

# Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja  
predrakavih sprememb  
materničnega vratu



Koraki  
mojega življenja

# ZBORNİK

## 2. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA

Brdo pri Kranju, 8. april 2011

Onkološki inštitut Ljubljana  
Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije



ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA



REPUBLIKA SLOVENIJA  
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

## **2. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA**

Brdo pri Kranju, 8. april 2011

### **ZBORNİK**

#### **Izdajatelj**

Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška 2  
1000 Ljubljana  
<http://zora.onko-i.si>

#### **Uredniški odbor**

Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj, Mojca Florjančič, Mojca Kuster  
01/58 79 672  
[uivanus@onko-i.si](mailto:uivanus@onko-i.si)

#### **Organizatorja izobraževalnega dneva**

Onkološki inštitut Ljubljana in Ministrstvo za zdravje RS

#### **Strokovni odbor**

Maja Primic Žakelj  
Marjetka Uršič Vrščaj  
Ana Pogačnik  
Alenka Repše Fokter  
Margareta Strojan Fležar  
Andrej Možina  
Marija Ilijaš Koželj

#### **Organizacijski odbor**

Urška Ivanuš  
Blanka Mikl Mežnar  
Mojca Florjančič  
Mojca Kuster  
Polona Škulj

Leto izida: 2011

Število izvodov: 400

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

618.146-006-072(082)

IZOBRAŽEVALNI dan programa ZORA (2; 2011; Predoslje)  
Zbornik/2. izobraževalni dan programa ZORA, Brdo pri Kranju, 8. april 2011;  
[organizator] Onkološki inštitut Ljubljana [in] Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije;  
uredniški odbor Urška Ivanuš ... et al. - Ljubljana: Onkološki inštitut, 2011

ISBN 978-961-6071-65-9

1. Ivanuš, Urška 2. Onkološki inštitut (Ljubljana) 3. Slovenija.  
Ministrstvo za zdravje  
255468544

## **PREDGOVOR**

Spoštovane udeleženke in udeleženci Drugega izobraževalnega dne programa ZORA,

Veseli in počaščeni smo, da ste se letos v še večjem številu odzvali vabilu na naše drugo srečanje. Tudi letos smo na srečanje povabili sodelavce programa ZORA različnih strok, tako ginekologe in medicinske sestre kot citologe, presejalce, patologe in javnozdravstvenike. Prepričani smo, da tako formalna kot neformalna izmenjava izkušenj med vsemi sodelavci multidisciplinarnega tima, ki sodeluje v programu ZORA, pripomore k boljši obravnavi žensk, ki jim je program namenjen in s tem k manjšanju bremena raka materničnega vratu v naši državi.

Poleg osnovnih kazalnikov uspešnosti programa ZORA tudi letos predstavljamo nekatere novosti s področja citologije, patologije in ginekologije. V drugi polovici leta 2011 končno prehajamo na citološki izvid po novi klasifikaciji Bethesda, v skladu s tem pa so posodobljene tudi smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami, zato bomo pregledali, kje so bistvene spremembe. Od lanskega oktobra je pri nas uveljavljen tudi triažni test HPV, zato bodo gotovo zanimive prve izkušnje v zvezi s tem testiranjem. Povabili smo tudi gostjo iz tujine, epidemiologinjo dr. Matejko Rebolj, ki bo predstavila izsledke raziskav, ki proučujejo test HPV kot nadomestilo citološkemu brisu v presejanju. Za patologe je poseben izziv mikroinvazivni karcinom; gotovo bodo zanimive dileme in novosti v njegovi diagnostiki. Do konca marca je bila v javni razpravi Strategija razvoja in celostne ureditve ginekološko porodniške službe. O tem, kakšno naj bo v njej mesto ZORE, bosta izmenjali stališča politika in stroka. In ne nazadnje, marsikateri primer v vsakdanji praksi je težko obravnavati tako, kot je zapisano v algoritmičnih smernic; o tem, s kakšnimi izzivi se srečujejo kolegice in kolegi, bodo pokazali zanimivi primeri iz prakse.

Letošnje srečanje sta finančno omogočila Ministrstvo za zdravje in Onkološki inštitut Ljubljana, ki je sedež DP ZORA. Najlepše se zahvaljujemo za njuno podporo, udeleženkam in udeležencem pa želimo, da bi jim ta dan ostal v lepem in koristnem spominu.

Strokovni in organizacijski odbor

## PROGRAM

8.00 – 9.00	<i>Registracija</i>
9.00 – 9.15	Pozdravne besede
9.15 – 9.30	<b>DP ZORA v obdobju 2005 do 2010</b> <i>M. Primic Žakelj</i>
9.30 – 9.45	<b>Citološki izvid in priporočila po novi klasifikaciji Bethesda</b> <i>A. Pogačnik</i>
9.45 – 10.15	<b>Prenovljene smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami</b> <i>M. Uršič Vrščaj</i>
10.15 – 10.25	<b>Obrazec za beleženje kolposkopskega izvida</b> <i>A. Možina</i>
10.25 – 10.40	<b>ZORA v luči predloga Strategije razvoja in celostne ureditve ginekološko porodniške službe</b> <i>R. Medved</i>
10.40 – 10.55	<b>Ginekološko porodniška dejavnost na primarni ravni</b> <i>M. Ilijaš Koželj</i>
10.55 – 11.30	<b>Razprava</b>
11.30 – 12.00	<i>Odmor za kavo</i>
12.00 – 12.30	<b>Presejanje za raka materničnega vratu s testom HPV - izsledki evropskih raziskav</b> <i>M. Rebolj</i>
12.30 – 12.50	<b>Cepljenje proti HPV</b> <i>M. Poljak</i>
12.50 – 13.00	<b>Prve izkušnje s trižnim testom HPV v Sloveniji</b> <i>U. Ivanuš</i>
13.00 – 13.10	<b>Praktične izkušnje HPV testiranja v ambulanti za ginekologijo in porodništvo</b> <i>M. Igličar</i>
13.10 – 13.45	<b>Razprava</b>
13.45 – 14.45	<i>Odmor za kosilo</i>
14.45 – 15.00	<b>Konzilij za predrakave spremembe v ljubljanski in celjski regiji</b> <i>M. Strojan Fležar, A. Repše Fokter</i>
15.00 – 15.20	<b>Mikroinvazivni ploščatocelični karcinom materničnega vratu: dileme in novosti v histopatološki diagnostiki</b> <i>H. Gutnik, M. Strojan Fležar</i>

15.20 – 17.30

**Prikaz zanimivih primerov iz prakse**

*koordinira in vodi A. Repše Fokter*

- **Atipične žlezne celice**

*Inštitut za patologijo, MF Ljubljana*

*Tadeja Štrumbelj, Andrej Možina, Helena Gutnik, Andreja Legen, Margareta Strojan Fležar*

- **Prekancerone spremembe v pomenopavzi**

*UKC Maribor in ZD Lenart*

*Tatjana Kodrič, Simona Hutter Čelik, Rajko Kavalarič*

- **Adenokarcinom materničnega vratu**

*SB Celje in ZD Celje*

*Alenka Repše Fokter, Simona Šramek Zatlarič, Tatjana Benčič Torbica, Olivera Milanović, Metka Zorko*

- **Nediferenciran karcinom materničnega vratu**

*SB Novo mesto*

*Alenka Repše Fokter, Andreja Rebolj, Brigita Medle, Nada But Cigler, Aljoša Preskar*

- **Mezonefrični adenokarcinom in nevroendokrini karcinom materničnega vratu**

*SB Izola*

*Urška Ferletič, Sabrina Zajec, Jadranka Vrh Jermančič, Vivijana Snoj*

- **Diagnostične dileme pri patoloških brisih in Precenjena kolposkopska slika v nosečnosti**

*Ginekološka klinika, UKC Ljubljana*

*Marja Lenart, Jasna Šinkovec, Andrej Možina, Branko Cvjetičanin, Gorazd Kavšek*

- **Citološke spremembe pri cervicitisu**

*Onkološki inštitut Ljubljana*

*Živa Pohar Marinšek, Jasna Šinkovec, Leon Meglič, Tanja Planinšek*

17.30 – 18.00

**Zaključek**



## KAZALO

<b>Državni program ZORA v letih 2005–2009</b>	<b>9</b>
.....	
<b>Citološki izvid in priporočila po novi klasifikaciji Bethesda</b>	<b>13</b>
.....	
<b>Prenovljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu</b>	<b>19</b>
.....	
<b>Obrazec za beleženje kolposkopske preiskave</b>	<b>27</b>
.....	
<b>ZORA v luči predloga Strategije razvoja in celostne ureditve ginekološko porodniške službe</b>	<b>30</b>
.....	
<b>Ginekološko porodniška dejavnost na primarni ravni</b>	<b>34</b>
.....	
<b>Presejanje za raka materničnega vratu s testom HPV – izsledki evropskih raziskav</b>	<b>40</b>
.....	
<b>Cepljenje proti HPV</b>	<b>43</b>
.....	
<b>Prve izkušnje s triažnim testom HPV v Sloveniji</b>	<b>45</b>
.....	
<b>Praktične izkušnje HPV testiranja v ambulantih za ginekologijo in porodništvo</b>	<b>53</b>
.....	
<b>Konzilij za predrakave spremembe materničnega vratu v ljubljanski regiji</b>	<b>55</b>
.....	
<b>Konzilij za predrakave spremembe materničnega vratu v celjski regiji</b>	<b>57</b>
.....	

<b>Mikroinvazivni ploščatocelični karcinom materničnega vratu: dileme in novosti v histopatološki diagnostiki</b>	58
.....	
<b>Prikaz zanimivih primerov iz prakse</b>	60
.....	
<b>Izročki predavanj</b>	61
.....	
<b>Kazalo avtorjev</b>	125
.....	



## **Državni program ZORA v letih 2005–2009**

Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš

Onkološki inštitut Ljubljana

V Sloveniji imamo organizirani populacijski presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu (DP ZORA) že od leta 2003. Slovenske ženske so presejalni program ZORA dobro sprejele in več kot 70 % se jih redno udeležuje presejalnih pregledov. Slovenija se lahko pohvali, da se je v šestih letih delovanja DP ZORA incidenca raka materničnega vratu znižala za skoraj 40 %, kar je tudi v evropskem merilu velik uspeh.

### **Nekateri kazalci uspešnosti programa**

#### *Pregledanost, obveščенost in odziv na vabila iz Registra ZORA*

Pregledanost ciljne populacije je odstotni delež žensk v starosti 20–64 let, ki so v treh letih, kolikor je priporočeni interval med presejalnimi pregledi, opravile vsaj en pregled brisa materničnega vratu. V zadnjem obdobju (2007–2009) je stopnja pregledanosti pri nas 72,2-odstotna. Pregledanost v zadnjem triletju dosega 70 % v vseh slovenskih statističnih regijah, razen v Notranjsko kraški, Obalno kraški, Podravske in Pomurske. Pregledanost presega ciljnih 70 % v starostni skupini 20–49 let, to je v obdobju ko je število novih bolnic največje. Še vedno je pregledanost manjša od ciljne v starosti 50–64 let.

V obdobju od 1. 1. 2007 do 31. 12. 2009 smo iz registra ZORA poslali več kot 170.000 vabil; iz odgovorov je bilo razbrati, da je za bilo za pregled ustreznih 154.541 žensk; pri 47,6 % od njih smo zabeležili izvid BMV več kot 6 mesecev po poslanem vabilu.

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

### *Rezultati izvidov BVM*

V letu 2009 je bilo pri 229.771 ženskah odvzetih in pregledanih 250.939 BMV, v triletnem obdobju (1. 7. 2006–30. 6. 2009) pa je bilo pri skoraj 500.000 ženskah (495.627) pregledanih 765.345 BMV. V registru histoloških izvidov smo registrirali 8.465 izvidov, od tega jih je bilo 5.502 rezultat diagnostičnih posegov.

Med vsemi izvidi BMV, registriranimi v registru ZORA leta 2009, je bilo kot presejalnih opredeljenih 76,3 %, približno 10 % je bilo kontrolnih, približno 10 % pa je bilo pregledanih zaradi kliničnih težav. Od leta 2003 se zmerno večja delež presejalnih BMV, delež BMV zaradi kontrolnih pregledov se je v zadnjih letih nekoliko zmanjšal, zvečal pa se je delež BMV, odvzetih pri kurativnih pregledih.

Od vseh, v letu 2009 registriranih izvidov BMV, jih je bilo 85,0 % opredeljenih kot normalnih, 6,1 % z reaktivnimi spremembami, patoloških izvidov je bilo 8,7 %; v primerjavi z letom 2006 se je za približno 2 % zmanjšal delež reaktivnih in patoloških sprememb.

Na podlagi stopnje patoloških sprememb v BMV se ženski predlaga nadaljnji postopek, ki spada v eno od dveh skupin: tisto, kjer je smiselno še počakati in bris znova pregledati čez pol leta (saj lahko spremembe tudi same izginejo), in tisto, kjer je potrebna takojšnja histopatološka preiskava. V prvo skupino spadajo spremembe, označene kot atipične ploščate celice, atipična ploščatocelična metaplazija in blago diskariotične ploščate celice; od vseh brisov leta 2009 smo registrirali 6,9 % takih brisov. V drugo skupino spadajo spremembe, kot so zmerno diskariotične ploščate celice, hudo diskariotične ploščate celice ali karcinom *in situ*, in ploščatocelični karcinom; te spremembe so redke, leta 2009 jih je bilo 1,1 %.

Tudi spremembe žleznega epitelijskega tkiva so glede na ukrepanje ginekologa razdeljene v dve skupini. Pri atipičnih žleznih celicah je potreben kontrolni bris čez 6 mesecev, pri hudi atipiji oziroma karcinomu *in situ* in adenokarcinomu pa takojšnji kontrolni pregled s histopatološko preiskavo. V letu 2009 je bilo manj kot 1 % brisov s spremembami žleznega epitelijskega tkiva.

Primerjava rezultatov med desetimi trenutno delujočimi laboratoriji za ginekološko citopatologijo v Sloveniji kaže, da so razlike med njimi iz leta v leto manjše. Razloge za večja odstopanja dveh laboratorijev pa bo treba v prihodnje natančneje pregledati.

## **Rak materničnega vratu v Sloveniji do leta 2009 in pregled zgodovine BMV bolnic, zbolelih v letih 2007–2008**

Incidenca raka materničnega vratu, kot jo spremlja Register raka RS, se je od uvedbe organiziranega državnega presejalnega programa zmanjšala za skoraj 40 %, z 210 novih primerov leta 2003 na 129 novih primerov leta 2009. To je tudi za evropska merila odličen dosežek. Pregled zgodovine BMV pri 283 bolnicah, zbolelih v letih 2007–2008 kaže, da več kot polovica (155) v obdobju 6 mesecev do 3 leta in pol pred diagnozo ni imela registriranega izvida BMV, bodisi sploh nobenega (85), ali pa samo več kot 3 leta in pol pred diagnozo (70); te ženske se presejalnega programa zagotovo niso udeleževale redno. 70 bolnic je imelo v registru zabeležen samo en BMV, in sicer manj kot pol leta pred diagnozo; tudi te bolnice niso redno prihajale na preventivne preglede. Preostale bolnice ostajajo izziv stroki; brez natančnega pregleda citoloških izvidov in njihove klinične obravnave je težko ugotoviti, ali in kje je pri njih presejanje zatajilo.

V zadnjih dveh letih je poleg manjšanja incidence RMV opaziti tudi manjšanje incidence CIN 3 ob večanju incidence CIN 2. Predvidevamo, da gre za pričakovani, pozitiven učinek presejalnega programa, ko se zaradi velike pregledanosti populacije in počasne narave napredovanja bolezni predrakave spremembe odkrivajo in zdravijo pravočasno, še preden se razvijeta rak ali CIN 3.

Umrljivost za rakom materničnega vratu, ki je dodatni kazalec uspešnosti presejanja, pri nas nikoli ni bila tako velika kot v državah s podobno incidenco; zagotovo tudi na račun večjega deleža rakov, odkritih v zgodnejših stadijih, predvsem pa je tako pri nas, kot tudi drugod, opredeljevanje te bolezni kot vzroka smrti zelo problematično. Zaradi te bolezni je v začetku tega tisočletja po uradnih podatkih pri nas letno umrlo med 40 in 50 žensk, v zadnjih letih pa med 30 in 40.

### **Zaključek**

Program ZORA uspešno deluje predvsem zaradi dobrega dela številnih ginekologov v primarnem zdravstvenem varstvu žensk, presejalcev, citopatologov in patologov v laboratorijih in vseh drugih strokovnjakov, ki sodelujejo v multidisciplinarnem postopku presejanja in zdravljenja predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu.

Želimo si, da bi še nadaljnje izboljšanje prinesle novosti, ki jih uvajamo v letu 2011, kot so prenovljene smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami, triažni test HPV, ne nazadnje tudi klasifikacija citološkega izvida po Bethesda.

Dolgoročno pa bo treba najti rešitve za vzdržno delovanje programa ZORA v organizaciji zdravstvenega varstva in ne nazadnje vse izvajalce povezati z enotnim informacijskim sistemom, ki bo omogočal elektronsko zbiranje podatkov, od citološkega, kolposkopskega in histološkega izvida do zdravljenja. Ti podatki bi morali biti dostopni vsem tistim izvajalcem, ki te podatke potrebujejo, bodisi za strokovno pravilne odločitve o diagnozi in optimalnem postopku nadaljnje obravnave posamezne ženske (ginekologi, citologi, patologi), bodisi za spremljanje in optimizacijo kakovosti in učinkovitosti tako presejalnega programa kot dela posameznih izvajalcev.

*Viri:*

1. Register ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, objavljeni in še neobjavljeni podatki.
2. Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. [www.slora.si](http://www.slora.si) (1. 4. 2011).
3. Register raka RS, Onkološki inštitut Ljubljana, neobjavljeni podatki.



## **Citološki izvid in priporočila po novi klasifikaciji Bethesda**

Ana Pogačnik

Onkološki inštitut Ljubljana

### **Uvod**

V Evropski zvezi, kakor tudi drugod po svetu, so se uporabljale različne klasifikacije za odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu in posledično je bilo tudi zdravljenje različno. Glavni namen snovalcev klasifikacije po Bethesda je bil ustvariti tako terminologijo, da bo citološki izvid brisa materničnega vratu (BMV) jasen in bo jasno odražal nadaljnjo obravnavo žensk s spremembami materničnega vratu (1). V Sloveniji smo klasifikacijo sprememb materničnega vratu spremenili leta 2006 (2). Evropske smernice iz leta 2008 priporočajo, da vse države uporabljajo klasifikacijo po Bethesda ali njej primerljive različice. Tako smo se odločili, da bomo odpravili še tistih nekaj razlik, ki ločijo našo klasifikacijo od Bethesda (3). Posodobljen citološki izvid je še vedno razdeljen na tri dele: uporabnost brisa, ocena sprememb na celicah in priporočila.

### **Uporabnost BMV**

Prva sprememba v novi klasifikaciji je razdelitev uporabnosti BMV v dve skupini, in sicer uporaben in neuporaben bris. Uporaben bris je tisti, v katerem je najmanj 8000 celic ploščatega epitelija ali metaplastičnih celic in je vsaj 75% BMV preglednega. Če v BMV ni celic transformacijske zone, brisa ne ocenimo kot manj uporabnega, kot v sedanji klasifikaciji, ampak na napotnici označimo, da v BMV ni endocervikalnih/metaplastičnih celic, kar mora ginekolog upoštevati pri svojem nadaljnjem postopku. Retrospektivne študije so pokazale, da odsotnost endocervikalnih/metaplastičnih celic v BMV ne predstavlja povečanega tveganja, da se bo kasneje odkrila ploščatocelična lezija (4). Na novi napotnici je rubrika »bodite pozorni na«, v kateri bodo citologi opozorili ginekologe na pomanjkljivosti v BMV, ne glede na to, da bodo ocenili BMV kot uporabnega.

## **Terminologija**

Klasifikacija po Bethesdi, ki jo uvajamo, deli citološke izvide BMV v dve kategoriji: »bris negativen«, kamor uvrščamo normalen bris in neneoplastične spremembe, ter kategorijo »bris patološki«.

### ***Bris negativen***

#### ***a. Normalen bris***

Bris je normalen, če vsebuje celice ploščatega epitelija (intermediarni in superficijalni sloj in v atrofiji celice parabazalnega sloja), endocervikalne žlezne celice, metaplastične celice, levkocite, bakterije, v prvi polovici menstruacijskega ciklusa lahko v brisu najdemo tudi celice odluščenega endometrija. Pri odvzemih s krtačko lahko vidimo v brisu postrgane endometrijske celice spodnjega materničnega segmenta in histiocite. Prisotnost celic spodnjega materničnega segmenta seveda ne predstavlja povečanega tveganja za razvoj endometrijskega karcinoma, ampak so posledica visokega odvzema s krtačko.

#### ***b. Neneoplastične spremembe***

Namesto reaktivnih sprememb uvajamo izraz neneoplastične spremembe, da bi jasno poudarili, da spremembe iz te skupine ne predstavljajo povečanega tveganja za razvoj neoplazije. Med neneoplastične spremembe spadajo: vnetje, regeneracija, hiper/parakeratoza, mehanski vpliv materničnega vložka (IUV), prisotnost žleznih celic po histerektomiji, vpliv terapije, endometrijske celice po 40 letu starosti, tubarna metaplazija, folikularni cervicitis in še kakšne druge spremembe. Če je v brisu prisotno vnetje, vendar pa je vsaj 25 % BMV preglednega, v katerem je dovolj celic, in lahko ocenimo, da so celice normalnega videza, lahko ocenimo BMV kot negativen, ginekolog pa se bo sam, glede na klinično sliko odločil ali bo vnetje zdravil ali pa ne. Če v brisu vidimo povzročitelja vnetja, ga vpišemo in s tem verjetno ginekologu pomagamo pri odločitvi o nadaljnjem postopku. Regeneracija je proces, pri katerem celice ploščatega ali žleznega epitelija zaradi različnih vzrokov, kot so vnetje, poškodba, krioterapija, biopsija, propadejo te pa nadomestijo nove celice z diferenciacijo iz bazalnega sloja. V BMV vidimo krpe velikih nezrelih celic z jasnimi citoplazemskimi mejami in povečanimi jedri s poudarjenimi jedrci. Seveda ni vedno lahko razlikovati neneoplastičnih sprememb od »atipičnih sprememb ploščatega epitelija« ali celo ploščatocelične intraepitelijske lezije nizke stopnje (PIL-NS). Tu nam pomagajo izkušnje in zato morajo presejalci tiste BMV, v katerih vidijo neneoplastične spremembe, pokazati citopatologu za dokončno odločitev. Pri ženskah, ki imajo vstavljen IUV, je zelo pomembno, da je to označeno na

napotnici, kajti zaradi kroničnega draženja, ki ga povzroča IUV, so vidne spremembe na endocervikalnih in/ali endometrijskih žleznih celicah, kar lahko povzroči napačno pozitiven izvid. Tudi prisotnost žleznih celic po histerektomiji lahko povzroči napačno pozitiven izvid. V novi klasifikaciji smo med neneoplastične oz. dodali tubarno metaplazijo, ki ima dokaj značilno sliko, vendar pa lahko citopatologom in presejalcem povzroča preglavice pri diferenciaciji z atipičnimi žleznimi celicami ali celo ploščatocelično intraepitelijsko lezijo visoke stopnje (PIL-VS). V brisu najdemo cilindrične endocervikalne celice v majhnih skupinah ali nagrmadene druga čez drugo, s povečanimi jedri, ki so pogosto tudi hiperkromna, vendar je kromatin enakomerno razporejen, citoplazma pa je vakuolizirana. Prisotnost cilij na terminalni plošči je značilnost tubarne metaplazije in nam pomaga pri njeni prepoznavi. Folikularni cervicitis je redka oblika kroničnega cervicitisa in predstavlja razvoj zrelih limfocitih foliklov pod stanjšanim ploščatim epitelijem predvsem pri postmenopauzalnih ženskah, pri ženskah z ulceroznimi spremembami na vratu maternice, lahko pa ga povzroči tudi grobo jemanje brisov. V BMV vidimo številne limfatične celice, plazmatke in posamezne makrofage. Sprememba ne predstavlja predrakave spremembe, lahko pa neizkušenega pregledovalca BMV zavede, da postavi napačno pozitivno diagnozo. V rubriko druge spremembe običajno uvrstimo nespecifične reaktivne spremembe bodisi na ploščatem ali na žlezem epiteliju. Celice ležijo v skupinah, imajo povečana jedra, vidni so nukleoli. Citoplazma je obilna, vidne so jasne meje med celicami. Po citoplazmi ločimo ali so spremenjene ploščate ali žlezne celice.

Med neneoplastičnimi spremembami velja posebno pozornost posvetiti hiper/parakeratozi, ker se pod to benigno spremembo epitelija lahko skriva displazija ali celo karcinom (5). Zato je pri hiper/parakeratozi v »Smernicah za celostno obravnavo žensk z predrakavimi spremembami materničnega vratu« (Smernice za ginekologe) priporočen odvzem ponovnega brisa po 12 mesecih, za vse ostale neneoplastične spremembe pa je priporočilo redna kontrola (6). Čeprav BMV ni namenjen odkrivanju raka ali predrakavih sprememb na endometriju, prisotnost endometrijskih celic po 40. letu starosti opozori ginekologa, da je potrebna nadaljnja obravnavna ženske glede na nevarnostne dejavnike za razvoj endometrijskega karcinoma pri posamezni ženski.

### **Patološke spremembe**

Patološke spremembe na ploščatem epiteliju delimo v pet kategorij:

- atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N);
- atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti PIL visoke stopnje (APC-VS);
- ploščatocelična intraepitelijska lezija (PIL) nizke stopnje (blago-diskariotične ploščate celice) (PIL-NS);
- ploščatocelična intraepitelijska lezija (PIL) visoke stopnje (zmerno in hudo-diskariotične celice) (PIL-VS);
- ploščatocelični karcinom (P-CA).

Razdelitev patoloških sprememb na ploščatem epiteliju se nekoliko razlikuje od razdelitve po stari napotnici, in sicer smo izpustili kategorijo atipične metaplastične celice in namesto nje uvedli »atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti PIL-VS (APC-VS)«. Ta kategorija v klasifikaciji po Bethesda predstavlja posebno vmesno kategorijo, ker so spremembe na celicah neizrazite in jih zato ne moremo razvrstiti v kategoriji PIL NS ali PIL-VS. Zato je potrebna pri oceni APC-VS posebna obravnava ženske, in sicer je priporočena kolposkopija, na podlagi le-te pa odločitev o nadaljnji obravnavi ženske. Druga razlika med staro in novo klasifikacijo je združitev razredov zmerna in huda diskarioza v enotno skupino PIL-VS, kajti reproducibilnost teh dveh razredov je slaba in pri obeh je postopek ginekologa enak, to je napotitev na kolposkopijo in odvzem tkiva za histološko preiskavo.

Če so v brisu prisotne atipične žlezne celice, skušamo določiti ali so endocervikalne ali endometrijske.

Patološke spremembe na endocervikalnih žleznih celicah delimo na štiri kategorije:

- atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N);
- atipične žlezne celice, verjetno neoplastične (AŽC-VS);
- endocervikalni adenokarcinom in situ (AIS);
- adenokarcinom (A-CA).

