

Test HPV doma za neodzivnice programa ZORA: preliminarni rezultati

Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Ozadje: Neodzivnice organiziranih populacijskih presejalnih programov za raka materničnega vratu so bolj ogrožene s tem rakom kot redne udeleženke presejalnih pregledov. Pri njih je bolezen praviloma odkrita v napredovalem, neozdravljivem stadiju, kar povečuje umrljivost. V svetu zato iščejo nove načine, kako neodzivnice pritegniti k sodelovanju. Ena izmed najbolj obetavnih metod je presejanje s testom HPV doma, pri katerem ženska po pošti na dom prejme tester za samoodvzem vaginalnega vzorca.

Metoda: Iz registra ZORA smo naključno izbrali 1.000 žensk starih 30–64 let, ki v zadnjih štirih letih niso imele registriranega brisa materničnega vratu in so imele stalno bivališče v celjski ali mariborski regiji. Ženske smo naključno razporedili v štiri skupine, tri intervencijske (po 150 žensk v skupino A in B ter 200 žensk v skupino C) in eno primerjalno (500 žensk). Intervencijske skupine so se razlikovale v tem, ali so ženske lahko izbirale med testom PAP pri ginekologu in testom HPV doma ali ne, in ali so morale tester naročiti ali ne. Vsem ženskam iz intervencijske skupine smo na dom poslali napovedno pismo, v katerem smo jim ponudili možnost, da opravijo samoodvzem vzorca za test HPV doma ter vzorec po pošti pošljejo v Citološki laboratorij Onkološkega inštituta Ljubljana, kjer so opravili analizo prisotnosti onkogenih HPV v vzorcu s testom HC2. Ženske s pozitivnim izvidom testa HPV doma so bile povabljene v UKC Maribor ali SB Celje na ginekološki pregled. Ženskam iz primerjalne skupine smo po pošti poslali običajno centralno vabilo za pregled pri ginekologu. Glavni rezultati študije so odzivnost žensk, poraba in izmet testerjev. Za preverjanje ali so razlike v rezultatih med skupinami posledica naključja smo uporabili test hi-kvadrat pri stopnji tveganja $\alpha = 0,05$ v programskem paketu SPSS 16.

Rezultati: Odzivnost je bila statistično značilno večja v vseh intervencijskih skupinah (22–35 %) v primerjavi s primerjalno skupino (12 %). Med intervencijskimi skupinami je bila odzivnost najmanjša v skupini C, v kateri so morale ženske tester naročiti, vendar je bila v tej skupini tudi najmanjša poraba testerjev (16,5 %) in najmanjši izmet testerjev (24,2 %).

Zaključek: Slovenske neodzivnice so test HPV doma dobro sprejele. V primerjavi z evropskimi randomiziranimi raziskavami je bila odzivnost v naši raziskavi med največjimi. Odzivnost je bila največja v tisti skupini, ki ni imela možnosti izbire in ji ni bilo treba naročiti testerja. Zdi se, da možnost izbire ni povezana s stopnjo odzivnosti in izmetom testerjev, če ženskam ni treba naročiti testerja. Obvezno naročilo testerja odzivnost sicer manjša, vendar je možnost izbire v tej skupini morda pomembna. Pred morebitno uvedbo testa HPV doma za neodzivnice v program ZORA je treba proučiti vse vidike te intervencije.

Ključne besede: test HPV doma, neodzivnice, presejalni program ZORA, rak materničnega vratu

Uvod

Rak materničnega vratu je eden redkih rakov, ki ga je mogoče preprečiti s tem, da se pravočasno odkrijejo in zdravijo predrakave spremembe. Zato so pomembni vsi ukrepi, ki povečajo odkrivanje teh sprememb pri čim večjem deležu žensk. Slovenski državni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA teče skladno s priporočili Sveta Evropske zveze. Od

vedbe programa leta 2003 se je incidenca RMV zmanjšala za približno polovico, z 211 novih primerov v letu 2003 na 105 novih primerov v letu 2014 (1). V zadnjem triletnem obdobju je bila pregledanost žensk iz ciljne skupine programa ZORA nekaj čez 70 % (1). Pregledanost v zadnjih letih presega ciljnih 70 % v starostni skupini 20–49 let, še vedno pa je premajhna v starosti 50–64 let, to je v starostnem obdobju, ko je pri neodzivnicah največ RMV.

