

Presejanje za raka materničnega vratu v Sloveniji in državni program ZORA

Maja Primic Žakelj, Vesna Zadnik, Ana Pogačnik, Marjetka Uršič Vrščaj

Oddelek za epidemiologijo in registri raka, Onkološki inštitut Ljubljana, Slovenija

Izhodišča. Rak materničnega vratu je ena od redkih rakavih bolezni, ki jo je mogoče preprečiti z odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb. Z javnozdravstvenega vidika se uspešnost presejanja opazimo šele po pregledu vsaj 70 % žensk iz ciljne starostne skupine. To je mogoče doseči v organiziranih programih, kjer ženskam pošiljamo pisna vabila na pregled brisa. Urejeni morajo biti tudi vsi postopki za zagotavljanje in nadziranje kakovosti od odvzema brisa do njegovega pregleda in za pravilno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami.

V Sloveniji so bili ženskam že leta 1960 dostopni preventivni ginekološki pregledi z odvzemom brisa. Delež redno pregledanih žensk ni bil znan, kakovosti celotnega presejalnega postopka ni nihče sistematično spremljal. Kljub velikemu številu pregledanih brisov se incidenca raka materničnega vratu od leta 1979 do 1993 ni spreminjala, leta 1994 pa se je začela večati in je dosegla vrh leta 1997 (23,1/100.000, 241 novih primerov). Da bi stanje izboljšali, je tedanji Minister za zdravstvo imenoval projektno skupino. Ta je leta 1996 pripravila predlog za organiziran program, ki naj bi stekel po začetnem preverjanju metodologije v pilotnem projektu, poimenovali smo ga ZORA, po začetnicah naslova programa - Zgodnje Odkrivanje predRAkavih sprememb.

V projektu je bil postopno vzpostavljen centralni informacijski sistem za identifikacijo žensk, ki ne prihajajo na redne preventivne preglede in za ciljano pošiljanje vabil na preventivni pregled, za spremljanje stopnje pregledanosti žensk, za spremljanje izvidov brisov in nadaljnje obravnave in s tem kakovosti postopkov. Leta 2002 je bil opredeljen državni program s ciljno skupino žensk, z intervali med pregledi, s pisnimi vabili na pregled in s smernicami za zagotavljanje kakovosti vseh postopkov.

Zaključki. V dobrih treh letih po začetku organiziranega presejanja za odkrivanje raka materničnega vratu se je v ciljni skupini žensk, zajeti v program ZORA, povečala stopnja pregledanosti na skoraj ciljno vrednost 70 %. Drugi rezultati so prikazani v rednih letnih poročilih. Seveda ostaja še veliko možnosti za izboljšanje, incidenca raka materničnega vratu pa se že zmanjšuje predvsem med mlajšimi ženskami, ki redneje hodijo na preventivne preglede.

Ključne besede: maternica, vrat, novotvorbe – diagnostika; presejanje; incidenca; državni program ZORA

Uvod

Avtorjev naslov: izr. prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr.med., Epidemiologija in register raka, vodja, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija; telefon: +386 1 5879 563; faks: +386 1 5879 400; e-pošta: mzakelj@onko-i.si

Rak materničnega vratu je ena od redkih rakavih bolezni, ki jo je mogoče preprečiti z odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih

sprememb. Preiskavo celic v brisu materničnega vratu (BMV) sta že leta 1941 opisala Papanicolaou in Traut in se zato imenuje tudi test PAP. Sprva je bila preiskava namenjena ugotavljanju rakavih celic, kasneje tudi njegovih predstopenj. Preiskava se je v petdesetih letih začela uveljavljati kot presejalna za odkrivanje predrakavih sprememb pri navidezno zdravih ženskah, bodisi kot sestavni del rednih ginekoloških pregledov (npr. v Sloveniji) ali kot del preventivnih programov, kjer bris lahko odvzame tudi drugo zdravstveno osebje, splošni zdravniki (npr. v Angliji) ali medicinske sestre (npr. na Finskem)¹.

