

Raziskovalni projekt sprejemljivosti testa HPV doma med neodzivnicami DP ZORA in učinkovitosti novih triažnih testov: opis raziskav DP ZORA, izvedenih v letih 2013–2016

Urška Ivanuš¹, Maja Primic Žakelj¹, Alenka Repše Fokter², Iztok Takač³, Srdjan Novaković⁴, Veronika Kloboves Prevodnik⁵

¹ Program in register ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

² Oddelek za patologijo in citologijo, SB Celje, Oblakova 5, Celje

³ Klinika za ginekologijo in perinatologijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, Maribor

⁴ Oddelek za molekularno diagnostiko, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

⁵ Oddelek za citopatologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Rak materničnega vratu (RMV) je eden redkih rakov, ki ga je mogoče preprečiti z odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb. Ženske, ki se ne udeležujejo redno presejalnih pregledov (neodzivnice), so bolj ogrožene z RMV kot ženske, ki se pregledov udeležujejo. Z raziskovalnim projektom, ki sta ga finančno omogočila Agencija za raziskovanje RS in Ministrstvo za zdravje, smo preverili, kako se neodzivnice DP ZORA odzovejo, če jim na dom pošljemo tester z navodili za samoodvzem vaginalnega vzorca za ugotavljanje okužbe s HPV, ki ga po pošti vrnejo v laboratorij (test HPV doma). Preverili smo tudi, kako preprosta in učinkovita bi bila implementacija dveh novih metod za triažo HPV-pozitivnih žensk s testom p16/Ki-67 in testom metilacije DNK v laboratorije, ki sodelujejo v DP ZORA. V okviru projekta je potekalo več raziskav. Največja je bila randomizirana nadzorovana raziskava, v katero smo vključili vse neodzivnice DP ZORA, stare 30–64 let, s stalnim bivališčem v mariborski in celjski regiji (skupaj več kot 25.000 žensk). Izkazalo se je, da je bil odziv v obeh intervencijskih skupinah pomembno večji kot v primerjalni skupini, odziv je bil velik tudi v skupini z obveznim naročilom testerja. Triaža s testom p16/Ki-67 se je izkazala za učinkovito, implementacija te metode v tri citopatološke laboratorije, ki sodelujejo v DP ZORA, je bila dokaj enostavna. S to raziskavo je Slovenija izpolnila priporočila dopoljenih Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RMV iz leta 2015, ki državam z organiziranim presejalnim programom priporočajo, da pred implementacijo testa HPV doma za neodzivnice preverijo nov pristop v pilotni raziskavi. Zaradi dobrih rezultatov raziskave smo presejanje neodzivnic s testom HPV doma in triažo HPV-pozitivnih s testom p16/Ki-67 umestili kot novi metodi v Projekt presoje prenove presejalne politike DP ZORA. Na rezultatih raziskave bo temeljila presoja, ali bomo v prihodnje tudi v Sloveniji neodzivnicam presejalnega programa omogočili testiranje doma. V prispevku so podrobneje opisani protokoli raziskav, ki smo jih načrtovali in izvedli pod okriljem raziskovalnega projekta v letih 2013–2016.

Ključne besede: presejanje za raka materničnega vratu, DP ZORA, neodzivnice, test HPV doma, p16/Ki-67, metilacija DNK

Uvod

Rak materničnega vratu (RMV) je eden redkih rakov, ki ga je mogoče preprečiti z odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb. Ženske, ki se ne udeležujejo presejanja s citološkim pregledom celic v brisu materničnega vratu, barvanih po Papanicolaou (test PAP), so bolj ogrožene z RMV kot ženske, ki se pregledov udeležujejo. Prav tako so bolj ogrožene, da bo rak odkrit v razširjeni ali razsejani obliki, ko je zdravljenje bolj invazivno, kakovost življenja po zdravljenju slabša in preživetje manjše. V organiziranih presejalnih programih po vsem svetu zato iščejo nove pristope presejanja za tiste ženske,

ki jih z rednim presejalnim programom ne uspemo privabiti na presejalni pregled. Povečanje pregledanosti v tej skupini žensk bi lahko pomembno doprineslo k nadaljnjemu zmanjševanju incidence RMV v kakovostnih organiziranih presejalnih programih, kakršen je tudi slovenski.