Tako na endocervikalnih kot endometrijskih žleznih celicah lahko vidimo različne celične spremembe povezane z benignimi procesi v cervikalnem kanalu in endometriju, vendar te spremembe niso specifične za določene procese, ampak lahko celo posnemajo neoplastične spremembe. Zato je s citološkega vidika razdelitev na atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N) in AŽC, verjetno neoplastične (AŽC-VS), kot jo predvideva nova klasifikacija, zelo težka. Celotne neoplastične spremembe (npr. tubarna metaplazija) imajo lahko podobno citološko sliko kot AŽC-VS. Zato smo



novembra 2010 v okviru Citološke sekcije s pomočjo Onkološkega inštituta in Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani organizirali posebno delavnico posvečeno prav spremembam na žlezem epiteliju. V novih smernicah za ginekologe je obravnava žensk z AŽC-N in AŽC-VS enaka, kar nam je citopatologom žal, ker smo mnenja, da je abrazija pri AŽC-N nekoliko preveč agresiven postopek. Menimo, da bi bila citološka kontrola čez 6 mesecev primernejša, vendar je ginekološka stroka odločila tako in se je potrebno pri obravnavi žensk držati Smernic za ginekologe.

### **Priporočila**

Zelo pomembna razlika med novo in staro napotnico je v tem, da v večini primerov citopatologi ne bomo več odločali o tem, kaj se bo z žensko dogajalo naprej, temveč bo odločitev prepuščena ginekologu. Vsi postopki obravnave žensk s spremembami materničnega vratu so opisani v Smernicah za ginekologe (5). Samo ginekolog namreč pozna celotno zgodovino BMV in tudi rezultate triažnih testov HPV, zato lahko le on odloča o tem, kaj je za žensko najbolj pomembno storiti. Tudi ta korak predstavlja poenotenje s Bethesdo. Izjemoma bomo citopatologi zapisali, da bi želeli ponovitev BMV pri hudem vnetju, pri katerem ne bomo gotovi v svojo oceno ali pa pri atrofiji, ko včasih vidimo atipije in ne vemo ali so posledica hormonskega stanja ali je v BMV vidna diskarioza. Zato bo zelo pomembno, da bodo ginekologi zelo dobro poznali nove Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu.

### **Napotnica**

Z novo klasifikacijo bomo uporabljali tudi nekoliko spremenjeno napotnico. V delu, ki ga izpolni ginekolog, ne bo sprememb. V delu, ki ga izpolni presejalec ali citopatolog pa bodo namesto številke pred opisom sprememb kratice, tako da bodo lahko ginekologi, namesto računalniških šifer, ki so se v pogovoru pogosto uporabljale kot diagnoze, v medsebojnem pogovoru uporabljali kratice, ki jih v sodobnem medsebojnem posredovanju diagnoz tako radi uporabljamo. Namreč dosedanja uporaba računalniških šifer namesto citološkega izvida in sporočanje ženskam, da imajo bris C4, je več kot neprimerno. Računalniške številke bodo na izvidu v svetlem tisku verjetno še zapisane, vendar samo zato, da bo vnos izvidov v računalniški sistem lažji in z manj napakami.

Upamo, da bo posodobljena klasifikacija s posodobljenimi Smernicami za ginekologe pomagala ginekologom pri enotni obravnavi žensk s spremembami materničnega vratu in, da bomo lahko sedaj

brez težav svoje rezultate zdravljenja in odkrivanja predrakavih sprememb primerjali z drugimi iz svetovne literature.

*Viri:*

1. Solomon D, Nayar N. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definition, criteria, and explanatory notes, sec ed. New York Berlin Heidelberg Hong Kong London Milan Paris Tokyo Springer 2004,1994.
2. Pogačnik A, Kirbiš Srebotnik I, Repše Fokter A et al.: Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu. 2. prenovljena izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2005
3. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. Laboratory guidelines and quality assurance practices for cytology. In: Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J, von Karsa L, editors. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. International Agency for research on Cancer; 2008.
4. Birdsong GG. Pap smear adequacy: is our understanding satisfactory or limited? Diagn Cytopathol 2001;24:79-81.
5. Williamson BA, DeFrias DVS, Gunn R, et al.:Significance of extensive hyperkeratosis on cervical/vaginal smears. Acta Cytol 2003;47:749-752.
6. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, et al.: Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (2011) v tisku.



## **Prenovljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu**

Marjetka Uršič Vrščaj<sup>1</sup>, Stelio Rakar<sup>2</sup>, Andrej Možina<sup>2</sup>, Iztok Takač<sup>3</sup>, Dušan Deisinger<sup>4</sup>, Borut Kobal<sup>2</sup>, Andrej Zore<sup>2</sup>, Tatjana Kodrič<sup>5</sup>, Eda Bokal Vrtačnik<sup>2</sup>, Vida Stržinar<sup>1</sup>, Maja Primic Žakelj<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup> SPS Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

<sup>3</sup> Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor

<sup>4</sup> Oddelek za ginekologijo in porodništvo, SB Izola

<sup>5</sup> Zdravstveni dom Lenart v Slovenskih goricah

### **Povzetek**

Posodobitev Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu iz leta 2006 je bila nujna zaradi vsaj dveh dogodkov: prvi dogodek je bila potrditev predloga o uvedbi triažnega testa HPV za vse ženske v Sloveniji na seji Zdravstvenega sveta, novembra 2009. Triažni test HPV je tako postal del diagnostičnega postopka za ženske z atipičnimi ali metaplastičnimi ploščatimi celicami v brisu materničnega vratu (BMV), za ženske z blago-diskariotičnimi celicami v BMV, stare 35. let in več in za ženske z ugotovljenim CIN 1.

Drugi dogodek je bil povezan z novo citološko napotnico, ki so jo pripravili citopatologi v letu 2010 in, ki glede na staro napotnico, uvaja nekatere nove izvide BMV. Posodobljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu v letu 2010 zato že upoštevajo te nove izvide BMV in priporočajo najprimernejše načine ukrepanja tudi pri teh novih izvidih. Zaradi upoštevanja nekaterih najnovjših dognanj v zadnjih letih so posodobljene slovenske Smernice tudi v evropskem merilu eden od najsodobnejših dokumentov na področju učinkovitega odkrivanja predrakavih sprememb.

**Ključne besede:** *predrakave spremembe materničnega vratu, humani virusi papiloma, triažni test HPV*

## 1. Uvod

Evropska priporočila za odkrivanje raka materničnega vratu, objavljena leta 2008, vključujejo triažni test HPV kot pomembno novo diagnostično metodo na področju sekundarne preventive raka materničnega vratu – kar pomeni učinkovitejše odkrivanje predrakavih sprememb v primeru pozitivnega testa HPV pri ženskah z začetno patološkimi BMV. Triažnega testa HPV ne smemo zamenjevati s presejalnim testom HPV, ki bo zelo verjetno v prihodnosti zamenjal presejalni BMV. Strokovna izhodišča, način uporabe (starost žensk), ukrepanje pri pozitivnem testu so pri presejalnem testu HPV drugačni kot pri triažnem testu HPV.

Tudi najnovejši izsledki raziskav potrjujejo izsledke preteklih raziskav, da je z odkrivanjem prisotnosti onkogenih HPV (test HPV DNA, po metodi HC2) na materničnem vratu pri ženskah z začetno patološkimi brisi, mogoče učinkoviteje odkrivati predrakave spremembe kot s klasičnim BMV. Občutljivost testa HPV je pri citološkem izvidu neopredeljene atipične ploščate celice (APC-N ali v angleški literaturi ASC-US) za odkrivanje CIN 2 za 16% večja v primerjavi s ponavljajočimi se brisi materničnega vratu. Občutljivost za odkrivanje CIN 3 pa je za 14% večja, brez statistično pomembne razlike glede specifičnosti. Največji pomen testa HPV je še vedno v njegovi negativni napovedni vrednosti. Če s testom HPV ne odkrijemo onkogenih HPV (negativen test HPV) lahko z več kot 99% verjetnostjo trdimo, da predrakavih sprememb materničnega vratu pri preiskovani ženski ni.

Evropske smernice za presejanje raka materničnega vratu iz leta 2008 opredeljujejo pomen triažnega testiranja na HPV pri neopredeljenih atipičnih ploščatih celicah kot prvo, najprimernejšo metodo za obravnavo teh žensk, v primerjavi s ponavljajočimi se brisi materničnega vratu ali takojšnjo kolposkopijo. Ker je kolposkopija, podobno kot BMV, zelo subjektivna metoda, lahko takojšnja kolposkopija, glede na mnenje mnogih domačih in tujih strokovnjakov, vodi k prehitremu ukrepanju in do škodljivih posledic za ženske. Takojšnja kolposkopija naj bi bila primeren ukrep pri ženskah z APC-N le v primeru, ko iz izkušenj vemo, da se ženska na dogovorjeni kontrolni pregled ne bo vrnila. Priporočljiva starost HPV-triažiranja pri ženskah z neopredeljenimi atipičnimi ploščatimi celicami je po 20. ali 25. letu oz. glede na starost pričetka presejanja. Pomembne novejšje podatke je leta 2009 objavil M. Arbyn s sodelavci v obliki meta analize 32. raziskav o triažnem testiranju na HPV pri ženskah z neopredeljenih atipičnimi ploščatimi celicami in blago-diskariotičnimi celicami. Zaključki so podobni predhodnim, točno določene spodnje starostne meje, ki ne bi opravičevala triažnega testiranja na HPV pri mladih ženskah z APC-N, ni (priporočena starost je zato 20. ali 25. let oz., ko se prične presejanje). Triažnega testa HPV ne uporabljamo pri adolescentkah, zaradi visokega deleža

okuženih. Ameriške smernice (NCCN) za leto 2011 priporočajo triažni test HPV pri ženskah po 20. letu.

Atipične žlezne celice v BMV niso pogoste. Glede na najnovejše podatke je delež odkritih patoloških sprememb (CIN 2,3, AIS, ali invazivni karcinom) pri ženskah z atipičnimi žleznimi spremembami med 9-38%. Delež ugotovljenih patoloških sprememb pri izvidu atipične žlezne celice se je povečal, predvsem v izsledkih novejših raziskav, ki so temeljile na uporabi tekočinske citologije. Glede na najnovejše ameriške smernice je pri vseh ženskah z atipičnimi žleznimi celicami (ne glede na podskupine, tudi pri neopredeljenih atipičnih žleznih celicah) potrebno narediti kolposkopijo, endocervikalno abrazijo, HPV-testiranje in abrazijo endometrija - pri ženskah po 35. letu ali pri mlajših ženskah s kliničnimi znaki.

## **2. Zakaj in kako smo posodobili Smernice iz leta 2006?**

Posodobitev Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu iz leta 2006 je bila nujna zaradi vsaj dveh razlogov, nezanemarljivi pa so tudi novi strokovni podatki na tem področju v zadnjih letih.

2.1 Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu iz leta 2006 so že vključevale triažni testa HPV, kot dodatno diagnostično metodo pri ženskah vseh starosti z atipičnimi ali metaplastičnimi ploščatimi celicami v BMV, pri ženskah z blagodiskariotičnimi celicami v BMV, ki so stare 35. let in več in pri ženskah z ugotovljenim CIN 1. Ker test HPV leta 2006 ni bil dostopen vsem ženskam v Sloveniji, smo v Smernicah iz leta 2006 po dveh začetno patoloških brisih materničnega vratu upoštevali dve poti kontroliranja žensk: s klasičnim BMV (pot 1) in s testom HPV (pot 2). Ključni del posodobitve v novih Smernicah 2010 je opustitev poti 1 – kontroliranja žensk samo z BMV.

2.2 Posodobitev razvrščanja izvidov BMV, predvsem pa uvajanje nekaterih novih izvidov BMV, ki so ga pripravili kolegi citopatologi v letu 2010, je zahtevala tudi nekatere dopolnitve v posodobljenih Smernicah 2010. V posodobljeni citološki napotnici ni več izvida atipična ploščatocelična metaplazija, nova izvida sta atipične ploščate celice, ki so neopredeljene in atipične ploščate celice, pri katerih ni mogoče izključiti PIL visoke stopnje. Nova izvida na področju žleznih sprememb sta neopredeljene atipične žlezne celice in žlezne celice, verjetno neoplastične. Posodobljene Smernice zato že upoštevajo te nove izvide BMV in priporočajo najprimernejši način ukrepanja tudi pri teh izvidih.

2.3. Novi strokovni podatki, objavljeni v zadnjih letih in nove Evropske smernice, ki so v postopku zadnjih priprav na tiskanje, dodatno potrjujejo uporabnost triažnega testa HPV za učinkovitejše odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu. Triažni test HPV je postal del obravnave tudi pri nekaterih ženskah z žleznimi spremembami v BMV in po zdravljenju predrakavih sprememb materničnega vratu.

### 3. Katere so pomembnejše novosti v Smernicah 2010?

3.1 **Atipične ploščate celice**, neopredeljene (APC-N), pri ženskah, starih 20 let in več. Novost je, da tudi pri ženskah s ponovnim izvidom APC-N, po šestih mesecih in v primeru negativnega triažnega testa HPV priporočamo vrnitev v redni presejalni program. V primeru negativnega izvida BMV in pozitivnega testa HPV priporočamo ponovni triažni test čez eno leto. Atipične ploščate celice, pri katerih ni mogoče izključiti PIL visoke stopnje (APC-VS) – ravnamo po priporočilih za ukrepanje kot pri izvidu PIL visoke stopnje.

3.2 **Blago diskariotične celice pri ženskah, starih 35 let ali več.** Pri ženskah, starih 35 let ali več s ponovnim izvidom APC-N po šestih mesecih in v primeru negativnega triažnega testa HPV, priporočamo prav tako vrnitev v redni presejalni program. V primeru negativnega izvida BMV ali tudi APC-N in pozitivnega testa HPV pa priporočamo ponovni triažni test čez eno leto.

3.3 V primeru odkritega **CIN 1** in ob upoštevanju izpolnjenih pogojev kot so: zadovoljiva in kakovostno kolposkopsko vodena biopsija, predvsem pri bolnicah, starih manj kot 50 let, pri katerih pričakujemo, da bodo hodile na redne kontrolne preglede, v posodobljenih Smernicah 2010 priporočamo sledenje s triažnim testom HPV.

3.3 Novost v posodobljenih Smernicah je tudi vključitev triažnega testa HPV pri nekaterih bolnicah z žleznimi spremembami v BMV. Pri ženskah z **neopredeljenimi atipičnimi žleznimi celicami**, po negativnem histološkem izvidu (kolposkopija, abrazija cervikalnega kanala) in reviziji citološkega brisa, priporočamo triažni test HPV. Ukrepanje, ki sledi je odvisno od izvida testa HPV in starosti bolnic: manj kot 35 let ali 35 let in več.

3.4 V Smernicah, ki so bile objavljene leta 2006 smo že priporočali **triažni test HPV po zdravljenju predrakavih sprememb** kot učinkovit način uspešnejšega odkrivanja rezidualne predrakave spremembe ali obnovljene bolezni, vendar le v posebnih primerih, npr. pri zelo mladih bolnicah, ki še niso rodile. V posodobljenih Smernicah 2010, upoštevajoč nove strokovne podatke, priporočamo v primeru odsotnosti displastičnih sprememb v robovih konusa ali v primeru

prisotnega CIN 1 v robovih konusa, kontrolni BMV, ki ga odvzamemo 6 mesecev po zdravljenju. Če je negativen, ga ponovimo čez 6 mesecev in tedaj naredimo še test HPV. Če sta oba negativna, ju ponovimo čez 12 mesecev. Če sta oba izvida ponovno negativna, ponovimo BMV čez tri leta. Pri bolnicah po zdravljenju CIN s prisotnimi spremembami CIN 2 ali 3 v robovih konusa, moramo odvzeti kontrolni BMV po šestih mesecih ali pa takoj pristopimo k ponovnemu izrezu (eksciziji) preostale spremembe in/ali abraziji cervikalnega kanala. Če je BMV normalen, ga ponovimo čez 6 mesecev, tedaj pa določimo tudi HPV. Pri patološkem BMV naredimo kolposkopijo in morebitno biopsijo.

- 3.5 Novost **pri kolposkopiji v nosečnosti** je pri endocervikalnem brisu, ki je tudi v nosečnosti dopustna metoda za odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu. Abrazija cervikalnega kanala ni sprejemljiva metoda, kot je to tudi zapisano v obeh Smernicah.
- 3.6 Povezava med okužbo z onkogenimi HPV in RMV je vplivala na razvoj cepiv proti okužbi z nekaterimi najpogostejšimi onkogenimi HPV. Ker v Sloveniji poteka od leta 2009 **profilaktično cepljenje** 12-letnih deklic kot del državnega programa cepljenj in ker je cepljenje tudi v svetu del sodobnega pristopa k preprečevanju raka materničnega vratu, poleg rednih odvzemov brisov materničnega vratu, smo v posodobljenih Smernicah tudi temu vprašanju namenili nekaj vrstic.

#### 4. Za prakso ali kako beremo klinično pot?

Posodobljene Smernice 2010 kažejo smer odločanja in priporočeno klinično pot od zgoraj navzdol, podobno kot Smernice 2006 in večina evropski ali ameriških podobnih dokumentov. Avtorji Smernic se zavedamo, da sledenje po Smernicah ni enostavno. Pričakujemo, da bodo posamezne klinične poti, objavljene v obliki žepne izdaje, olajšale odločanje v posameznih primerih. Zaradi vprašanj nekaterih kolegov, kako se odločamo v določenem primeru, prikazujemo posamezne korake odločanja na primeru izvida BMV, ki govori za atipične ploščate celice, neopredeljene.

##### 4.1 Izvid BMV govori za atipične ploščate celice-neopredeljene.

- **Prvi korak.** Izvid odvzetega BMV govori za atipične ploščate celice, neopredeljene. Žensko naročimo na kontrolni pregled čez 6 mesecev: takrat ponovno odvzamemo BMV in bris za triažni test HPV (v tem zaporedju). Ko dobimo izvide, upoštevamo oba izvida (BMV in izvid testa HPV). Ko upoštevamo oba izvida ugotovimo, da imamo štiri možnosti:

A./ Izvid BMV je negativen ali APC-N in izvid triažnega testa HPV je negativen ali

B./ Izvid BMV je negativen in izvid triažnega testa HPV je pozitiven ali

C./ Izvid BMV je negativen ali APC-N in izvid triažnega testa HPV je pozitiven ali

D./ Izvid BMV govori za blago diskariozo ali več in izvid triažnega testa HPV je negativen ali pozitiven.

- **Drugi korak - če je izvid BMV negativen ali APC-N in izvid triažnega testa HPV negativen.** Žensko naročimo na redni kontrolni odvzem BMV čez tri leta, v kolikor je pred tem imela že dvakrat negativen obletni bris.
- **Drugi korak - če je izvid BMV negativen in izvid triažnega testa HPV pozitiven.** Žensko naročimo na kontrolni pregled čez eno leto in takrat ponovimo triažni test HPV. Izvid testa HPV je lahko negativen ali pozitiven. **Tretji korak** – izvid triažnega testa HPV je negativen. Žensko naročimo na odvzem BMV čez tri leta. **Tretji korak** – izvid triažnega testa HPV je pozitiven. Naredimo kolposkopijo in biopsijo.
- **Drugi korak - če je izvid BMV negativen ali APC-N in izvid triažnega testa HPV pozitiven ali če izvid BMV govori za blago diskariozo ali več in je izvid triažnega testa HPV negativen ali pozitiven.** V obeh primerih naredimo kolposkopijo. Le v primeru zanesljive kolposkopske ocene in morebitne biopsije, glede na izvide, naredimo naslednji, tretji korak. **Tretji korak - če je bil izvid kolposkopije normalen** ali, če je bil izvid biopsije negativen glede prisotnosti CIN ali karcinoma, kljub zadovoljivi kolposkopski oceni, naročimo žensko na kontrolni pregled čez eno leto in takrat naredimo triažni test HPV. **Četrty korak** – izvid testa HPV po enem letu je negativen. Žensko naročimo na odvzem BMV čez tri leta. **Četrty korak** – izvid testa je pozitiven. Naredimo kolposkopijo in biopsijo. **Tretji korak – izvid biopsije potrdi CIN ali karcinom.** Upoštevamo smernice za ukrepanje pri CIN 1 ali CIN 2 ali 3 oz. bolnico z rakom materničnega vratu napotimo na ginekološko-onkološki konzilij.

## 5. Zaključek

Smernice 2010 vsebujejo prenovljena in posodobljena priporočila, ki temeljijo na soglasju avtorjev o najsodobnejših ukrepih odkrivanja, zdravljenja in sledenja žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Zapisane smernice so priporočila, o nadaljnjih ukrepih pa odloča ginekolog oz. ginekologinja, ki zdravi bolnico, v skladu s klinično anamnestičnimi podatki in v soglasju z bolnico ter v skladu s sodobnim poznavanjem problema. Končna odločitev je pravica in odgovornost ginekologa oz. ginekologinje, ki bolnico spremlja in/ali zdravi.



*Viri (po abecednem vrstnem redu):*

4. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing. A summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):578-89.
5. Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E et al. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: a meta-analysis of the HPV test positivity rate. *J. Cell. Mol. Med.* Vol 13, No 14, 2009, pp 648-59.
6. Arnold K. Guidelines for Abnormal Pap Tests: Do Physicians Follow them? *JNCI*, 2002; 94:880-1.
7. Bais AG, Rebolj M, Snijders PJ, De Schipper FA, van der Meulen DA et al. Triage using HPV-testing in persistent borderline and mildly dyscariotic smears; proposal for new guidelines. *Int J Cancer*, 2005; 116: 122-9.
8. Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Bulkman NW, Rozendaal L et al. Evaluation of cervical screening strategies with adjunct high-risk human papillomavirus testing for women with borderline or mild dyskaryosis. *Int J Cancer*, 2006; 118: 1759-68.
9. Cancer Screening in the European Union, First report (IARC, 2008)
10. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Cervical screening - v.1.2011, NCCN, 2010.
11. Cuzick J, Starewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus. The HART study. *Lancet* 2003;362(9399):1871-6.
12. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco, G, Mayrand MH, Dillner J, Meijer CJLM. Overview of Human papillomavirus-based and other Novel Option for Cervical Cancer Screening in developed and developing Countries. *Vaccine* 2008; 26S:K29-K41.
13. Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. WHO, 2006.
14. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. 2008. European Communities. Belgium.
15. EJC special issue 2009
16. IARC. IARC handbooks of cancer prevention: Cervix cancer screening, vol. 10, Lyon: IARC Press; 2005.
17. Incidenca raka v Sloveniji, Register raka za Slovenijo, Onkološki inštitut Ljubljana, 2008.
18. Jančar N. Razporeditev genotipov in podtipskih različic humanih virusov papiloma pri bolnicah z rakom materničnega vratu v Sloveniji. Doktorska disertacija. Univerza v Ljubljani. Medicinska fakulteta, 2009.
19. Kovanda A et al. Pre-vaccination distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) lesions in Slovenia. *Acta Dermatoven APA* 2009; 18 (2): 47-52.
20. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womak SM. et al. Benefits and Costs of Using HPV Testing to Screen for Cervical Cancer. *JAMA*, 2002;287:2372-81.
21. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004;364: 1678-83.
22. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. Onkološki inštitut Ljubljana 2009.
23. Rebolj M et al. Human papillomavirus triage of women with persistent borderline or mildly dyscariotic smears: Comparison of costs and side effects of three alternative strategies. *Int J Cancer*. 2007; 121: 1529-35.
24. Register raka za Slovenijo. Poročilo za leto 2007, Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.

25. Ronco G, Cuzick J, Segnan J, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S, et al. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* 2007;43(3):476-80.
26. Uršič Vrščaj M et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo, 2007.
27. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhost TJ, Verheijen RH, De Schipper FA, Snijders PJ, Voorhost FJ, van Kemenade FJ, Rozendal L and Meijer CJ. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:543-53.
28. [www.cancerscreening.nhs.uk/cervical](http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical)
29. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 189(1):346-50.



## Obrazec za beleženje kolposkopske preiskave

Andrej Možina

Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Ljubljana

Kolposkopija je vizualna diagnostična metoda omejene zanesljivosti. Občutljivost metode ni visoka, (pozitivna napovedna vrednost za CIN3 je 78%), prav tako je nizka njena specifičnost (60-70%), kar predstavlja določene probleme z vidika nepotrebnih diagnostičnih ali terapevtskih posegov. Metoda je izrazito subjektivna in kot taka zahteva kontinuiran nadzor in analiziranje vseh postopkov tako s strani kolposkopista, kolposkopske enote in strokovnih združenj, kakor tudi s strani odgovornega nosilca državnega presejalnega programa. Kolposkopija se v skladu z sodobnimi spoznanji ne uporablja pri vsakem ginekološkem pregledu, pač pa v skladu z indikacijami in redkeje na podlagi kliničnih znakov, ki jih prepozna ginekolog v razgovoru z bolnico ali pri samem kliničnem pregledu. Njeno mesto v presejalnem programu za odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu (DP ZORA) v Sloveniji opredeljuje **Uradni list RS št. 33/02**.

Zaradi relativno skromnih napovednih vrednosti je potreba po nacionalnih priporočilih strokovnih združenj pogoj za zagotavljanje kakovosti postopkov. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo Slovenije (ZGO) je v letu 2003 pripravilo »**Standarde in kazalce kakovosti pri odkrivanju in zdravljenju predrakavih sprememb materničnega vratu.**« V šestih sklopih je predstavljenih 32 kazalcev kakovosti, katerih uresničevanje vodi v dobro klinično prakso. Dokument se sklicuje na stanovsko združenje v Evropski zvezi (European Association for Colposcopy, EFC), še bolj pa na stanovsko združenje angleških kolposkopistov, ki soustvarjajo presejalni program v tej državi (NHSCSP Publication 1996, 2000). Dokument je v letu 2004 potrdil RSK za ginekologijo in perinatologijo, hkrati s priporočili postopnega uvajanja, spremljanja in posodabljanja.

V četrtem poglavju dokument govori o rednem zbiranju, spremljanju in posredovanju podatkov, kamor sodi tudi obrazec za beleženje kolposkopske preiskave. Istega leta RSK za ginekologijo in perinatologijo, zavedajoč se pomena analiziranja podatkov za napredek kakovosti, sprejme priporočilo o uvedbi **Registra cervikalne patologije Slovenije**. Analize skladnosti citoloških,

kolposkopski in histoloških preiskav omogočajo realen in celovit vpogled v proces kakovosti postopkov diagnostike in zdravljenja in so predpogoj za dograjevanje in izboljševanje procesa.

Kolposkopski obrazec je torej delovni dokument, ki je namenjen dobri klinični praksi in s tem kakovostni oskrbi bolnice. Natančni anamnestični podatki zagotavljajo varnost pred neželenimi dogodki (alergične reakcije, krvne bolezni, uporaba diferentnih zdravil itd), oris kolposkopske slike z mesti odvzema biopsij je predpogoj za uspešno sodobno konzervativno zdravljenje predrakavih sprememb in še posebej za sledenje nizko tveganih displazij. Reproktivni nameni in velikost predrakavih sprememb narekujejo različen terapevtski pristop, oris velikosti invazivnega karcinoma v veliki meri vpliva na odločitve o bolj ali manj radikalnem posegu, oziroma o ohranitvi reproduktivne sposobnosti ženske. Medsebojno komuniciranje med kolegi ni možno brez ustreznega kolposkopskega zapisa na temeljih mednarodne klasifikacije, ki naj vsebuje vse potrebne podatke iz preteklosti, indikacijo za kolposkopski pregled, kolposkopsko sliko s podatki o (ne)zadovoljivi kolposkopski sliki, kolposkopsko diagnozo, načrt in rezultat zdravljenja ter sklepno priporočilo za nadaljnje sledenje.

