh so ugotovili statistično značilno zmanjšanje pogostosti histo-

patoloških oziroma citopatoloških sprememb materničnega vratu na populacijski ravni. Donken s sodelavci je ugotovili statistično značilno zmanjšanje incidence CIN2+ za 62 % in statistično značilno zmanjšanje incidence CIN3+ za 65 % med cepljeno kohorto v primerjavi z necepljeno (16). Clark s sodelavci je v 5-letnem spremljanju dveh rojstnih kohort opazil, da ima cepljena kohorta (rojstna kohorta 1995) v primerjavi z necepljeno (rojstna kohorta 1985) statistično značilno nižjo incidenco citopatoloških sprememb tako nizke, kot tudi visoke stopnje (17). Podobne rezultate so dobili tudi v raziskavi na Japonskem, v katero so vključili ženske, ki so bile od 2010 do 2017 stare 20 let. Necepljena kohorta (1990–1993) je v primerjavi s cepljeno (1994–1997) imela statistično značilno manjšo incidenco patoloških BMV visoke stopnje ali več (PIL-VS+) in histopatoloških sprememb materničnega vratu CIN3+, kar pa niso mogli potrditi za patološke BMV nizke stopnje ali več (APC-N+) in CIN2+ (18).

### **Učinek cepljenja na breme raka materničnega vratu v realnem življenju**

V zadnjih dveh letih sta bili objavljeni dve izredno pomembni raziskavi na individualni ravni, ki sta pokazali, da cepljenje proti HPV pomembno zniža tveganje za raka materničnega vratu, kar je glavni namen cepljenja (11, 19). Leta 2020 je bila objavljena kohortna raziskava, narejena na Švedskem, kjer so ugotovili, da je imela kohorta žensk cepljenih pred 17. letom za 88 % manjše tveganje za invazivnega raka materničnega vratu kot kohorta necepljenih. Manj občutno znižanje je bilo v kohorti žensk, cepljenih med 17. in 30. letom starosti, dokazali so 53 % manjše tveganje (19). Podobno spodbudne rezultate so ugotovili tudi v zgoraj že omenjeni raziskavi, narejeni v Združenem Kraljestvu, kjer so preučevali učinkovitost dvovalentnega cepiva proti HPV tako na RMV, kot tudi predrakave spremembe materničnega vratu. Ugotovili so, da se v kohorti deklet, ki so bila cepljena v starosti od 16 do 18 let, tveganje za invazivnega raka materničnega vratu zmanjša za 34 %, v kohorti deklet, ki so bila cepljena v starosti od 14 do 16 let, se tveganje zmanjša za 62 % v primerjavi z necepljeno kohorto. Največjo razliko so opazili v kohorti deklet, ki so bila cepljena v starosti od 12 do 13 let, tveganje se je zmanjšalo za kar 87 % v primerjavi z necepljeno kohorto (11). Rezultati obeh raziskav dajejo upanje, da je s cepljenjem in presejanjem navidezno zdravih žensk možno doseči, da RMV postane redka bolezen.

### **Učinek cepljenja proti HPV na breme predrakavih sprememb materničnega vratu v Sloveniji**

Za oceno populacijskega učinka cepljenja proti HPV smo se odločili tudi v Sloveniji, saj do sedaj take raziskave še ni bilo narejene. Z ekološko raziskavo smo preverili, ali se verjetnost za pojavljanje predrakavih sprememb materničnega vratu razlikuje v skupini žensk, ki so imele priložnost cepljenja proti HPV v sklopu nacionalnega programa cepljenja, v primerjavi z ženskami, ki te priložnosti niso imele.

### **Metode**

Podatke o opazovanih izidih smo pridobili iz Registra državnega presejalnega programa ZORA, podatke o prebivalkah Slovenije pa smo pridobili iz Statističnega urada republike Slovenije.

Opazovani izid je bil prvi patološki izvid BMV pri mejni vrednosti patološke spremembe materničnega vratu visoke stopnje in več (BMV VS+) v opazovanem obdobju. Pri tem velja, da so BMV VS+ vsi patološki izvidi presejalnih BMV, z izjemo APC-N in PIL-NS. Pri teh izvidih Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu priporočajo takojšnjo kolposkopijo (20).

V raziskavo smo vključili vse ženske v Sloveniji, ki so v času med 1. 1. 2012 in 31. 12. 2019 imele registriran opazovani izid in so bile stare od 17 do 21 let. To so rojstne kohorte, rojene med letoma 1991–2002. Ženske smo razdelili v dve skupini. V prvo so bile vključene ženske, ki so imele možnost cepljenja (obravnavane kot cepljene), to so bile ženske rojene med letoma 1998 in 2002 (v tabeli 1 z oranžno obarvane rojstne kohorte). V drugo pa so bile vključene ženske, ki te možnosti niso imele (obravnavane kot necepljene), to so bile ženske rojene med letoma 1991 in 1997 (neobarvane rojstne kohorte v tabeli 1). Izračunali smo starostno specifično incidenčno stopnjo na 1.000 prebivalk Slovenije za vsako skupino žensk. Nato smo primerjali starostno specifične incidenčne stopnje za opazovani izid med obema skupinama žensk in izračunali tveganje. Števec pri izračunu relativnega tveganja je predstavljal starostno specifično stopnjo za necepljeno skupino žensk, imenovalec pa za cepljeno. Statistično značilnost smo preverjali s 95 % intervali zaupanja.

Analizo podatkov smo opravili s programoma Microsoft Excel in SPSS.

**Tabela 1:** Prikaz opazovane populacije: ženske stare od 17 do 21 let smo opazovali od začetka leta 2012 do konca leta 2019 (leta opazovanja so napisana pod vsako starostjo). Določeno rojstno kohorto smo opazovali različno dolgo, od 1–5 let (na primer rojstna kohorta 1991 bo vključena v raziskavo samo 1 leto, in sicer v letu 2012; rojstna kohorta 1998 pa je bila vključena v raziskavo 5 let, torej od leta 2015 do 2019).

ROJSTNA KOHORTA	Leto cepljenja	Precepljenost šestošolk [%]	STAROST [LETA]				
			17	18	19	20	21
1991							2012
1992						2012	2013
1993					2012	2013	2014
1994				2012	2013	2014	2015
1995			2012	2013	2014	2015	2016
1996			2013	2014	2015	2016	2017
1997			2014	2015	2016	2017	2018
1998	2009	48,7	2015	2016	2017	2018	2019
1999	2010	55,2	2016	2017	2018	2019	
2000	2011	54,9	2017	2018	2019		
2001	2012	48,9	2018	2019			
2002	2013	45,5	2019				
<b>Leto opazovanja</b>							

## Rezultati

V raziskavo smo vključili 447 žensk rojenih med letoma 1991 in 2004, ki so imele v opazovanem obdobju (2012–2019) v Registru ZORA registriran prvi patološki izvid BMV VS+. V necepljeni skupini je bilo 377 žensk z opazovanim izidom, v cepljeni pa 70. Tabela 2 prikazuje število žensk z opazovanim izidom stratificirano po starosti in rojstni kohorti. Povprečna starost žensk ob odvzemu vzorca je bila  $20,4 \pm 0,8$  let, mediana je bila 21 let. Povprečna starost ob odvzemu vzorca v necepljeni skupini žensk je bila  $20,6 \pm 0,7$  let, povprečna starost v cepljeni skupini pa  $19,8 \pm 1,1$  let.

Starostno specifično relativno tveganje na 1.000 prebivalk je bilo za 17 letnice 0,52 (95 % IZ 0,05–5,03), za 18 letnice 0,23 (95 % IZ 0,05–1,10), za 19 letnice 1,36 (95 % IZ 0,63–2,95), za 20 letnice 1,20 (95 % IZ 0,80–1,79) in za 21 letnice 1,54 (95 % IZ 0,97–2,43).

Po združitvi 20 in 21 letnic smo dobili relativno tveganje 1,49 (95 % IZ 1,11–2,00) ter po združitvi 19 do 21 letnic 1,93 (95 % IZ 1,47–2,54) (Slika 1).

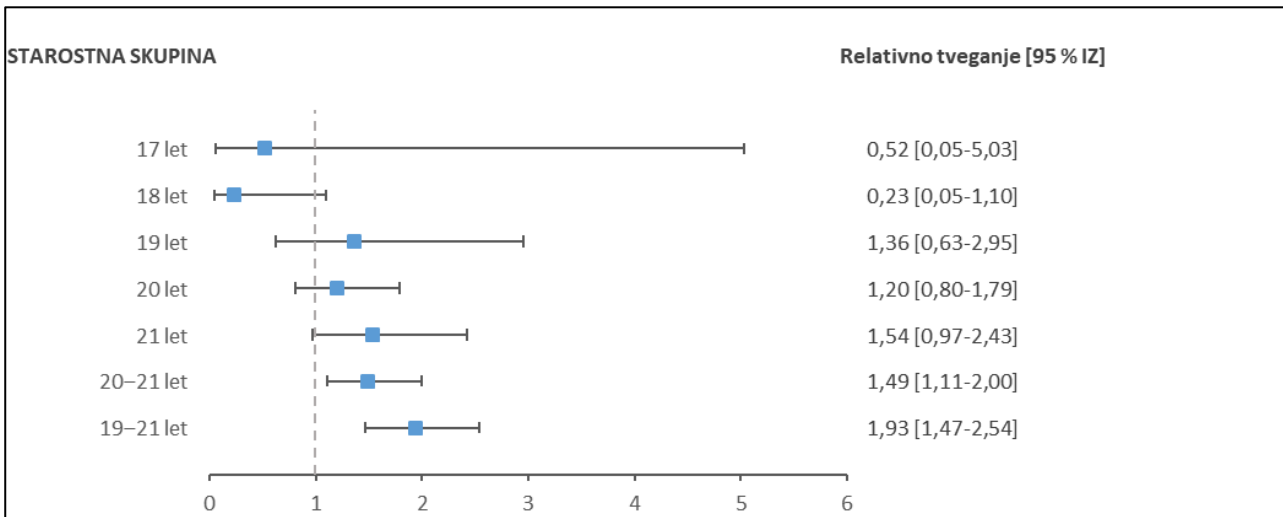
## Razprava

Z ekološko raziskavo podatkov Registra ZORA smo ugotovili, da ima skupina deklet, starih od 20 do 21 let, ki ni imela priložnosti cepljenja v okviru nacionalnega programa cepljenja proti HPV, 1,5-krat večje tveganje, da jim z BMV odkrijemo predrakave spremembe visoke stopnje ali več, kot enako stara skupina deklet, ki je to priložnost imela. Ta razlika se še poveča v skupini deklet starih od 19 do 21 let, saj ima ta skupina za skoraj 2-krat večje tveganje, da jim z BMV odkrijemo predrakave spremembe visoke stopnje ali več. Oziroma povedano drugače, skupina, ki je imela priložnost brezplačnega cepljenja proti HPV, ima za polovico manjšo verjetnost, da jim na ginekološkem pregledu v BMV odkrijemo predrakave spremembe visoke stopnje ali več kot enako stara



**Tabela 2:** Prikaz števila žensk z opazovanim izidom, stratificirano po starosti in rojstni kohorti. Obarvani del predstavlja rojstne kohorte, ki so imele možnost cepljenja v sklopu nacionalnega programa cepljenja.

ROJSTNA KOHORTA	STAROST [LETA]				
	17	18	19	20	21
<b>1991</b>					<b>2012</b>
št. dogodkov					40
št. prebivalk					11380
<b>1992</b>				<b>2012</b>	<b>2013</b>
št. dogodkov				23	19
št. prebivalk				10185	10264
<b>1993</b>			<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
št. dogodkov			3	10	29
št. prebivalk			10008	10080	10135
<b>1994</b>		<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>
št. dogodkov		1	3	22	36
št. prebivalk		9892	9909	10007	10023
<b>1995</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>
št. dogodkov	1	0	7	29	37
št. prebivalk	9636	9655	9715	9774	9781
<b>1996</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
št. dogodkov	0	0	4	15	38
št. prebivalk	9449	9481	9510	9576	9623
<b>1997</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>
št. dogodkov	0	1	5	18	36
št. prebivalk	9475	9516	9569	9660	9688
<b>1998</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>
št. dogodkov	1	1	2	16	20
št. prebivalk	8928	8961	9004	9136	9274
<b>1999</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	
št. dogodkov	0	1	3	14	
št. prebivalk	8855	8867	8918	9081	
<b>2000</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>		
št. dogodkov	0	5	4		
št. prebivalk	9036	9069	9146		
<b>2001</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>			
št. dogodkov	2	1			
št. prebivalk	9135	9182			
<b>2002</b>	<b>2019</b>				
št. dogodkov	0				
št. prebivalk	8858				



**Slika 1.** Relativno tveganje za opazovani izid BMV VS+ necepljenih napram cepljenim, stratificirano po starostnih skupinah (IZ – interval zaupanja).

dekleta, ki te priložnosti niso imele. To pomeni, da imajo cepljene generacije deklet pomembno manj patoloških BMV VS+, posledično pri njih pričakujemo manj konizacij in manj predrakavih sprememb, ki bi napredovale v raka. Uvedba nacionalnega programa cepljenja proti HPV torej že kaže učinke na populacijski ravni.