Številne raziskave po svetu so pokazale, da je eden najbolj učinkovitih pristopov za povečanje pregledanosti in odkrivanja predrakavih sprememb visoke stopnje med neodzivnicami organiziranih presejalnih programov možnost testiranja doma. Neodzivnicam v intervencijski skupini so na dom po pošti poslali poseben pripomoček (tester) z

navodili za samoodvzem vaginalnega vzorca. Samoodvzet vzorec so ženske po pošti vrnile v laboratorij, kjer so v njem določali prisotnost človeških papilomavirusov (angl. *human papillomaviruses*, HPV). Ženske so nato po pošti prejele obvestilo o izvidu. Ženske s pozitivnim izvidom testa HPV doma so bile povabljene na ginekološki pregled, ženske z negativnim izvidom pa na reden presejalni pregled čez tri leta. Nedavna metaanaliza 16 randomiziranih raziskav (od tega 10 evropskih), ki so bile opravljene pri neodzivnicah presejalnih programov, je pokazala, da je odzivnost v povprečju statistično značilno večja v intervencijski kot v primerjalni skupini (kjer so ženskam poslali običajen opomnik na zamujen presejalni pregled), 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. Če ženski testerja ni bilo treba naročiti, je bila povprečna odzivnost na test HPV doma 20,7 % (razpon med raziskavami od 6,4–34 %). Če je ženska tester morala naročiti (ali ga prevzeti v lekarni), je bila povprečna odzivnost manjša (9,7 %, izvedene so bile samo 3 raziskave) in primerljiva odzivnosti v primerjalni skupini (10,3 %) (1). Odzivnost so izračunali tako, da so delili število žensk, ki so v 9–12 mesecih po vključitvi v raziskavo imele vsaj en presejalni test (bodisi test HPV doma ali test PAP), s številom vseh vključenih žensk. Kakovost vzorcev je bila v vseh raziskavah dobra, neuporabnih je bilo okoli 1 % samoodvzetih vzorcev (1, 2). Povprečen delež žensk s pozitivnim izvidom testa HPV doma je bil okoli 10 %, v intervencijskih skupinah pa 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 raziskavami 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 občutljivosti testa PAP na ginekološko odvzetem vzorcu (78–91 % pri mejni vrednosti APC-N ali PIL-NS, 95 % IZ = 72–95 %), vendar manjša kot občutljivost testa 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 Hybrid Capture 2 (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 ginekološko odvzetem 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 ginekološko odvzetem vzorcu in testu HPV na samoodvzetem vzorcu po petih letih tveganje preseglo 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 testa HPV potrebujejo triažni test pred napotitvijo na kolposkopijo.

Zaradi povečanega tveganja RMV pri neodzivnicah in dobrih rezultatih testa HPV doma nedavno dopolnjene Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za RMV (2015) priporočajo, da države z organiziranim presejalnim programom proučijo možnost za uvedbo testa HPV doma za neodzivnice (3). Smernice priporočajo test HPV doma za ženske, ki se presejalnih pregledov ne udeležujejo redno, zaenkrat pa ne priporočajo uporabe tega testa pri ženskah, ki se udeležujejo rednih presejalnih pregledov, še posebej, če je v programu v uporabi presejalni test HPV.