Spremljanje zbolewnosti (incidence) in umrljivosti za rakom materničnega vratu v Evropi in drugod po svetu je pokazalo, da je uspešnost pri zmanjševanju bremena te bolezni različna. Odvisna je od tega, koliko žensk prihaja na redne preglede in kakšni so postopki za zagotavljanje kakovosti od odvzema brisa do njegovega pregleda, in od tega, kako obravnavajo ženske s predrakavimi spremembami. Primerjava incidence in umrljivosti med državami zahodne in vzhodne Evrope nakazuje, da so razlike med področjema predvsem posledica različnih organizacijskih pristopov do reševanja tega problema².

Presejanje je večplasten problem. Z javnozdravstvenega vidika uspešnost lahko opazimo šele po pregledu vsaj 70 % žensk iz ciljne starostne skupine. Tako odzivnost pa dosežejo predvsem v organiziranih programih, ki jih podpira država, in kjer ženskam pošiljajo pisna vabila na pregled BMV. Enako pomembna je tudi izurjenost osebja, ki odvzame BMV, in tistega, ki ga v laboratorijih pregleduje. Seveda je nujno, da so ženske s predrakavimi spremembami tudi pravilno zdravljene³.

Priporočila Sveta Evrope (Council of the European Union: Council recommendation on cancer screening) naročajo državam EU, naj uvedejo organizirane presejalne programe za raka materničnega vratu za ženske

po 30. letu starosti (ne prej kot po 20. letu), na 3-5 let⁴. Bistveni elementi organiziranih presejalnih programov so poleg kakovostnega dela (standardi in nadzor nad izvajanjem) tudi vzpostavitev in vodenje centralnega informacijskega sistema o izvidih BMV, povezava izvidov s seznamom ciljne populacije in pošiljanje vabil na pregled tistim ženskam, ki jim BMV niso pregledali v izbranem preteklem obdobju, ter sprotno spremljanje kratkoročnih in dolgoročnih kazalnikov uspešnosti programa⁵.

Stanje v Sloveniji pred uvedbo programa ZORA

Čeprav so bili v Sloveniji že leta 1960 uvedeni preventivni ginekološki pregledi z odvzemom BMV za odkrivanje predrakavih sprememb (= oportunistično presejanje, neorganiziran program), kakovosti celotnega presejalnega postopka, od odvzema BMV do njegovega pregleda v laboratoriju ni nihče sistematično spremljal. Prav tako niso bila vzpostavljena merila, po katerih bi bilo mogoče spremljati kakovost presejalnih postopkov, diagnostična obravnava žensk pa je bila kljub strokovnim priporočilom neuskaljena.

Te pomanjkljivosti je bolj ali manj odsevala tudi incidenca raka materničnega vratu, ki jo od leta 1950 spremlja Register raka za Slovenijo (Register). V Sloveniji so začeli uvajati redne preventivne ginekološke preglede in odvzeme BMV na območju Ljubljane, Kranja in Maribora že pred letom 1960, po njem pa po vsej takratni republiki. Učinkovitost preventivnih pregledov se je pokazala z zmanjševanjem zbolewnosti in umrljivosti za rakom materničnega vratu. Po podatkih Registra se je letna incidenca manjšala od leta 1962 (34/100.000 žensk) do leta 1979, ko je bila najmanjša doslej (14/100.000 žensk). Od takrat do leta 1993 v grobi incidenci ni bilo pomembnejših sprememb, leta 1994 pa se

je začela ponovno večati in je dosegla vrh leta 1997 (23,1/100.000, 241 novih primerov). Incidenca se je večala predvsem med ženskami, mlajšimi od 54 let⁶.

Da bi stanje izboljšali, je tedanji Minister za zdravstvo imenoval projektno skupino. Ta je leta 1996 pripravila predlog za organiziran program, ki naj bi stekel po začetnem preverjanju metodologije v pilotnem projektu. Poimenovali smo ga ZORA, po začetnicah naslova programa - Zgodnje Odkrivanje predRAkavih sprememb⁶.