Naši rezultati so primerljivi z rezultati ekoloških raziskav narejenih drugod po svetu. V vseh so opažali razliko v tveganju za predrakave spremembe med skupino, obravnavano kot necepljeno in skupino obravnavano kot cepljeno (16–18, 21, 22). Nekaterim sicer ni uspelo pokazati statistično značilne razlike, kar je bila najverjetneje posledica premajhnega števila primerov (18). Delež znižanja citopatoloških ali histopatoloških sprememb visoke stopnje v skupini, obravnavani kot cepljeni, variira glede na delež precepljenosti v posamezni državi, trajanja opazovanja, izbire opazovanega izida ... V glavnem pa so opazovali od približno 40- do skoraj 90-odstotno zmanjšanje citopatoloških ali histopatoloških sprememb materničnega vratu. V nekaterih ekoloških raziskavah so se lotili tudi proučevanja časovnih trendov predrakavih sprememb, obdobje opazovanja so razdelili na obdobje pred uvedbo cepljenja in na obdobje po uvedbi. V njih so v glavnem opažali podobno – vpliv cepljenja proti HPV na značilno zmanjšanje incidence predrakavih sprememb med mladimi ženskami v obdobju po uvedbi cepljenja in neznatno manjšanje incidence, stagniranje ali celo blago naraščanje incidence med starejšimi ženskami (16, 21, 23).

Na rezultate imajo vpliv tudi drugi dejavniki, zato moramo biti pri interpretaciji previdni. To so dejavniki,

ki vplivajo na razmerje incidence BMV VS+ med skupino deklet, obravnavano kot necepljeno, to so starejše generacije deklet rojene med letoma 1991 in 1997, in skupino deklet, obravnavano kot cepljeno, kamor spadajo mlajše generacije deklet, rojene med letoma 1998 in 2002. Taki dejavniki so na primer spremembe v spolnem obnašanju mlajših generacij, razlike v prevalenci okužb s HPV, zmanjšanje v presejanju v mlajši generaciji v primerjavi s starejšo generacijo, spremembe na področju tveganih vedenj (kot je na primer kajenje) ...

Vpliv na slovenske rezultate je imela tudi možnost brezplačnega cepljenja proti HPV v nekaterih občinah še pred uvedbo nacionalnega programa cepljenja. Skupina žensk, ki jo obravnavamo kot necepljeno, je v določenem, sicer majhnem deležu, precepljena. Rezultati incidence BMV visoke stopnje ali več so tako lahko v necepljeni skupini nižji, kot bi bili sicer brez tega deleža precepljenosti. To pomeni, da bi bila lahko razlika med necepljeno in cepljeno skupino še večja.

Omejeni smo bili z opazovanim obdobjem, saj se je zaradi prvega vala epidemije novega koronavirusa v letu 2020, ko so bili presejalni programi zaustavljeni, znižala pregledanost v presejalnem programu ZORA, kar bi predstavljalo moteči dejavnik, če bi opazovano obdobje podaljšali v to leto. Začetek opazovanja smo postavili v leto 2012, saj je bilo v letu 2011 vpeljanih v Državni program ZORA kar nekaj novosti, ki bi lahko vplivale na rezultate. Konec leta 2011 so bile vpeljane nove smernice za presejanje. Takrat se je na novo pričel uporabljati triažni test za HPV. Ker je namen triažnega testa za HPV povečati odkrivanje BMV z VS+, bi bila razlika v obdobju pred uvedbo triažnega testa HPV in v obdobju po uvedbi precejšnja, kar bi

vplivalo na naše rezultate. Leta 2011 se je v citopatologiji pričela uporabljati tudi klasifikacija po Bethesda, kar bi še dodatno otežilo interpretacijo rezultatov. Poleg tega so imeli presejalci, ki sodelujejo v Državnem programu ZORA, od leta 2010 intenzivne citopatološke delavnice, to bi lahko še dodatno vplivalo na rezultate, saj je citopatologija subjektivna metoda. Zaradi vseh teh razlogov smo se odločili za tako kratko opazovano obdobje.

Omejitev je predstavljala tudi starost opazovank in majhno število opazovanih dogodkov. Spodnjo mejo starosti (17 let) smo izbrali zato, ker je to starost, pri kateri je imela vsaj polovica mladih že spolne odnose (24). Zgornjo mejo starosti (21 let) pa smo izbrali zato, ker je to starost, ki jo je dosegla prva cepljena generacija deklet v letu 2019. Pri tej starosti je odkritih v BMV tudi relativno malo sprememb visoke stopnje ali več. Vpliv na rezultate bi lahko imela tudi večja povprečna starosti necepljene skupine, kar bi lahko povzročilo več BMV VS+, ki se s starostjo povečuje. To smo korigirali tako, da smo ženske razdelili po starostih. Ker je posledično prišlo do premalo opazovanih izidov v posameznih starostih za statistično značilen rezultat, smo nato nekatere starosti (19, 20 in 21 let) združili v starostne skupine. Pri teh starostih je rezultat že pred združitvijo nakazoval na učinek cepljenja, vendar je šele po združitvi postal statistično značilen. Ker so predrakave spremembe visoke stopnje praviloma asimptomatske in se pojavljajo pogosteje šele po 25. letu starosti, je bilo število teh sprememb pri mlajših dekletih izjemno majhno, s starostjo pa se je večalo. Po 20. letu starosti se je pomembno povečalo zato, ker s to starostjo dekleta vstopijo v program ZORA, kjer te spremembe s presejalnimi BMV odkrivamo predvsem pri asimptomatskih dekletih.

Prednost naše raziskave je zagotovo ta, da smo črpali podatke iz Registra ZORA, v katerem skrbimo za kvalitetne podatke. Prednost je tudi ta, da smo kot prvi lahko ocenili učinek cepljenja proti HPV v Sloveniji in bodo rezultati lahko služili kot pomoč pri presoji presejalne politike državnega presejalnega programa ZORA, ki ima v bližnji prihodnosti v načrtu presojo obstoječe presejalne politike zaradi vstopa cepljenih deklet v presejalni program kot tudi novih znanstvenih spoznanj. Zagotovo pa je smiselna ponovitev raziskave učinkovitosti cepiva proti HPV v Sloveniji z individualnimi podatki o cepljenju proti HPV, najbolje takrat, ko bodo v presejalni program vstopila dekleta, ki so imela med prvimi registrirano cepljenje proti HPV v Elektronski register cepljenih oseb.

## Zaključek

Številne raziskave po svetu dokazujejo, da je cepljenje proti HPV učinkovito, celo v državah, kjer imajo nižjo precepljenost proti HPV. Čeprav imamo v Sloveniji razmeroma majhno precepljenost šestošolk, smo na dobri poti k eliminaciji raka materničnega vratu. Pandemija koronavirusa je sicer zamajala dobro podlago te poti, vendar se število precepljenih v prvem pandemskem šolskem letu 2019/20 ni zmanjšalo, kar daje upanje. Zdravstveni delavci smo tisti, ki nam ženske zaupajo, zato se moramo truditi osveščati z zanesljivimi informacijami in spomniti na cepljenje tiste, ki tega še niso naredili. Prepričani smo, da nam bo skupaj uspelo doseči zastavljen cilj, le vprašanje časa je, kdaj.

## Literatura

1. Kocjan BJ, Poljak M. Papilomavirusi. In: Poljak M, Petrovec M, ur. Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 41–60.
2. International HPV reference center. Stockholm: Karolinska Institutet; 2021 [cited 2021 Oct 29]. Available from: <https://ki.se/en/labmed/international-hpv-reference-center>.
3. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9(5):425–34.
4. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Weekly Epidemiological Record.* 2017;92(19):241–68.
5. Kraigher A, Ihan A, Avčin T. Cepljenje in cepiva – dobre prakse varnega cepljenja. Ljubljana: Sekcija za preventivno medicino SZD: Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD: Inštitut za varovanje zdravja; 2011.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Prevention and control measures for human papillomavirus. Sweden: ECDC; 2021 [cited 2021 Oct 29]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/human-papillomavirus/prevention-control>.
7. Poljak M, Oštrbenk Valenčak A, Šterbenc A. Učinek cepljenja proti HPV na breme patoloških sprememb visoke stopnje in raka materničnega vratu: rezultati iz držav, ki so cepljenje uvedle med prvimi. In: Ivanuš U, ur. Zbornik predavanj: 9. izobraževalni dan Programa ZORA; 2019 Nov 12; Brdo pri Kranju, Slovenija. V Ljubljani: Onkološki inštitut; 2019. p. 25–30.
8. World Health Organisation (WHO). Vaccine efficacy, effectiveness and protection. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2021 Nov 2]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection>.

9. Dicker RC, Coronado F, Koo D, Parrish RG. Principles of Epidemiology in Public Health Practice. 3rd ed. U.S. Department of Health and Human Services and Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2006 [cited 2021 Nov 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/SS1978.pdf>.
10. Shiko Y, Konno R, Konishi H, Sauvaget C, Ohashi Y, Kakizoe T. Effectiveness of HPV vaccination against the development of high-grade cervical lesions in young Japanese women. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):808.
11. Falcaro M, Castanon A, Ndlela B, Checcini M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *Lancet.* 2021 Nov 3; Online First.
12. Johnson Jones ML, Gargano JW, Powell M, Park IU, Niccolai LM, Bennett NM, et al. Effectiveness of 1, 2, and 3 Doses of Human Papillomavirus Vaccine Against High-Grade Cervical Lesions Positive for Human Papillomavirus 16 or 18. *Am J Epidemiol.* 2020;189(4):265–276.
13. Verdoodt F, Dehlendorff C, Kjaer SK. Dose-related Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Against Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Danish Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2020;70(4):608–614.
14. Wright TC Jr, Parvu V, Stoler MH, Kodsí S, Eckert K, Yanson K, et al. HPV infections and cytologic abnormalities in vaccinated women 21-34 years of age: Results from the baseline phase of the Onclarity trial. *Gynecol Oncol.* 2019;153(2):259–265.
15. Tozawa-Ono A, Kamada M, Teramoto K, Hareyama H, Kodama S, Kasai T, et al. Effectiveness of human papillomavirus vaccination in young Japanese women: a retrospective multi-municipality study. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(4):950–954.
16. Donken R, van Niekerk D, Hamm J, Spinelli JJ, Smith L, Sadarangani M, et al. Declining rates of cervical intraepithelial neoplasia in British Columbia, Canada: An ecological analysis on the effects of the school-based human papillomavirus vaccination program. *Int J Cancer.* 2021;149(1):191–199.
17. Clark M, Jembere N, Kupets R. The impact of a universal human papilloma virus (HPV) vaccination program on lower genital tract dysplasia and genital warts. *Prev Med.* 2021;150:106641.
18. Yagi A, Ueda Y, Nakagawa S, Masuda T, Miyatake T, Ikeda S, et al. A nationwide birth year-by-year analysis of effectiveness of HPV vaccine in Japan. *Cancer Sci.* 2021;112(9):3691–3698.
19. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1340–1348.
20. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
21. 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):1931–1937.
22. 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. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(15):337–343.
23. 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):833–837.
24. Jeriček Klanšček H, Roškar M, Drev A, Pucelj V, Koprivnikar H, Zupanič T, Korošec A. Z zdravjem povezana vedenja v šolskem obdobju med mladostniki v Sloveniji. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019 [cited 2021 Nov 2]. Available from: [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/hbsc\\_2019\\_e\\_verzija\\_obl.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/hbsc_2019_e_verzija_obl.pdf).

## Cepljenje proti HPV po konizaciji: znanstveni dokazi in primer iz prakse

Maja Pakiž<sup>1</sup>, Mojca Čebulj<sup>2</sup>, Tatjana Kodrič<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, Maribor

<sup>2</sup> Zdravstveni dom Lenart, Maistrova ulica 22, Lenart

### Povzetek

Ženske s predrakavimi spremembami na materničnem vratu, vsaj CIN2 in več (CIN2+), imajo večjo verjetnost, da bodo v prihodnosti zbolele za rakom materničnega vratu ali nožnice, tudi če so bile spremembe zdravljene, kot ženske v splošni populaciji. Verjetnost ponovitve CIN2+ lezije po zdravljenju je 5 do 10 %. Zadnji dve metaanalizi sta pokazali, da lahko to tveganje zmanjšamo na 2–3 % s cepljenjem proti visokorizičnim HPV takoj po LLETZ. Ali se bo to odrazilo tudi na tem, da se bo incidenca raka materničnega vratu in nožnice v tej populaciji žensk zmanjšala na raven splošne populacije, pa bomo videli šele čez leta. V tem trenutku lahko svetujemo ženskam, ki so bile zdravljene zaradi CIN2+, da se cepijo, saj je cepivo varno. Trenutno je to edini dokazano učinkovit postopek, ki lahko zmanjša verjetnost ponovitve CIN2+ in ponovne operacije. V vsakem primeru pa seveda svetujemo spremljanje po LLETZ v skladu z veljavnimi smernicami oziroma priporočili.