Slovenska raziskava sprejemljivosti testa HPV doma med neodzivnicami DP ZORA in raziskava novih triažnih metod za ženske s pozitivnim izvidom testa HPV

Glavni namen raziskave je bil doprinesiti k nadaljnjemu zmanjševanju incidence RMV, predvsem na račun povečanja pregledanosti žensk, ki se doslej niso odzivale vabilom na presejalni pregled. Prav tako smo z raziskavo želeli doprinesiti k boljši triaži žensk po pozitivnem presejalnem testu in razdeliti ženske na tiste, ki nujno potrebujejo nadaljnjo diagnostično obravnavo ali spremljanje, ter tiste, ki se lahko varno vrnejo v presejanje. Opredelili smo naslednje cilje raziskave:

- Testirati novo metodo za presejanje za RMV z doma samoodvzetim vaginalnim vzorcem za test HPV doma in oceniti, ali je metoda primerna in učinkovita kot alternativni način presejanja pri slovenskih neodzivnicah.
- Oceniti dodano vrednost uporabe različnih bioloških biomarkerjev v triaži žensk, ki imajo po-

zitivni izvid presejalnega testa HPV (p16, Ki-67, analiza metilacije DNK).

- Primerjati različne testerje za samoodvzem vaginalnega vzorca in oceniti, kateri je bolj sprejemljiv za slovenske ženske in pri katerem je kakovost samoodvzetega vzorca večja.

Onkološki inštitut Ljubljana je kot nosilec raziskave k sodelovanju povabil osrednji bolnišnici iz mariborske in celjske regije (UKC Maribor in SB Celje) z osnovnim namenom, da bodo zagotovile ustrezno obravnavo žensk s pozitivnim izvidom testa HPV doma. Raziskava je bila potrjena s strani Komisije RS za medicinsko etiko in leta 2013 izbrana za financiranje s strani ARRS in Ministrstva za zdravje RS (številka raziskave L3-5512).

Raziskave v projektu

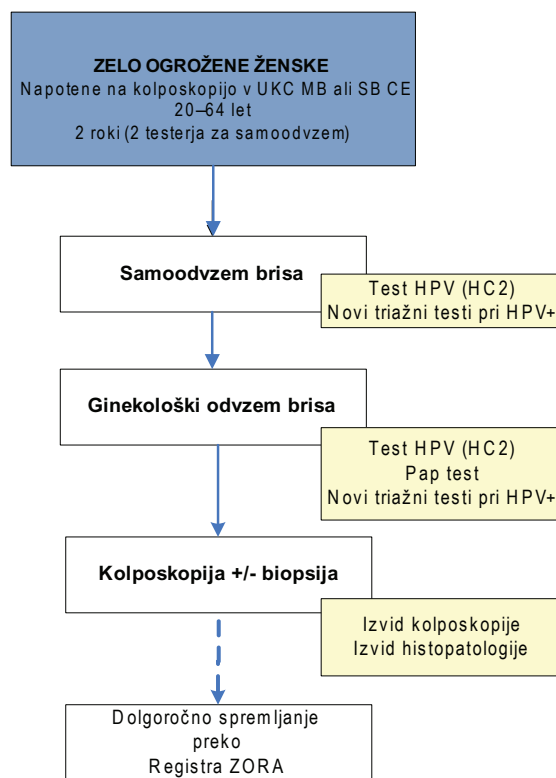
Projekt smo izvedli skladno z zastavljenimi vsebinskimi cilji, časovnico in finančnim načrtom. V nadaljevanju so opisane raziskave, ki smo jih izvedli v projektu.

• Kolposkopska raziskava – zelo ogrožene ženske (n=209)

V kolposkopsko raziskavo smo vključili 209 zelo ogroženih žensk, ki so bile zaradi sprememb materničnega vratu naročene na kolposkopski pregled v UKC Maribor ali SB Celje in so bile stare med 20 in 64 let. S to raziskavo smo v Sloveniji prvič preverili, kako ženske sprejmejo in ocenjujejo testerje in postopek samoodvzema vzorca za test HPV v nadzorovanem okolju, ter pridobili prve vzorce za analize testa HPV doma, testa p16/Ki67 in metilacijskih markerjev v Sloveniji. Izkušnje iz te raziskave in nekatere preliminarne rezultate smo uporabili pri načrtovanju pilotne raziskave s testom HPV doma za neodzivnice DP ZORA. Pred kolposkopskim pregledom so si ženske same odvzele vzorec za test HPV in izpolnile vprašalnik, med pregledom pa jim je ginekolog odvzel vzorec za test PAP, test p16/Ki67 in metilacijske markerje (tehnika deljenega vzorca) ter vzorec za test HPV. Vse ženske so podpisale privolitev po pojasnilu. Protokol te raziskave je prikazan na Sliki 1.