Projekt ZORA je imel več ciljev:

- vzpostaviti centralni informacijski sistem (Register organiziranega odkrivanja raka materničnega vratu na Onkološkem inštitutu – Register ZORA) za identifikacijo žensk, ki ne prihajajo na redne preventivne preglede in za ciljno pošiljanje vabil na preventivni pregled, za spremljanje stopnje pregledanosti žensk, za spremljanje kakovosti izvidov BMV in za nadaljnje obravnave žensk.
- Register ZORA je od julija 2000 uvrščen v Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva pod točko IVZ 26⁷. Zakon zavezuje vse izvajalce pregledov BMV ne glede na koncesijo, da pošiljajo Registru ZORA vse izvide po predpisani shemi. Predpis o računalniški evidenci vseh izvidov BMV v posameznih laboratorijih in v Registru ZORA vsebuje tudi Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje BMV⁸ in dopolnjen Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje BMV⁹;
- s pošiljanjem pisnih vabil na vzorcu žensk iz ljubljanske in obalne regije oceniti, kakšen je odziv na pisna vabila med ženskami, ki ne prihajajo same na redne preglede BMV;

- izdelati smernice za zagotavljanje in nadziranje kakovosti vseh postopkov v zvezi z odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb in raka materničnega vratu ter s tem za celostno obravnavo problema raka materničnega vratu v Sloveniji.

Državni program ZORA - cilji in implementacija

Leta 2002 je Ministrstvo za zdravje izdalo Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni - Reprodukativno zdravstveno varstvo¹⁰. Novo Navodilo je bilo pomemben korak k vzpostavitvi organiziranega presejalnega programa, saj v zvezi s preventivnim pregledom za preprečevanje raka materničnega vratu opredeljuje:

- *ciljno skupino žensk, starih 20-64 let, ki je zajeta v aktivno presejanje; če te v določenem intervalu ne pridejo na preventivni pregled, so nanj pisno povabljeni. Opredeljenim ženskam vabilo pošlje izbrani ginekolog, neopredeljenim ženskam pa pošljejo vabilo iz koordinacijskega centra, če jim BMV niso registrirali v Registru ZORA v obdobju treh let. Pismo, ki ga prejmejo, poleg povabila na preventivni pregled z odvzemom BMV in zgibanke z osnovnimi informacijami o programu vsebuje še priložen seznam ginekologov, kamor se ženske lahko naročijo na pregled. Te sezname pripravijo koordinatorji reprodukativnega preventivnega zdravstvenega varstva na območnih Zavodih za zdravstveno varstvo ob sodelovanju območnih odgovornih ginekologov. Ženska, ki se je naročila na pregled pri ginekologu iz seznama, si lahko ginekologa izbere za svojega osebnega ginekologa;*

- interval med pregledi: 3 leta po dveh uporabnih negativnih BMV v razdobju enega leta (pri čemer upoštevamo koledarsko leto in ne natančen datum zadnjega pregleda);
- delež žensk, ki naj bo pregledan po smernicah programa: najmanj 70 % žensk v starosti 20-64 let v treh letih (ciljno skupino je potrebno pregledati v treh in ne enem letu);
- koordinacijo izvajalcev.

Za uspeh programa so pomembne tudi smernice za zagotavljanje kakovosti vseh postopkov, ne le ob preventivnem pregledu, ampak tudi nadaljnjih postopkov pri BMV, ki odstopajo od normale do kakovostne diagnostike, zdravljenja patoloških sprememb in pregleda predhodnih postopkov pri bolnicah z rakom. Vse z namenom ugotoviti, ali gre morda za pomanjkljivosti v presejalnem programu. Poleg smernic, ki so v novih navodilih, so bile pripravljene tudi druge, ki so jih potrdili ustrezni državni strokovni organi. Tako so bila izdana priporočila za odkrivanje, zdravljenje in nadzor bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu¹¹, Navodila za poenotenje brisov materničnega vratu, ki so bila leta 2005 prenovljena^{12,13} in leta 2005 prenovljena Navodila za izvajanje programa ZORA^{14,15}.

Povzetek rezultatov iz let 2003 do 2005

Rezultate o delovanju programa prikazujemo v letnih poročilih, ki jih prejmejo vsi izvajalci, ginekologi in laboratoriji^{16,17}. Objavljena so tudi na naši spletni strani: www.onko-i.si/zora.

Odziv na vabila, poslana iz koordinacijskega centra

V obdobju od 15. 9. 2003 do 31. 7. 2005 smo iz koordinacijskega centra poslali 59.429

vabil ženskam, ki po naših podatkih niso imele izbranega osebnega ginekologa. Seznam žal ni bil posodobljen od leta 2004, ker nam ZZZS teh podatkov noče več posredovati. Glede na to, da je pogoj za izbor ustrezne ženske za vabilo tudi, da nima registriranega izvida v Registru ZORA, domnevamo, da vabila dobijo prave ženske.