Analiza podatkov iz Registra ZORA in Registra raka RS je pokazala, da se od vseh žensk, ki so zbolele za RMV v letih 2008–2009 in 2010–2011, več kot polovica (54,7 % in 60,8 %) ni udeleževala pregledov v priporočenih intervalih. Pri ženskah brez presejalnega izvida v Registru ZORA je bila bolezen najpogosteje odkrita v razširjeni obliki (FIGO II+ pri 75,3 % in 80,2 % neodzivnic). Pri ženskah, ki so se redno udeleževale presejalnih pregledov, je bila bolezen najpogosteje odkrita v mikroinvazivni (FIGO IA pri 42,2 % in 50,5 % odzivnic) ali omejeni obliki (FIGO IB pri 43,0 % in 36,2 % odzivnic) (2). Naši rezultati potrjujejo ugotovitev, da so ženske, ki se presejalnega programa ne udeležujejo redno, bolj ogrožene z RMV. Pri njih je bolezen pogosteje odkrita v razširjeni obliki, zaradi katere je potrebno obsežno zdravljenje, prognoza pa je slabša. To potrjuje tudi analiza novih primerov RMV iz kasnejšega časovnega obdobja (1).

Nove izzive na področju preventive RMV je prineslo spoznanje, da je za njegov nastanek odgovorna dolgotrajna okužba z onkogenimi človeškimi papilomavirusi (HPV) (3). To odkritje je omogočilo ukrepanje tako na področju primarne (cepljenje), kot sekundarne preventive (uporaba testov za določanje okužbe z onkogenimi HPV v presejalnih programih, testi HPV). Klinično preverjeni testi HPV so bolj občutljivi za odkrivanje CIN 2+ kot citološki pregled brisa materničnega vratu (BMV) in imajo večjo petletno negativno napovedno vrednost. So dokazano učinkovita metoda za triažo žensk s patološkimi spremembami nizke stopnje in sledenje žensk po zdravljenju CIN. Uveljavljajo se tudi kot presejalna metoda, predvsem med ženskami po 30. letu starosti (4, 5). Prevalenca HPV je namreč odvisna od starosti žensk in je največja med 20. in 30. letom (6, 7). Pri večini žensk okužba izzveni sama po sebi, če pa vztraja, je verjetnost za nastanek RMV večja.

Test HPV je mogoče opraviti tudi tako, da si ženska s posebnim testerjem odvzame vzorec sama doma in ga po pošti pošlje v laboratorij (test HPV doma) (5, 8). Nedavna metaanaliza 16 randomiziranih raziskav (od tega 10 evropskih), ki so bile opravljene pri neodzivnicah presejalnih programov, je pokazala da je bila v intervencijskih skupinah povprečna odzivnost na test HPV doma 20,7 % (razpon med študijami od 6,4–34 %), če ženski testerja ni bilo treba naročiti in 9,7 % (samo 3 študije), če je morala tester naročiti ali ga prevzeti v lekarni (9). V primerjalnih skupinah je bila povprečna odzivnost 10,3 %. Odzivnost so izračunali tako, da so delili število žensk, ki so v 9–12 mesecih po vključitvi v študijo imele vsaj en presejalni test (bodisi test HPV doma ali test PAP), s številom vseh vključenih žensk. Metaanaliza je pokazala, da je odzivnost v povprečju

statistično značilno večja v intervencijski kot primerjalni skupini, vendar le, če ženskam testerja ni bilo treba naročiti. Če so ženske tester morale naročiti, ni bilo razlike v odzivnosti med intervencijsko in primerjalno skupino.

Kakovost vzorcev je bila v vseh raziskavah dobra, neuporabnih je bilo okoli 1 % samoodvzetih vzorcev (8–10). Povprečen delež žensk s pozitivnim izvidom testa HPV doma je bil okoli 10 %, v intervencijskih skupinah so v povprečju odkrili več CIN 2+ kot v primerjalnih (2,9 % v primerjavi z 1,0 % vseh povabljenih žensk). Starost žensk se je med študijami razlikovala.