Kolposkopski zapis bo v določeni meri obremenil in upočasnil delo ginekologa. V svetu obstaja veliko različnih kolposkopskih obrazcev, ki se med seboj razlikujejo tako v obliki kot v obsegu zajetih podatkov. Nastajajoči kolposkopski zapis v sklopu državnega programa ZORA bo enostaven, pregleden in bo zajemal minimalni potrebni nabor podatkov za preverjanje diagnostičnih standardov za kolposkopijo. Hkrati z uvajanjem novega dokumenta je treba pripraviti tudi nove časovne normative za kolposkopsko diagnostiko. Na ravni nacionalnih strokovnih združenj in državnega programa ZORA je prevladalo spoznanje, da brez dobrih podatkov in registracije kolposkopskih izvidov v okviru enotnega informacijskega sistema ni mogoče celostno spremljati in nadzirati kakovosti postopkov, kar pa je pogoj za ohranjanje in izboljševanje kakovosti obravnave žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Le kakovostna obravnava vodi k želenim učinkom, to je zmanjšanju incidence RMV v Sloveniji.

### **Zaključek**

Slovenija je v zadnjem desetletju napravila velik korak naprej s smiselnimi ukrepi pri obvladovanju RMV, kar potrjuje tudi znatno zmanjšanje incidence RMV. Vse to se je zgodilo brez novega

kolposkopskega obrazca. Novi obrazec sam po sebi sicer ni zagotovilo za nadaljnje manjšanje incidence RMV, je pa nujen pogoj, ki bo ob ustreznem zbiranju, registraciji in analizi podatkov omogočal uvajanje potrebnih sprememb za izboljšanje kakovosti obravnave žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu na vseh nivojih in s tem pomembno prispeval k nadaljnjemu zmanjševanju incidence RMV v Sloveniji.

*Viri (po abecednem vrstnem redu):*

1. ACOG Committee Opinion. Colposcopy training and practice. 1994; No133
2. Cartier R. Practical Colposcopy, Third edition, Laboratoire Cartier, 1993
3. Gordon DD, Advanced Colposcopy; Complete lower genital tract, 2003
4. Julian TM. A manual of clinical colposcopy, Parthenon publishing group, 1998
5. Možina A. Zgodnja detekcija raka materničnega vratu, kolposkopski tečaj. Zbornik predavanj, Ljubljana 2003
6. Možina A, Rakar S, Uršič Vrščaj M. Najpogostejše napake pri odkrivanju in zdravljenju RMV, Prvi Slovenski kongres o cervikalni patologiji s kolposkopskim tečajem, Zbornik, 2003
7. NHS Cervical Cancer Screening Publications Standards and Quality in Colposcopy, 1996
8. NHS Cervical Cancer Screening Publications No 20, Colposcopy and programme management. Guidelines for the NHSCSP, 2010
9. NHSCSP, NCN Workshop on information in Colposcopy, 1996
10. Staffl A, Wilbanks GD. An international terminology of colposcopy: Report of the Nomenclature Committee of the International Federation of Cervical pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol 1991
11. Townsend DE, Richart RM. Diagnostic errors in Colposcopy. Gynec Oncol
12. Wright VC. Basic and advanced Colposcopy. Biomedical Communication, 1995



## **ZORA v luči predloga Strategije razvoja in celostne ureditve ginekološko porodniške službe**

Robert Medved

Sektor za razvoj sistema zdravstvenega varstva, Ministrstvo za zdravje

**Ključne besede:** Strategija razvoja in celostne ureditve ginekološko porodniške službe, ZORA, Ministrstvo za zdravje.

### **Uvod**

V letu 2009 je bila na Ministrstvu za zdravje imenovana delovna skupina za pripravo nove racionalne mreže porodnišnic, ki je pripravila dokument Racionalizacija mreže porodnišnic v Sloveniji. Dokument je obravnaval in potrdil Zdravstveni svet. Dokument je objavljen tudi na spletni strani ministrstva in je dosegljiv na naslovu: [http://www.mz.gov.si/si/delovna\\_podrocja/zdravstveno\\_varstvo/razvoj\\_sistema\\_zdravstvenega\\_varstva/racionalizacija\\_mreze\\_porodnisnic\\_v\\_sloveniji/](http://www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/razvoj_sistema_zdravstvenega_varstva/racionalizacija_mreze_porodnisnic_v_sloveniji/). Delovna skupina, ki je dokument pripravila, je bila sestavljena iz vrhunskih strokovnjakov s področja ginekologije in porodništva, ki so pri svojem delu uporabili vse svoje znanje in izkušnje, ki jih imajo na tem področju. Delovna skupina je elaborat zaključila z dvema priporočiloma, in sicer:

- da predlagajo združevanje majhnih porodnišnic in prestrukturiranje vsebine dela v preostalih porodnišnicah po tem procesu ter
- da predlagajo vključevanje zunajbolnišničnih ginekologov-porodničarjev v dežurno službo v porodnišnicah.

Delovna skupina je v elaboratu navedla tudi literaturo, ki so jo za pripravo uporabili, kot tudi seznam minimalne opreme za delovanje porodne sobe s skupnimi stroški, pregled minimalne kadrovske zasedbe za delovanje porodne sobe z izračunom bruto osebnega dohodka za 1 leto in oceno povečanja števila porodov po porodnišnicah zaradi morebitne ukinitve posameznih porodnišnic. Ocena temelji na krajevni porazdelitvi rojevanja glede na kraj stalnega bivališča v prejšnjih letih.

Na Ministrstvu za zdravje smo ugotovili, da se objavljeni elaborat Racionalizacija mreže porodnišnic v Sloveniji omejuje le na porodniško službo in ne obravnava celotne ginekološko porodniške službe, ki deluje kot zaključena celota, zato je bila v mesecu avgustu 2010 imenovana nova delovne skupina z nalogo, da pripravi predlog Strategije razvoja in celostne ureditve ginekološko–porodne službe v Republiki Sloveniji do leta 2020, ki mora vsebovati celovit pregled in predloge za preoblikovanje ginekološko–porodniške službe v Republiki Sloveniji.

### **Predlog Strategije razvoja in celostne ureditve ginekološko porodne službe v Republiki Sloveniji**

Delovna skupina je predlog Strategije pripravila v oktobru leta 2010 in ga posredovala na Ministrstvo za zdravje. Predlog Strategije je bil obravnavan in potrjen na seji Razširjenega strokovnega kolegija za ginekologijo in porodništvo dne 26. 11. 2010. Zdravstveni svet je predlog Strategije obravnaval in potrdil na seji dne 25. 1. 2011. Dan kasneje, to je 26. 1. 2011, je bil predlog Strategije dan v javno razpravo, ki je trajala dva meseca, do 31. 3. 2011. Predlog Strategije razvoja in celostne ureditve ginekološko porodniške službe v Republiki Sloveniji je objavljen na spletni strani ministrstva in dosegljiv na naslovu: [http://www.mz.gov.si/si/mz\\_za\\_vas/strategija\\_razvoja\\_in\\_celostne\\_ureditve\\_ginekolosko\\_porodne\\_sluzbe\\_v\\_rs/](http://www.mz.gov.si/si/mz_za_vas/strategija_razvoja_in_celostne_ureditve_ginekolosko_porodne_sluzbe_v_rs/).

Predvideni nadaljnji koraki pri implementaciji predloga Strategije:

- pripravljena bo ekonomska analiza učinkov implementacije predloga Strategije;
- ker je bilo v okviru javne razprave precej pripomb na poglavje 3 - Obremenjenost hospitalnih ginekologov z ambulantnim porodniškim in kirurškim delom, kateremu je bilo večkrat očitano, da so podatki v njem netočni, kar do neke mere ugotavljajo tudi že avtorji sami, bo poglavje 3 popravljeno in dopolnjeno z novejšimi podatki;
- pripravljen bo nov predlog Strategije, ki bo dopolnjen z novimi podatki in bo upošteval vse relevantne pripombe iz javne razprave;
- na osnovi novega predloga Strategije bo pripravljen tudi akcijski načrt.

Predlog Strategije je napisan v 8 poglavjih na 60 straneh in zajema vsa pomembna področja ginekologije in porodništva, in sicer: porodništvo, babištvo, ginekologijo, reproduktivno medicino in ambulantno službo. Na vsakem od teh področij podaja predloge za spremembe. Poglavitni predlogi za spremembe posameznih področij so povzeti v nadaljevanju.

Predlogi za spremembe na področju porodništva:

1. Ohraniti je potrebno nivojsko strukturo organizacije službe: primarna, sekundarna in terciarna raven.
2. Sekundarna raven naj postane vodilni organizator in koordinator ginekološko porodniške službe.
3. Specialistom je potrebno omogočiti delo na primarnem in sekundarnem nivoju.
4. Na primarnem in sekundarnem nivoju je potrebno vključiti babice kot samostojne skrbnice za zdrave in neogrožene nosečnice in porodnice.
5. Mesto poroda naj ostanejo porodniški oddelki bolnišnic, v katerih je mogoče uvesti samostojno babiško enoto. Porodi v samostojnih babiških enotah in na domu niso mogoči, dokler ne bodo sprejeti določeni zakonski predpisi, ki bodo omogočili varen porod na domu in v samostojnih babiških oddelkih.

Predlogi za spremembe na področju babištva:

1. Predlog za izvajanje evropske direktive 2005/96/EG s prenosom določenih kompetenc z zdravnika na babico.
2. Predlog za uvedbo stopenjske obravnave nosečnic in porodnic.
3. Pobuda za izvajanje določil Navodila o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (Ur.l. RS, št. 33/2002), ki omogočajo babici izvajanje petih pregledov v nosečnosti.

Predlogi za spremembe na področju ginekologije:

1. Obvezno vključevanje vseh ginekologov-porodničarjev v dežurno službo, ne glede na mesto in način zaposlitve.
2. Združevanje manjših ginekološko porodniških oddelkov v skupne enote.
3. Uvedba regionalnih dežurnih centrov, v katerih bi dežurali vsi ginekologi-porodničarji iz regije.

Predlogi za spremembe na področju reproduktivne medicine:

1. Uveljavljanje standardov Evropskega združenja za humano reprodukcijo.
2. Organizacija »one stop- one day« ambulant.
3. Uvedba subspecializacije iz reproduktivne medicine.



4. Izdelava smernic za stopenjsko diagnostiko in terapijo neplodnosti.
5. Certificiranje posameznikov in ustanov po mednarodnih standardih.

Predlogi za spremembe na področju ambulantne službe:

1. Vključevanje ambulantnih ginekologov v delo na vseh treh ravneh.
2. Omogočiti ginekologom primarne ravni opravljanje manjših diagnostičnih in terapevtskih posegov.
3. Nekatere preventivne dejavnosti (vodenje nosečnic in program ZORA) prenesti na diplomirane medicinske sestre oziroma diplomirane babice.

### **Zaključek**

Predlog Strategije razvoja in celostne ureditve ginekološko porodniške službe v Republiki Sloveniji predlaga, da se preventivne dejavnosti, kot na primer jemanje brisov pri zdravih ženskah v okviru Državnega programa ZORA, prenese na diplomirane medicinske sestre oziroma diplomirane babice.

*Vir:*

Strategija razvoja in celostne ureditve ginekološko porodniške službe v Republiki Sloveniji, Ljubljana, oktober 2010.



## Ginekološko porodniška dejavnost na primarni ravni

Marija Ilijaš Koželj

Združenje za ambulantno ginekologijo-SZD

V Sloveniji imamo dolgo tradicijo varovanja zdravja žensk in otrok. V zametkih se je začela ta dejavnost po letu 1920, ko je A. Štampar pričel razvijati celovito obravnavo zdravstvenega varstva zunaj bolnišnic. Prvi dispanzerji za ženske in otroke so nastali najprej v Ljubljani v letu 1923, nato pa tudi v drugih slovenskih krajih. Po drugi svetovni vojni je Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) sprejela idejo »skupne obravnave zdravstvenega varstva (ZV) žensk, otrok in mladine« in ga poimenovala »Maternal and Child Health«. Z organizacijo dispanzerske službe in koncentracijo porodov v porodnišnicah je začel dr. P. Lunaček. Pozneje so te dejavnosti aktivno razvijali še drugi (B. Tekavčič, Z. Humer, S. Lunaček in M. Škarja – Skerget ter S. Cvahte, S. Krajnc – Simoneti.)

Reproduktivno zdravstveno varstvo žensk v Sloveniji deluje po principu dispanzerske metode dela; celostna obravnava ženske z namenom zgodnje diagnostike in ukrepanja kar **manjša stroške** (manj invazivni posegi, manj obsežne operacije, zgodnje okrevanje, krajša hospitalizacija) ter izboljšuje zdravje žensk in zagotavlja **kakovostno zdravstveno varstvo žensk**.

### **Vsebine celostne obravnave reproduktivnega zdravstvenega varstva žensk na primarni ravni (RZVŽ)**

Preventivni programi varovanja RZVŽ so opredeljeni v Pravilniku za izvajanje preventivnih programov v primarnem reproduktivnem ZV (Uradni list RS) in obsegajo načrtovanje družine, svetovanje različnih kontracepcijskih metod, preprečevanja neplodnosti ter spolno prenosljivih okužb, predporodno varstvo v nosečnosti, aktivno presejanje za raka materničnega vratu (Program ZORA), zgodnje odkrivanje raka dojk ter obravnavo žensk v peri- in pomenopavzi.

Zaradi dobre strokovne usposobljenosti in opremljenosti ambulant lahko opravimo ob enem obisku vso potrebno preventivno in kurativno skrb za žensko.

### **Kazalci uspešnosti RZVŽ na primarni ravni so na solidni evropski ravni**

Generacije ginekologov so skupaj z ostalimi zdravstvenimi delavci v preteklih desetletjih izboljšali zdravje žensk in novorojencev, ne glede na organizacijske oblike in spreminjajoča se poimenovanja teh dejavnosti. V predporodno varstvo prihaja 99,7% nosečnic, 99% jih rodi v porodnišnicah. Zmanjšala se je perinatalna umrljivost in je leta 2007 znašala 3,9/1000, zmanjšala se je umrljivost dojenčkov (2,8/ 1000 živorojenih).

Z večjim osveščanjem žensk na področju načrtovanja družine, se je zmanjšala splavnost in povečala raba kontracepcijskih metod. Število registriranih dovoljenih splavov smo znižali v letu 2001 na 15,2/1000 žensk. Najbolj se je znižala splavnost in rodnost v mladostniških skupinah, saj je splavnost v skupini mlajših mladostnic do 16 let okoli 2/1000. Zmanjšala se je incidenca raka materničnega vratu (12,5/100.000 v letu 2009). V primerjavi z drugimi izvajalci na primarni ravni je število napotitev v bolnišnico zelo nizko (2,3 %).

### **Kadri v primarnem reproduktivnem zdravstvenem varstvu žensk**

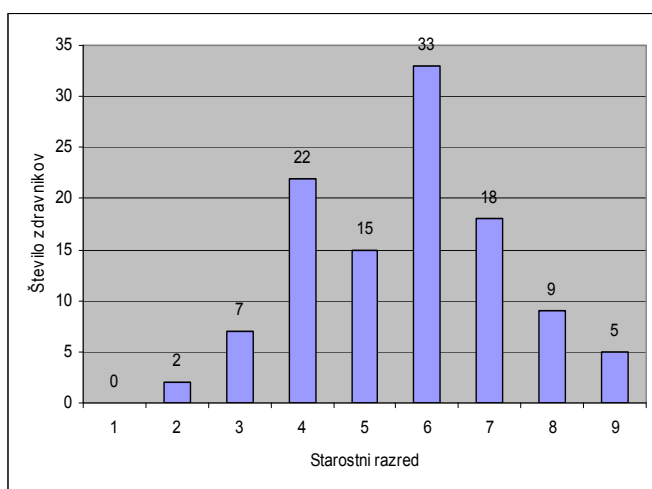
V Sloveniji predstavljajo ženske, starejše od 15 let skoraj polovico populacije. Po podatkih Centralnega registra prebivalstva Statističnega urada Republike je bilo leta 2007 887.977 žensk starejših od 15 let.

Po podatkih Inštituta za varovanje zdravja je bilo na dan 1. 1. 2009 zabeleženih 139 redno zaposlenih zdravnikov (!) v dejavnosti reproduktivnega varstva žensk na primarni ravni, po podatkih Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije 136,5, v Registru zdravnikov Zdravniške zbornice Slovenije pa je zabeleženih 111 specialistov ginekologije in porodništva.

Starostna struktura specialistk in specialistov ginekologije in porodništva na primarni ravni je zelo neugodna. Polovica ginekologov je starejših od 50 let, le 2 odstotka pa predstavljajo mlajši od 35 let. Števila predvidenih upokojitev ginekologov na primarni ravni do leta 2014 (27,03 %) število novih specializacij v prihodnjih letih odhajajočega števila ginekologov ne bo dohitelo. (Tabela 1).

Kljub zaskrbljujoči situaciji se število ginekologov ne povečuje, ker še vedno prevladuje zmotno mnenje stroke in zdravstvene politike, da je ginekologov v Sloveniji dovolj.

**Tabela 1:** Starostna struktura specialistov ginekologije in porodništva na primarni ravni (Vir: Register zdravnikov ZZS, 1. 1. 2009)



Starostni razred	Število
do 30	0
31 do 35	2
36 do 40	7
41 do 45	22
46 do 50	15
51 do 55	33
56 do 60	18
61 do 65	9
nad 66	5
<b>Skupaj</b>	<b>111</b>

Zdravstvena reforma je leta 1992 prinesla izbiro osebnega zdravnika, zasebno prakso in uvajanje glavarinskega sistema plačevanja ZV na primarni ravni. Uvedba glavarinsko-količniškega sistema vrednotenja storitev v RVŽ na primarni ravni in predpisovanje normativa glavarine na osnovi delitve celotne populacije žensk starejših od 15 let s številom »obstojećih« ginekologov na primarni ravni sicer **navidezno** zagotavlja vsaki ženski pravico in dostop do zdravstvenega varstva na primarni ravni. Ogroženo pa je varno in kakovostno delo v ambulantah za RVŽ na primarni ravni, zmanjšuje se čas za obravnavo pacientk in daljšajo se čakalne dobe.

Dogovorjeno ter predlagano s strani Razširjenega strokovnega kolegija za ginekologijo in porodništvo leta 2002 je bilo, da je za izračun mreže in financiranja RVŽ ciljna populacija v starosti od 20 do 75 let, saj je ta populacija dejansko v celoti vključena v vseh pet preventivnih programov od načrtovanja družine, nosečnostnih programov do programov v peri- in pomenopavzi. Poleg tega je bilo dogovorjeno, da potrebna opredeljenost ni 100 % ampak med 80 do 85 %.

V začetku delovanja DP ZORA je bilo opredeljeno tudi 3-letno prehodno obdobje za uskladitev timov in za uravnoteženje mreže izvajalcev RVŽ, kar je v praksi pomenilo prehod iz 5.500 žensk na ginekologa na 5.000 žensk in s tem omogočiti stroki, da se opravlja program kakovostno in v skladu s predpisanimi smernicami DP ZORA.

Ti dogovori so bili doseženi pri ministru, informacije so bile posredovane ZZZS kakor tudi RSK za ginekologijo in porodništvo. Dogovorjeno je bilo tudi, da bo po končanem triletnem prvem ciklu delovanja DP ZORA potrebno oceniti normative in jih prilagoditi dejanskim potrebam.

V letu 2009 je RSK za ginekologijo in porodništvo sprejel sklep, da je 4.000 opredeljenih žensk na ginekologa strokovno utemeljen in zagotavlja kakovostno izvajanje zdravstvenega varstva žensk na primarni ravni na osnovi postopkov, ki so dokazani z medicinsko znanostjo. Sklep je bil posredovan Ministrstvu za zdravje RS. V letu 2009 je RSK za ginekologijo in porodništvo sprejel tudi časovne normative za posamezne preglede v RZVŽ na primarni ravni. Sklep je bil posredovan Ministrstvu za zdravje (Tabela 2).

**Tabela 2:** Časovni normativi za RZVŽ na primarni ravni (RSK za ginekologijo in porodništvo, 2009)

1. Ginekološki pregled	15 minut
2. Prvi sistematični pregled nosečnice	20 minut
3. Ponovni sistematični pregled nosečnice	15 minut
4. Ginekološki UZ	15 minut
5. UZ morfologija ploda	30 minut
6. CTG	20 minut
7. Klinični pregled dojk	10 minut

#### **»Devet minut za pacientko«**

Leta 2007 so ginekologi na primarni ravni opravili 1.277.987 pregledov. Če upoštevamo število ginekologov, ki jih navaja ZZZS (136 ginekologov), pomeni, da je vsak ginekolog opravil 9.388 pregledov, kar je 42 obiskov na dan, pri čemer je imel za vsak obisk na voljo devet minut. Če upoštevamo število ginekologov, ki jih navaja Register Zdravniške zbornice (111 ginekologov), pa to pomeni, da so za vsako pacientko imeli na voljo le sedem minut in pol. Ob pričakovanem upokojevanju leta 2014 bo imel ginekolog za pregled le še 5,4 minute.

#### **Organizacija RZVŽ na primarni ravni**

V zadnjih desetih letih so se pojavljale številne ideje (stroka, zdravstvena politika), kako naj bo RZVŽ na primarni ravni organizirano, kje in kdo naj bi ga izvajal. Poleg ustaljene organizacije obstajajo tudi drugačna razmišljanja. Pomanjkanje ginekologov na sekundarni in terciarni ravni ter zgledovanje po

organizaciji ginekološke službe v državah z drugačno organizacijo zdravstva, kot je naša, je obudila idejo o vključitvi ginekologov primarne ravni v bolnišnično delo (s poudarkom na zagotavljanju dežurne službe). Ideja ni nova, saj je sodelovanje ginekologov iz primarne ravni dobro potekalo v bolnišnicah na sekundarni ravni in tudi v Mariboru. V Ljubljani pa je bilo neizvedljivo zaradi »administrativnih in finančnih zaprek«.

Sklep skupščine Združenja za ambulantno ginekologijo SZD je: »Dokler bo tako sodelovanje prostovoljno ter organizacijsko, administrativno in finančno urejeno, ga je potrebno omogočiti vsem, ki to želijo, so zanj usposobljeni in nanj pripravljeni.«

Pred leti je bela knjiga (med vrsticami) ukinjala ginekologe na primarni ravni in skrb za RZVŽ prenašala na družinske zdravnike.

V zadnjem času je aktualna ideja, da bi del nalog, ki jih opravljajo ginekologi, prenesli na babice. Če bi to prevzele diplomirane medicinske sestre oziroma babice, bi po mnenju članic in članov Skupščine Združenja za ambulantno ginekologijo SZD, morale same sklepati koncesijske pogodbe, delo izvajati samostojno in za to prevzeti tudi odgovornost. Tako radikalne spremembe zahtevajo spremembo zakonodaje, saj je zdravnik kot edini nosilec zdravstvene dejavnosti odgovoren za delo celotnega tima, torej tudi medicinske sestre. Nujno bi bilo spremeniti programe izobraževanj izvajalcev, ki naj bi sprejeli delo na primarni ravni.

Združenje za ambulantno ginekologijo SZD vidi prihodnost v razvoju ambulantne ginekologije, kot ta poteka po svetu, kjer se nekatere dejavnosti (diagnostične metode, manjši operativni posegi) zaradi racionalnosti in zniževanja stroškov umikajo iz bolnišnic v ambulante.

Vsaka reorganizacija je dinamičen proces, ki zahteva temeljite analize, premišljene predloge in primerno dolg časovni rok za pripravo in uveljavitev sprememb. Od vsake reorganizacije se tudi pričakujejo izboljšave. Najpomembneje je, da se zdravstvena politika odloči za dolgoročne, sistemske rešitve in temu tudi sledi.

## **Zaključki**

Reproduktivno zdravstveno varstvo žensk na primarni ravni je prednostna naloga sodobne družbe. V letih načrtnega vlaganja v razvoj dejavnosti, izobraževanje izvajalcev in žensk je vzpostavilo sodobno skrb za ženske.

Kazalci uspešnosti RZVŽ na primarni ravni so dobri in mednarodno primerljivi.

Večja glavarina in manjše število ginekologov na primarni ravni vodita v večje tveganje strokovnih napak in v podaljševanje čakalnih dob, povečuje se preobremenjenosti, kar povzroča večje izgorevanje ginekologov.

Slabo načrtovanje kadrov je privedlo do slabe starostne strukture ginekologov za dejavnost RZVŽ na primarni ravni.

V viziji razvoja primarnega zdravstvenega varstva žensk vidimo ginekologi na primarni ravni možnost za razvoj sodobnega reproduktivnega zdravstvenega varstva, ki bi omogočilo ginekologom prevzemanje tistih diagnostičnih in terapevtskih postopkov, ki obremenjujejo bolnišnice, saj so lahko opravljeni zunaj nje in blizu ženske.

*Viri:*

1. Pravilnik za izvajanje preventivnih programih za varovanje reproduktivnega zdravja žensk na primarni ravni (UL RS IV/2002)
2. Kirar Fazarinc I, Obersnel Kveder D, Istenič Pikel H, Ilijaš Koželj M, Jemec M, Igličar M, Bezjak S. Primarno zdravstveno varstvo žensk. Kongres slovenskih ginekologov in porodničarjev, Rogla 2003
3. Zdravstveni statistični letopis RS za leto 2007, Ljubljana 2007
4. Register zdravnikov, Zdravniška zbornica Slovenije, Ljubljana 2009
5. Zapisniki sej RSK za ginekologijo in porodništvo 2009, Ljubljana 2009



## Presejanje za raka materničnega vratu s testom HPV – izsledki evropskih raziskav

Matejka Rebolj\*

Center za epidemiologijo in presejanje, Oddelek za javno zdravje, Fakulteta za medicinske vede, Fakulteta za medicinske vede, Univerza v Københavnu, København, Danska

Kljub relativno nizki občutljivosti za predrakave spremembe (cervikalna intraepitelijska neoplazija, CIN) je presejanje s citološkim pregledom brisa materničnega vratu (BMV) pripomoglo k znatnemu zmanjšanju incidence in umrljivosti za rakom materničnega vratu (RMV). Odkritje, da je za razvoj RMV potrebna predhodna okužba z enim od onkogenih genotipov humanih papilomskih virusov (HPV), je pripeljalo do spoznanja, da lahko uporaba testov HPV, ki odkrivajo okužbe z onkogenimi HPV, obstoječe presejalne programe še izboljša. Teste HPV je možno uporabljati v primarnem presejanju (namesto citološkega pregleda BMV), kot triažne teste (ob začetno patoloških citoloških spremembah) ali za spremljanje uspešnosti zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu. Namen predavanja je kritično ovrednotiti uporabo testov HPV v primarnem presejanju. V nadaljevanju je podan kratek pregled vseh šestih evropskih randomiziranih raziskav, ki so primerjale primarno presejanje s testom HPV in primarno presejanje s citološkim pregledom BMV. Dve izmed teh raziskav sta bili opravljene v Italiji, ter po ena v Veliki Britaniji, na Finskem, na Švedskem in na Nizozemskem. Rezultati prvega in drugega kroga presejanja so znani za vse raziskave z izjemo Finske.