• Pilotna raziskava – neodzivnice DP ZORA (n=1.000)

V pilotno raziskavo za neodzivnice smo vključili 1.000 žensk, starih 30–64 let, ki prihajajo iz celjske in mariborske regije, in v registru ZORA nimajo zabeleženega testa PAP, opravljenega v zadnjih 4 letih. Namen te raziskave je bil preveriti odzivnost žensk na vabilo k odvzemu vzorca za test HPV doma, prevalenco HPV (pri tistih ženskah, ki so vrnile vzorce), kakovost samoodvzetega vzorca, udeležbo HPV-pozitivnih žensk na ginekološkem pre-



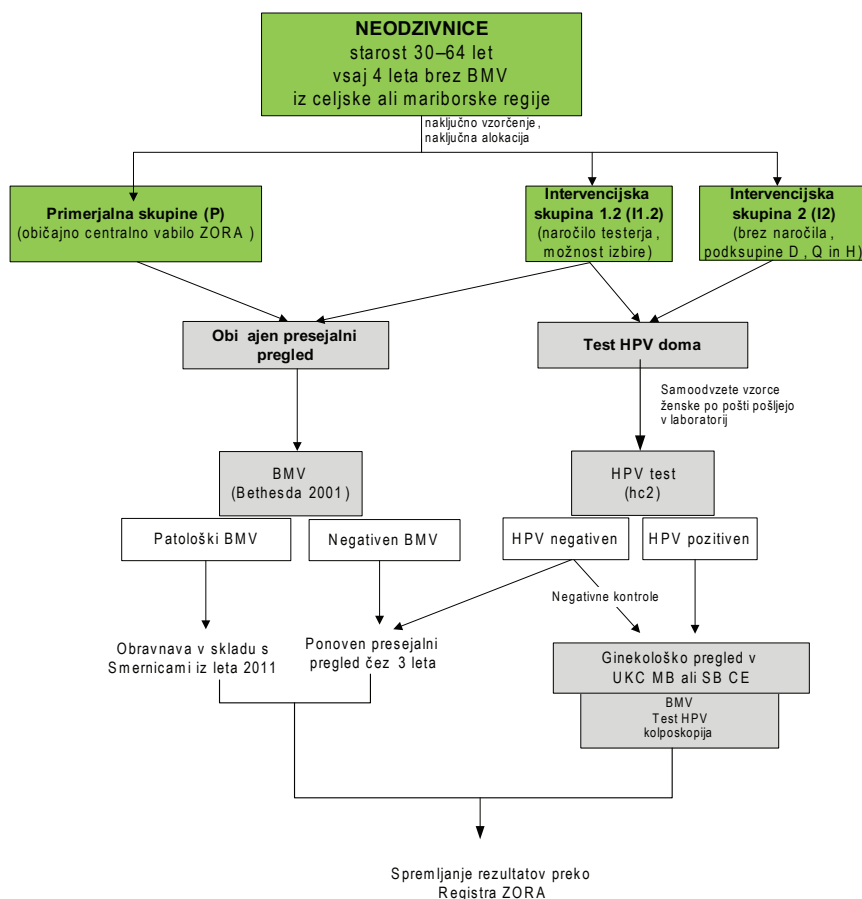
Slika 1. Protokol kolposkopske raziskave, n=209.