Če ne upoštevamo tistih, ki odgovorijo, da so že bile na pregledu oz. da nimajo maternice ali ne želijo na pregled, je bilo ustreznih 54.451 žensk. V enem letu po poslanem vabilu smo registrirali 12.606 izvidov, kar pomeni, da se je odzvalo 23,2 % povabljenih. Največji odziv je v mlajši skupini in pri ženskah po 55. letu starosti (okrog 20 %). Pregled po letih kaže, da se odziv postopno veča. Gotovo so ta vabila, skupaj s tistimi, ki jih pošiljajo izbrani ginekologi, prispevala k večji stopnji pregledanosti, kar je prikazano v naslednjem odstavku.

Ocena deleža žensk s pregledom brisa

Podatki Registra ZORA, v katerem je bilo do konca leta 2005 registriranih že več kot milijon izvidov BMV kažejo, da je obdobju od 1. 7. 2002 do 30. 6. 2005 imelo pregledan BMV 67,7 % žensk, starih 20-64 let, v treh letih od 2001 do 2004 pa 62,4 % žensk; to povečanje je po eni strani posledica uvajanja registracije izvidov, po drugi pa promocije programa in dejansko večje udeležbe žensk na preventivnih pregledih. Čeprav se je delež žensk, starih od 20 do 64 let z vsaj enim pregledanim BMV v Sloveniji v obdobju 2003-2005 približal minimalni ciljni vrednosti, 70 %, se preventivnega programa udeležuje še vedno premalo žensk po 50. letu starosti.

Nekateri kazalniki laboratorijske dejavnosti

Centralno registracijo vseh izvidov BMV iz laboratorijev in njihovo povezovanje s podatki prebivalk smo začeli v januarju 1998

(ljubljska regija). Postopno so podatke pošiljali tudi drugi laboratoriji; v letu 2002 smo registrirali podatke iz 15 laboratorijev, od leta 2003 iz vseh 19 laboratorijev. V letu 2004 so laboratoriji, ki niso ustrezali merilom iz pravilnika, prenehali delovati, tako se je do konca leta 2004 število laboratorijev zmanjšalo na 12.

V poročilih^{14,15} redno prikazujemo rezultate BMV iz vse Slovenije in po posameznih laboratorijih. Med pomembnejšimi so razlog odvzema (preventivni pregled ali drugi razlogi), kakovost BMV in razvrstitev glede na reaktivne in celične spremembe v BMV, do leta 2005 razred po Papanicolaou, od leta 2006 pa po prenovljeni klasifikaciji. V splošnem ugotavljamo, da se razlike med laboratoriji zmanjšujejo in da se povečuje kakovost vseh podatkov, saj se vsaj pri ključnih zmanjšuje število izvidov brez podatkov. Napake v laboratorijih tudi redno razčiščujemo in tako skrbimo, da je zajemanje osnovnih podatkov čim bolj verodostojno.

Zaključki

V dobrih treh letih po začetku organiziranega presejanja za odkrivanje raka materničnega vratu se je v ciljni skupini žensk, zajeti v program ZORA, povečala stopnja pregledanosti na skoraj ciljno vrednost 70%, za ginekologa je opredeljenih več kot 80 % žensk. Več pozornosti pa bomo morali posvetiti promociji programa med ženskami po 50. letu starosti. Ponekod imajo ženske težave z naročilom na preventivni pregled, kar gotovo škodi ugledu programa. Največji napredek je naredila laboratorijska dejavnost s standardiziranim izvidom in enotnimi smernicami za pregled in izvid BMV. K poenotenju dela bo prispevalo tudi enotno izobraževanje. Želimo si še imenovanje referenčnega laboratorija, ki bo skrbel za celovito kakovost na tem področju. Več bo potrebno narediti še na področju

odvzema brisa in pri obravnavi žensk s patološkimi spremembami v BMV; v preventivni program bo treba smiselno umestiti nove tehnologije, od ugotavljanja okužbe s HPV do preventivnega cepljenja, razmisliti pa bo treba tudi o najbolj smotni organiziranosti odvzema BMV.