Nedavna metaanaliza 36 raziskav, v katerih so primerjali zanesljivost testa HPV na samoodvzetem vzorcu s testom HPV in testom PAP na ginekološko odvzetem vzorcu, je pokazala, da je (med ženskami ustreznimi za presejanje) občutljivost testa HPV za CIN 3+ na samoodvzetem vzorcu (84 %, 95 % IZ = 72–92 %) primerljiva testu PAP na ginekološko odvzetem vzorcu (78–91 % pri mejni vrednosti APC-N ali PIL-NS, 95 % IZ = 72–95 %), vendar manjša kot pri testu HPV na ginekološko odvzetem vzorcu (95 %, 95 % IZ = 91–97 %) (10). Metaanaliza je pričakovano pokazala tudi, da je specifičnost testa HPV za CIN 3 na samoodvzetem vzorcu (87 %, 95 % IZ = 84–90 %) primerljiva specifičnosti testa HPV na ginekološko odvzetem vzorcu (89 %, 95 % IZ = 87–92 %), najbolj pa je specifičen test PAP na ginekološko odvzetem vzorcu (89–97 % pri mejni vrednosti APC-N ali PIL-NS, 95 % IZ = 86–97 %). V raziskavah je bil najpogosteje uporabljen test HC2 (v 18 raziskavah), drugi testi so bili uporabljeni v po eni raziskavi, z izjemo testa PCR GP5+/6+, ki je bil uporabljen v 5 raziskavah. Pri nekaterih PCR-testih je bila občutljivost testa HPV doma primerljiva občutljivosti na ginekološkem vzorcu. Rezultati metaanalize prav tako kažejo, da je relativna občutljivost za CIN 2+ (samoodvzetega vzorca v primerjavi z ginekološko odvzetim) testa HPV večja pri izpirku nožnice (94 %, 95 % IZ = 85–103 %) kot pri samoodvzetem vzorcu s krtačko (89 %, 95 % IZ = 83–94 %) ali suhim brisom (86 %, 95 % IZ = 80–92 %). Ne glede na razlike so imeli izvidi vseh testov na vseh vzorcih zelo veliko 3-letno negativno napovedno vrednost (tveganje za CIN 3+ je bilo v treh letih manjše od 1 %). Pri negativnem testu HPV na ginekološkem vzorcu je bilo tveganje manjše kot 1 % tudi po petih letih, medtem ko je pri testu PAP na ginekološkem vzorcu in testu HPV na samoodvzetem vzorcu po petih letih tveganje presežilo 1 %. Pozitivna napovedna vrednost za CIN 3+ je bila pri vseh testih HPV, ne glede na vrsto vzorca, običajno pod 10 %, kar pomeni, da ženske s pozitivnim presejalnim izvidom rabijo triažni test pred napotitvijo na kolposkopijo.

Zaradi povečanega tveganja RMV pri neodzivnicah in dobrih rezultatov testa HPV doma, nedavne Dopolnitve evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (2015) priporočajo, da države z organiziranim presejalnim programom proučijo možnost za uvedbo testa HPV doma za neodzivnice (5). Smernice priporočajo test HPV doma za ženske, ki se presejalnih pregledov ne udeležujejo redno, ne priporočajo pa zaenkrat uporabe tega testa pri ženskah, ki se udeležujejo rednih presejalnih pregledov, še posebej če je v programu v uporabi presejalni test HPV.

V Sloveniji smo spomladi leta 2014 izvedli prvo pilotsko randomizirano študijo s testom HPV doma pri neodzivnicah programa ZORA, v katero smo vključili 1.000 žensk. Pilotna študija je bila namenjena prvi oceni sprejemljivosti testa HPV doma med slovenskimi neodzivnicami in preverjanju protokolov. Sledila ji je večja randomizirana študija, ki se bo zaključila konec letošnjega leta in v katero bodo vključene praviloma vse neodzivnice iz celjske in mariborske regije. Raziskavo financirata Javna agencija za raziskovalno dejavnost republike Slovenije (ARRS) in Ministrstvo za zdravje (številka raziskave L3-5512). Nosilec raziskave je Onkološki inštitut Ljubljana, sodelujoči ustanovi sta UKC Maribor in SB Celje.

Metode

V prispevku so prikazani preliminarni rezultati odzivnosti na test HPV doma iz manjše pilotske randomizirane študije, ki je bila narejena v okviru raziskave Test HPV doma za neodzivnice programa ZORA. Študija je bila izvedena spomladi leta 2014 z namenom, da prvič v Sloveniji preverimo sprejemljivost testa HPV doma med neodzivnicami programa ZORA in ob tem tudi preverimo izvedljivost in kakovost študijskih protokolov. Iz registra ZORA smo naključno izbrali 1.000 žensk starih med 30–64 let, ki v zadnjih štirih letih niso imele registriranega BMV in so imele stalno bivališče v celjski ali mariborski regiji. Ženske smo naključno razporedili v štiri skupine, tri intervencijske in eno primerjalno. Ženskam iz intervencijske skupine smo na dom poslali dopis, v katerem smo jim ponudili možnost, da opravijo samoodvzem vzorca za test HPV doma ter vzorec po pošti pošljejo v laboratorij. Ženskam iz intervencijske skupine A (150 žensk) smo dva tedna po napovednem pismu na dom poslali tester, razen če so sporočile, da testerja ne želijo prijeti. Ženskam iz intervencijske skupine B (150 žensk) smo ponudili možnost izbire med pregledom pri ginekologu ali testom HPV doma, vendar jim testerja ni bilo treba naročiti posebej. Ženskam iz intervencijske skupine C (200 žensk) smo ponudili možnost izbire, vendar so morale tester naročiti. Ženskam iz primerjalne skupine P (500

