

Preventiva raka materničnega vratu v Sloveniji: rezultati in uspehi

Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš, Ana Pogačnik, Mojca Florjančič

Program in register ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

V Sloveniji imamo populacijski državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu in raka ZORA že od leta 2003. Ženske, ki jim je namenjen (stare 20 do 64 let), so ga dobro sprejele in več kot 70 % se jih redno udeležuje pregledov. V več kot 10 letih delovanja državnega programa ZORA se je incidenca raka materničnega vratu prepolovila, kar je tudi v evropskem merilu velik uspeh.

Za nemoteno delovanje programa in nadzor njegove kakovosti skrbimo v enoti Program in register ZORA, ki deluje v dejavnosti Epidemiologija in register raka na Onkološkem inštitutu Ljubljana; spremljamo rezultate presejanja, diagnostike in zdravljenja žensk s spremembami, odkritimi v presejanju, pošiljamo vabila na presejalne preglede ženskam, ki 4 leta nimajo registriranega izvida brisa materničnega vratu v registru ZORA, in opravljamo številne druge naloge s področja vodenja, zagotavljanja in nadziranja kakovosti dela izvajalcev programa, koordinacije, logistike in promocije programa. Od leta 2015 so nam v pomoč strokovne in delovne skupine za področja laboratorijske diagnostike (citologije, histopatologije in molekularne diagnostike), ginekologije, informatike in epidemiologije.

Prispevek prikazuje dejavnost koordinacijskega centra v preteklem letu in rezultate programa.

Ključne besede: presejanje za raka materničnega vratu, Državni program ZORA, Evropske smernice za zagotavljanje in nadziranje kakovosti v presejanju

Uvod

Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (DP ZORA) je bil na ravni cele države vzpostavljen leta 2003 in je najstarejši populacijski organizirani presejalni program za raka v Sloveniji. Program deluje v skladu s priporočili Evropskih smernic za zagotavljanje in nadzor kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (RMV) iz let 2008 in 2015. Z uvedbo presejalnega programa je na Onkološkem inštitutu Ljubljana v okviru dejavnosti Epidemiologija in register raka začela delovati enota Program in register ZORA.

Delovanje enote Program in register ZORA v letih 2015–2016

Naša enota ima številne naloge; v njej sledimo rezultatom presejanja, diagnostike in zdravljenja žensk s spremembami, odkritimi v presejanju, pošiljamo vabila na presejalne preglede ženskam, ki 4 leta nimajo registriranega izvida brisa materničnega vratu v registru ZORA, in opravljamo številne druge naloge s področja vodenja, koordinacije, zagotavljanja in nadziranja kakovosti dela izvajalcev programa, logistike in promocije programa. Od

leta 2015 so nam v pomoč strokovne in delovne skupine za področja laboratorijske diagnostike (citologije, histopatologije in molekularne diagnostike), ginekologije, informatike in epidemiologije.

Strateški projekti, pri katerih sodelujejo vse strokovne skupine, vključujejo pripravo standardov za vse izvajalce programa, prenovu zakonodaje, presejalne politike in informacijskega sistema. Prav prenovi tega sistema in standardov so v letu 2016 vse strokovne skupine namenile največ pozornosti. **Strokovna skupina za citologijo** je opravila revizijo brisov materničnega vratu (BMV) žensk, ki so kljub rednemu presejanju zbolele za RMV, in prenovila program za šolanje presejalcev. V **strokovni skupini za patologijo** so organizirali delavnico diagnostične citologije in patologije materničnega vratu s predavatelji iz Kanade in prvič pripravili tudi e-tečaj. Pomembno je tudi sodelovanje in svetovanje pri prenovi informacijskega sistema, saj za vpisovanje v Register ZORA še vedno prejemamo izvide v papirni obliki. Podatke kodiramo in vnašamo v informacijski sistem v koordinacijskem centru. **Strokovna skupina za molekularno diagnostiko** je med drugim sodelovala pri organizaciji in izvedbi odmevne delavnice o sodobnih rešitvah v presejanju za odločevalce in izbrane strokovnjake

s področja ginekologije, citologije, patologije in molekularne diagnostike. Z razvojem novih pristopov v presejanju za RMV (test HPV) v svetu razvijajo tudi nove tehnološke rešitve tako za presejanje kot za triažo sprememb, odkritih v presejanju. **Strokovna skupina za ginekologijo** je sodelovala pri pripravi in izvedbi kolposkopskega tečaja, izdelavi standardiziranega obvestila po presejalnem pregledu za udeleženke presejanja in informativne knjižice z naslovom *Kaj morate vedeti o HPV*, ki ste jo vsi prejeli tudi skupaj z zbornikom.

