

## Petnajst let državnega programa ZORA

Maja Primic Žakelj, Mojca Florjančič, Urška Ivanuš

*Državni program ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana*

### Povzetek

V Sloveniji imamo organizirani populacijski presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA od leta 2003, priprave nanj pa so se začele že leta 1996. Vanj so vključene ženske, stare 20–64 let, ki se na presejalni pregled enkrat v treh letih lahko naročijo same, ali pa jih nanj povabi izbrani ginekolog ali koordinacijski center. 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 petnajstih letih delovanja državnega programa ZORA incidenca raka materničnega vratu skoraj prepolovila, kar je tudi v evropskem merilu velik uspeh. Prispevek prikazuje nastajanje in delovanje programa ZORA, osnovne kazalnike delovanja programa in izzive za naslednje desetletje.

**Ključne besede:** presejanje za raka materničnega vratu, organiziran presejalni program, pregledanost, izvidi citoloških brisov

### Uvod

Presejanje za raka je javnozdravstveni ukrep, pri katerem s preprostimi preiskavami med ljudmi, ki še nimajo nobenih kliničnih težav, iščemo tiste, pri katerih je možno, da že imajo raka ali njegove predstopnje. Vsakemu pozitivnemu testu morajo slediti diagnostične preiskave. Vsi presejalni programi za raka so namenjeni temu, da se zmanjša umrljivost za tistim rakom, ki mu je namenjeno presejanje; pri programih, pri katerih se odkrivajo in zdravijo predrakave spremembe, kot je rak materničnega vratu (RMV), pa je cilj zmanjšati tudi zbolewnost za rakom (1). Seveda je mogoče te kazalce spremljati le, če so na voljo ustrezni podatki, ki jih zbirajo registri umrlih in registri raka. V Sloveniji je register umrlih del standardne zdravstvene statistične službe na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje (2), podatke o novih primerih raka pa zbira Register raka Republike Slovenije, ki na Onkološkem inštitutu Ljubljana deluje že od leta 1950 (3). Pohvalimo se lahko tudi s tem, da imamo enega najstarejših državnih registrov raka v Evropi.

Prav redno spremljanje podatkov o incidenci, tj. številu novih primerov RMV pri nas, je omogočilo spoznanje, da se je število novih primerov konec devetdesetih v Sloveniji vztrajno večalo in da smo bili po incidenci v zgornji tretjini lestvice evropskih držav (3). To pa je bila spodbuda, da smo v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje in Zavodom za

zdravstveno zavarovanje pred skoraj 20 leti načrtali organizirani presejalni program in ga začeli preverjati s pilotsko študijo (4). Izkušnje drugih in številne raziskave so dokazovale, da le tak pristop lahko zveča učinkovitost dotlej spontanega, priložnostnega presejanja, uveljavljenega pri nas več desetletij (5).

Napori za obvladovanje RMV imajo dolgo zgodovino. Prve raziskave, ki so pokazale vpliv dobro organiziranih, kakovostnih presejalnih programov v uporabo brisa materničnega vratu (BMV) na incidenco RMV, so bile objavljene v šestdesetih in sedemdesetih letih prejšnjega stoletja. Kazale so bodisi manjšo incidenco ploščatoceličnega RMV med redno presejanimi ženskami v primerjavi s tistimi, ki na presejanje niso hodile ali pa manjšo incidenco RMV po uvedbi presejalnega programa v primerjavi s tisto pred tem. Ocenili so, da se v presejani populaciji ob primerni udeležbi in kakovosti programa incidenca RMV lahko zmanjša za 80 % ali več (6). Bistveno za uspeh programov pa sta visoka udeležba ciljne skupine žensk in kakovost vseh postopkov, kar je mogoče doseči le z organiziranimi populacijskimi programi. Povsod tam, kjer nista bila izpolnjena oba pogoja, do bistvenega zmanjšanja incidence raka materničnega vratu ni prišlo, kljub razširjenemu priložnostnemu presejanju (7, 8). Čeprav priložnostno (spontano, oportunistično) presejanje lahko prinese dobrobit posameznim ženskam, so uspehi na populacijski ravni bistveno manjši. Poleg tega

lahko tako ostanejo nekatere populacijske skupine popolnoma nepresejane, pri drugih pa je poraba BMV bistveno večja, kot je potrebno.