žensk) smo po pošti poslali običajno centralno vabilo za pregled pri ginekologu. V raziskavi smo uporabili tester Qvintip® (Aprovix AB, Uppsala, Švedska). Samoodvzete brise so ženske po pošti poslale v Citološki laboratorij Onkološkega inštituta Ljubljana, kjer so tudi opravili analizo prisotnosti onkogenih HPV v vzorcu po metodi Hybrid Capture 2 HPV DNA testom (HC2) (Qiagen, Hilden, Nemčija) (test HPV), ki se uporablja rutinsko v programu ZORA in zazna 13 onkogenih genotipov HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). V skladu z navodili proizvajalca je bila za pozitiven izvid testa HPV upoštevana mejna vrednost 1 RLU (angl. *relative light unit*). Vse ženske s pozitivnim izvidom in vzorec žensk z negativnim izvidom testa HPV doma smo povabili na ginekološki pregled v UKC Maribor in SB Celje, glede na to v kateri regiji so imele stalno bivališče.

Glavni raziskovalni rezultat, opisan v tem prispevku, je odzivnost žensk v študiji. Zanimalo nas je, koliko žensk bo v obdobju enega leta po vključitvi v študijo, opravilo presejalni pregled, bodisi test HPV doma, bodisi test PAP pri ginekologu, glede na to, v katero skupino so bile naključno dodeljene. Dodatno nas je tudi zanimalo, kakšna je bila poraba testerjev v posamezni skupini in kakšen je bil izmet testerjev.

Odzivnost smo izračunali tako, da smo delili število žensk z opravljenim presejalnim testom v posamezni skupini (števec) s številom vseh žensk, ki smo jih naključno izbrali v to skupino.

Porabo testerjev smo izračunali tako, da smo delili celokupno število poslanih testerjev v posamezni skupini (števec) s številom vseh žensk, ki so bile naključno izbrane v to skupino. Poraba testerjev pove, kolikšnemu deležu vseh žensk vključenih v raziskavo (%) smo na dom poslali tester.

Izmet testerjev smo izračunali tako, da smo delili število žensk, ki smo jim na dom poslali tester in od njih nismo prejeli samoodvzetega vzorca (števec je število poslanih testerjev – število vrnjenih vzorcev) s številom žensk, ki smo jim poslali tester. Izmet testerjev se lahko izračuna tudi kot $1 - \text{odzivnost}$ po poslanem testerju. Izmet testerjev nam pove, koliko od poslanih testerjev smo poslali zaman, saj ženske niso vrnilo samoodvzetega vzorca.

Za preverjanje ali so razlike v rezultatih med skupinami posledica naključja, smo uporabili test hi-kvadrat pri stopnji tveganja $\alpha = 0,05$ v programskem paketu SPSS 16.

Rezultati

Povprečna starost žensk je bila med študijskimi skupinami primerljiva (razpon od 49,9–50,3 let).

Povprečna starost žensk, ki so opravile vsaj en presejalni test, se klinično ni pomembno razlikovala od starosti žensk, ki niso opravile nobenega testa (49,0 let v primerjavi s 50,3 let) in tudi ne od povprečne starosti žensk, vključenih v študijo. V skupini C, kjer so ženske morale tester naročiti, so bile ženske, ki so naročile tester, v povprečju nekoliko starejše od tistih, ki testerja niso naročile (51,4 let v primerjavi z 49,6 let), vendar ta razlika ni bila statistično značilna ($p = 0,345$).

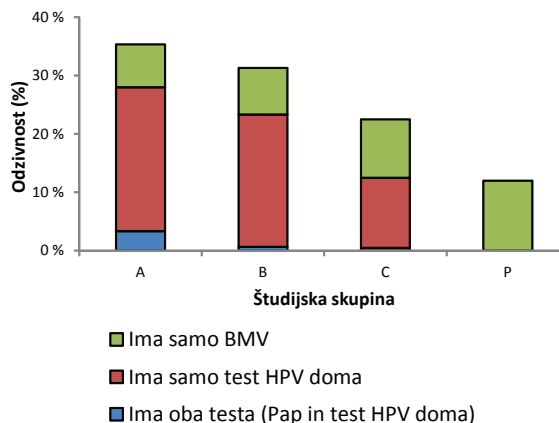
Od 1.000 vključenih žensk jih je v enem letu po vključitvi imelo vsaj en presejalni test 205 (20 %). Odzivnost je bila statistično značilno večja v vseh intervencijskih skupinah v primerjavi s primerjalno (Slika 1). Študijska skupina A (brez možnosti izbire in brez obveznega naročila testerja) je imela odzivnost največjo, skoraj trikrat večjo kot primerjalna skupina (35 % v primerjavi z 12 %). Med intervencijskimi skupinami je bila odzivnost najmanjša v skupini C (možnost izbire in obvezno naročilo testerja) (22 %). Pri intervencijskih skupinah smo uspeli ugotoviti statistično značilno razliko v odzivnosti le med skupinama A in C.