Na **mednarodnem področju** smo med drugim sodelovali pri pripravi in izdaji drugega poročila o presejanju za raka v Evropski zvezi (EZ), objavljenega leta 2017, ki prvič obravnava poleg osnovnih podatkov tudi kazalnike kakovosti presejalnih programov, pretežno v letu 2013. Kot partnerji pa sodelujemo tudi v projektu EUTOPIA, delu programa EZ Horizon 2020, ki ga koordinirajo sodelavci Univerze Erasmus iz Rotterdama. Ocenili bomo prednosti in slabosti sedanjih presejalnih programov za raka in iskali možnosti, kako jih izboljšati in zvečati njihovo učinkovitost.

Izbrani kazalniki delovanja DP ZORA

Pregledanost žensk po starosti in po regiji stalnega bivališča

Dobra pregledanost ciljne skupine prebivalstva je eden najpomembnejših pogojev, ki morajo biti izpolnjeni, da je presejalni program učinkovit. V DP ZORA od leta 2003 spremljamo triletno pregledanost ciljne skupine žensk, starih 20–64 let. Kazalnik pove, kolikšen delež prebivalc Republike Slovenije (RS) v tej starosti se je v priporočenem

triletnem intervalu udeležil vsaj enega pregleda z odvzemanom BMV. Ciljna triletna pregledanost je 70-odstotna.

V obdobju od 1. 7. 2013 do 30. 6. 2016 je bila pregledanost skoraj 72-odstotna (71,9 %). Kot v vseh obdobjih od začetka delovanja programa tudi v zadnjem obdobju pregledanost presega ciljnih 70 % v starostni skupini 20–49 let. Še vedno pa je pregledanost manjša od zelene v starosti 50–64 let, čeprav se tudi med starejšimi počasi, a vztrajno veča. Pregledanost dosega 70 % v vseh slovenskih zdravstvenih regijah razen v murskosoboški, mariborski in koprski.

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

Izvidi citoloških brisov materničnega vratu v Registru ZORA

V letu 2016 je bilo pri 207.958 ženskah odvzetih in pregledanih 215.191 BMV, v triletnem obdobju (1. 7. 2013–30. 6. 2016) pa je bilo pri skoraj 500.000 ženskah (498.191) pregledanih 661.262 BMV. Število vseh registriranih BMV v desetletnem obdobju 2007–2016 in odstotno porazdelitev po razlogu odvzema prikazuje Tabela 1. Število BMV se manjša predvsem po letu 2011 z uvedbo novih *Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu*, nove klasifikacije citoloških sprememb in manjši potrebi po kontrolnih BMV.

Tabela 1. Brisi materničnega vratu v Registru ZORA po razlogu odvzema v letih 2007–2016 (%).

Razlog odvzema BMV	Leto									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Št. vseh BMV (100 %)	260.701	258.305	250.943	249.536	245.370	228.638	221.845	219.655	215.403	215.191
Presejanje (preventiva + ZORA)	76,8	77,3	76,3	76,5	77,5	78,4	79,7	81,4	80,3	79,4
Kurativa	10,0	9,6	9,7	9,6	8,9	8,8	8,4	7,5	8,4	9,0
Kontrola	9,6	9,2	9,3	9,3	9,5	9,1	8,7	8,4	9,0	9,4
Drugo	3,5	4,0	4,8	4,5	4,1	3,7	3,2	2,6	2,3	2,1
Ni podatka	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Izvidi presejalnih BMV

V Tabeli 2 je prikazana ocena samo presejalnih BMV (pri ženskah, starih 20–64 let) in vrsta patoloških

sprememb po letih odvzema. Od vseh 158.604 izvidov presejalnih BMV, registriranih v letu 2016, jih je bilo 90,6 % opredeljenih kot normalnih, 4,3 % z reaktivnimi/neneoplastičnimi spremembami, pato-

Tabela 2. Ocena presejalnih BMV (pri ženskah, starih 20–64 let) in vrsta patoloških sprememb v letih 2007–2016 (%).