Prve presejalne programe so v šestdesetih letih prejšnjega stoletja začeli na Finskem, v delu Norveške in na Nizozemskem (5). V začetku devetdesetih let je v okviru programa Evropa proti raku začelo delovati Evropsko presejalno mrežje za raka materničnega vratu, ki je povežalo petnajsterico držav, ki so tedaj sestavljale Evropsko zvezo (9). V okviru tega mrežja so leta 1993 nastale prve Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (10). Postavile so temelje organiziranim presejalnim programom, ki veljajo še danes in vzpostavile koncept zagotavljanja kakovosti (10).

Po zaključku programa Evropa proti raku je leta 2003 Svet Evropske zveze sprejel Priporočila o presejanju za raka v Evropski zvezi (11). Ugotovili so, da je dovolj znanstvenih dokazov, da lahko državam članicam priporočijo, naj vzpostavijo organizirane presejalne programe za RMV in dojk pri ženskah in za raka debelega črevesa in danke pri obeh spolih. Programi naj bodo organizirani v skladu z evropskimi smernicami za zagotavljanje in nadziranje kakovosti. Kot presejalni test za RMV so priporočili BMV (test PAP), ki naj ga začno uporabljati pri ženskah, starih od 20–30 let, ponavljajo pa naj ga na 3–5 let do 60. ali 65. leta starosti. Poudarili so, da je na vseh ravneh presejanja treba zagotoviti čim večjo kakovost, kar je mogoče udejaniti le v organiziranih populacijskih programih; priložnostno presejanje naj bi čim bolj omejili. Zagotoviti je treba tudi spremljanje posameznih žensk in njihovih izvidov, ki nastanejo pri presejanju, v diagnostiki in zdravljenju. Zbirajo naj se v centralnem presejalnem registru zato, da se sproti ugotavlja, ali program dosega zastavljene kratkoročne in dolgoročne cilje.

Leta 2008 je izšlo prvo poročilo o tem, kako države članice upoštevajo Priporočila o presejanju za raka v Evropski zvezi (12). Ugotovili so, da organizirani populacijski programi za raka materničnega vratu tečejo ali jih vzpostavljajo v 15 državah (Danska, Estonija, Finska, Francija, Irska, Italija, Madžarska, Nizozemska, Poljska, Portugalska, Romunija, Slovenija, Španija, Švedska in Velika Britanija); v ostalih državah je bilo presejanje priložnostno. Države so se med seboj razlikovale tudi glede na starost ob začetku in zaključku presejanja in trajanje intervala med presejalnimi pregledi. Tako ponekod prično s presejanjem že pri 20 let starih ženskah, drugod pri starih 30 let, zaključijo pa pri 60 ali 64 letih; pone-

kod zgornje starostne omejitve nimajo. Intervali med pregledi pa so od enega do dveh let pri priložnostnem presejanju, 3–5 let pa v organiziranih programih; ponekod intervale spremenijo glede na starost in so po 50. letu starosti daljši kot pri mlajših.

Leta 2008 so izšle tudi prenovljene Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (13). Te ponovno poudarjajo, da so na populacijski ravni za uspeh presejalnega programa pomembni visoka udeležba ciljne skupine žensk, kakovost vseh postopkov in redno spremljanje, kar je mogoče doseči le z organiziranim programom. Tudi priložnostno (spontano, oportunistično) presejanje sicer lahko prinese dobrobit posameznim ženskam, uspehi na populacijski ravni pa so bistveno manjši. Poleg tega lahko tako ostanejo nekatere populacijske skupine popolnoma nepresejane, pri drugih pa je poraba brisov bistveno večja, kot je potrebno.

Čeprav je presejalnih programov v Evropi vse več, pa ostajajo problem ženske v tistih evropskih državah, predvsem v vzhodni Evropi, ki presejanja za raka materničnega vratu nimajo na voljo. Pri njih sta incidenca raka materničnega vratu in umrljivost med največjimi v Evropi. Glede na to, da v teh državah večinoma ni dovolj kakovostnih laboratorijev za citopatologijo, je toliko pomembneje, da načrtovalci zdravstvene politike razmišljajo o novih metodah za presejanje, predvsem o primarnem testiranju na okužbo s HPV in o primarni preventivi, cepljenju (14). Presejanje z uporabo testa HPV in cepljenje proti HPV obravnava tudi leta 2015 objavljen supplement Evropskim smernicam (15).