**Ključne besede:** cepljenje proti HPV, konizacija, LLETZ, CIN2, rak materničnega vratu

### Uvod

Med vsemi ženskami, ki so bile zdravljene po CIN2+, je tveganje, da se po petih letih od zdravljenja lezija CIN2+ ponovi 16,5 %. Tveganje za razvoj CIN2+ po desetih letih pa 18,3 % (1). Ženske, ki so se zdravile zaradi CIN2+, imajo tudi dolgoročno še vedno večjo verjetnost, da zbolijo z rakom materničnega vratu in nožnice kot ženske v splošni populaciji (2). Korist populacijskega cepljenja proti visokorizičnim HPV (proti HPV) v starosti, ko še pri večini ni prišlo do spolnih stikov, je povsem nedvoumna in trdno dokazana. Cepljenje proti HPV je varno, brez opisanih življenjske ogrožajočih zapletov ali drugih dolgoročnih posledic (3). Ker je cepljenje proti HPV učinkovit in varen ukrep primarne preventive, je znanstveno vprašanje, ali bi lahko cepljenje po ali neposredno pred zdravljenjem CIN2+ lezij tudi učinkovito zmanjšalo verjetnost ponovitve CIN2+ in predvsem nastanek invazivnega raka materničnega vratu.

### Predstavitev primerov

Pregledali smo dokumentacijo 30 žensk, ki so bile cepljene proti HPV vendar ne v sklopu nacionalnega programa cepljenja proti HPV za osnovnošolska dekleta v ZD Lenart. Med njimi so bile tri, ki so bile pred tem že zdravljenje zaradi CIN2+ spremembe. Z vsemi se je osebna ginekologinja natančno in poglobljeno pogovorila.

Prva, A. Š., rojena leta 1995, je imela v starosti 24 let potrjen CIN3 v biopsiji, sledil je LLETZ (histološko izrezan CIN3, zunanji rob konusa je bil termično poškodovan in se ga ni dalo oceniti), 6 tednov po LLETZ se je gospa odločila za cepljenje proti HPV. Do sedaj je imela vse kontrolne brise materničnega vratu negativne, v starosti 25 let pa je rodila v terminu.

Druga, S. U., rojena leta 1997, je v starosti 21 let imela CIN3 v konusu po LLETZ, zunanji rob ni bil v zdravo. Gospo zato spremljajo v kolposkopski ambulanti oziroma pri kolposkopistki, kjer so ji do vključno konca leta 2020 vztrajali blago patološki brisi materničnega vratu (PIL-NS ali APC-N) oziroma B, v biopsijah pa CIN 1. V letu 2021 se je odločila za cepljenje proti HPV.

Tretji, S. K., rojeni leta 1986, je bila v starosti 33 let postavljena diagnoza CIN2 v biopsiji, oziroma CIN 2 in CIN 3 v konusu, narejen je bil LLETZ, konus je bil izrezan v zdravo. Po posegu je imela gospa na polletnih pregledih hiper- in parakeratozo v citološkem brisu, v biopsiji leta 2021 ni bilo lezije CIN.

### Razprava

Ženske, ki so enkrat zbolele za CIN3, imajo večjo verjetnost, da zbolijo z rakom materničnega vratu in nožnice, tudi če so bile zdravljene (2). Kot je razvidno

iz priloženih dveh grafov (predstavljata rezultate citirane literature Strander B, et al), je tako incidenčno razmerje kot razmerje umrljivosti za rakom materničnega vratu in nožnice večje pri ženskah, ki so kadarkoli zbolele za CIN3 v primerjavi s splošno populacijo (2). Verjetnost ponovitve CIN2+ lezije po zdravljenju je med 5 in 10 %.

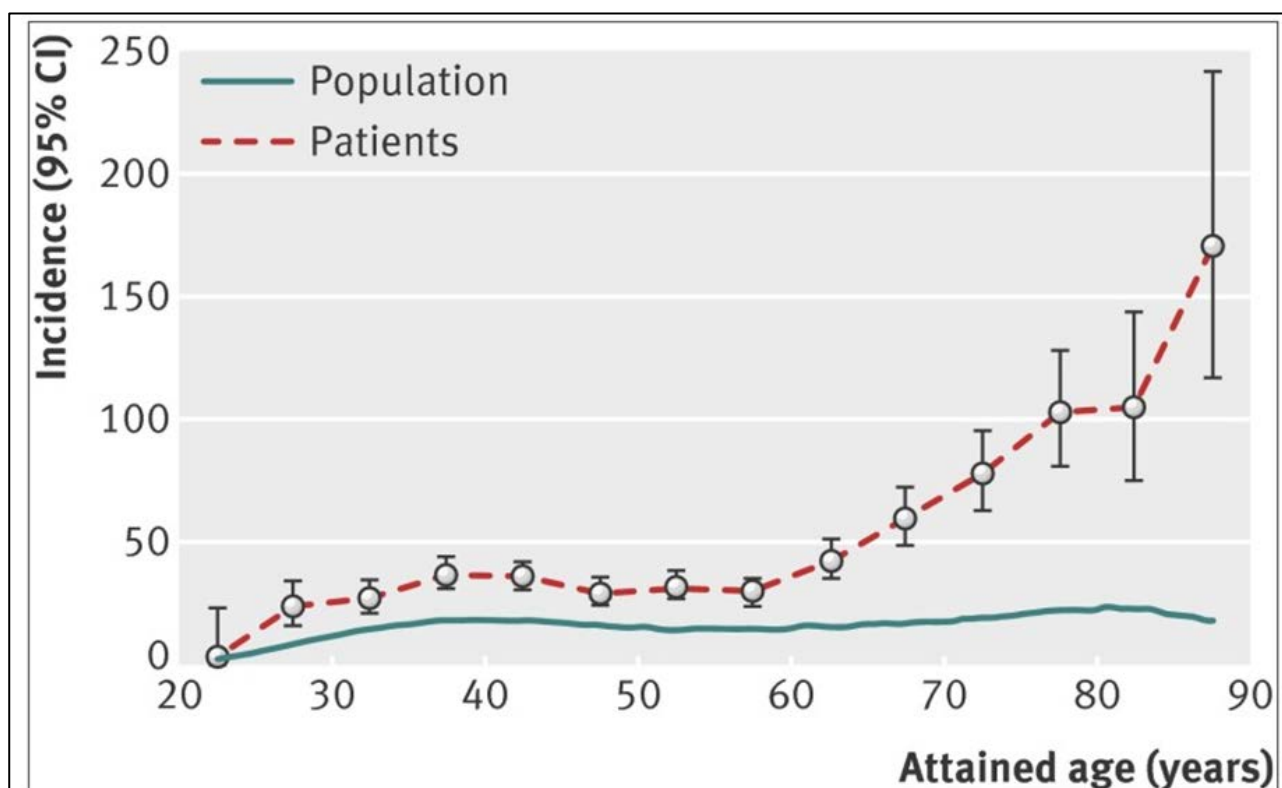
Zato se raziskuje, ali bi s cepljenjem tik pred ali takoj po zdravljenju CIN2+ lezij, lahko učinkovito zmanjšali verjetnost ponovitve CIN2+ lezij. V letu 2020 sta bili objavljeni dve veliki metaanalizi raziskav, ki sta ocenjevali incidenco ponovitev CIN2+ lezij po njihovem zdravljenju med ženskami, ki so bile cepljene proti HPV po zdravljenju, v primerjavi z ženskami, ki so bile samo zdravljene zaradi CIN2+ brez cepljenja (4, 5). Obe metaanalizi sta pokazali, da je cepljenje zmanjšalo verjetnost ponovitve CIN2+ lezij. Verjetnost ponovitve CIN2+ je bila po zdravljenju brez cepljenja 5,3 % (4) oziroma 5,9 % (5). Lezija CIN2+ pri ženskah, ki so bile tik pred ali po konizaciji cepljene proti HPV, pa se je ponovila pri 3,1 % (4) oziroma 1,9 % (5) žensk. Relativno tveganje za ponovitev CIN2+ je bilo tako 0,41 (4) oziroma 0,36 (5) pri cepljenih proti necepljenim; torej se je verjetnost za ponovitev CIN2+ po konizaciji s cepljenjem zmanjšala za okoli 60 %. Vendar

pa to v drugi obliki pomeni, da je potrebno cepiti 45 žensk po konizaciji zaradi CIN2+ lezije, da preprečimo eno ponovitev. Prav tako je potrebno povedati, da je večina objavljenih raziskav metodološko zelo raznolika, večinoma gre za retrospektivne raziskave, in je tako moč rezultatov srednja do šibka. Nobena raziskava ni bila zastavljena samo zato, da bi ugotovili, ali bi cepljenje proti HPV po konizaciji zmanjšalo incidenco raka materničnega vratu ali nožnice, čeprav bi to teoretično bilo možno.

### Kaj smo se naučili

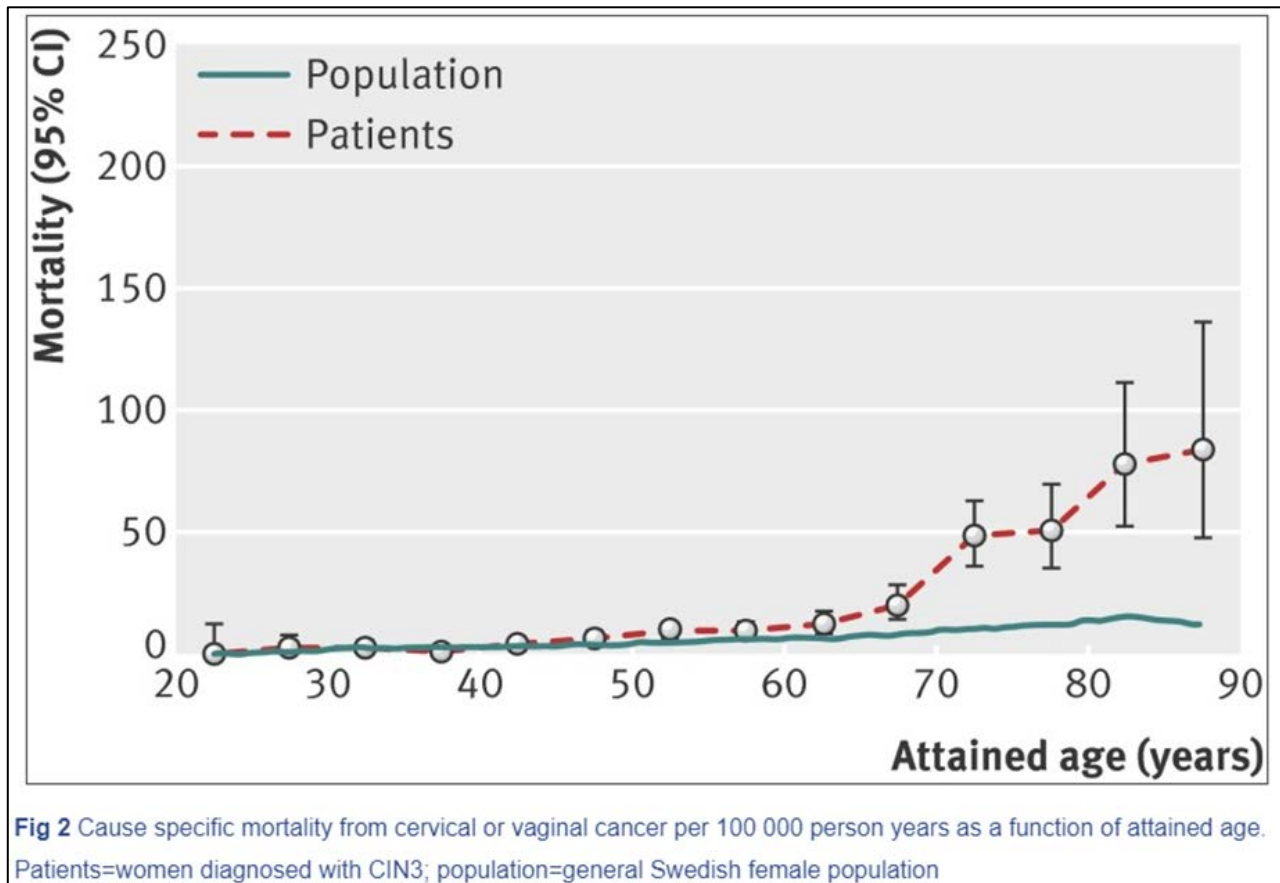
Za ženske, ki so imele CIN2+, danes velja:

- če je zbolela enkrat za CIN2+, ima večjo verjetnost, da bo zbolela za rakom materničnega vratu in nožnice, tudi če je bil CIN2+ zdravljen, kot ženske v splošni populaciji;
- da je verjetnost, da bo ponovno zbolela za CIN2+, 5 do 10 %;
- da ji cepljenje takoj po LLETZ zmanjša to verjetnost na 1 do 3 %;
- da je po raziskavah cepljenje proti HPV trenutno edina metoda, ki nakazuje, da učinkovito



**Fig 1** Incidence of cervical or vaginal cancer per 100 000 person years as a function of attained age. Patients=women diagnosed with CIN3; population=general Swedish female population

**Slika 1.** Incidenca raka materničnega vratu in nožnice na 100.00 oseb-let kot funkcija dosežene starosti. Zelena linija - ženske v splošni populaciji. Rdeča linija - ženske, ki so zbolele s CIN3 (2).