Ocena BMV	Leto									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Št. vseh presejalnih BMV (100 %)	186.724	185.635	178.157	178.763	177.679	167.518	164.896	165.704	161.169	158.604
Uporabni BMV	93,9	93,6	94,8	94,8	96,4	99,8	99,8	99,9	99,8	99,9
Normalen BMV	87,6	87,6	88,3	88,3	89,7	90,4	90,8	91,1	90,4	90,6
Reaktivne/neneoplastične spremembe	5,4	6,0	5,4	5,6	5,3	4,6	4,7	4,2	4,4	4,3
Patološke spremembe	6,7	6,2	6,1	5,9	4,8	4,9	4,3	4,5	5,1	4,9
Patološke spremembe ploščatih celic	6,4	6,0	5,9	5,6	4,6	4,7	4,2	4,4	4,9	4,8
APC-N ₁	3,9	3,9	3,8	3,7	2,8	2,7	2,4	2,7	2,8	2,9
APC-VS ₂	–	–	–	–	0,1	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3
PIL-NS ₃	1,8	1,4	1,4	1,3	1,2	1,2	1,1	1,1	1,3	1,2
PIL-VS ₄	0,7	0,6	0,7	0,6	0,6	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5
P-CA ₅	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Patološke spremembe žleznih celic	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1
AŽC-N ₆	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
AŽC-VN ₇	–	–	–	–	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
AIS/A-CA ₈	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Drugo	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Sumljive celice, neopredeljene	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Druge maligne celice	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

¹ = APC, APM, APC-N² = APC-VS³ = blaga diskarioza, PIL-NS⁴ = zmerna diskarioza, huda diskarioza, PIL-VS⁵ = ploščatocelični karcinom⁶ = AŽC, AŽC-N⁷ = AŽC-VN⁸ = huda atipija žleznih celic, AIS, adenokarcinom

– = ni podatka

loških izvidov je bilo 4,9 %; kot kažejo podatki, se v zadnjih letih odstotni delež patoloških sprememb v presejalnih brisih postopno manjša (6,7 % v letu 2007, 4,9 % v letu 2016).

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

sprememb visoke stopnje je bilo v presejalnih BMV manj kot 1 % (Tabela 2). Največ patoloških sprememb visoke stopnje je bilo pri ženskah, starih 30–39 let.

Histopatološki izvidi brisov materničnega vratu v Registru ZORA

V Registru ZORA spremljamo tudi izvide histopatoloških preiskav. Izvid zaenkrat še ni prirejen za raču-

Tabela 3. Vrste posegov pri histopatoloških izvidih, opravljenih v letih 2006–2015 (%).

Vrste posegov	Leto										
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Št. vseh posegov (100 %)	8.612	8.566	8.771	7.749	8.671	7.677	8.190	8.417	8.102	9.197	
Diagnostični poseg	Biopsija in ekscizija	40,5	48,6	49,9	53,2	51,0	49,3	50,4	49,5	44,7	41,2
	Abrazija	16,3	15,2	16,0	11,2	15,1	16,9	18,0	18,1	20,6	20,4
Terapevtski poseg	Konizacija	10,5	7,8	7,9	8,8	8,3	8,6	7,1	7,5	7,7	6,1
	LLETZ	13,9	16,6	15,0	16,3	15,7	14,6	16,0	12,5	14,5	14,5
	Rekonizacija	8,6	0,5	0,6	0,6	0,3	0,8	0,6	0,7	0,7	1,3
	Amputacija cerviksa	0,0	0,0	0,2	0,1	0,4	0,2	0,3	0,5	0,5	0,4
Histerektomija	9,7	10,2	9,5	9,0	8,0	8,9	6,8	10,9	10,5	14,9	
Ni podatka	0,5	1,0	1,0	0,8	1,3	0,7	0,9	0,3	0,8	1,1	

Tabela 4. Histopatološke diagnoze glede na vrsto posega, opravljenega v letu 2015 (%).

Histopatološka diagnoza / Poseg	Diagnostični poseg		Terapevtski poseg		Histerektomije		Ni podatka		Skupaj	
	Število	%	Število	%	Število	%	Število	%	Število	%
Ploščatocelični karcinom cerviksa	48	0,8	20	1,0	12	0,9	1	1,0	81	0,9
Endocervikalni adeno- karcinom cerviksa	23	0,4	5	0,2	12	0,9	0	0,0	40	0,4
Drugi malignomi cerviksa	3	0,1	0	0,0	4	0,3	0	0,0	7	0,1
AIS	26	0,5	35	1,7	4	0,3	0	0,0	65	0,7
PIL VS/CIN3	721	12,7	962	46,8	26	1,9	5	4,8	1.714	18,6
PIL VS/CIN2	573	10,1	453	22,0	13	1,0	2	1,9	1.041	11,3
PIL NS	1.431	25,2	314	15,3	76	5,6	4	3,8	1.825	19,8
Benigne spremembe	2.046	36,1	137	6,7	576	42,2	90	86,5	2.849	31,0
Brez patoloških sprememb	610	10,8	113	5,5	643	47,1	2	1,9	1.368	14,9
Ni mogoče opredeliti	190	3,4	17	0,8	0	0,0	0	0,0	207	2,3
Skupaj	5.671	100,0	2.056	100,0	1.366	100,0	104	100,0	9.197	100,0