### **Obvladovanje raka materničnega vratu v Sloveniji pred uvedbo programa ZORA**

Čeprav so bili v Sloveniji že leta 1960 uvedeni preventivni ginekološki pregledi z odvzemom BMV za odkrivanje predrakavih sprememb (priložnostno, oportunistično presejanje, neorganiziran program), kakovosti celotnega presejalnega postopka, od odvzema BMV do njegovega pregleda v laboratoriju ni nihče sistematično spremljal, prav tako niso bila vzpostavljena merila, po katerih bi bilo mogoče spremljati kakovost presejalnih postopkov, diagnostična obravnava žensk pa je bila kljub strokovnim priporočilom neusklajena. Neorganizirani program kljub dobremu organizacijskemu modelu primarnega zdravstvenega varstva žensk ni zagotavljal kakovosti, dostopnosti, celovitosti ter enake obravnave.

Te pomanjkljivosti je bolj ali manj odsevala tudi incidenca raka materničnega vratu, ki jo od leta 1950 spremlja Register raka Republike Slovenije. Učinkovitost presejanja se standardno resda ocenjuje z manjšanjem umrljivosti, vendar pa uspešno presejanje za RMV ne zmanjša le umrljivosti za tem rakom, ampak že tudi njegovo incidenco; omogoča namreč odkrivanje in zdravljenje že predstopenj te maligne bolezni, ki se tako sploh ne razvije. Seveda pa se učinek presejanja na populacijskih merah bremena bolezni, kot sta umrljivost in incidenca, pokaže, le če je preventivno pregledan (presejan) dovolj velik delež žensk iz ciljne starostne skupine in če so vsi postopki primerne kakovosti (8).

V Sloveniji so začeli uvajati redne preventivne ginekološke preglede in odvzeme BMV na območju Ljubljane, Kranja in Maribora že pred letom 1960, po njem pa po vsej takratni republiki. Učinkovitost preventivnih pregledov se je pokazala z zmanjševanjem zbolewnosti in umrljivosti za rakom materničnega vratu. Po podatkih Registra se je letna incidenca manjšala od leta 1962 (34/100.000 žensk) do leta 1979, ko je bila najmanjša doslej (14/100.000 žensk). Od takrat do leta 1993 v grobi incidenci ni bilo pomembnejših sprememb, leta 1994 pa se je začela ponovno večati in je dosegla leta 1997 vrh (23,1/100.000, 241 novih primerov). Incidenca se je večala predvsem med ženskami, mlajšimi od 54 let.

Da bi stanje izboljšali, je tedanji Minister za zdravstvo imenoval projektno skupino, ki je pripravila predlog za organiziran program. Zdravstveni svet ga je sprejel 5. 11. 1996. Hkrati s predlogom programa je bil potrjen tudi Osutek pravilnika za laboratorije za ginekološko citopatologijo in vsebina registra BMV, ki je bil leta 2000 uvrščen v Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ) (16).

Projekt, ki smo ga poimenovali ZORA, po začetnicah naslova programa – Zgodnje Odkrivanje predRAkavih sprememb), je temeljil na tujih izkušnjah uspešno vodenih organiziranih presejalnih programov in na evropskih smernicah (10).

Cilj programa je bil zmanjšati incidenco za rakom materničnega vratu v Sloveniji za 15 %, s tem, da bo v treh letih imelo pregledan BMV najmanj 70 % žensk, starih 20–64 let. Predlagali smo naslednji načrt dela:

- vzpostavitev centralnega vodenja projekta z informacijskim sistemom za evidenco izvidov vseh BMV (zakonska osnova bo vključena v no-

vem zakonu o evidencah v zdravstvu) in ciljano pošiljanje vabil;

- poenotenje dela ginekološke citopatologije (enak sistem razvrščanja sprememb in enoten obseg podatkov na napotnici/izvidu) ter primerna organiziranost laboratorijev za ginekološko citopatologijo;
- postavitev enotnih smernic za zagotavljanje in nadziranje kakovosti dela ginekologije in ginekološke citopatologije.