**Slika 2.** Specifična umrljivost zaradi raka materničnega vratu in nožnice na 100.000 oseb-let kot funkcija dosežene starosti. Zelena linija - ženske v splošni populaciji. Rdeča linija - ženske, ki so zbolele s CIN3 (2).

zmanjša verjetnost, da se CIN2+ ponovi in tako ni potreben operativni poseg. Seveda pa ta verjetnost ni 100-odstotna;

- da je cepljenje varno;
- da cepljenje priporočamo še posebej ženskam z motnjami imunskega sistema (HIV pozitivne, na imunosupresivni terapiji);
- da pa še vedno, ne glede na to, ali se ženska cepi ali ne, svetujemo spremljanje s presejanjem za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka po veljavnih smernicah oziroma priporočilih
- da je odločitev o cepljenju v tej situaciji povsem individualna in zaenkrat v Sloveniji samoplačniška.

#### Literatura:

1. Kocken M, Helmerhorst TJM, Berkhof J, Louwers JA, nobbenhuis MA, Bais AG, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol.* 2011;12:441–50.
2. Strander B, Hällgren J, Sparen P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ.* 2014 348:f7361–f7361.
3. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M. HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019;394(10197):497–509.
4. Jentschke M, Kampers J, Hillemanns P. HPV vaccination after conization: a systematic review and meta-analysis. *HPV World Articles;* 2021 [cited 2021 Dec 1]. Available from: <https://www.hpvworld.com/articles/hpv-vaccination-after-conization/>.
5. Lichter K, Krause D, Xu J, Tsai SHL, Hage C, Weston E, Eke A, Levinson K. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2020;135(5):1070–1083.



## Cepljenje proti HPV v ginekoloških ambulantah: iz teorije v prakso

Petra Meglič

Ginekologija Meglič, Metelkova 15, Ljubljana

### Povzetek

Cepljenje proti HPV-okužbam v ginekoloških ambulantah na vseh nivojih bi moralo biti na voljo tako dekletom, ki se niso cepile v 6. razredu osnovne šole, kot tudi tistim, ki so rojene pred letom 1998 in to želijo. Ginekologi poznamo patologijo zaradi okužb s HPV, jo diagnosticiramo in zdravimo. Delovati pa moramo tudi preventivno in informativno.

V prispevku predstavljamo rezultate cepljenja na enem samem cepilnem mestu, kjer smo v 10. mesecih cepili 20 zamudnic, 41 samoplačnic in 4 samoplačnike.

**Ključne besede:** cepljenje proti HPV, cepilno mesto, zamudnice, samoplačniško cepljenje

### Uvod

#### Splošno o cepljenju proti HPV

S HPV povezanih rakov je mnogo več, kot samo ginekoloških, o katerih večinoma govorimo v naši stroki. V porastu sta rak ust in žrela ter anusa (1), ki sta tudi posledica spolne aktivnosti.

Problem so predrakave spremembe materničnega vratu, ki zahtevajo zdravljenje in so poleg večje verjetnosti za prezgodnji porod (2) tudi velik psihološki problem za ženske.

Genitalne bradavice so v populaciji podcenjen problem. Sodijo med spolno nalezljive bolezni (SNB) in vemo, da ena SNB izredno poveča verjetnost tudi ostalih (3).

Cepljenje proti okužbi s HPV še pred začetkom spolne aktivnosti praktično izniči verjetnost raka materničnega vratu (RMV) in zelo zmanjša verjetnost nastanka drugih bolezni, ki jih povzroča okužba s HPV.

Zato bi morali specialist ginekologije in porodništva omogočiti pacientkam, da se cepijo v njihovih ambulantah. Razlogov za to je več:

- najbolj poznamo razvoj in naravo okužbe s HPV. Okužbe diagnosticiramo, jim sledimo in tudi zdravimo;
- pacientke zaupajo naši strokovni presoji;
- dekletom, ki se želijo cepiti, ni potrebno iskati cepilnega mesta drugje, saj se med iskanjem teh mest marsikatera premisli in se ne odloči za cepljenje;

- cepljenju lahko sledimo in ob prvem odmerku določimo datuma za naslednja dva. Če dekleta ni na cepljenje, jo pokličemo in jo spomnimo na zamujen termin.

Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) organizira tečaj za cepilce, zdravnike in medicinske sestre, ki morajo znati strokovno ravnati s cepivi, njihovo distribucijo in hranjenjem. V enoti, ki izvaja cepljenje, mora biti vsaj 1 certificiran cepilec.

Cepljenje lahko poteka na 3 načine:

1. **V ustanovah, ki so že cepilno mesto:** zdravstveni domovi, bolnišnice, inštituti. To je najlažje, ker je cepilno mesto že vzpostavljeno. Odgovorna oseba skrbi za hladilnik in cepiva, ki jih tudi naroča in sprejema. Cepiva iz hladilnika jemljemo po potrebi. Cepljenja obvezno vnašamo v centralni register cepljenih oseb.
2. **Na cepilnem mestu, vzpostavljenim na novo:** zasebne ambulante, ambulante s koncesijo. Najprej je treba kupiti ustrezen certificiran hladilnik, nato se na NIJZ naredijo postopki registracije cepilnega mesta. Osebe v ambulanti samostojno skrbi za celoten postopek naročanja in shranjevanja cepiv, za hladno verigo. Cepljenja je treba obvezno vnašati v centralni register cepljenih oseb.
3. **Na „priskledniškem“ cepilnem mestu:** to je cepilno mesto brez lastnega hladilnika. Po vpisu v register cepilnega mesta (NIJZ, Ministrstvo za zdravje) poteka naročanje cepiv samostojno. Cepiva se shranjujejo v certificiran in kalibriran hladilnik, ki si ga deli več uporabnikov.

Obvezen je vnos cepljenja v centralni register cepljenih oseb.

### Lastni rezultati

Po vzpostavitvi cepilnega mesta v Ginekologiji Meglič smo začeli decembra 2020 s cepljenjem s cepivom GARDASIL 9.

Do 30. 9. 2021 (10 mesecev) smo cepili 20 deklet zamudnic, ki so opredeljena v ginekološki ambulanti Ginekologija Meglič in so rojena leta 1998 ali kasneje ter se za cepljenje niso odločila med šolanjem oz. rednimi preventivnimi šolskimi pregledi. Zanje je cepivo brezplačno.

Trenutno smo porabili 48 ampul cepiva.

Trenutno v naše ambulante na preventivne preglede prihajajo dekleta rojena leta 2001. Največ cepljenj je v skupini deklet, rojenih leta 1999 in 2000 (Slika 1).

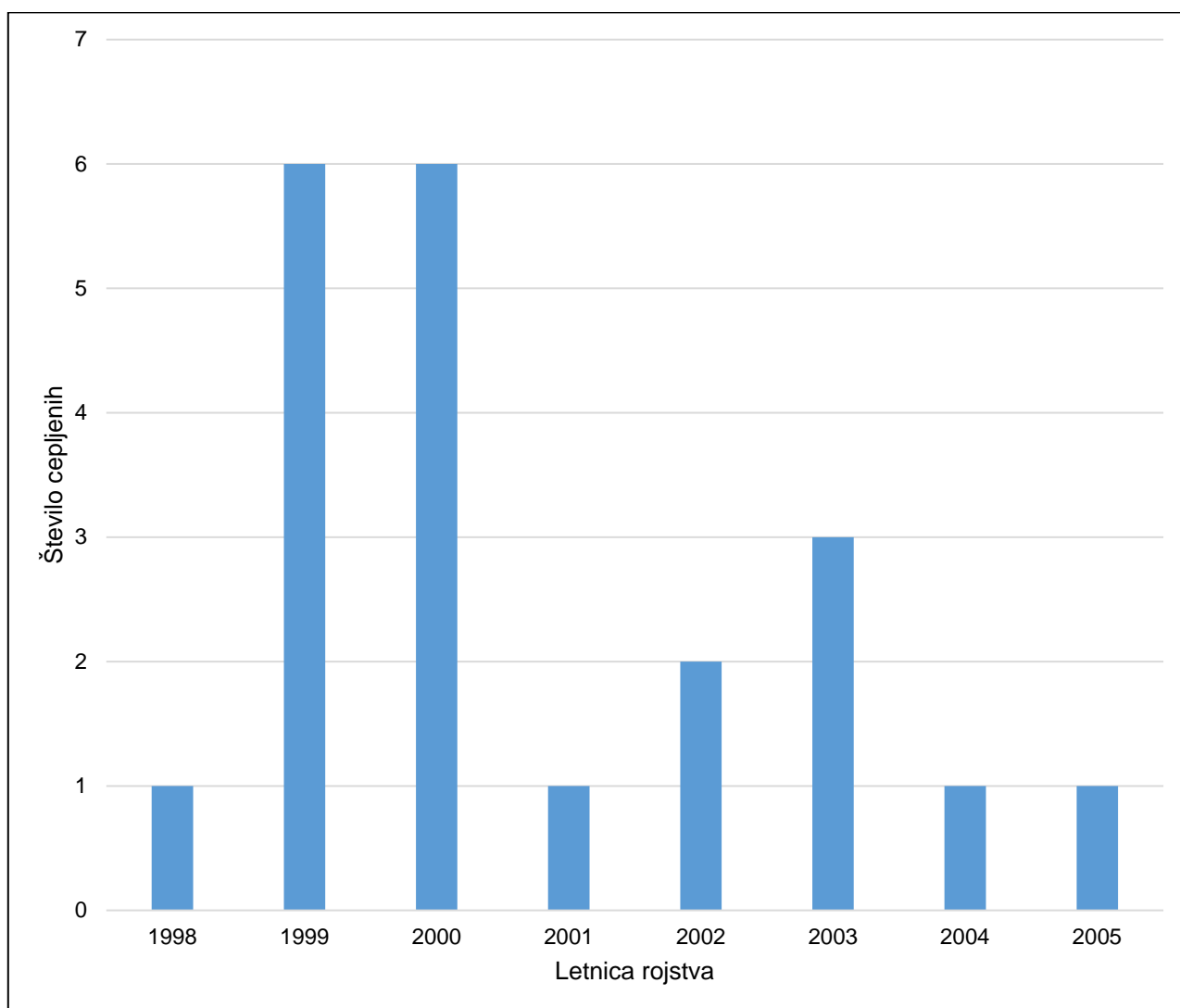
V istem času smo opravili tudi 45 samoplačniških cepljenj, od tega 41 pri ženskah in 4 pri moških. Cepivo je samoplačniško za vse, ki so rojeni pred letom 1998 (Slika 2).

Za samoplačniška cepljenja se v večini odločajo dekleta, rojena med leti 1990 in 1998. Veliko zanimanje za cepljenje je tudi pri ženskah, ki so imele patološke PAP ali HPV teste ali so bile zdravljene zaradi predrakavih sprememb ter ženske, ki trenutno niso v monogamnih spolnih zvezah.