Med vsemi ženskami iz intervencijskih skupin, ki so imele vsaj en presejalni test, jih je večina imela samo test HPV doma (65,5 %), okoli pol manj jih je imelo samo test PAP (29,7 %) in le malo žensk je imelo oba testa (4,8 %). Za test HPV doma so se najpogosteje odločile ženske iz skupin A in B (okoli 70 % žensk, ki so imele vsaj en test) (Slika 1). Tudi ženske iz skupine C, ki so morale tester naročiti, so se pogosteje odločile in opravile samo test HPV doma kot samo test PAP pri ginekologu, vendar je bila ta razlika manjša (53,3 % vseh žensk, ki so opravile presejalni test, je opravilo test HPV doma in 44,4 % test PAP pri ginekologu). Delež žensk, ki so imele oba testa, je bil največji v skupini A (9,4 % vseh žensk, ki so imele vsaj en test oziroma 3,3 % vseh žensk, vključenih v to študijsko skupino), v primerjavi s skupinama B (2,1 % in 0,7 %) ter C (2,2 % in 0,5 %) (Slika 1).

Razprava

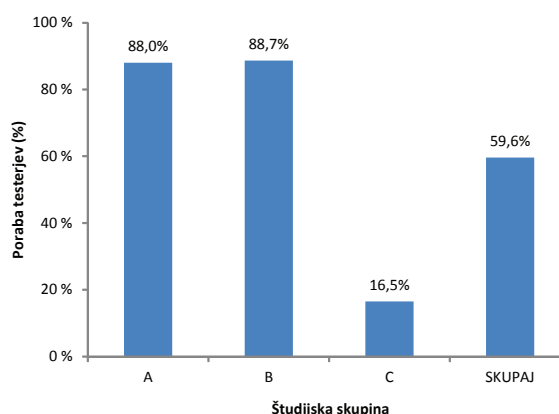
Slovenske neodzivnice so test HPV doma dobro sprejele. Odzivnost žensk s presejalnim testom v enem letu po vključitvi v študijo je bila v vseh intervencijskih skupinah klinično pomembno in statistično značilno večja kot v primerjalni skupini.

Starost ni bila statistično značilen napovedni dejavnik za to, ali bo ženska opravila test HPV doma ali ne in tudi ne za to, ali bo ženska v skupini C naročila tester ali ne. To pomeni, da so se neodzivnice vseh starosti približno enako pogosto odločale, da bodo naročile in/ali opravile test HPV doma. To se



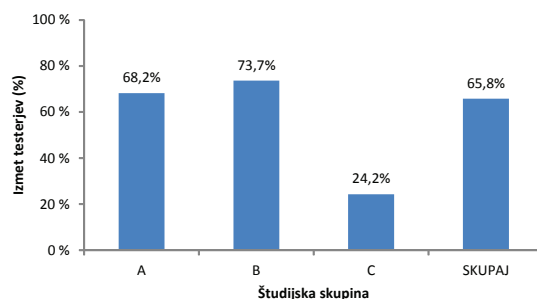
Slika 1. Odzivnost (%) žensk 12 mesecev po vključitvi v študijo glede na študijsko skupino (A, B, C in P) in vrsto presejalnega testa (test HPV doma, test PAP ali oba testa).

Poraba testerjev je bila največja v skupinah A in B, kjer ženskam ni bilo treba naročiti testerja, in sicer okoli 88 %. V skupini C je bila poraba testerjev pomembno manjša, in sicer je bila 16,5 %.



Slika 2. Poraba testerjev po študijskih skupinah (A, B in C).

Izmet testerjev je bil približno trikrat večji v skupinah A in B (okoli 7 na 10 poslanih testerjev) kot v skupini C (2,5 testerjev na 10 poslanih) (Slika 3).



Slika 3. Izmet testerjev po študijskih skupinah (A, B in C).

razlikuje od rezultatov pregledanosti žensk v programu ZORA, kjer se presejalnih pregledov bolje udeležujejo mlajše ženske, pri starejših od 50 let pa je pregledanost manjša. Ker se na test HPV doma ženske različnih starosti odzivajo enako, bi uvedba testa HPV doma za neodzivnice v program ZORA najverjetneje najbolj povečala pregledanost predvsem med starejšimi ženskami, med katerimi je pregledanost v programu ZORA manjša, kar bi bilo tudi najbolj dobrodošlo.

Skupina A v naši študiji je metodološko najbolj primerljiva tujim randomiziranim študijam med neodzivnicami, kjer ženskam testa HPV doma ni bilo treba naročiti. Če primerjamo slovenske rezultate z rezultati nedavnega sistematičnega pregleda rezultatov in metaanalizo vidimo, da se slovenski rezultati s 34-odstotno odzivnostjo uvrščajo med študije z največjo odzivnostjo (povprečna odzivnost v tujih študijah je bila 20,7 %, razpon med študijami od 6,4–34 %) (9).