Projekt smo pred uvedbo programa na državni ravni preverili s pilotno študijo v ljubljanski zdravstveni regiji. Njeni nosilci, Ministrstvo za zdravstvo, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije in Onkološki inštitut Ljubljana, so sklenili dogovor, po katerem je Ministrstvo za zdravstvo sofinanciralo stroške vodenja študije (v okviru aplikativnih raziskav), ZZS pa je plačeval dodatne zdravstvene storitve. V projektu so sodelovali UKC Ginekološka klinika Ljubljana, laboratoriji za ginekološko citopatologijo Ginekološke klinike, Zdravstvenega doma Ljubljana in Onkološkega inštituta Ljubljana ter ginekologinje in ginekologi primarnega zdravstvenega varstva iz ljubljanske zdravstvene regije (iz zdravstvenih domov in zasebniki s koncesijo). V letu 2001 smo pilotno študijo razširili na obalno področje (Izola, Koper in Piran). Za pilotno študijo na področju ljubljanske zdravstvene regije se je projektna skupina odločila zato, ker so v treh od štirih laboratorijev za citopatologijo na tem področju že računalniško vodili evidenco izvidov BMV, kar je omogočalo začetek vzpostavljanja centralnega informacijskega sistema.

#### **Potek dela: faza priprav na pilotni projekt ZORA (1996–1997)**

Za informacijski sistem je bilo treba najprej zagotoviti zakonsko podlago. Začasno smo jo našli v nacionalnem programu statističnih raziskovanj, ki je register BMV uvrščal v točko IVZ 3.1 - statistika raka. Register organiziranega odkrivanja RMV je bil julija 2000 uvrščen v Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva pod točko IVZ 26 z nazivom Register organiziranega odkrivanja raka RMV (16). Računalniška evidenca vseh izvidov BMV v posameznih laboratorijih in v Registru je bila uvrščena tudi v Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje BMV leta 2001 (17).

Pred začetkom pošiljanja vabil na preventivni ginekološki pregled vzorcu žensk, izbranih izmed tistih, ki si še niso izbrale osebnega ginekologa oz. jim še ni

bil registriran izvid BMV, so bile opravljene naslednje naloge:

- Pripravili smo vsa gradiva, ki so potrebna za vabljenje žensk (vabilo, informativna zgbanka, plakat).
- Ginekološka skupina je pripravila priporočila za ginekologe, ki so vključevala tudi nujni minimalni obseg pregleda in navodila za postopke ob ne-negativnih BMV (18).
- Citološka skupina je v skladu z evropskimi smernicami in po zgledu sorodnih sistemov v tujini določila podatke, ki naj se zbirajo v laboratorijih in v centralnem informacijskem sistemu (nova enotna napotnica z izvidom) in pripravila Navodila za poenotenje izvidov BMV in informacijskega sistema ginekološke citopatologije (19).
- Od 20. marca 1997 do 26. oktobra 1998 je enkrat mesečno pod vodstvom prof. dr. Marije UsKrašovec potekal tečaj ginekološke citopatologije, ki se ga je udeležilo več kot 40 citologov, ginekologov in drugih, ki so sodelovali v presejanju. Namen tečaja je bil poenotiti delo in terminologijo ginekološke citopatologije v Sloveniji.
- Ob zaključku tečaja so udeleženci opravili test, ki naj bi pokazal morebitna neskladja v odčitavanju, interpretaciji in načinu poročanja o opravljeni preiskavi. Test je obsegal 4 teoretična vprašanja in pregled 6 BMV. Na teoretična vprašanja je pravilno odgovorilo 63 % udeležencev, BMV pa je pravilno ocenilo 69 % udeležencev.
- Oblikovana in natisnjena je bila enotna napotnica z izvidom citopatološke preiskave, ki naj bi po preskusu in morebitnih popravkih postala enotna za vso državo (uvedena je bila s Pravilnikom leta 2001) (17).
- Izdelan je bil računalniški program za vnos podatkov v laboratorijih in za centralni informacijski sistem.
- Z računalnikom in programom so bili opremljeni citološki laboratoriji Zdravstvenega doma Ljubljana, Ginekološke klinike, Onkološkega inštituta, Bolnišnice Maribor in Bolnišnice Celje.
- Sklenili smo pogodbe z izvajalci, ki so opravljali preglede vabljenih žensk in BMV.
- Pripravili smo informativni sestanek s sodelujočimi ginekologi (37) iz zdravstvenih domov in zasebnih ordinacij.
- Promocija: o projektu ZORA smo javnost obveščali s pisnimi prispevki v časopisih in revijah, v radijskih in TV-oddajah ter s posebnim plakatom.

### **Potek dela in rezultati v letih 1998–2001: pilotni projekt**

Centralno registracijo vseh izvidov BMV, narejenih v laboratorijih na področju ljubljanske zdravstvene regije, in njihovim povezovanjem z bazo prebivalc s tega področja smo začeli januarja 1998.

V obdobju od 1. 1. 1998 do 31. 9. 2001 smo registrirali skupaj 441.738 izvidov BMV; 259.890 BMV, pregledanih pri 125.056 ženskah z ljubljanskega področja (7.629 izvidov po povabilu v projekt ZORA), 66.041 izvidov BMV žensk, ki niso imele stalnega bivališča na ljubljanskem področju, in 115.807 izvidov BMV iz laboratorijev iz drugih področij.

Eden od ciljev pilotne študije je bil tudi ugotoviti število žensk, ki same prihajajo na preventivne ginekološke preglede. V letih 1998–2000 smo registrirali najmanj en izvid BMV pri 101.826 ženskah. Ker do avgusta 2000 nismo prejeli vseh BMV iz zasebnega laboratorija SIZE d. o. o. (kljub pisnemu navodilu Ministrstva za zdravje), lahko za obdobje 1998–2000 le ocenimo delež žensk, ki so imele opravljen vsaj en pregled BMV v enem letu.

Če upoštevamo število žensk v starosti 20–64 let v letu 2000, potem je imelo vsaj en BMV v enem letu pregledanih približno 29 % žensk. Deleži po posameznih starostnih skupinah so pokazali, da je bilo najmanj pregledanih v skupini starih nad 65 let (12,5 %), sledile so ženske, stare 60–64 let (17,8 %) in 15–19 let (12,7 %), največ pa je bilo pregledanih žensk v starosti 30–34 let (33,3 %). Te ocene kažejo, da je navodilo o enkrat letnem pregledu BMV pri ženskah, starih nad 20 let, upoštevalo manj kot polovica vseh žensk, starejših od 20 let (v ljubljanski zdravstveni regiji). V letih 1998–2000 pa je imelo vsaj enkrat pregledan BMV 48 % žensk, starih 20–64 let (cilj je 70 %).

Vabila na preventivni ginekološki pregled smo začeli pošiljati januarja 1998. Pošiljali smo jih enkrat tedensko. Dobival jih je naključno izbran vzorec žensk, starih 25–64 let, ki smo ga ob začetku projekta začeli izbirati izmed 72.000 žensk, ki še niso imele registriranega izvida BMV in ki si še niso izbrale osebne ginekologa. Ker smo izvide BMV začeli zbirati v bazi šele konec leta 1997 in podatkovna baza izvidov BMV še ni bila popolna, bi brez podatka o izbranem ginekologu bilo vabljenih preveč žensk, ki bi imele BMV pregledan v zadnjem letu ali dveh. Tudi v pilotnem projektu smo želeli doseči tiste ženske, ki

najmanj tri leta niso bile na preventivnem ginekološkem pregledu.

Z 39 ginekologi iz zdravstvenih domov, iz ene bolnišnice in z zasebnimi ginekologi s koncesijo smo se dogovorili, da smo enkrat tedensko na izbrani dan in uro k njim povabili po šest naključno izbranih žensk iz njihovega okoliša. Poleg njihovih izvidov BMV, ki so jih pošiljali v Register laboratoriji, smo zbirali in registrirali o ženskah še dodatne podatke. Te je ob pregledu ginekolog vpisal v obrazec, ki smo ga pripravili za raziskavo (izobrazba, zadnji pregled pri ginekologu, reproduktivna anamneza, kontracepcija in ugotovitve ob pregledu z diagnozo). Sestavni del obrazca je bilo tudi obvestilo ženski s priporočilom za naslednji pregled, ki ga je preiskovanki ginekolog poslal, potem ko je prejel izvid citološke preiskave. Obvestilo je dobila vsaka, tudi če je bil izvid normalen. Če je bil potreben kontrolni pregled, jo je s tem obvestilom nanj ginekolog tudi povabil.

V obdobju od januarja 1998 do konca junija 2001 smo poslali 26.680 vabil v program ZORA v ljubljanski regiji. Odgovore na vprašanja iz vprašalnika, dodanega vabilu, je vrnilo 12.194 žensk (45,7 %). Po odgovorih se je izkazalo, da merilom izbora ni ustrezalo 3.737 žensk (14,0 %), ker so že bile na pregledu v zadnjih treh letih, niso več imele maternice, niso želele sodelovati ali pa so želele, da jih povabimo kasneje (čez eno leto) oz. niso stanovale na naslovu, na katerega jim je bilo poslano vabilo.

Od predvidoma ustreznih 22.943 žensk, kamor smo prištelili vse, ki odgovorov niso poslale, smo dobili obvestilo o ginekološkem pregledu in/ali izvid BMV za 8.026 žensk (35,0 %). Če k temu dodamo še 3.380 žensk, katerih prejeti izvidi sicer niso imeli oznake ZORA, so pa imele pregledan BMV po datumu vabila, je bil odziv skoraj 43-odstoten, če upoštevamo vsa poslana vabila in skoraj 50-odstoten, če upoštevamo le po odgovorih ustrezne ženske.

V marcu 2001 smo pilotno študijo razširili še na občine Izola, Koper in Piran.

Leta 2002 je Ministrstvo za zdravje izdalo Navodila o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni - Reprodukativno zdravstveno varstvo (20), s tem pa je omogočilo tudi prehod projekta v organiziran presejalni program na ravni vse države.

**Državni program ZORA: organiziran državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih**

## **sprememb in raka materničnega vratu v Sloveniji od leta 2003 do danes**

Od uvedbe državnega programa na Onkološkem inštitutu Ljubljana deluje koordinacijski center s centralnim informacijskim sistemom, Register ZORA. V Registru ZORA se iz citoloških in histoloških laboratorijev mesečno zbirajo podatki o izvidih BMV in o izvidih histoloških preiskav zaradi cervikalne patologije, od leta 2010 tudi izvidi triažnega testa HPV. Citološki izvidi in izvidi triažnega testa HPV so poenoteni in prihajajo v elektronski obliki, večina histoloških izvidov pa prispe v Register ZORA v papirni obliki. S prenovo informacijskega sistema bodo v zaključen krog zbiranja podatkov povezani tudi kolposkopski in histološki izvid, izvid testa HPV ter podatki o zdravljenju.

Od 1. januarja 2003 do 31. oktobra 2018 je bilo v Registru ZORA zabeleženih 3.770.953 izvidov BMV, 125.650 izvidov histoloških izvidov in 106.822 izvidov testa HPV.

Povezava izvidov BMV s Centralnim registrom prebivalstva (CRP) in Registrom prostorskih enot omogoča spremljanje stopnje pregledanosti ciljne skupine (ženske stare 20 do 64 let) ter identifikacijo tistih, ki v zadnjih štirih letih nimajo zabeleženega izvida BMV. Tem pošljemo na naslov stalnega prebivališča vabilo na preventivni ginekološki pregled z odvzemom BMV. Letno tako iz Registra ZORA pošljemo okrog 40.000 vabil, manj kot en odstotek vabil se zaradi neustreznega podatka o stalnem prebivališču ali vitalnem stanju iz CRP vrne. Zaradi posebnosti primarnega zdravstvenega varstva žensk pri nas (izbrani ginekolog), se ženske namreč na presejalne preglede v določenih intervalih lahko naročijo tudi same ali pa jih je po 3 letih od zadnjega pregleda dolžan povabiti ginekolog.

Pomembna naloga koordinacijskega centra od vsega začetka je tudi priprava in izdajanje strokovnih smernic v sodelovanju s strokovnjaki za posamezna področja. V začetku je bilo največ pozornosti posvečene ureditvi citopatološke dejavnosti. Področje citologije je tisto področje v programu ZORA, ki ima najbolj dodelan sistem za zagotavljanje in nadzor kakovosti. Elementi tega sistema so enotna citološka napotnica in izvid s poenoteno terminologijo, centralna registracija podatkov v Registru ZORA, standardi in navodila za delo v citopatoloških laboratorijih, vsakoletna revizija BMV tistih žensk, ki so na novo zbolele za RMV in redna, sistematična izobraževanja. Podoben sistem nastaja tudi na področju histopatologije in kolposkopije.

Na področju ginekološke citopatologije je bila z letom 2006 opuščena stara klasifikacija izvoda po Papanicolaou in uvedena nova, ki se je približala klasifikaciji Bethesda. Glavna sprememba je bila razdelitev izvoda v dve kategoriji: negativen bris in patološki bris. Negativen bris vsebuje samo normalne celične elemente, brez neoplastičnih sprememb, ali pa reaktivne spremembe, ki so benigne narave in lahko nastanejo iz različnih vzrokov (pri vnetjih, vstavljenem materničnem vložku, po obsevanjih in kot posledica drugih nespecifičnih povzročiteljev). V letu 2011 je bila v citologiji dokončno sprejeta izvorna klasifikacija po Bethesda 2001. Po njej je uporabnost brisa razdeljena le v dve skupini, in sicer na uporabni in neuporabni bris. Med patološkimi spremembami ploščatih celic je nova skupina APC-VS (atipične ploščate celice, pri katerih ni mogoče zanesljivo izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje – PIL-VS). Pri žleznihih spremembah je nova delitev atipičnih žleznihih sprememb na AŽC-N (atipične žlezne celice, neopredeljene) in na AŽC-VN (atipične žlezne celice, verjetno neoplastične). Zaradi teh sprememb so bile posodobljena tudi navodila za citološke izvide BMV (21).

Glede na to, da mora posameznim spremembam slediti tudi pravilno ukrepanje ginekologa, so bile v času delovanja programa večkrat posodobljene smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami in navodila ginekologom za delo v programu ZORA, zadnjič leta 2011 (22, 23). Prenovljene smernice priporočajo triažni test HPV, ki je z dodatnimi indikacijami v letu 2011 postal del diagnostičnega postopka pri ženskah z neopredeljenimi atipičnimi ploščatimi in žleznihih celicami, s CIN 1 in po zdravljenju CIN ter pri ploščatih intraepitelijskih lezijah nizke stopnje pri ženskah, starih 35 let in več. Poleg tega pa nove Smernice že vključujejo dodatne celične spremembe v brisu, kot jih vsebuje klasifikacija po Bethesda.

Slovenski podatki kažejo, da ima program ZORA po petnajstih letih delovanja pomembne javnozdravstvene učinke, ki se kažejo v veliki udeležbi žensk v presejanju (pregledanost) in v zmanjševanju bremena RMV v našem prebivalstvu.

**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 BMV. V zadnjem obdobju (2014–2017) pregledanost v Sloveniji presega 70 %. Če preračunamo pregledanost na pet let, kot je presejalni interval na Nizozemskem, Finskem in v

Veliki Britaniji, v državah torej, ki so drugim v Evropi vzgled, pri nas ta stopnja presega 80 % in je večja kot v teh državah. Tako visoke stopnje zagotovo ne bi bilo mogoče doseči brez prizadevanja številnih ginekologov v primarnem zdravstvenem varstvu žensk. Pregledanost v zadnjem triletju dosega 70 % v vseh slovenskih regijah, razen v zdravstvenih regijah Murska Sobota, Koper in Maribor. Pregledanost presega ciljnih 70 % v starostni skupini 20–49 let. Še vedno je pregledanost manjša od zelene v starosti 50–64 let, to je v obdobju, ko je število novih bolnic največje.

**Incidenca RMV** se je v petnajstih letih delovanja DP ZORA zmanjšala skoraj za polovico, z 211 novih primerov leta 2003 na 121 novih primerov leta 2016. To je tudi za evropska merila odličen dosežek. V primerjavi z drugimi evropskimi državami se s temi vrednostmi sedaj Slovenija že uvršča med države z manjšimi vrednostmi starostno standardiziranih stopenj RMV.

## 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. Razvoj novih tehnologij, kot so cepljenje proti HPV in testiranje na okužbo s temi virusi pa prinaša tudi v presejalne programe številne novosti, ki jih bo treba upoštevati tudi pri nas.

Dognanja o vlogi okužbe s HPV pri nastanku RMV nakazujejo, da se bo način obvladovanja raka materničnega vratu v prihodnosti spremenil. V primarni preventivi je uvedba cepljenja pred okužbo z onkogenimi HPV odprla novo poglavje. Kljub cepljenju pa bo še vedno potrebno tudi presejanje, saj cepljenje trenutno ne prepreči okužb z vsemi genotipi HPV (25).

V sekundarni preventivi za primarno presejanje raziskujejo uporabo testa HPV pri ženskah, starejših od 30 let. Pri mlajših je okužba s HPV preveč razširjena in samo prehodna, tako bi po nepotrebnem z dodatnimi pregledi obremenjevali preveč žensk s prehodno okužbo.