nalniško obdelavo v laboratorijih, zato nam izvide iz laboratorijev pošiljajo v papirni obliki, v Registru pa rezultate kodiramo in vpisujemo v informacijski sistem. Ker je veliko dela ročnega in ker izvide prejemamo z zamudo, so trenutno obdelani izvidi do leta 2015. V letu 2015 smo v Registru ZORA registrirali 9.197 histopatoloških izvidov 7.690 žensk. Od teh izvidov jih 62 % izvira iz diagnostičnih posegov, 22 % iz terapevtskih, 15 % pa iz histerektomij (Tabela 3).

Histopatološke diagnoze glede na vrsto posega so prikazane v Tabeli 4. Pri diagnostičnih posegih je bila polovica sprememb benignih ali pa sprememb ni bilo oz. jih ni bilo mogoče opredeliti; 25 % sprememb je bilo ploščatoceličnih intraepitelijskih lezij (angl. *planocellular intraepithelial lesion* – PIL) nizke stopnje, 23 % PIL visoke stopnje, nekaj več kot 1 % pa je bilo različnih karcinomov. Pričakovano so pri terapevtskih posegih prevladovale razne vrste patoloških sprememb in karcinom; z benignimi spremembami ali brez sprememb jih je bilo le 13 %. V Registru ZORA spremljamo tudi diagnoze pri vseh histerektomijah, napravljenih ne glede na razlog; zato pri večini teh posegov ni sprememb na materničnem vratu ali pa so benigne (v letu 2015 pri skoraj 90 % histerektomij).

Spremljanje presejalnih citoloških izvidov in histoloških diagnoz je pomembno, ker s primerjavo izvida presejalne in diagnostične preiskave lahko ocenimo mere veljavnosti presejalnega testa, kot so občutljivost, specifičnost in napovedna vrednost. Hkrati lahko po vrednosti teh parametrov lahko vrednotimo kakovost dela posameznih laboratorijev.

Izvidi testa HPV v Registru ZORA

Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, objavljene leta 2011, svetujejo uporabo testa HPV za triažo pri citoloških diagnozah APC-N, AŽC-N in PIL-NS (pri ženskah, starih 35 let in več), za spremljanje stanja pri ženskah po diagnozi CIN1 in po zdravljenju zaradi CIN. Izvide testa HPV zapisujemo v Registru ZORA; če ženska ne privoli, da se njen izvid vpiše v bazo Registra ZORA, dobimo samo informacijo o opravljenem testu brez izvida. V letu 2011 smo vpisali izvide 7.783 testov, v letu 2016 12.397, največ pa leta 2013 – kar 13.278. Število testov HPV po indikacijah, ki jih je na napotnico napisal ginekolog v obdobju 2010–2016, je razvidno iz Tabele 5.

Razveseljivo je, da se število testov pri indikaciji APC-N veča, čeprav se odstotni delež žensk s to naj-

Tabela 5. Število testov HPV v obdobju 2010–2016 po indikaciji.

Indikacija	Število testov HPV po letih						
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
APC-N	868	4.421	4.244	4.622	4.959	5.694	6.329
AŽC-N	0	23	158	152	126	146	133
PIL-NS, > 35 let	171	827	750	802	814	1.022	1.169
CIN 1	134	864	988	1.027	904	837	926
Po zdravljenju CIN	2	1.471	6.022	6.430	4.242	3.666	3.647
Ni podatka	28	177	168	245	324	256	193
Skupaj	1.203	7.783	12.330	13.278	11.369	11.621	12.397

pogostejšo presejalno diagnozo z leti manjša. Še vedno pa, vsaj po naših podatkih, vsem ženskam s to presejalno diagnozo ginekologi po 6 mesecih ne napravijo testa HPV, kot priporočajo smernice. Izbrali smo namreč ženske, ki so bile leta 2015 stare 20–64 let in so imele presejalno diagnozo APC-N. Od 4.407 teh žensk jih je eno leto po tej diagnozi imelo registriran izvid testa HPV le 2.955 (67,1 %).