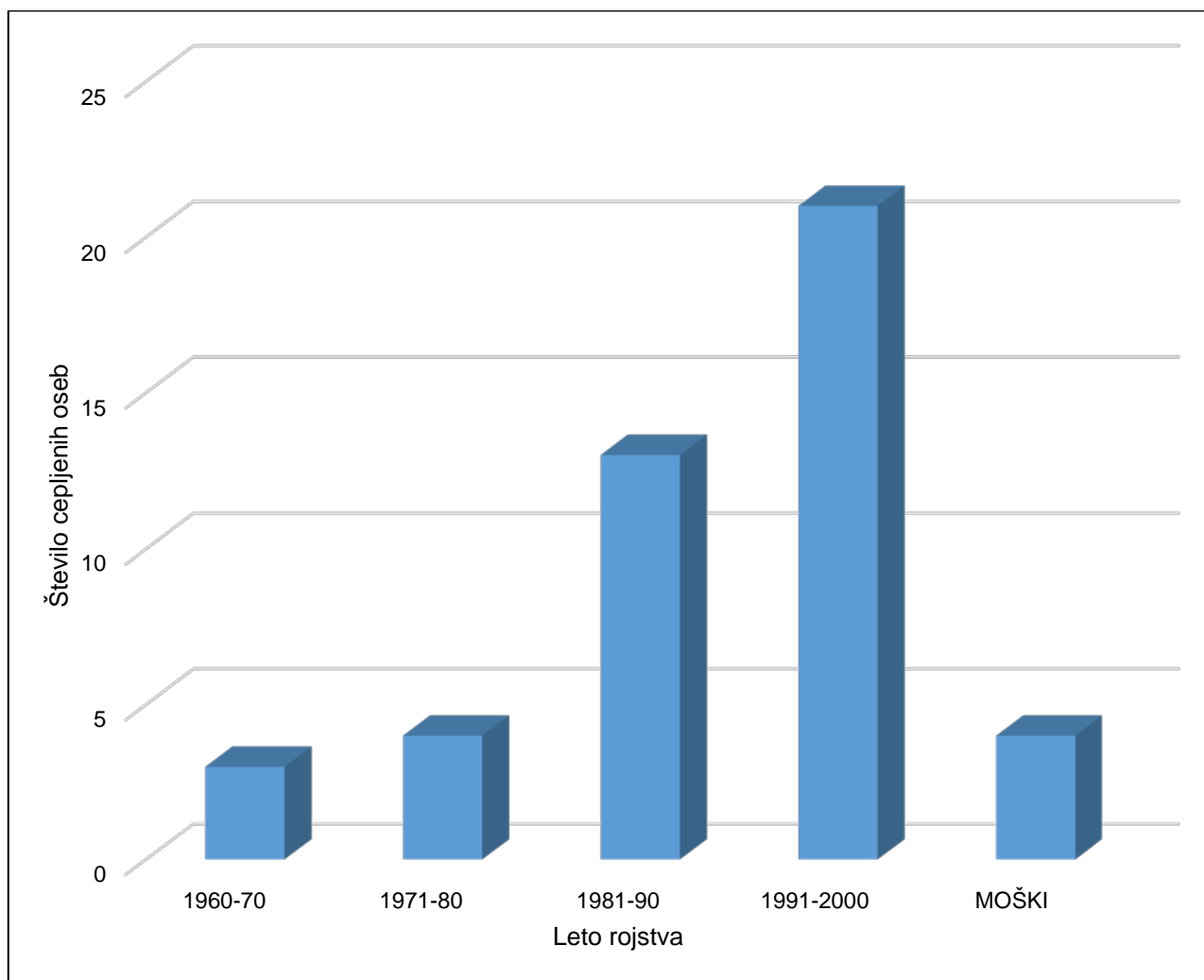
Doslej smo porabili 97 ampul cepiva

### Razprava

V Sloveniji smo z brezplačnim, prostovoljnim cepljenjem deklet začeli v šolskem letu 2009/10 in sicer z generacijo rojeno leta 1998. Nikoli ni bila dosežena ciljna precepljenost, to je vsaj 70 %. Trenutna precepljenost za leto 2017/18 je 59,3 % (4), kar je najbolje do sedaj.



Slika 1. Število cepljenih zamudnic, rojenih v obdobju 1998–2005 po letnici rojstva (N= 20)



**Slika 2.** Cepljenje samoplačnikov (N= 45). (x = leto rojstva, y= število cepljenih oseb)

Po 15. letu starosti postane dekleta opravilno sposobno in lahko samo odloča o sebi, torej dovoljenje staršev za cepljenje ni več potrebno.

Stroka in krovna združenja so si enotna, da je cepljenje proti okužbi s HPV potrebno in varno. Za izobraževanje o okužbi s HPV in cepljenje proti njej so zadolženi NIJZ in specialisti šolske medicine. Patologijo diagnosticiramo in zdravimo ginekologi. Zato bi ginekologi morali prevzeti večji delež tudi v izobraževanju laične in strokovne javnosti in seveda tudi cepiti proti HPV okužbi.

Letos imamo na preventivnih pregledih v ginekoloških ambulantah 4. generacijo deklet po uvedbi prostovoljnega cepljenja. To so generacije deklet z najslabšo kolektivno precepljenostjo, zato je naloga ginekologov, da s pravilnim pristopom in informiranjem poskusimo popraviti zamujeno. Cepivo tukaj in zdaj je odlična priložnost.

Seveda ni vse enostavno. Problem je strošek nakupa primerne hladilnice, ki je osnova cepilnega mesta. Trenutno v ambulantah kot zamudnice lahko cepimo

le svoje opredeljene pacientke, kar bi morali urediti s plačnikom cepljenja, to je zdravstvena zavarovalnica. Osnova pa je volja ginekološke ekipe in prepričanje, da je to potrebno in prav.

#### Viri

1. Zadnik V, Primic Žakelj 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.
2. Castanon A, Landy R, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, et al. Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: nested case-control study. *BMJ.* 2014;349:g7406.
3. Sočan M, Freljih T, Klavs I, Grilc E, Grgič Vitek M, Učakar V. Genitalne bradavice. In: Sočan M, Freljih T, Klavs I, Grilc E, Grgič Vitek M, Učakar V, ur. *Epidemiološko spremljanje nalezljivih bolezni v Sloveniji v letu 2018.* Ljubljana: NIJZ; 2019. p. 40–41.
4. Šinkovec Zorko N, Učakar V, Grgič Vitek M. Cepljenje proti HPV v Sloveniji: rezultati v šolskem letu 2019/20 in izzivi v pandemiji COVID-19; 2020 [cited 2021 Nov 17]. Available from: <https://zora.onko>

[i.si/fileadmin/user\\_upload/publikacije/izobrazevanja/2020\\_10ZD\\_zbornik/13-Sinkovec\\_Cepljenje\\_proti\\_HPV\\_v\\_Sloveniji.pdf](https://i.si/fileadmin/user_upload/publikacije/izobrazevanja/2020_10ZD_zbornik/13-Sinkovec_Cepljenje_proti_HPV_v_Sloveniji.pdf).

## Presejanje pripadnic skupin LGBTI+ (lezbijk, transspolnih, interspolnih in drugih) za raka materničnega vratu

Gabrijela Simetinger

Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, Novo mesto

### Povzetek

Spolna medicina definira spolno identiteto kot prekrivanje med biološkim spolom, identiteto spola, spolno vlogo in spolno usmerjenostjo. Kako se spolna identiteta izrazi, je odvisno od namer in vrednot posameznika. Populacija lezbijk, biseksualk, transspolnih, interspolnih in drugih oseb, ki imajo notranje ženske spolne organe, sodi v redni program presejanja za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu. Med populacijo lezbijk in biseksualk ter splošno populacijo so razlike v življenjskem slogu, v seksualnem življenju, v incidenci raka in vidikih soočanja z rakom. Po angleški nacionalni raziskavi je 6,1 % žensk imelo genitalni stik z drugo žensko. Ženska, ki ima spolne odnose samo z žensko, se ravno tako lahko okuži z virusom HPV. Najpogostejše spolne prakse žensk, ki imajo spolne odnose z ženskami, so genitalno drgnjenje (99,8 %), vaginalni seks s prsti (99,2 %), seks v škarje (90,8 %), cunnilingus (98,8 %) in uporaba vibratorja (74,1 %). Pogosta spolna praksa, uporaba dilda, bo povečala tveganje za prenos virusa HPV. DNK virusa HPV so našli pri 13–30 % žensk, ki so imele spolne odnose z drugimi ženskami in pri 19 % žensk, ki jih nikoli niso imele z moškimi. Ugotovljeno je bilo, da ženske, ki imajo spolne odnose z drugimi ženskami, redko hodijo na presejalne preglede za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb na materničnem vratu. Razlog za to naj bi bil strah pred diskriminacijo. Pravila dobre prakse so, da ne pričakuj heteroseksualnosti, olajšaj osebi razkritje in se seznanj z načinom življenja in dejavniki, ki osebam z manjšinsko spolno identiteto in usmerjenostjo lahko ogrožajo zdravje.

**Ključne besede:** spolna identiteta; spolna usmerjenost; LGBTI+ populacija; ženske, ki imajo spolne odnose z ženskami; presejanje za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb na materničnem vratu

### Osnovne definicije pojmov

**Spolna identiteta** pove kdo si in kako deluješ kot spolno bitje. Definirana je na več načinov s pomembnim konceptualnim prekrivanjem med biološkim spolom (angl. *biological sex*), identiteto spola (angl. *gender identity*), spolno vlogo (angl. *gender role*) in spolno usmerjenostjo (angl. *sexual orientation*) (1). Kako se izrazi, je odvisno od namer in vrednot posameznika – kar naredi z zmožnostjo in željo je v skladu z njegovimi prepričanji in vrednotami (1).

**Biološki spol** opredeljujejo zunanji in notranji spolni organi, s katerimi se rodimo, ter je moški ali ženski. Spolna diferenciacija je proces zaporednih dogodkov, reguliranih z zapletenim součinkovanjem med genetskimi in endokrinimi dejavniki. Najprej se pri oploditvi vzpostavi kromosomski spol, ki nato vpliva na določitev gonadnega spola, ki je odgovoren za razvoj fenotipskega spola (to je diferenciacija v moške ali ženske notranje in zunanje spolne organe). Proces spolne diferenciacije ni zaključen z oblikovanjem

spolovila, vzporedno poteka diferenciacija struktur centralnega živčnega sistema, ki so odgovorne za regulacijo spolnega vedenja in oblikovanje 'identitete spola'. **Identiteta spola** je nenehen in vztrajen občutek doživljanja sebe kot moškega ali ženskega spola (je psihološki občutek biti moški ali ženska). Postopek pridobivanja identitete spola je rezultat sodelovanja med 'naravo in kulturo', med biološkim zorenjem, ki je regulirano s spolnimi kromosomi in hormoni ter vedenjem ljudi okrog tebe, ki glede na spol, ki ti je pripisan ob rojstvu, pričakujejo vedenje glede na družbena pravila in pričakovanja, ki so predpisana temu spolu (1).

Kakršnokoli odstopanje od običajnega procesa spolne diferenciacije na nivoju kromosomov, spolnih žlez ali anatomskega spola lahko vodi v stanje, ki je tradicionalno znano kot interspol (angl. *intersex*) (1). **Interspolne osebe** so osebe s spolnimi znaki, ki so bodisi ženski ali moški, oboji hkrati ali ne prav moški, ne prav ženski, lahko tudi niti moški niti ženski. Lahko imajo različne kromosomske kombinacije (XX, XY,

XXY, XO, itd.), anatomsko lahko imajo jajčnike, testise ali kombinacijo obojega ter različna splovila.

**Transspolna oseba** je oseba, ki ima drugačno spolno identiteto kot spol, ki mu ga pripišejo ob rojstvu. Biti transspolna oseba je stvar raznolikosti in ne patologije. Neprilagojenost spola (angl. *gender nonconformity*) se nanaša na to, koliko se spolna identiteta, vloga ali izraz osebe razlikujejo od kulturnih norm, predpisanih za ljudi določenega spola. Spolna disforija (angl. *gender dysphoria*) pa pomeni nelagodje ali stisko, ki je posledica neskladja med identiteto spola osebe in spolom te osebe, določenim ob rojstvu (in s tem povezano spolno vlogo ter/ali primarnimi in sekundarnimi spolnimi značilnostmi) (2).

**Spolna vloga** je stopnja, v kateri se oseba drži družbenih pričakovanj enega spola (1). To pomeni da ima oseba v družbi vlogo, ki je značilna za moškega ali žensko ter se oblači in vede svojemu spolu primerno. Na podlagi spolne vloge predvidevamo spolno identiteto, kar velikokrat temelji na stereotipih.

**Spolna usmerjenost** je pri osebi definirana kot niz čustvenih, seksualnih in relacijskih dejavnikov, ki določajo interes posameznika do istega spola (homoseksualnost), nasprotnega spola (heteroseksualnost) in do obeh spolov (biseksualnost) (3).

Vse osebe, ki v svoji spolni identiteti in usmerjenosti odstopajo od družbeno pričakovanih norm, se uvrščajo v LGBTI+ populacijo. LGBT pomeni lezbijke, geji, biseksualci in transspolne osebe. Črka I so inter-spolne osebe, medtem ko '+' pomeni vse ostale osebe, ki se s svojo spolno identiteto in usmerjenostjo ne morejo uvrsti med heteroseksualne in ostale LGBTI osebe.