V prvem krogu presejanja je bila v večini raziskav postavljena diagnoza  $\geq$ CIN3 pogosteje na podlagi presejalnega testa HPV kot citološkega pregleda BMV. Razlike med raziskavami so bile precejšnje, saj je relativna pogostost diagnoz  $\geq$ CIN3 na podlagi testa HPV v primerjavi s citološkim pregledom BMV nihala med -3% do +195% (1-4). Tega nihanja ni mogoče pripisati dejstvu, da mnogo žensk s pozitivnim presejalnim testom, ki so bile napotene na kolposkopski pregled, tega pregleda ni opravilo (5). Pomen presežka diagnoz  $\geq$ CIN3 iz prvega kroga se je pokazal kot klinično pomemben 3-5 let kasneje, ko so se ženske udeležile drugega kroga presejanja. V obeh italijanskih in v nizozemski raziskavi, ne pa tudi v britanski, je bila v drugem krogu presejanja diagnoza raka materničnega vratu



postavljena manjkrat pri ženskah, ki so bile v prvem krogu presejane s testom HPV, kot pri ženskah, ki so bile v prvem krogu presejane s citološkim pregledom BMV (3,4,6). Za druge raziskave popolni podatki o morebitni zmanjšani incidenci raka materničnega vratu še niso znani, prav tako tudi niso znani podatki o umrljivosti zaradi raka materničnega vratu. O umrljivosti je poročala le indijska raziskava (7), vendar je potrebno zaradi nekaterih metodoloških problemov njene rezultate interpretirati z zadržkom (8).

Uporaba testa HPV v primarnem presejanju je torej zmanjšala incidenco raka materničnega vratu bolj kot uporaba citološkega pregleda BMV, vendar je hkrati povečala delež kolposkopij in zdravljenj CIN2/3. Za vsako prihranjeno diagnozo raka materničnega vratu zaradi uporabe testa HPV so v nizozemski raziskavi, kljub dokaj strogim kriterijem za napotitev na kolposkopski pregled, opravili dodatnih 17 kolposkopij in 6 zdravljenj več, kot bi jih z uporabo citološkega pregleda BMV (6). V italijanskih raziskavah, kjer so bili pogoji za napotitev na kolposkopski pregled manj strogi, sta ti številki za vsako prihranjeno diagnozo raka materničnega vratu narasli na 332 dodatnih kolposkopij in 26 dodatnih zdravljenj (9). Poleg tega je v večini raziskav uporaba presejalnega testa HPV v primerjavi s citološkim pregledom BMV podvojila pogostost napačno pozitivnih testov, t.j. pozitivnih testov pri ženskah brez CIN ali raka (2). Čeprav večina žensk z napačno pozitivnimi testi ni potrebovala kolposkopskega pregleda, so te ženske vseeno morale opraviti dodatne preglede in teste in so še nekaj mesecev po presejalnem testiranju ostale v negotovosti glede svojega zdravja (10). Na predavanju bodo predstavljeni in kritično ovrednoteni določeni ukrepi, s katerimi je možno zmanjšati pogostost dodatnih kolposkopij, zdravljenj in napačno pozitivnih rezultatov testov, ki izhajajo iz primarnega presejanja s testom HPV (10,11,12).

Raziskave kažejo, da bo primarno presejanje s testom HPV v prihodnosti omogočilo varno podaljšanje presejalnih intervalov, ki so v večini evropskih držav sedaj 3-5-letni. Pred strokovnim priporočilom za uvedbo primarnega presejanja s testom HPV pa bo nujno dogovoriti dodatne ukrepe, s katerimi bomo brez zmanjšanja učinkovitosti samega testiranja uspeli zmanjšati njegove neželene učinke.

---

\*Predavanje je nastalo na podlagi raziskav, opravljenih v sodelovanju s prof. Elsebeth Lynge, vodjo Centra za epidemiologijo in presejanje.

*Viri:*

1. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *BMJ* 2010; 340:c1804.
2. Lynge E, Rebolj M. Primary HPV screening for cervical cancer prevention: results from European trials. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6(12):699-706.
3. Kitchener HC, Almonte M, Gilham C, Dowie R, Stoykova B, Sargent A et al. ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess* 2009; 13(51):1-iv.
4. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del MA et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(3):249-257.
5. Rebolj M, Lynge E. Incomplete follow-up of positive HPV tests: overview of randomised controlled trials on primary cervical screening. *Br J Cancer* 2010; 103(3):310-314.
6. Bulkmand NW, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Boeke AJ, Bulk S et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370(9601):1764-1772.
7. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med* 2009; 360(14):1385-1394.
8. Rebolj M, Lynge E. Has cytology become obsolete as a primary test in screening for cervical cancer? *J Med Screen* 2010; 17(1):1-2.
9. Castle PE, Katki HA. Benefits and risks of HPV testing in cervical cancer screening. *Lancet Oncol* 2010; 11(3):214-215.
10. Rebolj M, Pribac I, Lynge E. False-positive Human Papillomavirus DNA tests in cervical screening: It is all in a definition. *Eur J Cancer* 2011; 47(2):255-261.
11. Rebolj M, Bonde J, Njor SH, Lynge E: Human Papillomavirus testing in primary cervical screening and the cut-off point for the Hybrid Capture 2 test: A systematic review. *BMJ* (in press).
12. Rebolj M, Lynge E in sodelavci. Dva članka trenutno v recenzijem postopku.



## Cepljenje proti HPV

Mario Poljak

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Človeški papilomavirusi (HPV) so zelo heterogena skupina virusov, ki jih povezujemo z nastankom številnih benignih in malignih novotvorb ploščatoceličnega epitelija. Dvanajst onkogenih genotipov HPV (najpomembnejša sta genotipa HPV-16 in HPV-18) je odgovornih za nastanek več kot 99 % raka materničnega vratu, 84 % raka zadnjika, 70 % raka nožnice, 47 % raka penisa, 40 % raka ženskega zunanega spolovila (vulve) ter 28 % raka ustnega dela žrela. Nasprotno je 12 neonkogenih genotipov HPV (najpomembnejša sta genotipa HPV-6 in HPV-11) odgovornih za nastanek več kot 95 % genitalnih bradavic in ploščatoceličnih papilomov grla.

V zadnjih nekaj letih sta razvoj in uspešna uvedba profilaktičnih cepiv proti HPV omogočila pomemben napredek v učinkovitemu preprečevanju okužbe s HPV. Trenutno sta na evropskem tržišču dve profilaktični cepivi proti HPV: štirivalentno in dvovalentno. Profilaktični cepivi temeljita na uporabi t. i. virusom podobnih delcev (ang. *viral-like particles*), ki predstavljajo umetno narejene kapside HPV, sestavljene iz rekombinantnih virusnih beljakovin L1. Virusom podobni delci ne vsebujejo virusne DNA, ne morejo okužiti človeških celic, niti se v njih razmnoževati ali povzročati bolezni.

**Štirivalentno cepivo** vsebuje virusom podobne delce genotipov HPV-6, HPV-11, HPV-16 in HPV-18 in je v EU od septembra 2006 odobreno za preprečevanje nastanka raka materničnega vratu, predrakavih sprememb materničnega vratu, ženskega zunanega spolovila in nožnice ter anogenitalnih bradavic. Učinkovitost štirivalentnega cepiva je bila v začetnih indikacijah v EU omejena le na HPV-6, HPV-11, HPV-16 in HPV-18, od avgusta 2010 je postavljena nekoliko širše in ni več omejena samo na zaščito pred cepilnimi genotipi HPV. Znotraj indikacij v EU s štirivalentnim cepivom lahko cepimo osebe ženskega spola od 9. leta starosti dalje, brez zgornje omejitve starosti. Ameriška FDA je štirivalentno cepivo odobrila za oba spola: pri ženskah v starosti 9-26 let za preprečevanje štirih rakov: raka materničnega vratu, raka ženskega zunanega spolovila, raka nožnice

in raka zadnjika, predrakavih sprememb navedenih rakov (CIN1-3, adenokarcinom in situ, VIN2-3, VaIN2-3, AIN1-3) in anogenitalnih bradavic ter pri moških v starosti 9-26 let za preprečevanje raka zadnjika, predrakavih sprememb zadnjika (AIN1-3) ter anogenitalnih bradavic. Ameriška FDA omejuje učinkovitost štirivalentnega cepiva pri obeh spolih na HPV-6, HPV-11, HPV-16 in HPV-18. Osnovno cepljenje s štirivalentnim cepivom se izvaja s tremi posameznimi odmerki cepiva po shemi 0., 2., 6. mesec.

**Dvovalentno cepivo** vsebuje virusom podobne delce genotipov HPV-16 in HPV-18 in je v EU od septembra 2007 odobreno za preprečevanje raka materničnega vratu in predrakavih sprememb materničnega vratu (CIN1-3, adenokarcinom in situ). Učinkovitost dvovalentnega cepiva je bila v EU v začetnih indikacijah omejena le na HPV-16 in HPV-18, od avgusta 2010 je postavljena nekoliko širše in ni več omejena samo na zaščito pred cepilnimi genotipi HPV. Znotraj indikacije v EU lahko cepimo osebe ženskega spola v starosti od 10 do 25 let. Ameriška FDA je odobrila enake indikacije za dvovalentno cepivo kot EMA, vendar omejuje učinkovitost cepiva na HPV-16 in HPV-18. Osnovno cepljenje z dvovalentnim cepivom se izvaja s tremi posameznimi odmerki cepiva po shemi 0., 1., 6. mesec.

Do marca 2011 je bilo z obema HPV-cepivoma cepljenih več kot 50 milijonov ljudi. Idealni čas cepljenja proti HPV je obdobje pred prvimi spolnimi odnosi in ni neposredno vezan na starost. Glede na to, da cepljenje ščiti predvsem pred boleznimi, ki jih povzročajo genotipi virusa, vključeni v cepivo, je pri cepljenih ženskah zaenkrat treba izvajati presejalne preglede za odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu v enakem obsegu in na enak način kot pri necepljenih. Cepivi proti HPV nimata nobenega merljivega terapevtskega učinka in zato nista indicirani za zdravljenje raka materničnega vratu in drugih s HPV povezanih rakov ali za zdravljenje in preprečevanje napredovanja predrakavih sprememb materničnega vratu, ženskega zunanlega spolovila, nožnice in zadnjika. Razvoj profilaktičnih cepiv proti HPV druge generacije temelji na vključevanju večjega nabora genotipov HPV, nižanju njihove cene, večanju temperaturne obstojnosti cepiva ter enostavnejši aplikaciji (npr. transdermalna ali intranazalna aplikacija).



## Prve izkušnje s triažnim testom HPV v Sloveniji

Urška Ivanuš<sup>1</sup>, Mario Poljak<sup>2</sup>, Živa Pohar Marinšek<sup>1</sup>, Marjetka Uršič Vrščaj<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana

<sup>2</sup>Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

### Izhodišče

Triažni test HPV uporabljamo v obravnavi žensk z začetno patološkimi spremembami materničnega vratu z namenom pravočasne prepoznave žensk z večjim (HPV-pozitivne) in manjšim (HPV-negativne) tveganjem za razvoj raka materničnega vratu (RMV). Test pri posamezni ženski ugotavlja okužbo z onkogenim HPV. Če okužbe z onkogenim HPV pri ženski ni (negativen triažni test HPV), ima ta kljub začetno patološkim spremembam materničnega vratu zelo majhno tveganje za razvoj RMV. Klinično preizkušene teste za dokazovanje okužb z onkogenimi HPV uporabljamo v Sloveniji od leta 1998 (Poljak in sod, 1999).

Triažni test HPV je bil prvič vključen v Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami leta 2006 (Smernice 2006). Preiskava je bila za ženske samoplačniška in je ni bilo mogoče opraviti pri vseh izvajalcih državnega programa ZORA (DP ZORA). Konec leta 2009 sta Onkološki inštitut Ljubljana, nosilec DP ZORA in Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo (ZGO) na Zdravstveni svet Ministrstva za zdravje RS vložila vlogo za vključitev triažnega testa HPV v pravice iz zdravstvenega zavarovanja. Zdravstveni svet Ministrstva za zdravje RS je decembra 2009 ta predlog potrdil in kot nadgradnjo programa ZORA odobril uporabo testa Hybrid Capture 2 (hc2) za ugotavljanje okužbe s HPV pri točno določenih indikacijah. Test hc2 (HPV DNA Test, Qiagen, Hilden, Nemčija), trenutno edini ustreza priporočilom Evropskih smernic za presejanje za raka materničnega vratu in je eden izmed dveh testov HPV, ki imajo tudi dovoljenje FDA za uporabo v presejalnih programih. S 1. oktobrom 2010 je postal triažni test HPV (hc2) pravica iz zdravstvenega zavarovanja ženske.

### Indikacije

Indikacije za triažni test HPV so natančno določene. Opisane so v algoritmih Smernic 2006 in navedene na Napotnici za triažni test HPV: triažni test HPV se uporablja pri spremljanju žensk s

citološkimi izvidi brisa materničnega vratu (BMV) (1) atipične ploščate celice (APC) ali atipična ploščatocelična metaplazija (APM), ne glede na starost ženske, (2) blaga diskarioza (BD), le pri ženskah starih 35 let ali več in (3) po diagnozi CIN1. Vsi testi HPV v algoritmih Smernic 2006, tako prvi kot nadaljnji, so triažni. Marca 2011 sta RSK za ginekologijo in porodništvo in RSK za onkologijo potrdila posodobljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami, ki naj bi predvidoma v veljavo stopile še v letu 2011, hkrati s posodobljenim citološkim izvidom, usklajenim s klasifikacijo po Bethesda (Smernice 2011). Posodobljene smernice uvajajo spremembe tudi na področju triažnega testiranja na HPV. Skladno z novimi znanstvenimi dognanji in mednarodnimi izkušnjami so nekoliko spremenjeni algoritmi, poleg tega pa naj bi se triažni test HPV uporabljal tudi pri neopredeljenih atipičnih žleznih celicah v brisu materničnega vratu in po zdravljenju nekaterih predrakavih sprememb.

#### **Uvedba novih obrazcev**

Ob nadgradnji programa ZORA s triažnim testom HPV sta v veljavo stopila dva nova obrazca: Napotnica za triažni test HPV in Privolitev po pojasnilu. Napotnica vsebuje identifikacijske podatke o ženski in napotnem ginekologu ter indikacijo za testiranje. Z uvedbo Smernic 2011 in s tem nekaterih novih indikacij, bo pravočasno posodobljena tudi napotnica. Privolitev po pojasnilu pojasnjuje pomen triažnega testa HPV in zbiranja podatkov v Registru ZORA ter naproša žensko za podpis, s katerim dovoljuje zbiranje podatkov v Registru ZORA. Izkušnje laboratorijev in Registra ZORA kažejo, da je večina ginekologov nove obrazce začela uporabljati pravočasno in v skladu z navodili. Izjemno malo je napotnic s pripisom "brez privolitve", Register ZORA v tem primeru izvida ne zabeleži. Oznaka indikacij na obrazcih je v večini primerov ustrezna, redke izjeme smo v Registru ZORA zaznali le pri blagi diskariozi, nekateri testi pri ženskah s tem izvidom so v nasprotju z indikacijo opravljeni pri ženskah mlajših od 35 let. Izvajanje triažnega testiranja na HPV in uporaba obeh obrazcev sta opisana v Navodilih za izvajanje triažnega testiranja na HPV, ki so bila ob uvedbi triažnega testa HPV poslana vsem ginekologom po pošti, ves čas pa so tudi dostopna na domači strani DP ZORA. V letu 2011 je predvidena posodobitev Navodil za odvzem brisa materničnega vratu in izvajanje programa ZORA iz leta 2005, v katera bodo vključena tudi Navodila za izvajanje triažnega testiranja na HPV, ki po tem ne bodo več obstajala kot ločena entiteta.

### **Kakovost vzorca**

Posebno pozornost velja nameniti zagotavljanju kakovosti vzorca triažnega testa HPV in s tem zanesljivosti izvida preiskave. Krtačko kompleta za odvzem HPV (DNAPAP Cervical Sampler) je treba po odvzemu vzorca vedno in obvezno vstaviti v gojišče in v laboratorij poslati gojišče z vloženo krtačko. Če namreč krtačko v gojišče samo pomočimo in nato odpošljemo le gojišče brez krtačke, se lahko zgodi, da v gojišču ostane premalo celic in analiza v laboratoriju pokaže negativen rezultat, ki je lahko napačno negativen zaradi pomanjkanja ali celo odsotnosti celic v gojišču. Zato laboratorij v primeru, ko dobi gojišče brez vstavljenе krtačke, tega označi kot neuporabnega in vzorec z obrazložitvijo zavrne ter zaprosi za nov, ustrezen vzorec. Prav tako je izvid nezanesljiv in zato vzorec neuporaben, če je uporabljeno napačno transportno gojišče (npr. transportno gojišče z vatirano palčko HC Female Swab Specimen Collection Kit) ali kjer je transportno gojišče poškodovano (npr. zaradi slabo zatesnjenega pokrovčka del gojišča izteče).

### **Zbiranje podatkov v Registru ZORA**

Analize triažnih testov HPV opravljata v Sloveniji dva laboratorija: Laboratorij za molekularno mikrobiologijo in diagnostiko hepatitisov in aidsa na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani ter Oddelek za citopatologijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Oba laboratorija podatke o opravljenih triažnih testih HPV sproti posredujeata napotnim ginekologom, enkrat mesečno pa tudi v Register ZORA, in sicer v predpisanem formatu na elektronskem mediju, skladno z Metodološkimi navodili za informacijski sistem izvidov triažnih testov HPV. Osebje Registra ZORA, podobno kot pri citoloških izvidih brisov materničnega vratu, podatke uvozi v register, kjer se posamezni izvid avtomatično upari k posamezni ženski. Zaradi povezave Registra ZORA s Centralnim registrom prebivalstva, kjer je ključni identifikator EMŠO ženske, se avtomatično lahko uparijo le tisti izvidi, kjer je EMŠO na napotnici (in kasneje na e-datoteki laboratorija) pravilno izpisan. V nasprotnem primeru je treba izvid upariti ročno s pomočjo drugih identifikatorjev (ime in priimek ženske, datum rojstva, stalno bivališče), kar je časovno potratno in dopušča večjo možnost napak, še posebej, če so tudi drugi podatki na napotnici pomanjkljivo izpolnjeni. Na napotnici tudi ne sme manjkati označba indikacije za triažni test HPV. Če so podatki na napotnici pomanjkljivi, osebje laboratorija ali Registra ZORA pokliče v napotno ginekološko ambulanto in zaprosi za manjkajoče podatke.

### **Uporaba podatkov Registra ZORA**

Register ZORA omogoča (1) načrtovanje, organizacijo, vodenje, izvajanje in vrednotenje programa za obvladovanje bremena RMV v Sloveniji, (2) zagotavljanje ustreznega pretoka informacij tako med izvajalci programa (za zagotavljanje optimalne strokovne obravnave žensk) kot med registrom in izvajalci, (3) spremljanje in strokovni nadzor kakovosti storitev (delo izvajalcev programa) in postopkov (pot ženske po klinični poti ZORA), (4) klinične in epidemiološke študije ter stroškovne analize.

Podatki, ki se zbirajo v registru, bodo v nekaj letih omogočili spremljanje in vrednotenje nadgradnje programa ZORA s triažnim testom HPV, tako z epidemiološkega vidika (epidemiološki kazalniki) kot z vidika kakovosti procesov (procesni kazalniki):

1. Pričakujemo zmanjšanje incidence RMV zaradi boljše in hitrejše prepoznave in pravočasnega zdravljenja žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (HPV-pozitivne ženske z začetno patološkimi spremembami materničnega vratu). Analiza podatkov 151 žensk, ki so zbolele za invazivnim RMV v letu 2007, ki je bila opravljena leta 2009 ob predložitvi vloge na Zdravstveni svet RS, je pokazala, da je 30 (20 %) teh žensk imelo v Registru ZORA vsaj en ključni bris, ki bi po sodobnih smernicah narekoval triažni test HPV (APC, APM, BD). Povprečna starost teh žensk ob diagnozi je bila 45,4 let. Povprečno število kontrolnih brisov (po ključnem brisu in do datuma diagnoze) pri teh ženskah je bilo 3,1. Od ključnega brisa do datuma diagnoze je minilo povprečno 3,7 let. Od 151 žensk, ki so zbolele za invazivnim RMV v letu 2007, jih je bilo torej 20 % takih, ki so v obdobju pred boleznijo imele registriran patološki izvid brisa APC, AMP ali BD in so na kontrolne preglede hodile redno. Pri teh ženskah bi z uporabo triažnega testa HPV lahko pravočasno odkrili predrakave spremembe in s tem povečano tveganje za RMV. Z ustreznim zdravljenjem bi s tem preprečili razvoj invazivnega RMV.
2. Pričakujemo zmanjšanje nepotrebnih kontrolnih pregledov in odvzemov BMV in zmanjšanje prekomerne invazivne, histološke diagnostike in zdravljenja zaradi boljše in hitrejše prepoznave žensk, ki imajo manjše tveganje za razvoj RMV (HPV-negativne). Register ZORA omogoča sledenje skladnosti obravnave posamezne ženske s trenutno veljavnimi Smernicami.
3. Triažni test HPV bo služil tudi kot eden izmed kazalnikov kakovosti dela citoloških in histoloških laboratorijev (notranji in zunanji nadzor kakovosti). Register ZORA omogoča povezavo izvidov triažnega testa HPV z drugimi izvidi pri izbrani ženski, kar omogoča celostno spremljanje



kakovosti dela laboratorijev, njihovo medsebojno primerjavo in primerjavo z mednarodnimi standardi.

### **Analiza prvih rezultatov triažnega testiranja na HPV v Sloveniji in umestitev v mednarodni kontekst**

Tabela 1 prikazuje prve, preliminarne rezultate testiranja na HPV v Sloveniji. V prvih štirih mesecih po vključitvi triažnega testa HPV v program ZORA je bilo v Sloveniji opravljeno skupaj 2196 triažnih testov HPV, od tega je bilo pozitivnih 740 (34 %) testov, negativnih 1437 (65 %) testov, 19 (1 %) vzorcev pa je bilo neuporabnih. Največ triažnih testov je bilo opravljenih zaradi indikacije APC ali APM (1574 ali 72 %), najmanj pa zaradi indikacije CIN1 (256 ali 12 %).

Prvi rezultati triažnega testiranja na HPV so skladni s pričakovanji, navedenimi v vlogi za Zdravstveni svet. Pričakovanja so temeljila na dotedanjih slovenskih podatkih in podatkih Registra ZORA.

Izvidi triažnih testov HPV po indikacijah:

- Največji delež pozitivnih triažnih testov (52 %) je bil pri indikaciji BD (ženske stare 35 let in več). V mednarodnem kontekstu nas to pričakovano umešča med države z majhnim deležem pozitivnih triažnih testov HPV pri ženskah s citološko diagnozo blaga diskarioza (LSIL po Bethesda). V nedavni metaanalizi (Arbyn in sod, 2009), je povprečni delež HPV-pozitivnih žensk s sorodno citološko diagnozo 76 % (intervalni razpon 55 – 89 %; 95 % interval zaupanja: 71 – 81 %). V metaanalizo so bile vključene tudi ženske z BD, mlajše od 35 let (v nekaterih študijah tudi mlajše od 20 let). Ker je pri mlajših ženskah delež HPV-pozitivnih pričakovano večji, a so okužbe večinoma prehodne, lahko manjši delež pozitivnih triažnih testov HPV v Sloveniji pojasnimo med drugim tudi s tem, da v Sloveniji izvajamo triažno testiranje na HPV v obravnavi žensk z BD starih 35 let ali več, in to šest mesecev po postavljeni diagnozi. Prvi slovenski rezultati triažnega testiranja na HPV zaenkrat potrjujejo smiselno postavljeno starostno mejo za uvedbo triažnega testa v obravnavo žensk z BD.
- Delež pozitivnih testov pri indikaciji APC ali APM pričakovano znaša 30 %. V primerjavi z mednarodnimi podatki (Arbyn in sod, 2009), kjer delež pozitivnih testov HPV (metoda hc2) pri sorodnih presejalnih diagnozah (ASC-US po Bethesda) znaša povprečno 43 % (intervalni razpon 23 – 74 % ; 95 % interval zaupanja: 40 – 46 %), nas to uvršča med države z nizkim deležem pozitivnih triažnih testov HPV pri začetno patoloških citoloških spremembah APC in APM. Nizek delež je glede na pretekle slovenske rezultate pričakovan, vendar kljub temu nekoliko presenetljiv, še posebej ker v Sloveniji triažni test HPV uporabljamo tudi pri

obravnavi mladih žensk (starih 20 let in več) z začetno patološkimi citološkimi spremembami, zaradi česar bi bilo pričakovati prej večji ali vsaj tujini primerljiv delež HPV-pozitivnih. Po drugi strani bi majhen delež pozitivnih lahko obrazložili s časovnim zamikom, triažni test HPV opravimo namreč šest mesecev po diagnozi, kar lahko zmanjša delež pozitivnih rezultatov še posebej pri mladih, kjer je okužba največkrat prehodna. Študije v metaanalizi se med seboj razlikujejo namreč po tem, kdaj je bil opravljen triažni test HPV, pri nekaterih kar takoj ob diagnozi.

- Delež pozitivnih triažnih testov HPV pri indikaciji CIN1 znaša 32 %. Rezultati metaanalize (Cuzick in sod, 2006) kažejo, da je ob postavitvi diagnoze CIN1 HPV-pozitivnih povprečno 81 % žensk. Pri večini žensk okužba izzveni sama po sebi, zato s časom, brez zdravljenja izzveni tudi velik delež CIN1. Po enem letu (ko se po obstoječih smernicah v Sloveniji izvaja prvo triažno testiranje na HPV) se zaradi izzvenenja okužbe s HPV pričakuje negativen rezultat triažnega testa v 70 %, po dveh letih pa že v 90 %.

**Tabela 1:** Izvidi in število triažnih testov HPV po indikacijah, november 2010 – februar 2011

(Vir: Register ZORA)

Indikacija	HPV +		HPV -		Neuporaben vzorec		skupaj	
	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%
APC/APM	469	29,8	1095	69,6	10	0,6	<b>1574</b>	<b>100,0</b>
BD≥35 let	160	52,3	143	46,7	3	1,0	<b>306</b>	<b>100,0</b>
CIN1	83	32,4	167	65,2	6	2,3	<b>256</b>	<b>100,0</b>
Ni podatka	28	46,7	32	53,3	0	0,0	<b>60</b>	<b>100,0</b>
<b>skupaj</b>	<b>740</b>	<b>33,7</b>	<b>1437</b>	<b>65,4</b>	<b>19</b>	<b>0,9</b>	<b>2196</b>	<b>100,0</b>

Pri interpretaciji teh rezultatov je treba poudariti, da gre za enkratni vzorec, zato se rezultati lahko še spremenijo. Prikazani so le rezultati po indikacijah, navedenih na napotnicah, zato so v analizi zajeti vsi triažni testi HPV ne glede na to, ali gre za prvi triažni test po diagnozi (pričakujemo večji delež HPV-pozitivnih) ali za nadaljnji (zaradi naravnega očiščenja virusa pričakujemo pri nadaljnjih triažnih testih čedalje manjši delež HPV-pozitivnih). K specifični slovenski rezultati prispeva zagotovo tudi starostna struktura žensk, vključenih v presejalni program ZORA, in starostne omejitve za triažno testiranje na HPV, določene v Smernicah. Ne nazadnje so in bodo rezultati tudi odsev kakovosti slovenske citologije in histologije. Povezava citoloških in histoloških izvidov z izvidi triažnih testov HPV bo v prihodnosti laboratorijem in Registru ZORA omogočala spremljanje in nadzor

kakovosti dela posameznih laboratorijev, bolj očitne bodo postale morebitne razlike med laboratoriji, tudi v prihodnje pa bo zanimiva primerjava slovenskih podatkov s tujimi.