Podatki Registra raka za Slovenijo nakazujejo, da se incidenca invazijskega raka postopno zmanjšuje, predvsem med mlajšimi od 50 let. Leta 2003 je bilo registriranih 208 novih primerov, leta 2004 194, do septembra 2006 pa 164 za leto 2005, nekaj prijav še pričakujemo. Med mlajšimi prevladujeta stadija IA in IB, med strejšimi pa višji stadiji¹⁸. Pričakujemo, da se bo v naslednjih letih povečeval predvsem delež začetnega IA1 stadija, kar je eden od epidemioloških kazalnikov učinkovitosti presejalnega programa¹⁹. Ker se incidenca zmanjšuje predvsem med mlajšimi ženskami, ki redneje hodijo na preventivne preglede, pričakujemo, da bo v naslednjih letih še naprej raslo število bolnic z rakom materničnega vratu v tistih področjih, kjer bo program ZORA povabil na pregled ženske, ki že dolgo niso bile na ginekološkem pregledu in med starejšimi od 50 let.

Literatura

1. Franco E, Monsonego J, editors. *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1997.
2. Linos A, Riza E, Ballegooijen M, editors. Cervical cancer screening in European Union. *Eur J Cancer* 2000; **36**: 2175-272.
3. Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lynge E, Philip J, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer* 1993; **29A** (Suppl 4): S1-S38.

4. Council of the European Union. *Council recommendation on cancer screening*. Dec. 3, 2003.
5. Primic Žakelj M. Priporočila o presejanju za raka v Evropski uniji. V: Lindtner J et al, editors. *Družinski zdravnik in rak*. 15. onkološki vikend, Ljubljana 2000. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva, Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2000: 21-9.
6. Primic Žakelj M, Uršič Vrščaj M, Tršinar I, Pogačnik A, Rakar S, Možina A. Poročilo o dosedanjem poteku projekta ZORA. *Onkologija* 1999; 3: 82-6.
7. Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva. *Ur l RS* 2000; 65: 8093-129.
8. Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu. *Ur l RS* 2001; 68: 7033-8.
9. Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu. *Ur l RS* 2004; 128: 15312-3.
10. Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. *Ur l RS* 2002; 33: 3122-9.
11. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Kovačič J, Kralj B, Možina A. *Priporočila za odkrivanje, zdravljenje in nadzor bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu*. Ljubljana: Zdravniška zbornica Slovenije, 2000.
12. Pogačnik A, Kirbiš Srebotnik I, Pohar Marinšek Ž, Noč G, Primic Žakelj M. *Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu in informacijskega sistema ginekološke citopatologije*. Ljubljana: Zdravniška zbornica, 2002.
13. Pogačnik A, Kirbiš Srebotnik I, Repše-Fokter A, Pohar Marinšek Ž, Snoj V, Kirar Fazarinc I, et al. *Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu in informacijskega sistema ginekološke citopatologije*. 2. prenovljena izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2005.
14. Uršič Vrščaj M, Primic Žakelj M, Kirar Fazarinc I, Pogačnik A, Obersnel Kveder D. *Navodila za izvajanje programa ZORA*. 3. dopolnjena izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register ZORA; 2003.
15. Kirar Fazarinc I, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M, Primic Žakelj M. *Navodila za odvzem brisa materničnega vratu in za izvajanje programa ZORA*. 4. prenovljena izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2005.
16. Kirar-Fazarinc I, Pogačnik A, Primic žakelj M, Repše-Fokter A, Obersnel Kveder D, Ilijaš Koželj M. *Poročilo o poteku DP ZORA v letih 2003 in 2004*. Ljubljana, Onkološki inštitut 2004.
17. *Epidemiologija in register raka, Register ZORA*. Preliminarno poročilo o rezultatih v letih 2004 in 2005. Ljubljana, Onkološki inštitut, 2006.
18. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T. Ali se učinki programa ZORA že kažejo v incidenci invezijskega raka materničnega vratu. In: Možina A, editor. *Dan ginekološke onkologije: rak jajčnikov: zbornik*. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo, Ginekološka klinika, Klinični center; 2006, p. 55-6.
19. Sankila R, Demaret E, Hakama M, Lynge E, Schouten LJ, Parkin DM. Evaluation and monitoring of screening programmes. European Commission, Europe against cancer programme. Luxembourg: Office for official publications of the European Communities; 2001.