Skupina C v naši študiji je metodološko najbolj primerljiva randomiziranim študijam med neodzivnicami, kjer so ženske test HPV doma morale naročiti. Pri nedavnem sistematičnem pregledu študij so v strokovni literaturi našli samo tri študije, kjer so uporabili tovrsten pristop. V teh študijah ni bilo razlike med povprečno odzivnostjo na test HPV doma v intervencijskih skupinah in odzivnostjo v primerjalnih skupinah (9,7 % v primerjavi z 10,3 %) (9). To se ne ujema z našimi rezultati, kjer je bila odzivnost v intervencijski skupini C sicer res manjša kot v intervencijskih skupinah, kjer ženskam testerja ni bilo treba naročiti (A in B), vendar klinično pomembno in statistično značilno večja kot v primerjalni skupini (22 % v primerjavi z 12 %). Razlika v rezultatih je lahko povezana z metodološkimi razlikami med študijami, razlikami v organiziranosti in dostopnosti presejalnih programov ali z razlikami med ženskami v različnih državah. Zanimivo je, da je bil delež žensk, ki so opravile presejalni test PAP pri ginekologu v naši raziskavi v tej skupini podoben kot v primerjalni (10,5 % in 12 %), razlika v odzivnosti je bila torej predvsem na račun odzivnosti žensk, ki so opravile test HPV doma. Možno je, da je v tej skupini možnost izbire med testom HPV doma in testom PAP pri ginekologu tisti dejavnik, ki je povečal odzivnost. Lahko da so ženske, ki bi se sicer odzvale na ponovno vabilo, praviloma odšle h ginekologu na test PAP, od tistih, ki se ne bi odzvale, pa so nekatere naredile test HPV doma. Manjša odzivnost glede na drugi dve intervencijski skupini je pričakovana, saj se je morala v tej skupini ženska bolj potruditi, da je lahko opravila pregled – bodisi je morala naročiti tester ali se naročiti pri ginekologu. Manjša odzivnost v skupini C v primerjavi z drugima dvema

intervencijskima skupinama ter še vedno večja kot v primerjalni skupini nakazuje, da je hitra in enostavna dostopnost do presejalnega testa pomemben dejavnik, ki je povezan s tem, ali se bo ženska odločila in opravila presejalni test ali ne. Manj kot bo ženska imela korakov do opravljenega testa, večja je verjetnost, da bo test opravila.

V skupini A je bila v primerjavi s skupino B odzivnost sicer nekoliko večja, vendar ta razlika ni bila statistično značilna. Ker je bila edina razlika med tema skupinama ta, da so ženske v skupini B imele možnost izbire med pregledom pri ginekologu in testom HPV doma sklepamo, da možnost izbire pri ženskah, ki jim testerja ni treba naročiti, ni povezana z odločitvijo ženske, ali bo opravila presejalni testa ali ne, oziroma ni pozitivni napovedni dejavnik za odziv..

Pričakovano sta bila poraba testerjev (16,5 %) in izmet testerjev (24,2 %) najmanjša v študijski skupini C, kjer smo ženskam tester poslali le, če so ga naročile. V tej skupini so bili zato stroški na eno pregledano žensko pomembno manjši kot v drugih dveh skupinah. Razlike v stroških nastanejo zaradi različne količine opravljenega dela in porabljenega materiala, razlike v poštnih stroških in stroških testerjev. Ker pa je bila odzivnost v tej skupini manjša kot v drugih dveh intervencijskih, bi bil z javnozdravstvenega vidika tovrsten pristop k neodzivnicam manj učinkovit kot pristop, v katerem ženskam testerja ne bi bilo treba naročiti, vendar še vedno bolj učinkovit kot če bi ženskam poslali običajno centralno vabilo.

V študijo smo vključili dovolj žensk, da smo uspeli ugotoviti klinično pomembne statistično značilne razlike v odzivnosti pri različnih pristopih. Vendar velikost vzorca ne zadošča za druge analize, kot so prevalenca HPV med ženskami, ki opravijo test HPV doma, verjetnost da bo ženska po pozitivnem izvidu testa HPV doma odšla na ginekološki pregled in verjetnost, da bo pri teh ženskah odkrita predrakava sprememba visoke stopnje ali rak materničnega vratu. Te analize bomo lahko najverjetneje izvedli po koncu večje randomizirane študije, ki se bo zaključila predvidoma konec tega leta.

Zahvala

Projekt »Test HPV doma za neodzivnice programa ZORA« je po našem vedenju največja randomizirana študija kadarkoli opravljena v Sloveniji. V pilotnem projektu, katerega rezultate opisujemo v tem prispevku, je bilo v raziskavo vključenih 1.000 neodzivnic, v večjo študijo, ki še poteka, pa bodo do konca tega leta vključene vse neodzivnice iz celjske in mariborske regije, skupaj več kot 20.000 žensk.