V vseh programih se srečujemo tudi z ženskami, ki se presejalnih pregledov iz različnih razlogov ne

udeležujejo. Vzorec za test HPV si z različnimi testerji, ki jih razvijajo številni proizvajalci, lahko vzamejo ženske tudi same doma, kar odpira dodatne možnosti za povečanje udeležbe v presejanju. Z raziskovalnim projektom, ki sta ga finančno omogočila Agencija za raziskovanje RS in Ministrstvo za zdravje, smo preverjali tudi pri nas, 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 (26).

Na vse te novosti bo treba misliti tudi pri nadaljnjem razvoju programa ZORA, ki ga bo treba posodobljati v skladu z vsemi novimi dognanji, da bo dobrobit presejanja za naše ženske čim večja.

### Literatura

- Hakama M, Coleman MP, Alexe DM, Auvinen A. Cancer screening. In: Coleman MP, Alexe DM, Albrecht T, McKee M. Responding to the challenge of cancer in Europe. Ljubljana: Institute of Public Health of RS, 2008.
- Nacionalni inštitut za javno zdravje. Področje dela. Podatki. Prijava smrti [cited 2018 Oct 20]. Available from: <http://www.nijz.si/sl/podatki/prijava-smrti>.
- Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana [cited 2018 Oct 20]. Available from: <http://www.slora.si>.
- Primic Žakelj M, Zadnik V, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M. Presejanje za raka materničnega vratu v Sloveniji in državni program ZORA. Radiology and Oncology 2006;40,S143–8.
- Sankila R, Démaret E, Hakama M, Lynge E, Schouten LJ, Parkin DM. Evaluation and monitoring of screening programmes. European Commission. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2001.
- IARC working group on evaluation of cervical cancer screening programmes. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. Br Med J 1986;293:659–64.
- International Agency for Research on Cancer. Cervix cancer screening. IARC handbooks of cancer prevention. Vol. 10. Lyon, France: IARC Press; 2005:1–302.
- Lynge E, Törnberg S, von Karsa L, Segnan N, van Delden JJ. Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. Eur J Cancer 2012;48(5):743–8.
- European Cervical Cancer Screening Network [cited 2018 Oct 20]. Available from: <http://www.cancer-network.de/>.
- 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).
- Council of the European Union. Council Recommendation of 2 December on Cancer Screening. Off J Eur Union 2003;878:34–8.
- von Karsa L, Antilla A, Ronco G et al. Cancer screening in the European Union. Report on the Implementation of the Council Recommendation on cancer screening – First Report. Luxembourg: European Commission 2008; 1–136.
- 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.
- Bray F, Lortet-Tieulent J, Znaor A, Brotons M, Poljak M, Arbyn M. Patterns and trends in human papillomavirus-related diseases in central and eastern Europe and central Asia. Vaccine 2013; 31S: H32–H45.
- Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S, von Karsa L (Eds.). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening, second edition, Supplements, Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, 2015.
- Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva. Ur l RS 2000;65:8093–129.
- Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu. Ur l RS 2001;68:7033–8.
- Uršič Vrščaj M, Rakar S, Kovačič J, Kralj B, Možina A. Priporočila za odkrivanje, zdravljenje in nadzor bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Zdravniška zbornica Slovenije, 2000.
- Pogačnik A, Kirbiš Srebotnik I, Pohar Marinšek Ž, Noč G, Primic Žakelj M. Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu in informacijskega sistema ginekološke citopatologije. Ljubljana: Zdravniška zbornica, 2002.
- Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni - Reprodukativno zdravstveno varstvo. Ur l RS 2002;33:3122–9.
- Pogačnik A, Strojjan Fležar M, Repše-Fokter A, Snoj V, Kirbiš Srebotnik I, Primic-Žakelj M. Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu – klasifikacija po Bethesda. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
- Uršič Vrščaj M, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
- Primic Žakelj M, Uršič Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U, editors. Navodila ginekologom za delo v programu ZORA. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.

24. Bosch FX, Broker TR, Forman D et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* 2012;30,Suppl 5:G1–G31.
25. Bosgraaf RP, Siebers AG, De Hullu JA et al. The current position and the future perspectives of cervical cancer screening. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14:75–92.
26. Ivanus U, Jerman T, Repše Fokter A, Takač I, Kloboves Prevodnik V, Marčec M, et al. Randomised trial of HPV self-sampling among non-attenders in the Slovenian cervical screening programme ZORA: comparing three different screening approaches. Published Online: 09/14/2018; doi: 10.2478/raon-2018-0036. [cited 2018 Oct 20]. Available from: <https://www.degruyter.com/printahead/j/raon>.