### **Uporaba triažnega testa HPV s strani ginekologov**

Analiza opravljenih triažnih testov HPV po ginekologih je pokazala, da ginekologi mesečno odvzamejo zelo različno število vzorcev za triažne teste HPV. Ginekologi, ki v obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu vključujejo triažni test HPV, mesečno odvzamejo v povprečju okoli pet vzorcev za triažni test HPV. Nekateri odvzamejo le enega, nekateri tudi več deset vzorcev mesečno. Različno število triažnih testov HPV po ginekologih je zaradi nedavne uvedbe testa v presejalni program pričakovana, saj so nekateri ginekologi triažni test HPV uporabljali že prej (samoplačniško), drugi pa se z njim dodobra šele spoznavajo. Prav tako je razlika v uporabi testa posledica razlik v deležu patoloških citoloških izvidov BMV med ginekologi. Letne analize opravljenega dela in rezultatov po ginekologih in laboratorijih kažejo, da tako med ginekologi kot laboratoriji obstajajo razlike v deležu posameznih citoloških izvidov. Glede na različne populacije žensk, ki jih obravnavajo ginekologi na različnih ravneh zdravstvenega varstva, to ni presenetljivo. Pomemben dejavnik pri tem pa so tudi razlike v ocenjevanju BMV v laboratorijih, ki se med seboj razlikujejo tudi v deležu normalnih, reaktivnih in patoloških sprememb pri presejalnih brisih.

Še vedno obstajajo ginekologi, ki v Registru ZORA nimajo zabeleženega nobenega izvida triažnega testa HPV. Vzrokov za to je lahko več, eden izmed njih tudi ta, da ti ginekologi triažnih testov HPV ne vključujejo v obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu in s tem ne izkoriščajo povsem jasnih in znanstveno dokazanih prednosti, ki jo v obravnavo takih žensk prinaša triažni test HPV.

#### *Viri (po abecednem vrstnem redu):*

1. Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskeva E, Dillner J. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results. A meta-analysis of the HPV test positivity rate. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 648-59.
2. Cuzick J, Clavel C, Petry HU, Meijer C, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasieni P, Iftner T. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int. J. Cancer* 2006; 119: 1095–1101.

3. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. 2008. European Communities. Belgium.
4. Poljak M, Brenčič A, Seme K, Vince A, Marin IJ. Comparative evaluation of first- and second-generation Digene Hybrid Capture assays for detection of human papillomaviruses associated with high or intermediate risk for cervical cancer. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 796-797.
5. Register ZORA in Register raka RS, Onkološki inštitut Ljubljana. Objavljeni in neobjavljeni podatki.
6. Uršič Vrščaj M s sod. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo. Ljubljana, 2006 in 2011.
7. Uršič Vrščaj M, Primic Žakelj M, Ivanuš U. Vloga na Zdravstveni svet Ministrstva za zdravje RS za uvrstitev triažnega testa HPV med pravice iz obveznega zdravstvenega zavarovanja, december 2009. Neobjavljeno.



## **Praktične izkušnje HPV testiranja v ambulanti za ginekologijo in porodništvo**

Milena Igličar

Zdravstveni dom Škofja Loka

### **Uvod**

Po navodilu Ministrstva za zdravje in Državnega programa ZORA smo ginekologi v oktobru 2010 začeli izvajati triažne teste za okužbo z onkogenimi HPV. V eni ginekološki ambulanti v Škofji Loki imamo registriranih 5689 pacientk, njihova povprečna starost je okoli 45 let. V letu 2009 je bilo odvzetih 2398 brisov materničnega vratu (BMV), od tega je bilo 646 (26.9 %) brisov patoloških. Med njimi je bilo največ brisov z atipičnimi ploščatimi celicami ( 20.1 % vseh BMV).

Kriteriji za odvzem HPV brisa po navodilih DP ZORA so:

- Atipične ploščate celice (APC - C1) ali atipična ploščatocelična metaplazija (APM-C10)
- Blaga diskarioza (BD-C3) pri ženskah starih 35 let in več
- CIN 1

### **Rezultati**

V času od 20. 10. 2010 do 20. 2. 2011 sem odvzela 199 triažnih HPV brisov. Test je bil v 17 primerih (8.5 %) pozitiven. Povprečna starost pacientk s pozitivnim izvidom je bila 29.8 let, z negativnim izvidom pa 37.2 let. Med 182 HPV negativnimi je bil razlog za odvzem HPV brisa v 160 primerih APC, v 20 primerih BD in v 2 primerih CIN1. Med 17 HPV pozitivnimi brisi je bil razlog za odvzem v 5 primerih prvič zabeležen izvid APC, v 9 primerih ponavljajoč APC ali pred tem zabeležena druga patologija, v 1 primeru BD in v dveh primerih CIN 1. Pri odločitvi za odvzem in pri beleženju razloga sem vedno upoštevala zadnji izvid brisa oz. histologije pri CIN 1.

Za primerjavo sem vzela ambulanto dr. Urha in dr. Jemčeve in njune triažne HPV teste v istem časovnem obdobju. Dr. Urh prav tako dela v Škofji Loki in BMV pošilja v isti citološki laboratorij. Povprečna starost njegovih pacientk je okoli 35 let. HPV brisa ni jemal pacientkam, pri katerih je bil prvič zabeležen bris z APC ali APM. Od 81 odvzetih HPV brisov je bilo 17 (21 %) pozitivnih.

Dr. Jemčeva dela v ZD Kamnik, povprečna starost vseh pacientk v njeni ambulanti je okoli 46 let. BMV pošilja v drug citološki laboratorij. Leta 2009 je imela med svojimi brisi 11 % patoloških. Od 51 odvzetih HPV brisov je bilo 14 (27.4 %) pozitivnih.

### Zaključki

Delež pozitivnih HPV brisov v posameznih ambulantah je precej različen. Odvisen je od starostne strukture pacientk, kriterija za odvzem HPV brisa in predvsem od deleža patoloških BMV (Tabela 1). V ambulantah z visokim deležem patoloških brisov se bo število kontrolnih BMV predvsem pri APC in APM zmanjšalo, saj bomo pri negativnem HPV kontrolni bris odvzeli čez 12 namesto čez 6 mesecev. Pri BD in hkrati pozitivnem HPV brisu pa se bomo prej odločili za biopsijo. Razmisliti bo treba o smiselnosti odvzema HPV brisa pri mladih pacientkah, pri katerih so v brisu prvič najdene APC.

**Tabela 1:** Delež normalnih, reaktivnih in patoloških sprememb BMV, primerjava izvidov M. Igličar s slovenskim povprečjem, leto 2009 (*Vir: Register ZORA*)

Izvid BMV	M. Igličar (%)	Slovenija (%)
Bris normalen	70,6	85
Reaktivne spremembe	2,3	6,1
Patološke spremembe	26,9	8,7
Bris neuporaben	0,3	0,2
<b>Skupaj</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>



## **Konzilij za predrakave spremembe materničnega vratu v ljubljanski regiji**

Margareta Strojan Fležar

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Organizirani presejalni programi za odkrivanje predrakavih sprememb na materničnem vratu naj po Evropskih smernicah za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu zajemajo celostno obravnavo bolnic, pri katerih s presejanjem odkrijemo patološke spremembe. Obravnava vključuje tako ne le vse nadaljnje diagnostične postopke, ampak tudi zdravljenje in kasnejše sledenje. V večini primerov lahko obravnava bolnic sledi diagnostičnim algoritmom, ki jih predpisujejo evropske in predvsem nacionalne smernice. Dodaten posvet pa je potreben, kadar na določeni stopnji obravnave ugotovimo, da se izvid presejalne preiskave (citološki izvid) ne ujema s koloposkopskim izvidom, oziroma na drugi strani s histopatološkim izvidom bioptičnega vzorca. Od septembra 2010 lahko med možnostmi, kjer se izvidi ne ujemajo, uvrstimo tudi izvide triážnega testa HPV. Za pojasnjevanje in razreševanje razlik med izvidi in nasvet o nadaljnji obravnavi takih bolnic je v pomoč posvet v multidisciplinarnem timu – konziliju za predrakave spremembe.

V ljubljanski regiji uvajamo konzilij za obravnavo bolnic s predrakavimi spremembami z letom 2011. Stalni člani konzilija so ginekolog-kolposkopist-terapevt kot vodja konzilija, drugi ginekologi ter citopatologi in histopatologi Ginekološke klinike, Onkološkega inštituta Ljubljana in Inštituta za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Na konziliju lahko sodelujejo vsi izvajalci (ginekologi, citopatologi, histopatologi, presejalci) v presejalnem programu ZORA v ljubljanski regiji, ki izrazijo željo po sodelovanju.

Primere za obravnavo na konziliju za predrakave spremembe materničnega vratu lahko posreduje vsak zdravnik (ginekolog, citopatolog, histopatolog), ki meni, da bi tak način obravnave pripomogel k lažji odločitvi o nadaljnjih diagnostičnih ali terapevtskih postopkih. Obravnava na konziliju je lahko tudi možnost za pridobitev dodatnega mnenja glede ustreznosti postopkov. Zdravniki lahko napotijo

primer na konzilij najmanj 2 tedna pred sestankom. Konzilij poteka 1-krat mesečno, vsak prvi torek v mesecu ob 12h v seminarju oddelka za citologijo na Ginekološki kliniki v Ljubljani.

Glede na problem in zahtevnost primera lahko citopatologi različnih ustanov že pred konziliarno obravnavo ponovno pregledajo brise materničnega vratu, histopatologi pa ponovno pregledajo bioptične vzorce. Na skupnem sestanku se pogovorimo o primeru in primerjamo izvide morfoloških preiskav s kolposkopskimi izvidi in izvidi HPV testiranja. Po skupni razpravi vodja povzame ugotovitve in zabeleži mnenje o priporočilu za nadaljnjo obravnavo za določeno bolnico. Mnenje konzilija tudi v pisni obliki posredujemo zdravniku, ki je predlagal obravnavo.

Namen konziliarne obravnave bolnic s predrakavimi spremembami je povezati strokovnjake različnih strok, ki delujejo na različnih ravneh obravnave, in zagotoviti celostno in kakovostno obravnavo tudi v zapletenih primerih, ki potrebujejo dodaten strokovni posvet. Upamo, da bo multidisciplinarna obravnava bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu kmalu postala vsakdanja dobra strokovna praksa v vseh slovenskih regijah.





## **Konzilij za predrakave spremembe materničnega vratu v celjski regiji**

Alenka Repše Fokter

Oddelek za patologijo in citologijo, Splošna bolnišnica Celje

Glede na priporočila Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju raka materničnega vratu smo v Splošni bolnišnici Celje ( SB Celje) spomladi 2009 uvedli redne mesečne sestanke, ki smo jih poimenovali Klinično patološke konference. Na sestankih obravnavamo primere, kjer gre za neskladja med citološkim, histološkim in/ali kolposkopskim izvidom in potekajo običajno vsak prvi torek v mesecu v prostorih Oddelka za patologijo in citologijo SB Celje. Primer za obravnavo lahko predlaga vsak, ki deluje na področju odkrivanja predrakavih sprememb na materničnem vratu, v praksi pa je to najpogosteje osebni izbrani ginekolog v dogovoru s citopatologinjo in/ali patologi Oddelka za patologijo in citologijo SB Celje.

Na sestankih obravnavamo tudi druge zapletene primere, pri katerih je potreben multidisciplinarni pristop in konsenz o najprimernejšem načinu nadaljnjega zdravljenja. Kadar je potrebno, ponovno pregledamo citološke in histološke preparate, v posameznih primerih pa se posvetujemo tudi s kolegi iz drugih laboratorijev. Občasno analiziramo nove primere raka materničnega vratu, posredujemo koristne strokovne informacije, pogovarjamo pa se tudi o vseh drugih temah, ki zanimajo prisotne udeležence sestanka. Srečan se udeležujejo ambulantni ginekologi, ki pri svojem delu sodelujejo s SB Celje, vedno so prisotni predstavniki ginekologov Oddelka za ginekologijo in porodništvo SB Celje, citopatologinja in najmanj en patolog/patologinja Oddelka za patologijo in citologijo SB Celje. Zapiske vsakega sestanka in konziliarne izvide trajno hranimo na Oddelku za patologijo in citologijo SB Celje.

Doslej smo na naših sestankih obravnavali že več kot 50 primerov in prepričani smo, da je multidisciplinarni pristop pripomogel k izbiri najustreznejših postopkov nadaljnjega ukrepanja pri naših pacientkah, kar je tudi osnovni namen srečanj. Kljub organiziranemu pristopu k reševanju zapletenih primerov, ki ga uvajamo s konziliji za predrakave spremembe materničnega vratu, pa ne smemo opustiti neformalnega posveta med ginekologi, citologi in patologi, saj se bomo tudi v prihodnje srečevali s situacijami, pri katerih lahko problem rešimo tudi samo s telefonskim pogovorom. ■

## **Mikroinvazivni ploščatocelični karcinom materničnega vratu: dileme in novosti v histopatološki diagnostiki**

Helena Gutnik, Margareta Strojan Fležar

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Rak materničnega vratu (RMV) je maligno obolenje, ki je posledica okužbe z nekaterimi onkogenimi genotipi humanih papilomskih virusov (HPV) in nastane po predhodnem večletnem obdobju predrakavih sprememb v sluznici materničnega vratu, imenovanih cervikalna intraepitelijska neoplazija (CIN). Med histološkimi vrstami RMV prevladuje ploščatocelični karcinom materničnega vratu (PCMV), njegova najzgodnejša oblika je mikroinvazivni ploščatocelični karcinom (MIPC), ki je diagnostično zahtevna histopatološka kategorija. Opisani so številni histopatološki kriteriji za svetlobnomikroskopsko oceno, ki morajo biti za postavitev diagnoze MIPC jasno izraženi. Diagnostično posebno zahtevna je najzgodnejša oblika MIPC, začetna stromalna invazija, ki je pogosto ne moremo zanesljivo ločiti od sprememb pri CIN. Obstajajo pa tudi druge morfološke spremembe, ki lahko posnemajo invazijo in zahtevajo precej izkušenj pri ocenjevanju (mesto predhodne biopsije, vnetne spremembe, termične poškodbe tkiva...).

Perzistentna infekcija z enim od onkogenih HPV je nujen, ne pa tudi edini pogoj za napredovanje CIN v PCMV. Pomembno vlogo najverjetneje igra tudi lokalni imunski odziv na virusno okužbo. Zato intenzivno preizkušajo različne biološke označevalce, ki bi lahko, ob potrjeni okužbi z onkogenim HPV, dovolj zanesljivo napovedali stopnjo tveganja za napredovanje v lezijo višje stopnje. Večina bioloških označevalcev je povezanih z regulacijo celičnega ciklusa (p16, p53, pRb, MCM-2, topoizomeraza II- $\alpha$ ), nekateri s stopnjo proliferacije celic (Ki-67) ali z inhibicijo celične rasti (protein maspin). Določanje večine naštetih bioloških označevalcev ima napovedno vrednost zlasti za verjetnost napredovanja CIN nižje stopnje (CIN1) v CIN višje stopnje (CIN2 in 3). Najbolj obetavna biološka označevalca za napoved verjetnosti prehoda CIN višje stopnje v MIPC pa sta, po ugotovitvah dosedanjih študij, p53 in pRb.

**Ključne besede:** mikroinvazivni ploščatocelični karcinom materničnega vratu, cervikalna intraepitelijska neoplazija, celični ciklus, biološki označevalci

*Viri:*

1. Kurman RJ, TeLinde RW. Blausteins Pathology of the Female Genital Tract. In:Wright TC, Ferenczy A, Kurman RJ. Carcinoma and Other Tumors of the Cervix. 5th ed. New York: Springer Verlag; 2002. p. 326-331.
2. Crum CP, Lee KR. Diagnostic and Obstetric Pathology. In: Crum CP, Rose PG. Cervical squamous neoplasia. 1st ed. Elsevier Inc.; 2006. p.320-334.
3. Tavassoli FA, Devilee P. Tumors of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press; 2003.
4. Sedlis A, Sall S, Tsukada Y, et al. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. A clinical pathologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133:6-74.
5. Ebeling K, Bilek K, Johannsmeyer D, et al. Microinvasive stage IA cancer of the uterine cervix-results of the multicenter based clinic analysis. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1989; 49:776-781.
6. Primic Žakelj M, Pogačnik A, Uršič Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2006 in 2007. *Ljubljana: Onkološki inštitut, 2008.*
7. Primic Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Uršič Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. *Ljubljana: Onkološki inštitut 2009.*
8. Arbin M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Annals of Oncology* 2007;18:1718-1715.
9. Duenas Gonzales A, Lizano M, Candelaria M et al. Epigenetics of cervical cancer. An overview and therapeutic perspectives. *Molecular cancer* 2005, 4:38.
10. Baak JPA, Kruse A-J, Robboy SJ et al. Dynamic behavioural interpretation of cervical intraepithelial neoplasia with molecular biomarkers. *J Clin Pathol* 2006;59:1017-1028.
11. Xu C, Quddus MR, Sung CJ et al. Maspin expression in CIN 3, microinvasive squamous cell carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Modern Pathology* 2005;18:1102-1106.
12. Conesa Zamora P, Domenech Peris A, Orantes Casado FJ et al. Effect of Human Papillomavirus on Cell Cycle- Related Proteins p16, Ki-67, Cyclin D1, p53 and ProExC in Precursor Lesions of Cervical Carcinoma. A Tissue Microarray study. *Am J Clin Pathol* 2009;132:378-390.
13. Conesa Zamora P, Domenech Peris A, Ortiz Reina S et al. Immunohistochemical evaluation of ProExC in human papillomavirus- induced lesions of the cervix. *J Clin Pathol* 2009;62:159-162.



## **Prikaz zanimivih primerov iz prakse**

*Koordinator: Alenka Repše Fokter*

### **1. Atipične žlezne celice**

*Inštitut za patologijo, MF Ljubljana*

*Tadeja Štrumbelj, Andrej Možina, Helena Gutnik, Andreja Legen, Margareta Strojjan Fležar*

### **2. Prekancerozne spremembe v pomenopavzi**

*UKC Maribor in ZD Lenart*

*Tatjana Kodrič, Simona Hutter Čelik, Rajko Kavalarič*

### **3. Adenokarcinom materničnega vratu**

*SB Celje in ZD Celje*

*Alenka Repše Fokter, Simona Šramek Zatler, Tatjana Benčič Torbica, Olivera Milanović, Metka Zorko*

### **4. Nediferenciran karcinom materničnega vratu**

*SB Novo mesto*

*Alenka Repše Fokter, Andreja Rebolj, Brigita Medle, Nada But Cigler, Aljoša Preskar*

### **5. Mezonefrični adenokarcinom in nevroendokrini karcinom materničnega vratu**

*SB Izola*

*Urška Ferletič, Sabrina Zajec, Jadranka Vrh Jermančič, Vivijana Snoj*

### **6. Diagnostične dileme pri patoloških brisih in Precenjena kolposkopska slika v nosečnosti**

*Ginekološka klinika, UKC Ljubljana*

*Marja Lenart, Jasna Šinkovec, Andrej Možina, Branko Cvjetičanin, Gorazd Kavšek*

### **7. Citološke spremembe pri cervicitisu**


*Onkološki inštitut Ljubljana*

*Živa Pohar Marinšek, Jasna Šinkovec, Leon Meglič, Tanja Planinšek*



# Izročki predavanj





## DP ZORA v obdobju 2005 do 2010

Maja Primic Žakelj in Urška Ivanuš s sodelavkami  
Programa in registra ZORA

Drugi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo  
Brdo, april 2010

---

---

---


---

---

---

---

---



### Register in program ZORA

- \* Upravljanje s podatki: informacijski sistem z osnovno bazo podatkov
- Od 1. 1997 do 31. 12. 2010: **2.854.502 izvidov BMV, 250.939 v letu 2009.**
- \* Statistična obdelava podatkov in poročanje
- \* Logistična podpora programu
- \* Druge dejavnosti

Drugi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo  
Brdo, april 2011

---

---

---

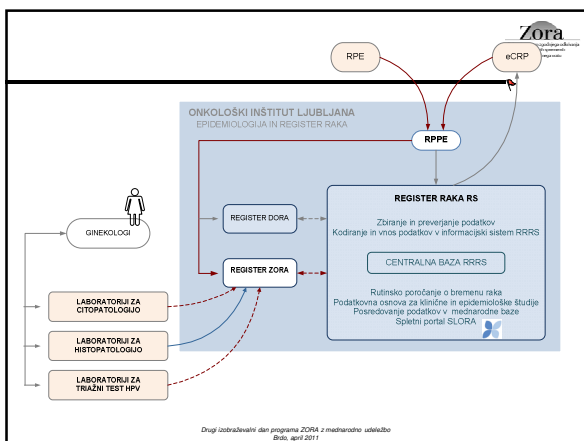
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

## 2. izobraževalni dan programa ZORA, april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Število vabil, poslanih iz registra ZORA v obdobju 2007-2009 id odgovori nanje

	Št.	%
<b>Število vabil, poslanih iz Registra ZORA</b>	170.008	100,0
<b>Odgovori</b>		
- pregleda se bom udeležila	20.154	11,9
- sem že bila pregledana	7.283	4,3
- nimam maternice	7.654	4,5
- povabite me kasneje	1.343	0,8
- ne želim sodelovati v DP ZORA	530	0,3
- drugo	958	0,6
- ni odgovora	132.086	77,7
<b>Odzivnost</b>		
- število ustreznih žensk	154.541	90,9
- število žensk z BMV po vabilu	73.565	
% ustreznih žensk z BMV po vabilu		47,6

Drugi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo  
Bilje, april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Pregledanost: odstotni delež žensk z najmanj enim BMV v dveh triletnih obdobjih

Starostna skupina	2003-2006 (%)	2007-2010 (%)
20-24	89,4	91,0
25-29	85,9	78,4
30-34	79,9	77,8
35-39	71,9	71,8
40-44	73,7	74,7
45-49	72,6	71,8
50-54	65,5	62,4
55-59	54,7	52,4
60-64	62,1	61,6
Skupaj	70,1	70,8

Drugi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo  
Bilje, april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

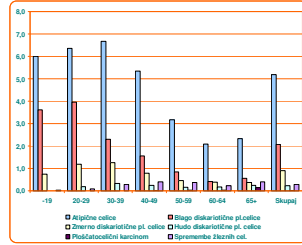




### Vrsta patoloških sprememb v BMV, pregledanih leta 2009



Patološke spremembe	Št.	%
<b>Ni patoloških sprememb</b>	<b>228.618</b>	<b>90,3</b>
Atipične ploščate celice	12.002	4,8
Atipična pl. celična metaplazija	1.013	0,4
Blago diskariotične pl. celice	5.210	2,1
Zmerno diskariotične pl. celice	2.241	0,9
Hudo diskariotične pl. celice	575	0,2
Ploščatocelični karcinom	61	0,0
Atipične žlezne celice	603	0,2
Huda atipija žleznih celic	68	0,0
Adenokarcinom	25	0,0
Sumljive celice, neopredeljene	10	0,0
Druge maligne celice	5	0,0
Ni podatka	2.510	1,0
<b>Skupaj</b>	<b>250.939</b>	<b>100,0</b>



Drugi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo  
Bela, april 2011

### Rezultati poizvedb o manjkajočih izvidih kontrolnih BMV

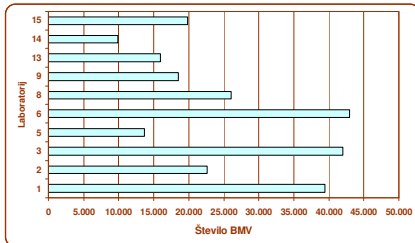


	BMV 2006	BMV 2007	BMV 2008	BMV 2009
Poslane poizvedbe	2.291	2.471	3.723	4.278
Vrnjeni odgovori	<b>1.058</b>	<b>1.359</b>	<b>2.711</b>	<b>3.023</b>
% vrnjenih	<b>46,2</b>	<b>55,0</b>	<b>72,8</b>	<b>70,7</b>

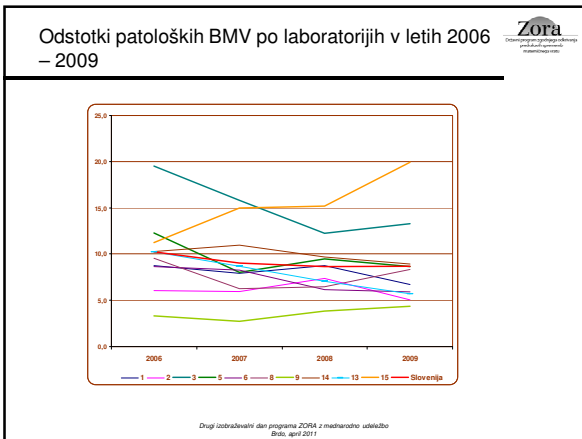
Vrsta odgovora	1.058	1.359	2.711	3.023
	%	%	%	%
Kontrolni BMV pregledan	40,4	42,8	43,5	37,6
Opravljena histopatološka preiskava	9,0	15,7	13,3	10,4
Vabljen po prejemu seznama	10,1	14,0	25,7	31,9
Ze vabljen, se še ni odzvala	15,7	13,3	3,9	5,5
Napotena na histopatološko preiskavo	5,2	4,6	4,8	4,8
Zamenjala ginekologa	4,3	4,5	3,7	4,1
Nima matrice	12,0	2,6	2,5	2,3
Drugo	2,5	2,4	2,4	2,8
Neznan naslov, odsejena	0,9	0,0	0,4	0,6

Drugi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo  
Bela, april 2011

### Število BMV po laboratorijih v letu 2009



Drugi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo  
Bela, april 2011




---

---

---

---

---

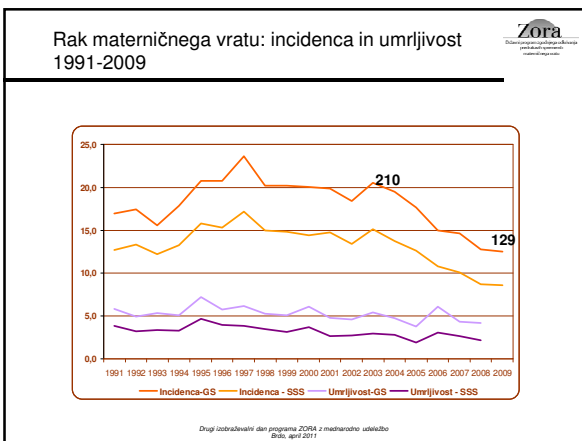
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

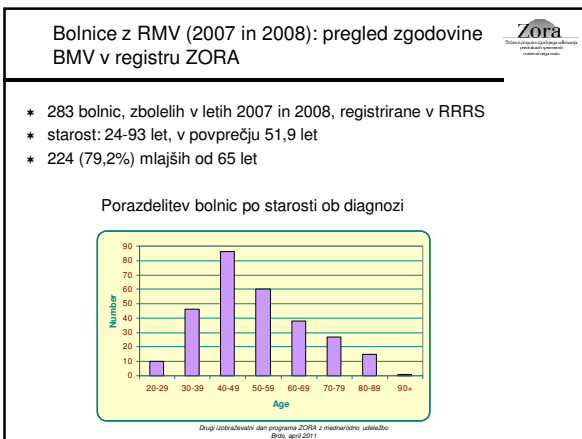
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