gledu, logistiko in protokole raziskave (pošiljanje dopisov in testerjev ženskam po pošti, obveščanje o izvidih, vabljenje na ginekološke preglede, izvajanje ginekoloških pregledov v UKC Maribor in SB Celje ipd.) ter prilagoditi švedski računalniški program za upravljanje z neodzivnicami našim specifičnim potrebam. Neodzivnice smo naključno razdelili v štiri skupine – eno primerjalno in tri intervencijske. Primerjalna skupina P (n=500) je na dom prejela običajno centralno vabilo DP ZORA za test PAP pri ginekologu. Intervencijske skupine (I) so na dom prejele tester Qvintip, vendar so se med seboj razlikovale glede tega, ali so morale ženske tester naročiti ali so ga prejele po pošti brez naročila, ter po tem, ali so imele možnost izbire med testom HPV doma in pregledom pri ginekologu ali ne:

- I1.1 – brez naročila testerja, možnost izbire (n=150),
- I1.2 – obvezno naročilo testerja, možnost izbire (n=200),
- I2 – brez naročila testerja in brez možnosti izbire (n=150).

• Randomizirana nadzorovana raziskava (RNR) – neodzivnice DP ZORA (n=26.556)

V okviru projekta smo v RNR vključili vse ženske iz celjske in mariborske regije, stare 30–64 let, ki v registru ZORA vsaj 4 leta niso imele zabeleženega testa PAP. Neodzivnice smo naključno izbrali iz registra ZORA. Na podlagi rezultatov pilotne raziskave smo zasnovali protokol RNR (Slika 2), po kate-



Slika 2. Protokol randomizirane nadzorovane raziskave (RNR), n=26.556.

rem so bile ženske naključno razporejene v različne skupine:

- primerjalna skupina P: n=2.600,
- intervencijska skupina I1.2 (obvezno naročilo testerja): n=14.400 (tester Qvintip, Slika 3),
- intervencijska skupina I2 (brez obveznega naročila testerja): n=9.556 (različni testerji: Qvintip, Delphi Screener in Her Swab).



Slika 3. Tester Qvintip za samoodvzem brisa za test HPV doma.

Ženskam iz intervencijskih skupin pilotne raziskave in RNR smo skupaj poslali okoli 12.000 kompletov za samoodvzem. Ženske so po pošti vrnilo okoli 5.200 samoodvzetih vzorcev. Ženske so vrnilo samoodvzete vzorce v že naslovljeni ovojnici s plačano poštnino v Citološki laboratorij OIL, kjer so sproti analizirali vzorce po metodi Hybrid Capture 2 (hc2). Vsem ženskam, ki so opravile test HPV doma, smo na dom poslali standardizirano obvestilo o izvidu. Priložili smo anketo, v kateri smo ženske zaprosili, da ocenijo izkušnjo s testom HPV doma. Vsem ženskam s pozitivnim izvidom testa HPV doma smo hkrati z obvestilom poslali tudi informativno zloženko *Pozitiven izvid testa HPV doma* ter datum in uro ginekološkega pregleda v UKC Maribor ali SB Celje, ki smo jih skupaj s sodelujočima raziskovalnima ustanovama določili mi. Ginekološke preglede je opravilo približno 370 žensk s pozitivnim izvidom testa HPV doma. V skladu s protokolom je ginekolog odvzel bris za test PAP, test p16/Ki-67 in test HPV, opravil kolposkopijo ter po potrebi odvzel tkivo za histopatološko preiskavo. Ženske so pred pregledom podpisale privolitvev po pojasnilu.

V okviru projekta smo raziskovali tudi tri najbolj obetavne metode triaže HPV-pozitivnih žensk, ki

bodo prišle v poštev ob morebitnem prehodu DP ZORA na primarno presejanje s testom HPV v prihodnosti:

- test PAP,
- test p16/Ki-67,
- molekularno metodo metilacije DNK.