### **Ženske, ki imajo spolne odnose z drugimi ženskami**

V glavnem delu prispevka bom govorila o ženskah, ki imajo spolne odnose z drugimi ženskami (angl. *women who have sex with other women - WSW*) oziroma kakršnokoli seksualno izkušnjo ali stik z drugo osebo ženskega spola. To so skupina homoseksualnih in biseksualnih žensk. Ker se vsaka ženska, ki ima spolni odnos/stik z drugo žensko, ne identificira za lezbijko ali biseksualko, bom v prispevku uporabljala izraz WSW. Kadar WSW podeli informacijo o svoji spolni usmerjenosti drugi osebi, pomeni, da se razkrije (angl. *'coming out'*). Številne lezbijke in biseksualke se težko razkrijejo zaradi strahu pred diskrimina-

cijo ali obsodbami drugih ljudi, kar je povezano s kulturnim okoljem v katerem živijo. Homofobija je izraz za strah ali sovražnost, ki jo ljudje čutijo do homoseksualnih oseb. Zdravstveni delavci se moramo tega zavedati ter do LGBTI+ oseb pristopati razumevajoče in neobsojajoče.

Zavedati se moramo, da med populacijo WSW ter splošno populacijo obstajajo razlike v življenjskem slogu, v spolnem življenju, v incidenci raka, različnih posledicah zdravljenja raka in različnih vidikih soočanja s to boleznijo (4).

### **Prevalenca manjšinske spolne usmerjenosti - WSW**

Po angleški nacionalni raziskavi o spolnem vedenju (*UK national Survey on sexual behavior*), narejeni leta 2013, je imelo 11,5 % žensk med vsemi ženskami seksualne izkušnje ali seksualni stik z drugo žensko (18,9 % žensk v starostni skupini pod 25 let) (5). Od vseh žensk je imelo 6,1 % žensk genitalni stik z drugo žensko in 3,2 % vseh žensk je imelo vsaj eno spolno partnerko v zadnjih petih letih. Na vprašanje, kako bi definirale same sebe, jih je 1,0 % odgovorilo, da so lezbijke in 1,4 % da so biseksualke (5).

### **Življenjski slog in spolno življenje WSW**

WSW imajo drugačen življenjski slog in drugačno spolno življenje od ostale populacije. V številnih raziskavah so prikazali, da imajo WSW bolj tvegan življenjski slog, ker več kadijo, popijejo več alkohola in imajo višji BMI kot heteroseksualke, v katerikoli starostni skupini (4). WSW, ki imajo spolne odnose samo z ženskami, imajo redkejšje spolne odnose v primerjavi s heteroseksualkami in biseksualkami, v vseh starostnih skupinah (4).

Najpogostejše spolne prakse WSW so genitalno drgnjenje (99,8 %), vaginalni seks s prsti (angl. *vaginal fingering*) (99,2 %), seks/položaj v škarje (angl. *genital scissoring*) (90,8 %), cunnilingus (98,8 %) in uporaba vibratorja (74,1 %) (6). Ravno tako so bradavičke zelo pomembna erogena cona za WSW. Pogosta spolna praksa WSW je uporaba dilda, ki poveča tveganje za prenos virusa HPV. Partnerki si v 59,3 % delita isti dildo (6).

Znaten delež WSW ima spolne izkušnje tudi z moškimi. Po raziskavah je v preteklosti imelo 82,3 % Švedinj spolne odnose z moškim, 39,5 % jih je imelo v zadnjih petih letih in 4,9 % v zadnjem letu (4). Ena petina WSW je bilo nosečih in vsaka deseta je rodila,

isti odstotek jih je splavilo. Podobne rezultate so pridobili tudi v raziskavi, narejeni v Kaliforniji (4).

V nekaterih krogih WSW prevzamejo buč (angl. *butch*) ali žensko identiteto. Buč identiteta pomeni maskulino, trdo žensko v nasprotju z nežnejšo žensko identiteto, ki je bolj anonimna, manj provokativna v konservativnih družbah ter manj opažena. Bučarka pri seksu nima več opredeljene vloge, kot jo je imela pred desetletji, njena vloga je lahko aktivna ali bolj pasivna oziroma kombinirana, buč identiteta bolj opredeljuje videz in vedenje. Vedeti moramo, da so bučarke najmanj sprejete v družbi. Spoštovanje teh stereotipov je kulturno pogojeno in se je spreminjalo skozi dvajseto in enaindvajseto stoletje. V nekaterih krogih ti dve identiteti nista sporni, sta uporabljeni kot navdih, medtem, ko se ju v drugih krogih ignorira in opredeljuje kot nasprotovanje principom feminizma (4).

V raziskavi, v katero je bilo vključenih 516 homoseksualnih in biseksualnih žensk z buč in žensko identiteto, so odkrili, da so bučarke v bolj ogroženi skupini v primerjavi s homoseksualkami in biseksualkami z žensko identiteto. Raziskava je pokazala, da imajo značilno manj rutinskih ginekoloških pregledov, prejmejo slabše zdravljenje ter imajo slabšo zdravstveno oskrbo. Kljub temu, da bi morala biti zdravstvena oskrba naklonjena tudi LGBT populaciji, se še vedno težko najde zdravnike, ki bi bili naklonjeni tej populaciji (4). Druge raziskave so potrdile, da ženske z buč identiteto zelo nerade iščejo pomoč. Zavedati se moramo, da so ženske z bolj androgeno pojavo bolj potrebne pomoči in potrebujejo dovezetne zdravstvene delavce, ki so brez predsodkov (4).

### **Incidenca raka pri WSW**

Incidenca raka je pri WSW drugačna kot v ostali populaciji. Sprašujejo se, ali lahko temu dejstvu pripisujejo samo drugačen način življenja. WSW so bolj izpostavljene dejavnikom tveganja za raka dojke. Imajo večje tveganje za nastanek raka jajčnikov, kar povezujejo z dejstvom, da je med njimi večje število žensk, ki niso rodile (vendar dokazi za to trditev še niso čisto jasni) in da te ženske niso uporabljale hormonske kontracepcije, ki bi jih ščitila pred rakom jajčnika. Pri WSW je pogostejši endometrijski karcinom zaradi nuliparosti in debelosti ter pomanjkanja zaščitne hormonske kontracepcije (4).

Po vsem povedanem bi pričakovali, da bo med njimi manj raka materničnega vratu, ker imajo manj, ozi-

roma nimajo heteroseksualnih vaginalnih spolnih odnosov. S tem bi lahko imele tudi manj prenosov virusa HPV. Vendar se WSW lahko ravno tako okužijo z virusom HPV. DNK virusa HPV je bila najdena pri 13–30 % WSW in pri 19 % žensk, ki nikoli niso imele spolne odnose z moškimi (4). Virus HPV se lahko prenaša z genitalnim drgnjenjem spolovila ob drugo spolovilo, s spolnimi igračami, manj med oralnim seksom (6).

Ugotovljeno je bilo, da WSW redko hodijo na presejalne preglede za odkrivanje predrakavih sprememb na materničnem vratu. Mlajše homoseksualne in biseksualne ženske imajo 30 % manjšo verjetnost, da so opravile test PAP v zadnjem letu in 40 % večjo verjetnost, da bodo diagnosticirane s spolno prenosljivo okužbo v primerjavi s heteroseksualno skupino (4). Ravno tako so odkrili, da je v celem življenjskem obdobju verjetnost, da bo WSW imela pregledan bris PAP zelo majhna v primerjavi s heteroseksualno populacijo (4). V izraelski raziskavi je samo 22 % WSW imelo kadarkoli v življenju odvzet bris PAP (4). Razlog, da WSW ne hodijo na teste PAP, je strah pred diskriminacijo. Ve se namreč, da oseba, ki ne razkrije svoje spolne usmerjenosti, brez težav dobi rutinski presejalni test PAP.

### **Vidiki soočanja z rakom**

WSW, ki so preživele raka, niso nič bolj anksiozne ali depresivne kot heteroseksualne ženske. V intervjujih se je pokazalo, da so se nekatere WSW celo bolje znašle od heteroseksualnih žensk. To bi lahko pripisali dejstvu, da imajo doma bolj razumevajoče partnerke, ki so istega spola, kot heteroseksualne ženske. V primerjavi s podobno skupino heteroseksualk, imajo WSW doma manj seksualnih skrbi, imajo manj težav s svojo samopodobo in manj konfliktov s svojimi partnerkami. WSW so bolj navajene prejemati podporo od prijateljev, ker jo imajo manj v družini (4).

### **Zaupanje v zdravstvene delavce**

Večina WSW ne razkrije svoje spolne usmerjenosti zdravstvenim delavcem in se odločijo, da se o tem ne bodo pogovarjale z njimi. Ženske v srednjih letih in starejše se še posebej nerade razkrijejo zaradi občutka, da je njihov zdravnik negativno usmerjen oziroma ni dovolj informiran. Nekatere res doživijo diskriminacijo (7). Vedeti moramo, da so tiste, ki se razkrijejo, bolj pripravljene sodelovati v presejalnih programih. Občutek heteroseksizma (ki je sistem stališč,



predsodkov in diskriminacije raznospolne usmerjenosti in raznospolnih razmerij) in homofobije jih zelo odbije, zaradi tega se še posebej ne udeležujejo presejalnih programov, kot je odvzem brisa PAP. Ta problem je še hujši v državah, kjer je homoseksualnost prepovedana z zakonom. Ženska, ki bo srečala do vzetnega zdravstvenega delavca brez predsodkov za vprašanja WSW, bo značilno bolj verjetno v zadnjem letu opravila test PAP (4).

### Transspolne, interspolne in druge osebe

Podatki o prevalenci transoseb, poročani v desetih raziskavah, ki so bile narejene v 8 državah, se gibljejo od 1: 11.900 do 1: 45.000 za osebe, ki želijo spremembo spola iz moškega v žensko (angl. *male-to-female individuals (MtF)*) in od 1: 30.400 do 1: 200.000 za osebe, ki želijo spremembo spola iz ženske v moškega (angl. *female-to-male (FtM)*) (2). Osebe, ki zaradi spolne disforije spremenijo spol iz moškega v žensko so transženske, tiste osebe, ki spremenijo spol iz ženske v moškega pa so transmoški. Vsi transmoški se ne odločijo za odstranitev notranjih spolnih organov, zato če imajo spolne stike z drugimi osebami, ne glede na njihovo spolno usmerjenost in spolne prakse, sodijo v program presejanja za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb na materničnem vratu. Ravno tako je potrebno presejanje pri interspolnih in drugih osebah, ki imajo spolne stike in ženske notranje genitalije.

### Pravila dobre prakse

Za zaključek podajam pravila dobre prakse za celotno LGBTI+ populacijo. **Ne pričakujte heteroseksualnosti.** Spolne usmerjenosti osebe ne smemo jemati kot samoumevne. Vprašajte in si zabeležite odgovor. **Olajšajte osebi razkritje.** Med jemanjem anamneze imejte v mislih, da je oseba lahko WSW in mogoče se bo razkrila. Ne uporabljajte besed, ki so značilne za določen spol kot sta besedi mož in žena, uporabite spolno nevtralne besede, dokler se oseba ne razkrije. Dober začetek pogovora je: »Ali ste v zvezi?« Če spol njenega partnerja ostane nejasen, vprašajte po njem. In kot zadnje **seznanite se z načinom življenja in dejavniki tveganja, ki ogrožajo zdravje oseb manjšinske spolne usmerjenosti in identitete (4).**

### Literatura

- Vignozzi L, Tripodi F. Sexuality in the developmental age. In: Kirana PS, Tripodi F, Porst H, Reisman Y, eds. The EFS and ESSM Syllabus of Clinical Sexology. Amsterdam: Medix; 2013. p. 162–90.
- World Professional Association for Transgender Health. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender Nonconforming People [7th Version]. 2021 [cited 2021 Sept 24]. Available from: <https://www.wpath.org/publications/soc>
- Rossi R, Dean J. Sexual orientation. In: Kirana PS, Tripodi F, Porst H, Reisman Y, eds. The EFS and ESSM Syllabus of Clinical Sexology. Amsterdam: Medix; 2013. p. 278–301.
- Astrid Hojegaard AD, Aars H. Homosexual men and women, cancer and the health care system. In: Reisman Y, Gianotten WL, eds. Cancer, intimacy and sexuality: A practical approach. Switzerland: Springer; 2017. p. 267–77.
- Mercer CH, Tanton C, Prah P, Erens B, Sonnenberg P, Clifton S, et al. Changes in sexual attitudes and lifestyles in Britain through the life course and over time: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). *Lancet*. 2013;30; 382(9907):1781–94.
- Schick V, Rosenberger JG, Herbenick D, Reece M. Sexual behaviour and risk reduction strategies among a multinational sample of women who have sex with women. *Sex Transm Infect*. 2012;88(6):407–12.
- Sinding C, Barnoff L, Grassau P. Homophobia and heterosexism in cancer care: the experiences of lesbians. *Can J Nurs Res*. 2004;36(4):170–88.

