

Pregledni prispevek/Review article

KAZALNIKI KAKOVOSTI IN STANDARDI NA PODROČJU ODKRIVANJA IN ZDRAVLJENJA PREKANCEROZ MATERNIČNEGA VRATU

QUALITY-CONTROL INDICATORS AND STANDARDS USED IN DETECTION AND TREATMENT OF PRECANCEROUS LESIONS OF THE UTERINE CERVIX

Andrej Možina¹, Metka Uršič-Vrščaj², Stelio Rakar¹, Eda Bokal-Vrtačnik¹, Iztok Takač³

¹ Ginekološka klinika, Klinični center, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana

² Onkološki inštitut, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

³ Klinični oddelek za ginekologijo in perinatologijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

Prispelo 2003-05-14, sprejeto 2003-06-19; ZDRAV VESTN 2003; 72: Supl. II: 49-53

Ključne besede: kakovost; kolposkopija; citologija; presejanje; RMV

Izvleček – Izhodišča. Visoka incidenca raka materničnega vratu (RMV) v Sloveniji po letu 1990 je nesprejemljiva ob dejstvu, da smo s pasivnim lokalnim presejalnim programom že uspešno znižali zbolevanje zaradi RMV v 70. letih ter da je danes na voljo razvejana mreža tako ginekologov kakor citologov. RMV je, glede na izkušnje drugih, ob ustreznih organizaciji brez dvoma obvladljivi rak.

Metode. Analiza ukrepov in stanja v razvitih državah, domače raziskovalne naloge, analize, ankete in številni strokovni izsledki, objavljeni tako v domačem kot mednarodnem prostoru, so evidentirali večino najbolj verjetnih razlogov za povečano incidenco RMV v Sloveniji.

Zaključki. V Sloveniji smo sprejeli ali že uvedli nekatere najpomembnejše ukrepe za izboljšanje stanja. Zastavljeni cilj bi bilo moč uresničiti v petem do osemletnem obdobju, vendar le pri pregledanosti žensk v Sloveniji, kot jih zahtevajo merila za uspešno aktivno presejanje, na eni strani, ob izboljšani kakovosti nekaterih najpomembnejših diagnostičnih postopkov na področju ginekologije in citologije, ki so v skladu s pripravljenimi protokoli in priporočili, na drugi strani.

Uvod

Slovenija se je v začetku 90. let soočila s prvimi znaki naraščanja raka materničnega vratu (RMV). Leta 1997 je incidenca dosegla 23,1/100.000, torej je bila višja kot leta 1974 (22,2/100.000). Leta 1997 je bilo registriranih 236 primerov RMV, leta 2000 200 primerov. Leta 1997 je umrlo 63 bolnic, leta 2000 62 bolnic (1-4). V primerjavi z 80. leti se je incidenca RMV bistveno povečala v starostnih skupinah 30-39 in 45-54 let. Incidenca RMV je pomemben kazalec kakovosti ne samo na področju ginekologije, ampak celotnega zdravstva države. Slovenija danes zaostaja ne samo za razvitimi državami, pač pa tudi za srednjeevropskimi državami. V skladu s smernicami

Key words: quality-control; colposcopy; cytology; screening; cervical cancer

Abstract – Background. In Slovenia the high incidence of cervical cancer after 1990 is unacceptable knowing that the local passive screening programme efficiently decreased the incidence of cervical cancer in the 1970', and that at present a well branched network of gynecologists and cytologists is available.

Methods. The analysis of measures and actual situation in developed countries, national studies, analyses and numerous evidence-based conclusions published in Slovenia and worldwide, have resulted in the set of most probable causes of the increased incidence of cervical cancer in Slovenia.

Conclusions. Some most relevant measures for decreasing the occurrence of cervical cancer have been planned and some have also been undertaken. The planned goals could be realized in a 5- to 8-year period, under certain conditions: if examination of the Slovene female population strictly following the criteria for efficient active screening is guaranteed, and if most relevant diagnostic procedures in the fields of gynecology and cytology are improved according to the prepared protocols and recommendations.

sodobnega pojmovanja kontrole kakovosti smo v večletnem obdobju (1996-2003) izoblikovali stališča do vseh znanih parametrov, ki v procesu organizacije, diagnostike in zdravljenja lahko vplivajo na povečano zbolewnost za rakom MV.

Napake v organizaciji ginekološke službe

Uspešnost odkrivanja predrakavih sprememb z brisom materničnega vratu (BMV) je odvisna od pregledanosti celotne, glede na starost najbolj ogrožene populacije žensk in pravnega ukrepanja pri t. i. citoloških izvidih BMV, ki niso bili negativni. Register BMV kaže, da 1-krat letno pride na preven-

ktivni ginekološki pregled 30% žensk v starosti 20–64 let, na tri leta pa manj kot 50% (5–8). Slaba pregledanost žensk na podlagi domačih podatkov in izkušnje v svetu so terjale spremembo presejanja iz pasivnega v aktivni pristop. V Sloveniji poteka odslej program ZORA, ki naj bi omogočil pregledanost vsaj 70% žensk v triletnem presledku. To je predpogoj za uspešen presejalni program (9–11).

Drugi pomembni korak na področju organizacije cervikalnega presejalnega programa je izločitev kolposkopije iz preventivnega ginekološkega pregleda. Kolposkopija ni presejalna metoda za odkrivanje RMV kot BMV, ampak je diagnostična metoda. Izsledki raziskav kažejo, da kolposkopija kot presejalna metoda ni primerna. Kolposkopija je subjektivna metoda z nizko specifičnostjo, je pa najpomembnejši del diagnostičnega postopka pri ženskah pri katerih izid BMV ni bil negativen (nenegativni BMV). Biti mora kakovostna, zahteva veliko časa, izkušenosti in ravnanja po protokolih, sicer ne daje zadovoljivih rezultatov. Kolposkopiranje vseh žensk je zanesljivo neučinkovita rešitev, kar se je pokazalo tudi v našem primeru visoke incidence RMV (12).

Za Slovenijo, ki dosegla slabe rezultate pri preprečevanju RMV, je značilno, da je ena redkih držav, kjer je »jemalec« brisa samo ginekolog in kjer pri tem ni opaziti vloge družinskega zdravnika (13).

Razvoj stroke, nova strokovna priporočila ginekologom, organiziranje ginekoloških ambulant po principu osnovne dejavnosti in vse večje opredeljevanje žensk je privedlo do nenakega standarda med ženskami ter do preobremenitve ginekologov. Posledica tega je, da se pogosto ginekološki pregled opravi v manj kot 9–10 minutah (14), kar zagotovo ne pripomore h kakovosti (14, 15). Neustrezni diagnostični ukrepi pri nenegativnih brisih, poleg možnosti napak na področju citopatologije, vodi k neuspešnosti odkrivanja RMV. Preobremenjenost ginekologov je eden od najpomembnejših razlogov, da se kolposkopija kot diagnostična metoda ni uveljavila oziroma ni dala zadovoljivih rezultatov (15, 8).

Naraščanje števila prekancerov

Zaradi pomanjkljivih nacionalnih podatkov ni mogoče ugotoviti stopnje rasti prekancerov v zadnjem desetletnem obdobju. Podatki kažejo (15) porast te patologije od leta 1999 dalje. Eden od možnih razlogov je poudarjena skrb slovenskih ginekologov in citologov pri odkrivanju te patologije v zadnjih letih, kakor tudi vse večja pregledanost žena, ki se povečuje od leta 1997 dalje. Na Ginekološki kliniki se je število vseh odkritih prekancerov v zadnjih šestih letih povečalo za 300%. Na letni stopnji opazamo v letih 2001 in 2002 20-odstotni porast te patologije (16, 18). Neodkrita prekancerova predstavljata daleč največje tveganje za nastanek invazivnega karcinoma (CIN) (17, 18). Čeprav je napredek pri odkrivanju prekancerov opazen in je razmerje med RMV:CIN v Sloveniji 1:7 (18), opazamo na tem segmentu zaostanek za razvitiimi državami, npr. za ZDA, kjer je razmerje RMV:CIN II, III 1:20 (19) in incidenca RMV 9/100.000).

Značilnosti citološke službe

Za Slovenijo je značilno veliko število odvzetih brisov ter predvsem velik delež izvidov PAP II (14%). S strokovnega vidika citologije je potrebno poenotiti kriterije v Sloveniji ter z ustreznimi priporočili zmanjšati število t.i. mejnih brisov na evropsko primerljivi delež, ki znaša 5–7%. V nasprotnem primeru je priliv žensk, ki potrebujejo kolposkopski pregled, prevelik. V citološkem laboratoriju je potrebno ugotavljati napake na splošno in po posameznih laboratorijih in z njimi seznanjati ginekologe. Prav tako je potrebno tudi seznanjati ginekologe z deležem neuporabnih in manj uporabnih brisov.

V Sloveniji se PAP I pojavlja v 27% pri RMV. Ta podatek je primerljiv z razvitiimi državami, ki pa imajo kljub temu dvado trikrat nižjo zbolevnost za RMV. Podatki iz raziskovalne naloge (15) o 24-odstotni stopnji napak pri odčitavanju brisov so znamenja za nadaljnje analize in ukrepe z notranjo in zunanjo kontrolo kakovosti.

Populacija s tveganjem

Za zdaj ne poznamo študij, ki bi potrjevale, da je spolno življenje v našem prostoru bistveno drugačno kot v državah, kjer ne beležijo tako visoke obolevnosti za RMV. Nekateri podatki raziskovalnih nalog kažejo celo nasprotno (21).

Intervalni rak

Podatki obširne študije kažejo, da je pojav t.i. hitro rastočega raka (negativen bris v zadnjih treh letih) razmeroma majhen in da ni odločujoči razlog za neugodne kazalce na tem področju. Po podatkih raziskovalne naloge (22) lahko v to skupino uvrstimo 5,8% hitro rastočega raka (22). Na podobne ugotovitve kažejo tudi podatki tujih raziskav.

Ukrepi in aktivnosti za izboljšanje kakovosti pri odkrivanju in zdravljenju prekancerov MV oz. zgodnjih oblik RMV, ki so bili uvedeni v obdobju 1996–2003

Državni program ZORA

S programskim svetom in strokovnimi skupinami predstavlja pooblaščenno telo države. S strateškim in projektnim delom naj pripravi vse potrebne ukrepe za obvladovanje RMV. S svojimi pooblastili nosi največjo odgovornost za organizacijo aktivnega vabljenja žensk na preventivni odvzem brisa v triletnem obdobju, za pripravo ustreznih strokovnih smernic ter za celovito koordiniranje ukrepov, ki naj bi pripeljali do zmanjšanja obolevnosti zaradi RMV (23).

- Z retrospektivno analizo podatkov in raziskavami so bili identificirani vsi pomembnejši razlogi za povečano incidenco RMV. Na podlagi teh spoznanj so nekateri ukrepi že uresničeni, drugi so v fazi sprejemanja in uresničevanja (14–16, 18).
- Priporočila za odkrivanje, zdravljenje in nadzor bolnic s predhodnimi spremembami v BMV (24).
- Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodil za izvajanje preventivnega zdravstvenega centra na primarni ravni (12).
- Navodila za poenotenje BMV in informacijskega sistema ginekološke citopatologije (25).
- Letno izobraževanje na področju kolposkopije in citopatologije (18, 26, 27).
- V sklopu projekta ZORA je bila izpeljana obsežna medijska promocija o potrebah rednega preventivnega pregledovanja žensk.
- Stekle so začetne priprave in nabor podatkov za Register cervikalne patologije Slovenije (18).
- Opravljene so številne aktivnosti za preusmeritev zdravljenja prekancerov na ambulantni način ter kontrola kakovosti tega zdravljenja (16, 18, 28).
- Opravljene aktivnosti in raziskave ter predvsem definiranje dejavnikov, ki vplivajo v našem prostoru na povečano obolevnost zaradi RMV, so dobro izhodišče za nadaljevano prizadevanj v smeri obvladovanja RMV. Zastavljeni cilj – zmanjšanje incidence RMV za 50% v 5- do 8-letnem obdobju – bomo dosegli z izvajanjem in delovanjem v smeri, ki jih narekujejo naslednji ukrepi:

Predlogi za standarde in kazalce kakovosti pri kolposkopiji, zdravljenju in nadzoru bolnic s predrakavimi spremembami MV

Dokument v večji meri upošteva izkušnje in ukrepe držav, ki so z ustrežno organizacijo obvladale obolevnost za RMV. Upošteva organizacijo ginekološke službe v Sloveniji in pomankljivost, da ni nacionalnih podatkov o cervikalni patologiji (29–34).

Natančna in pravilna informiranost žensk

- Osebni ginekolog mora zagotoviti ustno in pisno informacijo o namenu in poteku pregleda in o najpogostejših posegih (dokument v pripravi).
- V Centru za kolposkopijo mora ginekolog, ki kolposkopira, posredovati ustno in pisno informacijo o načinih zdravljenja, posledicah in morebitnih zapletih. Pridobiti je treba pisno privolitev za poseg (dokument v pripravi).
- V Centru za kolposkopijo mora ginekolog, ki kolposkopira, ustno in pisno seznaniti žensko o izvidih opravljenih preiskav, posredovati priporočila za morebitno zdravljenje in/ali naročiti na kontrolne preglede (dokument v pripravi).

Ustrezno delovno okolje

- Zagotoviti je treba opremljenost kolposkopske ambulante, kot jih zahtevajo standardi kolposkopske dejavnosti (dokument v pripravi).
- Zagotoviti je treba možnost za izvajanje vsaj ene metode konzervativnega zdravljenja predrakavih sprememb na materničnem vratu.
- Zagotoviti je treba opremo za reanimiranje in pisna navodila za primer urgentnih stanj, ki jih mora osebje poznati in mora biti sposobno, da se po njih ravna.
- Zagotoviti je treba primerno okolje za garderobo in ustrezne toaletne prostore.

Ustrezno strokovno znanje, redno izobraževanje s preverjanjem usposobljenosti in ustreznosti postopkov

- V centru za kolposkopijo predrakavih sprememb MV dela ginekolog, ki kolposkopira. Imeti mora strokovno preverjeno znanje iz kolposkopije in odobritev za delo v kolposkopski ambulanti.
- Zagotovljena mora biti pomoč strokovno ustrezno izobražene in usposobljene medicinske sestre s polno zaposlitvijo izključno v kolposkopski ambulanti (brez vzporednih obveznosti v drugih ambulantnih dejavnostih).
- Ženska mora privoliti v prisotnost drugega medicinskega osebja.
- Zagotovljeno mora biti intervalno izobraževanje celotnega tima v Centru za kolposkopijo.
- Omogočeno mora biti sprotno preverjanje kakovosti dela tima v Centru za kolposkopijo in nadzor.
- V centru je treba doseči ustrezno število opravljenih kolposkopij. Predlagano število kolposkopij je 60–100 pri novih primerih letno.

Redno zbiranje, spremljanje in posredovanje podatkov

- Omogočiti je treba redno zbiranje, spremljanje in posredovanje podatkov z ustreznim informacijskim sistemom, ki zagotavlja stalno kontrolo kakovosti Centra za kolposkopijo in posledično bolj učinkovito delovanje celotnega državnega programa ZORA.
- Centri za kolposkopijo morajo biti opremljeni z ustreznimi pisnimi protokoli: npr. za kolposkopski pregled, zdravljenje in za kontrolne preglede.

Standardi kakovosti na področju kolposkopske diagnostike

- Čakalna doba za prvi pregled v Centru za kolposkopijo za vse ženske sme pri 90% žensk znašati manj od 8 tednov.
- Čakalna doba za prvi pregled v Centru za kolposkopijo za ženske s PAP III ali več mora za število 90% žensk znašati manj od 4 tednov.
- Število žensk, ki ne pride na prvi pregled, mora znašati manj od 15%.
- Biopsija za patohistološko preiskavo mora biti kakovostna (ustrezna v več kot 90%).
- CIN v patohistološkem izvidu biopsije: 80–85%.
- Zanesljivost kolposkopista pri napovedi visoko tveganih displazij: = 70%.
- Odstotek žensk s PAP III-V, ki ne pride v 6 mesecih na prvi pregled v Center za kolposkopijo, kot so jim svetovali, sme znašati manj kot 5%.
- Odstotek žensk s PAP II (brez vnetja), ki ne pride v 12 mesecih na prvi pregled v Center za kolposkopijo, kot so jim svetovali, sme znašati manj kot 5%.

Standardi kakovosti na področju zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu

- Odstotek žensk, zdravljenih v Centru za kolposkopijo ambulantno in v lokalni anesteziji: 50–80%.
- Odstotek žensk, pri katerih je zaradi krvavitve potrebno namestiti hemostatske šive: 2%.
- Odstotek žensk, pri katerih je zaradi zapletov po ambulantnem zdravljenju potrebna hospitalizacija: manj kot 2%.
- Odstotek žensk, ki po zdravljenju ne pride na prvi pregled, kot ji je bilo svetovano: manj kot 15%.
- Odstotek žensk, pri katerih 6 mesecev po zdravljenju zaradi CIN ugotovimo normalen citološki bris (PAP I), 90%.
- Delež žensk, pri katerih v prvem letu po zdravljenju zaradi CIN z destruktivnimi metodami ugotovimo invazivni planocelularni karcinom materničnega vratu: 3–5/1000.
- Odstotek žensk, ki po zdravljenju ne pride na prvi pregled v 12 mesecih, kot ji je bilo svetovano, manj kot 5%.

Ob humanizaciji postopkov odkrivanja in zdravljenja prekancerov, spremljanju kazalcev kakovosti, odkrivanja, zdravljenja in sledenja bolnic s prekancerozami so poglavitni element priporočil ustrezno organiziranje kolposkopske dejavnosti v državi ter spremljanje standardov kakovosti pri kolposkopiji ne glede na mesto izvajanja.

Predlog za sekundarno presejanje ali preverjanje raka MV v Sloveniji z določanjem onkogenih humanih virusov papilloma (test HPV) pri ženskah z abnormnimi ali blago diskariotičnimi celicami v BMV

Predlog projektne naloge vsebuje strokovne in organizacijske predloge ter finančne izračune za t. i. sekundarno presejanje. Od splošnih razlogov je bistvena visoka incidenca RMV v Sloveniji, slaba pregledanost, visoko število ugotovljenih prekancerov ter preobremenitev kolposkopske dejavnosti z visokim številom nenegativnih brisov v Sloveniji. Hkrati z natančnejšo triažo bolnic o tveganju ter večjo verjetnostjo za odkritje prekancerov prinaša uvajanje *testa* HPV v skladu s protokoli tudi izdatno finančno razbremenitev javnih zdravstvenih financ. Uvedba sekundarnega presejanja temelji na naslednjih strokovnih izhodiščih:

- Onkogeni ali visoko tvegani HPV so ključnega pomena pri nastanku več kot 95% RMV (35).
- Največji klinični pomen določanja onkogenih HPV je v sekundarnem presejanju RMV, ker omogoča odbiro žensk, pri katerih je verjetnost predrakavih sprememb materničnega vratu večja, kar je še posebej pomembno pri ženskah z nenegativnimi brisi oz. PAP II (abnormne ploščate celice abnormne žlezne celice in blago diskariotične celice) (36–38).

- Kontroliranje in dodatna diagnostična obravnava žensk z začetno patološkimi BMV – (PAP II) je zaradi različnih vzrokov pomankljiva kar pri 40–70% žensk, kar pomembno prispeva k neuspešnemu odkrivanju predrakavih sprememb in RMV (39).
- Pozitivni test HPV kaže na CIN 2,3 z 90-odstotno občutljivost v primerjavi s 75-odstotno občutljivostjo testa PAP. V primeru prisotnih abnormnih ploščatih celic je občutljivost ponovnega testa PAP za odkrivanje CIN 2,3 67–85%, testa HPV pa 83–100%. Po mnenju večine se kaže največja zanesljivost in pomembnost testa HPV v njegovi negativni napovedni vrednosti. Negativna napovedna vrednost testa HPV je 98%.
- Kombinacija testa PAP in testa HPV zmanjša število žensk, ki jih je potrebno ponovno kontrolirati z BMV za 20–40%, in število kolposkopij do 70% (40, 41).
- Kombinacija testa PAP in testa HPV, v primeru abnormnih ploščatih celic in blago diskariotičnih celicah je zanesljivejši diagnostični postopek, kar se kaže na eni strani – v primeru pozitivnega testa HPV – pri uspešnejšem odkrivanju resnično prisotnih hujših predrakavih sprememb materničnega vratu (CIN 2, 3), in na drugi strani – v primeru negativnega testa HPV – v opuščanju nepotrebno pogostejših odvzemov BMV in kolposkopskih pregledov, kot jih sicer zahtevajo priporočila (41, 42).
- Podatki kažejo, da se odstotek abnormnih citoloških brisov po uvedbi organiziranega presejanja, predvsem zaradi strahu pred lažno negativnimi citološkimi izvidi, ponekod poveča tudi do 3-krat, kar brez dvoma povečuje število ginekoloških pregledov in odvzemov kontrolnih BMV, dodatno pomembno obremenjuje ženske, tako duševno kot telesno, in povečuje stroške. Glede na nekatere podatke naj bi zato bila na področju citoloških laboratorijev, ki dosegajo več kot 8% abnormnih BMV, določanje onkogenih HPV pomembna in nujna dodatna diagnostična preiskava (43).
- Glede na podatke iz številnih laboratorijev znaša povprečni delež abnormnih in blago diskariotičnih celic BMV približno 5%, ponekod do 7–8%, odvisno od deleža bolnic s tveganjem (39).
- Onkogeni HPV naj bi bili prisotni pri 30–60% žensk z abnormnimi ploščatimi in blago diskariotičnimi celicami. Odstotek žensk s prisotnimi onkogenimi HPV je najvišji pri mlajših ženskah, z leti se zmanjšuje in je odvisen od deleža žensk s tveganjem (36, 37).
- Soglasje o strokovni utemeljenosti določanja onkogenih HPV pri ženskah z abnormnimi ploščatimi celicami in blago diskariotičnimi celicami so bila sprejeta tako v Združenih državah Amerike kot tudi v najbolj razvitih evropskih državah. Test HPV pri ženskah z abnormnimi ploščatimi celicami in blago diskariotičnimi celicami, kot del rednega diagnostičnega postopka, so že vključili v svoja priporočila v Združenih državah Amerike (44, 45).

Stalno spremljanje kliničnih primerov RMV ter njihovo analiziranje z revizijo citoloških brisov

Učenje na primerih je ključnega pomena za izboljševanje kakovosti. Vsi primeri invazivnega karcinoma v letu 2003 bodo zajeti v informacijski sistem in analizirani dvakrat letno. Letno se bo ocenila ustreznost diagnostičnih postopkov, revidirali citološki brisi ter sporočili drugi izsledki, pomembni za odpravljanje napak.

- IV. Poglobljeno in intenzivno izobraževanje na področju citologije ter kontrola kakovosti z izvajanjem internega in zunanega nadzora.
- V. Intenzivno izobraževanje v sklopu kolposkopskih tečajev, spremljanje rezultatov kakovosti na področju odkrivanja in zdravljenja prekancerov MV po vsej državi.
- VI. Register cervikalne patologije kot informacijski sistem in osnova za izboljšanje kakovosti dela.

Razpravljanje in zaključki

Incidenca RMV v začetku devetdesetih se je ponovno zvišala. Pasivni oportunistični presejalni program se je izkazal kot neučinkovit z manj kot polovico pregledanih žensk. Visok standard z umestitvijo ginekologov, ki edini jemljejo brise, ni dal zadovoljivih rezultatov pri preprečevanju RMV. Preveliko število pregledanih žensk na uro je posredno razlog, da se kolposkopska diagnostika ni opravljala kakovostno in v skladu s priporočili. Populacija s tveganjem po nenegativnih brisih je zajeta preširoko in onemogoča kakovostno opravljanje kolposkopije. Velike razlike med citološkimi laboratoriji kažejo na pomanjkanje meril pri določanju nenegativnih brisov obenem pa velik delež lažno negativnih brisov pri ženskah, zbolelih za RMV. Ni podatkov, da bi bilo tvegano vedenje v našem prostoru drugačno kot v razvitih državah z manjšo incidenco RMV. Delež hitro rastočega RMV je pod 10% in ne vpliva bistveno na visoko obolevnost za RMV.