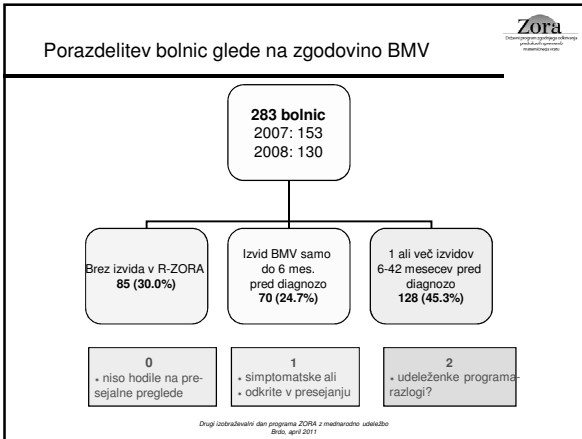
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

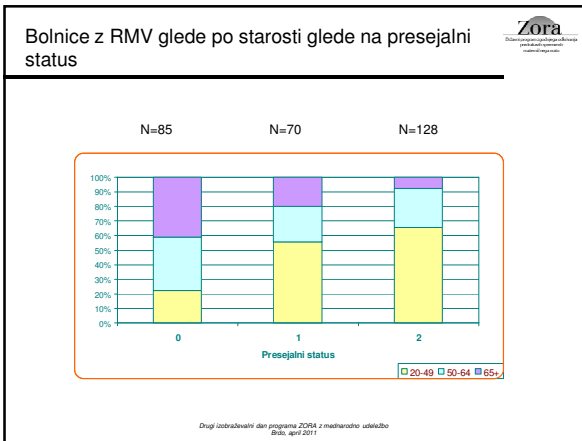
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

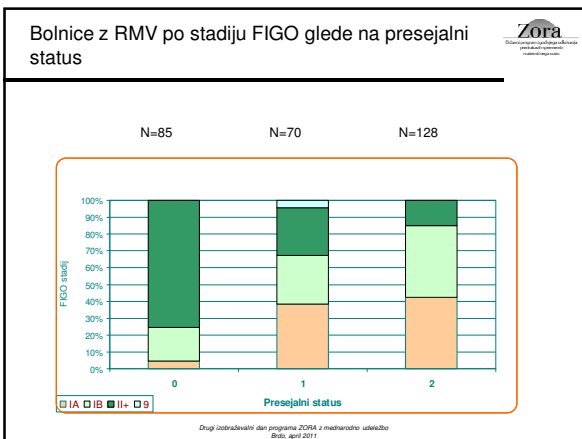
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

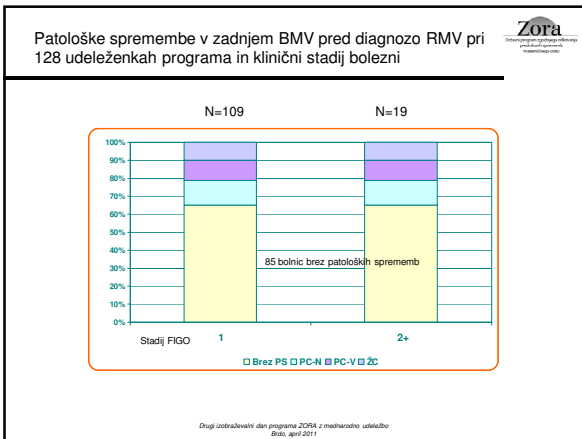
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

- Izzivi v letu 2011**
- \* Uvedba nove napotnice s citološkim izvidom po Bethesda 2002 s prenovljenimi navodili za laboratorije
  - \* Uvedba prenovljenih smernic
  - \* Dopolnitev napotnice za triažni test HPV
  - \* Prenova zgibanke za ženske
  - \* Izdaja poročila programa
- Drugi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo  
Bila, april 2011

---

---

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdelovalni program za  
publični sektor  
in javne organizacije

**CITOLOŠKI IZVID IN PRIPOROČILA PO  
NOVI KLASIFIKACIJI PO BETHESDI**

**Ana Pogačnik**

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdelovalni program za  
publični sektor  
in javne organizacije

**Splošna navodila**

---

V splošnih navodilih ni sprememb

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdelovalni program za  
publični sektor  
in javne organizacije

**Obdelava BMV v laboratoriju**

---

Sprejem BMV  
 Barvanje  
 Pokrivanje  
 Shranjevanje preparatov in izvidov

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdobje programov za izobraževanje  
in usposabljanje  
medicinskih strokovnjakov

### Ocenjevanje BMV

---

Kakovost brisa ocenimo kot:

- a. uporaben
- b. neuporaben

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdobje programov za izobraževanje  
in usposabljanje  
medicinskih strokovnjakov

### Bris uporaben

---

Razmaz je tanek, celice se ne prekrivajo, celice imajo ohranjeno morfologijo

8000 celic

75% BMV preglednega.

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdobje programov za izobraževanje  
in usposabljanje  
medicinskih strokovnjakov

### Bodite pozorni na

---

majhno število celic

slabo fiksiran bris

nepregleden zaradi vnetja

nepregleden zaradi krvi

ni endocervikalnih/metaplastičnih celic

čezmerna citoliza

drugo

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Obdobje programov za izobraževanje  
medicinskih strokovnjakov  
v ginekologiji

### Bris uporaben

---

- Čeprav v brisu ni elementov transformacijske cone, BMV uporaben, vendar označimo na napotnici,
- Na napotnici navedemo tudi druge značilnosti kakovosti BMV (n.pr.: epiteljske celice so delno prekrite s krvjo, vnetnicami, delno slabše fiksirane)
- Pri atrofičnih BMV lahko BMV označimo kot uporaben tudi pri manjšem številu celic kot to zahtevamo pri ženska z normalnim hormonskim statusom

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Obdobje programov za izobraževanje  
medicinskih strokovnjakov  
v ginekologiji

### Ocenjevanje sprememb

---

- NEGATIVEN BRIS
- PATOLOŠKI BRIS

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Obdobje programov za izobraževanje  
medicinskih strokovnjakov  
v ginekologiji

### Ocenjevanje sprememb

---

NEGATIVEN BRIS

- Normalen bris:
  - normalne ploščate celice
  - normalne metaplastične
  - normalne žlezne celice (endocervikalne, endometrijske
  - atrofija
- Neneoplastične spremembe

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---


---

---

---

---



  
Obdobje proučevanja: 2008-2010  
projektni partnerji: Inštitut za onkologijo, Ljubljana

---

### Ocenjevanje sprememb

---

**NEGATIVEN BRIS**

- Neneoplastične spremembe:
  - vnetje
  - regeneracija
  - hiper/parakeratoza
  - mehanski vpliv materničnega vložka (IUD)
  - žlezne celice po histerektomiji
  - vpliv terapije
  - prisotnost endometrijskih celic po 40. letu
  - tubarna metaplazija
  - folikularni cervicitis
  - drugo

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdobje proučevanja: 2008-2010  
projektni partnerji: Inštitut za onkologijo, Ljubljana

---

### Ocenjevanje sprememb

---

**BRIS PATOLOŠKI: patološke spremembe**

- Ploščate celice
- Žlezne celice
- Druge celice

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdobje proučevanja: 2008-2010  
projektni partnerji: Inštitut za onkologijo, Ljubljana

---

### Ocenjevanje sprememb

---

**BRIS PATOLOŠKI**

- Ploščate celice
  - atipične ploščate celice, neopredeljene
  - atipične ploščate celice, ne moremo izključiti PIL visoke stopnje
  - ploščatocelična intraepitelijska lezija (PIL) nizke stopnje (blago-diskariotične ploščate celice)
  - ploščatocelična intraepitelijska lezija (PIL) visoke stopnje (zmerno in hudo-diskariotične ploščate celice)
  - ploščatocelični karcinom

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

  
Obdobje programov za preprečevanje  
in zgodnje odkritje  
raka pri ženskah

---

### Ocenjevanje sprememb

---

**BRIS PATOLOŠKI**

- **Žlezne celice**
  - atipične žlezne celice, neopredeljene
  - atipične žlezne celice, verjetno neoplastične
  - endocervikalni karcinom in situ
  - adenokarcinom

Poreklo žleznih celic:

- endocervikalne
- endometrijske
- metastatske
- neopredeljene

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdobje programov za preprečevanje  
in zgodnje odkritje  
raka pri ženskah

---

### Ocenjevanje sprememb

---

**BRIS PATOLOŠKI**

- **Druge celice**
  - sumljive celice, neopredeljene
  - druge maligne celice

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdobje programov za preprečevanje  
in zgodnje odkritje  
raka pri ženskah

---

### Priporočila

---

- Kontrola oziroma postopek kot je zapisano v smernicah za ginekologe
- Izjemoma predlog citopatologa:
  - bris ponoviti najkasneje v roku 3 mesecev (bris neuporaben)
  - bris ponoviti po zdravljenju
  - bris ponoviti po estrogenskem testu
  - drugo

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Območje zdravstvenih ustanov  
vzhodnega slovenskega  
posredstva

### Kratice ploščatoceličnih lezij

---

- atipične ploščate celice, neopredeljene APC-N
- atipične ploščate celice, ne moremo izključiti PIL visoke stopnje APC-VS
- ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (blago-diskariotične ploščate celice) PIL - NS
- ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (zmerno in hudo-diskariotične ploščate celice) PIL -VS
- ploščatocelični karcinom P-CA

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Območje zdravstvenih ustanov  
vzhodnega slovenskega  
posredstva

### Kratice žleznih lezij

---

- atipične žlezne celice, neopredeljene AŽC-N
- atipične žlezne celice, verjetno neoplastične AŽC-VS
- endocervikalni karcinom in situ AIS
- adenokarcinom A-CA

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Odkrivanje zgodnje oblike  
predrakavih sprememb  
materničnega vratu

## Prenovljene Smernice za celotno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu

Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Takač I, Deisinger D, Kobal B, Zore A, Kodrič T,  
Bokal Vrtačnik E, Stržinar V, Primic Žakelj M

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Odkrivanje zgodnje oblike  
predrakavih sprememb  
materničnega vratu



## Smernice za celotno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu

Posodobilo, september 2010

**Smernice 2010 obravnavane in sprejete  
na RSKju za onkologijo in RSKju za  
ginekologijo in porodništvo, 18.3.2011**

2

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Odkrivanje zgodnje oblike  
predrakavih sprememb  
materničnega vratu

## ZGO-SZD, v sodelovanju z DP ZORA

3

**Ustvarjalna skupina za pripravo smernic:**  
Prof. dr. Marijka Uršič-Vrščaj, dr. med.  
Oncološko inštitut Ljubljana  
Prof. dr. Slavko Rakar, dr. med., višji svetnik  
UIC Ljubljana, SPS Otvorljiva klinika  
Prof. dr. Andrej Meštro, dr. med.  
UIC Ljubljana, SPS Otvorljiva klinika  
Doc. dr. Goran Kobal, dr. med.  
UIC Ljubljana, SPS Otvorljiva klinika  
Prof. dr. Sabina Takač, dr. med., ginekolog  
UIC Maribor, klinika za ginekologijo in porodništvo  
Dražan Deisinger, dr. med.  
ZdI IMZ, Center za ginekologijo in porodništvo  
Mag. Anželj Zore, dr. med.  
UIC Ljubljana, SPS Otvorljiva klinika

**Revizorice:**  
Prof. dr. Sasa Bokal Vrtačnik, dr. med.  
UIC Ljubljana, SPS Otvorljiva klinika  
Tajana Kodrič, dr. med.  
Zdravstveni dom Lanišče v Slovenskih goricah  
Mag. gim. viza Jermolac, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana

**Ugotovitve:**  
Vse priporočila so enotno soglasje 1 ali 2A, v nasprotnem primeru je to posebej pooblaščen (1.grednik, str. 20)

Ukrepi v smernicah (splošno), ki temeljijo na izvidu "negativni" brva materničnega vratu (GBV), pomagajo zmanjšati negativni BMV (glede na predhodni izvid), v nasprotnem primeru je to povzročal pribeleženo.

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Vsebina in pomen priporočil**

**Zora**  
Odstranitev zadnjih ostankov predinvasivnih premaloobsevnih materničnega vratu

Vsebina	Stran:
Opis strukture izučne in razrazani	3
Prilagoditve za taks materničnega vratu	4
Zaborni izvidi posodobljenega pregleda in izvode smernice za ukrepanje	7
Algoritmi postopkov pri neupoštevanih BMV	8
Algoritmi postopkov pri atipičnih ploščastih celicah, ki so neopredeljene	9
Algoritmi postopkov pri P/L, riske stopnje, pri ženskah mlajših od 35 let	10
Algoritmi postopkov pri P/L, riske stopnje, pri ženskah starih 35 let in več	11
Algoritmi postopkov pri CIN 1 – dispilazije z našim tveganjem	12
Algoritmi postopkov pri atipičnih ploščastih celicah, pri katerih ni mogoče izključiti P/L, visoke stopnje in pri P/L, visoke stopnje	13
Algoritmi postopkov pri CIN 2, 3 – dispilazije z visokim tveganjem	14
Algoritmi postopkov pri konformni števni analizi	15
Algoritmi postopkov sledenja po konzervaciji, LLETZ-u, krioterapiji ali laserški ablaciji zaradi CIN	16
Konpozicija v nosečnosti	19
Prejeto k Smernicam	20
Vir	32
Evropski direktivi	38

Priloge smernice vsebujejo priporočila, ki temeljijo na soglasju avtorjev o naslednjih ukrepih odločanja, izvajanja in sledenja žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Priloge smernice so preloščene in posodobljene priporočila, ki smo jih z nekavim smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu objavili leta 2006. Zaprane smernice so priloge, v nadaljnjih ukrepih za celostno obravnavo, z ginekologije, ki temelji na klinični in laboratorijski podobi in v skladu s bolnikovo željo v skladu s sodobnim poznavanjem problema. Končna odločitev je pravica in odgovornost ginekologa oz. ginekologinje, ki bolnico spremlja in zdravi.

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zakaj smo posodobili Smernice iz leta 2006?**

**Zora**  
Odstranitev zadnjih ostankov predinvasivnih premaloobsevnih materničnega vratu

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Odstranitev zadnjih ostankov predinvasivnih premaloobsevnih materničnega vratu

- Test HPV leta 2006 ni bil dostopen za vse ženske v Sloveniji, tako kot je od novembra 2010. Ključni del posodobitve v novih Smernicah 2010 je opustitev kontroliranja žensk samo z BMV.
- Nova citološka napotnica in uvajanje nekaterih novih izvidov BMV (2010) je zahtevala tudi nekatere dopolnitve v posodobljenih Smernicah 2010.
- Novi strokovni podatki dodatno potrjujejo uporabnost triaznega testa HPV za učinkovitejšo odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu. Triazni test HPV je postal del obravnave tudi pri nekaterih ženskah z žleznimi spremembami v BMV in po zdravljenju predrakavih sprememb materničnega vratu.

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---


---

---

---

---

**Odgovori na nekatera strokovna vprašanja**



- Največji pomen testa HPV je še vedno v njegovi negativni napovedni vrednosti.
- Občutljivost testa HPV, pri citološkem izvidu APC-N, je za odkrivanje CIN 2 za 16% večja v primerjavi s ponavljajočimi se brisi materničnega vratu. Občutljivost za odkrivanje CIN 3 pa je za 14% večja, brez statistično pomembne razlike glede specifičnosti.
- Triažni test HPV ne smemo zamenjevati s presejalnim testom HPV, ki bo zelo verjetno v prihodnjih letih zamenjal presejalni BMV. Strokovna izhodišča, način uporabe (starost žensk), ukrepanje pri pozitivnem testu so pri presejalnem testu HPV drugačni kot pa pri triažnem testu HPV.

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---


---

---

---

---

**Odgovori na nekatera strokovna vprašanja**



- Evropske smernice za presejanje raka materničnega vratu iz leta 2008 opredeljujejo pomen HPV testiranja pri APC-N kot prvo najprimernejšo metodo za obravnavo teh žensk, v primerjavi s ponavljajočimi se brisi materničnega vratu ali takojšnjo kolposkopijo.
- Kolposkopija je, podobno kot BMV, zelo subjektivna metoda. Takojšnja kolposkopija lahko vodi k prehitremu ukrepanju in do škodljivih posledic za ženske.
- Priporočljiva starost HPV triažiranja pri ženskah z APC-N je po 20. ali 25. letu oz. glede na starost pričetka presejanja. Triažnega testa HPV ne uporabljamo pri adolescentkah, zaradi visokega deleža okuženih.

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---


---

---

---

---

**Odgovori na nekatera strokovna vprašanja**



- Atipične žlezne celice v BMV niso pogoste.
- Glede na najnovejše podatke je delež odkritih patoloških sprememb (CIN 2,3, AIS, ali invazivni karcinom) pri ženskah z atipičnimi žleznimi spremembami med 9-38%.
- Delež ugotovljenih patoloških sprememb pri izvidu atipične žlezne celice se je povečal, predvsem v izsledkih novejših raziskav, ki so temeljile na uporabi tekočinske citologije.
- HPV testiranje je del obravnave pri ženskah z neopredeljenimi atipičnimi žleznimi celicami.

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
 Odprto in vključeno  
 preoblikovanje  
 zdravstvenega sistema

## Pred novostmi – kako beremo klinično pot?

2. izobraževalni dan programa ZORA  
 Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

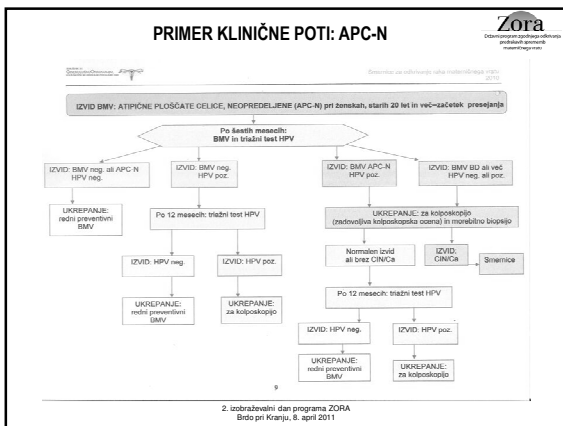
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---




---

---

---

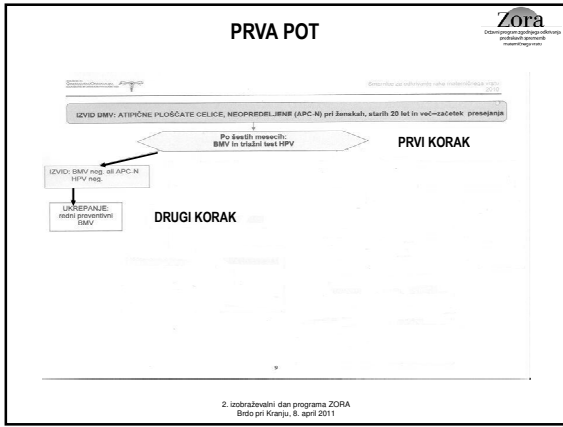
---

---

---

---

---




---

---

---

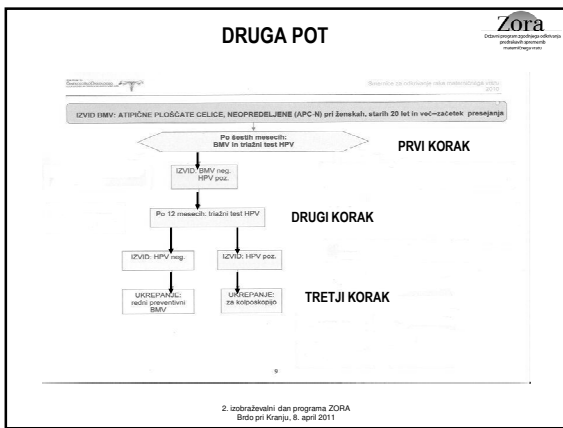
---

---

---

---

---




---

---

---

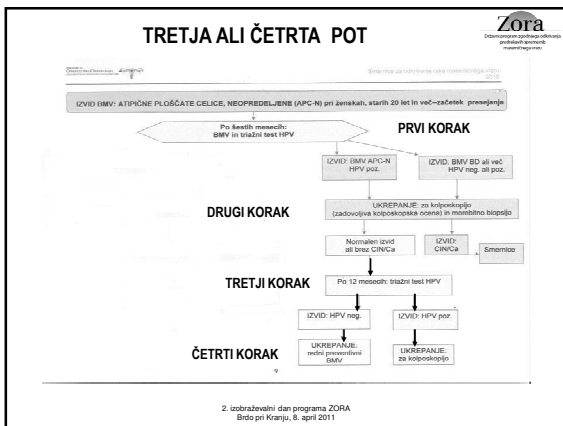
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---



**Zora**  
Odkrivanje in zdravljenje  
prejanih okužb  
maternega vratu

## Katere so pomembnejše novosti v Smernicah 2010?

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Odkrivanje in zdravljenje  
prejanih okužb  
maternega vratu

Smernice za zdravljenje celic materničnega vratu 2010

### ALGORITEM POSTOPKOV PRI NEUPORABNIH BRISIH MATERNIČNEGA VRATU IN PRI BRISIH SPREMEMENJENIH ZARADI DRUGIH NEIPLASTIČNIH SPREMEMB

**IZVID BMV: NEUPORABNI BMV IN NEIPLASTIČNE SPREMEMBE V BMV**

Neuporabni BMV – vrtnje, hit, slaba fiksacija, premajhna števila celic itd.

Neoplastično spremembo v BMV

BMV ponoviti takoj ali najkasneje čez 2-3 meseca (M) oz. po zdravljenju

Odslovcati endocervikalnih/metaplastičnih celic ni vtrok za opredelitev vrste kot neuporabnega. Je pa dodatno opozorilo za ginekologa

BMV, opredeljen kot neoplastične spremembe, je negativen glede displastičnih sprememb BMV

Pri brisu BMV hiper-oz. parakeratoza brisa ponoviti čez 12 mesecev

Endometrijske celice po menopavzi lahko kažejo na patološko endometrijo (EZ), nato preventivni BMV, odčitati glede na Navodila za izvajanje programa Zora.

Pri ostalih ne neoplastičnih spremembah upoštevamo možnost preteklih okužb, enkratno/dukratno poiskalo za odkrivanje nekvaliteti BMV najkasneje čez 3 leta oz. v skladu s priporočili in odločitve različnega preventivnega BMV (Navodila za izvajanje programa Zora)

BMV – bris materničnega vratu

Dugulnko po dveh zaporednih neuporabnih BMV je potrebno opraviti kolposkopijo. V primeru neg. brisa, pa zdravilni kolposkopski vožnji, priporočamo obvezni BMV oz. tri leta.

Kaovano protig okužbov v povsemem zdravju BMV ve manjše ne smi konstatirati BMV za ne upredeljene BMV, za izvidenosti na podlagi v vseh primerih. Čeprav rednega kontrolnega brisa ne izvedemo, brisa HPV sicer preostaj. Glede na pridone BMV, morebitne spremembe oblikovane in v obliki s smernicami

Priporočila vsa priporočila so stopenj kot sledi (1 ali 2A, v neuporabnem primeru je to posledica priporočila (Legendo, str. 30)

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Odkrivanje in zdravljenje  
prejanih okužb  
maternega vratu

Smernice za zdravljenje celic materničnega vratu 2010

### IZVID BMV: ATIPIČNE PLOŠČATE CELICE, NEOPREDELENE (APC-N) PRI ŽENSKAH, STARIH 20 LET IN VEČ-RAČEK PRISAJA

Po šestih mesecih, BMV in tisti test HPV

IZVID: BMV neg. ali APC-N HPV neg.

IZVID: BMV neg. HPV poz.

IZVID: BMV APC-N HPV poz.

IZVID: BMV BD ali ved. HPV neg. ali poz.

UKREPANJE: redni preventivni BMV

Po 12 mesecih: tisti test HPV

IZVID: HPV neg.

IZVID: HPV poz.

UKREPANJE: redni preventivni BMV

UKREPANJE: za kolposkopijo

UKREPANJE: za kolposkopijo

Naravni izvid ali brez CIN/CA

IZVID: CIN/CA

Smeritve

Po 12 mesecih: tisti test HPV

IZVID: HPV neg.

IZVID: HPV poz.

UKREPANJE: redni preventivni BMV

UKREPANJE: za kolposkopijo

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

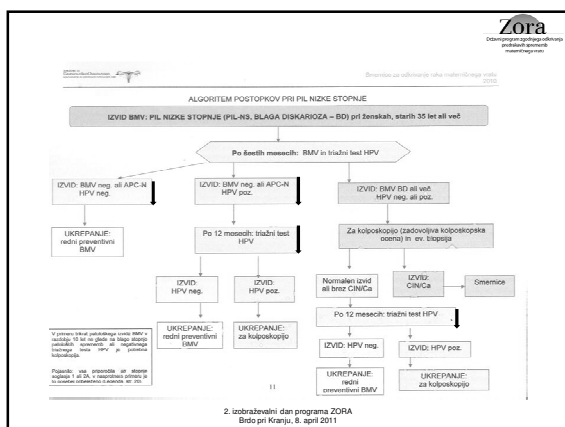
---

---

---

---

## 2. izobraževalni dan programa ZORA, april 2011




---

---

---

---

---

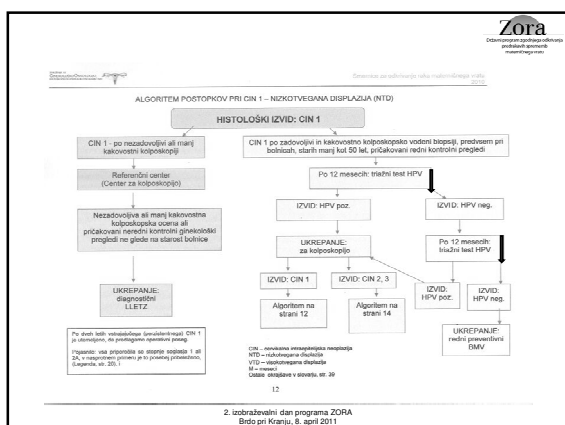
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

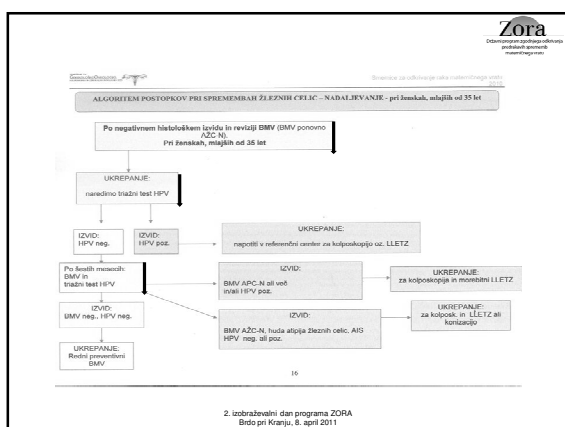
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

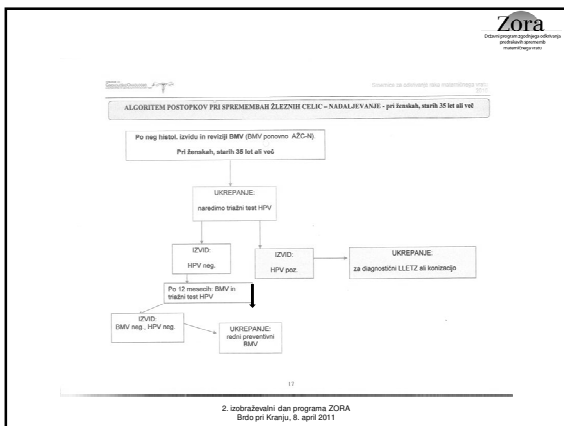
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

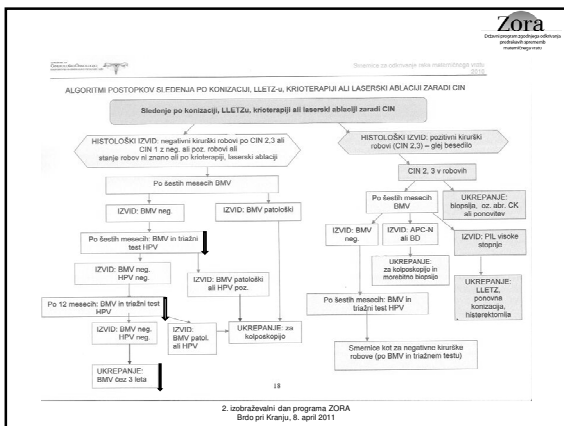
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**KOLPOSKOPIJA V NOSEČNOSTI**

Priloga za kolposkopijo in sledenje po kolposkopiji so enaka splošnim priporočilom, s poudarkom na sledečem:

- Abrazija cervikalnega kanala ni sprejemljiva metoda, dopusten je endoocervikalni bris.
- Biopsija cerviksa je primarna metoda.
- Zdravljenje CIN lahko odložimo na čas po porodu.
- Pri ugotovljenem CIN 2, 3 na začetku nosečnosti ponovno kolposkopijo v 24. in 36. tednu nosečnosti, da izključimo napredovanje oz. raka materničnega vratu.
- Priporočljivo je posvet z izkušenim kolposkopistom oz. konzilijama obravnava.
- Diagnostično omejena ekscizija je priporočljiva le pri sumu na invazijo.
- Pojasnilna dolžnost in soglasje nosečnice sta pomemben del kolposkopije in celotne obravnave.