## Predrakave spremembe visoke stopnje oziroma začetni rak materničnega vratu v nosečnosti: prikaz dveh primerov

Urška Gašper Oblak<sup>1</sup>, Nina Jančar<sup>2</sup>, Branko Cvjetičanin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ZD Ljubljana, Metelkova 9, Ljubljana

<sup>2</sup>Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

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

### Povzetek

Predrakave spremembe materničnega vratu visoke stopnje v nosečnosti so redke, invazivni rak materničnega vratu pa je izjemno redek. Nosečnice s predrakavimi spremembami materničnega vratu, ki so indikacija za kolposkopijo in morebitno nadaljnjo diagnostiko in zdravljenje, mora obravnavati izkušen kolposkopist, po možnosti naj bodo napotene na konziliarno obravnavo, saj kolposkopistove odločitve bistveno vplivajo na potek bolezni, a tudi potek nosečnosti in kasnejšo ohranitev plodnosti.

Prikazana sta klinična primera dveh nosečnic s spremembami, ugotovljenimi v prvem trimestrju nosečnosti. Pri prvi nosečnici je bila tik pred zanositvijo opravljena biopsija materničnega vratu po predhodnem citološkem brisu z oceno ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS) ob več let pozitivnem testu HPV. Rezultat biopsije je bila kombinirana lezija, ki deloma ustreza ploščatocelični intraepitelijski leziji visoke stopnje (PIL-VS/CIN3) deloma pa adenokarcinomu in situ po tipu SMILE. Zdravljena je bila s konizacijo, ob kateri je bila opravljena še cerklaža v 7. tednu nosečnosti. V konusu so bile ugotovljene spremembe, ki so ustrezale ploščatocelični intraepitelijski leziji visoke stopnje (PIL-VS/CIN2), ne pa kombinirani leziji, ki bi deloma ustrezala endocervikalnemu adenokarcinomu po tipu SMILE.

Druga nosečnica je imela patološki presejalni bris materničnega vratu ob prvem sistematskem pregledu v 8. tednu nosečnosti z oceno: atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti PIL visoke stopnje (APC-VS). V histološkem izvidu bioptičnega vzorca je bila ugotovljena ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS/CIN3), ob tem pa še manj kot 1 mm veliko področje zelo sumljivo za invazijo. Zdravljenje je bilo ob rednih kolposkopijah odloženo na čas po porodu, ko je bila opravljena konizacija. Potrjen je bil invazivni rak materničnega vratu stadija 1A, ki je bil odstranjen v celoti.

**Ključne besede:** nosečnost, predrakave spremembe materničnega vratu, rak materničnega vratu, SMILE

### Uvod

Nosečnost ni ovira za presejanje za raka materničnega vratu (RMV). Ker vse več žensk rojeva med tridesetim in štiridesetim letom starosti, je pri njih tudi vse večja verjetnost, da bomo v nosečnosti odkrili predrakave spremembe. Citološki bris materničnega vratu (BMV) je tudi v nosečnosti zanesljiva presejalna metoda, izziv pa predstavljata nadaljnja diagnostika in zdravljenje.

Čeprav redno jemljemo presejalne in kurativne BMV tudi nosečnicam, pa je vendarle potrebno vedeti, da

je, glede na letno število porodov v Sloveniji, odstotek brisov nosečnic, najverjetneje manjši od 5 % vseh odvzetih brisov.

Že obstoječe slovenske Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu iz leta 2011 (1) priporočajo ob sumu na predrakave spremembe materničnega vratu pri nosečnici takrat, ko je indicirana kolposkopija, konziliarno obravnavo.

Zakaj?

Kolposkopija v nosečnosti je zahtevna, saj lahko fiziološke spremembe, predvsem povečana prekrvavitv, izvihanje dela cervikalne sluznice, polipoidne zadebelitve, pojav nezrele ploščatocelične metaplazije, nagnjenost h krvavitvam ter poudarjena slika vseh sprememb materničnega vratu zavedejo manj izkušenega kolposkopista, da spremembe oceni za bolj napredovale kot pri nenosečih pacientkah (2).

Ker lahko maternično ustje ob biopsiji močnejše zakrvari, je pomembno, da biopsijo opravi le ciljano na najbolj spremenjenih mestih. Abrazija kanala materničnega vratu v nosečnosti ni primerna diagnostična metoda.

Za to, ali spremembe zdraviti ali odložiti zdravljenje na čas po porodu, je poleg histološke ocene bioptičnega vzorca ključna zanesljiva kolposkopska ocena sprememb in njihovega napredovanja.

V primeru odločitve za operativno zdravljenje v nosečnosti mora poseg opraviti izkušen operater. Cilj zdravljenja v nosečnosti je čim bolj radikalno odstraniti spremembe, ne da bi pri tem ogrozili potek nosečnosti.

Nosečnici moramo podrobno pojasniti možen razvoj predrakavih sprememb oziroma RMV in se z njo temeljito pogovoriti o želji in možnosti, da obdrži to nosečnost oziroma po zdravljenju še zanosi.

Pri histoloških spremembah, ki so redkejše, predvsem pri spremembah žleznic celic, pa tudi pri invazivnem raku materničnega vratu v nosečnosti moramo vedeti, da so priporočila in algoritmi za ukrepanje narejeni na podlagi opazovalnih študij, ki so zajele manjše število pacientk, zato so potrebne pretehtane odločitve, ki temeljijo tudi na lastnih izkušnjah.

### **Kakšna so priporočila za diagnostiko in zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu v nosečnosti?**

Tako slovenske Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu iz leta 2011 kot tudi Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RMV iz leta 2008 (in dopolnjene leta 2015) (3) priporočajo odložitev zdravljenja ploščatoceličnih sprememb visoke stopnje (PIL-VS/CIN2–CIN3) ter kolposkopsko spremljanje vsakih 12 tednov oziroma pri 24. in 36. tednih nosečnosti.

V Sloveniji nimamo priporočil, kako ukrepati pri spremembah žleznic celic – t.j. pri z biopsijo potrjenem adenokarcinomu in situ (AIS) v nosečnosti. Ameriško združenje za kolposkopijo in cervikalno patologijo (ang. *American society for colposcopy and cervical pathology (ASCCP)*) pa v svojih priporočilih, sprejetih leta 2019 (4), poudarja, da za adenokarcinom in situ ni na voljo randomiziranih raziskav, ampak le opazovalne študije in metaanalize.

Če ni suma na invazijo, priporočajo odložitev zdravljenja do približno 6–8 tednov po porodu in kolposkopsko spremljanje v vsakem trimestru. Dopustna je tudi ekscizija že 4 tedne po porodu.

Če je zdravljenje v nosečnosti zaradi suma na invazijo kirurško, je priporočena cerklaža.

Povprečen čas do napredovanja AIS v invazivni adenokarcinom je 5 let, vendar pa je ob diagnozi AIS v biopsiji 15 % verjetnost, da je invazija že prisotna.

Zaradi majhne incidence je težko oblikovati priporočila tudi za zdravljenje invazivnega RMV v nosečnosti.

V slovenskih Priporočilih za celostno obravnavo žensk z RMV v Republiki Sloveniji iz leta 2019 (2) so avtorji poskušali pridobiti podatke o pojavnosti RMV v nosečnosti in navajajo, da naj bi bila po nekaterih ocenah groba incidenca 4/100.000 nosečnosti oziroma naj bi bil delež RMV v nosečnosti 1–3/1000 vseh RMV. Za Slovenijo ni registra, ki bi ločeno ocenjeval delež RMV v nosečnosti, pojavnost je tako mogoče beležiti le iz popisov bolezni za posamezni terciarni center, kjer take nosečnice obravnavajo. Tako so v obdobju 2005–2017 v popisih bolezni na Kliničnem oddelku za ginekologijo na UKC našli le tri nosečnice z RMV.

Pri zdravljenju je potrebno upoštevati tedne nosečnosti ob postavljeni diagnozi, željo nosečnice, da nosečnost obdrži, stadij in histološki tip RMV.

Tako navajajo skupno priporočilo Evropskega združenja za ginekološko onkologijo, Evropskega združenja za radioterapijo in Evropskega združenja za patologijo (ESGO-ETRO-ESP) z osnovnimi navodili in postopki, ki so potrebni za zdravljenje RMV v nosečnosti (5).

Za stadij 1A se v zgodnji nosečnosti priporoča konizacija ali trahelektomija, ob odkritju po prvem trimestru pa se omenjeno priporoča po končani nosečnosti.

## Klinična primera

V nadaljevanju sta predstavljena dva primera iz naše ambulante v ZD Ljubljana. Pacientki sta bili napoteni na obravnavo v kolposkopsko ambulanto Ginekološke klinike v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani.

### 1. primer:

Pacientka, A.M. stara 34 let, je v preteklosti že enkrat rodila, v naši ambulanti je bila opredeljena od leta 2008. V ambulanto je prinesla obvestilo prejšnje ginekologinje o preteklih citoloških brisih septembra 2004 (ocena II), marca 2005 (ocena I, negativno), septembra 2005 (ocena II), marca 2006 (A negativen bris), ne pa tudi laboratorijskih izvidov.

Brisi, odvzeti v letih 2008, 2010 in 2013, so bili brez posebnosti.

V presejalnem brisu, odvzetem junija 2016, so bile prisotne atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N). Naslednji bris, odvzet decembra 2016, je bil normalen (A, uporaben), triažni test HPV pa je bil pozitiven.

Tudi naslednje leto, decembra 2017, je bil triažni test HPV pozitiven in februarja 2018 je bila opravljena kolposkopija, ki je pokazala dobro vidno transformacijsko cono (TZ) s punktacijami na zadnji ustni med 5. in 8. uro ter nežen mozaik na sprednji ustni med 10. in 2. uro.

Biopsija na 7. in 12. uri je v enem od tkivnih odvzemkov potrdila spremembe nizke stopnje (PIL-NS/CIN1), zato je bila pacientka naročena na kontrolni pregled čez leto dni. Takrat je bil ponovno opravljen triažni test HPV, ki je bil še zmeraj pozitiven, odvzet citološki bris materničnega vratu pa je bil ocenjen kot C (PIL-NS).

Na ponovni kolposkopiji je bila vidna celotna transformacijska cona. Na 12. uri je bila vidna bolj polimorfna silka s punktacijami in grobim mozaikom, na 5. uri gost, bel epitel in na 6 uri mozaik. Na 12., 1. in 5. uri so bili odščipnjeni koščki tkiva.

Histološki izvid se je glasil: kombinirana lezija, ki deloma ustreza ploščatocelični intraepitelijski leziji visoke stopnje (PIL-VS)/cervikalni intraepitelijski neoplaziji stopnje 3 (CIN3) ter endocervikalnemu adenokarcinomu in situ po tipu SMILE. Lezija je v enem od dveh tkivnih odvzemkov, deloma vrašča v endocervikalne kripte. Preostala dela tkivnih odvzemkov sta

opeta s pretežno ploščatim epitelijem, deloma metaplastičnim ploščatim epitelijem in žariščno zajetim endocervikalnim epitelijem. Žariščna hiperkeratoza in parakeratoza ploščatega epitelija. Akutni in kronični cervicitis.

Pacientko smo napotili v kolposkopsko ambulanto na Ginekološko kliniko v Univerzitetni klinični center v Ljubljani. Ko je prišla po napotnico, smo izvedeli, da je 5 tednov noseča. Nosečnost je bila dlje časa načrtovana in močno zaželena.

V kolposkopski ambulanti jo je obravnaval izkušen kolposkopist, ki je opisal bel epitel na sprednji ustni materničnega vratu in se zaradi prisotnosti lezije SMILE ob sicer prisotni ploščatocelični leziji visoke stopnje odločil za operativno zdravljenje.

V 7. tednu nosečnosti je bila opravljena konizacija s skalpelom v spinalnem bloku, izrezan je bil konus. velikosti 17 x 27 mm in višine 15 mm, s krožnim šivom je bila narejena cerklaža.

Histološki pregled konusa je pokazal ploščatocelično intraepitelijsko lezijo visoke stopnje (PIL-VS/CIN2), izrezano v zdravem, ne pa kombinirane lezije, ki bi deloma ustrezala endocervikalnemu adenokarcinomu po tipu SMILE.

Opravljena je bila revizija prvotnih biopsij, pri čemer je bila potrjena sprememba nizke stopnje (CIN1) v biopsiji iz leta 2018 ter sprememba visoke stopnje (PIL-VS/CIN2), ne pa tudi kombinirana lezija, ki bi deloma ustrezala endocervikalnemu adenokarcinomu po tipu SMILE v biopsiji iz leta 2019.

Nosečnost je kljub opravljeni konizaciji potekala brez zapletov, ob terminu je bil po odstranitvi cerklaže v 40. tednu nosečnosti rojen zdrav otrok.

Kontrolni brisi so bili negativni, prav tako HPV test leto dni po posegu.