Tako obsežnega projekta ni mogoče izpeljati brez velike skupine sodelavcev, ki vsak po svoje, s svojim specifičnim strokovnim znanjem, dobro voljo in vloženim časom pripomorejo, da projekt lahko teče po zastavljenih protokolih in da je pravočasno in kakovostno poskrbljeno za prav vse ženske, ki rabijo obravnavo v zdravstveni ustanovi.

Ginekologinje in ginekologi iz sodelujočih raziskovalnih ustanov Univerzitetnega kliničnega centra Maribor in Splošne bolnišnice Celje, so po študijskem protokolu sprejeli in pregledali ženske s pozitivnim izvidom testa HPV doma, ter poskrbeli za njihovo nadaljnjo obravnavo, kadar je bilo to potrebno, sodelovali so predvsem Mateja Marčec in Urška Salobir Gajšek, pa tudi Jakob Koren, Maja Pakiž, Tatjana Kodrič, Andrej Cokan, Sarah Dobnik in Jure Knez. Medicinske sestre iz obeh ustanov so sprejemale ženske ob vstopu v ginekološko ambulanto in koordinirale delo v ambulantah, še posebej Marica Miklavc, Marcela Živko in Aleksandra Muhič. Ambulantni ginekologi iz obeh regij, pa tudi drugod, so projekt sprejeli dobronamerno in so v preteklih dveh letih v svojih ambulantah obravnavali ženske, ki se po povabilu v študijo odločile za presejalni pregled pri ginekologu. Citologi in presejalci iz obeh ustanov so ocenili citološke preparate teh žensk, predvsem citopatologinje Alenka Repše Fokter, Simona Hutter Čelik in Kristina Gornik Kramberger ter presejalci Nina Irgel, Lidija Salobir, Nevenka Štiglic Toš, Ana Katarina Seher, Branko Antolovič, Maja Fras, Barbara Jelen, Patricija Pernat in Saša Praznic. Slavica Vuzem in Barbara Verk sta vsakodnevno koordinirali dokumentacijo in preparate med sedežem programa ZORA in ustanovo. Patologi iz obeh ustanov so ocenili histopatološke preparate v študijo vključenih žensk, predvsem Rajko Kavalari in Simona Šramek Zatlje.

Alenka Repše Fokter in Iztok Takač sta koordinatorja raziskave v SB Celje in UKC Maribor. Z njima smo dobro sodelovali in sprotno reševali vsakodnevna delovna vprašanja. Alenka Repše Fokter je sodelovala tudi pri oblikovanju ideje kako preveriti sprejemljivost testa HPV doma v Sloveniji.

V Citološkem laboratoriju OIL vsakodnevno sprejemajo in analizirajo samoodvzete vzorce, ki jih ženske pošljejo po pošti, ocenjujejo citološke preparate ter tudi pripravljajo preparate za imunocitokemično diagnostiko pri teh ženskah. Tega ne bi bilo mogoče izpeljati brez dobre koordinacije in strokovnega dela Veronike Kloboves Prevodnik in Nataše Nolde ter brez podpore vodje laboratorija Žive Pohar Marinšek. Poleg že omenjenih citopatologinj preparate ocenjujejo tudi Sandra Jezeršek in Ula Klopčič. Simona Uhan Kastelic ter ostali presejalci (Janja Zalar, Mojca Lešnjak in Simon Buček)

ocenjujejo citološke vzorce in sodelujejo pri sprejemu in analizi samoodvzetih vzorcev. Uršula Prosenc Zmrzljak in Marina Bučič iz molekularnega laboratorija pod vodstvom Srdjana Novakovića dnevno sprejemata vzorce iz citološkega laboratorija, jih po potrebi analizirata ter pripravita za shrambo v skladu s študijskim protokolom. Patologinja Biljana Grčar Kuzmanov sodeluje pri neodvisnem ocenjevanju histopatoloških preparatov žensk, vključenih v študijo, ob podpori vodje laboratorija za patologijo Barbare Gazič. Sonja Bebar, Sebastjan Merlo in medicinska sestra Marta Janežič iz ginekološkega oddelka OIL skrbijo za ginekološko obravnavo prostovoljk v fazi priprave protokolov in tudi kasneje.

K nemotenemu delu na projektu so doprinesli tudi drugi sodelavci Onkološkega inštituta Ljubljana, predvsem generalni direktor Janez Remškar, Silva Kristančič, Marinka Zadel Vidmar, Vijoleta Kaluža, Rok Kikel, Silvo Fotivc, Špela Tršar, Mateja Robnik, Majda Hribar in Metka Šmerc ter zaposleni na vložišču.