Medtem ko je test PAP ustaljena metoda v sodelujočih laboratorijih, sta test p16/Ki-67 in analiza metilacije DNK novi metodi, za kateri sta potekali v okviru projekta posebni raziskavi: Raziskava p16/Ki-67 in Raziskava metilacije DNK.

• Raziskava p16/Ki-67

Namen te raziskave je bil vpeljati novo metodo v vse tri sodelujoče citopatološke laboratorije, usposobiti presejalce in citopatologe za ocenjevanje brisov materničnega vratu, pobarvanih z dvojnimi imunocitokemičnim barvilom p16/Ki-67, ter preveriti klinično veljavnost te metode na vzorcih iz raziskave. V okviru projekta so bile v to raziskavo vključene vse ženske, ki so opravile kolposkopski pregled v UKC MB ali SB CE v okviru kolposkopske raziskave, pilotne raziskave za neodzivnice ali RNR. Skupaj je bilo odvzetih okoli 500 vzorcev, ki so jih v citološkem laboratoriju OIL imunocitokemično obarvali s CINtec plus dual immunostain p16/Ki67 (Roche). Prvih 129 testov p16/Ki-67 je bilo namenjenih učenju ocenjevalcev. Vseh 129 so slepo ocenili presejalci in citopatologi v vseh treh sodelujočih citopatoloških laboratorijih. Citopatologinje, ki so sodelovale v projektu, so se nato sestale na OIL, skupaj pregledale preparate z neujemajočimi se izvidi testov p16/Ki-67 in se odločile za enotno diagnozo. Preparate smo nato poslali v slepo ocenjevanje tuji ocenjevalki dr. Moniki Wolff iz Nemčije, ki nam je posredovala svoje ocene. Izvedli smo tudi dve učni delavnici za ocenjevanje testa p16/Ki-67, ki so se ju udeležili vsi citopatologi in presejalci vseh treh sodelujočih raziskovalnih ustanov. Na delavnici je sodelovala dr. Monika Wolff, enkrat preko svetovnega spleta in enkrat v živo.

• Raziskava metilacije DNK

Namen te raziskave je bil vpeljati novo metodo v Slovenijo ter preveriti klinično veljavnost te metode na vzorcih iz raziskave. V raziskavo je bilo vključenih 93 samoodvzetih vzorcev in 93 ginekološko odvzetih vzorcev pri istih ženskah. Naše vzorce smo poslali prof. Attili Lorinczu v laboratorij za molekularno epidemiologijo na Wolfson Institute of Preventive Medicine, Centre for Cancer Prevention, Univerze Queen Mary v Londonu. Vzorci so bili analizirani, rezultati niso bili objavljeni. Uporabljen metilacijski test še ne dosega dovolj velike zanesljivosti za uporabo v praksi.

• Slepa revizija preparatov v citoloških in histopatoloških laboratorijih

Vse citološke in histološke preparate iz kolposkopske raziskave so ocenili ocenjevalci iz vseh treh sodelujočih ustanov. Ocenjevalci iz ustanov, kjer ženska ni bila na pregledu, so ocenjevali slepo – preparat je bil označen s kodo, zakriti so bili vsi podatki o ženski, ki ji je preparat pripadal, razvidna je bila le letnica rojstva. Namen te raziskave je bil ugotoviti ujemanje med ocenami v treh citoloških in treh histopatoloških laboratorijih, ki sodelujejo v DP ZORA. Tovrstne raziskave v Sloveniji še ni bilo.