Rak materničnega vratu v Sloveniji do leta 2015 in pregled zgodovine BMV pri bolnicah, zbolelih v letih 2014 in 2015

Leta 2015 smo v Register raka RS vpisali 119 novih primerov RMV, za 44 % manj kot na začetku programa leta 2003 (211). Groba incidenčna stopnja je bila 11,4/100.000, starostno standardizirana (na svetovno prebivalstvo) pa 7,4/100.000.

Incidenčna stopnja je še vedno največja v starosti 35–49 let. Med mlajšimi (20–34 let) je vsa leta največja incidenčna stopnja raka, odkritega v stadiju 1A.

Od leta 2011 se še naprej ob manjšanju incidenčne stopnje invazijskega raka večja incidenčna stopnja CIN3 (morda kot posledica uporabe triažnega testa HPV in s tem večjega odkrivanja patoloških sprememb pri BMV s patološkimi spremembami nižje stopnje).

Pregled zgodovine BMV iz Registra ZORA pri bolnicah, ki so dobile diagnozo RMV v letih 2014 in 2015, je pokazal, da je med njimi več tistih žensk, ki nimajo v Registru ZORA registriranega nobenega BMV ali pa le enega, in to do pol leta pred diagnozo. Gre torej za ženske, ki se zagotovo niso udeleževale presejalnega programa in so prišle na pregled zaradi kliničnih težav ali po daljšem premoru med presejalnimi pregledi. V povprečju gre za starejše ženske, ki imajo ob diagnozi tudi bolj razširjeno bolezen. Po pričakovanju pa se med bolnicami z invazijsko boleznijo manjša delež tistih, ki so kljub redni udeležbi v presejalnem programu zbolele za RMV; leta 2006 je bilo takih 46 %, leta 2015 pa 39 %. Strokovna skupina za citologijo redno ponovno pregleda njihove BMV zato, da preveri, ali so bile ob prvem pregledu spremembe podcenjene ali pa v BMV res ni bilo patoloških sprememb. Ta postopek je prvenstveno namenjen učenju in odpravljanju prihodnjih napak.

Zaključek

Čakajo nas nove naloge, predvsem e-povezava z izvajalci in izboljšanje sistema za zagotavljanje in nadziranje kakovosti na vseh ravneh programa. Dognanje o povezavi okužbe s HPV s predrakavimi spremembami in RMV je spremenilo pristop

k primarni in sekundarni preventivi te bolezni. O tem in kako umestiti ta dognanja v naš sistem zdravstvenega varstva žensk, bo veliko razprav na današnjem srečanju in gotovo še po njem. Številne države namreč načrtujejo, nekatere pa že uvajajo, spremembe presejalnega testa, pa tudi presejalne politike, ne nazadnje tudi zato, ker bodo v presejanje kmalu vstopile cepljene generacije; zanje bo njihovi manjši osnovni ogroženosti treba prirediti presejalni test in pogostost testiranja. Ko nam bo uspelo – morda s samoodvzemom brisa nožnice doma (kar se je v naši raziskavi že pokazalo precej obetavno) – med »pregledane« vključiti vsaj del žensk, ki se zdaj ne odzivajo na povabila k pregledu, in ko se bo zvečal delež žensk, cepljenih proti HPV, utemeljeno pričakujemo, da bomo lahko poročali o nadaljnjem zmanjšanju incidence raka materničnega vratu.

Literatura

- Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H et al. eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd edition - Supplements. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2015. Dostopno na: <http://bookshop.europa.eu/en/european-guidelines-for-quality-assurance-in-cervical-cancer-screening-pbEW0115451/>.
- Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008.
- Coleman D, Day N, Douglas D in sod. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Eur J Cancer 1993; 29A (Suppl 4): S1-S38. (Europe Against Cancer Programme).
- EU-TOPIA. Towards improved cancer screening. Dostopno na: <https://www.erasmusmc.nl/public-health/nieuws1/2016/2016-01/eutopia/?lang=en>.
- Ivanuš U, Primic Žakelj M. Učinkovitost triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N in rezultati triažnega testiranja HPV v 2013. Zbornik 5. izobraževalnega dne programa ZORA; 2014, 15. 10. 2014; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana.
- Objavljeni in neobjavljeni podatki Registra ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana. Dostopno na: <http://zora.onko-i.si/>.
- Objavljeni in neobjavljeni podatki Registra raka RS (nekateri dostopni na: <http://www.slora.si/>).
- Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka: ZORA. Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu. Dostopno na: <http://zora.onko-i.si/>.
- Ponti A, Anttila A, Ronco G et al. Cancer screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening 2017. Dostopno na: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf.