

# SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENOVZGOJNI PROGRAM  
ZA ZMANJŠANJE ZBOLEVNOSTI  
IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM

## DRŽAVNI PRESEJALNI PROGRAMI ZA RAKA

**XIX.** seminar "IN MEMORIAM DR. DUŠANA REJE"



ZVEZA SLOVENSКИH DRUŠTEV  
ZA BOJ PROTI RAKU



ONKOLOŠKI  
INŠTITUT  
LJUBLJANA



INŠTITUT ZA  
VAROVANJE  
ZDRAVJA RS

# SLOVENIJA PROTI RAKU

DESETLETNI ZDRAVSTVENOVZGOJNI PROGRAM  
ZA ZMANJŠANJE ZBOLEVNOSTI  
IN UMRLJIVOSTI ZA RAKOM

## DRŽAVNI PRESEJALNI PROGRAMI ZA RAKA

**XIX.** seminar "IN MEMORIAM DR. DUŠANA REJE"

V organizaciji:  
Zveze slovenskih društev za boj proti raku  
Onkološkega inštituta Ljubljana  
Inštituta za varovanje zdravja

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

616-006-07(497.4)(082)

SEMINAR In memoriam dr. Dušana Reje (19 ; 2011 ; Ljubljana)

Državni presejalni programi za raka / XIX. seminar In memoriam dr. Dušana Reje ; [organizatorji] Zveza slovenskih društev za boj proti raku [in] Onkološki inštitut [in] Inštitut za varovanje zdravja RS ; [odgovorna urednica Maja Primic Žakelj ; [uredniški odbor Maja Primic Žakelj ... et al.]. - Ljubljana : Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2011

Na vrhu nasl. str.: Slovenija proti raku, desetletni zdravstvenovzgojni program za zmanjšanje zbolewnosti in umrljivosti za rakom

ISBN 978-961-6377-28-7

1. Gl. stv. nasl. 2. Primic-Žakelj, Maja 3. Zveza slovenskih društev za boj proti raku 4. Onkološki inštitut (Ljubljana) 5. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije  
258139904

Zbornik je pripravila in založila Zveza slovenskih društev za boj proti raku

Izdajo zbornika in izvedbo seminarja so omogočili:  
FIHO, Ministrstvo za zdravje RS in sponzorji (gl. str. 98)

Zbornik je brezplačen. Namenjen je zdravnikom in drugim zdravstvenim delavcem, profesorjem in predavateljem zdravstvene vzgoje in vsem drugim, ki delajo na področju zdravstvene vzgoje

Odgovorna urednica: izr. prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med.

Uredniški odbor: izr. prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med.  
prim. Breda Jančar, dr. med.  
Fani Čeh, VMS, pedagoška svetovalka  
Amalija Zdešar, sekretarka

Recenzent: prof. dr. Borut Štabuc, dr. med.

Oblikovanje naslovnice: mag. Tjaša Žurga

Lektor in tehnični urednik: Tone Žakelj

Tisk: Studio N, Ljubljana

Naklada: 1000 izvodov

Ljubljana, oktober 2011

---

# KAZALO

## UVODNIK

Maja Primic-Žakelj .....	5
--------------------------	---

## PRESAJANJE ZA RAKA KOT JAVNOZDRAVSTVENI UKREP

Maja Primic-Žakelj .....	7
--------------------------	---

## REZULTATI IN KAZALNIKI USPEŠNOSTI PROGRAMA ZORA

Maja Primic-Žakelj, Urška Ivanuš .....	13
--	----

## NOVOSTI V PROGRAMU ZORA

Marjetka Uršič-Vrščaj, Maja Primic-Žakelj, Urška Ivanuš .....	18
---	----

## POMEN TRIAŽNEGA TESTA HPV

Urška Ivanuš, Maja Primic-Žakelj, Marjetka Uršič-Vrščaj .....	26
---	----

## REZULTATI IN KAZALNIKI USPEŠNOSTI PROGRAMA DORA

Maksimilijan Kadivec, Mateja Krajc .....	39
--	----

## PREDNOSTI IN OMEJITVE MAMOGRAFSKEGA PRESEJANJA

Mateja Krajc .....	49
--------------------	----

## IZPOSTAVLJENOST IONIZIRAJOČIM SEVANJEM V MEDICINI IN UČINKI NA ZDRAVJE

Urban Zdešar .....	59
--------------------	----

## REZULTATI IN KAZALNIKI USPEŠNOSTI PROGRAMA SVIT

Dominika Novak-Mlakar, Tanja Metličar, Marjeta Keršič-Svetel, Jožica Maučec-Zakotnik .....	68
--	----

## KOLONOSKOPIJA KOT DIAGNOSTIČNO ORODJE V PRESEJANJU ZA RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Milan Stefanovič .....	78
------------------------	----

## ETIČNI VIDIKI PRESEJALNIH PROGRAMOV

Tone Žakelj, Jože Trontelj .....	88
----------------------------------	----

## SEZNAM AVTORJEV .....

97

## SEZNAM SPONZORJEV .....

98

---



## UVODNIK

Ker se breme raka veča ne le pri nas, ampak povsod po svetu, postaja vse pomembnejši javnozdravstveni problem. Za obvladovanje rakavih bolezni sta potrebni skrb države in osveščenost vsega prebivalstva. Zveza slovenskih društev za boj proti raku si z regijskimi društvi prizadeva, da noben slovenski državljan ne bi mogel trditi, da ne ve, kaj lahko naredi, da si zmanjša ogroženost s to boleznijo ali jo vsaj čim prej odkrije.

Pri osveščanju laične javnosti imajo zelo pomembno vlogo vsi zdravstveni delavci na primarni ravni zdravstvenega varstva in v šolstvu. Zato si Zveza že več let prizadeva s pomočjo vrhunskih strokovnjakov dodatno približati znanje o vseh možnostih obvladovanja raka družinskim zdravnikom, drugim zdravstvenim delavcem in učiteljem zdravstvene vzgoje, ki naj to znanje predajajo laični javnosti. Zato že devetnajstič prirejamo seminar v spomin dr. Dušana Reje; letos je namenjen pregledu rezultatov naših treh organiziranih presejalnih programov – ZORE, DORE in SVITA – in prikazu značilnosti, ki spremljajo organizacijo in izvedbo tovrstnih programov.

Osnovni cilj vsakega onkološkega presejalnega programa je zmanjšati umrljivost za iskanim rakom; če pa se v programu odkrijejo in zdravijo tudi predrakave spremembe, se zmanjša tudi incidenca razvitega raka. Presejanje je javnozdravstveni ukrep, ki temelji na znanstvenih dokazih, da je mogoče z nekaterimi preprostimi preiskavami odkriti sumljive spremembe, še preden ljudem povzročajo težave, ki jih pripeljejo do zdravnika, jih z nadaljnjimi diagnostičnimi postopki potrditi, ali gre za predrakave spremembe ali raka in te zdraviti tako učinkovito, da človek zaradi bolezni ne umre oz. da ne zboli za rakom. Raziskave so pokazale, da je možno z uspešnimi presejalnimi programi zmanjšati umrljivost za rakom materničnega vratu za 80 do 90 odstotkov, za rakom dojk za 25 do 30 odstotkov ter za rakom debelega črevesa in danke za 20 odstotkov – seveda med tistimi, ki se redno udeležujejo presejalnih pregledov.

Želimo si, da bi udeleženci tokratnega seminarja in vsi, ki bodo zbornik prebrali, izvedeli čim več o poteku naših presejalnih programov in o tem, kaj naj bi vedeli ljudje, ki so na preglede povabljeni. Zavedati se je treba, da v presejanje vstopajo navidezno zdravi ljudje. Pri uvajanju in izvedbi preseja-

nja je zato toliko pomembnejše, da organizatorje vodi osnovno etično načelo, pričakovane koristi morajo kar najbolj prevladati nad morebitno škodo.

Zveza slovenskih društev za boj proti raku se zahvaljuje vsem predavateljem in sponzorjem, ki so sodelovali pri pripravi in izvedbi 19. Rejevega seminarja, ter vsem, ki se ga boste udeležili.

Izr. prof. dr. Maja Primic-Žakelj, dr. med.,  
*predsednica*

# PRESAJANJE ZA RAKA KOT JAVNOZDRAVSTVENI UKREP

*Maja Primic-Žakelj*

Sekundarna preventiva raka pomeni **čim prejšnje odkrivanje raka** ali sprememb, ki večinoma preidejo v to bolezen. Zdravljenje večine rakov je namreč uspešnejše, če so odkriti na začetni stopnji.

Sekundarna preventiva raka pozna dva postopka zmanjševanja bremena rakavih boleznih – že dolgo je znano **zgodnje odkrivanje**, novejšje pa je **presejanje**.

Namen zgodnjega odkrivanja je čim prej diagnostično ovrednotiti za raka sumljive znake ali simptome. Za uspešno zgodnje odkrivanje je po eni strani treba ljudi seznaniti z **zgodnjimi simptomi in znaki rakavih boleznih**, zaradi katerih naj bi čim prej obiskali zdravnika, po drugi pa zdravnike usposobiti, da tovrstne znake čim prej diagnostično ovrednotijo. Seveda rakave bolezni nimajo povsem svojih, tipičnih znakov. V resnici se s temi znaki večinoma ne kaže rakava bolezen, ker pa se lahko, mora o naravi sprememb presoditi zdravnik. Izkušnje iz sveta, pa tudi naše, namreč kažejo, da ljudje predolgo odlašajo obisk pri zdravniku in s tem zamudijo čas, ko bi bolezen lahko še uspešneje zdravili. Pri zgodnjem odkrivanju imajo torej ljudje že prepoznavne klinične težave, ki motijo bodisi njih same ali pa jih pri pregledu brez vseh diagnostičnih pripomočkov opazi zdravnik.

**Presejanje** pa se uporablja pri ljudeh, ki še nimajo kliničnih težav, vendar je mogoče po nevarnostnih dejavnikih sklepati, da je verjetnost, da že imajo bolezen, dovolj velika, da jo je smiselno iskati s preprostimi preiskavami ali testi. Angleški izraz za tak način odkrivanja raka je screening, v slovenščini pa se je uveljavil prevod presejanje, saj so take preiskave nekakšno sito, ki izmed navidezno zdravih izločijo tiste, ki bi lahko bili bolni. V bistvu gre za preventivne preglede. Nobena od presejalnih preiskav ne da končne diagnoze; presejalna preiskava samo odkriva tiste, pri katerih so smiselne in potrebne še dodatne, diagnostične preiskave.

Osnovni cilj presejanja je preprečiti smrt zaradi raka, zato je najpomembnejše merilo učinkovitosti presejanja za raka zmanjšanje specifične umrljivosti; če testi pokažejo predrakave spremembe in je te mogoče odpraviti, se zmanjša tudi incidenca. Ob tem pa ima presejanje še številne druge posledice za posameznike in družbo. Na osebni ravni nedvomno lahko izboljša ali poslabša življenje udeležencev, na družbeni ravni pa večinoma zveča stroške zdravstvenega varstva.



Pri ocenjevanju, katera bolezen je primerna za presejanje, še danes veljajo merila, ki sta jih postavila Wilson in Junger: bolezen mora biti pomemben javnozdravstveni problem, presejalna preiskava mora biti zanesljiva, poceni, preprosta za izvedbo in za preiskovance sprejemljiva, na razpolago je treba imeti dovolj opreme in osebja za diagnostiko in zdravljenje sprememb, odkritih pri presejanju, predvsem pa mora biti zdravljenje uspešno. Presejanje je v skladu s temi merili smiselno za tiste rake, ki so pogosti, ki jih je mogoče s preiskavo preprosto odkriti, z znanimi načini dobro zdraviti in je tako možno zmanjšati umrljivost za njimi v celotnem prebivalstvu, če se le večina povabljenih odzove vabilu na preiskavo.

## NAČINI IZVEDBE PRESEJANJA

**Presejanje je individualno ali priložnostno** (oportunistično), kadar želi katero od presejalnih preiskav opraviti človek sam ali pa mu jo priporoči njegov zdravnik na osnovi presoje individualne ogroženosti. V ogrožene skupine sodijo tisti, za katere vemo, da nanje deluje kateri od znanih nevarnostnih dejavnikov; za raka dojke npr. družinska obremenitev in prvi porod po 30. letu starosti. Za večino rakov pa je najpomembnejši nevarnostni dejavnik starost, saj zboli tudi veliko tistih, ki niso bili izpostavljeni nobenemu od drugih znanih nevarnostnih dejavnikov. Zato je za odločitev o tem, ali uporabiti presejalni test v večjih populacijskih skupinah ali ne, najpomembnejša starost preiskovancev.

Slaba stran individualnega presejanja je, da je večinoma tako pregledan le manjši, zdravstveno bolj osveščeni del ljudi, in to bistveno bolj, kot bi bilo treba; učinek individualnega presejanja na zdravje prebivalstva nasploh je zato majhen.

Z javnozdravstvenega vidika je za uspeh presejanja pomembno, da se ga udeleži čim večji del ciljne skupine ljudi. To pa je mogoče doseči z organizirano uporabo presejalnih preiskav v večjih skupinah prebivalstva, kar se imenuje **organizirano, populacijsko presejanje**. Na preiskave so povabljeni skupine ljudi bodisi z osebnimi vabili bodisi z oglaševanjem v sredstvih javnega obveščanja.

Iskanje raka pri velikem številu ljudi, od katerih mnogi sploh ne bodo zboleli ali umrli za rakom, je javnozdravstveni ukrep, za katerega morata prevzeti politika in stroka posebno odgovornost. Poleg koristi ima tudi slabe strani, ki jih je treba predvideti in kar najbolj zmanjšati. Najprej lahko povzroči zaskrbljenost ob misli na morebitno bolezen, pa tudi sama preiskava je lahko neugodna ali boleča. Nadalje imajo tudi presejalne preiskave – kot večina preiskav v medicini – nekaj napačno pozitivnih in napačno negativnih rezultatov. Čeprav je delež napačnih rezultatov majhen, pa še posebej na osebni

ravni ni nikoli zanemarljiv: napačno negativni rezultat lahko preiskovanca prepriča, da je zanesljivo zdrav, kljub temu da ima že začetno bolezen, napačno pozitiven rezultat pa povzroči zaskrbljenost, zmanjša kakovost življenja in človeka izpostavi nepotrebni nadaljnjim preiskavam. Prav zato je v presejanju pomembna čim večja kakovost, ki zagotavlja kar najmanjši delež napačnih izvidov. Ne nazadnje pa bi bilo hudo neodgovorno, ko bi država uvedla presejanje, pozabila pa bi na sredstva in kadrovske zmogljivosti za takojšnjo diagnostiko in zdravljenje v presejanju odkrite bolezni.

## **PRIPOROČILA SVETA EVROPSKE UNIJE V ZVEZI S PRESEJANJEM ZA RAKA**

Decembra 2003 je Svet Evropske unije objavil priporočila v zvezi s presejanjem za raka in državam članicam na osnovi dokazov iz številnih raziskav priporočil, pri katerih vrstah rakavih bolezni je smiselno uvesti organizirane populacijske presejalne programe, pri katerih pa uspešnost presejanja še ni dokazana in zato tudi ne bi bilo smiselno.

Pogoje iz teh priporočil izpolnjujejo naslednji testi oz. preiskave:

1. pregledovanje celic v brisu materničnega vratu oz. test PAP za ugotavljanje predrakavih sprememb materničnega vratu, ki naj se ne začne pred 20. letom starosti in ne kasneje kot po 30. letu starosti;
2. mamografski pregled za odkrivanje raka dojk pri ženskah, starih 50–69 let;
3. test blata na prikrito krvavitev za odkrivanje raka debelega črevesa in danke pri moških in ženskah, starih 50–74 let.

Poudariti je treba, da so starostne meje skupin le priporočene, države lahko same določijo starostni razpon glede na epidemiološke značilnosti bolezni in zdravstvene prednosti.

## **ORGANIZACIJA PRESEJALNIH PROGRAMOV IN EVROPSKE SMERNICE ZA ZAGOTAVLJANJE KAKOVOSTI V PRESEJALNIH PROGRAMIH**

Že v priporočilih Sveta Evropske unije je poudarjeno, kako pomembna sta poleg zadostne udeležbe tudi dobra organizacija presejalnega programa in kakovost vseh postopkov. Za pomoč pri učinkoviti organizaciji programov so strokovnjaki Evropskega presejalnega mrežja pripravili **Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejalnih programih**. Te smernice so objavljene za vse tri presejalne programe: za raka materničnega vratu je po prvi izdaji leta 2008 izšla druga, za raka dojke leta 2006 že 4. izdaja, za

raka debelega črevesa in danke pa je leta 2010 izšla prva. Vsebujejo priporočila za organizacijo programa, ukrepe za zagotavljanje kakovosti in kazalnike za spremljanje učinkovitosti programov.

Izkušnje v Evropi kažejo, da so za uspešno izvajanje populacijskih presejalnih programov potrebni predvsem dolgoročna politična zaveza in odgovornost, dobra organizacija s celovitim programom vodenja in nadziranja kakovosti in trajnostni viri.

Priprava in uvajanje presejalnega programa sta dolgoročen proces, ki traja več let in prehaja skozi več faz: od začetne analize stanja in priprav za politično in strokovno odločitev o uvajanju programa do celovitega načrtovanja, ki ji sledi testiranje izvedljivosti, pilotno preverjanje, šele nato pa nadaljnje postopno uvajanje programa. Program mora izpolnjevati vsa načela in standarde kakovosti evropskih in ustreznih državnih standardov in smernic.

Izkušnje kažejo, da je vzpostavitev programa uspešnejša tam, kjer imajo koordinatorja s posebno strokovno skupino, katere člani so pooblaščenici za implementacijo celotnega programa, od načrtovanja do zagona. Predvsem je pomembno, da vzpostavijo nadzor nad kakovostjo prav na vseh točkah presejalnega procesa, od vabljenja ciljne populacije do presejalnega testiranja, diagnostične obdelave in zdravljenja. Ker morata osebje in oprema v presejalnih programih ustrezati zahtevnim standardom kakovosti (osebje se mora za presejanje posebej usposobiti), presejanje praviloma ne poteka v običajnem diagnostičnem zdravstvenem sistemu, pomembno pa je, da je vgrajeno v sistem zdravstvenega varstva. Kot kažejo izkušnje iz uveljavljenih evropskih presejalnih programov, se kakovost, predvsem osebja, preliva v diagnostični sistem, s tem pa se izboljša tudi obravnava že simptomatskih primerov.

Za vodenje organiziranih presejalnih programov je treba zagotoviti centraliziran informacijski sistem in poskrbeti, da so vsi ljudje iz ciljne skupine povabljeni na presejalni pregled in da je njihova udeležba čim večja. Za uspeh presejanja je namreč pomemben velik odziv ciljne skupine (vsaj 70 %). Seveda mora biti ciljna skupina seznanjena z vsemi postopki, prednostmi pa tudi morebitnimi tveganji. Posebej je treba paziti, da je program enako dostopen za vse skupine prebivalstva in da je brezplačen oz. plačan iz sredstev zdravstvenega zavarovanja.

V presejalnem informacijskem sistemu je treba zbirati in obdelovati vse podatke, ki se nanašajo na izvide presejalnega testa in diagnostičnih preiskav. Za vrednotenje učinkovitosti presejanja je pomemben tudi obstoj in povezava z registri raka. Seveda je pri zbiranju in obdelavi podatkov treba upoštevati zakonske predpise o varovanju osebnih podatkov.

## **PRESEJANJE ZA RAKA V DRŽAVAH EVROPSKE UNIJE**

V skladu s priporočili Sveta so sodelavci Evropske komisije v drugi polovici leta 2007 opravili prvo raziskavo med vsemi članicami Evropske unije, koliko izpolnjujejo priporočila o presejanju. Izkazalo se je, da je bilo dotlej populacijsko presejanje za raka dojk v starosti 50–69 let uveljavljeno v 11 državah, v 11 so programe uvajali, v večini preostalih pa je bil ženskam na voljo vsaj preventivni mamografski pregled.

Čeprav je pregledovanje celic v brisu materničnega vratu za odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb najdlje uveljavljena vrsta presejanja za raka, pa je imelo leta 2007 utečene populacijske programe samo 7 držav, v večini preostalih (razen dveh) pa so imeli vsaj priporočila, kdaj naj se ženske udeležijo preventivnih pregledov.

Populacijsko presejanje za raka debelega črevesa in danke se šele uvaja, zato je na tem področju še največ razlik med državami. Tudi presejalna preiskava je različna: čeprav je priporočeno ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu, ponekod uporabljajo endoskopsko preiskavo (kolonoskopijo ali fleksibilno sigmoidoskopijo). Organizirane presejalne programe je v letu 2007 uvajalo 12 držav, prve evropske smernice za zagotavljanje kakovosti pa so izšle leta 2010.

## **SKLEP**

Uvajanje populacijskih organiziranih presejalnih programov za raka je zapleten in dolgotrajen proces, za katerega sta potrebni strokovna in politična podpora. Izkušnje drugih držav, pa tudi naše, kažejo, da je za učinkovito pripravo in izvedbo vsakega populacijskega presejalnega programa potreb tudi 10 ali več let. Poleg podrobnega načrta za neposredno izvedbo je namreč za vsak program treba usposobiti tudi primerno število osebja, ga povezati v multidisciplinarne skupine, zagotoviti računalniško podporo za spremljanje in ocenjevanje programa, jo povezati z registrom raka in poskrbeti za primerno opremo ne le za presejanje, ampak tudi zdravljenje v presejanju odkritih pacientov. Namen današnjega srečanja je pregledati posebnosti posameznih presejalnih programov za raka, ki že tečejo v Sloveniji (ZORA, DORA in SVIT), in njihove dosedanje rezultate.

## **PRIPOROČENA LITERATURA**

Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al., editors. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd edition. Luxembourg: Office for official publications of the European Communities, 2008.

Commission of the European Communities: Proposal for a council recommendation on cancer screening. Brussels: COM, 2003.

Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, editors. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th edition. Luxembourg: Office for official publications of the European Communities, 2006.

Segnan N, Patnick J, von Karsa L, editors. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Publication office of the European Union, 2010.

von Karsa L, Anttila A, Ronco G, Ponti A, Malila N, Arbyn M, et al. Cancer screening in the European Union. Luxembourg: European Communities, 2008.

Wilson JMG, Junger JJ. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organisation, 1968: 34.

# REZULTATI IN KAZALNIKI USPEŠNOSTI PROGRAMA ZORA

*Maja Primic-Žakelj, Urška Ivanuš*

## UVOD

Ime državnega programa ZORA (DP ZORA) sestavljajo črke iz naslova programa – zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb. Je pomemben del preventivnih programov za varovanje reproduktivnega zdravja žensk. Njegov namen je zmanjšati zbolevnost in umrljivost za rakom materničnega vratu (RMV) v Sloveniji. DP ZORA se je začel kot pilotni projekt leta 1998 v ljubljanski regiji, v letu 2001 pa tudi v obalnih občinah Izola, Piran in Koper. V letu 2003 se je kot državni program razširil na vso Slovenijo.

Nosilci programa so Ministrstvo za zdravje RS, Onkološki inštitut Ljubljana in Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Seveda program ne bi deloval brez drugih sodelujočih ustanov – Centralnega registra prebivalstva, bolnišnic in zdravstvenih domov – ter zagotovo ne brez ginekologinj in ginekologov, citopatologinj in citopatologov, histopatologinj in histopatologov, drugih sodelavk in sodelavcev programa v javnih zavodih ali zasebnih ambulantah, ki skrbijo za primarno zdravstveno varstvo žensk, ter vseh, ki na sekundarni in terciarni ravni zdravijo ženske s predrakavimi spremembami in rakom materničnega vratu.

Cilj programa je doseči, da bi vsaj 70 % žensk v starosti 20–64 let enkrat v treh letih opravilo ginekološki pregled in odvzem brisa materničnega vratu za citološki pregled (BMV-C). Pomemben del vsakega organiziranega presejalnega programa, tako tudi za RMV, so enotni postopki in njihova kakovost ne le pri presejalnem pregledu, pač pa tudi pri nadaljnjem diagnosticiranju in zdravljenju v programu odkritih žensk s predrakavimi spremembami in tudi morebitnim rakom.

Pri vodenju in izvajanju programa v okviru objektivnih možnosti sledimo Evropskim smernicam za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu, ki so bile po prvi izdaji leta 1993 posodobljene leta 2008. Osnovno sporočilo teh smernic in drugih evropskih dokumentov, ki se nanašajo na presejanje za raka, je, da ima ta javnozdravstveni ukrep največji učinek, če se izvaja kot organiziran populacijski program, ki mora delovati čim bolj kakovostno na vseh področjih: od sistematičnega pošiljanja vabil in ponovnih vabil na presejalni pregled in presejalnega pregleda do ustreznega in učinkovitega diagnosticiranja v primerih pozitivnih izvidov in – po potrebi – zdravljenja, spremljanja po zdravljenju in psihološke pomoči v skladu s smernicami, ki temeljijo na ugotovitvah, podprtih z dokazi.

Priprave na DP ZORA so bile od začetka usmerjene predvsem v čim učinkovitejšo vzpostavitev populacijskega presejalnega programa: od zakonskih osnov za tak program do centralnega informacijskega sistema za spremljanje osnovnega kazalnika učinkovitosti, stopnje pregledanosti ciljne populacije, standardizacije metode za odvzem BMV-C in delovanja laboratorijev za ginekološko citopatologijo. Leta 2006 je Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo pripravilo prve *Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu*, ki so poenotile postopke glede na različne spremembe BMV-C, odkrite v presejanju. Leta 2011 smo v skladu z evropskimi priporočili pri razvrščanju celičnih sprememb v BMV-C privzeli klasifikacijo *Bethesda 2001* in izdelali navodila za pravilno uporabo tega razvrščanja v laboratorijih za ginekološko citopatologijo. Novi klasifikaciji in dognanjem na področju obravnave žensk s patološkimi spremembami v BMV-C sledijo posodobljene smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami, ki tudi začenjajo veljati letos. V skladu z opredeljenimi indikacijami vključujejo uporabo triaznega testa HPV, ki po novem sodi tudi med pravice iz zdravstvenega zavarovanja. Z dosedanjimi smernicami še nismo v celoti zajeli vseh dejavnosti, ki sodijo v celoviti populacijski program obvladovanja raka materničnega vratu; mednje sodijo standardizacija kolposkopske in histološke diagnostike, ne nazadnje pa tudi posodobitev smernic za zdravljenje bolnic z rakom materničnega vratu. Vse to so naloge, ki nas čakajo v prihodnjem letu.

Poleg dolgoročnih kazalnikov, s katerimi je mogoče spremljati uspešnost in učinkovitost presejalnega programa (incidenca in umrljivost), potrebujemo dodatne procesne kazalnike, tudi mednarodno dogovorjene. Marsikaterega od njih nam že omogoča spremljati informacijski sistem programa ZORA in njegovo povezovanje s podatki Registra raka RS; objavljamo jih v poročilih o poteku programa ZORA. Nekatere manjkajoče kazalnike nameravamo dodati v prihodnjih letih, še najbolj pa bi k učinkovitemu spremljanju programa prispevala vključitev celovite klinične poti v *e-zdravje*, saj bi se tako lahko izognili marsikateremu nepotrebemu papirnemu prepisovanju in naknadnemu vnašanju podatkov v informacijske sisteme tako pri ginekologih kot v laboratorijih. Za ta del poleg denarja potrebujemo tudi zakonska dopolnila.

## **NEKATERI KAZALNIKI USPEŠNOSTI PROGRAMA**

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

Pregledanost ciljne populacije je odstotni delež žensk, starih 20–64 let, ki so v treh letih, kolikor je priporočeni interval med presejalnimi pregledi, opravile vsaj en pregled brisa materničnega vratu. V zadnjem obdobju (2008–2010) je stopnja pregledanosti pri nas 72,1-odstotna. Pregledanost v

zadnjem triletju dosega 70 % v vseh slovenskih statističnih regijah razen v notranjsko-kraški, obalno-kraški in pomurski. Pregledanost presega ciljnih 70 % v starostni skupini 20–49 let, to je v obdobju, ko je število novih bolnic največje. Še vedno je pregledanost manjša od ciljne v starosti 50–64 let.

V času od 1. 1. 2008 do 31. 12. 2010 smo iz registra ZORA poslali več kot 134.000 vabil. Iz odgovorov je bilo razbrati, da je bilo za pregled ustreznih 125.551 žensk; pri 46,9 % od njih smo izvid BMV dobili več kot 6 mesecev po poslanem vabilu.

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

## **Rezultati izvidov brisov materničnega vratu**

V letu 2010 je bilo pri 230.131 ženskah odvzetih in pregledanih 249.531 BMV, v triletnem obdobju (1. 7. 2007–30. 6. 2010) pa je bilo pri skoraj 500.000 ženskah (498.125) pregledanih 763.193 BMV. V registru histoloških izvidov smo registrirali 8.287 izvidov, od katerih jih je bilo 5.442 rezultat diagnostičnih posegov.

Med vsemi izvidi BMV, registriranimi v registru ZORA leta 2010, je bilo kot presejalnih opredeljenih 76,5 %, približno 10 % je bilo kontrolnih, približno 10 % pa je bilo napravljenih zaradi kliničnih težav. Od leta 2003 se zmerno večja delež presejalnih BMV, delež BMV zaradi kontrolnih pregledov se je v zadnjih letih nekoliko zmanjšal, zvečal pa se je delež BMV, odvzetih pri kurativnih pregledih.

Od vseh v letu 2010 registriranih izvidov BMV jih je bilo 85,2 % opredeljenih kot normalnih, 6,3 % z reaktivnimi spremembami, patoloških izvidov je bilo 8,3 %; v primerjavi z letom 2006 se je za približno 2 odstotni točki zmanjšal delež reaktivnih in patoloških sprememb.

Po ugotovljeni stopnji patoloških sprememb v BMV se ženski predlaga nadaljnji postopek iz ene od dveh skupin: v prvi je smiselno počakati in bris znova pregledati čez pol leta (saj lahko spremembe tudi same izginejo), v drugi pa je potrebna takojšnja histopatološka preiskava. V prvo skupino spadajo spremembe, označene kot atipične ploščate celice, atipična ploščatocelična metaplazija in blago diskariotične ploščate celice; od vseh brisov leta 2010 je bilo takih 7,0 % brisov. V drugo skupino spadajo spremembe, kot so zmerno diskariotične ploščate celice, hudo diskariotične ploščate celice ali karcinom *in situ*, in ploščatocelični karcinom; te spremembe so redke; leta 2010 jih je bilo 1,1 %.



Tudi spremembe žleznega epitelijskega tkiva so glede na ugotovitve ginekologa razdeljene v dve skupini. Pri atipičnih žlezastih celicah je potreben kontrolni bris čez 6 mesecev, pri hudi atipiji oziroma karcinomu *in situ* in adenokarcinomu pa takojšnji kontrolni pregled s histopatološko preiskavo. V letu 2010 je bilo manj kot 1 % brisov s spremembami žleznega epitelijskega tkiva.

Primerjava rezultatov med 10 trenutno delujočimi laboratoriji za ginekološko citopatologijo v Sloveniji kaže, da so razlike med njimi iz leta v leto manjše. Večje so le med dvema laboratorijema in jih bomo v morali še razložiti.

## **RAK MATERNIČNEGA VRATU V SLOVENIJI DO LETA 2009 IN PREGLED ZGODOVINE IZVIDOVO BRISOV MATERNIČNEGA VRATU BOLNIC, ZBOLELIH V LETIH 2007–2008**

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

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

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

## ZAKLJUČEK

Program ZORA uspešno deluje predvsem zaradi dobrega dela številnih ginekologov v primarnem zdravstvenem varstvu žensk, presejalcev, citopatologov in patologov v laboratorijih in vseh drugih strokovnjakov, ki sodelujejo v multidisciplinarnem postopku presejanja in zdravljenja predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu. Želimo si, da bi novosti, ki jih uvajamo letos – prenovljene smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami, triažni test HPV in ne nazadnje tudi klasifikacija *Bethesda* citološkega izvida – še izboljšale rezultate programa ZORA.

Dolgoročno bo treba zagotoviti vzdržno delovanje programa ZORA v organizaciji zdravstvenega varstva in – ne nazadnje – vse izvajalce povezati z enotnim informacijskim sistemom, ki bo omogočal elektronsko zbiranje podatkov, od citološkega, kolposkopskega in histološkega izvida do podatkov o zdravljenju. Dostopni bi morali biti vsem tistim izvajalcem, ki jih potrebujejo bodisi za strokovno pravilno odločanje o diagnozi in optimalno nadaljnjo obravnavo posameznega primera (ginekologi, citologi, patologi) bodisi za spremljanje in optimizacijo kakovosti in učinkovitosti tako presejalnega programa kot dela posameznih izvajalcev.

## PRIPOROČENA LITERATURA

Primic Žakelj M, Ivanuš U. Državni program ZORA v letih 2005–2009. 2. izobraževalni dan ZORA. Zbornik, Onkološki inštitut Ljubljana, 2011; 9–12.

Primic-Žakelj M, Uršič-Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U. Navodila ginekologom za delo v programu ZORA. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2011.

Pogačnik A, Strojčan Fležar M, Repše-Fokter A, Snoj V, Kirbiš Srebotnik I, Primic-Žakelj M. Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu –klasifikacija po Bethesda 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2011.

Register ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, objavljeni in še neobjavljeni podatki.

Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. [www.slora.si](http://www.slora.si) (1. 10. 2011).

Register raka RS, Onkološki inštitut Ljubljana, neobjavljeni podatki.

## NOVOSTI V PROGRAMU ZORA

*Marjetka Uršič-Vršča, Maja Primic-Žakelj, Urška Ivanuš*

### NAMEN IN CILJI DRŽAVNEGA PROGRAMA ZORA

Državni program ZORA (DP ZORA), ki ima sedež na Onkološkem inštitutu Ljubljana, je prvi organizirani populacijski presejalni program v Sloveniji. Delovati je začel leta 2003 po poprejšnjem pilotnem projektu, ki je stekel najprej v ljubljanski regiji (1998) in nato v obalnih občinah (2001). Njegov namen je zmanjšati zbolewnost in umrljivost za rakom materničnega vratu (RMV) v Sloveniji, kar se s skoraj 40-odstotnim znižanjem incidence RMV od leta 2003 tudi uresničuje. Dejstvo, da se RMV najpogosteje razvija prek predrakavih sprememb vrsto let, omogoča z intervalnim odvzemom presejalnega citološkega brisa materničnega vratu pri zdravih ženskah (na tri do pet let) in z dodatnimi diagnostičnimi ukrepi v primeru patoloških izvidov pravočasno odkrivati te spremembe. Seveda pa mora odkrivanju predrakavih sprememb slediti tudi učinkovito zdravljenje in sledenje po zdravljenju, kajti le tako je mogoče učinkovito preprečiti RMV, s tem pa tudi zmanjšati incidenco in umrljivost. Množično presejanje žensk z odvzemom citološkega BMV je najstarejši in doslej najučinkovitejši javnozdravstveni ukrep za preprečevanje RMV, na kar kažejo tudi podatki o incidenci in umrljivosti zaradi RMV v državah, kjer presejanja ni. Da je RMV lahko še kako pogosta in tudi smrtna bolezen, kažejo podatki o RMV v svetovnem merilu. RMV je drugi najpogostejši rak pri ženskah. Vsako letu je na svetu odkritih približno po milijona žensk z RMV in polovica jih zaradi tega raka tudi umre. Več kot 80 % bolnic z odkritim RMV je iz nerazvitih držav, kjer presejanja ni.

Skladno z Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti pri presejanju za raka materničnega vratu so v program ZORA vključene ženske, stare 20–64 let. Cilj programa je doseči, da bi vsaj 70 % žensk v tej starostni skupini enkrat v treh letih opravilo ginekološki pregled in pregled BMV za citološko preiskavo (BMV-C). Presejanje pri ženskah, mlajših od 20 let, strokovno ni utemeljeno, saj je RMV pri ženskah te starostne skupine izjemna redkost; večina predrakavih sprememb pri njih spontano izzveni, s prehitrim in nepotrebnim zdravljenjem pa bi jim lahko resno ogrozili prihodnjo nosečnost in porod. Ženskam od 65. do 74. leta priporočamo t.i. pasivno presejanje, torej da prihajajo na ginekološki pregled in odvzem BMV-C na tri leta na lastno pobudo. Pogostejši odvzemi BMV-C kot na tri leta so potrebni pri ženskah, ki imajo patološke izvide citoloških brisov, za bolnice, ki so že bile zdravljene zaradi RMV, pa tudi za ženske, ki imajo ginekološke težave, sumljive za RMV. Za ženske, ki so že bile zdravljene zaradi RMV, in za ženske, ki imajo ginekološke težave, sumljive za RMV, ni starostne omejitve glede ginekološkega pregleda in odvzema citološkega brisa.

Učinkovitost presejanja se pokaže z zmanjšanjem incidence RMV in je najbolj odvisna od deleža redno presejanih žensk. Podatki iz zadnjih let pričakovano upravičujejo delovanje programa ZORA in kažejo na pomembno uspešno delovanje: leta 2003 so bile v Registru raka zapisane 203 bolnice z RMV, leta 2008 le 130 bolnic in leta 2009 129 bolnic. Delež žensk z odvzetim citološkim BMV je bil v treh letih več kot 70-odstoten, v petih letih več kot 80, kar nas uvršča med najuspešnejše evropske države – v Veliki Britaniji je triletna pregledanost žensk s citološkim BMV 78,6-odstotna, na Finskem, v državi z najmanjšo incidenco RMV v Evropi, pa ne presega 70 %.

Za učinkovito presejanje pa ni pomemben le delež žensk, ki pridejo na odvzem BMV-C, pač pa tudi kakovost vseh nadaljnjih postopkov pri ženskah s patološkimi citološkimi brisi, ki jih razkrije presejanje. To so najprej postopki za odkrivanje in histopatološko potrditev predrakavih sprememb. In šele z uspešno odstranitvijo predrakavih sprememb in z odkrivanjem morebitnih ponovitev pri bolnicah po zdravljenju je mogoče preprečiti RMV in tako tudi doseči zmanjšanje incidence, posledično pa tudi umrljivosti zaradi RMV.

Presejalni program za odkrivanje raka, tudi RMV, lahko deluje kakovostno, le če poteka usklajeno na vseh področjih – od sistematičnega pošiljanja vabil/ponovnih vabil vsem pripadnikom ciljne skupine (presejanje), ustrezne in učinkovite diagnostike v primerih s pozitivnim izvidom do zdravljenja, spremljanja po zdravljenju in psihološke pomoči, vse v skladu s smernicami, ki temeljijo na ugotovitvah, podprtih z dokazi. DP ZORA vodimo in izvajamo po priporočilih Evropskega sveta o presejalnih programih za odkrivanje raka in po evropskih smernicah za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu.

## **NOVOSTI V DRŽAVNEM PROGRAMU ZORA**

Učinkovitost programa ZORA temelji tudi na sprotnih izboljšavah in novostih. V zadnjem letu ali dveh so najpomembnejše naslednje:

### **Uskladitev izvidov citološkega brisa materničnega vratu z mednarodno sprejeto klasifikacijo *Bethesda***

Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti presejanja za raka materničnega vratu, objavljene leta 2008, priporočajo, da se celične spremembe v BMV v vseh državah opredeljujejo enotno, po klasifikaciji *Bethesda*, sprejeti leta 2001. Klasifikacija *Bethesda* razvršča celične spremembe na nov, posodobljen način in tako omogoča tudi boljše odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu. V Sloveniji smo že leta 2006 prešli na posodobljeno citološko klasifikacijo, ki se je klasifikaciji *Bethesda* sicer približala, vendar

se je od nje še nekoliko razlikovala. Letos smo klasifikacijo *Bethesda* sprejeli v celoti, tako kot priporočajo evropske smernice. Najpomembnejše novosti so pri oceni uporabnosti BMV-C, razvrščanju začetnih patoloških sprememb v BMV-C in v terminologiji.

### *Uporabnost citološkega brisa materničnega vratu*

Po klasifikaciji iz leta 2006 so bili BMV-C ocenjeni kot uporabni za analizo, manj uporabni in neuporabni. Po novi klasifikaciji iz leta 2011 pa so brisi lahko le uporabni ali neuporabni. Neuporabni BMV-C so tisti, pri katerih je ocena sprememb na celicah nemogoča: ali zaradi slabe fiksacije brisa ali zaradi obilice krvnih oz. vnetnih elementov. Pomembna novost je tudi, da je bris, v katerem ni žleznih celic, ocenjen kot uporaben, vendar z dodanim opozorilom ginekologu. Odvzem kakovostnega citološkega endocervikalnega brisa in s tem žleznih celic namreč pri starejših ženskah pogosto ni mogoč zaradi transformacijske cone, ki je v cervikalnem kanalu, in popolne/delne obliteracije cervikalnega kanala.

### *Razvrščanje in terminologija*

Tudi na novi citološki napotnici so izvidi BMV-C, tako kot leta 2006, razdeljeni v dve kategoriji: *negativni bris* (negativen glede neoplastičnih sprememb) in *patološki bris*.

Negativni bris je lahko normalen ali pa so v njem neneoplastične celične spremembe. Neneoplastične spremembe so bile na napotnici iz leta 2006 opisane kot reaktivne spremembe. Izraz neneoplastične spremembe je klinično ustrežnejši, saj ginekologa takoj opozori, da spremembe sicer so, vendar brez neoplastičnih sprememb, ki so za odkrivanje predrakavih sprememb ali RMV ključnega pomena. Neneoplastične spremembe lahko nastanejo kot posledica vnetja, regeneracije, hiper/parakeratoze, mehanskega vpliva materničnega vložka (IUV), navzočnosti žleznih celic po histerektomiji, terapiji itd.

Za delo ginekologa sta pomembni predvsem spremembi pri razvrščanju najpogostejših atipičnih celic – ploščatih in endocervikalnih žleznih celic. Atipične ploščate celice so razvrščene v dve skupini: atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N) in atipične ploščate celice, pri katerih ni mogoče izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije (PIL visoke stopnje – APC-VS). Redke atipične endocervikalne žlezne celice so prav tako razvrščene v dve skupini: atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N), in atipične žlezne celice, verjetno neoplastične (AŽC-VN). Ženske z začetnimi patološkimi izvidi BMV-C, pri katerih je verjetnost hujših predrakavih sprememb večja, so napotene na takojšnjo nadaljnjo diagnostiko, in ne več na kontrolni

pregled z BMV-C po kakem časovnem obdobju. Novost v izvidu BMV-C v letu 2011 je tudi združitev celičnih sprememb, opisanih kot zmerna in huda diskarioza, v enotno skupino PIL-VS (PIL visoke stopnje).

Poenoteno s klasifikacijo *Bethesda* je tudi, da bo citopatolog po novem priporočilo podal le izjemoma, saj ginekologi za odločanje uporabljajo priporočila iz posodobljenih *Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu*. Ker citopatolog praviloma ne pozna poprejšnjih izvidov citoloških BMV in izvidov triažnega testa HPV, priporočil za nadaljnje ukrepanje ne more dati; zelo uporabni pa so za ginekologa predlogi za ukrepanje v primerih posameznih neneoplastičnih sprememb.

Ob uskladitvi klasifikacije BMV-C z mednarodno priznano klasifikacijo *Bethesda* so bili letos posodobljeni standardizirani obrazec za izvid BMV-C in *Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu – klasifikacija po Bethesda*. Navodila so namenjena strokovnim sodelavcem v citopatoloških laboratorijih in natančno določajo postopke v laboratoriju ter standarde za ocenjevanje BMV-C in izrazje.

### **Nadgradnja programa ZORA z novima indikacijama za triažni test HPV**

Dolgotrajna ali vztrajna okužba s hudo ogrožajočimi humanimi papilomskimi virusi (HPV) je ključni dejavnik za nastanek RMV. Izsledki raziskav kažejo, da je z dokazovanjem hudo ogrožajočih ali onkogenih HPV na materničnem vratu žensk z začetno patološkimi brisi mogoče učinkoviteje odkriti predrakave spremembe kot s klasičnim BMV-C. Občutljivost testa HPV (test HPV DNA, po metodi hc2) je za odkrivanje hujših predrakavih sprememb večja kot pa citoloških brisov materničnega vratu, ponavljanih na šest mesecev. Če test HPV ne odkrije hudo ogrožajočih HPV (negativni test HPV), je več kot 99-odstotno verjetno, da predrakavih sprememb materničnega vratu pri preiskovani ženski ni. Zdravstveni svet Ministrstva za zdravje RS je konec leta 2009 za nekatere indikacije odobril plačilo triažnega testa HPV iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. Indikacije za triažni test HPV so bile ob posodobitvi *Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu* leta 2011 tudi nadgrajene.

Po letos posodobljenih smernicah se triažni test HPV uporablja pri naslednjih indikacijah: pri kontrolnih pregledih žensk, katerih citološki izvidi brisa materničnega vratu so: »atipične ploščate celice« ali »neopredeljene (APC-N)«, in to ne glede na starost žensk, »PIL nizke stopnje (PIL-NS)«, če so ženske stare 35 let ali več, »neopredeljene atipične žlezne celice (AŽC-N)«, »CIN 1« in pri kontrolnih pregledih žensk po zdravljenju zaradi CIN.

Skladno z nadgradnjo programa s triažnim testom HPV je bila oblikovana standardizirana napatnica za naročanje preiskave v laboratorij in obrazec

*Privolitev po pojasnilu*, ki ženski pojasnjuje pomen triažnega testa HPV in zbiranja podatkov v Registru ZORA ter jo naproša za dovoljenje, da se izvid triažnega testa HPV zapiše v registru ZORA. Privolitev po pojasnilu bo predvidoma v uporabi do posodobitve *Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva* (Ur. l. RS, št. 65/2000).

### **Posodobljene Smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu**

Zaradi uskladitve razvrščanja izvidov BMV-C s klasifikacijo *Bethesda* in novih strokovnih podatkov o uporabi triažnega testa HPV smo dopolnili oz. posodobili smernice, objavljene leta 2006. *Smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu* iz leta 2011 vsebujejo prenovljena in posodobljena priporočila, ki temeljijo na soglasju avtorjev in širše slovenske strokovne javnosti o naj sodobnejših ukrepih odkrivanja, zdravljenja in sledenja žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu.

### **Navodila ginekologom za delo v programu ZORA, 2011**

Populacijski presejalni program deluje učinkovito in celovito, le če poteka po vnaprej dogovorjenih številnih postopkih za kakovostno delovanje. Ustrezni pisni dokumenti so za tako delovanje nujno potrebni. Nekatere najpomembnejše novosti, kot so nova citološka klasifikacija *Bethesda*, napotnica za izvid, nove indikacije za triažni test in smernice iz leta 2011, so nujno terjale posodobitev že obstoječih dokumentov za učinkovito delovanje programa ZORA, med njimi tudi *Navodil za delo v programu ZORA*, ki so namenjena ginekologom. V navodilih je uvodoma poudarjen pomen, cilji in učinkovitost izvajanja programa ZORA, opisani so postopki pravičnega odvzema presejalnega BMV-C in novi citološki izvidi po klasifikaciji *Bethesda*. Prav tako so opisani drugi postopki, ki jih ob patološkem izvidu presejalnega BMV-C priporočajo *Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu* – triažni test HPV, kolposkopija, vzorčenje tkiva za histološko preiskavo kot tudi postopki za zdravljenje pri predrakavih spremembah materničnega vratu. V zadnjem poglavju navodil so opisana pravna in strokovna izhodišča za analizo na novo odkritih invazijskih RMV in podatkov o preventivnih, kurativnih in vseh ostalih postopkih pri ženskah, ki so hodile na ginekološke preglede in odvzeme BMV-C. Izsledki analize omogočajo odkrivanje pomanjkljivosti pri obravnavi žensk in lahko pripomorejo k izboljšanju celotnega programa. Kakovost vseh postopkov pri izvajanju organiziranih programov presejanja za raka materničnega vratu je ključnega pomena in je opisana tudi v *Evropskih smernicah za izvajanje presejanja za raka materničnega vratu*, ki so bile objavljene leta 2008.

## **Posodobljeno informativno tiskano gradivo za ženske**

Strokovno poljudno pripravljeno in primerno oblikovano informativno tiskano gradivo zagotovo pripomore k večji odzivnosti žensk na povabilo na ginekološki pregled in odvzem presejalnega BMV-C. V letu 2011 posodobljena knjižica za ženske prinaša nove informacije predvsem o posodobljenih citoloških izvidih pa tudi o HPV ter trižnem testu HPV. Pričakujemo, da bo prijazno oblikovana knjižica ženske spodbudila k udeležbi v presejalnem programu in jim nudila najpomembnejše odgovore, s katerimi jih bo razbremenila nepotrebne vznemirjenja. Vse pomembne novosti v programu si bodo ženske lahko prebrale tudi na posodobljeni spletni strani programa ZORA.

## **Vsakoletni izobraževalni dnevi programa ZORA**

Namen vsakoletnega izobraževalnega dneva sodelavcev programa ZORA je omogočiti formalno in neformalno izmenjavo izkušenj sodelavcev iz vseh strok, ki sestavljajo multidisciplinarni tim programa ZORA.

Aprila 2010 je Onkološki inštitut Ljubljana organiziral prvi izobraževalni dan programa ZORA, letošnji, drugi izobraževalni dan pa je potekal pod pokroviteljstvom Onkološkega inštituta Ljubljana in Ministrstva za zdravje RS.

Strokovni del vsakega izobraževalnega dne obsega predvsem predstavitev osnovnih kazalnikov uspešnosti programa ZORA v zadnjem obdobju, načrtovanih novosti in prvih izkušenj z novostmi, npr. s trižnim testom HPV na letošnjem, 2. izobraževalnem dnevu. Pomemben in za poslušalce zelo zanimiv del izobraževalnega dneva so tudi klinične delavnice, kjer sodelujejo citopatologi, ginekologi in histopatologi s predstavitvijo posameznih klinično zanimivih primerov. Tako lani kot letos sta se izobraževalnega dneva udeležila tudi gosta iz tujine; letošnja gostja je bila dr. Matejka Rebolj, ki je predstavila izsledke raziskav o testu HPV kot nadomestilu citološkega brisa v presejanju. Ob obeh izobraževalnih dnevih so predavatelji in ožji sodelavci programa ZORA pripravili tudi zbornik.

Udeležence strokovnega dneva programa ZORA smo z anketo povprašali, kakšen strokovni program naj bi imelo prihodnje srečanje. Upoštevali bomo njihove želje, tako da bo strokovni dan programa Zora 2012 gotovo tudi zanimiv, aktualen in koristen.

## **NAČRTI ZA PRIHODNOST**

Program ZORA deluje dobro in učinkovito, kar kažejo tudi kazalniki uspešnosti programa. Vzdrževanje učinkovitosti in kakovosti na tako različnih področjih, kot jih obsega timsko izvajanje presejalnega programa za raka



materničnega vratu, pa je neprestano zahtevno delo. Med načrte za bližnjo prihodnost v programu ZORA sodi tudi standardizacija kolposkopske in patohistološke diagnostike ter posodobitev smernic za zdravljenje bolnic z RMV. V strokovno tako pestrem timu, kot ga zahteva presejanje za raka materničnega vratu, je še posebej pomembno dobro sodelovanje med sodelavci programa različnih strok, še posebej pri obravnavi zapletenih primerov, kjer se klinična slika ne sklada z izvidi. V celjski regiji že tretje leto zapored potekajo mesečna srečanja ginekologov, patologov in citopatologov, na katerih ima vsakdo možnost predstaviti primer in zaprositi za mnenje kolege. Podobna srečanja so se v začetku leta 2011 začela tudi v ljubljanski regiji. Tovrstna obravnava žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu je zelo dobrodošla in zagotovo pripomore k boljši obravnavi žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu.

Naša želja je tudi vključitev celovite klinične poti v *e-zdravje*; v ta namen si prizadevamo pridobiti potrebna finančna sredstva in zakonska dopolnila. Sistematično nameravamo pregledovati postopke pri tistih ženskah, ki so kljub udeležbi v programu vseeno zbolele za rakom; njihove izvirne brise pregledujemo že nekaj let, kar je seveda mogoče le ob dobrem sodelovanju vseh laboratorijev.

## PRIPOROČENA LITERATURA

- Arbyn M, Martin-Hirsch P, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Dillner J. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results: A meta-analysis of the HPV test positivity rate. *J Cell Mol Med* 2009; 13 (14): 648–59.
- Council of the European Union. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). *Off J Eur Union L* 2003; 327: 34–8.
- Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, et al. Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine* 2008; 26S: K29–41.
- European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. IARC, 2008.
- Kirar-Fazarinc I, Uršič-Vrščaj M, Pogačnik A, Obersnel-Kveder D, Ilijaš-Koželj M, Jemec M. Navodila za odvzem brisa materničnega vratu in za izvajanje programa ZORA. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2005.
- Ivanuš U, Poljak M, Pohar Marinšek Ž, Uršič Vrščaj M. Prve izkušnje s triaznim testom HPV v Sloveniji. 2. izobraževalni dan ZORA. Zbornik. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2011; 45–52.
- Napotnica za pregled brisov materničnega vratu s citološkim izvidom (klasifikacija po Bethesda), 2011.
- Pogačnik A. Citološki izvid in priporočila po novi klasifikaciji Bethesda. 2. izobraževalni dan ZORA. Zbornik, Onkološki inštitut Ljubljana, 2011; 13–18.
- Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.
- Primic Žakelj M, Ivanuš U. Državni program ZORA v letih 2005–2009. 2. izobraževalni dan ZORA. Zbornik. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2011: 9–12.

Register raka za Slovenijo. Poročilo za leto 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.

Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2011.

Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Ljubljana: Edipemiologija in register raka, Onkološki inštitut Ljubljana. [www.slora.si](http://www.slora.si) (1. 4. 2011).

# POMEN TRIAŽNEGA TESTA HPV

*Urška Ivanuš, Maja Primic-Žakelj, Marjetka Uršič-Vrščaj*

## UVOD

Rak materničnega vratu (RMV) je ena redkih rakavih bolezni, ki jo je mogoče učinkovito obvladovati s presejanjem. Osnovna presejalna metoda za odkrivanje predrakavih sprememb in zgodnjega RMV je citološki pregled brisa materničnega vratu (BMV-C) (1, 2). Organizirano, populacijsko presejanje z BMV-C na tri do pet let lahko zmanjša incidenco RMV do 80 % (3). V Sloveniji je bil preventivni ginekološki pregled z odvzemom BMV-C ženskam dostopen že sredi petdesetih let 20. stoletja. Pregled je ženska lahko opravila pri izbranem ginekologu na lastno pobudo ali na priporočilo ginekologa. Leta 2003 je bil vzpostavljen državni, organizirani populacijski presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu (DP ZORA), v katerem prav vsaka Slovenka med 20. in 64. letom, ki v treh letih ne opravi presejalnega pregleda, na dom dobi osebno vabilo. Vzpostavljeni so bili standardi kakovosti presejalnega programa na različnih ravneh izvajanja programa in centralni informacijski sistem, Register ZORA. Slovenske ženske so presejalni program ZORA dobro sprejele in več kot 70 % se jih redno udeležuje presejalnih pregledov. V prvih šestih letih delovanja DP ZORA se je incidenca RMV zmanjšala za skoraj 40 %: leta 2003 je zbolelo 210 žensk, leta 2009 pa 129, kar je tudi v evropskem merilu velik uspeh (4, 5).

Kljub temu velikemu uspehu pa tako tuje kot naše lastne izkušnje kažejo, da je med zbolelimi za RMV tudi nekaj manj kot polovica žensk, ki so se redno udeleževale presejalnih pregledov z BMV-C (4, 6). Pri teh ženskah citološki izvidi v večini primerov niso pravočasno opozorili na večje tveganje za razvoj RMV. Možno je tudi, da je pri nekaterih od njih bolezen posledica hitro rastočega RMV, ki je zaobšel praviloma dolgotrajni potek bolezni. Pri večini teh žensk pa predrakavih sprememb najverjetneje ni bilo mogoče zaznati zaradi znanih omejitev, ki spremljajo presejanje z BMV-C: ocenjevanje brisa zahteva prepoznavo morfoloških sprememb celic v brisu materničnega vratu pod mikroskopom, ocena je subjektivna in je odvisna tako od kakovosti odvzetega brisa, fiksacije in nadaljnje obdelave brisa v laboratoriju kot od znanja in izkušenosti ocenjevalca. Zato je ponovljivost rezultatov slaba, natančna občutljivost BMV-C za hujše predrakave spremembe pa ni znana. Ocenjuje se, da je občutljivost BMV-C za CIN 2+ okoli 70-odstotna (1), vendar se med državami in raziskavami zelo razlikuje: opisujejo vrednosti med 18,6 in 76,7 % (7). Spoznanje, da je dolgotrajna okužba genitalnega trakta s hudo ogrožajočimi humanimi papilomskimi virusi (HPV) nujni, čeprav ne zadostni pogoj za razvoj RMV, je prineslo nov pogled na možnosti

preprečevanja RMV. Razvili so številne molekularne diagnostične metode za določanje okužbe materničnega vratu s hudo ogrožajočimi HPV (testi HPV), ki niso subjektivne (7). Rezultati kliničnih randomiziranih raziskav danes jasno kažejo, da je mogoče s testom HPV prej in v večji meri odkriti hujše predrakave spremembe in raka kot samo z BMV-C ter da je test smiselno vključiti v obstoječe presejalne programe (8, 9). Obstajajo tri možne klinične implementacije testov HPV v presejalne programe: triaža žensk z začetnimi patološkimi spremembami v BMV-C in CIN 1; triaža pri kontrolnih pregledih žensk po zdravljenju zaradi CIN, zato da se preveri uspešnost zdravljenja, in presejanje s testom HPV (bodisi samostojno ali v kombinaciji z BMV-C) (1, 10).

Enotnih priporočil za umestitev testa HPV v že obstoječe organizirane presejalne programe zaenkrat še ni. Vključitev testa HPV v organizirani presejalni program je odvisna od številnih dejavnikov, med drugim tudi od zgodovine razvoja, trenutne organizacije in učinkovitosti presejalnega programa v posamezni državi. V Evropi osnovni presejalni test zaenkrat ostaja BMV-C, vsaj tam, kjer imajo dobro razvito citološko dejavnost, čedalje več držav pa v presejalne programe vključuje triažni test HPV pri ženskah z začetnimi patološkimi spremembami v BMV-C, CIN 1 in po zdravljenju zaradi CIN. Podobno je tudi v Sloveniji. V nadaljevanju so opisana izhodišča za uvedbo in sedanja umestitev triažnega testa HPV v Sloveniji ter pričakovani učinki nadgradnje DP ZORA s triažnim testom HPV.

## **IZHODIŠČA ZA NADGRADNJO DRŽAVNEGA PROGRAMA ZORA S TRIAŽNIM TESTOM HPV**

### **Naravni potek okužbe s HPV in razvoj RMV**

Preventivni ukrepi za preprečevanje RMV temeljijo na poznavanju zakonitosti naravnega poteka okužbe s HPV in razvoja RMV. RMV se razvija postopoma, prek predrakavih sprememb (CIN) do raka. Proces je dolgotrajen, v povprečju traja 10 ali več let (1). Začne se z akutno okužbo materničnega vratu s hudo ogrožajočimi HPV, ki ne izzveni, temveč vztraja (persistira) ter sčasoma povzroči predrakave spremembe v celicah materničnega vratu. Predrakave spremembe lahko bodisi izginejo oz. nazadujejo (regredirajo), vztrajajo (persistirajo) ali pa postopoma prek blagih (CIN 1) in hujših (CIN 2, CIN 3) predrakavih sprememb napredujejo v RMV (slika 1) (11).

Verjetnost napredovanja je večja pri hujših predrakavih spremembah. Brez zdravljenja nastane najhujša predrakava sprememba (CIN 3) pri okoli 10 % žensk s CIN 1 in 20 % žensk s CIN 2, RMV pa pri okoli 1 % žensk s CIN 1 in pri okoli 20 % žensk s CIN 2 ali 3. Verjetnost regresije je večja pri mlajših

ženskah; pri ženskah med 18. in 34. letom nazaduje okoli 84 % predrakavih sprememb, pri ženskah, starih 35 let in več, pa okoli 40 % (1).



*Slika 1. Tri stopnje razvoja RMV. Akutna okužba s HPV, vztrajanje okužbe ter razvoj predrakavih sprememb in invazija, ki je značilna za RMV.*

*Krajšave: CIN – cervikalna intraepitelijska neoplazija, HPV – hudo ogrožajoči humani pailomski virusi, RMV – rak materničnega vratu.*

*Slika je privzeta po viru 11 in prilagojena*

Leta 2008 je bila podeljena Nobelova nagrada za odkritje, da je dolgotrajna okužba genitalij s hudo ogrožajočimi HPV pogoj za razvoj RMV. Danes je znanih 13–16 genotipov hudo ogrožajočih HPV, ki lahko povzročijo RMV. Okužba se prenaša s tesnim stikom z okuženo kožo in sluznico v širšem anogenitalnem področju. V življenju se vsaj enkrat okuži večina spolno aktivnih žensk in moških. Okužba z enim genotipom HPV ne vpliva na verjetnost okužbe ali trajanje okužbe z drugim genotipom HPV. Polovica okužb izzveni brez zdravljenja, sama po sebi v 6–12 mesecih, več kot 90 % okužb pa v dveh letih (11).

Akutna okužba povzroči pri slabi tretjini žensk prehodne patološke spremembe v celicah materničnega vratu, ki so praviloma blage in jih je mogoče odkriti tudi z BMV-C. Ko okužba izzveni, izginejo tudi spremembe. Pri okoli 5 % žensk, pri katerih okužba ne izzveni in vztraja več kot le nekaj let, se močno zveča grožnja za razvoj hudih predrakavih sprememb in RMV. Večletno vztrajanje okužbe s HPV brez razvoja CIN 3 je prej izjema kot pravilo. Velja tudi obratno: le redko se CIN 3 pojavi brez okužbe s HPV. Od okužbe do CIN 3 v povprečju poteče veliko manj časa kot od razvoja CIN 3 do invazivnega raka: pri okoli 50 % žensk, pri katerih je nastal CIN 3 in zaradi te spremembe niso bile zdravljenje, sprememba v 30 letih napreduje v invazivnega raka, pri ostalih 50 % CIN 3 nazaduje ali pa vztraja (11). Ker ne znamo razlikovati primerov, pri katerih hujše predrakave spremembe napredujejo v RMV, od tistih, pri katerih nazadujejo, in ker ne znamo točno napovedati, kdaj se bo iz CIN 2 ali 3 razvil rak, je ob diagnozi CIN 2 (v večini primerov) ali CIN 3 nujno skorajšnje zdravljenje.

Incidenca in prevalenca okužb s HPV sta starostno specifični. Največji sta pri mladih dekletih, kmalu po začetku spolnih odnosov; pri njih je okužba največkrat prehodna, klinično nepomembna. S starostjo se prevalenca okužb manjša; ves čas se sicer pojavljajo nove akutne okužbe, vendar se večja delež dolgotrajnih okužb. Zato se s starostjo večja tudi delež žensk s hudimi predrakavimi spremembami, ki nezdravljene lahko napredujejo v raka. Akutne okužbe starejših žensk zaradi praviloma dolgotrajnega razvoja RMV zelo malo doprinesejo k incidenci RMV v populaciji (11).

### **Triazni test HPV *Hybrid Capture 2***

Na tržišču je več testov, ki uporabljajo različne metode za odkrivanje okužbe s HPV. Test *Hybrid Capture 2* (hc2) (Quagen, Hilden, Nemčija) odkriva DNA hudo ogrožajočih HPV in je edini, ki trenutno v celoti ustreza priporočilom *Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu* iz leta 2008 (1). Tako v raziskavah kot v evropskih državnih presejalnih programih je najpogosteje uporabljeni in najbolj raziskani test za triazo žensk z blagimi predrakavimi spremembami ali za sledenje po zdravljenju zaradi CIN. Je tudi eden izmed treh testov, ki imajo dovoljenje ameriškega *Urada za živila in zdravila (US Food and Drug Administration, FDA)* za uporabo v presejalnih programih za triazo.

Izvid testa hc2 je lahko pozitiven (potrjuje navzočnost enega ali več hudo ogrožajočih genotipov HPV v vzorcu) ali negativen (hudo ogrožajočih HPV v vzorcu ni ali so pod mejo zaznavnosti). Mejna vrednost za pozitivni izvid je določena na podlagi kliničnih raziskav. Skladno z *Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu* in priporočili Svetovne zdravstvene organizacije laboratorij pri sporočanju izvida upošteva tisto mejno vrednost, ki jo določi proizvajalec. Mere veljavnosti testa hc2 (občutljivost, specifičnost, pozitivna in negativna napovedna vrednost) veljajo, ko je mejna vrednost 1 RLU (relativna svetlobna enota, angl. *relative light unit*), to je tudi vrednost, ki jo je določil proizvajalec in so jo potrdile pristojne mednarodne ustanove. Vzorci z  $RLU \geq 1$  so označeni kot pozitivni, vzorci z  $RLU < 1$  pa kot negativni. Izvid testa hc2 ne pove, s katerim genotipom hudo ogrožajočih HPV je ženska okužena in tudi ne razlikuje akutne, klinično nepomembne okužbe od dolgotrajne, klinično pomembne.

V več raziskavah in metaanalizah so ugotovili, da je test HPV ne glede na to, kako ga vključimo v presejanje (kot presejalno ali triazno metodo), bolj občutljiv za CIN 2+ kot citopatologija (9, 10). To velja za vse starostne skupine, za ploščatocelične kot tudi žlezne spremembe (7, 11). Ker odkrije tudi klinično nepomembne, prehodne okužbe s HPV, je njegova specifičnost dokaj majhna (posledično je taka tudi pozitivna napovedna vrednost), in to omejuje njegovo uporabnost. Test, ki je slabo specifičen, po nepotrebnem

obremenjuje zdrave ženske, ker jim sporoča, da so morda bolj ogrožene z RMV. Ženskam seveda to vzbuja strah, zdravstvene delavce pa usmerja v čezmerno diagnostiko in zdravljenje.

Za zvečanje specifičnosti testa HPV je več možnosti. Ker je prevalenca prehodnih okužb v mladosti velika, je specifičnost testa HPV tako v splošni populaciji (pomembno za presejanje) kot pri določenih citoloških ali histoloških diagnozah (pomembno za triažo) manjša pri mladih ženskah. Pri ženskah, starih 35 let in več, se specifičnost testa HPV zveča in skoraj izenači s specifičnostjo BMV-C, zato je za presejanje s testom HPV in pri določenih indikacijah za triažni test HPV smiselno uvesti starostno omejitve (7, 12). Ker velik delež okužb s HPV izzveni že v 6–12 mesecih, se lahko specifičnost testa HPV varno izboljša tudi s časovnim odmikom triažnega testiranja na HPV pri začetnih patoloških spremembah v BMV-C za 6–12 mesecev, v katerih se okužba s HPV očisti v 18–45 % primerov (13, 14). Na dolgotrajnost in s tem na klinično pomembnost okužbe pa kaže pozitivni izvid testa 6–12 mesecev po prvem testiranju, saj v tem obdobju izgine večina prehodnih okužb. Ponovno pozitiven izvid triažnega testa HPV pa kaže na dolgotrajno in s tem klinično pomembno okužbo (1, 7). Mednarodna strokovna javnost proučuje tudi možnost, da bi mejno vrednost za pozitivnost testa HPV pomaknili navzgor in s tem, ob še vedno veliki negativni napovedni vrednosti in občutljivosti, dosegli boljšo specifičnost (12, 15).

Pomembna mera veljavnosti, na katero se zanašamo pri uvedbi triažnega testa HPV v presejalni program, je poleg velike občutljivosti tudi njegova izredno velika negativna napovedna vrednost, kar omogoča, da lahko ženske z negativnim izvidom triažnega testa HPV prej in varneje vrnemo v presejanje, kot če bi jih spremljali samo s ponavljajočimi se BMV-C. Ženske z negativnim izvidom testa HPV imajo pol manjše 5-letno tveganje RMV kot ženske z negativnim izvidom BMV-C (15).

Stroka v Sloveniji priporoča triažno testiranje na HPV največkrat hkrati z odvzemom kontrolnega BMV-C. Nadaljnja obravnava ženske je v tem primeru odvisna tako od izvida triažnega testa HPV kot od kontrolnega BMV-C (16). Ženske, ki imajo pozitiven izvid testa HPV ob negativnem izvidu BMV-C, so nekoliko bolj ogrožene s hujšimi predrakavimi spremembami ali RMV, še posebej tiste, ki imajo že od poprej patološke izvide BMV-C, nimajo pa negativnega izvida testa HPV. Ženske z negativnim izvidom testa HPV in negativnim ali začetno patološkim izvidom BMV-C (atipične ploščate celice, neopredeljene, APC-N) imajo zelo majhno verjetnost, da se jim bodo v 5 letih razvile spremembe CIN 3 ali celo RMV, zato je te ženske varno vrniti v presejanje na 3–5 let (15).

## UMESTITEV TRIAŽNEGA TESTA HPV V DRŽAVNI PROGRAM ZORA

Triažni test HPV je bil umeščen v algoritme *Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu* (smernice) že leta 2006. Uporaba triažnega testa HPV je bila predlagana le kot ena (boljša) od dveh možnosti, saj je bil test samoplačniški. Prav zato so morali ginekologi pogosto ženske prepričevati, da je test zanje pomemben, kar pa je podaljševalo čas obiska in še bolj obremenjevalo že tako preobremenjene ginekološke ambulante. Zaradi dodatnega stroška se mnoge ženske – še posebej tiste z nizkimi dohodki – niso odločile za testiranje. Na tržišču je bilo sicer več različno zanesljivih testov, a v nekaterih ginekoloških ambulantah ženskam ni bil na voljo niti eden. Stanje na področju triažnega testiranja na HPV je bilo nepregledno in ni bilo zadoščeno načelu enakosti v dostopnosti in kakovosti obravnave žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu.

Onkološki inštitut Ljubljana, nosilec DP ZORA, in Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo (ZGO-SZD) sta zato konec leta 2009 na Zdravstveni svet Ministrstva za zdravje RS naslovila vlogo za odobritev plačila triažnega testa HPV hc2 iz sredstev zdravstvenega zavarovanja. Zdravstveni svet je odobril nadgradnjo DP ZORA s triažnim testom HPV hc2, in sicer za točno določene indikacije, skladne s smernicami. Nadgradnja se je realizirala oktobra 2010.

Letos smo smernice posodobili skladno z *Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu* iz leta 2008 (1) in sodobnimi znanstvenimi spoznanji. Potrdili so jih pristojni razširjeni strokovni kolegiji. Skladno s posodobljenimi smernicami se triažni test HPV v DP ZORA uporablja pri naslednjih indikacijah (16):

- izvid BMV-C atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N);
- izvid BMV-C ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS), pri ženskah, starih 35 let ali več;
- izvid BMV-C atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N);
- pri spremljanju žensk s CIN 1;
- po zdravljenju CIN.

## PRVI REZULTATI TRIAŽNEGA TESTIRANJA NA HPV V SLOVENIJI

Prvi, preliminarni rezultati triažnega testiranja na HPV so bili prikazani na Drugem izobraževalnem dnevu programa ZORA aprila 2011 (17). V prvih štirih mesecih po vključitvi triažnega testa HPV v program ZORA je bilo v Sloveniji opravljenih skupaj 2.196 triažnih testov HPV, največkrat zaradi



indikacije APC ali APM, ki ustrezata v klasifikaciji *Bethesda* citološki diagnozi APC-N (1574 ali 72 %), najmanjkrat pa zaradi indikacije CIN 1 (256 ali 12 %) (17). V nadaljevanju so povzeti prvi rezultati, ocenjena je skladnost rezultatov z mednarodnimi, podane so utemeljitve za odstopanja in ocenjena je primernost umestitve triažnega testa HPV v obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu v Sloveniji.

### **Delež pozitivnih izvidov po indikacijah**

Prve izkušnje s triažnim testom HPV v Sloveniji kažejo, da je delež HPV-pozitivnih izvidov pri ženskah z začetnimi patološkimi spremembami, APC-N in PIL-NS, ki imajo opravljen triažni test HPV skladno s smernicami iz leta 2006, 30- oz 52-odstoten (17). V nedavni mednarodni metaanalizi, ki je zajemala 32 raziskav, ki so potekale v letih 1991–2007 in v katere je bilo vključenih več kot 26.000 žensk, je delež HPV-pozitivnih žensk s tema citološkima diagnozama v povprečju znašal 43 oz. 76 % (12).

Manjši delež HPV-pozitivnih izvidov triažnih testov HPV pri nas je pričakovano in je verjetno predvsem posledica 6-mesečnega časovnega odloga prvega triažnega testiranja na HPV pri obeh indikacijah ter starostne omejitve pri PIL-NS. Velika večina triažnih testov HPV v raziskavah, vključenih v metaanalizo, je bila opravljena brez odloga in brez starostne omejitve, v nekatere raziskave so bile vključene tudi ženske, mlajše od 20 let.

Prvi slovenski podatki kažejo, da je delež pozitivnih triažnih testov HPV pri ženskah s CIN 1 32-odstoten (17), po mednarodni metaanalizi pa je bilo ob postavitvi diagnoze CIN 1 HPV-pozitivnih povprečno 81 % žensk (7). Manjši delež HPV-pozitivnih izvidov triažnih testov HPV pri nas je pričakovano in je verjetno predvsem posledica 12-mesečnega časovnega odloga prvega triažnega testiranja na HPV pri diagnozi CIN 1.

Mali deleži HPV-pozitivnih izvidov pri triaži žensk z začetnimi predrakavimi spremembami v BMV-C (APC-N in PIL-NS pri ženskah, starih 35 let in več) in CIN 1 v Sloveniji dokazujejo, da se da s časovnim odlogom prvega testiranja in starostno omejitvijo izogniti odkrivanju velikega deleža prehodnih okužb, ki klinično niso pomembne, lahko pa so hudo breme za ženske (zaskrbljenost in obremenjenost z nadaljnjimi preiskavami) in za zdravstveni sistem (nepotrebnosti diagnostični in terapevtski posegi).

### **Delež nekakovostnih vzorcev**

Nekakovostnih in zato za analizo neuporabnih vzorcev za triažni test HPV je zelo malo, in sicer le okoli 1 %, kar je skladno s pričakovanim (17). To je manj kot pri BMV-C, kjer v Registru ZORA v zadnjih letih zaznavamo, da je brisov, ki zahtevajo ponovitev testiranja (manj uporabni in neuporabni brisi)

okoli 6 % (4). S prehodom na klasifikacijo *Bethesda* in zaradi spremenjenih meril, ki zahtevajo ponovitev preiskave, pričakujemo, da se bo delež neakovostnih BMV-C zmanjšal.

Zmanjšanje deleža neakovostnih vzorcev pomeni manj ponovnih ginekoloških pregledov, hkrati pa tudi manjšo verjetnost, da bi spregledali predrakave spremembe in zamudili zdravljenje. Ženske, katerih BMV-C je prepoznano kot neakovosten, so namreč bolj ogrožene s hujšimi predrakavimi spremembami kot ženske z negativnim BMV-C (1). Prednost triažnega testa HPV je tudi, da se lahko ženski, katere BMV-C je bil spoznan za neakovostnega, bris za triažni test HPV (BMV-TT) odvzame takoj, medtem ko je treba na možnost ponovnega odvzema BMV-C počakati vsaj 3 mesece, ko se epitelij materničnega vratu obnovi (1).

Vzorec za triažni test HPV v laboratoriju označijo kot neakovosten, če v gojišče ni vstavljena krtačka, če je uporabljena transportna posodica ali pa je ta poškodovana (če je pokrovček slabo zatesnjen, lahko del gojišča izteče). Analiza neakovostnega vzorca je nezanesljiva, zato tak vzorec laboratorij zavrne in zaprosi za novega. Najpogosteje je vzorec označen kot neakovosten, ker v gojišču ni krtačke (17).

## Organizacijski vidik

Triažni test HPV je smiselno vključen v obstoječe kontrolne preglede žensk z začetnimi patološkimi spremembami v BMV-C in CIN 1 tudi z organizacijskega vidika. Odvzem BMV-TT ne zahteva dodatnega pregleda, kljub temu da v Sloveniji uporabljamo klasični BMV-C (razmaz brisa na objektno stekelce) in zato potrebujemo za triažni test HPV poseben, dodaten bris. Ta bris opravimo na prvem kontrolnem pregledu, praviloma 6–12 mesecev po diagnozi, hkrati z BMV-C ali namesto njega. V državah, kjer v presejalnih programih uporabljajo tekočinsko citologijo (angl. *liquid-based cytology*), lahko v istem BMV sicer opravijo citološki pregled celic in triažni test HPV, vendar pa sta ob tem izvida sočasna, kar pa pomeni, da zaznajo več prehodnih okužb s HPV kot v Sloveniji, kjer delamo s časovnim odlogom in s tem zvečamo specifičnost triažnega testa HPV.

## Kako izvajalci sprejemajo triažni test HPV

Analiza triažnih testov HPV, opravljenih nekaj mesecev po nadgradnji DP ZORA s tem triažnim testom, je pokazala, da ginekologi zanj mesečno odvzamejo zelo različno število vzorcev: tisti, ki so v obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu sprejeli triažni test HPV, zanj mesečno odvzamejo v povprečju okoli 5 vzorcev, drugi pa nobenega (17). Vzrokov za to razliko je lahko več, gotovo pa tisti ginekologi, ki

triaznega testa HPV še niso sprejeli v obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, ne izkoriščajo povsem jasnih in znanstveno dokazanih prednosti, ki jih v obravnavo takih žensk prinaša triazni test HPV.

Danes lahko z gotovostjo trdimo, da je dolgotrajna okužba s hudo ogrožajočimi HPV nujni, vendar nezadostni dejavnik za razvoj RMV. Pri ženskah z RMV nam zelo redko ne uspe dokazati okužbe s hudo ogrožajočimi HPV. Te izjemne primere lahko pojasnimo z znanimi omejitvami občutljivosti sedanjih testov ali pa še ne poznamo vseh genotipov HPV, ki lahko povzročijo RMV. Možno je tudi, da lahko zelo majhen delež RMV (manj kot 1 %) nastane tudi brez okužbe s HPV (npr. zaradi kroničnega draženja, vnetja in drugih nevarnostnih dejavnikov za razvoj raka). Zato je prav, da ginekolog vsako žensko s kliničnimi težavami, sumljivimi za RMV, ali z znanimi predrakavimi spremembami materničnega vratu obravnava celostno in v izjemnih primerih tudi odstopi od algoritmov celostne obravnave žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu in jo obravnava intenzivneje. Vendar ti redki primeri ne smejo in ne morejo narekovati obravnave večine žensk.

V randomiziranih kliničnih raziskavah in metaanalizah so nedvoumno dokazali dodano vrednost uporabe triaznega testa HPV: ženske z negativnim izvidom triaznega testa HPV se lahko prej in varneje vrnejo v presejanje, kot tiste, ki imajo (samo) negativen izvid BMV-C. Tudi pri tistih redkih ženskah, ki bodo – navkljub zelo visoki negativni napovedni vrednosti triaznega testa HPV – imele izvid triaznega testa HPV napačno negativen in se bodo vrnile v presejanje, je zaradi praviloma dolgotrajnega naravnega poteka razvoja RMV triletni interval do ponovnega presejalnega pregleda varen. Še posebej zato, ker morajo ženske kljub negativnemu izvidu triaznega testa HPV na nadaljnje diagnostične preiskave, če tako narekuje kontrolni citološki izvid ali sumljiva klinična slika. Nezaupanje do negativnega citološkega izvida in izvida triaznega testa HPV, ko ni nikakršnih klinično sumljivih znakov za RMV, povzroča čezmerno obremenjevanje žensk z nepotrebnimi diagnostičnimi in terapevtskimi posegi. Ženske, ki so deležne dodatne diagnostike, so prestrašene, ob negativnem končnem izvidu pa je njihovo zaupanje v zdravstveni sistem omajano in zato se naslednjič še težje odločijo za preventivni oz. presejalni pregled.

## **ZAKLJUČEK**

Gibanje incidence in prevalence okužbe s HPV, predrakavih sprememb in RMV v populaciji sledi logičnemu časovnem zaporedju, ki je posledica značilnosti naravnega poteka okužb s HPV in razvoja RMV. Incidenca in prevalence okužb s HPV sta odvisni predvsem od povprečne starosti deklet ob

prvem spolnem odnosu, spolne kulture in precepljenosti populacije proti HPV. Incidenca in prevalenca predrakavih sprememb in RMV pa sta odvisni tako od prevalence okužb s HPV v populaciji kot od obstoja in učinkovitosti presejalnega programa in kakovostne zdravstvene obravnave žensk s predrakavimi spremembami in RMV.

Vključitev testa HPV v presejalni program lahko pomembno doprinese k izboljšanju učinkovitosti programa in tudi zmanjšanju incidence RMV, vendar je treba pri tem smiselno upoštevati tako starostno specifičnost incidence in prevalence okužb s HPV v populaciji, zakonitosti naravnega poteka okužbe s HPV in razvoja RMV kot tudi obstoječo organizacijo zdravstvenega sistema in presejalnega programa, na katero so ženske navajene in kateri je prilagojena kadrovska zasedba izvajalcev presejalnega programa.

V Sloveniji smo triažni test HPV vključili v presejalni program leta 2010. Uporabo triažnega testa HPV so predvidevale sicer že *Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu* iz leta 2006, vendar le kot eno (boljšo) izmed dveh možnih poti obravnave žensk. Vključitev triažnega testa HPV v obravnavo slovenskih žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu omogoča:

- hitrejšo in natančnejšo prepoznavo tistih žensk z začetno patološkim izvidom BMV-C, CIN 1 ali po zdravljenju CIN, ki jih RMV bolj ogroža (HPV-pozitivne); te ženske je mogoče pravočasno zdraviti in s tem preprečiti, da bi se jim RMV sploh razvil;
- hitrejšo in natančnejšo prepoznavo žensk z začetno patološkim izvidom BMV-C, CIN 1 ali po zdravljenju CIN, pri katerih je grožnja RMV zelo majhna (HPV-negativne); te ženske so lahko razbremenjene strahu pred boleznijo in se lahko prej in varneje vrnejo v presejanje; pri njih se zmanjša število nepotrebnih kontrolnih ginekoloških pregledov, invazivnih diagnostičnih preiskav in zdravljenj.

Nadgradnja DP ZORA s triažnim testom HPV je pomembna pridobitev tako z javnozdravstvenega kot organizacijskega vidika.

- **Z javnozdravstvenega vidika** pričakujemo, da bo ta sprememba prispevala k nadaljnjemu zmanjšanju incidence RMV in izboljšanju kakovosti življenja žensk, prepoznano bolj ogroženih z RMV, saj test HPV omogoča hitrejšo razkrivanje ogroženih in bolnih pa tudi hitrejšo prepoznavanje zdravih, ki se lahko takoj vrnejo v presejalni program.
- **Z organizacijskega vidika** ta novost pomeni razbremenitev sedaj preobremenjenih ginekoloških ambulant na primarni ravni. Ker je prepoznavanje žensk, malo ogroženih z RMV, boljše, jih je dopustno prej in mogoče varneje vrniti v presejalni program. S tem se bo zmanjšalo število kontrolnih ginekoloških pregledov, pričakujemo pa tudi zmanjšanje zdajšnjega števila diagnostičnih in terapevtskih posegov.

Ker bo manj ginekoloških pregledov, bo manj tudi kontrolnih BMV-C, kar pomeni manjši obseg dela v citopatoloških laboratorijih. Mreža citopatoloških laboratorijev je v Sloveniji prilagojena trenutnim potrebam, zato bo za laboratorije to pomenilo delni upad obsega dela. Zmanjšanje števila kolposkopij, invazivnih diagnostičnih posegov in zdravljenj bo razbremenilo ginekološke ambulante in klinike na sekundarni in terciarni ravni ter histopatološke laboratorije.

Za doseganje pričakovanega učinka triažnega testa HPV bo čedalje pomembnejša kakovost citologije, kolposkopije in histopatologije. Ob napačno negativnem citološkem izvidu ženska ne bo napotena na triažni test HPV, zato ji ne bo mogoče pravočasno zaznati resnejše grožnje RMV in ukrepati; to bi seveda zmanjšalo pričakovani učinek triažnega testa HPV. Vendar bo triažni test HPV tudi eden od kazalnikov kakovosti dela citopatoloških in histopatoloških laboratorijev, vključenih v program ZORA. Register ZORA omogoča povezavo izvidov triažnega testa HPV z drugimi izvidi (BMV-C, histopatologija) pri izbrani ženski, kar dopušča celostno spremljanje kakovosti dela laboratorijev, njihovo medsebojno primerjavo in primerjavo z mednarodnimi standardi. Razlike v kakovosti citoloških laboratorijev bodo postale razvidnejše. Laboratorij z več napačno pozitivnimi citološkimi izvidi pri določeni indikaciji (npr. APC-N) bo imel pri tej indikaciji manjši delež HPV-pozitivnih izvidov kot drugi laboratoriji. Kadar z dodatnimi ukrepi ni mogoče izboljšati specifičnosti triažnega testa HPV pri določeni indikaciji, je ključna za preprečevanje čezmerne invazivne diagnostike (npr. biopsije) kakovostna kolposkopija, ključna za preprečevanje čezmernega zdravljenja pa kakovostna histopatologija. Delovna skupina ginekologov in patologov je v okviru DP ZORA ob sodelovanju pristojnih strokovnih združenj že pripravila nekatere standarde kakovosti kolposkopije, pripravljena sta tudi že standardizirana obrazca za kolposkopski in histopatološki izvid, ki pa še nista v uporabi.

Z razvojem znanosti in tehnike se v prihodnosti v presejalnih programih obetajo nove spremembe, ki bodo posledica cepljenja proti HPV, uporabe biomarkerjev, ki kažejo na dolgotrajnost okužbe s HPV, in morebitnega zdravljenja okužb s HPV.

- Ko bodo v presejalni program vstopile ženske iz generacij deklic, cepljenih proti okužbi s HPV, se bo pričakovani učinek tedanjega presejalnega programa in testa HPV spremenil. Cepljene ženske bodo manj ogrožene s hujšimi predrakavimi spremembami in RMV in zato se bodo spremenile presejalne sheme. Manjša prevalenca okužbe s HPV, zato pa tudi hujših predrakavih sprememb in RMV, bo spremenila tudi mere veljavnosti triažnega testa HPV. Zmanjšala se bo njegova pozitivna napovedna vrednost, zvečala pa že tako velika negativna napovedna vrednost.

- Biomarkerji kažejo na interakcijo DNK HPV s celičnim jedrom in s tem na dolgotrajnost okužbe s HPV. Vključitev DNK HPV v celični genom ne pomeni, da je okužba akutna, prehodna, pač pa kaže že na dolgotrajno okužbo in večjo nevarnost nastanka predrakavih sprememb. Strokovna javnost ocenjuje, da sta od danes poznanih biomarkerjev za triažo po pozitivnem testu HPV najbolj obetavna biomarkerja p16 in Ki-67 (markerja celične proliferacije). Občutljivost merjenja teh biomarkerjev je primerljiva občutljivosti testa HPV in je veliko večja od občutljivosti citologije, specifičnost pa je primerljiva specifičnosti citologije in je veliko večja kot specifičnost testa HPV (11).
- Čeprav velja, da je zaenkrat okužba s HPV še neozdravljiva, strokovnjaki pospešeno iščejo zdravilo, ki bi okužbo odstranilo in s tem žensko ozdravilo. Kot zdravilo obeta cinkov citrat. Nedavna pilotna raziskava je pokazala, da je očiščenje okužbe s HPV po spiranju vagine z raztopino cinkovega citrata statistično značilno večje od spontanega očiščenja (18).

Mednarodna strokovna javnost se vse bolj nagiba tudi k presejanju s testom HPV (presejalni test HPV), v katerem test HPV nadomesti presejalni test BMV-C, za triažo HPV-pozitivnih žensk pa uporabijo BMV-C in/ali merjenje biomarkerjev. Številne raziskave in metaanalize nesporno kažejo, da presejanje s testom HPV odkrije več hujših predrakavih sprememb kot presejanje z BMV-C (tako ploščatoceličnih kot žlezni), da se lahko ženske z negativnim izvidom testa HPV varneje vrnejo v presejanje kot tiste z negativnim izvidom BMV-C in da se lahko presejalni interval ob negativnem izvidu presejalnega testa HPV podaljša na 5 let.

Glavni izziv ostaja dokaj majhna specifičnost in posledično majhna pozitivna napovedna vrednost testa HPV, ki povzroča čezmerne in pogosto nepotrebne ter škodljive diagnostične ukrepe pri zdravih ženskah s pozitivnim izvidom presejalnega testa HPV, še zlasti če gre za prvi pozitivni izvid pri mlajši ženski. Mednarodna stroka išče rešitev predvsem v določitvi najprimernejše starosti za zamenjavo BMV-C s presejalnim testom HPV; zaenkrat menijo, da je med 30. in 35. letom starosti. Prav tako raziskujejo možnost pomika mejne vrednosti za pozitivni izvid triažnega testa HPV, s čimer bi ob še vedno veliki negativni napovedni vrednosti in občutljivosti dosegli boljšo specifičnost. Ker HPV-testiranje ne razlikuje akutne od dolgotrajne okužbe, po izvidu ni mogoče sklepati o klinični pomembnosti okužbe. Mednarodna stroka išče rešitev v dodatnem testiranju HPV-pozitivnih žensk z biomarkerji, ki kažejo na dolgotrajnost okužbe, in v genotipizaciji, saj je okužba z genotipoma HPV 16 in 18 klinično najpomembnejša.

Zaradi kompleksnosti presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu in vse več novih možnosti diagnostike postajajo algoritmi za obravnavo žensk s pozitivnimi izvidi čedalje bolj

zapleteni. Zato strokovnjaki proučujejo nove pristope, ki ne temeljijo več na algoritmih, temveč na oceni ogroženosti. Vsako žensko naj bi razvrstili v enega od razredov, ki opredeljujejo, kolikšna je trenutna nevarnost trenutnih hujših predrakavih sprememb in kolikšna bo čez 1 leto, čez 3 leta in čez 5 let. Pri oceni bi upoštevali starost ženske, cepljenost proti HPV, trenutne in poprejšnje izvide testov HPV, citopatologije, histopatologije in morebitnih biomarkerjev. Glede na razred ogroženosti, v katerega bi bila uvrščena posamezna ženska, bi ji priporočili, ali in kdaj (v kakšnem intervalu) naj se vrne v presejanje ali pa potrebuje takojšnjo nadaljnjo diagnostiko (npr. kolposkopijo z biopsijo); po rezultatih bi presodili, kakšen je najboljši način spremljanja oz. nadaljnje obravnave (11, 19, 20).

## LITERATURA

1. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg: Office for official publications of the European Communities. 2008.
2. Svet Evropske unije. Priporočilo Sveta z dne 2. decembra 2003 o presejalnih pregledih za odkrivanje raka (2003/878/EC). Off J Eur Union 2003; 327: 34–8.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC handbooks of cancer prevention. Vol 10: Cervix cancer screening. Lyon, France: IARC Press, 2005.
4. Primic Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Uršič Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.
5. Register raka RS in Register ZORA. Objavljeni in neobjavljeni podatki. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2011.
6. Sasieni PD, Cuzick J, Lynch Farmery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. Br J Cancer 1996; 73: 1001–5.
7. Cuzick J, Clavel C, Petry HU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. Int J Cancer 2006; 119: 1095–101.
8. Arbyn M, Cuzick J. International agreement to join forces in synthesizing evidence on new methods for cervical cancer prevention. Cancer Lett 2009; 278: 1–2.
9. Meijer CJ, Berkhof J, Snijders P. A new approach to cervical screening. Comment. Lancet 2011; 12: 612–3.
10. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. Vaccine 2006; 24 (Suppl 3): S78–89.
11. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. Review. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 368–83.
12. Arbyn M, Hirsch MP, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Dillner J. Triage of women with equivocal or low-grade cervical cytology results. A meta-analysis of the HPV test positivity rate. J Cell Mol Med 2009; 13: 648–59.
13. Bais AG, Rebolj M, Snijders PJ, de Schipper FA, van der Meulen DA, Verheijen RH, et al. Triage using HPV-testing in persistent borderline and mildly dyskaryotic smears: proposal for new guidelines. Int J Cancer 2005; 116 (1): 122–9.

14. Berkhof J, de Bruijne MC, Zielinski GD, Bulkman NW, Rozendaal L, Snijders PJ, et al. Evaluation of cervical screening strategies with adjunct high-risk human papillomavirus testing for women with borderline or mild dyskaryosis. *Int J Cancer* 2006; 118 (7): 1759–68.
15. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: A population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011; 12: 663–72.
16. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2011.
17. Ivanuš U, Poljak M, Pohar Marinšek Ž, Uršič Vrščaj M. Prve izkušnje s triaznim testom HPV v Sloveniji. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, Florjančič M, Kuster M, editors. Zbornik 2. izobraževalnega dne programa ZORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2011: 45–52.
18. Kim JH, Bae SN, Lee CN, Song MJ, Lee SJ, Yoon JH, et al. A pilot study to investigate the treatment of cervical human papillomavirus infection with zinc-citrate compound (CIZAR®). *Gyn Oncol* 2011; 112: 303–6.
19. Katki HA, Wacholder S, Solomon D, Castle PE, Schiffman M. Risk estimation for the next generation of prevention programmes for cervical cancer. *Keynote Comment. Lancet* 2009; 10: 1022–3.
20. Castle PE, Katki HA. Benefits and risks of HPV testing in cervical cancer screening. *Reflection and reaction. Lancet* 2010; 11: 214–5.



# REZULTATI IN KAZALNIKI USPEŠNOSTI PROGRAMA DORA

Maksimilijan Kadivec, Mateja Krajc

## UVOD

Mnogi v Sloveniji, laična in strokovna javnost, se sprašujejo, zakaj uvajamo državni presejalni program za raka dojke DORA, saj v Sloveniji že delujejo številni mamografski centri.

Tako kot drugod v razviti Evropi je tudi v Sloveniji rak dojke pomemben javno-zdravstveni problem, saj na leto zbolijo več kot 1.100 žensk, incidenca pa kljub delovanju obstoječih mamografskih centrov vztrajno narašča. Žal sedanje priložnostno (oportunistično) presejanje pri nas ne daje vidnih rezultatov, saj ima po podatkih Registra raka Republike Slovenije le polovica bolnic ob diagnozi bolezni v omejenem stadiju, umrljivost za rakom dojke pa se manjša prepočasi. Znano je, da lahko le z organiziranim presejanjem dosežemo učinek na populaciji, s pogojem, da se redno pregleduje zadosten delež ciljnega prebivalstva (najmanj 70 %), zlasti če ga spremlja primeren nadzor kakovosti v vseh korakih organiziranega presejanja. Glede na to, da rak dojke lahko zgodaj odkrivamo s preprosto presejalno metodo, s presejalno mamografijo, in to v stadiju, ko še ni tipen in ne daje klinične slike, je uvedba presejalnega programa smiselna tudi pri nas.

Svet Evropske unije je leta 2003 državam članicam priporočil, naj do leta 2008 vzpostavijo presejalni program za raka dojke, ki bo za **25 % zmanjšal umrljivost za rakom dojke** v Evropski uniji in zmanjšal razlike v preživetju bolnic med državami na 5 % (1).

Ob začetku uvajanja programa leta 2003 smo kmalu ugotovili, da sistem mamografske obravnave žensk tehnično ni mogel zadostiti zahtevam evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti, saj so bile mamografske naprave prestare. Hkrati smo morali paziti, da ženskam ob uvajanju ne bi odvzeli pravic, ki so jih že imele (priložnostno presejanje, dokler program ne steče po vsej Sloveniji). Zato smo se odločili za nov, centraliziran sistem presejanja in za uvedbo digitalne mamografije, ki omogoča telemedicino v presejalnem programu za raka dojke.

V letih 2004 in 2005 so bila v Splošnem dogovoru predvidena sredstva, ki naj bi jih OI porabil za vzpostavitev organiziranega presejalnega programa. Izšel je tudi *Pravilnik za primarne centre za dojke* (2), ki je poskušal v decentraliziranem sistemu mamografskih ambulant vzpostaviti vsaj osnovne standarde zagotavljanja kakovosti. Leta 2006 smo zaradi mnogih zapletov

pri implementaciji pravilnika in pripravljanju nadaljnjih korakov organizacije presejalnega programa poiskali pomoč in izkušnje v tujini.

S pomočjo Evropske svetovalne skupine smo tako leta 2007 na OI pripravili osnutek nove, centralizirane organizacijske oblike presejalnega programa na osnovi evropskih smernic za nadzor in zagotavljanje kakovosti v presejalnih programih za raka dojke (*European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis - fourth edition*) (3).

Marca 2007 je centralizirano obliko organizacije programa DORA potrdil Zdravstveni svet. Bistvo spremembe je bila uvedba hierarhične strukture z dvema stacionarnima presejalno-diagnostičnima centroma (OI Ljubljana in UKC Maribor) in več mobilnih presejalnih enot ter konsenz, da se v presejanje uvede izključno digitalna mamografija.

Tako so konec marca 2008 v okviru državnega presejalnega programa za raka dojke Dora prve ženske, stare od 50 do 69 let, iz Mestne občine Ljubljana, dobile vabilo na presejalno mamografijo v presejalni center na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Ob vzpostavljanju presejalnega programa smo upoštevali evropska priporočila. Kakovostno organizirani program presejanja je bistven za zgodnje odkrivanje raka dojke in zmanjšanje umrljivosti. Ključni elementi takega programa so ustrezna izobraženost in strokovna usposobljenost osebja (predvsem radiologov in radioloških inženirjev, pa tudi drugega osebja, vključenega v nadaljnjo diagnostiko in zdravljenje), zagotavljanje dvojnega odčitavanja mamografskih slik, interdisciplinarno sodelovanje, ustrezna tehnična kakovost mamografskih naprav in vseh drugih diagnostičnih naprav, ki jih uporabljamo v programu, vzpostavitev ustreznega informacijskega sistema ter določitev, spremljanje in preverjanje kazalnikov kakovosti programa.

Novosti, ki jih uvajamo v programu Dora, je več. Po zahtevah EU-smernic za zagotavljanje kakovosti presejalnega programa skrbimo za dodatno ciljno teoretično in praktično usposabljanje osebja, predvsem radiologov in radioloških inženirjev, pa tudi vseh drugih, ki so vključeni v nadaljnjo diagnostiko in zdravljenje. Za mamografske naprave je predpisana tehnična kakovost, ki jo je potrebno dnevno oz tedensko preverjati. Delo vsakega posameznika, ki je vključen v presejanje, se sproti preverja po vnaprej določenih kazalnikih. Kadar je potrebno, se organizira dodatno usposabljanje. Za program smo vzpostavili poseben informacijski sistem, ki omogoča spremljanje žensk v posameznih presejalnih krogih in redno spremljanje kazalcev kakovosti programa.

Vsako drugo leto ženske, stare 50–69 let, prejmejo pisno vabilo na pregled, v katerem so določeni datum, kraj in ura pregleda.

Poudariti moramo, da se do končne vzpostavitve programa Dora na območje vse Slovenije, vsaj z organizacijskega vidika, za ženske, ki ne bodo z območja, kjer vabimo v program Dora, ne bo nič spremenilo. Še vedno bodo mamografije in klinične preglede opravljale z napotnico v mamografskih ambulantah.

Osnovne zahteve Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti so (3):

- ločevanje simptomatskih ambulant od aktivnosti presejanja,
- ustrezna izobraženost in usposobljenost osebja, vključenega v presejanje,
- zagotavljanje tehnične kakovosti mamografskih naprav ( uvedba dnevnega nadzora),
- ustrezna informacijska podpora, ki poleg administrativne podpore omogoča tudi spremljanje parametrov kakovosti.
- vsi, ki sodelujejo v presejalnem programu, morajo:
  - biti ustrezno poklicno usposobljeni v skladu z zahtevami v posamezni državi članici,
  - opraviti specialistično usposabljanje glede na zahteve EU-smernic za zagotavljanje kakovosti (slika 1),
  - se udeleževati dodatnega izobraževanja, usmerjenega v presejanje,
  - biti udeleženi v notranji in zunanji shemi analize kakovosti,
  - imeti vse potrebne certifikate in pristojnosti.

Vse enote, ki so vključene v presejanje, tako diagnostične kot terapevtske, morajo zagotavljati primerno multidisciplinarno delo v delovni skupini, v kateri so medicinska sestra, radiološki inženir in zdravniki raznih specialnosti: radiolog, patolog, kirurg, internist onkolog in radioterapevt. Vsako žensko, ki potrebuje operacijo dojke ali kako drugo zdravljenje, je treba obravnavati na multidisciplinarnem konziliju (pred- in pooperacijske konference) pred zdravljenjem in po njem.

## **METODE**

V Sloveniji od vsega začetka uvajamo digitalni presejalni program za raka dojke.

Zasnova programa DORA je popolnoma digitalna, kar pomeni, da se ne uporabljajo rentgenski filmi. Za tak način dela morajo biti vse aparature popolnoma digitalne s tako imenovanimi izhodi v formatu DICOM 3 (računalniški jezik, ki se uporablja za delo v radiologiji) – vsa komunikacija se izvaja v opisanem računalniškem formatu, v katerem se shranjujejo digitalne slike. Digitalne slike se shranjujejo in izmenjavajo v digitalnem slikovnem arhivu PACS (*picture archiving communication system*). V letu 2010 je bil kupljen centralni PACS za program DORA za celo Slovenijo, ki je postavljen v sobo računalniškega strežnika oddelka za radiologijo Onkološkega inštituta v

Ljubljani. Dnevno nastaja zaščitna verzija vnesenih podatkov (slike, izvidi, dokumentacija). Ves sistem usmerja radiološki informacijski sistem oziroma RIS (*radiological information system*).

## Informacijska podpora

Program Dora je informacijsko podprt s posebej izdelano računalniško aplikacijo. Ta je povezana z zunanjimi izvajalci (eCRP, stacionarnimi in mobilnimi presejalnimi centri, enotami za nadaljnjo obravnavo, sistemi PACS...), ki so vključeni v razne dele presejalnega programa. Ker so izvajalci samostojne in od registra neodvisne enote, je arhitektura celotnega informacijskega sistema registra Dora pripravljena tako, da ne glede na informacijsko rešitev pri posameznem izvajalcu deluje kakovostno in nemoteno.

Po aplikaciji lahko tako aktivno spremljamo, v katerem koraku presejanja je posamezna ženska, hkrati pa lahko spremljamo kazalnike kakovosti programa.

## Aparature

V programu DORA trenutno delujejo 4 digitalni mamografi z velikim detektorjem (24 x 30 cm): na OI Ljubljana, v UKC Maribor in dva v dveh mobilnih enotah.

Za odčitavanje mamografij uporabljamo 4 izvidne postaje z medicinskimi monitorji velike ločljivosti (2000 x 2500 točk).

Dodatno diagnostiko (*assessment*) opravljamo na ultrazvočnem aparatu velike kakovosti z linearnimi sondami frekvence 10 in 16 MHz in sistemi za ultrazvočno vodene debeloigelne punkcije dojk.

Biopsijo dojk delamo pod rentgenskim nadzorom z vakuumsko debeloigelno punkcijo na digitalni ležeči mizi.

Za magnetnoresonančno slikanje dojk in za vakuumsko debeloigelno biopsijsko punkcijo dojk s pomočjo magnetnoresonančne slike uporabljamo magnetnoresonančno aparaturu z močjo magnetnega polja 1,5 tesla.

## Potek dela

Žensko v presejalnem centru sprejme zdravstveni administrator (če je treba, v informacijskem sistemu popravi njeno telefonsko številke), radiološki inženir pa opravi presejalno mamografijo in vnese v informacijski sistem anamnezo in podatke o slikanju. Vse mamografske slike neodvisno odčitata dva radiologa; s tretjim, nadzornim radiologom pa se na posebnem sestanku – *konsenzu* – odločijo, kakšen naj bo postopek pri ženski, pri kateri sta prva odčitavalca zapisala različen izvid. Če je potrebna invazivna diagnostična

obravnavo, ki jo opravlja nadzorni radiolog, žensko naročimo na dodatne preiskave čez en teden. Naredimo ciljno kompresijo dojke, ultrazvočni pregled dojke, debeloigelno ultrazvočno vodeno punkcijo dojke, stereotaktično debeloigelno vakuumsko punkcijo dojke na digitalni ležeči mizi, po potrebi tudi preiskavo dojke z magnetno resonanco ali punkcijo dojke, vodeno z magnetnoresonančno sliko. Patolog v računalniško bazo vpiše svoj izvid. Teden zatem imamo pooperacijsko konferenco, ki se je udeleži multidisciplinarni tim (nadzorni radiolog, patolog, kirurg, radiološki inženir, diplomirana medicinska sestra, administrator). Vse zaključke konference takoj vnesejo v računalniško bazo. Če ima ženska raka, ji odgovorni radiolog po konferenci razloži diagnozo in jo usmeri v kirurško ambulantno; datum obiska določijo na predoperacijski konferenci.

Po operaciji vnese kirurg v računalniški obrazec potek operacije, žensko pa obravnava omenjeni multidisciplinarni tim na pooperacijski konferenci. Po njej patolog vnese v sistem dokončni patološki izvid, iz zbranih podatkov pa epidemiolog oceni tumor po klasifikaciji TNM.

Na slikanje so vabljeni ženske, stare od 50–69 let; v Sloveniji jih je okoli 262.400. Vabimo jih na dve leti. Od aprila 2008 do 10. junija 2011 je bilo povabljenih v program 30.022 žensk in do 10. 6. 2011 slikanih 24.260 žensk; udeležba je bila tako je 80,08-odstotna. Ko bo program razširjen po vsej Sloveniji, bo treba letno povabiti okoli 130.000 žensk (točna številka ni možna zaradi staranja prebivalstva).

## REZULTATI

Eden osnovnih elementov kakovostnega presejalnega programa sta določitev in spremljanje kazalnikov kakovosti izvajanja programa in njegove učinkovitosti. Kazalniki kakovosti se uporabljajo za sprotno vrednotenje programa, za oceno njegove učinkovitosti pa je treba ciljno populacijo spremljati dolgoročno in uporabiti kazalnike učinka. Na splošno je treba razlikovati kratkoročne od dolgoročnih kazalnikov kakovosti.

Kratkoročni kazalniki za vrednotenje kakovosti delovanja programa so:

- pokritost ciljne populacije (po vabilih, po pregledih),
- stopnja udeležbe ciljne populacije,
- stopnja ponovno vabljenih zaradi tehnično slabe mamografije,
- stopnja dodatnih slikanj, ki se opravijo po presejalni mamografiji (izključena so ponovna slikanja zaradi tehničnih vzrokov),
- delež žensk, ki so klicane na ponovno slikanje zaradi nadaljnje obravnave (odstotni delež od vseh slikanih žensk),

- stopnja nadaljnje obravnave, tj. delež žensk, ki so opravile nadaljnjo obravnavo,
- stopnja invazivnih diagnostičnih preiskav (tanko- ali debeloigelnna biopsija),
- delež malignih lezij,
- delež ultrazvočno (ali stereotaktično) vodenih debeloigelnih biopsij z napačno negativnim rezultatom,
- pozitivna napovedna vrednost (PNV) za presejalno mamografijo, PNV za nadaljnjo obravnavo, debeloigelno biopsijo,
- razmerje med diagnozama *benigna* in *maligna* sprememba po biopsiji,
- opravljeni kirurški postopki,
- čas med presejalno mamografijo in poslanim izvidom,
- čas med presejalno mamografijo in prvim dnev nadaljnje obravnave,
- čas med presejalno mamografijo in zadnjo obravnavo (kirurški poseg),
- delež žensk, ki so bile klicane na naslednji krog (v 2 letih  $\pm$  2 meseca),
- delež žensk, ki so bile klicane na naslednji krog čez 2 leti in 6 mesecev.

V tabeli 1 so prikazani nekateri kazalniki kakovosti programa Dora od začetka presejanja aprila 2008 do konca leta 2010, v primerjavi s sprejemljivimi in zelenimi vrednostmi kazalnikov kakovosti, povzetimi po evropskih smernicah (4).

Za ugotavljanje vpliva presejanja na umrljivost je potrebno ciljno populacijo žensk spremljati dlje, aktivno iskati in zapisovati podatke o vitalnem statusu in intervalu brez bolezni ter povezati register presejalnega programa z drugimi bazami, kot so register raka, bazo patoloških izvidov, podatki o smrtih. S primerjavo števila opazovanih in pričakovanih primerov raka dojk pa lahko z matematičnimi modeli izračunamo približke potencialnega zmanjšanja umrljivosti za raka dojk zaradi presejanja. Ker je na učinek zmanjšanja umrljivosti za rakom dojk (RD) treba čakati dlje, se za spremljanje učinkov presejanja uporabljajo časovne spremembe nadomestnih kazalnikov.

Za napoved zmanjšanja umrljivosti se uporabljajo razni kazalniki, na primer (tabela 2):

- stopnja intervalnih rakov,
- stopnja odkritih primerov raka, tj. število odkritih primerov na 1000 presejalnih mamografij,
- stadij s presejanjem odkritega raka dojke ob diagnozi,
- delež primerov raka dojke,  $\leq 10$  mm,
- delež primerov invazivnega raka dojke, odkritega pri presejanju,
- delež pri presejanju odkritih primerov invazivnega raka dojke z zasevki v bezgavkah.

*Tabela 1. Kazalniki kakovosti programa Dora od začetka presejanja aprila 2008 do konca leta 2010 v primerjavi s sprejemljivimi in želenimi vrednostmi, povzetimi po evropskih smernicah, ki veljajo za prvi krog presejanja*

<i>Opis kazalnika</i>	<i>Vrednost kazalnika</i>		
	<i>v programu DORA</i>	<i>sprejemljiva po smernicah EU</i>	<i>želena po smernicah EU</i>
Delež žensk, ki so prišle na mamografijo (od vseh povabljenih)	80,9 %	> 70 %	> 75 %
Delež žensk, ki so prejele informacijo o poteku presejanja in času pregleda	100 %	100 %	100 %
Delež ponovno vabljenih zaradi tehnično slabe mamografije	0 %	< 3 %	< 1 %
Delež žensk, povabljenih na dodatno obravnavo (glede na vse slikane)	5,5 %	< 7 %	< 5 %
Delež primerov invazivnega raka (glede na vse odkrite primere raka)	77,4 %	90 %	80–90 %
Incidenčna stopnja raka, odkritega pri presejanju, glede na incidenčno stopnjo raka (IR) v isti starostni skupini pred uvedbo presejanja (2006)	4,2 x IR	3 x IR	> 3 x IR
Delež primerov invazivnega raka s stadijem II in več, odkritih s presejanjem (glede na vse odkrite primere invazivnega raka)	38,4 %	-	< 30 %
Delež primerov invazivnega raka, odkritega s presejanjem, pri katerih je izvid bezgavk negativen	70,9 %	-	> 70 %
Delež primerov invazivnega raka, odkritih s presejanjem, premera do 10 mm (glede na vse odkrite primere invazivnega raka)	35,2 %	-	≥ 25 %

Če se ženska prvemu vabilu na slikanje ne odzove, jo na slikanje povabimo še enkrat po dveh mesecih od prvega vabila.

Kot je razvidno iz tabel 1 in 2, deluje program DORA v skladju z zahtevanimi vrednostmi parametrov evropskih smernic, tako da s strokovnega vidika program že daje prve ugodne rezultate.

Tabela 2 prikazuje dosedanje število vabljenih žensk, število slikanih žensk, udeležbo v odstotkih in število primerov raka glede na vse pregledane ženske v obdobju od 21. aprila 2008 do 10. junija 2011.

*Tabela 2. Število vseh vabljenih, slikanih žensk, število odkritih rakov v programu Dora*

21. 4. 2008–10. 6. 2011		
Število vabljenih	30.022	
Število slikanih	24.260	
Udeležba	80,08 %	
Število odkritih rakov	<b>215</b>	<b>8,8/1000 slikanih</b>

## ZAKLJUČEK

Aprila 2008 smo na Onkološkem inštitutu začeli vabiti ženske v državni presejalni program za raka dojk Dora, ki z vnaprejšnjim vabljenjem omogoča ženskam med 50. in 69. letom presejalni pregled dojk z mamografijo. Zaradi postopnega uvajanja programa smo začeli vabiti ženske iz Mestne občine Ljubljana. Zaradi strokovnih razlogov je treba presejanje širiti po manjših geografskih enotah.

Statistika po treh letih (april 2008–junij 2011) kaže veliko udeležbo žensk, saj se je 80,08 % povabljenih udeležilo presejalnega slikanja, med slikanimi pa smo odkrili 215 rakov dojk. Tako udeležbo poleg ozaveščenosti žensk pripisujemo tudi dejstvu, da se v program lahko vključijo same. Prav tako smo se povezali z ZD Ljubljana, kjer ženske, ki ustrezajo vključitvenim merilom, preusmerjamo v program Dora.

Na presejalno mamografijo vabimo zdrave ženske, zato je zelo pomembno, da je mesto pregleda čim bližje njihovem kraju bivanja. Presejanje zato organiziramo na zemljepisno omejenem področju. Ključni elementi kakovostnega presejalnega programa za raka dojk so ustrezna izobrazbenost in strokovna usposobljenost osebja, predvsem radiologov in radioloških inženirjev, pa tudi vseh drugih, ki so vključeni v nadaljnjo diagnostiko in zdravljenje. Ko bodo ustrezno strokovno usposobljeni novi presejalni centri – tako tehnično kot kadrovske – se bo področje širilo in postopno bodo v program Dora vključene ženske iz vse Slovenije.

Program Dora ima dobre rezultate, odziv žensk je boljši, kot smo pričakovali. Doslej je bilo s presejanjem v programu DORA odkritih veliko število



rakov, 8 rakov na 1000 slikanih žensk, kar kaže, da je treba program čim prej pognati po vsej Sloveniji. To bo možno, le če bo DORA samostojen zavod z zadostnim številom primerno izobraženega osebja, z vso potrebno dodatno nabavljeno digitalno radiološko opremo in z uvedeno telemedicino.

Kdor koli deluje v zdravstvu, bi moral prisluhniti mnenju in željam žensk, ki so se odzvale vabilu na pregled v programu DORA:

- *"Tukaj bi se ostali oddelki lahko učili organizacije pregledov in odnosa do sočloveka."*
- *"Česa takega pa še ne. Seveda v superlativih! Od organizacije, ideje, prijaznih čakalnic, discipline, diskretnosti, profesionalnosti in predvsem človečnosti. Hvala."*
- *"Prijazno, elegantno in točno na minuto. Tega v zdravstvu še nisem doživela."*
- *"Prijetno sem bila presenečena nad vsem: nad dobro označeno potjo do stavbe, zelo lepo urejenim okoljem, točno uro sprejema in izredno prijaznim osebjem. Hvala vsem za vse."*
- *"Diagnoza je bila težka in me je popolnoma sesula. Neizmerno sem vsem hvaležna, ker so me povabili, poskušali pomiriti ob predstavitvi diagnoze, mi ponudili strokovno literaturo, predvsem pa za pozitiven in topel odnos."*

#### LITERATURA

1. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). OJ L 327/34–38.
2. Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati primarni centri za dojke. Ur l RS 2004; (110)/.
3. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, et al, editors. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4th ed. Luxembourg: European Commission, Office for official publications of the European Communities, 2006.

# PREDNOSTI IN OMEJITVE MAMOGRAFSKEGA PRESEJANJA

Mateja Krajc

## POVZETEK

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je rak dojk (RD) od leta 1968 najpogostejši ženski rak (1); leta 2007 je presešel petinski delež (20,7 %) vseh primerov raka pri ženskah. Za njegovo odkrivanje je na voljo več diagnostičnih metod, mamografija pa se je izkazala kot najuspešnejši presejalni test, ki dolgoročno pomaga doseči zmanjšanje umrljivosti žensk za to boleznijo. Je rentgenska preiskava dojke, ki dobro prikaže njena mehka tkiva – mastno, žlezno, morebitno tumorsko tkivo, kalcinacije in ciste – ker različno absorbirajo žarke X. Lahko je diagnostična (pri tipnih spremembah) ali presejalna (za preventivno mamografsko slikanje asimptomatskih žensk). Prednosti mamografije pred drugimi diagnostičnimi preiskavami so: velika občutljivost (večja od 90 %), edina lahko razkrije mikrokalcinacije, preiskava ni draga, je ponovljiva in primerljiva, sliko je mogoče shraniti.

V presejalnem programu za raka dojk z mamografijo se je treba zavedati, da ima prednosti in omejitve. Pri presejanju je rezultat lahko pozitiven ali negativen. Tiste, ki jim pri presejanju odkrijejo sumljivo spremembo (pozitivni rezultat), povabijo na dodatno obravnavo, da preverijo, ali je najdena sprememba rakava ali ni. Tiste, katerih rezultat presejanja je negativen (ni sumljivih sprememb v dojkah), pa program povabi na slikanje ponovno čez dve leti, do vključno 69. leta starosti. Raziskave kažejo, da organizirano presejanje zmanjša umrljivost za RD. Ni pa nujno, da ima z vključitvijo v presejalni program vsaka ženska zdravstveno korist: nima je, na primer, tista, ki ji v presejalnem programu odkrijejo RD v napredovali obliki, ko ozdravitev ni več možna, ali tista, ki ji odkrijejo neagresivnega RD, ki ji nikoli ne bi stregel po življenju, a bo vendarle izpostavljena nepotrebemu ali celo škodljivemu zdravljenju. Še več, nekateri RD mogoče ne bi nikoli napredovali v klinično tipne rake, drugi bi mogoče kljub simptomom ob odkritju še sami izgini. Na drugi strani pa bodo vedno ženske, ki ne bodo preživele RD, kljub temu da so jim ga odkrili v presejalnem programu. V bistvu imajo neposredno korist za svoje zdravje ob vključitvi v presejalni program le tiste, ki bi sicer zaradi RD umrle, ko bi jim ga ne odkrili v presejanju. Kljub obsežnemu znanju o zgodnjem raku dojk namreč še vedno ni mogoče razlikovati tumorjev, ki ženske smrtno ogrožajo, od tistih, ki jih ne, in žensk z njimi ne bi bilo treba zdraviti.

## UVOD

Presejanje (*screening*) imenujemo preiskovanje na videz zdravih ljudi, da bo »*verjetno odkrita skrita bolezen ali hiba, in to z uporabo preiskave, testa ali drugega postopka, ki ga je mogoče hitro in preprosto uporabiti*« (University of California Commission for Chronic Illnesses, 1951). Svetovna zdravstve-

na organizacija je že leta 1968 postavila deset osnovnih načel, kdaj se kaže odločiti za izvedbo presejalnih testov (2):

1. iskana bolezen oz. okvara mora biti pomemben zdravstveni problem;
2. za bolnika z boleznijo oz. okvaro mora biti na voljo sprejemljivo zdravljenje;
3. na voljo mora biti dovolj diagnostičnih in terapevtskih zmogljivosti;
4. latentno ali zgodnje simptomatsko stanje mora biti razpoznavno;
5. na voljo mora biti ustrezen test ali preiskava;
6. test mora biti sprejemljiv za prebivalstvo;
7. poznati in razumeti je treba naravni potek bolezni;
8. sprejeta mora biti doktrina, kdo bo obravnavan kot bolnik;
9. stroški morajo biti v sorazmerju s celotnimi možnimi izdatki za zdravstvo;
10. odkrivanje primerov mora biti stalna aktivnost, in ne le enkratno dejanje.

Presejanje za RD je redno mamografsko pregledovanje zdravih žensk v določenem starostnem obdobju. Njegov namen je odkriti klinično še netipne tumorje, cilj pa zmanjšati umrljivost zaradi te bolezni. Temelji na spoznanju, da je zdravljenje RD bistveno uspešnejše, če je rak odkrit na začetni stopnji, ko še ni tipen (3), ženska pa izpostavljena manj invazivnemu zdravljenju. Glavno merilo učinkovitosti presejanja je zmanjšanje umrljivosti za RD med redno vabljenimi ženskami. Pri presejanju celotne populacije žensk določene starosti pa je zmanjšanje umrljivosti iz več razlogov opazno šele po več letih (4). Presejanje je lahko organizirano ali priložnostno (oportunistično). Organizirano presejanje je ciljano vabljenje žensk določene starosti na presejalno mamografijo v določenih časovnih intervalih, pri priložnostnem presejanju pa se ženske pregledujejo na lastno pobudo ali po zdravniškem nasvetu. Slaba stran neorganiziranega presejanja je slabša udeležba žensk, pomanjkljiv nadzor kakovosti (od naprav in filmov do dela radioloških inženirjev in radiologov) ter pomanjkljiva analiza lastnih rezultatov.

Uspešnost presejanja v ožjem smislu je odvisna od ustreznosti izbire starostne skupine, udeležbe vabljenе populacije, časovnega intervala med posameznimi krogi presejanja, števila projekcij, dvojnega odčitavanja, nadzora tehnične kakovosti in ustreznega vrednotenja kazalcev uspešnosti programa (*performance indicators*).

Predmet številnih razprav je dilema, v katerem starostnem obdobju presejanje z mamografijo uspešno zmanjša umrljivost. Prav ta negotovost je argument nasprotnikov organiziranega presejanja. V randomiziranih raziskavah so najboljši uspeh zaznali v skupini od 50 do 69 let, nekaj slabšega pa že tudi pri ženskah, starih od 40 do 49 let. Večina držav, ki že imajo organizirano presejanje na državni ravni, v program vključuje ženske od 50. do 69.

leta. Le redke evropske države v redno presejanje vključujejo ženske, mlajše od 50 let (Islandija, Švedska), čeprav v zadnjih letih večina držav razmišlja o vabljenju žensk med 45. in 74. letom. Nekatero državo, med njimi tudi ZDA, nimajo priporočene zgornje starostne meje (4).

Največ nesoglasij glede učinkovitosti presejanja je v starostni skupini 40–49 let, saj so raziskave pokazale, da se umrljivosti v tej skupini zmanjša najmanj, učinek se pokaže šele 10 ali več let po začetku presejanja in doseže le 16- do 19-odstotno zmanjšanje umrljivosti; presejanje v starostni skupini 50–69 let pa umrljivost zmanjša tudi do 30 % (5). Slabe strani presejanja pri mlajši skupini žensk (40–49 let) so (6): več napačno negativnih izvidov (do 25 % invazivnih karcinomov ni odkritih z mamografijo, pri ženskah, starih 50–69 let, pa jih ni vidnih le 10 %), več napačno pozitivnih izvidov (do 10 %, kar je enako kot pri starejših ženskah, le da je pri mlajših precej manjša incidenca RD, predvsem zaradi goste in nepregledne strukture mladih dojk), psihične posledice pri napačno pozitivnih in napačno negativnih izvidih, odkritih je tudi nekaj počasi rastočih RD, ki bi bili čez 10 let še dovolj zgodaj odkriti, potencialna škoda zaradi rentgenskega sevanja (znano je, da so rentgenski žarki za mlado tkivo škodljivejši kot za starejše). Raziskave so pokazale, da tumorji pri mlajših rastejo hitreje. Predklinična faza traja od 4 do 24 mesecev, zato je za presejanje teh žensk priporočljiv interval, krajši od 2 let (12–18 mesecev) (7, 8). Kljub negotovim dokazom o učinkovitosti presejanja te starostne skupine pa več avtorjev ugotavlja, da se pri rednem slikanju v tej starosti odkrijejo manjši tumorji, pri katerih je večji del še v omejenem stadiju, kar omogoča manj obsežne operacije in boljše prognozo (8, 9).

Učinek presejanja se s populacijskega vidika lahko pokaže, samo če je redno pregledan zadostni delež ciljnega prebivalstva (najmanj 70 %). Organizirano presejanje ima tudi večji javnozdravstveni učinek kot priložnostno, zlasti če ga spremlja primeren nadzor kakovosti.

Za udeležbo in s tem za uspešnost presejanja je izredno pomembna dobra poučenost žensk o pozitivnih in o negativnih posledicah presejanja (5). Na podlagi informacij se lahko vsaka ženska odloči za udeležbo v presejanju ali ne. Več raziskav ugotavlja, da veliko žensk precenjuje zanesljivost mamografije, zato prepozno reagirajo na spremembe, ki jih odkrijejo same. Pogosto se v primeru intervalnega RD, to je kadar se rak odkrije še preden je ženska vabljen na naslednji krog, čutijo opeharjene in grozijo s tožbo, ali pa v primeru odkritega intervalnega RD pri znanki izgubijo zaupanje v smiselnost presejanja. Pri premočnem zaupanju v zanesljivost mamografije lahko doživijo velik stres, če so spet povabljen na obravnavo, saj so prepričane, da imajo raka (10).

Vse naštete dileme zaradi nezadostnega vedenja o presejanju z mamografijo povzročijo slabšo odzivnost oz. udeležbo v presejalnem programu. Prav zato je poučenost žensk o pozitivnih in negativnih učinkih ter o občutljivosti in specifičnosti mamografije nujna za uspešnost presejanja (11). Pri organiziranem presejanju *Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti* priporočajo slikanje dojke v dveh projekcijah, saj se s tem izboljša občutljivost mamografije in zmanjša število napačno pozitivnih izvidov. Prav tako občutljivost zveča neodvisno dvojno odčitavanje vseh mamogramov in odkrije 5–15 % več primerov RD. Za zvečanje občutljivosti mamografije in kot nadomestilo za drugega odčitavalca so razvili računalniško aplikacijo CAD (*Computer aided diagnosis*) (12, 13). Slaba stran računalniške aplikacije je sicer slaba specifičnost, ki lahko zveča število dodatnih obravnav. Organizirano presejanje ima zatorej poleg t.i. ugodnih »stranskih« učinkov, tudi omejitve. V nadaljevanju so naštete glavne znane omejitve in prednosti.

## **NAPAČNO POZITIVNI IZVIDI**

Kadar je ženska zaradi mamografsko vidnih sumljivih sprememb povabljena na dodatne preiskave, sprememba pa se izkaže kot benigna, govorimo o napačno pozitivnem izvidu. V splošni populaciji za RD na leto zbolijo od 0,006 do 0,137 % žensk, odvisno od starosti in od incidence v državi. Torej je večina žensk, ki pride na presejanje, zdravih. Vsaka dodatna obravnava, ki se pozneje izkaže kot negativna, je nepotreben stres za žensko in strošek za državo (14, 15). Pri 50–90 % slikanih žensk, ki so povabljene na dodatne preiskave, raka ne diagnosticiramo, zato govorimo o napačno pozitivnih izvidih. Pri rednem presejanju je po 10 krogih do 50 % verjetnosti, da ima ženska vsaj enkrat napačno pozitiven mamogram (16). Napačno pozitivni mamogram kljub začetnemu stresu dolgoročno ne vpliva na udeležbo žensk pri naslednjih krogih presejanja. Pogosto jih celo spodbudi k rednejšim obiskom (15, 17). Evropske smernice določajo zeleni odstotni delež žensk, ki jih po rednem presejanju napotimo na dodatno diagnostiko. Ta delež naj bi v prvem krogu presejanja znašal do 7 %, v vseh nadaljnjih pa med 3 in 5 %. V priložnostnem presejanju deleži povabljenih na nadaljnjo diagnostiko večinoma presegajo 20 % (5, 18).

## **NAPAČNO NEGATIVNI IZVIDI**

Pogosto se izraz napačno negativen izvid enači z intervalnim rakom, to je rakom, ki je pri ženski z negativnim rezultatom mamografije ugotovljen še pred naslednjim presejalnim pregledom. To sicer drži za en del intervalnih rakov, ko je pri poprejšnji mamografiji izvid napačno negativen. Intervalne

rake delimo na spregledane (napačno negativne) in na rake, nastale na novo. O spregledanem raku govorimo, kadar je bil RD že viden na prejšnjih mamogramih, vendar so bili napačno ocenjeni kot brez posebnosti (napačno negativni izvid). Slabše prepoznavanje majhnih karcinomov, katerih videz je pogosto nespecifičen in ki se le malo razlikujejo od normalnega okolnega tkiva, je najpogosteje posledica radiologove neizkušenosti, utrujenosti in slabše zbranosti. Problem prepoznavanja je še posebno velik pri odčitavanju presejalnih mamografij, kjer je na veliko število normalnih izvidov le malo patoloških. O napačni oceni govorimo, ko radiolog spremembo vidi, vendar jo opredeli kot benigno (12, 13). Prav zato je tako pomembna vsota mamografij, ki jih radiolog odčitovalec pregleda na leto.

Načinov za zmanjšanje števila napačno negativnih izvidov je več. Zelo pomembni so izkušnost, vaja, stalno izpopolnjevanje, dvojno odčitavanje in retrospektivno pregledovanje spregledanih rakov (19). Spregledani raki in napačno negativni izvidi dosegajo le približno tretjino vseh intervalnih rakov, ostali dve tretjini pa so raki, ki so med dvema krogoma presejanja zrastle na novo (12, 20, 21). Ti intervalni raki se pojavijo zaradi hitre rasti, zato jih ni mogoče pravočasno odkriti. Počasneje rastoči RD imajo daljšo predklinično fazo in s tem več možnosti, da so odkriti z rednim presejanjem (21). Intervalni raki so zaradi večjega deleža dojk z gosto, mamografsko slabše pregledno strukturo in hitrejše rasti tumorjev v mlajšem obdobju pogostejši pri mladih ženskah. Pri organiziranem presejanju je za analizo uspešnosti posameznih programov pomembno sledenje številu, velikosti in stadiju pri intervalnih rakah, saj imajo na umrljivost vpliv le raki, odkriti v napredovalem stadiju.

Ne nezanemarljivo dejstvo pa je lažni občutek varnosti, ki ga ženska pridobi po napačno negativnem izvidu in prav zaradi ugodnega presejalnega izvida, kljub kliničnim znakom na klinični pregled ne gre in čaka na naslednji krog, saj bolj zaupa presejalnemu programu kot sebi.

## **PREDIAGNOSTICIRANOST**

Prediagnosticiranost (*overdiagnosis*) povzročajo s presejanjem po naključju odkriti primeri predinvazivnega ali invazivnega RD, ki zaradi svoje neagresivne narave žensk nikoli ne bi resno ogrozili (22–24). Prediagnosticiranost je znana tako iz presejanja kot tudi iz diagnostičnih mamografij, torej pregledov žensk s kliničnimi znaki.

Znano je, da obdukcije žensk, ki niso umrle zaradi RD in te diagnoze sploh niso imele, razkrijejo to bolezen v 8,9 % v predinvazivni in pri 1,3 % žensk v invazivni fazi. Očitno je, da nekatere rakave spremembe dojk ostanejo vse življenje neinvazivne, nekatere invazivne pa se le nekoliko zvečajo. Dobra

kakovost mamogramov po eni strani omogoča zgodnje odkrivanje RD, po drugi strani pa pripomore tudi k odkrivanju neagresivnih oblik, s čimer povzroči hude skrbi ženskam, ki sicer nikoli ne bi vedele za svojo bolezen. Škodljive posledice takega odkritja so predvsem nepotrebno zdravljenje, zaradi katerega ženska trpi duševno, telesno, obremenjena pa je tudi finančno.

## **IZPOSTAVLJENOST IONIZIRAJOČEMU SEVANJU**

Doza sevanja, ki jo ženska prejme z mamografijo, je odvisna od njene starosti, od (radiološke) gostote dojke, od stisnjenosti dojke med mamografskim slikanjem in od kakovosti opreme (uvredba dnevnik testov kakovosti, digitalna mamografija). Pri sodobnih napravah in filmih je količina rentgenskih žarkov majhna, precej manjša od odmerkov, ki so bili potrebni pri starih napravah (raziskava HIP) (22). Verjetnost za RD, ki bi bil posledica izpostavljenosti rentgenskim žarkom pri mamografiji, je zgolj hipotetična; izračuni z Japonske le kažejo, da je za sevanje najboljčutljivejše mlado žlezno tkivo in da občutljivost z leti pada.

Po *Smernicah Evropske unije* naj odmerek rentgenskih žarkov na eno dojko v dveh projekcijah ne bi presegal 2 mGy. Ženska, ki se slika na 2 leti od 40. do 70. leta v dveh projekcijah, prejme v 30 letih rednega mamografiranja absorpcijski odmerek 64 mGy (4). Redno mamografiranje je menda vzrok za nastanek 1–5 karcinomov na 10.000 žensk (6), kar je zanemarljivo, če vemo, da je normalna ogroženost z RD skoraj 10-odstotna. Udeležba v presejalnem programu na 2 leti torej zveča verjetnost, da ženska dobi RD, z 9,09 % na 9,14 % (22).

## **BOLEČINA OB SLIKANJU**

Žal se bolečini ob mamografskem slikanju ni mogoče vedno izogniti. Bolečina, ki nastane pri stisnjenju dojke ob slikanju, je kratkotrajna in pri ženskah ne povzroči večjega dolgotrajnejšega stresa. Le redke ženske menijo, da je bolečina nevzdržna, večine pa strah pred bolečino ob slikanju ne odvrne od ponovnega presejalnega pregleda (4). Zelo pomembna pri tem so navodila, odnos in izkušnost radiološkega inženirja, ki je vključen v presejanje.

## **VEČ ZNANJA**

V presejalnih programih se sistematsko zbirajo podatki o ženskah, ki se vključujejo v programe. Velik nabor podatkov omogoča sprotne analize

merjenja kazalnikov kakovosti programa, poznavanje nevarnostnih dejavnikov in preusmeritev bolj ogroženih v programe za huje ogrožene. Tako v okviru presejalnih programov pridobivamo znanje na populacijski ravni na področju zgodnjega odkrivanja in zdravljenja raka dojk.

## **VEČJA KAKOVOST V DIAGNOSTIKI**

Prav zaradi poudarka na analizi kazalnikov kakovosti se znanje, pridobljeno v presejalnih programih, prenaša tudi v diagnostiko. Tako se je kakovost obravnave bolnikov v državah, kjer imajo uveljavljene programe, močno izboljšala.

## **PREMIK NAVZDOL (*downstaging*) PRI STADIJU OB DIAGNOZI**

V preteklosti so bile zaradi večjega deleža RD, odkritega v napredovalem stadiju, pogostejše odstranitve cele dojke oz. mastektomije. Odkrivanje večjega deleža RD v omejenem stadiju pa omogoča bistveno manjši obseg operacije, manjšo potrebo po sistemskem zdravljenju, boljše preživetje in manjšo umrljivost žensk za RD.

## **ZAKLJUČEK**

Prva poročila o uspešnosti presejanja z mamografijo in kliničnim pregledom segajo v leto 1963, ko so v raziskavi HIP (*Health Insurance Plan of Greater New York*) ugotovili manjšo umrljivost zaradi RD, ki je bila posledica presejanja (25). Glede na ugotovitve je bilo pozneje izvedenih še več randomiziranih raziskav z enakim namenom, da bi torej ugotovili vpliv organiziranega presejanja z mamografijo (s kliničnim pregledom ali brez njega) na zmanjšanje umrljivosti za rakom dojke. Raziskave so se razlikovale v številnih parametrih: načinu randomizacije, starosti udeleženk, po metodah presejanja (mamografija s kliničnim pregledom ali brez njega), številu projekcij, intervalih med pregledi, udeležbi in načinu obdelave podatkov (78–81). Rezultati so pokazali do 30-odstotno zmanjšanje umrljivosti žensk, starih od 50 do 69 let. Umrljivost v skupini 40 do 49 let je v prvih 5 do 7 letih ostala nespremenjena, zmanjševati se je začela šele 10 do 12 let po začetku presejanja. Večina raziskav ni zajela žensk, starejših od 70 let, tako da rezultatov v tej starostni skupini ni mogoče ocenjevati. Na podlagi različnih raziskav se je leta 1986 v okviru programa Evropa proti raku v več državah začel pilotni projekt, katerega namen je bil nabiranje praktičnih izkušenj za poznejšo uvedbo presejanja na ravni celotne države. Veliko vznemirjenje je leta 2000



povzročil članek Goetscheja in Olsena z naslovom *Je presejanje za rakom dojk z mamografijo smiselno* (5). Znova sta pregledala metode vseh randomiziranih raziskav in ponovila metaanalize. Ugotovila sta številne metodološke napake in na njihovi podlagi sklepala, da presejanje z mamografijo ni smiselno, saj ni jasnih dokazov o resničnem zmanjšanju umrljivosti (30). Kot odgovor na tako drzne trditve se je marca 2002 v Mednarodni agenciji za raziskovanje raka v Lyonu zbrala skupina strokovnjakov in še enkrat pregledala opravljene raziskave. Izsledki so bili objavljeni v posebni publikaciji. Ugotovili so, da je dovolj dokazov, da presejanje z mamografijo pri ženskah, starih 50–69 let, zmanjša umrljivost za RD za 25 %. Manj zanesljivi so dokazi o uspešnosti mamografije pri ženskah, starih 40–49 let, kjer je umrljivost zmanjšana le za 19 %. Ni pa dokazov o uspešnosti presejanja z mamografijo pri ženskah, mlajših od 40 let in starejših od 69 let. Prav tako ni dokazov o uspešnosti presejanja samo s kliničnim pregledom ali samo s samopregledovanjem (4).

Leta 1992 je izšla prva knjiga *Evropskih smernic za zagotovitev kakovosti* (*Quality Assurance – QA*) v mamografskem presejanju (14), četrta verzija pa leta 2006, ki velja še danes (18). Njen namen je poenotiti oz. standardizirati postopke pri izvedbi presejanja, zagotoviti njegovo kakovost in podati priporočljive vrednosti kazalcev kakovosti za boljše vrednotenje uspešnosti dela in optimizirati uspešnost programov ter čim bolj zmanjšati omejitve presejanja, ki se jim žal v celoti, kot je razvidno, ne moremo izogniti. Udeleženske presejalnih programov je treba ob vabljenju zatorej obveščati tako o prednostih kot tudi o omejitvah presejalnega slikanja in udeležbe v presejalnih programih, da se lahko poučene odločajo o svojem zdravju.

## LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2010.
2. Premik M. Uvod v epidemiologijo. Medicinska fakulteta. Ljubljana: Inštitut za socialno medicino, 1998.
3. Tabar L, Dean PB. The control of breast cancer through mammography screening. RCNA 1987; 25: 993–1005.
4. Breast cancer screening. IARC handbooks on cancer prevention 2002: 179–81.
5. Hertl K. Analiza kakovosti mamografskega presejanja v Zdravstvenem domu Domžale v obdobju 1998–2002. Magistrska naloga. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2004.
6. National Institutes of health consensus development conference statement: Breast cancer screening for women ages 40–49. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1015–26.
7. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE, Gad A, Grontoft O. Update of Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. RCNA 1992; 30: 187–210.
8. McPherson CP, Swenson KK, Jolitz G, Murray CL. Survival of women ages 40–49 years with breast carcinoma according to method of detection. Cancer 1997; 79: 1923–32.

9. Buseman S, Mouchawar J, Calonge N, Byers T. Mammography screening matters for young women with breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 352–8.
10. Barratt A, Cockburn J, Furnival C, McBride A, Mallon L. Perceived sensitivity of mammographic screening: Women's views on test accuracy and financial compensation for missed cancers. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 716–20.
11. Dixon-Woods M, Baum M, Kurinczuk J. Letter to editor: Screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358: 2166–7.
12. Warren Burhenne LJ, Wood SA, D'Orsi CJ, Feig SA, Kopans DB, O'Shaughnessy KF, et al. Potential contribution of computer-aided detection to the sensitivity of screening mammography. *Radiology* 2000; 215: 554–62.
13. Ciatto S, Del Turco MR, Risso G, Catarzi S, Bonardi R, Viterbo V, et al. Comparison of standard reading and computer aided detection (CAD) on a national proficiency test of screening mammography. *EJR* 2003; 45: 135–8.
14. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Luxembourg: Office for the official publications of the European Communities, 2001.
15. Gilbert FJ, Cordiner CM, Affleck IR, Hood DB, Mathieson D, Walker LG. Breast screening: the psychological sequelae of false-positive recall in women with and without a family history of breast cancer. *Eur Cancer* 1998; 34 (13): 2010–4.
16. Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 1672–80.
17. Pisano ED, Earp JA, Schell M, Vokaty K, Denham A. Screening behavior of women after a false-positive mammogram. *Radiology* 1998; 208: 245–9.
18. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, et al., editors. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4<sup>th</sup> ed. Luxembourg: European Commission, Office for official publications of the European Communities, 2006.
19. Birdwell RL, Ikeda DM, O'Shaughnessy KF, Sickles EA. Mammographic characteristics of 115 missed cancers later detected with screening mammography and potential utility of computer-aided detection. *Radiology* 2001; 219: 192–202.
20. Taft R, Taylor A. Potential improvement in breast cancer detection with a novel computer-aided detection system. *Appl Radiol* 2001; 30: 25–8.
21. Ikeda DM, Andersson I, Wattsgard C, Janson L, Linell F. Interval carcinomas in the Malmo mammographic screening trial; radiographic appearance and prognostic considerations. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 287–94.
22. Peeters PHM, Verbeek ALM, Zielhuis GA, Vooijs GP, Hendriks JHCL, Mavruncac M. Breast cancer screening in women over age 50. *Acta Radiol* 1990; 31 (3): 225–31.
23. Peeters PHM, Verbeek ALM, Straatman H, Holland R, Hendriks JHCL, Mravunac M, et al. Evaluation of overdiagnosis of breast cancer in screening with mammography: Results of the Nijmegen programme. *Int J of Epidemiol* 1989; 18: 295–8.
24. Welch HG, Black WC. Using autopsy series to estimate the disease »reservoir« for ductal carcinoma in situ of the breast: How much more breast cancer can be found. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1023–8.
25. Shapiro BS. Screening: Assessment of current studies. *Cancer* 1994; 74 (Suppl): 231–8.
26. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast cancer screening. *Lancet* 1999; 353: 1903–8.

27. Tabar L, YenMF, Vitak B. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-years follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003; 361: 1405–10.
28. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frissell J. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 909–19.
29. Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341: 973–8.
30. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). *OJ* 2003; L327: 34–8.

# IZPOSTAVLJENOST IONIZIRAJOČIM SEVANJEM V MEDICINI IN UČINKI NA ZDRAVJE

*Urban Zdešar*

## UVOD

Ljudje smo vsak dan izpostavljeni raznim sevanjem. Ena od oblik sevanja, ki ji rečemo ionizirajoče, je sevanje z dovolj visoko energijo, da lahko povzroči ionizacijo atomov. Takšne spremembe na atomski in molekularni ravni pa lahko nadalje povzročijo poškodbe celic in tkiv. Obsevanost oziroma škodo zaradi nje običajno opišemo z efektivno dozo. V osnovi gre za fizikalno količino (absorbirana doza), pri kateri upoštevamo še biološko učinkovitost posamezne vrste sevanja in relativno občutljivost posameznih obsevanih tkiv ali organov. Zato efektivna doza in s tem tveganje za obsevanega posameznika ni neposredno merljiva količina, mogoče jo je le bolj ali manj natančno oceniti.

Glede na način nastanka oziroma naravo vira sevanja ionizirajoče sevanje pogosto delimo na naravno in umetno. Naravno sevanje je povsod na Zemlji. Obsevani smo zaradi radioaktivnih izotopov v lastnem telesu, zaradi radioaktivnih snovi v zemeljski skorji in zaradi sevanja iz vesolja (imenujemo ga tudi kozmično sevanje). Za večino prebivalcev je obsevanost zaradi naravnih virov sevanja največji vir obsevanosti. Prejeto povprečno dozo zaradi naravnega ozadja v Sloveniji ocenjujejo na 2,5 mSv do 2,8 mSv (1). Poleg iz naravnih pa ionizirajoče sevanje izhaja tudi iz virov, ki jih je človek izdelal sam; tem pravimo umetni viri sevanja. Zelo pogosto se umetni viri sevanja uporabljajo v medicini, tako za odkrivanje bolezni in poškodb (diagnostika) kot za zdravljenje nekaterih bolezni (terapija).

Obsevanost ljudi je zaradi uporabe ionizirajočega sevanja v zdravstvu in zobozdravstvu danes precej večja, kot je obsevanost zaradi katere koli druge človekove dejavnosti. Ocenjujejo, da se v državah z razvitim zdravstvenim sistemom v povprečju opravi več kot en radiološki poseg na prebivalca na leto (2). Povprečna efektivna doza zaradi medicinske uporabe ionizirajočega sevanja je ocenjena na okrog 0,6 mSv (2), pri čemer je v najrazvitejših državah precej večja. Tako za ZDA, ki vsaj na področju diagnostične radiologije velja za najrazvitejšo državo na svetu, ocenjujejo, da medicinsko sevanje prispeva že skoraj polovico k povprečni efektivni dozi prebivalstva (3).

Ionizirajoče sevanje se v medicini uporablja na treh področjih: (i) v diagnostični in intervencijski radiologiji, (ii) v nuklearni medicini in (iii) v radioterapiji. Daleč najpogostejši radiološki posegi (tako s skupnim imenom imenujemo

medicinske postopke, ki vključujejo izpostavljenost pacientov ionizirajočemu sevanju) so razne rentgenske preiskave, večinoma namenjene diagnosticiranju raznih bolezni in poškodb. To področje imenujemo **diagnostična radiologija** in vključuje običajna rentgenska slikanja (npr. slikanja pljuč, skeleta, zob itd.), slikanja dojke (mamografijo), razne dinamične dia-skopske preiskave (npr. preiskave prebavil in sečil) in preiskave z uporabo računalniške rekonstrukcije slik (računalniška tomografija). Poleg tega med diagnostično radiologijo prištevamo tudi razne intervencijske posege, pri katerih s pomočjo rentgenskega sevanja uporabljamo majhne inštrumente, uvedene v človekovo telo skozi žilne katetre.

Pri **nuklearnomedicinskih posegih** se uporabljajo odprti viri sevanja – radiofarmaki. Gre za posebna zdravila, na katere so kemično vezani radioaktivni izotopi, ki se po injiciranju (ali zaužitju) nabirajo v raznih telesnih organih ali patoloških tkivih, sorazmerno z delovanjem izbranih organov. Zato z nuklearnomedicinskimi preiskavami prikazujemo ne le morfologijo, ampak tudi funkcijo organov ali bolnih tkiv v telesu.

**Radioterapija** je zdravljenje z ionizirajočim sevanjem, najpogosteje rakavih bolnikov. Za obsevanje se uporabljajo različni viri sevanja, ki v zelo visokih dozah uniči rakave celice. Danes se najpogosteje uporablja obsevanje z linearnimi pospeševalniki (teleradioterapija), lahko pa se radioaktivni viri sevanja tudi vnesejo neposredno v tumor (brahiradioterapija). V prispevku se bomo omejili na področje diagnostične radiologije, ki je po številu opravljenih posegov daleč največje.

## **SISTEM VARSTVA PACIENTOV PRED SEVANJEM**

Škodljivih posledic ionizirajočega sevanja so se ljudje začeli zavedati kmalu po samem odkritju sevanja. Najprej posledic visokih doz, ki povzročijo deterministične učinke (sevalne poškodbe), kasneje pa tudi kasnih posledic (imenujemo jih tudi stohastični učinki), med katerimi je najpogostejši rak. Logična posledica je bil razvoj sistema varstva pred sevanjem ali radiološke zaščite. Glavni namen tega sistema je zagotoviti učinkovito zaščito ljudi brez pretiranega omejevanja koristne uporabe sevanja. Učinkovito varstvo pred sevanjem tako pomeni predvsem preprečevanje nepotrebne ali neproduktivne obsevanosti, kar dosegamo z doslednim upoštevanjem treh osnovnih načel:

- ionizirajoče sevanje uporabljamo, le če skupna korist zaradi uporabe presega škodo zaradi izpostavljenosti sevanju – **načelo upravičenosti**;
- zaščita pred sevanjem mora biti urejena tako, da so prejete doze tako nizke in število izpostavljenih posameznikov tako majhno, kot je le mogoče, da se še doseže namen uporabe sevanja ob upoštevanju gospodarskih in socialnih dejavnikov – **načelo optimizacije zaščite**;

- kadar izpostavljeni posamezniki nimajo neposredne koristi zaradi uporabe sevanja (npr. kadar je posameznik izpostavljen sevanju pri svojem delu ali v prostem času), mora tisti, ki sevanje uporablja, poskrbeti, da so prejete doze teh posameznikov pod določenimi mejnimi vrednostmi – **načelo individualnih doznih omejitev**.

Zaradi svojevrstnosti področja se medicinska obsevanost oziroma radiološka zaščita pacientov obravnavata ločeno od obsevanosti prebivalstva in od obsevanosti na delovnih mestih. Bistvena razlika je, da načela omejevanja individualnih doz pri medicinski obsevanosti ne uveljavljamo, ker je korist za pacienta, če je postopek upravičen, precej večja od možne škode. Zato sta načeli upravičenosti in optimizacije pri medicinski uporabi ionizirajočega sevanja še toliko pomembnejši.

Odločitev o upravičenosti radiološkega posega je prvi korak pri varstvu pred sevanjem. Poseg je dopusten, le če je zanj jasna klinična indikacija in če je mogoče pričakovati, da bo korist zaradi posega večja od škode zaradi prejete doze. Zato bi morala tako napotni zdravnik (ki napoti pacienta na radiološki poseg) kot zdravnik, ki je odgovoren za poseg (običajno zdravnik specialist radiolog), poznati značilne doze pri posameznih posegih.

Naslednji korak pa je optimizacija posega. Dozo, ki jo med posegom prejme pacient, lahko razdelimo na neogibni del, ki ga upravičuje korist za pacienta, ter neupravičeni del. Včasih je neupravičen kar celotni poseg, na primer zaradi neutemeljene indikacije ali nepotrebnega ponavljanja že opravljenih preiskav. Kadar pa je poseg upravičen, vendar zaradi uporabe neustrezne opreme ali tehnike oziroma nestrokovne uporabe sicer dobre tehnike ni optimiziran, je neupravičen le del prejete doze. Optimizacija pomeni poiskati tisto najmanjšo dozo, pri kateri še dosežemo namen posega. Vsako nadaljnje zmanjševanje doze bi bilo pacientu samo v škodo, saj bi zmanjšalo kakovost diagnostičnih informacij in s tem ogrozilo pravilnost diagnoze.

Neupravičeni del doze je lahko zelo velik. Čeprav nekoliko presenetljivo, povsod po svetu ugotavljajo, da se vrednosti prejetih doz pri isti preiskavi od ustanove do ustanove oziroma od oddelka do oddelka zelo razlikujejo. Tako so za enak poseg lahko doze tudi do nekaj desetkrat različne. Takih razlik ni mogoče zagovarjati, ampak je treba vzroke identificirati in jih preprečiti. Poznavanje doz je tako tudi osnova za optimizacijo.

## **UČINKI SEVANJA NA ZDRAVJE**

Ko govorimo o učinkih sevanja na človeka, moramo predvsem razlikovati učinke zaradi visokih doz od učinkov nizkih doz. Prve razmeroma dobro poznamo, medtem ko je pri drugih še precej odprtih vprašanj.

Pri obsevanju z visokimi dozami je najpomembnejši učinek na ravni celic njihova smrt (celica umre ali se vsaj ni več sposobna razmnoževati). Tkiva navadno brez večjih težav uspešno preživijo izgubo določenega števila celic in izgubljene celice preprosto nadomestijo z novimi. Če pa je delež umrlih celic dovolj velik, tkivo delno ali popolnoma izgubi svojo funkcijo. Dozo, nad katero je izguba celic tako velika, da vpliva na delovanje tkiva, imenujemo dozni prag in je značilna za **deterministične učinke sevanja**. Nad pragom je resnost poškodb odvisna od prejete doze. Deterministične učinke lahko brez obotavljanja pripišemo sevanju, pojavijo pa se razmeroma kmalu po obsevanju.

Druga vrsta posledic, ki jih lahko povzročijo ionizirajoče sevanje, so **stohastični** ali **naključni učinki**. Najpomembnejši med njimi je razvoj raka – karcinogeneza. Naključne jih imenujemo zato, ker ne moremo zagotovo reči, da so ravno posledica izpostavljenosti sevanju. Za bolnika, na primer, ki je 20 let po znatni izpostavljenosti sevanju zbolel za rakom pljuč, ne moremo trditi, da je njegova bolezen ravno posledica obsevanja, saj za rakom pljuč zbolijo tudi ljudje, ki niso bili dodatno izpostavljeni, ali ne zbolijo tisti, ki so bili izpostavljeni. Za stohastične učinke je značilno, da nimajo doznega praga in se lahko pojavijo pri še tako nizki dozi. Z naraščanjem doze ne narašča resnost stohastičnih učinkov, ampak le verjetnost, da bo do učinkov prišlo.

Ker ne poznamo natančno vseh mehanizmov karcinogeneze, pri ocenjevanju tveganja uporabljamo računske modele. Z njimi poskušamo čim boljše opisati naravno dogajanje, vendar je zaradi množice parametrov, ki v naravi nastopajo, nesmiselno pričakovati zanesljivo napovedovanje. Tega se moramo pri uporabi rezultatov modelov vedno zavedati.

Za oceno tveganja se večinoma uporabljajo modeli, ki jih predlaga Mednarodna komisija za radiološko zaščito – ICRP (*International Commission on Radiological Protection*). Po linearnem modelu tveganja, ki se najpogosteje uporablja, se tveganje zaradi obsevanosti linearno večja s prejeto efektivno dozo. Koeficient tveganja je ocenjen na okrog 5 % na 1000 mSv prejete doze (4). To pomeni, da bi okrog 5 % ljudi, ki bi prejeli efektivno dozo 1000 mSv, umrlo od raka, ki je posledica obsevanosti. Vendar je 1000 mSv zelo velika doza; večinoma imamo opravka z dozami, ki so veliko manjše. Iz naravnega ozadja v celem življenju dobimo okrog 200 mSv. Kakšne so običajne prejete doze v diagnostični radiologiji, so bomo ogledali v nadaljevanju.

## DIAGNOSTIČNA RADIOLOGIJA

Obsevanost pacientov je pri različnih posegih diagnostične radiologije zelo različna. Pri nekaterih posegih so prejete doze zelo nizke (npr. pri rentgenskem slikanju zob, slikanju drobnega skeleta, pri rentgenskem merjenju

kostne gostote itd.). Nekoliko višje doze so običajne za slikanja predelov hrbtenice, trebuha in medenice ter za posege, pri katerih se uporablja dia-skopija (npr. preiskave prebavil in sečil). Pri računalniški tomografiji in nekaterih posegih intervencijske radiologije pa so doze običajno še višje.

Poleg tega se celo pri isti preiskavi prejete doze precej razlikujejo od ustanove do ustanove oziroma od oddelka do oddelka. In nenazadnje, prejeta doza je precej odvisna tudi od pacienta samega oziroma od njegovih antropomorfnih lastnosti. Pri večjih pacientih so za enako kakovost diagnostičnih informacij potrebni večji ekspozicijski parametri, s tem pa je večja tudi njihova prejeta doza. Kadar govorimo o obsevanosti pacientov, se moramo vseh navedenih dejstev zavedati in zato povprečne doze, ki jih bomo navajali v nadaljevanju, vzeti tudi nekoliko zadržkom.

### Konvencionalna rentgenska slikanja

Običajna rentgenska slikanja so najpogostejši posegi diagnostične radiologije. Ker gre za splošno znane posege, jih ne nameravamo posebej opisovati, v tabeli 1 navajamo le ocenjene značilne doze za nekatera slikanja.

Tabela 1: Povprečne efektivne doze prejete pri nekaterih rentgenskih slikanjih

<i>Slikani predel telesa</i>	<i>Projekcija</i>	<i>E (mSv)</i>
Prsni organi (pljuča)	PA	0,02
	LAT	0,06
Prsni predel hrbtenice	AP	0,19
	LAT	0,20
Ledveni predel hrbtenice	AP	0,25
	LAT	0,47
Ledveno-trtični prehod	LAT	0,50
Medenica	AP	0,54
Kolk	AP	0,31

V tabeli niso navedene doze za slikanja zob in drobnega skeleta, saj je ocenjena efektivna doza pri tem pod 0,01 mSv in s tem na ravni doze, ki jo prejmemo zaradi naravnega ozadja v dnevu ali dveh.



## Mamografija

Mamografija je radiološka preiskava, s katero poskušamo v slikanih dojkah odkriti majhne spremembe (še netipne lezije in zelo majhne mikrokalcinacije), ki so lahko začetne faze raka dojk. Zato se za mamografijo uporabljajo posebni rentgenski aparati, ki se v nekaterih lastnostih bistveno razlikujejo od rentgenskih aparatov za ostala rentgenska slikanja.

Pri mamografiji razlikujemo klinično slikanje, ki ga opravimo ob katerem koli kliničnem znaku obolenosti dojke, od presejalne mamografije, pri kateri slikamo dojke brez kliničnih znakov bolezni. Gre za eno redkih preiskav (pri nas trenutno edino), pri kateri se uporablja ionizirajoče sevanje pri posameznikih, ki nimajo znakov bolezni. Preventivno slikanje dojk upravičuje uspešnost odkrivanja in tudi zdravljenja zgodnjih sprememb, ki jih ni mogoče ugotoviti na noben drug način. Organizirano presejanje (*screening*) se je v več državah pokazalo kot zelo uspešno za zgodnje odkrivanje raka dojk, ki ob pravilni nadaljnji obravnavi uspešno zmanjša umrljivost zaradi te bolezni. Zato je tudi Slovenija leta 2008 začela izvajati program preventivnega slikanja dojk DORA.

Mamografija je nekoliko posebna tudi zaradi tega, ker pri preiskavi obsevamo praktično le en organ – dojko. Rak dojke se praktično vedno začne v žlezem tkivu dojke, zato je za oceno tveganja pomembna doza, ki jo prejme to tkivo. Sestava in velikost dojk je pri različnih ženskah zelo različna, hkrati pa se sestava dojke zelo spreminja s starostjo ženske, saj žlezno tkivo postopoma nadomešča maščevje. Zato za oceno obsevanosti pri mamografiji uporabljamo modelsko količino povprečno žlezno dozo. Iz povprečne žlezne doze ocenjena efektivna doza pri mamografskem slikanju v Sloveniji znaša nekaj manj kot 0,4 mSv.

## Računalniška tomografija

Računalniška tomografija (CT – *Computed Tomography*) se je začela uporabljati v klinični praksi leta 1972. Nova diagnostična metoda je zelo spremenila rentgensko diagnostiko, saj je omogočila prikaz prerezov človekovega telesa. Hkrati je zagotovila zelo veliko kontrastno ločljivost in s tem dobro preglednost tkiv, katerih struktura je slabo kontrastna.

Hitri napredek računalniške tomografije od začetkov do danes je posledica hitrega tehnološkega razvoja na področju detektorjev, predvsem pa napredka zmogljivosti računalnikov. Zelo pomemben del naprave za računalniško tomografijo je namreč programska oprema, ki omogoča obdelavo in prikaz zajetih podatkov, prilagojen diagnostičnim zahtevam. Zato je postala računalniška tomografija nepogrešljiv del medicinske diagnostike in število CT-posegov povsod po svetu strmo narašča. Ne gre pozabiti tudi na drugo plat

medalje. Računalniška tomografija je diagnostična metoda, ki razmeroma bolj (vsaj v primerjavi s konvencionalno projekcijsko radiologijo) sevalno obremenjuje paciente. Zaradi vrste možnosti, ki jih omogoča, je optimizacija pri izvedbi posameznega posega zelo pomembna. Optimizacija pomeni izbiro takšnih ekspozicijskih parametrov, da so izpolnjene diagnostične zahteve, zaradi katerih se poseg izvaja, pacient pa je obsevan le toliko, kot je nujno.

Po ocenah strokovnjakov Evropske unije danes računalniška tomografija prispeva od 30 do 60 % h kolektivni dozi zaradi diagnostične radiologije (5). Zato je računalniška tomografija dobila tudi posebno mesto v zakonodaji in jo obravnavamo kot metodo, pri kateri je obsevanost pacientov med večjimi.

Povprečne učinkovite doze pri treh najpogostejših posegih z računalniško tomografijo so zbrane v tabeli 2.

*Tabela 2: Povprečne učinkovite doze, prejete pri treh najpogostejših posegih z računalniško tomografijo v Sloveniji (ocena je za leto 2008)*

<i>Preiskava</i>	<i>E (mSv)</i>
CT Glave	2,0
CT Prsnega koša*	5,1
CT Trebuha*	6,8

*\* CT-preiskave prsnega koša in trebuha se pogosto izvajajo z uporabo kontrastnih sredstev. Takrat potekajo v več (2 do 4) fazah. V tabeli navedena vrednost učinkovite doze velja za eno fazo, pri več fazah pa je ustrezno večja*

## **Intervencijska radiologija in kardiologija**

Intervencijska radiologija in intervencijska radiološka kardiologija sta veji radiologije, ki s pomočjo ionizirajočega sevanja omogočata uporabo majhnih inštrumentov, uvedenih v človekovo telo večinoma skozi žilne katetre. Intervencijski radiološki posegi se razvijajo zelo hitro, k čemur je močno pripomogel hiter razvoj tehnike – radiološke opreme na eni in raznih pripomočkov, ki jih je mogoče uporabiti transluminalno, na drugi strani. Hkrati z naraščanjem števila indikacij za posege se tudi manjša število zapletov, zato ti posegi pogosto nadomeščajo kirurško zdravljenje.

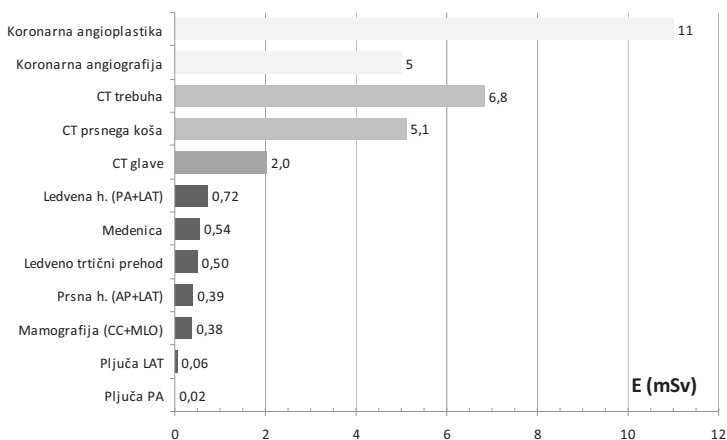
Pri zapletenih posegih pa je včasih neizogibna dolgotrajna uporaba rentgenskega sevanja, s pomočjo katerega se poseg spremlja in dokumentira. Posledica tega je lahko razmeroma visoka obsevanost pacienta. To zlasti

velja za dozo na koži, na mestu vstopa sevanja v telo. Če doza na koži oziroma delu kože preseže določeni prag, se pojavi sevalna poškodba. Glede na poročila o povzročeni poškodbah kože, ki jih je mogoče najti v literaturi ali na svetovnem spletu, so poškodbe pogostejše pri intervencijski kardiologiji, kjer sta najpogostejši dve vrsti posegov, in sicer diagnostika ožilja srca (koronarna angiografija – CA) in znotrajžilno zdravljenje (angioplastika – PTCA). Tudi na področju intervencijske radiologije so nekateri posegi takšni, da je obsevanost pacientov v nekaterih primerih dovolj velika, da lahko povzroči sevalne poškodbe kože. Takšni posegi so znotrajžilna zdravljenja sprememb na aorti, krvavitev iz prebavil in zdravljenje znotraj lobanjskih anevrizem in arteriovenskih anomalij, med bolj sevalno obremenjujoče pa štejejo tudi transjugularni portosistemiški obvodi (TIPS).

Povprečno obsevanost pacientov je pri intervencijskih posegih še zlasti težko oceniti, saj so posegi med seboj po zapletenosti zelo različni. Pri nas smo zaenkrat dovolj podatkov zbrali le za področje intervencijske kardiologije, pa še to le za dva najpogostejša posega. Tako ocenjena povprečna efektivna doza pri koronarni angiografiji znaša okrog 5 mSv in pri koronarni angioplastiki (ene koronarne žile) okrog 11 mSv.

## ZAKLJUČEK

Ljudje smo izpostavljeni naravnim in umetnim virom ionizirajočega sevanja. Med umetnimi viri daleč največji delež k dozi prispeva medicinska uporaba sevanja, predvsem uporaba rentgenskih aparatov v diagnostični radiologiji.



Slika 1. Povprečne efektivne doze za nekaj najpogostejših radioloških posegov. Sivi pas na grafu ponazarja povprečno naravno ozadje enega leta v Sloveniji (2,5 mSv)

Prejete doze pacientov so zelo različne. Najbolj so odvisne od vrste opravljene preiskave, potem pa še od pacienta samega (predvsem od posameznikovih antropomorfnih značilnosti), od radiološke opreme (rentgenskega aparata in druge opreme) in načina njene uporabe. Zato so, čeprav nekoliko presenetljivo, doze tudi za enak poseg lahko na različnih oddelkih zelo različne. Prav zaradi tega je zelo pomembno, da poznamo značilne prejete doze prav na vsakem od rentgenskih aparatov in jih, kadar je to mogoče, brez škode za kakovost preiskave, poskušamo zniževati.

Ocenjene povprečne efektivne doze za nekaj najpogostejših radioloških posegov diagnostične radiologije so na grafu na sliki 1. Ocena je narejena iz podatkov in meritev, ki smo jih zbrali sodelavci Zavoda za varstvo pri delu od leta 2005 do 2008.

Kljub temu, da so prejete doze pri nekaterih posegih razmeroma visoke, je treba poudariti, da je korist za pacienta, če je poseg upravičen in optimiziran, veliko večja, kot je škoda zaradi prejete doze. Zato je varstvo pacientov pred sevanji predvsem izogibanje tistemu delu doze, ki se ji je mogoče izogniti brez škode za pacienta (največkrat nepotrebne naporitve na posege ali pa slabo izvedeni posegi).

## LITERATURA

1. Poročilo o varstvu pred ionizirajočimi sevanji in jedrski varnosti v Republiki Sloveniji leta 2010. Uprava Republike Slovenije za jedrsko varnost; Ljubljana, 2010.
2. United Nations. Sources and effects of ionizing radiation. United Nations Scientific committee on the effects of atomic radiation. UNSCEAR 2008 Report to General Assembly with scientific annexes. New York, 2010.
3. National council on radiation protection and measurements. Ionizing radiation exposure of the population of the United States. NCRP Report No. 160. Bethesda, 2009.
4. International commission on radiological protection. The 2007 recommendations of the International commission on radiological protection. ICRP Publication 103, 2007.
5. European Commission. European guidance on estimating population doses from medical X-ray procedures. Annex 1. Review of recent national surveys of population exposure from medical X-rays in Europe. Radiation protection No. 154, 2008.

# REZULTATI IN KAZALNIKI USPEŠNOSTI PROGRAMA SVIT

*Dominika Novak-Mlakar, Tanja Metličar, Marjeta Keršič-Svetel,  
Jožica Maučec-Zakotnik*

## UVOD

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) je bil leta 2007 s 1.392 primeri drugi najpogostejši novo odkriti rak pri obeh spolih skupaj in s 775 smrti drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka (1). Incidenca RDČD se v zadnjem desetletju veča. Največ primerov bolezni se odkrije, ko je le-ta v napredovali obliki. V obdobju 2001–2005 je bil rak debelega črevesa odkrit v lokalno omejeni obliki le v 11,70 % in rak danke le v 17,75 % (2). Posledice se kažejo kot visoka stopnja umrljivosti, slaba kakovost življenja bolnikov in visoki stroški zdravljenja (2). V skladu s priporočili Evropske unije in *Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti presejanja in diagnostike RDČD* se je v Sloveniji leta 2009 vzpostavil Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki – Program Svit, ki temelji na organiziranem populacijskem presejanju, zgodnjem odkrivanju in obravnavi predrakavih sprememb in RDČD z uporabo presejalnega testa na prikrito krvavitev v blatu (3–5). Program vključuje multidisciplinarni pristop obravnave. Cilj presejanja je zmanjšati umrljivost in incidenco bolezni ne da bi presejanje škodljivo vplivalo na zdravstveno stanje tistih, ki v programu sodelujejo.

V Program Svit vključeno ciljno prebivalstvo moških in žensk, v starosti od 50 do 69 let, vsaki dve leti po pošti prejme vabilo za sodelovanje in presejalni imunokemični test za ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu. Udeleženci programa s pozitivnim testom na prikrito krvavitev v blatu so napoteni na presejalno kolonoskopijo, ki omogoča zgodnje odkrivanje RDČD in hkratno odstranjevanje predrakavih sprememb (5,6).

Da bi zagotovili čim boljše vključevanje javnosti v presejanje in hkrati zvečali zavedanje o problemu RDČD med prebivalstvom, je bila izdelana strategija komuniciranja z javnostmi, katere izvajanje v praksi je že v letu 2010 pokazalo pozitivne rezultate, saj se je v program vključilo 56,99 % vabljenih v primerjavi z letom 2009, ko je bil delež udeležbe 36,03 %. Strategija temelji na komunikacijski teoriji načrtovanega vedenja, pri njenem izvajanju pa imajo aktivno vlogo tako zdravstveni delavci kot različne nevladne organizacije in mnenjski voditelji (7).

## KAKOVOST

Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti presejanja in diagnostike RDČD zajemajo širok nabor kazalnikov kakovosti, ki se nanašajo na organizacijo presejanja, evalvacijo in interpretacijo izidov presejanja, na kolonoskopijo, histopatologijo, spremljanje udeležencev presejanja ter na izobraževanje izvajalcev. Kazalniki kakovosti omogočajo spremljanje učinkovitosti izvajanja presejalnega programa in primerjavo podatkov z državami, kjer se program presejanja za RDČD že izvaja (4). Kazalniki kakovosti imajo določeno sprejemljivo in zaželeno raven izvajanja. Pregled kazalnikov kakovosti, ki se spremljajo tudi v Programu Svit, predstavlja tabela 1 (4).

Tabela 1. Povzetek kazalnikov kakovosti izvajanja presejanja RDČD

Kazalnik kakovosti	Sprejemljiva raven izvajanja	Zaželena raven izvajanja
Pokritost vabljenе populacije	95 %	> 95 %
Delež testiranih	> 45 %	> 65 %
Delež neustreznih vzorcev blata	< 3 %	< 1 %
Maksimalni čas med analizo blata in prejetim izvidom naj bo 15 dni	> 90 %	
Delež oseb, napotenih na kolonoskopijo	90 %	> 95 %
Maksimalni čas med analizo blata s pozitivnim rezultatom in kolonoskopijo naj bo 31 dni	> 90 %	> 95 %
Delež izvedenih kolonoskopij	85 %	> 90 %
Dosežen cekum	> 90 %	> 95 %

Delež pokritosti vabljenе populacije med osebami z urejenim obveznim zdravstvenim zavarovanjem in vročenim vabilom se je v Programu Svit z 95,53 % leta 2009 dvignil na 95,79 % v letu 2010. Delež testiranih na prikrito krvavitev v blatu se je v Programu Svit s 27,03 % leta 2009 dvignil na 49,06 % v letu 2010. Delež neustreznih vzorcev blata je po merilih *Evrop-*

*skih smernic* v Programu Svit manj kot 3-odstoten. Algoritem Programa Svit določa, da v roku petih delovnih dni oseba prejme izvid analize vzorcev blata, s čimer se izpolnjuje merilo maksimalno določenega časa med analizo blata in prejetim izvidom v več kot 90,00 %. Podatki za leto 2009 in 2010 kažejo, da je bilo na kolonoskopijo napotenih od 92,06 % do 92,12 % oseb s pozitivnim testom na prikrito krvavitev v blatu. Termin kolonoskopije v Programu Svit se v večini zdravstvenih regij zagotovi v roku enega meseca. Zaradi nezadostnega števila izvajalcev kolonoskopij v Rogaški Slatini in v zdravstveni regiji Maribor pa je potrebno na kolonoskopijo čakati do dva mesecev. Delež izvedenih kolonoskopij med napotenimi na kolonoskopijo je bil v letu 2009 98,40 % in v letu 2010 97,94 %. Merilo za kompletno pregledano debelo črevo in danko velja s kolonoskopom doseženi cekum ali terminalni ileum, ki ga pri Svitovih kolonoskopijah dosegajo v več kot 97,47 %.

V vsak člen Programa Svit so vneseni ključni elementi kakovosti, ki omogočajo izobraževanje za kakovost vseh sodelujočih zdravstvenih delavcev, centralno zbiranje kazalcev kakovosti presejalnega programa, analizo podatkov in objavo poročil, sledljivost podatkov, odkrivanje in odpravljanje šibkih členov, nepretrgano samoocenjevanje vseh sodelujočih zdravstvenih delavcev, nadzor znotraj stroke in vključevanje bolnikov (6, 8–10).

## **METODE PROGRAMA SVIT**

Priprave na organizirano populacijsko presejanje in zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in RDČD so se začele leta 2006, ko je Zdravstveni svet pri Ministrstvu za zdravje podprl program na državni ravni (8, 9). V skladu z *Evropskimi smernicami* se je v Sloveniji leta 2009 vzpostavil Državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelom črevesu in danki – Program Svit, ki temelji na organiziranem populacijskem presejanju, zgodnjem odkrivanju in obravnavi predrakavih sprememb in RDČD z uporabo presejalnega imunokemičnega testa na prikrito krvavitev v blatu. Ciljna populacija Programa Svit so prebivalci Slovenije, stari 50–69 let, z urejenim osnovnim zdravstvenim zavarovanjem. Ciklus presejanja traja dve leti. Velikost ciljne populacije, vključene v posamezni ciklus, je ocenjena na približno 540.000 ljudi. Za zagotavljanje enakomerne obremenitve programa se na parno letnico cikla vabijo osebe, rojene na parno letnico, na neparno letnico cikla pa osebe, rojene na neparno letnico. Podatke o vabljenih osebah nosilec Programa Svit pridobiva iz Centralnega registra prebivalstva, podatke o urejenosti osnovnega zdravstvenega zavarovanja in podatke o osebnih izbranih zdravnikih pa od Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Obdelava osebnih podatkov, ki jih nosilec Programa Svit obdeluje zaradi izvajanja programa, temelji na določbi 23. člena Zakona o zdravstvenem varstvu in zdravstvenem zavarovanju (po

spremembah in dopolnitvah zakona, ki so bile objavljene v Ur. l. RS, št. 76/2008 z dne 25. 7. 2008), ki med drugim izrecno določa, da lahko izvajalci programov preventivnih in sistematičnih pregledov in storitev zgodnjega odkrivanja dejavnikov tveganja za nastanek kroničnih bolezni, vključno s presejalnimi testi, za izvajanje teh programov osebne podatke o zavarovancih, ki so vključeni v te programe, pridobijo od Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije ali iz Centralnega registra prebivalstva.

Udeleženci prejmejo na dom vabilo s priloženo izjavo za sodelovanje v Programu Svit. Če podpisano in izpolnjeno izjavo o sodelovanju vrnejo v priloženi kuverti, na dom prejmejo komplet za odvzem dveh vzorcev blata. Če v izjavi o sodelovanju označijo, da imajo kronično vnetno črevesno bolezen (Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis) ali da so jim odstranili polipe na debelem črevesu ali danki oziroma RDČD, jih v program presejanja ne vključimo. Ljudje s temi bolezenskimi stanji RDČD bolj ogroža in potrebujejo redne kontrolne preglede s kolonoskopijo, saj spremljanje le s testom na prikrito krvavitev v blatu ni dovolj. Če pa v izjavi o sodelovanju označijo, da so opravili kolonoskopijo v zadnjih treh letih in je bil izvid normalen, jim vabilo v program ponovno pošljemo čez dve leti. Če povabljeni izpolnjene izjave o sodelovanju ne vrne v dveh mesecih, dobi pisni opomnik.

Udeleženci programa si odvzamejo dva vzorca blata in ju v posebni kuverti pošljejo po pošti v centralni laboratorij Programa Svit. Pisni izvid analize vzorcev blata na prikrito krvavitev prejmejo po pošti v petih delovnih dneh. Če vzorci blata ne prispejo v centralni laboratorij v roku enega meseca, osebi pošljemo pisni opomnik, oziroma še enega, če ne vrne vzorcev blata v roku dveh mesecev.

Če je izvid testa na prikrito krvavitev v blatu negativen, je oseba ponovno vabljen v program čez dve leti. Enkrat letno osebni izbrani zdravniki prejmejo obvestilo s seznamom opredeljenih pacientov, ki so imeli v Programu Svit negativen test na prikrito krvavitev v blatu. Če pa je izvid pozitiven, obvestilo o pozitivnem izvidu najprej prejme osebni izbrani zdravnik, naslednji dan pa tudi udeleženec. Udeleženec v roku štirinajstih dni obišče svojega osebno izbranega zdravnika, ki presodi, ali je pacient zdravstveno sposoben za kolonoskopijo, preiskavo, ki bo razjasnila vzrok krvavitve v debelem črevesu ali danki, in ga ustrezno pripravi na preiskavo. Izbrani zdravnik ali pacient pokliče v klicni center Programa Svit, kjer se dogovori za lokacijo in termin kolonoskopije. Poleg ustnih navodil sodelavcev klicnega centra po telefonu pacient tudi po pošti prejme pisna navodila za pravilno pripravo na preiskavo in obvestilo o dogovorjeni lokaciji in terminu kolonoskopije. Če se pacient v 14 dneh po prejemu pozitivnega izvida na prikrito krvavitev v blatu ne oglasi v klicnem centru, se obravnava kot neodzivnik na kolonoskopijo in se za zanj aktivira algoritem opomnikov.





To pomeni, da se tretji teden od pozitivnega izvida na prikrito krvavitev v blatu osebi po pošti pošlje pisni opomnik s pozivom, da se javi po telefonu ali pisno. Če sodelavci klicnega centra četrty teden od pozitivnega izvida nimajo novic o pacientu, ga poskušajo sami poklicati po telefonu na številko, ki jo je pacient navedel na izjavi o sodelovanju. Če stik s pacientom ni vzpostavljen ne po telefonu niti po pošti, pisno obvestilo o neodzivnosti na kolonoskopijo pošljemo pacientovemu osebemu izbranemu zdravniku in ga prosimo za pomoč pri spodbudi in napotitvi pacienta na kolonoskopijo.

Kolonoskopije se izvajajo v 23 pooblaščenih kolonoskopskih centrih po Sloveniji. Biološki material, odvzet med preiskavo, se pregleda v enem od treh pooblaščenih histopatoloških laboratorijev: Onkološki inštitut Ljubljana, Medicinska fakulteta Ljubljana ali v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor.

Osebni izbrani zdravnik ima v Programu Svit aktivno vlogo pri vključevanju opredeljenih pacientov v program presejanja, pri oddaji vzorcev blata, pri napotitvi in pripravi pacientov na kolonoskopijo. Da bi bili izbrani osebno zdravniki kar najbolj obveščeni o tem, kaj se v Programu Svit dogaja z njihovimi opredeljenimi pacienti poleg obvestil o pozitivnih in negativnih rezultatih analize vzorcev blata trikrat letno prejmejo seznam oseb, ki se v program presejanja niso odzvale kljub poslanemu opomniku in seznam oseb, ki niso poslale vzorcev blata v analizo kljub poslanima opomnikoma.

Poleg izbranega osebnega zdravnika, ki mu pripada ključna vloga pri spodbujanju pacientov za sodelovanje v presejalnem programu, pri pravilni pripravi in udeležbi na kolonoskopijo, na primarni zdravstveni ravni pri komunikacijskih dejavnostih Programa Svit sodelujejo tudi drugi zdravstveni delavci, ki so zdravniku v oporo:

- medicinska sestra v ambulanti izbranega osebnega zdravnika,
- patronažne sestre,
- informacijska točka Svit v zdravstveno-vzgojnem centru v zdravstvenem domu, kjer so na voljo informacije o vseh postopkih Programa Svit (izpolnjevanje Izjave o sodelovanju, priprava na kolonoskopijo, svetovanje za ljudi z motnjami vida ali sluha, za gibalno ovirane...),
- lekarniški farmacevti (pojasnila o zdravlilu za čiščenje črevesja pred kolonoskopijo).

Za zagotovitev ustreznost komunikacijskih intervencij pri Programu Svit je bilo v letih 2008–2011 veliko pozornosti posvečene usmerjenemu dodatnemu usposabljanju zdravstvenih delavcev o komuniciranju. Za zagotavljanje pravilnega izvajanja vseh potrebnih korakov in utrjevanje zaupanja v presejalni program je velikega pomena delovanje klicnega centra Svit, ki neposredno komunicira z uporabniki programa po telefonu, elektronski pošti, faksu in klasični pošti. Pri vključevanju javnosti v presejanje imajo poleg

zdravstvenih delavcev aktivno vlogo tudi razne nevladne organizacije in mnenjski voditelji. S pomočjo komunikacijske teorije načrtovanega vedenja smo želeli zvečati predvsem razumevanje problema bremena RDČD v javnosti, razumevanje presejanja kot pomembnega dela rešitve tega problema, hkrati pa smo želeli vplivati na ključne dejavnike, ki prispevajo k odločitvi za sodelovanje v presejalnem programu: stališča, vrednote in občutek nadzora nad dogajanjem (7). V izvajanje strateško načrtovanih komunikacijskih intervencij so vključene interpretacijske metode kot tudi široka mreža podpornikov, ki zajema tako lokalne skupnosti, kakor nevladne organizacije in vplivne posameznike. Med temi podporniki zlasti pomembno vlogo igrajo frizerski saloni in gasilske zveze, med posamezniki pa predvsem pacienti, ki jim je bil v Programu Svit odkrit rak v zelo zgodnji fazi in so pripravljeni javno spregovoriti o svoji izkušnji.

## **PREGLED REZULTATOV PILOTNE FAZE PROGRAMA SVIT ZA LETO 2008**

V drugi polovici leta 2008 je bila opravljena pilotna faza Programa Svit z namenom, da se preskusi sistem presejanja, odzivnost vabljenе populacije, delež pozitivnih imunokemičnih testov na prikrito krvavitev v blatu, delež opravljenih kolonoskopij pri osebah s pozitivnim testom na prikrito krvavitev v blatu in delež odkritih predrakavih sprememb ter RDČD na kolonoskopiji. V pilotno raziskavo je bilo povabljenih 9.091 oseb iz celjske, kranjske in ljubljanske regije, starih med 64 in 68 let (11). V program se je odzvalo 41,9 % vabljenih. Med analiziranimi vzorci blata je bil test pozitiven pri 271 (7,5 %) osebah. Pri 135 osebah, od 193 oseb z opravljeno kolonoskopijo, je bilo odvzeto tkivo za histopatološko preiskavo. Pri 60 osebah (31,1 %) je bil odkrit vsaj en napreduvali adenom, ki je pomenil hudo grožnjo za nastanek RDČD. Invazivni RDČD je bil odkrit pri 15 osebah (7,6 %), od teh je imelo 10 (73,3 %) bolnikov klinični stadij RDČD I in II. Rezultati pilotne faze so pokazali, da je z organiziranim presejanjem prebivalstva mogoče odkriti bolnike z RDČD v zgodnjem stadiju (11).

## **PREGLED REZULTATOV PROGRAMA SVIT ZA LETO 2009**

V aprilu 2009 se je začel program presejanja na državni ravni, ko je bilo vabilo v program vročeno 170.217 osebam. Izpolnjene izjave o sodelovanju je vrnilo 36,03 % oseb. Komplet za odvzem dveh vzorcev blata je bil poslan 52.933 osebam in 43.510 (82,20 %) jih je komplet vzorcev blata, primernih za analizo, vrnilo. Med analiziranimi vzorci je bilo 5,61 % oseb s pozitivnim in 94,39 % oseb z negativnim testom na prikrito krvavitev v

blatu. V letu 2009 je 1.616 oseb s pozitivnim testom na prikrito krvavitev v blatu opravilo kolonoskopijo in pri 1.042 je bilo odvzeto tkivo za histopatološki pregled. Pri 152 (9,4 %) osebah je bila odkrita ne-neoplastična najdba, pri 234 (14,5 %) osebah začetni adenom, pri 538 (33,3 %) osebah napredovali adenom in karcinom pri 118 (7,3 %) osebah (tabela 2). Delež najdb po spolu in starosti prikazujeta tabeli 3 in 4.

*Tabela 2. Delež najdb med kolonoskopiranimi osebami v letu 2009*

<i>Najdba</i>	<i>Število</i>	<i>Delež med vsemi kolonoskopiranimi osebami (n = 1616)</i>	<i>Delež med osebami z odvzemom tkiva (n = 1042)</i>
Brez histologije	574	35,5 %	
Ne-neoplastično	152	9,4 %	14,6 %
Začetni adenom	234	14,5 %	22,5 %
Napredovali adenom	538	33,3 %	51,6 %
Karcinom	118	7,3 %	11,3 %

*Tabela 3. Delež najdb glede na spol*

<i>Najdba</i>	<i>Moški (n = 885)</i>	<i>Ženske (n = 731)</i>
Brez histologije	27,7 %	45,0 %
Ne-neoplastično	8,4 %	10,7 %
Začetni adenom	17,2 %	11,2 %
Napredovali adenom	38,4 %	27,1 %
Karcinom	8,4 %	6,0 %

*Tabela 4: Delež najdb glede na starost*

<i>Najdba</i>	<i>&lt; 60 let (n = 463)</i>	<i>≥ 60 let (n = 1153)</i>
Brez histologije	44,7 %	31,8 %
Ne-neoplastično	10,4 %	9,0 %
Začetni adenom	12,5 %	15,3 %
Napredovali adenom	27,4 %	35,7 %
Karcinom	5,0 %	8,2 %

Natančni stadij bolezni je znan za 42 oseb (35,6 %), ki so bile operirane in katerih resektati so bili pregledani na Oddelku za patologijo Onkološkega inštituta Ljubljana (tabela 5).

Tabela 5. Stadij bolezni pri 42 operiranih bolnikih s karcinomom

Stadij	Število	%
I	21	50,0 %
II	9	21,4 %
III	11	26,2 %
IV	1	2,4 %

## PREGLED REZULTATOV PROGRAMA SVIT ZA LETO 2010

V letu 2010 je bilo vabilo v program vročeno 308.341 osebam, izjavo za sodelovanje je vrnilo 175.718 (56,99) % udeležencev. Komplet za odvzem dveh vzorcev blata je bil poslan 154.631 osebam, za analizo primernih je bilo 139.287 (90,08 %) vzorcev blata. Pozitivnih izvidov je bilo 8.728 (6,27 %), negativnih pa 130.559 (93,73 %). V letu 2010 je bilo izvedenih 7.485 kolonoskopij, opravljenih 4.548 histopatoloških analiz tkiva, odvzetega med kolonoskopijami. Podrobnejša analiza odvzetih vzorcev do časa pisanja tega članka še ni bila izvedena zaradi trajanja vnašanja podatkov v informacijski sistem.