Analiza vzrokov za veliko obolevnost RMV je pokazala na sistemske napake tako v organizaciji presejalnega programa ginekološke službe kakor tudi kakovosti citološke in ginekološke diagnostike. Velik del ukrepov je bil že sprejet in uresničen od leta 1996 dalje, nekateri zelo pomembni so v fazi sprejemanja strokovnega konsenza in izvajanja. Incidenca RMV navkljub ukrepom ostaja visoka, povečalo pa se je odkrivanje prekancerov, kar je dober obet za prihodnost. Ob predpogoju, da bo vabilo organiziranega presejanja v okviru državnega programa ZORA privabilo 70–80% žensk na preventivni odvzem brisa v triletnem obdobju ter ob priporočilih za izboljšanje citološke in ginekološke diagnostike je zastavljeni cilj uresničljiv, in sicer prepolovitev obolevnosti zaradi RMV v pet- do osemletnem obdobju.

Literatura

1. Register raka Slovenije. Letno poročilo. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1979, 1985, 1993, 1999, 2000.
2. Kovačič J. Epidemiološki pomen zgodnje citološke detekcije karcinoma materničnega vratu. Disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1972.
3. Pompe-Kirn V, Kovačič J, Primic-Žakelj M. Epidemiološka ocena zgodnjega odkrivanja RMV v Sloveniji v letih 1977–1986. Zdrav Vestn 1991; 60: 347–50.
4. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963–1990. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995.
5. Primic-Žakelj M, Projektna skupina ZORA. Odzivnost in nekatere značilnosti žensk, ki so prišle na ginekološki pregled v projektu ZORA. In: Kralj B, Denona V eds. 2. kongres ginekologov in porodničarjev Slovenije z mednarodno udeležbo, Portorož 2000. Ljubljana: Združenje ginekologov in porodničarjev Slovenije 2000, 147–9.
6. Primic-Žakelj M. Priporočila o presejanju za raka v Evropski uniji. In: Lindtner J, Štabuc B, Bešič N, Budihna M, Frković Grazio S, Marolt F, Matos E, Novaković S, Škrk J, Zakotnik B, Žgajnar J eds. Družinski zdravnik in rak. 15. onkološki vikend, Ljubljana 2000. Zbornik. Ljubljana: Kancerološko združenje Slovenskega zdravniškega društva; Zveza slovenskih društev za boj proti raku, 2000: 21–9.
7. Primic-Žakelj M, Uršič-Vrščaj M. ZORA: državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu. Onkologija 1997, 1: 51–3.
8. Primic-Žakelj M et al. Poročilo o dosedanjem poteku projekta ZORA. Onkologija 1999; 3(2): 82–6.
9. Coleman D, Day N, Douglas D et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Eur J Cancer 1993; 29A: Suppl 4: S1–S38.
10. Franco E, Monsonego J eds. New developments in cervical cancer screening and prevention. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997.
11. Ponten J, Adami HO, Bergstrom R et al. Strategies for global control of cervical cancer. Int J Cancer 1995; 60: 1–16.
12. Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni. Uradni list RS, 2002; 11: 3122–9.
13. Linos A, Riza E. Comparison of cervical screening programmes in the European Union. Eur J Cancer 2000; 36: 2260–5.
14. Jerman P. Obračunski sistem v ambulantni ginekologiji. ISIS 2001; 3: 29–31.
15. Rakar S, Možina A, Eržen M. Vzroki ustaljene incidence RMV v Sloveniji, Raziskovalna naloga. Ljubljana: MZT, 2000.
16. Možina A. Analiza zdravljenja prekancerov, Ginekološka klinika, strokovno poročilo 2000. Ljubljana: Ginekološka klinika, 2002.