Margareta Strojani Fležar z Medicinske Fakultete v Ljubljani je sodelovala pri ponovni oceni manjšega deleža histopatoloških preparatov in svetovala glede uporabe nove terminologije in novega histopatološkega izvida za potrebe študije v praksi. Matejka Rebolj in Jesper Bonde iz molekularnopatološkega laboratorija Univerzitetne bolnišnice Kopengahen na Danskem ter Atilla Lorincz iz laboratorija za molekularno epidemiologijo Wolfson Institute of Preventive Medicine, Univerze Queen Mary v Londonu so nas povabili na študijsko izmenjavo in ogled delovnih procesov v njihovih laboratorijih pred vzpostavitvijo študijskih protokolov in so nam na razpolago za konzultacije v času trajanja projekta.

Vsem imenovanim in tudi drugim, ki so kakorkoli pripomogli k izvedbi tega projekta, odgovorna za raziskavo Maja Primic Žakelj in Urška Ivanuš, koordinatorica projekta in raziskovalka pri pripravi projektne dokumentacije za ARRS in MZ, izražava globoko zahvalo in pohvalo.

Posebna zahvala gre požrtvovalnim sodelavcem na sedežu programa ZORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana, Mojci Florjančič, Tinetu Jermanu in Mojci Kuster, ki vsakodnevno pripravljajo zelo različno pošto in testerje za neodzivnice, materiale za pregled v kolposkopski ambulanti, sprejemajo in registrirajo vse izvide žensk in drugo projektno dokumentacijo ter pripravljajo podatke za analize in so vedno in dobrovoljno na voljo tako ženskam kot številnim sodelavcem projekta na voljo za dodatna vprašanja, pojasnila in reševanje vsakodnevnih delavnih dilem.

Povsem na koncu gre zahvala preminuli profesori-
ci Marjetki Uršič Vrščaj z OIL, ki je že leta 2008 kot
prva v Sloveniji daljnovidno začela razmišljati o te-
stu HPV doma pri neodzivnicah programa ZORA in
s katero smo leta 2009 začeli pripravljati projektno
dokumentacijo, ki je bila dokončana leta 2011 in
dokončno potrjena in sprejeta konec leta 2012.

Projekta ne bi mogli izvesti brez financerjev, ARRS
in MZ. Proizvajalcem testerjev in reagentov se za-
hvaljujemo, da so nam omogočili nakup materia-
lov po raziskovalnih cenah ter tako omogočili, da
bomo v raziskavo vključili vse neodzivnice iz obeh
sodelujočih regij.

Literatura

1. Primic Žakelj M, Ivanuš U. Pregled dela in novosti v
DP ZORA – 2014/2015. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M,
editors. 6 izobraževalni dan programa ZORA; Brdo
pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2015.
2. Primic-Žakelj M, Ivanuš U. Aktivnosti DP ZORA v letu
2011. In: Ivanuš U, Žakelj MP, Florjančič M, Kuster M,
editors. 3 izobraževalni dan programa ZORA; Brdo
pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2012. p.
9–14, 89–92.
3. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic
risks to humans. Vol. 64. Human Papillomaviruses:
International Agency for Research on Cancer; 1995.
4. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U,
Segnan N, et al., editors. European guidelines for
quality assurance in cervical cancer screening. 2 ed.
Luxembourg: Office of Official Publications of the
European Union, European Communities; 2008.
5. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H et al. eds. European
guidelines for quality assurance in cervical cancer
screening. 2nd edition - Supplements. Luxembourg:
Office for Official Publications of the European Com-
munities, 2015.
6. Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L,
Munoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype
distribution of cervical human papillomavirus DNA
in women with normal cytology: a meta-analysis.
The Lancet Infectious Diseases. 2007; 7(7): 453–9.
7. Učakar V, Poljak M, Klavs I. Pre-vaccination preva-
lence and distribution of high-risk human papillo-
mavirus (HPV) types in Slovenian women: a cervical
cancer screening based study. *Vaccine*. 2012; 30(2):
116–20.
8. Ivanuš U, Primic Žakelj M. Samoodvzem vaginalne-
ga vzorca za test HPV pri neodzivnicah presejalnih
programov raka materničnega vratu. *Onkologija*.
2012; 2: 78–86.
9. Verdoodt F, Jentschke M, Hillemanns P, Racey CS,
Snijders PJ, Arbyn M. Reaching women who do not
participate in the regular cervical cancer screening
programme by offering self-sampling kits: A system-
atic review and meta-analysis of randomised trials.
Eur J Cancer. 2015 Nov; 51(16): 2375–85.
10. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ, Verhoef VM, Suonio
E, Dillner L, Minozzi S, Bellisario C, Banzi R, Zhao FH,
Hillemanns P, Anttila A. Accuracy of human papil-
lomavirus testing on self-collected versus clinician-
collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol*.
2014 Feb; 15(2): 172–83.