### Kaj je intraepitelijska lezija z imenom SMILE?

SMILE je kratica za stratificirano intraepitelijsko lezijo s tvorbo mucina (ang. *stratified mucin-producing intraepithelial lesion*), ki izraža tako ploščatocelično diferenciacijo kot tudi žlezno diferenciacijo; histomorfološka slika je mešanica histomorfoloških značilnosti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (PIL-VS) ter adenokarcinoma in situ (AIS). Glede na histomorfološke značilnosti je njen nastanek naj-

verjetneje povezan z displazijo rezervnih celic v področju transformacijske cone, z možnostjo diferenciacije celic v različne smeri zaradi okužbe z visokorižničnimi genotipi HPV.

SMILE lezija je bila prvič opisana leta 2000, v WHO klasifikaciji tumorjev genitalnega trakta iz leta 2014 in 2020 je bila opredeljena kot varianta endocervikalnega adenokarcinoma in situ (6, 7).

V 93 % je pridružena ploščatocelični intraepitelijski leziji visoke stopnje (PIL-VS), v 42 % adenokarcinomu in situ (AIS) in v 10 % invazivnemu karcinomu (vključno z invazivnim SMILE karcinomom). SMILE je zelo redka sprememba, prisotna pri manj kot 0,6 % biopsij materničnega vratu (7).

Priporočena je obravnava kot pri adenokarcinomu in situ.

## 2. primer:

Nosečnici, N.R., stari 33 let, je bil na prvem sistematskem pregledu pri 8. tednih nosečnosti julija 2019 odvzet preventivni citološki bris materničnega vratu. V brisu so bile ugotovljene atipične ploščate celice, ocena je bila C: APC-VS (atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti PIL visoke stopnje. Pred tem so bili brisi od leta 2001 negativni z izjemo brisa leta 2004, ki je bil ocenjen z oceno II (abnormne žlezne celice, blago diskariotične ploščate celice).

Pacientka je tokrat zanosila spontano, pred tem je že enkrat rodila, leta 2018, ko je zanosila v postopku IVF.

Pri 14. tednih, septembra 2019, je bila pregledana v kolposkopski ambulanti Ginekološke klinike v Univerzitetnem kliničnem centru v Ljubljani.

V kolposkopskem izvidu je opisana TZ, vidna v celoti na zadnji ustni, na sprednji pa ne. Na 12. uri je bil viden polipozni izrastek, velikosti 3 x 5 mm z grobimi punktacijami na površini. Izrastek je bil z biopsijo odstranjen in poslan na histološko preiskavo.

Histološki izvid je govoril za PIL-VS/CIN3 z izrazito sumljivim področjem invazije, velikosti manj kot 1 mm.

Celotni izvid se je glasil: v poslanem je fragment tkiva materničnega vratu, v katerem je zajeta transformacijska cona, v kateri ploščatocelični epitel kaže atipije z motnjo dozorevanja in stratifikacije ter mitotsko

aktivnost v celotni debelini epitela, ki je v bloku difuzno p16 pozitiven, kar ustreza ploščatocelični intraepitelijski leziji visoke stopnje (PIL-VS/CIN3). V stromi se nahaja izrazito suspektno področje invazije, velikosti manj kot 1 mm, vendar ocena zaradi tangencialno zajetega in pičlega vzorca ni zanesljiva.

Oktobra 2019 je bil na kliniki ponovno vzeta citološki bris materničnega vratu, z oceno: ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS), pacientka pa je bila napotena še na ginekološko-onkološki konzilij, ki je predlagal konizacijo z elektro zanko (LLETZ) po zaključeni nosečnosti.

Ob nadaljnjih kolposkopijah v nosečnosti ni bilo videti napredovanja sprememb.

Pacientka je rodila 29.02.2020, nato pa je bil v začetku junija opravljen LLETZ.

Izrezan je bil konus, premera 22 mm in globine 6 mm.

V histološkem izvidu je bil opisan povrhnje invazivni ploščatocelični karcinom, dobro diferenciran (pT1 a1), z največjim premerom tumorja približno 4 mm (tumor je zajet v dveh zaporednih rezinah debeline 3–4 mm) in največjo globino invazije v cervikalno stromo 0,2 mm ter brez limfovaskularne invazije.

Ob invazivnem karcinomu so bila v konusu zajeta še večja področja ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (PIL-VS/CIN3), ki je izpolnjevala cervikalne kripte.

Invazivni karcinom je bil od ektocervikalnega roba oddaljen 8 mm, od endocervikalnega 5 mm in od globokega lateralnega roba 5 mm.

PIL-VS je bila od ektocervikalnega ekscizijskega roba oddaljena manj kot 4 mm (zajet je v tretji rezini v predelu enega od lateralnih robov na 3. oz. 4. uri), od endocervikalnega 4 mm in od globokega lateralnega roba 5 mm.

Ginekološko-onkološki konzilij je po operaciji zaključil, da je bila ekscizija opravljena v zdravo in so potrebne le citološke kontrole.

## Zaključek

Predrakave spremembe materničnega vratu v nosečnosti ter tudi zgodnji invazivni RMV so izziv za pacientko, ginekologe in patologa.

Kljub smernicam, ki prepričljivo svetujejo odložitev zdravljenja na čas po porodu pri ploščatoceličnih predrakavih lezijah visoke stopnje, je obravnava redkejših, predvsem žleznih sprememb in začetnega invazivnega RMV zmeraj individualna.

Najti je potrebno pot, ki kar najmanj ogrozi zdravje nosečnice, vendar kar najbolj poveča tudi možnost ugodnega razpleta nosečnosti. Za to so potrebne izkušnje in dobro poznavanje tveganj tako zdravljenja v nosečnosti za sam potek nosečnosti kot tudi tveganja za napredovanje predrakavih sprememb oziroma za že prisotno invazijo ob posamezni vrsti citološkega izvida in histološkega izvida v bioptičnem vzorcu.

Pomemben je čas odkritja sprememb, saj je konizacija mogoča v prvem ali drugem trimeslju nosečnosti, a je povezana s povečano možnostjo splava in tudi kasnejšega prezgodnjega poroda. Možnost zdravljenja ali spremljanja mora biti sprejemljiva tudi za pacientko.

Zelo pomembna je zanesljiva kolposkopska ocena, poleg tega pa dobra komunikacija med vsemi vpletenimi, ginekologi, citologi, patologi in pacientkami. Vzpostavitev kolposkopskih centrov z rutinsko konziliarno obravnavo nosečnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu bo pri obravnavi takšnih pacientk zagotovo v pomoč.

## 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. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
2. Salobir Gajšek U. Kolposkopija v nosečnosti. In: Smrkolj Š, ur. Zbornik prispevkov: Obnovitveni kolposkopski tečaj; 2016 Sept 9; Maribor, Slovenija. V Ljubljani: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD in Onkološki inštitut Ljubljana; 2016. p. 121–126.
3. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronca G, Schenck U, Segnan N et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. International Agency for Research on Cancer; 2008.
4. Teoh D, Musa F, Salani R, Huh W, Jimenez E. Diagnosis and management of adenocarcinoma in situ: A Society of gynecologic oncology evidence-based review and recommendations. *Obstet Gynecol.* 2020;135(4):869–78.
5. Cibula D, Potter R, Planchamps F, Avall Lundquist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European society of gynecological 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(4): 641–55.
6. Boyle DP, Glenn McCluggage W. Stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE): report of a case series with associated pathological findings. *Histopathology.* 2015;66(5):658–63.
7. Kurman RJ, Hedrick Ellenson M, Ronnett B. Blaustein's pathology of the female genital tract. 7th ed. New York: Springer; 2019.

## Priloga 1

### Program 11. izobraževalnega dne programa ZORA

17. november 2021, Virtualni kongres

#### 09.00–11.00 1. SKLOP

Moderatorica: *Urška Ivanuš*

##### 09.00 Pozdravni nagovori

- **Mojca Gobec**, vodja Sektorja za preprečevanje bolezni in poškodb MZ
- doc. dr. **Tatjana Mlakar**, generalna direktorica ZZZS
- izr. prof. dr. **Irena Oblak**, strokovna direktorica OIL
- dr. **Aiga Rurane**, vodja Urada SZO v Sloveniji
- doc. dr. **Urška Ivanuš**, vodja programa ZORA

##### Delovanje in rezultati programa ZORA v času pandemije COVID-19 in načrti

##### 09.20 Poročilo o rezultatih programa ZORA v pandemskem letu 2020

*Urška Ivanuš, vodja DP ZORA*

##### 09.40 Opravljeno delo v letu 2020 in načrti programa ZORA za prihodnost

*Urška Ivanuš*

##### 10.00 Značilnosti neodzivnic v programu ZORA

*Mojca Florjančič*

##### 10.15 Poročilo o poteku študije za uvajanje tekočinske tehnologije v Sloveniji

*Veronika Kloboves Prevodnik*

##### 10.30 Sodobni molekularni pristopi v presejanju za raka materničnega vratu

*Mario Poljak*

##### 10.45 Razprava

#### 11.30–13.40 2. SKLOP

Moderatoriki: *Margareta Strojan Fležar, Urška Ivanuš*

##### Programske smernice

##### Predstavitev programskih smernic ZORA

##### 11.30 Upravljanje

*Urška Ivanuš*

##### 11.40 Kazalniki

*Tine Jerman*

##### 11.50 Ginekologija s poudarkom na reorganizaciji kolposkopije

*Špela Smrkolj, Urška Gašper Oblak*

##### 12.10 Citopatologija

*Ana Pogačnik*

##### 12.20 Molekularna diagnostika

*Veronika Kloboves Prevodnik*

##### 12.30 Histopatologija

*Margareta Strojan Fležar*

##### 12.40 Programske smernice in rezultati Programa Svit

*Dominika Novak Mlakar*

- 12.55 Programske smernice in rezultati programa DORA**  
*Katja Jarm, Mateja Kurir Borovčič, Kristijana Hertl, Veronika Kutnar*
- 13.10 Neujemajoči izvidi pri mladi ženski: prikaz primera**  
*Iva Kukovica, Anita Frelj Fabjan, Branko Cvjetičanin, Margareta Strojjan Fležar, Veronika Kloboves Prevodnik*
- 13.20 Razprava**

**14.30–17.00 3. SKLOP**

*Moderatorica: Urška Ivanuš*

**Eliminacija raka materničnega vratu**

- 14.30 Europe's path to cervical cancer elimination: how to overcome disparities**  
*Vitaly Smelov, WHO Regional Office for Europe*
- 14.40 A way forward towards the elimination of cervical cancer in Romania**  
*Carmen Ungurean, National coordinator of cancer screening programmes, Romania*
- 15.00 Cepljenje proti HPV v Sloveniji: rezultati v šolskem letu 2020/21 in novosti – cepljenje deklic in dečkov**  
*Nadja Šinkovec Zorko*
- 15.20 Oklevanje pri cepljenju**  
*Alenka Trop Skaza*
- 15.35 Učinek cepljenja proti HPV v Sloveniji: analiza podatkov iz registra ZORA**  
*Kaja Batista*
- 15.50 Cepljenje proti HPV po konizaciji: znanstveni dokazi in primer iz prakse**  
*Maja Pakiž*
- 16.05 Cepljenje proti HPV v ginekoloških ambulantah: iz teorije v prakso**  
*Petra Meglič*
- 16.20 Pomen presejanja pri lezbijkah, biseksualkah, transspolnih, interspolnih in pri drugih (LBTI+) osebah**  
*Gabrijela Simetinger*
- 16.35 Predrakave spremembe visoke stopnje in začetni rak materničnega vratu v nosečnosti: prikaz dveh primerov**  
*Urška Gašper Oblak, Nina Jančar, Branko Cvjetičanin*
- 16.45 Razprava in zaključek**



## **Priloga 2**

### **Seznam slovenskih avtorjev**

Kaja Batista

Branko Cvjetičanin

Mojca Čebulj

Irena Debeljak

Mojca Florjančič

Anita Frelj Fabjan

Urška Gašper Oblak

Marta Grgič Vitek

Kristijana Hertl

Urška Ivanuš

Nina Jančar

Katja Jarm

Tine Jerman

Veronika Kloboves Prevodnik

Tatjana Kodrič

Tatjana Kofol Bric

Jerneja Kos

Iva Kukovica

Mateja Kurir Borovčič

Veronika Kutnar

Petra Meglič

Dominika Novak Mlakar

Maja Pakiž

Blaž Podobnik

Ana Pogačnik

Mario Poljak

Maja Primic Žakelj

Gabrijela Simetinger

Špela Smrkolj

Margareta Strojman Fležar

Nadja Šinkovec Zorko

Alenka Trop Skaza

Veronika Učakar

# Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja  
predrakavih sprememb  
materničnega vratu



Državni program ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija  
01/58-79-575 | zora@onko-i.si | <https://zora.onko-i.si/>