17. Relative risk of development cervical cancer. Institute for Clinical Systems Improvement, 2001.
18. Možina A. Zgodnja detekcija raka materničnega vratu. Kolposkopski tečaj. Zbornik predavanj. Ljubljana: Ginekološka klinika, 2002.
19. Schiffman M. Screening for cervical cancer. ASCCP, Biennial meeting. Kraj: ASCCP, 2002.
20. Nieminen P et al. Organised vs spontaneous PAP smear screening for cervical cancer: A case control study. *Int J Cancer* 1999; 83: 55-8.
21. Pinter B, Tomori M. Sexual behaviour of secondary-school students in Slovenia. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5: 71-6.
22. Smrkolj Š. Ali obstoja hitro rastoči rak materničnega vratu. Magistrsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2001.
23. Vlada RS, Ministrstvo za zdravje. Imenovanje programskega sveta DP ZORA in njegove naloge. Sklep 510-4/2002-2. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2002.
24. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Kovačič J, Kralj B, Možina A. Priporočila za odkrivanje, zdravljenje in nadzor bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Zdravniška zbornica Slovenije, 2000.
25. Pogačnik A et al. Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu in informacijskega sistema ginekološke citopatologije. Ljubljana: Zdravniška zbornica, 2002.
26. Onkološka ginekologija, Zbornik predavanj. Ljubljana: Ginekološka klinika, 2002.
27. Anon. Training of cytotechnologists and cytopathologists in cervical cancer screening in the 21st century: new approaches to vocational training and continuing professional education. Book of proceedings. Ljubljana 2003
28. Lomšek M. Analiza zdravljenja prekanceroz MV na Ginekološki kliniki v Ljubljani od 1996-2000. Specialistično delo. Ljubljana: Ginekološka klinika, 2003.
29. Standards and quality in colposcopy. NHS Cervical Cancer Screening Publications, 1996.
30. Guidance notes on the safe use of diathermy loop excision for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. NHS Cervical Cancer Screening Publications, 1997.
31. Kitchener H. Quality standards in colposcopy and cervical pathology. Training in colposcopy. Management of abnormal smears. State of the art. 4th International Multidisciplinary Congress. Pariz: 2000.
32. Walker P. Counseling of patients referred for colposcopy. Management of abnormal smears. State of the art. 4th International Multidisciplinary Congress. Pariz: 2000.
33. The role of genito urinary medicine cytology and colposcopy in cervical screening. NHS Cervical Cancer Screening Publications, 1994.
34. NCN workshop on information and colposcopy. NHS Cervical Cancer Screening Publications, 1996.
35. Ferenzy A. Viral testing for genital human papillomavirus infections: Recent progress and clinical potentials. *Int J Gynecol Cancer*, 1995; 5: 321-8.
36. Human papillomavirus and cervical cancer: New concepts and challenges. In: Monsonego J ed. Book of Proceedings. EUROGIN 2000 Congress. Paris: Monduzzi Editions, 2000.
37. Richart RM, Schiffman M, Cox JT et al. Using HPV tests to manage patients with abnormal PAP smears. *Contemporary OB/GYN*, 1995; 40(8): 5-88.
38. Monsonego J, Franco E eds. Cervical cancer control. General statements and guidelines. EUROGIN-WHO International Joint Meeting. Paris: UNESCO, 1997.
39. Arnold K. Guidelines for abnormal PAP tests: Do physicians follow them? *JNCI* 2002; 94: 880-1.
40. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womak SM et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002; 287: 2372-81.
41. Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of alternative triage strategies for atypical squamous cells of undetermined significance. *JAMA* 2002; 287: 2382-90.
42. Manos M et al. Utility of HPV DNA testing and liquid-based cytology in the triage of women with mild pap abnormalities. *JAMA* 1999; 281: 1605-10.
43. Monsonego J. Global challenges of cervical cancer prevention. *Eur J Gynaec Oncol* 2000; 6: 533-41.
44. Solomon D, Davey D, Kurman R et al. The 2001 Bethesda system. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-20.
45. Wright TC, Cox JT, Massad LS et al. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287: 2120-9.
46. Uršič-Vrščaj M. Pomen HPV 16 in 18 pri odkrivanju zgodnjega raka materničnega vratu. Disertacija. Ljubljana; Medicinska fakulteta, 1995.