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
 Odmenjen program za boj proti  
 prevladnim spolnim  
 prenosnim boleznem

Stranica za odnivanje raka materničnega vratu  
 2011

**Previdnostne ukrepanje**

ne povsem enostavni glede nujnosti ukrepanja pri osebnih aliokovnih pravljenih.

Natančna, prečvrstvi pa razljudna informacija je popoj za uspešno ozavščnost žensk o koristnosti rednih ginekoloških pregledov, o normalnem in o patološkem BRV, o činu, o virusu HPV itd. Le tako je možna popolna zavest za odkonjanje, o tem pa poveča možnost za uspešno pripravljenost bolniki in odkonjanje. Šeavne informacije v kolah, pri zbranih družinskih zdravnikih in v mojih lahko veliko pripomorejo k osveščanju žensk. Prgoviti se dogodi, da je informacija predstavljenega razpravni ali ca neavčno zasledena, ker ženske včasih in jo pogosto odvrne od nastojajih ginekoloških pregledov. Zato je pripomočilo v razgovoru z žensko nekateri dogodi, ki se sami in manj tudi vednosti postavi

**Opaziljenje**

Posreduje med okužbo z viskoovirgentimi virusi HPV in BRV je vplivala na razvoj celovite proti okužbi z nekaterimi najpogostejšimi viskoovirgentimi virusi HPV. Profilaktično cepiljenje temelji na nastanku protitelesa proti določenim genotipom HPV, katerih visusom podobne delice vsebuje cepivo. Trenutno se v svetu uporabljata dve cepivi: cepivo, ki ščiti proti okužbi s HPV 16 in 18 in cepivo, ki ščiti proti okužbi s HPV 16 in 18 ter HPV 6 in 11. HPV 16 in 18 povzročata 82-77 % vseh primerov raka materničnega vratu. HPV 6 in 11 sta

22

2. izobraževalni dan programa ZORA  
 Brdo pri Kranju, 6. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
 Odmenjen program za boj proti  
 prevladnim spolnim  
 prenosnim boleznem

### Pomen kolposkopije v prihodnosti

- Z uporabo HPV testiranja je pomen kolposkopije, kot naslednje diagnostične metode, večji.
- Kolposkopija z biopsijo (ev. LLETZ) zahteva znanje, primerno opremo in kontinuirano izobraževanje.
- Posodobitev standardov kakovosti, beleženje izvoda oz. posegov na standardiziran obrazec, vključitev v informacijski sistem, so le del ukrepov v prihodnosti.

2. izobraževalni dan programa ZORA  
 Brdo pri Kranju, 6. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
 Odmenjen program za boj proti  
 prevladnim spolnim  
 prenosnim boleznem

### Hvala za pozornost!



2. izobraževalni dan programa ZORA  
 Brdo pri Kranju, 6. april 2011

---

---

---

---

---


---

---

---

---

---



## Obrazec za beleženje kolposkopske preiskave

**Andrej Možina**  
Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center, Ljubljana

2. izobraževalni dan programa ZORA,  
Brdo pri Kranju, 8. aprila 2011

---

---

---

---

---


---

---

---

## RMV v Sloveniji

- Stanje se je bistveno izboljšalo
- Vse večja pregledanost
- Vse več odkritih in konzervativno zdravljenih CIN
- Informacijski sistem za podporo QA je v "povojih"



2. izobraževalni dan programa ZORA,  
Brdo pri Kranju, 8. aprila 2011

---

---

---

---

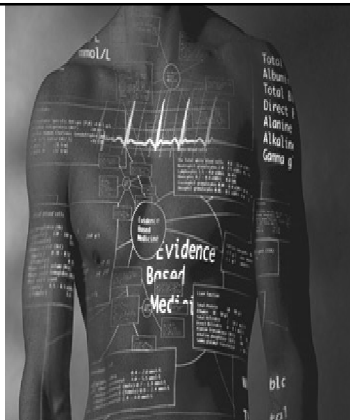
---

---

---

---

"Bolj kot je diagnostična metoda subjektivna in manj kot je zanesljiva, toliko bolj je zavezana k upoštevanju z dokazi podprte medicine"



---

---

---

---

---


---

---

---

**Kolposkopska preiskava**

- je subjektivna preiskava
- Skladnost med kolposkopisti je rahla
- Je zmerno občutljiva
- Nizko specifična
- Povzroča velik strah med ženskami
- Pogosto vodi v nepotrebno zdravljenje



2. izobraževalni dan programa ZORA,  
Brdo pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---


---

---

---

**RSK za ginekologijo in perinatologijo  
2003-2004**

- Standardi in kazalci kakovosti pri odkrivanju in zdravljenju predrakavih sprememb MV
- 2-3 letno postopno uvajanje v skladu z priporočenimi standardi in kazalci
- Priporočilo za uvedbo Registra cervikalne patologije



Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo  
Slovenian Society of Gynecological Oncology, Colposcopy and Cervical Pathology

---

---

---

---

---


---

---

---

**Standardiziran obrazec za  
beleženje kolposkopije**

Z novimi Smernicami prevzema kolposkopska diagnostika pomemben delež odgovornosti za zagotavljanje kakovosti presejalnega programa v celoti



Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu

2. izobraževalni dan programa ZORA,  
Brdo pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

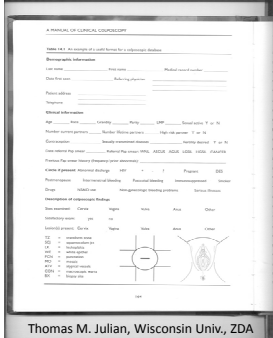
---

---

**Standardiziran obrazec za beleženje kolposkopije**  
Je v fazi nastajanja v okviru državnega programa ZORA

Njegovo uveljavitev narekujejo stanovska združenja oz. praksa medicinsko razvitih držav v svetu, EFC, European guidelines for QA in cervical cancer screening, RSK za ginekologijo in perinatologijo

"Conditio sine qua non" za nastanek RCP in celovit vpogled v kakovost presejalnega programa in njegovo izpolnjevanje



Thomas M. Julian, Wisconsin Univ., ZDA

2. izobraževalni dan programa ZORA, Brdo pri Kranju, 8. aprila 2011

---

---

---

---

---

---

---

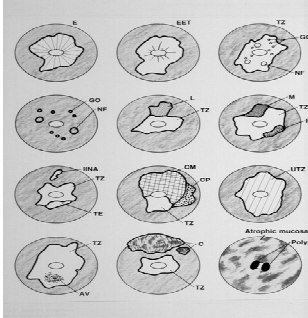
---

**Terminologija in dokumentacija**

- Obvezen in sestavni del kolposkopske preiskave
- Mednarodna klasifikacija

↓

- Sporazumevanje
- Načrt zdravljenja
- Sledenje
- Raziskovalno delo
- Analize postopkov
- Spremljanje kakovosti



---

---

---

---

---


---

---

---

**Standardiziran kolposkopski obrazec**

- Obrazec naj bo enostaven, pregleden in racionalen pri naboru potrebnih podatkov
- Zagotovljena mora biti analiza in povratna informacija izvajalcem 3-4 krat letno



2. izobraževalni dan programa ZORA, Brdo pri Kranju, 8. aprila 2011

---

---

---

---

---

---

---

---





### Splošni indikatorji kakovosti

- Delež konzervativno zdravljenih
- Delež RMV po zdravljenju prekancerov
- Delež nepotrebnih zdravljenj
- Delež pozitivnih biopsij
- Delež ustreznih biopsičnih vzorcev
- Delež konusov v nezdravem
- RMV v konusu ali po histerektomiji
- Delež kirurško oskrbljenih komplikacij po th
- Cito:kolpo:histo korelacije
- Delež odsotnih žensk iz kolposkopije in terapije
- Čakalne dobe na pregled in zdravljenje

2. izobraževalni dan programa ZORA,  
Brdo pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

### Zaključki:

- Standardiziran kolposkopski zapis je predpogoj za izboljšanje kakovosti presejalnega programa
- Omogoča spremljanje - analizo izbranih indikatorjev kakovosti ter korekcijo odstopanj od povprečja
- Kolposkopski zapis bo znatno obremenil izvajalce; potrebna je celovita revizija pogojev dela kolposkopske dejavnosti v Sloveniji
- Zaželen je visok konsenz kolposkopistov v smeri kakovostne in ne masovne kolposkopije

2. izobraževalni dan programa ZORA,  
Brdo pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

REPUBLIKA SLOVENIJA  
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

## ZORA v luči predloga Strategije razvoja in celostne ureditve ginekološko porodniške službe

dr. Robert Medved, dr. med.,  
vodja Sektorja za razvoj sistema zdravstvenega varstva  
Ministrstvo za zdravje

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Brdo pri Kranju, 8. april 2011

1

---

---

---

---

---

---

---

---

REPUBLIKA SLOVENIJA  
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

## Kronologija Strategije

- v letu 2009 imenovana DS za pripravo nove racionalne mreže porodnišnic
- DS pripravila elaborat Racionalizacija mreže porodnišnic v Sloveniji
- elaborat je obravnaval in potrdil Zdravstveni svet na svoji 5/2010 seji dne 24.8.2010
- elaborat je objavljen in dosegljiv na spletni strani MZ

2

---

---

---

---

---

---

---

---

REPUBLIKA SLOVENIJA  
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

## Kronologija Strategije

- na MZ ugotovili:
  - elaborat se omejuje le na porodniško službo
  - ne obravnava celotne ginekološko porodniške službe, ki deluje kot zaključena celota
- avgusta 2010 imenovana nova DS z nalogo, da pripravi predlog Strategije razvoja in celostne ureditve ginekološko porodniške službe v RS do leta 2020 s celovitim pregledom in predlogi za preoblikovanje ginekološko porodniške službe

3

---

---

---

---

---

---

---

---

REPUBLIKA SLOVENIJA  
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

### Predlog Strategije

- pripravljen v oktobru 2010
- 17 strokovnjakov s področja ginekologije, porodništva in reproduktivne medicine
- 60 strani, 8 poglavij

4

---

---

---

---

---

---

---

---

REPUBLIKA SLOVENIJA  
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

### Predlog Strategije

- posredovan v obravnavo Zdravstvenemu svetu
- obravnavan in potrjen na RSK za ginekologijo in porodništvo dne 26.11.2010
- obravnavan in potrjen na seji Zdravstvenega sveta dne 25.1.2011
- predstavitev na Zdravstvenem svetu vzbudila velik medijski odziv

5

---

---

---

---

---

---

---

---

REPUBLIKA SLOVENIJA  
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

### Nadaljnji koraki

- dokument je bil v javni razpravi do 31.3.2011
- izvedba ekonomske študije
- zaradi nezanesljivosti nekaterih podatkov je potrebno poglavje 3 dopolniti z ekzaktnimi podatki
- po koncu javne razprave pripraviti prenovljeno, dopolnjeno strategijo
- priprava akcijskega načrta

6

---

---

---

---

---

---

---

---

### Predlogi za spremembe-porodništvo

1. Ohraniti je potrebno nivojsko strukturo organizacije službe: primarni, sekundarni in terciarni nivo.
2. Sekundarni nivo naj postane vodilni organizator in koordinator ginekološko porodniške službe.
3. Specialistom je potrebno omogočiti delo na primarnem in sekundarnem nivoju.
4. Na primarnem in sekundarnem nivoju je potrebno vključiti babice kot samostojne skrbnice za zdrave in nizkorizične nosečnice in porodnice.

7

---

---

---

---

---

---

---

---

### Predlogi za spremembe-porodništvo

5. Mesto poroda naj ostanejo porodniški oddelki bolnišnic, v katerih je mogoče uvesti samostojno babiško enoto. Porodi v samostojnih babiških enotah in na domu niso mogoči, dokler niso sprejeti določeni zakonski predpisi, ki bodo omogočili varen porod na domu in v samostojnih babiških oddelkih.

8

---

---

---

---

---

---

---

---



### Predlogi za spremembe-babištvo

1. Predlog za izvajanje evropske direktive 2005/96/EG s prenosom določenih kompetenc z zdravnika na babico.
2. Predlog za uvedbo stopenjske obravnave nosečnic in porodnic.
3. Pobuda za izvajanje določil Navodila o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (Ur.l. RS, št. 33/2002), ki omogočajo babici izvajanje petih pregledov v nosečnosti.

9

---

---

---

---

---

---

---

---

### Predlogi za spremembe-ginekologija

1. Obvezno vključevanje vseh ginekologov-porodničarjev v dežurno službo, ne glede na mesto in način zaposlitve.
2. Združevanje manjših ginekološko-porodniških oddelkov v skupne enote.
3. Uvedba regionalnih dežurnih centrov, v katerih bi dežurali vsi ginekologi-porodničarji iz regije.

10

---

---

---

---

---

---

---

---

REPUBLIKA SLOVENIJA  
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

### Predlogi za spremembe-reproduktivna medicina

1. Uveljavljanje standardov Evropskega združenja za humano reprodukcijo.
2. Organizacija »one stop- one day« ambulant.
3. Uvedba subspecializacije iz reproduktivne medicine.
4. Izdelava smernic za stopenjsko diagnostiko in terapijo neplodnosti.
5. Certificiranje posameznikov in ustanov po mednarodnih standardih.

11

---

---

---

---

---

---

---

---

REPUBLIKA SLOVENIJA  
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

### Predlogi za spremembe-ambulantna služba

1. Vključevanje ambulantnih ginekologov v delo na vseh treh ravneh.
2. Omogočiti ginekologom primarne ravni opravljanje manjših diagnostičnih in terapevtskih posegov.
3. Nekatere preventivne dejavnosti (vodenje nosečnic in ZORA program) prenesti na diplomirane medicinske sestre oziroma diplomirane babice.

12

---

---

---

---

---

---

---

---

REPUBLIKA SLOVENIJA  
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

## Zaključek

Predlog Strategije predlaga, da se preventivne dejavnosti, kot npr. jemanje brisov pri zdravih ženskah v okviru Državnega programa ZORA, prenese na diplomirane medicinske sestre oziroma diplomirane babice.

13

---

---

---


---

---

---

---

---



## Presejanje za raka materničnega vratu s testom HPV – izsledki evropskih raziskav

Matejka Rebolj, v sodelovanju z Elsebeth Lynge  
Center za epidemiologijo in presejanje  
Oddelek za javno zdravje  
Fakulteta za medicinske vede  
Univerza v Københavnu  
København, Danska

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---



## Uporaba HPV testov

- Primarno presejanje
- Triaža ob citoloških spremembah nižje stopnje
- Test uspešnosti zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---



## Evropske kontrolirane randomizirane raziskave primarno presejanje

Raziskava	Obdobje prvega kroga presejanja	Število vključenih žensk	Starost žensk
Švedska <b>SWEDESCREEN</b>	1997-2000	12,527	32-38
Nizozemska <b>POBASCAM</b>	1999-2002	44,102	29-56
Velika Britanija <b>ARTISTIC</b>	2001-2003	24,510	20-64
Italija <b>NTCC Phase 1</b>	2002-2003	45,174	25-60
Italija <b>NTCC Phase 2</b>	2003-2004	49,196	25-60
Finska <b>Public Health trial</b>	2003-2005	71,337	30-60 (25-≥65)

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

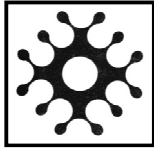
---

---

---

---

## Cepljenje proti HPV



Mario Poljak

Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo  
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

---

---

---

---

---

---

---

---

## high-risk HPV genotypes <sup>(12)</sup>

16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59

Bouvard V et al.  
A review of human carcinogens - Part B: biological agents.  
Lancet Oncol. 2009;10:321-2.

---

---

---

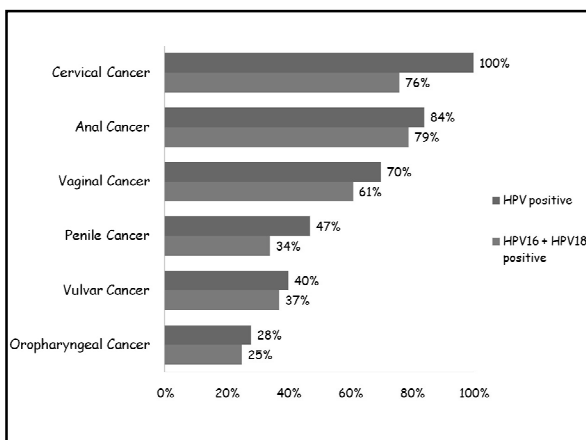
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---



low-risk HPV genotypes (12)

6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108

---

---

---

---

---

---

---

---

	<p>MSD <b>Silgard™, Gardasil™</b> Quadrivalent vaccine HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18</p>	<p>GSK <b>Cervarix™</b> Bivalent vaccine HPV-16, HPV-18</p>
Expression system	Yeast ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	Insect cells (baculovirus)
Composition (quant.)	20 µg HPV-6 L1 protein 40 µg HPV-11 L1 protein 40 µg HPV-16 L1 protein 20 µg HPV-18 L1 protein	20 µg HPV 16 L1 protein 20 µg HPV 18 L1 protein
Adjuvant	Aluminum hydroxyphosphate sulfate	AS04
Dose and administration	0.5 ml, intramuscular	0.5 ml, intramuscular
Schedule	0, 2, and 6 months	0, 1, and 6 months

---

---

---

---

---

---

---

---

**EMA**

Gardasil is a vaccine for use from the age of 9 years for the prevention of:

- premalignant genital lesions (cervical, vulvar and vaginal) and cervical cancer causally related to certain oncogenic Human Papillomavirus (HPV) types
- external genital warts (condyloma acuminata) causally related to specific HPV types.

See sections 4.4 and 5.1 for important information on the data that support this indication.

**FDA**

GARDASIL is a vaccine indicated in girls and women 9 through 26 years of age for the prevention of the following diseases caused by Human Papillomavirus (HPV) types included in the vaccine:

- cervical, vulvar, vaginal, and anal cancer caused by HPV types 16 and 18
- genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11

and the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, and 18:

- cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2/3 and cervical adenocarcinoma *in situ* (AIS)
- cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1
- vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) grade 2 and grade 3
- vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) grade 2 and grade 3
- anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3

Status: 02 April 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

EMA

FDA

GARDASIL is indicated in boys and men 9 through 26 years of age for the prevention of the following diseases caused by HPV types included in the vaccine:

- anal cancer caused by HPV types 16 and 18
- genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11
- and the following precancerous or dysplastic lesions caused by types 6, 11, 16, and 18:
  - anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3.

Status: 02 April 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

	<p>MSD  <b>Silgard™, Gardasil™</b>                  Quadrivalent vaccine                  HPV-6, HPV-11, HPV-16, HPV-18</p>	<p>GSK  <b>Cervarix™</b>                  Bivalent vaccine                  HPV-16, HPV-18</p>
Expression system	Yeast ( <i>Saccharomyces cerevisiae</i> )	Insect cells (baculovirus)
Composition (quant.)	20 µg HPV-6 L1 protein 40 µg HPV-11 L1 protein 40 µg HPV-16 L1 protein 20 µg HPV-18 L1 protein	20 µg HPV 16 L1 protein 20 µg HPV 18 L1 protein
Adjuvant	Aluminum hydroxyphosphate sulfate	AS04
Dose and administration	0.5 ml, intramuscular	0.5 ml, intramuscular
Schedule	0, 2, and 6 months	0, 1, and 6 months

---

---

---

---

---

---

---

---

EMA

FDA

Cervarix is a vaccine for the prevention of

- premalignant cervical lesions and cervical cancer

causally related to certain oncogenic Human Papillomavirus (HPV) types.  
 See sections 4.4 and 5.1 for important information on the data that support this indication.  
 The indication is based on the demonstration of efficacy in women aged 15-25 years following vaccination with Cervarix and on immunogenicity of the vaccine in girls and women aged 10-25 years.

CERVARIX is a vaccine indicated for the prevention of the following diseases caused by oncogenic human papillomavirus (HPV) types 16 and 18:

- cervical cancer
- cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2 or worse and adenocarcinoma *in situ*
- cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1.

CERVARIX is approved for use in females 10 through 25 years of age.

Status: 02 April 2011

---

---

---

---

---

---

---

---





**Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data**

*Lancet Infect Dis 2011; 11: 39-44*

Basil Donovan, Neil Franklin, Rebecca Guy, Andrew E Grulich, David G Regan, Hammad Ali, Handan Wand, Christopher K Fairley

**Summary**

**Background** Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine has high efficacy in clinical trials but no reports describe its effects at a population level. From July, 2007, Australia was the first country to fund a vaccination programme for all women aged 12–26 years. We established a national surveillance network in Australia and aimed to identify trends in diagnoses of genital warts in 2004–09.

**Methods** We obtained standardised data for demographic factors, frequency of genital warts, HPV vaccination status, and sexual behaviour for new patients attending eight sexual health services in Australia between January, 2004, and December, 2009. We used  $\chi^2$  analysis to identify significant trends in proportions of patients diagnosed with warts in periods before and after vaccination began. Our primary group of interest was female Australian residents who were eligible for free vaccination, although data were assessed for patients ineligible for free vaccination, including women older than 26 years of age, non-resident women, and men.

**Findings** Among 112 083 new patients attending sexual health services, we identified 9867 (9%) cases of genital warts. Before the vaccine programme started, there was no change in proportion of women or heterosexual men diagnosed with genital warts. After vaccination began, a decline in number of diagnoses of genital warts was noted for young female residents (59%,  $p_{trend} < 0.0001$ ). No significant decline was noted in female non-residents, women older than 26 years in July, 2007, or in men who have sex with men. However, proportionally fewer heterosexual men were diagnosed with genital warts during the vaccine period (28%,  $p_{trend} < 0.0001$ ), and this effect was more pronounced in young men. By 2009, 65.1% of female Australian residents who were eligible for free vaccine reported receipt of quadrivalent or unknown HPV vaccine.

**Interpretation** The decrease in frequency of genital warts in young Australian women resulting from the high coverage of HPV vaccination might provide protective effects in heterosexual men through herd immunity.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Prophylactic HPV vaccines- Unresolved issues I**

What fraction of cervical cancer overall will be prevented ?

Cross-protection ?

Will booster vaccinations be necessary, and if so, when ?

**TIME WILL TELL**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Prophylactic HPV vaccines- Unresolved issues II**

Which vaccine is better ?

- considerable marketing efforts have been made to compare the two vaccines in relation to the HPV 16 and HPV 18 components
- markedly different populations/subpopulations were used in each of the vaccine trials
- direct comparison of trials' results impossible

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Prophylactic HPV vaccines - unresolved issues III

Completion of the HPV vaccine schedule & small coverage

- at least 80% of pre-adolescent girls need to be vaccinated against HPV to achieve a major reduction in cervical cancer rates in women aged 20-29 years by 2025
- great majority of countries are struggling to achieve high coverage and/or to reach the level of coverage that will have the most impact on cancer rates

---

---

---

---

---

---

---

---

Prophylactic HPV vaccines - unresolved issues IV

Improving girls'/parents/medical workers understanding of HPV infection & vaccination

---

---

---

---

---

---

---

---

Prophylactic HPV vaccines - unresolved issues V

HPV vaccination of women aged 26 years & above  
HPV vaccination of males

- until there is high HPV vaccine coverage among targeted groups, broadening the population eligible for (free) vaccination should be approached with caution
- it is important to maintain clarity about the primary purpose of HPV vaccination and to ensure that information, delivery systems and finances are in place to achieve that purpose
- vaccination of men or older women could offer individual benefit but this may confuse the public, which is already unclear about age selection

---

---

---

---

---

---

---

---

Prophylactic HPV vaccines - unresolved issues VI

Monitoring of long-term safety and vaccine disease efficacy

- given the likely absence of further large Phase III clinical trials, it is extremely important that countries with national vaccination programs comprehensively evaluate long-term safety and any breakthrough infections of HPV vaccine types over the short and longer term
- linkage of vaccination history and cervical screening history is necessary

---

---

---

---

---

---

---

---

Prophylactic HPV vaccines - unresolved issues VII

Integration of primary & secondary cervical cancer prevention

- a clear strategy for integrating primary (HPV vaccination) and secondary prevention (cervical screening/HPV testing) must emerge ASAP
- cervical screening guidelines have to be reviewed in the next 5-10 years
- there is an increasing acceptance that screening based on HPV testing would be better than continuing with cytology as the primary screen

---

---

---

---

---

---

---

---

Prophylactic HPV vaccines - unresolved issues VIII

The price of HPV vaccine MUST go down substantially !

it would NOT be a satisfactory outcome if HPV vaccines  
are proven to be safe and effective

but

are not made available to the women of the world who  
are most in need of them

---

---

---

---

---

---

---

---

**HPV Prophylactic Vaccines** - second generation

- polyvalent VLP L1 vaccines
- L1 capsomers (pentameric subunit of VLP)
- VLP L2 vaccines
- new adjuvants-based vaccines

---

---

---

---


---

---

---

---



  
Obdobje programov za izobraževanje  
in raziskovanje v onkologiji

## Prve izkušnje s triažnim testom HPV v Sloveniji

Urška Ivanuš, dr. med.  
Prof. dr. Mario Poljak, dr. med.  
Prof. dr. Živa Pohar Marinšek, dr. med.  
Prof. dr. Marjetka Uršič Vrščaj, dr. med.

in sodelavci  
Programa in registra ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana  
Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo, MF Univerze v Ljubljani  
Citopatološkega oddelka, Onkološki inštitut Ljubljana

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdobje programov za izobraževanje  
in raziskovanje v onkologiji

## Indikacije

1. APC in APM (prvi čez 6m)
2. BD  $\geq$  35 let (prvi čez 6m)
3. CIN 1 (prvi čez 12m)

- Vsi testi HPV, ki v algoritmih Smernic izhajajo iz zgornjih indikacij, so triažni (tako prvi kot nadaljnji)
- V posodobljenih smernicah bo nekaj novih indikacij (posodobljena bo tudi napotnica)

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdobje programov za izobraževanje  
in raziskovanje v onkologiji

## Hybrid Capture 2

- Metoda potrjena na Zdravstvenem Svetu MZ decembra 2009
- Dva laboratorija (IMI, OIL)
- Transportno gojišče s krtačko
- Neuporabni vzorci
  - Brez krtačke
  - Napačno transportno gojišče
  - Poškodovano transportno gojišče

} NEZNANA negativna  
napovedna vrednost  
testa

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Zora  
Odbornikova ulica 10  
1000 Ljubljana, Slovenija  
t: 01 47 84 100  
f: 01 47 84 101  
e: zora@zora.si

## Uvedba novih obrazcev

1. Napotnica za triažni test HPV
2. Privilitev po pojasnilu
  - Večina ginekologov je nove obrazce začela uporabljati pravočasno in v skladu z navodili
  - Izjemno malo je napotnic s pripisom "brez privilitive", Register ZORA v tem primeru izvida ne zabeleži
  - Oznaka indikacij na obrazcih je v večini primerov ustrezna (redke izjeme pri BD  $\geq 35$  let)

**Navodila za izvajanje triažnega testiranja na HPV** – dostopna na spletni strani DP ZORA, vključena bodo v posodobljena Navodila za izvajanje programa ZORA, ki so v pripravi.