Časovnica projekta in sodelujoče ustanove iz Slovenije

Projekt je potekal od 1. 8. 2013 do 31. 7. 2016. Načrtovali, izvedli in koordinirali smo ga s sedeža DP ZORA na OIL. Sodelovali so ginekologi obeh sodelujočih ustanov, ki so po protokolu RNR v kolposkopski ambulanti pregledali skupaj okoli 370 žensk s pozitivnim izvidom testa HPV doma in v kolposkopsko raziskavo vključili skupaj okoli 200 žensk. Teste PAP in tkivne vzorce so ocenili citologi in patologi v ustanovah, kjer so bile ženske pregledane. Brise za ocenjevanje imunocitokemičnega barvanja p16/Ki-67 so pobarvali na Oddelku za citologijo na OIL, nato pa so jih ocenili presejalci in citopatologi v vseh treh sodelujočih citopatoloških laboratorijih. Vse teste HPV (teste HPV doma in ginekološko odvzete vzorce v dveh medijih) so analizirali v citološkem laboratoriju OIL (skupaj 6.300 testov HPV), na katerega so bile tudi naslovljene pismenske ovojnice, v katerih so ženske vračale samo-odvzete vzorce. V raziskavi so sodelovali tudi ginekologi OIL, ki so pregledali okoli 30 žensk, ki so bile vključene v projekt spoznavanja z novimi testerji ter triažnimi metodami, na podlagi katerega smo zasnovali protokole za pilotne raziskave. Prav tako je v projektu sodeloval Oddelek za molekularno diagnostiko z OIL, v katerem so po potrebi preverjali kakovost samoodvzetih vzorcev, vzorce shranjevali ter pripravljali za raziskavo o metilaciji DNK. V raziskavi je skupaj sodelovalo več kot 50 raziskovalcev in drugih zaposlenih v vseh treh sodelujočih ustanovah.

Sodelovanje s tujimi strokovnjaki in ustanovami

V fazi priprave projektne vloge smo sodelovali z Mednarodno agencijo za raziskovanje raka (dr. Lawrence von Karsa) pri Svetovni zdravstveni organizaciji ter finskim registrom raka (dr. Ahti Anttila) z namenom, da bomo s protokoli raziskave čim boljše zajeli aktualna raziskovalna vprašanja in pri tem upoštevali že znana dejstva s tega raziskovalnega področja. V fazi priprave protokolov smo se povezali z molekularno-patološkim laboratorijem Univerzitetne bolnišnice Kopenhagen na Danskem

(dr. Jesper Bonde in dr. Matejka Rebolj) ter oddelkom za molekularno epidemiologijo na Wolfson Institute of Preventive Medicine, Univerze Queen Mary v Londonu (prof. dr. Atilla Lorincz). Pred vzpostavitvijo raziskovalnih protokolov v Sloveniji smo bili raziskovalci s sedeža DP ZORA ter s citološkega in molekularnega oddelka OIL povabljeni na študijsko izmenjavo in ogled delovnih procesov v Univerzitetno bolnišnico v Kopenhagen in na Wolfson Institute of Preventive Medicine v London. V času izvajanja projekta so nam bili omenjeni sodelavci na voljo za nasvete in vprašanja. Danski raziskovalci so bili tudi na študijskem obisku v Sloveniji.

Pomen raziskovalnega projekta za nadaljnji razvoj DP ZORA

Z zgoraj opisanimi raziskavami je Slovenija izpolnila priporočila dopoljenih Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu iz leta 2015, ki državam z organiziranim presejalnim programom priporočajo, da pred implementacijo testa HPV doma za neodzivnice preverijo nov pristop v pilotni raziskavi. Analize rezultatov posameznih raziskav še niso zaključene, na podlagi dobrih preliminarnih rezultatov pa smo presejanje neodzivnic s testom HPV doma in triažo HPV-pozitivnih s testom p16/Ki-67 umestili kot novi metodi v Projekt presoje prenove presejalne politike DP ZORA. Rezultati slovenske raziskave bodo vključeni v proces presoje, ko se bomo odločali, ali bomo v prihodnje tudi v Sloveniji neodzivnicam presejalnega programa omogočili testiranje doma in katere triažne metode bomo v prihodnje vključili v program.

Literatura

1. 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 systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2375-85.
2. Arbyn M, Verdoodt F, Snijders PJ, Verhoef VM, Sunoio E, Dillner L, et al. Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(2):172-83.
3. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H et al., editors. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd edition – Supplements. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2015.