## ZAKLJUČEK

Pilotna faza Programa Svit v letu 2008 in prvi dveletni cikel, ki se je zaključil marca 2011, sta potrdila, da je algoritem programa v praksi izvedljiv. Kakovost dela vseh izvajalcev postopkov algoritma je dobra, rezultati pa so primerljivi z rezultati presejalnih programov RDČD v drugih državah.

Odzivnost v Programu Svit, delež presejanih in delež odkritih RDČD v stadiju I in II so pomembni pokazatelj uspešnosti programa. Da bi dosegli zastavljene cilje in uspešnost programa, bi se moralo vanj vključiti 70,00 % povabljenih. Konec leta 2009 je odzivnost znašala le 36,03 %, medtem ko je bila konec leta 2010 že 56,99 %. Večja odzivnost v programu je posledica komunikacijskih dejavnosti, ki se bodo nadaljevale tudi vnaprej. Delež odkritih patoloških najdb, v pilotnem delu 2008 in v prvem letu izvajanja presejalnega programa v letu 2009, je bil pri moških večji kot pri ženskah. Pričakovano se tudi delež odkritih patoloških najdb s starostjo veča. Najbolj ogrožena populacija za pojav RDČD so tako starejši moški.

Zagotavljanje zahtevane kakovosti pri izvajanju vseh postopkov programa presejanja za RDČD bo doprineslo k izboljšanju kakovosti ponujenih storitev tudi simptomatskim bolnikom zunaj programa presejanja za RDČD.

## LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2010.
2. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991–2005 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2009.
3. Proposal for a Council recommendation on cancer screening. Commission of the European Communities. 2003/0093(CNS). Pridobljeno 20.8.2011 s spletne strani: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ.do?uri=COM:2003:0230:FIN:EN:PDF>
4. Segnan N, Patnick J, von Karsa L, editors. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. 1st ed. Luxembourg; European Commission, Publications office of the European Union, 2010.
5. SVIT – državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki. Zbornik prve javne predstavitve politični in strokovni javnosti, medijem in nevladnim organizacijam. Ljubljana, 6. September 2007.
6. Štern B, Tepeš B, Stefanovič M, Novak-Mlakar D, Maučec Zakotnik J, et al. Program Svit: slovenski program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesju in danki: priročnik za družinske zdravnike. Ljubljana; Zdravstveni dom, Enota preventivne CINDI, 2008.
7. Ajzen I, Albarracin D, Hornik R. Prediction and change of health behavior: Applying the reasoned action approach. New York: Psychology Press, 2007.
8. Maučec Zakotnik J, Keršič Svetel M, Štern B, Novak Mlakar D. Začenja se izvajanje Programa Svit – državnega programa presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki. *Isis* 2008; 17 (6): 10–3.
9. Novak Mlakar D, Maučec Zakotnik J. Presejanje za raka debelega črevesa in danke pri asimptomatski populaciji v starosti 50 do 69 let. *Radiol Oncol* 2006; 40 (Suppl 1): 95–105.
10. Maučec Zakotnik J, Stefanovič M, Tepeš B, Novak Mlakar D. Diskusija o težavah in dilemah pri izvajanju Programa Svit: Izobraževanje kolonoskopistov, vključenih v program Svit. Ljubljana, 15. 4. 2010. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja RS, 2010.
11. Tepeš B, Stefanovič M, Bračko M, Frković-Grazio S, Maučec-Zakotnik J, et al. Rezultati pilotne faze presejalnega programa Svit. Slovenian colorectal cancer screening programme SVIT – results of pilot phase. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 403–11.

# KOLONOSKOPIJA KOT DIAGNOSTIČNO ORODJE V PRESEJANJU ZA RAKA DEBELEGA ČREVESA IN DANKE

*Milan Stefanovič*

## UVOD

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) je v Sloveniji eden najpogostejših malignih tumorjev. V letu 2007 je za RDČD zbolelo 1.392 ljudi (780 moških in 612 žensk), umrlo pa 775 (55,7 %) ljudi (432 moških in 343 žensk). Zbolevnost in umrljivost za RDČD se v Sloveniji večata (1, 2). Pri 2/3 bolnikov nastane RDČD sporadično, 1/3 bolnikov zbolijo, ker so z RDČD bolj ogroženi.

Večina RDČD ima značilno dobro definirano (polipoidno in nepolipoidno) spremembo. Če jo ugotovimo v dovolj zgodnjem obdobju razvoja, ima bolnik ugodno prognozo. Simptomi raka na debelem črevesu in danki se pogosto pojavijo takrat, ko je bolezen že tako napredovala, da je zdravljenje zahtevno in preživetje slabo. Glede na pogostost in breme te bolezni je upravičeno zgodnje odkrivanje s presejanjem splošnega prebivalstva. Veliko evropskih držav se je že odločilo za eno od oblik presejanja zdravih s povprečno ogroženostjo z RDČD. V Sloveniji imamo od leta 2008 organiziran državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki. Odločili smo se za presejanje s pomočjo imunskega testa na prikrito krvavitev iz prebavil vseh oseb obeh spolov v starosti od 50 do 69 let. Pri vseh s pozitivnim izvidom naj bi opravili kolonoskopijo. Kolonoskopija ima osrednjo vlogo v vsakem presejalnem programu za RDČD, njena učinkovitost pa je tesno povezana in odvisna od kakovosti postopka in prijaznosti do bolnika.

## RAZPRAVLJANJE

Kolonoskopija se danes na široko uporablja v diagnostiki in zdravljenju bolezni debelega črevesa in je zlati diagnostični standard. Na splošno je varna, natančna, učinkovita in večina bolnikov jo dobro prenaša. Njena prednost pred drugimi diagnostičnimi metodami je tudi, da med pregledom omogoča terapijo oz. polipektomijo. To postavlja kolonoskopijo v središče vsakega presejalnega programa. Da bi ohranili njen položaj, je treba nenehno skrbeti za njeno kakovost in za dvig kolonoskopskih standardov.

V nasprotju z nekaterimi drugimi presejalnimi programi lahko presejanje za RDČD preiskovanemu povzroči neposredno škodo: možni so zapleti, kot so

krvavitvev, perforacija, zaplet zaradi sedacije, pa tudi neustrezna napotitev na kirurški poseg.

Še posebej pomembno je, da se presejanje za RDČD pazljivo spremlja v organiziranem programu: treba je zbirati podatke o ustreznosti presejanja in obenem nadzorovati varnost, kakovost in učinkovitost presejalne kolonoskopije.

Nadzor kakovosti je načrtovan tako, da zajema strukturni nadzor v endoskopski enoti, nadzor endoskopske opreme in endoskopskega osebja, nadzor postopka ali endoskopskega posega ter rezultatov endoskopskega delovanja, ki se kažejo v spremembi zdravstvenega stanja posameznika in populacije kot celote (3, 4).

Določenih je več kot dvajset (21) kazalnikov kakovosti, ki se nanašajo na splošno gastrointestinalno endoskopijo, in za kolonoskopijo še dodatnih štirinajst (5, 6). Vsi so seveda pomembni in jih je treba nadzorovati. Za rutinsko uporabo, obenem pa tudi za analizo v vsaki endoskopski enoti, pa je dovolj, da se zbirajo le bistveni, vendar prospektivno, analizirati pa jih je treba sproti in takoj ukrepati, če se ugotovijo odstopanja od sprejetih standardov. Kazalniki kakovosti, ki jih je mogoče preprosto nadzirati v praktično vsaki endoskopski enoti in se nanašajo na kolonoskopijo, so:

- ustreznost preglednosti po pripravi črevesa, za kar je merilo možnost ugotovitve polipov, velikih  $\leq 5$  mm;
- stopnja opravljenih totalnih kolonoskopij (do slepega konca debelega črevesa), kar mora biti ustrezno fotodokumentirano z značilnimi označevalci za slepo črevo (ustje slepiča in/ali v. Bauhini) mora dosežati  $\geq 95$  %;
- prva presejalna kolonoskopija mora – v odvisnosti od preiskovančevega spola in starosti – odkriti  $\geq 25$  % adenomov pri moških in  $\geq 15$  % pri ženskah, kolonoskopije, opravljene po pozitivnem testu na prikrito krvavitvev iz prebavil, pa  $\geq 35$  %;
- povprečni čas pregleda (brez časa, porabljenega za polipektomijo in/ali biopsijo) mora biti  $\geq 8$  minut;
- število neželenih dogodkov in zapletov med kolonoskopijo (zgodnji zapleti) in po njej ter po odpustu v domačo oskrbo (pozni zapleti) mora biti čim manjše. Gre za stopnjo hospitalizacije, krvavitvev, ki zahtevajo transfuzijo, krvavitvev, ki zahtevajo nenačrtovano kolonoskopijo, za perforacije in potrebne urgentne kirurške posege;
- dokumentacija mora biti vodena po zahtevah enotnega in standardiziranega elektronskega kolonoskopskega izvida.

V državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki, imenovani SVIT, je vključenih



23 endoskopskih centrov oz. enot, kjer za SVIT dela kolonoskopije 59 usposobljenih in izkušenih endoskopistov. Vsi podatki, bistveni za nadzor kakovosti, se zbirajo v centralnem informacijskem sistemu, kjer nadzorujejo natančno določene kazalnike kakovosti. Vse enote in vsi vključeni endoskopisti so podvrženi nadzoru vsaj enkrat na dve leti, ob ugotovljenih odstopanjih kakih kazalnikov od zastavljene ravni pa tudi pogosteje.

### **Ustreznost preglednosti po pripravi črevesa na kolonoskopijo**

Prvi pogoj za kakovostno kolonoskopijo je ustrezna priprava debelega črevesa. Preglednost mora biti dobra in je pomemben dejavnik pri odločitvi za morebitno napotitev na kontrolno kolonoskopijo. Zaužitje izoosmotskega pripravka, izdelanega na osnovi PEG (polietilenglikol), kot sta *Endofalk* in predvsem novejši *Movi-Prep*, sestavljenega iz mešanice PEG, askorbinske kisline in elektrolitov, naj bi bili danes standard za pripravo. Uporabljeni način priprave mora biti dokumentiran z oceno *dobro* ali *slab*; merilo za oceno je velikost polipa, ki ga je še mogoče videti: < 5 mm je *dobro*, > 5 mm pa nezadostno (7).

Trenutno veljavna priporočila, kolikšen naj bo časovni interval za spremljanje bolnikov po kolonoskopiji, izhajajo z optimalne črevesne priprave. Če je preglednost slabša, je treba kontrolni pregled opraviti prej, kdaj konkretno, pa je prepuščeno endoskopistu (8).

V eni od novejših raziskav, ki je bila opravljena v Univerzitetnem medicinskem centru Columbia v New Yorku, so ocenili kakovost in ustreznost črevesne priprave pri 12.787 bolnikih, kolonoskopiranih v dveh letih. Ugotovljeno je bilo, da je bila preglednost, ocenjena kot slaba, pri 24 % bolnikov oz. pri 3.000 osebah. Ponovno kolonoskopijo so pri 17 % od njih opravili v roku treh let in pri njej (tokrat po ustrezni pripravi) ugotovili 198 prekanceroznih polipov, kar pomeni 42-odstotno stopnjo spregledanosti. Pri kolonoskopijah, ki so bile ponovljene po manj kot 1 letu, je bila stopnja spregledanosti za adenome 35-odstotna, za napredovale pa 36-odstotna. Iz teh ugotovitev izhaja, da je zanesljivost kolonoskopskega izvida odvisna od tehnike, vključno s pripravo črevesa (9).

V programu SVIT redno spremljamo tudi čistost črevesa pred kolonoskopijo kot enega od pomembnih kazalnikov kakovosti programa. Pri analizi 7.485 kolonoskopij v letu 2010 smo ugotovili odlično čistost ob pripravi bolnikov z *Moviprepom* v 81,55 % primerov, dobro čistost (možnost ugotovitve polipa, manjšega od 5 mm) pri 14,52 % bolnikov, slabo čistost, ko je bila potrebna ponovitev kolonoskopije, pa le pri 0,53 % bolnikov.

## **Stopnja kolonoskopij, opravljenih do cekuma – totalne kolonoskopije**

Kompletnost preiskave je osnova za uspeh vsakega presejalnega programa. Po standardu, ki ga je postavil programski svet SVIT, naj bi odstotni delež kolonoskopij, pri katerih naj bi bilo pregledano celotno debelo črevo in naj bi bilo to tudi dokumentirano s fotografijo (za slepo črevo značilno ustje apendiksa ali končnega dela tankega črevesa), naj bi znašal vsaj 95 %, medtem ko je standard v evropskih smernicah  $\geq 90$  %, 95- in večodstotni delež pa je le zaželen oz. priporočen (3, 4). Kadar je kolonoskopija opravljena le delno, pomeni predvsem strošek za zdravstveno blagajno, še slabše pa je, da je podvojena tudi neprijetnost za bolnika; znova je treba poskusiti napraviti totalno kolonoskopijo ali pa alternativno radiološko diagnostiko. Hitra in zanesljivo opravljena totalna kolonoskopija je lahko tudi približen kazalnik večšine kolonoskopista (10). V presejalnem programu je pričakovati, da bodo zaporne lezije težava, na katero bodo enakomerno naleteli vsi kolonoskopisti, zato naj bi spremljali samo celotno neprilagojeno (namen pregledati celotno debelo črevo) število preiskav. Evropska priporočila sicer predlagajo prilagoditev glede na zaporne lezije, pri katerih je potreben kirurški poseg (4). Neprilagajanje tudi za karcinome s slabo očiščenostjo prav tako omogoča ugotavljanje endoskopskih ent, ki ne dosejajo optimalne očiščenosti svojih preiskovancev.

V programu SVIT po tem kazalniku kakovosti dosegamo postavljeni standard: v letu 2010 je bil pri 7.485 opravljenih preiskavah delež totalnih kolonoskopij v povprečju 97,8-odstoten.

## **Ugotavljanje adenomov pri prvi presejalni kolonoskopiji**

Ugotavljanje adenomov in zgodnjih karcinomov je osnova vsakega programa za presejanje RDČD. Do zdaj je več raziskav pokazalo, da odstranitev adenomov debelega črevesa zmanjša grožnjo raka (11, 12). Če imamo presejanje zasnovano tako kot v Sloveniji – na osnovi primarnega testiranja s pomočjo imunskega testa na prikrito krvavitev iz prebavil –, je pričakovati, da bomo pri kolonoskopiji, ki jo opravimo pri bolnikih s pozitivnim izvidom, ugotovili več adenomov in karcinomov. Pri kolonoskopijah, ki sledijo testu s pozitivnim izvidom testa na prikrito krvavitev iz prebavil na osnovi gvajaka, je verjetnost adenoma 35-odstotna, verjetnost karcinoma pa 11-odstotna (13). To je več kot pri presejalnih, *ad hoc* opravljenih kolonoskopijah, kjer je tveganje za adenome med 15 in 25 % (14, 15). Za imunske teste za zdaj ni ustreznih podatkov iz raziskav, vendar zaradi večje specifičnosti in senzitivnosti testa lahko sklepamo, da je odstotni delež ugotovljenih neoplazem vsekakor še večji, kar kažejo tudi naši preliminarni rezultati.

Na žalost tudi kolonoskopija ni vedno zanesljiva in ne zagotavlja 100-odstotne zaščite oz. ugotovitve neoplastičnih sprememb na debelem črevesu. Nekateri endoskopisti zgrešijo več sprememb kot drugi. Opazne razlike v stopnji ugotovitve so pokazale številne raziskave. Ena, opravljena v tandemu, je pokazala, da je bilo spregledanih do 6 % napredovalih neoplazem (> 1 cm) in tudi do 27 % adenomov, manjših od 5 mm (16). Metaanaliza kolonoskopij, ki so jih v ZDA opravili splošni zdravniki, je pokazala razliko pri stopnji ugotavljanja adenomov (ADR – *adenoma detection rate*), in to v razponu od 8,8 % pa vse do več kot 50 % (15). V nedavno objavljene poljski raziskavi so ugotovili, da ljudi pomembno bolj ogroža intervalni karcinom, če so bili v programu presejalnih kolonoskopij, kjer je stopnja ugotovitve adenomov manjša od 20 % (18). Še posebej zbujejo skrb novejša poročila o zelo slabi zaščiti pred nastankom intervalnega karcinoma v desnem hemikolonu (19, 20).

ADR je za zdaj edini kazalnik kakovosti, ki je povezan s pojavom intervalnega karcinoma. ADR je število vseh ugotovljenih adenomov ( $\geq 1$ ) na število vseh opravljenih kolonoskopij. Prednost ADR je, da ga lahko preprosto izračunavamo in spremljamo. V praksi je ADR dobro preizkušen, opisan, tudi lahko razumljiv, ima pa tudi slabosti. Ni mogoče razlikovati med najdbo enega in najdbo več adenomov pri posamezni kolonoskopiji, kar pomeni, da dva kolonoskopista s podobnim ADR lahko najdeta zelo različno število adenomov. ADR lahko da zavajajoči občutek »varnosti«: ko endoskopist najde en adenom, njegova pozornost popusti in učinkovitost se zmanjša. To pa ne vpliva na ADR, ki še vedno lahko zadostuje za doseganje ustrezne ravni »kakovosti«. Zato zdaj poskušajo vpeljati nov kazalnik kakovosti; tako imenovani *ADR pod krivuljo*, kjer se upošteva tudi število ugotovljenih adenomov v eni kolonoskopiji (21).

Minimalni standard in postavljeni prag za stopnjo ugotavljanja adenomov je odvisen od vsakega državnega presejalnega programa posebej. Pomembna je starost zajetih preiskovancev, ob upoštevanju tudi vrste izbranega primarnega hematesta, oz. njegove specifičnosti in senzitivnosti. Dodaten vpliv na ADR ima tudi spol preiskovancev in število predhodno *ad hoc* opravljenih kolonoskopij. V pilotni fazi programa SVIT iz leta 2008, v kateri so bili zajeti preiskovanci, stari od 65 do 69 let, je bil ADR 57,9 (moški 70,6 in ženske 48,8), kar naj bi bila za to starostno skupino orientacijska vrednost za kazalnik kakovosti rednega programa (22).

Tako smo v rednem programu SVIT pri opravljenih kolonoskopijah ugotovili presenetljivo velik razpon na splošno velikega števila ugotovljenih nepolipoidnih in polipoidnih sprememb. Tudi ADR, vsaj pri tistem delu, ki je bil analiziran za leta 2009, kaže razliko med endoskopisti. Tako smo pri delni analizi histoloških izvidov 1.592 opravljenih kolonoskopij, ki jih je v letu 2009 opravilo 15 endoskopistov, ugotovili razliko v ADR med kolonoskopisti.

Vrednost ADR je bila med 70 in 23 % (47,5 %). Pri 118 (7,3 %) kolonoskopiranih preiskovancih je bil po poprejšnjem pozitivnem izvidu I-FOBT (*Immunological fecal occult blood testing*) ugotovljen karcinom. Pri analizi, za zdaj še brez histološke opredelitve, je bilo v letu 2010 pri 6.781 opravljenih kolonoskopijah, ki so bile zajete v analizo (18 centrov), v 64,5 % primerih ugotovljen 1 polip ali več polipov (moški 78,9 % in ženske 53,6 %). V prid temu, da samo odstotek kolonoskopij z ugotovljenimi polipi ni zadosten kazalnik kakovosti, govori razlika med številom ugotovljenih polipoidnih in nepolipoidnih sprememb na kolonoskopijo ( $\geq 1$ ) med endoskopskimi centri in endoskopisti v letu 2010, ki je bilo med 1,0 in 4,7 (2,2).

### **Povprečni čas pregledovanja**

Čas umikanja z instrumentom je zelo povezan z ADR. Večja bo občutljivost za ugotavljanje adenomov pri natančnejšem pregledu sluznice, proksimalno od gub in v zavojih in po boljšem očiščenju ostankov sluzi in tekočine iz črevesa. Obstajajo z raziskavami podkrepljeni dokazi, da podaljšanje pregleda pri umikanju instrumenta zveča število najdenih adenomov ( $\geq 6$  minut za normalni izvid, brez upoštevanja časa za terapijski poseg, kot je npr. polipektomija). Tako je Barclay s sodelavci študijsko ugotovil trikratno razliko (9,4–32,7 %) v ADR glede na porabljeni čas pri umikanju instrumenta (v razponu od 3,1 do 16, 8 min). Kolonoskopisti z daljšim časom umika ( $> 6$  min) so imeli večji ADR (28,3 v primerjavi z 11,8 %). Tudi pri napredovalih neoplazmah je bila ta razlika pomembna (6,4 v primerjavi z 2,4 %) (23). Pri preiskovalcih, ki odkrijejo pričakovano število AP glede na prevalenco, je očitno, da imajo zadovoljivo tehniko pregledovanja in da je zanje ukrep, kot je merjenje časa izvleke instrumenta, manjšega pomena. Upoštevati je treba, da novejši elektronski instrumenti z večjo ločljivostjo (HDTV in NBI) in večjim vidnim poljem ( $170^\circ$ ) omogočajo hitrejši pregled. SVIT je postavil 8 min kot minimalni čas umikanja in pregledovanja, brez upoštevanja porabljenega časa za kakršen koli dodatni poseg.

### **Zapisovanje zgodnjih in poznih zapletov zaradi kolonoskopije**

Presejanje za RDČD lahko pomeni realno tveganje za povzročitev neposredne škode v programu udeleženi osebam, zato ker ima kolonoskopija s polipektomijo precejšnjo verjetnost zapletov, ki so za prizadetega lahko tudi potencialno smrtna grožnja. Zaradi poenotenja in lažje primerjave med različnimi endoskopskimi centri in državami naj bi pri opredelitvi zapletov uporabljali najnovejšo različico minimalne standardizirane terminologije (MST *version* 3.0) (24). Ker gre za pomembne podatke in pomemben kazalnik kakovosti programa, je zelo pomembno, da poročamo o vseh neželenih zapletih zaradi kolonoskopije in jih zapisujemo. To so nenačrtovani sprejemi

v bolnišnico, podaljšanje hospitalizacije, nenačrtovani nadaljnji posegi, urgentni posegi ali smrt.

Zajetje in registriranje poznih zapletov, znotraj 30 dni po odpustu iz endoskopske enote, je težavno. Pragmatični pristop je odločitev za registriranje in zajem vseh pomembnejših zapletov v prvih 14 dneh po kolonoskopiji. Jedro podatkov, zbranih centralno, naj bi vsebovalo vse nenačrtovane napotitve na hospitalizacijo po kolonoskopiji, vzrok napotitve, trajanje hospitalizacije, zdravniške/kirurške ukrepe in izid zdravljenja.

V eni redkih, če ne edini prospektivni raziskavi münchenskih avtorjev, kjer je bilo v dveletnem obdobju opravljenih 2.257 terapevtskih kolonoskopij, pri katerih so opravili 3.976 polipektomij, je bil delež perforacij 1,1-odstoten (25). V retrospektivni raziskavi v ZDA, ki je zajela 6-letno obdobje in 43.609 kolonoskopij, je bil delež perforacij 0,03-odstoten, enak tako za diagnostične kot za terapevtske kolonoskopije (26). V raziskavi iz Minnesote so imeli 7 perforacij na 10.000 kolonoskopij (27). V raziskavi NORCCAP pri diagnostičnih kolonoskopijah ni bilo perforacij, bila pa je ena perforacija na 336 polipektomij (28). Večina perforacij sledi terapevtskemu posegu in nekatere polipektomije pomenijo večje tveganje kot druge. Predvsem pri večjih, širokobaznih spremembah ali pri spremembah, ki se nahajajo v desni polovici debelega črevesa, je tveganje za perforacijo večje. V primeru takoj spoznane mikroperforacije, ki jo lahko rešimo z namestitvijo sponk in dajanjem sistemskih antibiotikov, ni nevarnosti za večjo škodo za bolnikovo zdravje (29). Zato naj bi bile v register zapletov zajete samo perforacije, ki so zahtevale kirurško posredovanje. ESGE (Evropsko združenje za gastrointestinalno endoskopijo) je predlagalo kakovostni prag za tovrstni zaplet: < 1 na 1000 presejalnih kolonoskopij.

Krvavitev, ki nastane takoj po polipektomiji, še v času kolonoskopije, navadno nima večjega pomena, kajti ob današnji tehniki in izurjenosti endoskopistov večina takih krvavitev ni problematična. Po drugi strani moramo nadaljnje ukrepanje zaradi krvavitve, kot je nenačrtovani sprejem v bolnišnico, zapisati kot neželeni zaplet. Za postpolipektomijsko krvavitev v dveh tednih po opravljenem posegu se šteje očitna izguba krvi, če je potrebna transfuzija in nadaljnje endoskopsko ali kirurško zdravljenje (30, 31). To izključuje manjše krvavitve, ki nastanejo pri večini bolnikov, katerim so bile odstranjene večje spremembe. Statistični podatki glede krvavitev so zaradi neenotne definicije zelo težko primerljivi. ESGE je postavilo za kakovostni prag manj kot 1 na 1.000 takojšnjih ali poznih krvavitev, ki zahteva kirurški poseg. V vseh primerih naj bi pred kirurškim posegom hemostazo poskusili doseči po endoskopski poti. Zapleti so nedvomno povezani z izkušnjami. Tveganje za zaplet po polipektomiji je 3-krat večje pri manj izkušenem endoskopistu (32). V programu SVIT smo v obdobju od 1. 1. 2010 do 28. 2. 2011

opravili 9.082 kolonoskopij in pri tem imeli 5 perforacij (0,055 %), za katere je bilo potrebno kirurško zdravljenje.

### **Ustreznost dokumentacije po enotnem in standardiziranem elektronskem kolonoskopskem izvidu**

Sprotna in obdobjna obdelava podatkov za potrebe državnega programa za presejanja raka debelega črevesa in danke je zelo pomembna in tudi pogoj za uspeh programa. Samo centralizirani pristop omogoča ustrezno vrednotenje rezultatov presejanja, skupaj z jasno določenimi standardi za kakovost, kar pa je skoraj nemogoče napraviti brez računalniške podpore! Na osnovi teh podatkov pridobivamo epidemiološke podatke in nadzorujemo dejavnost v posameznih delih programa. To seveda ne izključuje tudi lastnega nadzora vsake endoskopske enote po doseganju kakovosti po posameznih kazalnikih kakovosti (3, 33, 34).

Centralno zbiranje podatkov bo omogočilo lažjo primerjavo slovenske gastroenterologije s stroko drugih držav in našega s tujimi presejalnimi programi. S tem izpolnjujemo tudi evropske zahteve za nastanek mreže za zbiranje podatkov s področja GIE za ustrezno podatkovno bazo, ki bi omogočala analizo rezultatov zdravljenja, nadzorovanje kakovosti, analizo endoskopske prakse in njeno primernost, preskušanje in vrednotenje terminologije ter epidemiološke raziskave v evropskem prostoru. SVIT je za te namene naredil svoj računalniški sistem (*software*) z uporabo enotne standardizirane terminologije. Uporabljajo ga vsi v presejanju udeleženi endoskopski centri. Podatki se zbirajo in analizirajo centralno.

### **ZAKLJUČEK**

Kolonoskopija je po definiciji invazivna in je zato bolj ali manj povezana z grožnjo zapletov. Cilj vseh, ki so udeleženi v presejalnem programu, ne nazadnje predvsem preiskovancev, je doseči največjo korist in obenem čim bolj zmanjšati spremljajoče zaplete. Izurjeni endoskopisti, ki delajo z usposobljenim osebjem in uporabljajo ustrezno opremo v za te namene urejeni endoskopski enoti, naj bi zagotavljali varnost in učinkovitost endoskopije in bolniki jo bodo zadovoljivo prenašali.

Samo tako lahko optimalno zmanjšamo umrljivost in tudi preprečimo nastanek karcinoma debelega črevesa. Sprotno nadzorovanje in izboljšanje kakovosti morata biti obvezni del vsakega presejalnega programa za raka na debelem črevesu in danki.

## LITERATURA

1. Primic-Žakelj M, Bračko M, Hočevar M, Krajc M, Pompe-Kirn V, Strojhan P, et al., editors. Rak v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2010.
2. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991–2005 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2009.
3. Stefanovič M. Vloga in zagotavljanje kakovosti kolonoskopije v državnem programu pre-sejanja in zgodnjega odkrivanja raka na debelem črevesu in danki. Gastroenterolog 2007; 11: 22–31.
4. Segnan N, Patrick J, von Karsa L, editors. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. 1st ed. Luxembourg: Publication office of the European Union, 2010.
5. Faigel DO, Pike IM, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE, et al. Quality indicators for gastrointestinal endoscopic procedures: An introduction. Am J Gastroenterol 2006; 101: 866–72.
6. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE, et al. Quality Indicators for colonoscopy. Am. J. Gastroenterol 2006; 101: 873–85.
7. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: Prepared by a Task force from the American society of colon and rectal surgeons (ASCRS), the American society for gastrointestinal endoscopy (ASGE), and the Society of American gastro-intestinal and endoscopic surgeons (SAGES). Gastrointest Endosc 2006; 63: 894–908.
8. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers J, Burnand B, Vader J. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European panel of appropriateness of gastro-intestinal endoscopy European multicenter study. Gastrointest Endosc 2005; 61: 378–84.
9. Lebwahl B, Kastrinos F, Glick M, Rosenbaum A, Wang T, Neugut A. The impact of sub-optimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy. Gastrointestinal Endoscopy 2011; 6: 1207–14.
10. Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: Recommendations of the U.S. multi-society task force on colorectal cancer. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1296–308.
11. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med. 1993; 329(27): 1977–81.
12. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: A multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2010; 375(9726): 1624–33.
13. UK colorectal cancer screening pilot group. Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom. BMJ 2004; 329 (7458): 133.
14. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G and Veterans affairs cooperative study group 380. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. N Engl J Med. 2000; 343: 162–8.
15. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orłowska J, et al. Colonoscopy in colorectal cancer screening for detection of advanced neoplasia. N Engl J Med 2006; 355: 1863–72.
16. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. Gastroenterology 1997; 112 (1): 24–8.
17. Wilkins T, LeClair B, Smolkin M, Davies K, Thomas A, Taylor ML, et al. Screening colonoscopies by primary care physicians: A meta-analysis. Ann Fam Med 2009; 7: 56–62.

18. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1795–803.
19. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009; 150: 1–8.
20. Rex DK. Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 33–6.
21. Wang HS, Modi R, Atia MA, Nguyen M, Ohning GV, Cohen H, et al. Adenomas under the curve (AUC): A new metric that incorporates and extends the adenoma detection rate (ADR). *Gastrointest Endosc* 2011; 73 (Suppl): AB148.
22. Stefanovič M, Bračko M, Frković-Grazio S, Maučec Zakotnik J, Novak-Mlakar D, et al. Slovenian colorectal cancer screening programme SVIT – results of pilot phase. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 403–11.
23. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2533–41.
24. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: Report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc* 2010; 71 (3): 446–54.
25. Heldwein W, Dollhopf M, Rösch T, Meining A, Schmidtsdorff G, Hasford J, et al. The Munich polypectomy study (MUPS): Prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy* 2005; 37: 1116–22.
26. Cobb WS, Heniford BT, Sigmon LB, Hasan R, Simms C, Kercher KW, et al. Colonoscopic perforations: incidence, management, and outcomes. *Am Surg* 2004; 70 (9): 750–7.
27. Arora G, Mannalithara A, Singh G, Gerson LB, Triadafilopoulos G. Risk of perforation from a colonoscopy in adults: A large population-based study. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 654–64.
28. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide T, Hoff G. The Norwegian colorectal cancer prevention (NORCCAP) screening study: Baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50–64 years. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 635–42.
29. Magdeburg R, Collet P, Post S, Kaehler G. Endoclippping of iatrogenic colonic perforation to avoid surgery. *Surg Endosc*. 2008; 22 (6): 1500–4.
30. Wong Kee Song LM, Baron TH. Endoscopic management of acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1881–7.
31. Strate LL, Ayanian JZ, Kotler G, Syngal S. Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1004–10.
32. Rabeneck L, Paszat L, Hilsden R, Saskin R, Leddin D, Grunfeld E, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology*. 2008; 135 (6): 1899–906.
33. Lieberman D, Nadel M, Smith RA, Atkin W, Duggirala SB, Fletcher R, et al. Standardized colonoscopy reporting and data system: report of the quality assurance task group of the national colorectal cancer roundtable. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 757–66.
34. Minimal standard terminology digestive endoscopy. Version 2.0 with modifications for NEED: International edition. ESGE and the members of the ESGE Committee on minimal standards. September 30, 2005.



# ETIČNI VIDIKI PRESEJALNIH PROGRAMOV

*Tone Žakelj, Jože Trontelj*

## UVOD

V anketah o vrednotah Slovenci večinsko in dosledno postavljamo na prvo mesto zdravje. Druge vrednote – izobrazba, socialna varnost, zaposlenost, družinsko zadovoljstvo idr. – se iz ankete v anketo in iz leta v leto nekoliko izmenjujejo na mestih za zdravjem. Ob tem nas večina svoje zdravje (v neki raziskavi več kot 56 % (1)) ocenjuje kot dobro ali celo zelo dobro. Če k tej večini prištejemo še tiste, ki menijo, da je njihovo zdravje zadovoljivo (okrog 32 %), se izkaže, da le dobrih 10 % Slovencev meni, da je njihovo zdravje slabo ali zelo slabo.

Povprečna ocena lastne kakovosti zdravja se na ravni prebivalstva ne sklada s stanjem, kot ga opisuje zdravstvena statistika. Po njej ima namreč kar več kot 8 % slovenskega prebivalstva priznan status invalida (okrog 170.000 invalidov) (2), za boleznimi srca in ožilja letno zbolijo povprečno 20.000 in umre okoli 9.000 Slovencev (to je kar 33 % moških in 10 % žensk) (3), med nami živi 75.000 ljudi, ki imajo raka ali pa so ga preboleli (na leto zbolijo okrog 12.000 Slovencev na novo za eno od rakavih bolezni, dobrih 5.000 pa jih za rakom umre) (4), 10–15 % odraslih Slovencev je alkoholikov (5), veliko pa je še drugih kroničnih in akutnih bolnikov. Prav verjetno nekateri optimistični posamezniki dejansko pripadajo eni, dvema ali celo trem izmed zdravstveno hudo obremenjenih skupin.

V precenjevanju kakovosti lastnega zdravja Slovenci nismo izjema. Zdravje je namreč zelo cenjeno in njegovo stanje na osebni ravni precenjeno tudi pri drugih narodih, menda zato, ker ankete zdravja ne merijo, ampak le povprašujejo po osebni oceni njegove kakovosti (6). Očitno neradi priznamo, da nismo dobrega zdravja, celo nasprotno, večinoma se prištevamo med zdrave (navkljub morebitnim očalom, zobni protezi, jutranjim in večernim odmerkom zdravil...). Zastavlja se torej vprašanje, kdaj se človeku zdravje toliko poslabša, da ga tudi sam ne oceni več z najboljšo ali vsaj z dobro oceno. Nedvomno se to zgodi takrat, ko zve za sum, da je (resneje) bolan, ali ko celo dobi potrjeno diagnozo bolezni, še posebej take, ki vsaj po laični oceni velja za hudo.

In tu nastopi medicina, ki ima danes na voljo presejalne teste za nekaj tisoč bolezni že v času pred rojstvom (7). Presejalni testi pa so – po definiciji – namenjeni iskanju s kako boleznijo bolj ogroženih ali že začetno bolnih med navidezno zdravimi ljudmi, to je med večino od nas. Ni več vprašanje, za katere bolezni je mogoče prebivalstvo – celotno, populacijske skupine ali

posameznike – presejati, ampak za katere bolezni in za katere skupine prebivalstva je presejanje strokovno smiselno in etično primerno ali dopustno. Ali drugače: v katerih primerih je pametno in dopustno nezaskrbljene zdrave ljudi spremeniti v zaskrbljene in bolne (8). Pri rakavih bolezni gotovo ne v primerih, ko je človeku usojeno umreti **z rakom**, ne pa **za rakom** (9). Vendar, kako to presoditi? Še več dilem se zastavlja pri predrojnem presejanju, ko se odloča o bitju, ki pri tem ne more sodelovati. Očitno sta za odgovore na ta vprašanja potrebni tehtna strokovna in etična presoja.

Ker v medicini že dolgo velja načelo, da je ukrepanje brez strokovne oz. znanstvene podlage pogosto tudi v nasprotju z etiko, mora biti vsako presejanje najprej strokovno neoporečno – brezhibno načrtovano, stalno nadzorovano, skrbno spremljano in dopolnjevano, skladno s razvojem stroke in znanosti. Temu ustrezno se iz leta v leto spreminjajo nekatere splošne, predvsem pa konkretne strokovne zahteve in priporočila (kot so jih opisali drugi avtorji prispevkov tega zbornika), za temeljno pa še vedno velja priporočilo WHO iz leta 1968 (10). Presejanje, ki velja za prvo v zgodovini medicine – leta 1917 so začeli med kandidati za vstop v vojsko ZDA iskati fante, ki bi »zaradi psihičnih ali psihiatričnih težav lahko ogrozili vojaško organizacijo« (11) – bi danes verjetno ne dobilo zelene luči.

Načeloma danes velja, da naj bi presejalni programi prispevali predvsem k blagostanju družbe, manj posameznika. Zato jih namenjajo bodisi vsemu prebivalstvu ali vsaj večjim, bolj ogroženim skupinam. Strokovno je presejalni program utemeljen,

- če je breme bolezni za družbo težko;
- če je presejalni test kar najboljši (ima dobro občutljivost, specifičnost in napovedno vrednost), je preprost, razmeroma poceni in varen; diagnostični test mora biti dovolj občutljiv in primerno specifičen;
- če je zgodnejše zdravljenje občutno uspešnejše od kasnejšega in je na voljo;
- če je celotni presejalni program podprt s centralnim informacijskim sistemom in tudi stroškovno uspešen (preusmeritev sredstev v kakšen drug program naj ne bi imela večjega javnozdravstvenega učinka); tudi zato je treba določiti, v katerih starostnih ali drugih populacijskih skupinah je uspešnost mogoče doseči;
- če je mogoče doseči velik odziv povabljenih v presejanje in dobro kakovost vseh postopkov na vseh stopnjah presejanja, od prvega testa do morebiti potrebnega zdravljenja (12–14).

Ker so gornji pogoji od države do države različni, navodila za presejanje ne morejo avtomatično in enako veljati za vse države (14). Gotovo pa ustanove javnega zdravstva ne bi smele zagovarjati presejanja, dokler to nima trdno

dokazane strokovne veljave, npr. za poporodno depresijo (15), aortno anevrizmo (16), zaenkrat tudi še ne za raka prostate, čeprav se prav o njem precej razpravlja (17).

Organizacija in izvedba vsakega presejalnega programa je seveda povezana tudi z vprašanji psihološke, pravne in sociološke narave. Tako kot vprašanja o strokovni strani morajo biti tudi ta predmet skrbne etične presoje.

Na vsako presejanje je v začetku treba gledati kot na raziskavo, v kateri se potrdi ali zavrne njegova vrednost. V tej – pilotni – fazi je potrebno mnenje komisije za ocenjevanje etičnosti raziskav. Komisija se mora prepričati, da so za projekt izpolnjena strokovna merila, da je zagotovljeno, da bo program (ne le v pilotni fazi) varen, pravično dostopen vsem, da bo v razumnem času zagotovljeno zdravljenje tistim, ki bodo spoznani za bolne, in da ni pričakovati, da bi se program moral bodisi zaradi pomanjkanja denarja ali pomanjkanja osebja končati v predvidljivi prihodnosti. Še posebej pa je komisija pozorna, ali vodstvo programa dovolj strokovno, objektivno, razumljivo in nepristransko obvešča povabljenе o pričakovanih prednostih in nevarnostih udeležbe v programu, da se vsakdo lahko res svobodno odloči za sodelovanje ali pa ga zavrne. Povabljeni v presejalni program se mora zavedati, da se zavestno spušča v negotovost (18). Vsakogar je treba dodobra poučiti o možnih napačnih rezultatih presejalnega testa, ga opozoriti, da je program pomembnejši za skupnost kot za njega samega in da sodelovanje lahko tudi zavrne – in to brez posledic za svojo zdravstveno oskrbo, če bi jo kdaj potreboval, ko bi zbolel za katero koli – tudi za iskano boleznijo (19).

Strokovnjaki, ki opravljajo nadzor nad presejalnimi programi, morajo biti dobro usposobljeni za pravilno interpretacijo rezultatov, da jih morda ne pripišejo uspešnosti programa, ko so posledica drugih dejavnikov. Ugotovljeno je, da je odziv na povabilo v presejalni program tem boljši, čim večje je v državi zaupanje v javne zdravstvene ustanove. Dober odziv je morda prej priznanje in zahvala državljanov za skrb države za njihovo osebno zdravje in – predvsem – za zdravje vsega prebivalstva kot pa samostojnega razmisleka o prednostih in slabostih udeležbe v programu (20). S stališča zagotavljanja javnega zdravja in uspešnosti presejalnih programov so take okoliščine seveda dobre in zaželene, so pa prej izjema kot pravilo, saj je posameznik svojo avtonomijo vse manj pripravljen prostovoljno in zavestno podrediti kolektivnim vrednotam, ki so danes pogosto nevarno zapostavljene. Tudi zato je še kako pomembno vzdrževati partnerski in zaupljivi odnos med zdravstvenimi delavci, ustanovami in pacienti.

Specifične etične (in pravne) dileme spremljajo nekatera posebna presejanja, npr. predrojstno, obrojstno, genetsko, presejanje nekaterih posebnih skupin prebivalstva in presejanje na lastno željo.

## PREDROJSTNO PRESEJANJE

Večina predrojstnega presejanja in diagnostike ni povezana z možnim zdravljenjem, ampak z vprašanjem, ali naj nosečnica plod donosi, in je zato strokovno in etično hudo problematična. Poskrbeti je treba za temeljito poučenost nosečnice in zagotoviti, da se kar najbolj svobodno odloči za testiranje ali proti njemu. V obeh primerih velja, da ne sme ostati sama: družba in stroka ji morata pomagati, če se odloči za prekinitve nosečnosti ali pa za rojstvo bolnega otroka. Seveda je tako presejanje etično še sprejemljivo, če gre za (monogensko) bolezen, ki je v populaciji pogosta (v njej je velik delež nosilcev gena), pomeni hudo obrojstno ali porojstno prizadetost otroka in/ali mu zelo skrajšuje življenje, na voljo mora biti tehnično veljavna presejalna metoda, povezava med genotipom in fenotipom mora biti predvidljiva in močna in – ne nazadnje – ob pozitivni predrojstni diagnozi mora biti na voljo pravno in strokovno utemeljena in sprejeta možnost prekinitve nosečnosti (7). Zato predrojstno presejanje v nekaterih državah Južne Amerike ni sprejemljivo (21).

Poučen je primer presejanja za talasemijo in mnenje grškega sveta za etiko o njem. Talasemija je bila v Grčiji (posebej pa na Cipru in tudi na Sardiniji) hud zdravstveni problem, ki je zahteval 15 % vse krvi, zbrane za transfuzijo, bolni otroci pa so (vseeno) umirali v povprečju pri starosti dveh let in pol. Ker sta za preprečitev talasemije le dve možnosti – preprečiti zanositev ali pa rojstvo bolnega otroka – so leta 1975 začeli aktivno presejati vse prebivalstvo v rodnem obdobju, da so odkrivali heterizigote, in plodove, da so odkrivali homozigote, t.j. bolnike. Slednje je bilo zahtevno, saj so za test morali plodu odvzeti vzorec krvi, kar ni bilo mogoče prej kot ob koncu drugega trimesečja. Seveda pa je tudi abortus v tej pozni dobi že huda fizična in psihična travma. Od leta 1996 za genetsko preiskavo zadošča amniocenteza, leta 2008 pa so postale možne že napovedi iz materine krvi. Število rojstev bolnih otrok je padlo za več kot 90 %, kar pomeni, da je bil program zelo uspešen, in to kljub ostremu nasprotovanju grške Cerkve. Sedanji bolniki so otroci nepoučenih staršev (predvsem imigrantov), le malo pa se jih rodi zaradi napake v diagnozi. Ob tem se je število nosečnosti zvečalo, saj starši ne živijo v strahu, da bodo dobili bolnega otroka. Grški svet za etiko se zaveda, da je program etično problematičen, saj ne zagotavlja zdravljenja niti ne zmanjša deleža heterozigotov v prebivalstvu (še vedno jih je 7,4 %), zaradi česar bo program trajen. Ker pa zmanjšuje tako trpljenje odraslih kot otrok in »preprečuje« bolezen, ki se pokaže takoj po rojstvu in zanjo ni zdravila, grški svet za etiko meni, da je etično upravičen. Potrebni pa sta temeljita poučenost staršev in njuna prostovoljna odločitev. Ne glede na to, ali se odločita za splav ali za rojstvo (bolnega) otroka, morata dobiti tudi psihološko pomoč. V nobenem primeru ju družba ne sme obsojati.

Grški svet hkrati meni, da predrojstna diagnostika genetskih bolezni, ki se pojavijo pozneje v življenju, etično ni dopustna (22).

Na splošno velja, da je iskanje potencialnih prenašalk kake bolezni, preden so noseče, osebno in družbeno manj obremenjujoče in bolj sprejemljivo kot presejanje v času nosečnosti, ko je sprejemanje odločitev mnogo težje (in je avtonomija omejena) (23).

Plodova (brezcelična) DNA in RNA iz nosečničine krvi se danes lahko uporablja ne le za neinvazivno predrojstno diagnostiko (NIPD) Downovega sindroma, talasemije in vrste drugih genetskih bolezni, ampak tudi manj pomembnih in celo nepomembnih pomanjkljivosti ploda. Na tem deluje tudi komercialna (večinoma neetična) internetna ponudba testov. NIPD se lahko nezapleteno opravi v zgodnji nosečnosti. Privolitev v testiranje je zato lažja in tudi odločitev za umetno prekinitve nosečnosti je manj obremenjujoča – in zato morda prehitra. Moralni status ploda se niža (24), večja pa se nevarnost zlorabe »upravičenega« predrojstnega presenja za izbiranje spola, drugih karakteristik prihodnjega otroka pa tudi za preverjanje očetovstva (25). Razkrivanje nebiološkega očetovstva je vse pogostejše namerni ali nenamerni »stranski izplen« genetskega testiranja (26) in zanimivo je, da je v večini teh primerov biološko očetovstvo pomembnejše od socialnega, ob tem da se predvsem slednje poudarja pri zavzemanju za nove oblike »družine«.

Čeprav velika večina finskih zdravnikov podpira predrojstno presejanje, jih kar petina meni, da je v njegovem ozadju etično oporečna evgenika (27).

Za zaščito novorojenčkovega zdravja je v Sloveniji (poleg iskanja Downovega sindroma) uveljavljeno, pravno urejeno obvezno in etično nesporno predporodno presejanje nosečnic za okužbo s hepatitisom B, toksoplazmozo in sifilisom. Če je rezultat presejanja pozitiven, sledi diagnostično testiranje in takojšnje ter dolgoročno zdravljenje (matere in otroka). Neonatologi razmišljajo še o uvedbi presejanja za okužbo s citomegalovirusom in virusom herpesa simpleksa (14).

Po Zakonu o zdravljenju neplodnosti in postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo je v Sloveniji dovoljena tudi predimplantacijska genetska preiskava zgodnjega zarodka, vendar le ob sumu, da prihodnjega otroka ogroža huda dedna bolezen, in če je preiskava potrebna za uspešnost zunajtelesne oploditve (28).

## **OBROJSTNO PRESEJANJE**

Po drugi svetovni vojni se je s prenosom vzorca krvi iz novorojenčkovega stopala na filtrski papir začelo presejanje novorojenčkov za presnovne bo-

lezni s kromatografijo, najprej za fenilketonurijo (v Sloveniji v šestdesetih letih prejšnjega stoletja), pozneje še za hipotireozo (29, 30).

V Sloveniji in Švici smo do danes ostali pri teh dveh osnovnih presejanjih, v Avstriji iščejo že 20 presnovnih motenj, v ZDA pa – po izjemnem razvoju novih tehnik pregledovanja telesnih tekočin (seruma, urina, likvorja) – od nekaj 10 do 100 in več motenj (odvisno od bolnišnice pri vseh ali le pri izbranih, ogroženih novorojencih) (31).

Slovenski strokovnjaki pravilno opozarjajo, da ne kaže slediti zgledu iz ZDA: treba se je izogniti nekritičnemu presejanju, ki ima preveč napačno pozitivnih rezultatov, in se strokovno in etično opredeliti le za nabor tistih bolezni, katerih pravočasna diagnoza res koristi posamezniku in družbi (14).

Pri novorojenčkih je v Sloveniji ustaljeno še ultrasonografsko preverjanje pravilne razvitosti kolkov (32), od leta 2005 pa je tudi pravno opredeljeno še testiranje sluha (33).

## **GENETSKO PRESEJANJE**

Kot že zapisano, se genetsko testiranje vse bolj in pogosto etično problematično ali celo sporno uveljavlja v predrojnem presejanju. Evropske komisije za medicinsko etiko svarijo tudi pred neetičnostjo in tveganji priložnostnega komercialnega genetskega presejanja/testiranja odraslih brez medicinske indikacije, pri katerem ni prave razlage rezultatov ali je ta pomanjkljiva in ji – navadno – tudi ne sledi genetsko svetovanje.

## **PRESEJANJE NEKATERIH POSEBNIH SKUPIN PREBIVALSTVA**

Slovensko prebivalstvo ima srečo, da ni masovno obremenjeno s kako hujšo genetsko boleznijo (kot je talasemija) ali okužbo, kakršne povzročajo hude težave nekaterim drugim državam.

Poučni so nekateri poskusi uvedbe presejanja za okužbo z virusom humane imunске pomanjkljivosti (HIV) v državah, kjer je veliko okuženih. Centri za obvladovanje in preventivo bolezni iz ZDA (*Centers for Disease Control and Prevention*) in Svetovna zdravstvena organizacija so podprli *pogojno obvezno* presejanje za okužbo s HIV; pogojno pomeni, da se poklicani testiranju lahko izogne. V Demokratični republiki Kongo naj bi bilo to testiranje obvezno pred poroko (34), v Evropi pa so bile živahne razprave o obveznem presejanju za okužbo s HIV med prebežniki, kandidati za azil (35).

Seveda take zahteve spremljajo številna etična in pravna vprašanja, predvsem v zvezi s človekovimi pravicami, skrbjo pred razkritjem podatkov in

posledično stigmatizacijo, veljavnostjo privolitve v testiranje in legitimnostjo zavrnitve (proti kateri govori možnost oškodovanja nevednih spolnih partnerjev), v zvezi z (ne)zmožnostjo zagotavljanja zdravil, obremenjevanja zdravstvenih zmožnosti in denarnih virov idr.

V Veliki Britaniji je hud odpor doživela zahteva, da HIV-seopozitivni zobozdravnik ne sme več opravljati svoje službe, medtem ko njegov kolega, nosilec virusa hepatitisa B (ki je 100-krat bolj prenosljiv kot HIV), svoje delo lahko še opravlja. Nasprotno pa mora vsak zdrav zobozdravnik zdraviti HIV-pozitivnega pacienta. In še več: kandidati za študij dentalne medicine se morajo testirati, če so nosilci virusa aidsa ali hepatitisa B, in se ne morejo vpisati na študij, če se izkaže, da so rezultati njihovih testov pozitivni (36).

## **PRESEJANJE NA LASTNO ŽELJO S TESTI, KI NIMAJO DOKAZANE PREVENTIVNE VREDNOSTI**

V zadnjem desetletju so nekateri medicinski centri začeli strankam ponujati računalniškotomografsko slikanje celega telesa kot eno izmed preventivnih presejalnih preiskav. Tako presejanje še nima dokazane učinkovitosti, posebej ne na ravni vsega prebivalstva, verjetno pa ni niti stroškovno uspešno. Isto velja tudi za magnetnoresonančno angiografijo (37). Vsaj v naših okoliščinah nikakor ne izpolnjujeta osnovnih meril za presejalno metodo. Tudi sicer vsak tak pregled na »zahtevo« pacienta in brez spoznane medicinske indikacije nepotrebno bremeni zdravstvene zmogljivosti državnega sistema in je zato s stališča t.i. distribucijske etike neprimeren.

## **ZAKLJUČEK**

Letošnji Seminar »In memoriam dr. Dušana Reje« je namenjen presejalnim programom v onkologiji. V tem nekoliko širšem prispevku pa je nekaj pojasnil, od kod zadržki in bojzani v javnosti, v stroki in politiki pred presejalnimi programi nasploh. Če jih imamo pred očmi, lažje razumemo, zakaj si tisti, ki slovenske onkološke presejalne programe organizirajo in vodijo, tako zelo prizadevajo, da bi bili njihovi projekti strokovno, etično in pravno brezhibni. V Komisiji za medicinsko etiko menimo, da opravljajo svoje delo odlično, in jim – ter vsem vam, ki sodelujete z njimi ali pa ste izvajalci programov – želimo še naprej obilo uspeha. Kot udeležencem v presejalnih programih pa vsem čim več negativnih izvidov.

## LITERATURA

1. Toš N, editor. Vrednote v prehodu III. Slovensko javno mnenje 1999–2004. Ljubljana: Dokumenti SJM, 2004.
2. Statistični urad RS: [http://www.stat.si/novica\\_prikazi.aspx?id=2034](http://www.stat.si/novica_prikazi.aspx?id=2034); doseženo 12. 9. 2011.
3. Mikrografija: <http://www.ezdravje.com/si/srcce/ogrozenost/#1>; doseženo 12. 9. 2011.
4. Slovenija in rak, Register raka RS: <http://www.slora.si/rak-v-sloveniji>; doseženo 12. 9. 2011.
5. Ministrstvo za zdravje RS: [http://www.mz.gov.si/si/delovna\\_podrocja/javno\\_zdravje/sektor\\_za\\_krepitev\\_zdravja\\_in\\_zdrav\\_zivljenjski\\_slog/alkohol/slovenija\\_eu/](http://www.mz.gov.si/si/delovna_podrocja/javno_zdravje/sektor_za_krepitev_zdravja_in_zdrav_zivljenjski_slog/alkohol/slovenija_eu/); doseženo 12. 9. 2011.
6. Lau RR, Hartman KA, Ware JE Jr. Health as a value: Methodological and theoretical considerations. *Health Psychol* 1986; 5 (1): 25–43.
7. Ram KT, Klugman SD. Best practices: Antenatal screening for common genetic conditions other than aneuploidy. *Curr Opin Obstet Gyn* 2010; 22 (2): 139–45.
8. Shickle D, Chadwick R. The ethics of screening: Is 'screeningitis' an incurable disease? *J Med Ethics* 1994; 20 (1): 12–8.
9. Laurance J. On reflection. Ignorance can be preferable? *Lancet* 2010; 375: 2138.
10. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO, 1968.
11. Morabia A, Zhang FF. History of medical screening: From concepts to action. *Postgrad Med J* 2004; 80 (946): 463–9.
12. Dans LF, Silvestre MA, Dans AL. Trade-off between benefit and harm is crucial in health screening recommendations. Part I: General principles. *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (3): 231–9.
13. Silvestre MA, Dans LF, Dans AL. Trade-off between benefit and harm is crucial in health screening recommendations. Part II: Evidence summaries. *J Clin Epidemiol* 2011; 64 (3): 240–9.
14. Kraigher A. Zakonske osnove presejalnega testiranja v nosečnosti. In: Golle A, Petrovec M, editors. Okužbe v nosečnosti in obporodnem obdobju. Zbornik predavanj. *Med Razgl* 2006; 45 (Suppl 3): 11–6.
15. Krantz I, Eriksson B, Lundquist-Persson C, Ahlberg BM, Nilstun T. Screening for postpartum depression with the Edinburgh postnatal depression scale (EPDS): An ethical analysis. *Scand J Public Health* 2008; 36 (2): 211–6.
16. Johnson JN. Should we screen for aortic aneurysm? *No. BMJ* 2008; 336 (7649): 863.
17. Bul M, Schroder FH. Screening for prostate cancer – the controversy continues, but can it be resolved? *Acta Oncol* 2011; 50 (Suppl 1): 4–11.
18. Greene M, Smith SM. Consenting to uncertainty: Challenges for informed consent to disease screening – a case study. *Theor Med Bioeth* 2008; 29 (6): 371–86.
19. Nylenna M, Smith R. Americans retreat on SI units. *BMJ* 1992; 305 (6848): 268.
20. Osterlie W, Solbjør M, Skolbekken JA, Hofvind S, Saetnan AR, Forsmo S. Challenges of informed choice in organised screening. *J Med Ethics* 2008; 34 (9): e5.
21. Ballantyne A, Newson A, Luna F, Ashcroft R. Prenatal diagnosis and abortion for congenital abnormalities: Is it ethical to provide one without the other? *Am J Bioethics* 2009; 9 (8): 48–56.
22. Maniatis G. Poročilo na 12. forumu državnih svetov za etiko (12th NEC Forum). Pariz, Francija, 27. in 28. november 2008.
23. Modra LJ, Massie RJ, Delatycki MB. Ethical considerations in choosing a model for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Med J Australia* 2010; 193 (3): 157–60.
24. Hall A, Bostanci A, Wright CF. Non-invasive prenatal diagnosis using cell-free fetal DNA technology: Applications and implications. *Pub Health Genom* 2010; 13 (4): 246–55.



25. Newson AJ. Ethical aspects arising from non-invasive fetal diagnosis. *Semin Fetal Neonat Med* 2008; 13 (2): 103–8.
26. Turney L. The incidental discovery of nonpaternity through genetic carrier screening: An exploration of lay attitudes. *Qual Health Res* 2005; 15 (5): 620–34.
27. Hemminki E, Toiviainen H, Santalahti P. Views of Finnish doctors on fetal screening. *BJOG* 2000; 107 (5): 656–62.
28. Zakon o zdravljenju neplodnosti in postopkih oploditve z biomedicinsko pomočjo. Ur I RS, 8. 8. 2000; (70): 8666.
29. Levy PA. An overview of newborn screening. *J Dev Behav Pediatr* 2010; 31 (7): 622–31.
30. Repič-Lampret B, Žerjav-Tanšek M, Battelino T. Slovenske izkušnje pri selektivnem laboratorijskem presejanju otrok ob sumu na vrojeno motnjo presnove. In: Kržišnik C, Battelino T, editors. *Izbrana poglavja iz pediatrije*. Ljubljana: Medicinska fakulteta v Ljubljani, Katedra za pediatrijo, 2009: 217–24.
31. Bodamer OA, Lukacs Z, Žerjav-Tanšek M. Presejalno testiranje novorojencev v sedanosti in prihodnosti. In: Kržišnik C, Battelino T, editors. *Izbrana poglavja iz pediatrije*. Ljubljana: Medicinska fakulteta v Ljubljani, Katedra za pediatrijo, 2009: 225–35.
32. Tomažič T. Slovenske smernice in novi protokol ultrazvočnih pregledov otroškega kolka: Zbornik izbranih predavanj s prilogo strokovnega srečanja in učne delavnice V. ultrazvočni tečaj otroškega kolka; 2011 apr 8; Maribor. Maribor: Univerzitetni klinični center, Oddelek za ortopedijo, 2011: 74.
33. Pravilnik o spremembah in dopolnitvah pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Ur I RS, 25. 3. 2005; (31): 2980.
34. Rennie S, Mupenda B. Ethics of mandatory premarital HIV testing in Africa: The case of Goma, Democratic Republic of Congo. *Dev World Bioeth* 2008; 8 (2): 126–37.
35. Francois G, Hambach R, van Sprundel M, Deville W, Van Hal G. Inspecting asylum seekers upon entry – a medico-ethical complex. *Eur J Public Health* 2008; 18 (6): 552–3.
36. Shaw D. Dentistry and the ethics of infection. *J Med Ethics* 2008; 34 (3): 184–7.
37. Burger IM, Kass NE. Screening in the dark: Ethical considerations of providing screening tests to individuals when evidence is insufficient to support screening populations. *Am J Bioethics* 2009; 9 (4): 3–14.

## SEZNAM AVTORJEV (abecedno)

Urška Ivanuš, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Mag. Maksimiljan Kadivec, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Marjeta Keršič Svetel  
Inštitut za varovanje zdravja RS  
Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

Mag. Mateja Krajc, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Jožica Maučec-Zakotnik, dr. med.  
Inštitut za varovanje zdravja RS  
Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

Tanja Metličar  
Inštitut za varovanje zdravja RS  
Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

Dominika Novak-Mlakar, dr. med.  
Inštitut za varovanje zdravja RS  
Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana

Izred. prof. dr. Maja Primic-Žakelj, dr. med.  
Epidemiologija in register raka  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Prim. Milan Stefanovič, dr. med.  
Diagnostični center Bled  
Pod skalo 4, 4260 Bled

Akad. prof. dr. Jože Trontelj, dr. med.  
Komisija RS za medicinsko etiko  
Inštitut za klinično nevrofiziologijo  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

Izr. prof. dr. Marjetka Uršič-Vrščaj, dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

Mag. Urban Zdešar, univ. dipl. fiz.  
ZVD Zavod za varstvo pri delu d.d.  
Chengdujska cesta 25  
1260 Ljubljana-Polje

Tone Žakelj  
Komisija RS za medicinsko etiko  
Inštitut za klinično nevrofiziologijo  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana

**XIX. seminar “In memoriam dr. Dušana Reje” so finančno podpri:**

ASTRAZENECA ONKOLOGIJA  
FUNDACIJA “DOC. DR. J. CHOLEWA“  
LEK D. D. LJUBLJANA  
MARITIM d. o. o.  
MEDILINE d. o. o.  
MERCK SERONO  
NOVARTIS ONCOLOGY  
PFIZER LUXEMBOURG SARL  
ROCHE FARMACEVTSKA DRUŽBA D. O. O.