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Zora  
Odbornikova ulica 10  
1000 Ljubljana, Slovenija  
t: 01 47 84 100  
f: 01 47 84 101  
e: zora@zora.si

## Natančnost pri izpolnjevanju napotnice

- Pomen EMŠO preiskovanke v glavi napotnice
- Pomen drugih podatkov
  - Večina ginekologov napotnice za triažni test HPV izpolnjuje natančno
  - Če manjka na napotnici pomemben podatek, osebe laboratorija ali registra ZORA pokliče ginekološko ambulantno in pridobi manjkajoče podatke – potrata časa, finančnih sredstev in energije vseh vpletenih

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Zora  
Odbornikova ulica 10  
1000 Ljubljana, Slovenija  
t: 01 47 84 100  
f: 01 47 84 101  
e: zora@zora.si

## Zbirka podatkov v Registru ZORA

- Nabor podatkov, ki se zbirajo v Registru ZORA opredeljujejo Metodološka navodila za informacijski sistem izvidov triažnih testov HPV
  - Podatki z napotnice (identifikacija ženske in ginekologa, indikacija za test)
  - Uporabnost vzorca
  - Izvid

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdobje programov za izboljšanje  
preoblikovanje  
maternega vratu

## Namen zbiranja podatkov

**SPREMLJANJE IN NADZOR USPEŠNOSTI UVEDENEGA UKREPA**

Ali z uvedbo triažnega testa HPV v DP ZORA dosegamo zastavljena cilja:

1. Zmanjšanje incidence RMV zaradi boljše in hitrejše prepoznave in pravočasnega zdravljenja žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (HPV-pozitivne).
2. Zmanjšanje nepotrebnih kontrolnih pregledov in odvzemov BMV in zmanjšanje prekomerne invazivne, histološke diagnostike in zdravljenja zaradi boljše in hitrejše prepoznave žensk, ki imajo manjše tveganje za razvoj RMV (HPV-negativne).

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdobje programov za izboljšanje  
preoblikovanje  
maternega vratu

## Namen zbiranja podatkov

**SPREMLJANJE IN NADZOR KAKOVOSTI DELA LABORATORIJEV**

Register ZORA omogoča povezavo izvidov triažnega testa HPV z drugimi izvidi pri izbrani ženski, kar omogoča celostno spremljanje kakovosti dela laboratorijev, njihovo medsebojno primerjavo in primerjavo z mednarodnimi standardi.

- Povezava citoloških in histoloških izvidov z izvidi triažnih testov HPV bo v prihodnosti laboratorijem in Registru ZORA omogočala spremljanje in nadzor kakovosti dela posameznih laboratorijev, bolj očitne bodo postale morebitne razlike med laboratoriji.

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdobje programov za izboljšanje  
preoblikovanje  
maternega vratu

## Namen zbiranja podatkov

**SPREMLJANJE IN NADZOR KAKOVOSTI DELA GINEKOLOŠKIH AMBULANT**

Register ZORA omogoča sledenje uporabe triažnega testa HPV in drugih postopkov v obravnavi posamezne ženske s predrakavo spremembo materničnega vratu.

- Identifikacija neuporabnih vzorcev.
- Identifikacija napačnih indikacij (npr. indikacija DB  $\geq$  35 let, ženska pa je mlajša od 35 let), na kar opozorimo ginekologa, ki bi zaradi tega lahko imel težave pri strokovnem nadzoru.
- Identifikacija odstopanja obravnave od Smernic.

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Obdobje programov za preprečevanje  
 in odkritje raka maternice

## Namen zbiranja podatkov

**POMOČ VSEM IZVAJALCEM PROGRAMA**

Pomoč pri vpogledu v pretekle izvide, ki jih morata ginekolog ali citopatolog poznati za ustrezno strokovno odločitev o diagnozi in nadaljnji obravnavi ženske.

- Problem pri menjavanju ginekologov in laboratorijev.

Pomoč ginekološkim timom pri klicanju žensk na zamujene ginekološke preglede.

2. izobraževalni dan programa ZORA  
 Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Obdobje programov za preprečevanje  
 in odkritje raka maternice

## Analiza (1)

**Slika 1: Število triažnih testov HPV po indikacijah, november 2010 – februar 2011**  
 (Vir: Register ZORA)

Indikacija	Število triažnih testov HPV
APC/APM	1574
BD>=35 let	306
CIN1	256
ni podatka	60

2. izobraževalni dan programa ZORA  
 Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Obdobje programov za preprečevanje  
 in odkritje raka maternice

## Analiza (2)

**Slika 2: Izvidi triažnih testov HPV, november 2010 – februar 2011**  
 (Vir: Register ZORA)

Izvid	Število triažnih testov HPV	Procent
HPV -	1437	65 %
HPV +	740	34 %
neuporaben	19	1 %

2. izobraževalni dan programa ZORA  
 Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

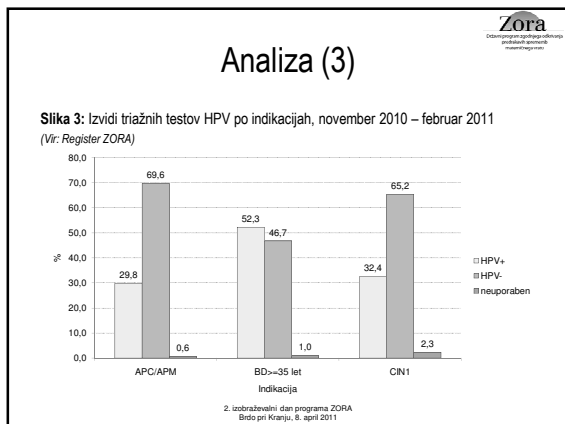
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Analiza (4)

**Zora**  
Osrednja komisija za spremljanje  
 in vrednotenje  
 izvedbe programa

**Mednarodna primerjava**

**Arbyn, 2009**  
 Metaanaliza, triažni test HPV pri ASC-US (APC in APM) in LSIL (BD)

**Cuzick, 2006**  
 Metaanaliza, triažni test HPV pri CIN (CIN1)

Razlike: protokoli (časovni intervali uporabe triažnega testa HPV, starost žensk), kakovost laboratorijev

2. izobraževalni dan programa ZORA  
 Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Državni program za spodbujanje obsevnosti  
publičnih govornih  
in izobraževalnih programov

## PRAKTIČNE IZKUŠNJE HPV TESTIRANJA V AMBULANTI ZA GINEKOLOGIJO IN PORODNIŠTVO

Milena Igljučar, spec. gin. in por.  
Zdravstveni dom Škofja Loka

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Brdo pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Državni program za spodbujanje obsevnosti  
publičnih govornih  
in izobraževalnih programov

## Ambulanta in brisi materničnega vratu

- V ambulanti imamo registriranih 5689 pacientk
- Povprečna starost vseh pacientk je pb. 45 let
- Spremljamo pb. 270 nosečnic letno
- L 2009 je bilo odvzetih 2398 brisov materničnega vratu
- Patološke spremembe so bile odkrite pri 646 brisih (26.9%)

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Brdo pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Državni program za spodbujanje obsevnosti  
publičnih govornih  
in izobraževalnih programov

## Delež normalnih, reaktivnih in patoloških izvidov BMV l.2009 (vir register ZORA)

	Igljučar	Slovenija
Normalen bris ( A )	70,6	85,0
Reaktivne spr. (B)	2,3	6,1
Patološke spr. (C)	26,9	8,7
Neuporaben	0,3	0,2

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Brdo pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Državni program za preprečevanje  
in zdravljenje  
raka maternice

### Kriteriji za odvzem HPV brisa po navodilih DP ZORA

- Atipične ploščate celice APC (C1) ali atipična ploščatocelična metaplazija APM (C10)
- Blaga diskarioza BD (C3) pri ženskah starih 35 let in več
- CIN1

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Brdo pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Državni program za preprečevanje  
in zdravljenje  
raka maternice

### Rezultati HPV brisov

- Število vseh 199
- Čas odvzema 20.10. 2010 – 20.2. 2011
- Število pozitivnih 17 (8.5%)
- Povprečna starost poz. 29.8 let  
neg. 37.2 let

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Brdo pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Državni program za preprečevanje  
in zdravljenje  
raka maternice

### Razlog za odvzem brisov

- 17 poz. HPV:
  - APC (C1) prvič 5
  - APC (C1) večkrat 9
  - BD (C3) 1
  - CIN 1 2
- 182 neg. HPV:
  - APC 160
  - BD 20
  - CIN 1 2

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Brdo pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Državni inštitut za javno zdravje  
Nacionalni center za onkologijo

## Primerjava

- Ambulanta dr. Urh:
  - isti citološki lab.
  - povprečna starost pacientk pb. 35 let
  - HPV odvzet šele pri ponavljajočem APC ali APM
  - 81 odvzetih brisov
  - 17 poz. (21%)
- Ambulanta dr. Jemec:
  - drug citološki lab.
  - povprečna starost pacientk pb. 46 let
  - enaki kriteriji za odvzem HPV brisa (prvič APC ali APM)
  - 51 odvzetih brisov
  - 14 poz.(27.4 %)

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Briso pri Krazju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Državni inštitut za javno zdravje  
Nacionalni center za onkologijo

## ZAKLJUČKI

- Delež pozitivnih HPV brisov je v posameznih ambulantah precej različen. Odvisen je od
  - starostne strukture pacientk
  - kriterija za odvzem HPV brisa
  - deleža patoloških BMV
- V ambulantah z visokim deležem patoloških brisov se bo število kontrolnih BMV predvsem pri APC in APM zmanjšal, saj bomo pri negativnem HPV in ponovnem BMV APC kontrolni bris odvzeli čez 12, namesto čez 6 mesecev.
- Pri BD in HPV pozitivnem brisu se bomo prej odločili za biopsijo.
- Razmisliti bo treba o smiselnosti odvzema HPV brisa pri mladih pacientkah, pri katerih so v brisu prvič najdene APC.

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Briso pri Krazju, 8. april 2011

---

---

---

---


---

---

---

---





**Konzilij za predrakave  
spremembe materničnega vratu  
- ljubljanska regija**

Margareta Strojman Fležar  
Inštitut za patologijo  
Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bodo pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Org. presejalni programi za odkrivanje  
predrakavih sprememb na materničnem vratu**

S **presejanjem** odkrite patološke spremembe

↓

Celostna obravnava bolnic

- Diagnostika
- Zdravljenje
- Sledenje

Arbyn M, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening  
Second Edition - Summary Document. Ann Oncol 2009

---

---

---

---

---

---

---

---

**Algoritem postopkov – EU smernice**



---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

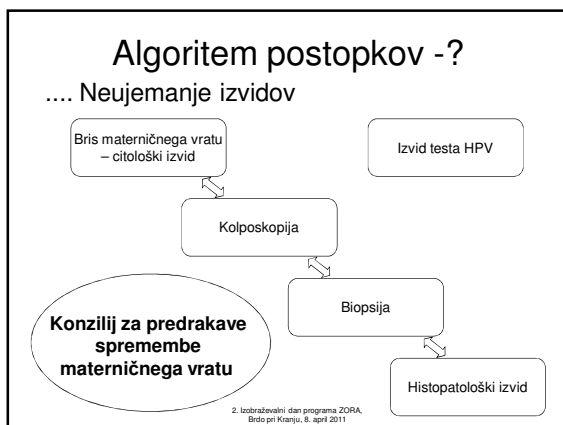
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

**Konzilij za predrakave spremembe materničnega vratu - ljubljanska regija**

- vodja: ginekolog-kolposkopist-terapevt
- ginekologi
- citopatologi
- histopatologi

} UKC Ginekološka klinika  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Inštitut za patologijo MF UL

- vsi izvajalci (ginekologi, citopatologi, histopatologi, presejalci) v presejalnem programu ZORA v ljubljanski regiji

2. izobraževalni dan programa ZORA, Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Konzilij za predrakave spremembe  
materničnega vratu - ljubljanska regija**

- Primer napoti na konzilij zdravnik  
(ginekolog, citopatolog, histopatolog)

Namen konziliarne obravnave:

- odločitev o nadaljnih diagnostičnih ali  
terapevtskih postopkih
- dodatno mnenje glede ustreznosti  
postopkov

2. izobraževalni dan programa ZORA,  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Konzilij za predrakave spremembe  
materničnega vratu - ljubljanska regija**

- 1x mesečno
- vsak 1. torek v mesecu
- ob 12h
- v seminarju oddelka za citologijo UKC SP  
Ginekološka klinika v Ljubljani

2. izobraževalni dan programa ZORA,  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Konzilij za predrakave spremembe  
materničnega vratu - ljubljanska regija**

- MOŽNOST
- ponoven pregled brisov materničnega  
vratu
- ponoven pregled bioptičnih vzorcev  
vzorcev

2. izobraževalni dan programa ZORA,  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Konzilij za predrakave spremembe  
materničnega vratu - ljubljanska regija**

Razprava o primeru:

- Predstavitev primera
- Primerjava vseh izvidov (cito/kolpo/histo/HPV in tudi ponovnega pregleda BMV/biopsij)
- Povzetek ugotovitev
- Skupno mnenje konzilija glede nadaljnje obravnave

2. izobraževalni dan programa ZORA,  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Konzilij za predrakave spremembe  
materničnega vratu - ljubljanska regija**

ZAKLJUČEK

- celostna in kakovostna obravnava tudi v zapletenih primerih
- konziliji za predrakave spremembe v vseh slovenskih regijah

2. izobraževalni dan programa ZORA,  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Odbor za program izobraževanja  
v obsegu specializacije  
v onkologiji

## Konzilij za predrakave spremembe v celjski regiji

**Alenka Repše Fokter**  
Oddelek za patologijo in citologijo, Splošna bolnišnica Celje

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Odbor za program izobraževanja  
v obsegu specializacije  
v onkologiji

## Konzilij za predrakave spremembe (Klinično patološke konference)

- Prvi sestanek: 5. 5. 2009
- Termin: vsak prvi torek v mesecu ob 15h
- Lokacija: Oddelek za patologijo in citologijo, Splošna bolnišnica Celje

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Odbor za program izobraževanja  
v obsegu specializacije  
v onkologiji

## Namen sestankov

- Obravnava primerov, kjer gre za neskladja med citološkim, histološkim in/ali kolposkopskim izvidom
- Obravnava drugih zapletenih primerov, pri katerih je potreben multidisciplinarni pristop in konsenz o najprimernejšem načinu nadaljnjega zdravljenja

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdobje programov za izobraževanje  
publičnih zdravstvenih  
institucij

## Namen sestankov

- Občasna analiza novih primerov raka materničnega vratu
- Posredovanje koristnih strokovnih informacij
- Obravnava drugih tem, ki zanimajo prisotne udeležence sestanka

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdobje programov za izobraževanje  
publičnih zdravstvenih  
institucij

## Vsebine preteklih sestankov

- Doslej smo obravnavali več kot 50 primerov
- Obravnava Evropskih smernic iz leta 2008
- Seznanitev z aktivnostmi v zvezi s pripravo nove citološke napotnice po Bethesda

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdobje programov za izobraževanje  
publičnih zdravstvenih  
institucij

## Vsebine preteklih sestankov

- Seznanitev s ponovnimi pregledi BMV pri ženskah, ki so zbolele za RMV
- Analiza LLETZ v celjski bolnišnici v letu 2008
- Informacija o rezultatih izvidov BMV citološkega laboratorija SB Celje

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdobje programov za izobraževanje  
medicinskih strokovnjakov  
v ginekologiji

## Vsebine preteklih sestankov

- Informacije o novostih v histološkem in citološkem laboratoriju (p16...)
- Pomen predoperativne priprave pacientk s strani družinskih zdravnikov in izbranih ginekologov
- Pomen dvojnega pregledovanja BMV pri atipični kolposkopiji

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdobje programov za izobraževanje  
medicinskih strokovnjakov  
v ginekologiji

## Zaključek

- Multidisciplinarni pristop je nedvomno pripomogel k izbiri najustreznejših postopkov nadaljnega ukrepanja pri naših pacientkah, kar je tudi osnovni namen srečanj.

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Obdobje programov za izobraževanje  
medicinskih strokovnjakov  
v ginekologiji

## Zaključek

- Kljub organiziranemu pristopu, ki ga uvajamo s konziliji, ne smemo opustiti neformalnega posveta med ginekologi, citologi in patologi, saj se bomo tudi v prihodnje srečevali s situacijami, pri katerih lahko problem rešimo tudi samo s telefonskim pogovorom.

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Obdobje raziskovalnih projektov  
publičnih ustanov  
v zdravstvu

## Mikroinvazivni ploščatocelični karcinom materničnega vratu dileme in novosti v diagnostiki

Helena Gutnik  
Margareta Strojjan Fležar

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

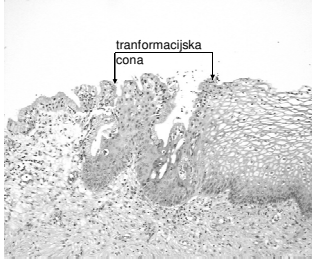
---

---

**Zora**  
Obdobje raziskovalnih projektov  
publičnih ustanov  
v zdravstvu

## Anatomske posebnosti materničnega vratu

- Transformacijska cona- prehod ploščatega epitela v žlezni epitel, preraščanje ploščatocelične metaplazije, zapiranje žleznih odprtin → ovula Nabothi
- Endocervikalne žleze nimajo strukture pravih žlez – invaginacija povrhnjega žleznega epitela v globino → žlezne kripte, v globini močno razvejane
- Vrašcanje ploščatega epitela v kripte endocervikalnih žlez (enako lastnost ima CIN!)



2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Obdobje raziskovalnih projektov  
publičnih ustanov  
v zdravstvu

## Anatomske posebnosti materničnega vratu - vrašcanje CIN v žlezne kripte



2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---



**Zora**  
Obstetriski program za specializirane  
praktične zdravnice  
v ginekologiji

## Kriteriji invazije

- 1. Celično dozorevanje, prominentni nukleoli
- 2. Dezplastični stromalni odgovor
- 3. Zabrisana epitelijsko-stromalna meja, nazobčane – nepravilne konture
- 4. Izguba polarnosti jeder (ni palisadenja- značilnost CIN)
  
- 5. Gubanje in podvojevanje neoplastičnega epitela
- 6. Psevdo-invazija v žleze
- 7. Retrakcijski artefakti

Cum CP, Lee KR: Diagnostic Gynecologic and Obstetric pathology (2006).  
2. izobraževalni dan programa ZORA,  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

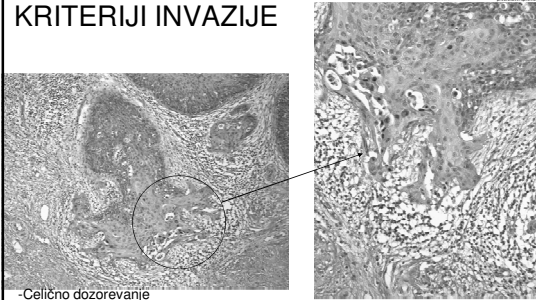
---

---

---

**Zora**  
Obstetriski program za specializirane  
praktične zdravnice  
v ginekologiji

## KRITERIJI INVAZIJE



- Celično dozorevanje
- Dezplastični stromalni odgovor
- Zabrisana epitelijsko- stromalna meja, nazobčani robovi
- Izguba jedrne polarnosti- ni palisadenja jeder

---

---

---

---

---

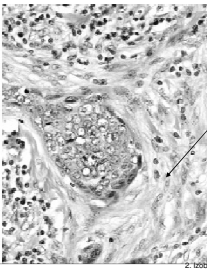
---

---

---

**Zora**  
Obstetriski program za specializirane  
praktične zdravnice  
v ginekologiji

## KRITERIJI INVAZIJE



dezplastični stromalni odgovor

2. izobraževalni dan programa ZORA,  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

Mikroinvazivni ploščatocelični karcinom - stadij			
globina invazije	WHO	FIGO	TNM
1 mm in manj	zgodnja stromalna invazija	?	?
do 3 mm (širina TU do 7 mm)	zgodnji invazivni (mikroinvazivni) ploščatocelični karcinom	IA1	T1a1
nad 3 do 5 mm (širina TU do 7 mm)	zgodnji invazivni (mikroinvazivni) ploščatocelični karcinom	IA2	T1a2

IA1- verjetnost metastaz v bezgavke pod 1%, verjetnost recidiva 0,9%  
 IA2- verjetnost metastaz v bezgavke 2%, verjetnost recidiva 4%

2. izobraževalni dan programa ZORA, Brdo pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Mikroinvazivni ploščatocelični karcinom – stadij (FIGO)			
stadij		velikost	terapija
I A	IA1	do 3 mm globine, do 7 mm širine	konizacija (starejše pacientke-histerektomija)
	IA2	do 5 mm globine, do 7 mm širine	vaginalna trahelektomija, laparoskop. limfadenektom., RT
I B	IB1	nad 5x7 mm do 4 cm- tu omejen n cervix	1. histerektomija – Wertheim 2. vag. histerekt., laparoskop. limfadenektomija 3. histerektomija, radioterapija 4. radioterapija
	IB2	nad 4 cm, tu omejen na cervix	
II A		zgor. 2/3 vagine, brez parametrijev	kemoterapija
II B		zgor. 2/3 vagine, s parametrij	
III A		spod. 1/3 vagine	
III B		pelvična stena in/ali hidronefroza	
IV A		sluznica mehurja ali rektuma in/ali izven medenice	
IV B		oddajene metastaze	

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Spremembe, ki posnemajo invazijo**

- Nanos epitela v tkivo (norm. epitel ali CIN)
- Tangencialno rezan epitel, poganjki epitela pod bazalno membrano (norm. epitel ali CIN)
- Spremembe na mestu predhodne biopsije
- Psevdoepiteliomatozna hiperplazija ploščatega epitela
- Vnetje, zabrisana epiteljsko- stromalna meja
- Obsežno vraščanje CIN v žlezne kripte
- Termični (kavterski) artefakti- LLETZ

2. izobraževalni dan programa ZORA, Brdo pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Obstetriski program za področje ginekologije in porodništva

### Spremembe, ki posnemajo invazijo

<p>A. Nanos epitela v tkivo (norm. epitel ali CIN)</p> <p>B. Tangencialno rezan epitel, poganki epitela pod bazalno membrano (norm. epitel ali CIN)</p> <p>C. Spremembe na mestu predhodne biopsije</p> <p>D. Psevdoepiteliomatозна hiperplazija ploščatega epitela</p> <p>E. Vnetje, zabrisana epitelijsko-stromalna meja</p> <p>F. Obsežno vraščanje CIN v žlezne kripe</p> <p>G. Termični (kavterski) artefakti- LLETZ</p>	<p>A. Nanos epitela v tkivo, implantacijske spremembe (ektopična nosečnost)</p> <p>B. Tangencialno rezan epitel, benigni ali displastični</p> <p>C. Spremembe na mestu predhodne biopsije</p> <p>D. Vnetje in reparativne spremembe v CIN, tudi psevdoepiteliomatозна spremembe</p> <p>E. Zabrisana epitelijsko-stromalna meja zaradi vnetja idr. artefaktov</p> <p>F. Vraščanje CIN v žlezne kripe</p> <p>G. Termične in mehanske poškodbe</p>
---	---

Crum CP, Lee KR. Diagnostic and Obstetric Pathology  
 Sedlis A. et al. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix: A clinical-pathologic study. Am J Obstet Gynecol 1979; 133(1):64-74.

---

---

---

---

---

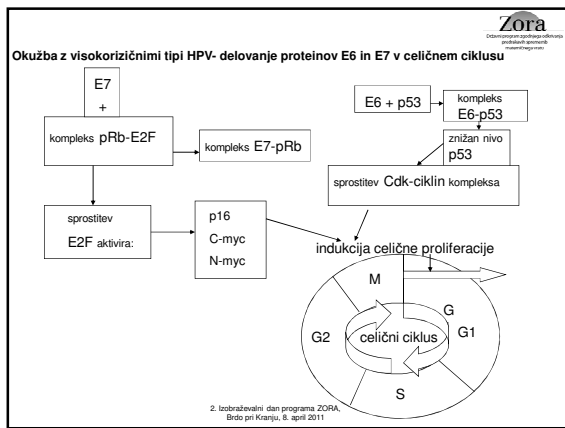
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Zora**  
Obstetriski program za področje ginekologije in porodništva

### Imunohistokemija v diagnostiki CIN ter mikroinvazivnega ploščatoceličnega karcinoma

- CIN 1 → verjetnost prehoda v CIN 2/3
- CIN 3 → verjetnost napredovanja v mikroinvazivni karcinom?
- Diagnostično zahtevni primeri zgodnje stromalne invazije → ločevanje med CIN/ ostalimi spremembami, ki posnemajo začetno invazijo

2. Izobraževalni dan programa ZORA, Brdo pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---


---

---

---

---

---

  
Center za onkološko  
preiskavo in zdravljenje

Imunohistokemija- najpogosteje testirani in uporabljeni biološki označevalci v diagnostiki sprememb ploščatega epitela materničnega vratu

- p16, Ki-67- zvišana ekspresija v CIN višje stopnje
- pRb, p53 – znižana ekspresija v CIN višje stopnje (napovedna vrednost- kateri CIN bo napredoval v invazivni karcinom?)

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---

# Kazalo avtorjev

po abecednem vrstnem redu

## Predavanja:

Eda Bokal Vrtačnik  
Dušan Deisinger  
Helena Gutnik  
Milena Igličar  
Marija Ilijaš Koželj  
Urška Ivanuš  
Borut Kobal  
Andrej Zore

Tatjana Kodrič  
Robert Medved  
Andrej Možina  
Ana Pogačnik  
Živa Pohar Marinšek  
Mario Poljak  
Maja Primic Žakelj

Stelio Rakar  
Matejka Rebolj  
Alenka Repše Fokter  
Margareta Strojjan Fležar  
Vida Stržinar  
Iztok Takač  
Marjetka Uršič Vrščaj

## Prikaz primerov:

Nada But Cigler  
Tatjana Benčič Torbica  
Branko Cvjetičanin  
Urška Ferletič  
Helena Gutnik  
Simona Hutter Čelik  
Rajko Kavalarič  
Gorazd Kavšek  
Tatjana Kodrič  
Andreja Legen  
Marja Lenart  
Brigita Medle  
Leon Meglič

Olivera Milanović  
Andrej Možina  
Tanja Planinšek  
Živa Pohar Marinšek  
Aljoša Preskar  
Andreja Rebolj  
Alenka Repše Fokter  
Vivijana Snoj  
Margareta Strojjan Fležar  
Jasna Šinkovec  
Simona Šramek Zatler  
Tadeja Štrumbelj  
Jadranka Vrh Jermančič

Sabrina Zajec  
Metka Zorko