

LATVIJAS UNIVERSITĀTE



DAIGA ŠANTARE

**KOLOREKTĀLĀ VĒŽA SKRĪNINGA EFEKTIVITĀTES
UZLABOŠANAS IESPĒJAS LATVIJĀ**

Promocijas darbs

Doktora grāda iegūšanai medicīnas zinātņu nozarē

Apakšnozare: onkoloģija un hematoloģija

Rīga, 2016

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē, laika posmā no 2011. gada līdz 2015. gadam.



Promocijas darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā Fonda atbalstu – programmas „Cilvēkresursi un nodarbinātība” prioritātes 1.1. „Augstākā izglītība un zinātne” aktivitātē 1.1.1.2. „Cilvēkresursu piesaiste zinātnei” Latvijas Universitātes projekta „Agrīnas audzēju diagnostikas un novēršanas starpdisciplināra izpētes grupa” (vienošanās Nr. 2009/0220/1DP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/016) ietvaros.

Pētījuma realizācijai 15.12.2010. saņemts Latvijas Republikas Centrālās ētikas komisijas atzinums (A-10).

Darbs sastāv no ievada, 5 nodaļām, literatūras saraksta un 15 pielikumiem.
Darba forma: disertācija medicīnā, onkoloģijas un hematoloģijas apakšnozarē.

Darba zinātniskais vadītājs: Dr. med., profesors **Mārcis Leja**, Latvijas Universitāte

Darba recenzenti: 1. Dr. med., asoc. prof. **Alinta Hegmane**, Latvijas Universitāte

2. Dr. med., asoc. prof. **Simona Doniņa**, Rīgas Stradiņa universitāte

3. Dr. med., profesore **Nea Malila**, Somijas Vēža reģistrs

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2016.gada 11.jūlijā plkst. 15.00 Latvijas Universitātes Medicīnas, farmācijas un bioloģijas nozaru promocijas padomes atklātajā sēdē Latvijas Universitātes Muzeja zālē, Rīgā, Raiņa bulvārī 19.

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes Bibliotēkā, Rīgā, Kalpaka bulvārī 4.

LU Medicīnas zinātņu nozares promocijas

padomes priekšsēdētājs _____ / Dr.med. Valdis Pīrāgs/
(paraksts)

padomes sekretāre _____ / Dr. pharm. Kristīne Saleniece/
(paraksts)

Anotācija

Lai veiktu kolorektālā vēža skrīningu, nejauši izvēlētiem 15000 iedzīvotājiem vecumā no 50-74 gadiem, pa pastu nosūtīja vienu no trīs testiem slēpta asins piejaukuma noteikšanai fēcēs – gvajaka (gFOBT), imūnķīmisko – FOB Gold vai OC-Sensor. Pusei nosūtīja iepriekšējas informācijas vēstuli; ja aizpildīti testi netika saņemti, nosūtīja atgādinājumu. Pozitīva testa gadījumā uzaicināja veikt kolonoskopiju. Atsaucība bija 31,2% gFOBT, 44,7% FOB Gold un 47,4% OC-Sensor testiem; iepriekšējas informācijas vēstule to uzlaboja maz; 30,9% testu tika saņemti pēc atgādinājuma. Atšķīrās pozitīvo testu proporcija. Kolonoskopiju atsaucība bija 61%. Secināts, ka Latvijā ir iespējams veikt kolorektālā vēža skrīningu, uzaicinot mērķa grupu pa pastu un sasniegt minimālo rekomendēto mērķa grupas atsaucības līmeni. Priekšroka dodama imūnķīmiskiem testiem.

Atslēgas vārdi: kolorektālais vēzis, skrīnings, testsistēma

Saturs

Darbā lietoto terminu skaidrojumi.....	6
Darbā lietotie sāsinājumi	7
Attēlu saraksts	8
Tabulu saraksts	9
Pielikumu saraksts	10
Ievads.....	11
1. Teorētiskais pamatojums	16
1.1. Kolorektālais vēzis, tā attīstība un veidi.....	16
1.1.1. Kolorektālā vēža epidemioloģija	16
1.1.2. Etioloģija un riska faktori	17
1.1.3. Kolorektālā vēža patoģenēze	18
1.1.4. Kolorektālā vēža patohistoloģiskie veidi	20
1.1.5. Kolorektālā vēža pirmsvēža stāvokļi un tā attīstība.....	21
1.1.6. Augsta riska adenoma	22
1.1.7. Adenomu-karcinomu sekvence.....	23
1.2. Kolorektālā vēža diagnostika un skrīningdiagnostika.....	23
1.2.1. Kolonoskopijas loma kolorektālā vēža diagnostikā.....	23
1.2.2. Alternatīvas metodes kolorektālā vēža diagnostikai.....	24
1.2.3. Slēpta asins piejaukuma noteikšana fēcēs	24
1.2.4. Histoloģijas nozīme kolorektālā vēža diagnostikā.....	28
1.3. Skrīninga nozīme saslimstības un mirstības ar kolorektālo vēzi mazināšanā...28	
1.3.1. Skrīninga kvalitātes nepieciešamība	28
1.3.2. Skrīninga mērķa grupa.....	29
1.3.3. Skrīninga organizācijas nozīme tā efektivitātes un kvalitātes nodrošināšanā 29	
1.3.4. Organizēts skrīnings un tā pazīmes	30
1.3.5. Skrīninga indikatori	34
1.3.6. Primārā skrīninga testa izvēle	38
1.3.7. Imūnķīmisko testu robežvērtības izvēles iespējas	39
2. Materiāli un metodes	41
2.1. Pētāmās kopas raksturojums	41
2.2. Pētījuma norise.....	41
2.2.1. Informācijas plūsma un sūtījumu shēma	41
2.2.2. Atgriezeniskā saite	43
2.2.3. Pētījuma apakšgrupas	43
2.2.4. Nosūtīto vēstuļu saturs.....	43
2.3. Pētījumā veiktie izmeklējumi.....	46
2.3.1. Lietotās testsistēmas	46
2.3.2. Kolonoskopija.....	49
2.3.3. Patohistoloģiskie izmeklējumi.....	51
2.4. Datu apkopošana un analīze.....	52

2.4.1.	Izmeklējumu laika intervālu analīze	53
2.4.2.	Skrīninga indikatoru aprēķina metodika	53
3.	Rezultāti	55
3.1.	Mērķa grupas raksturojums	55
3.2.	Skrīninga indikatori un to atbilstība kvalitātes kritērijiem	56
3.2.1.	Mērķa grupas atsaucība	56
3.2.2.	Dažādu uzaicinājuma stratēģiju ietekme uz mērķa grupas atsaucību	60
3.2.3.	Adekvāti aizpildīto testu proporcija	62
3.2.4.	Testu analīzes laiki	63
3.2.5.	Pozitīvo testu proporcija	64
3.3.	Kolonoskopiju atsaucība	65
3.3.1.	Kolonoskopijas rezultātu atspoguļošana standartizēta protokola veidā	65
3.3.2.	Pilno kolonoskopiju proporcija	66
3.4.	Skrīninga atradne	66
3.5.	Imūnķīmisko testu rezultātu salīdzinājums pie dažādām robežvērtībām	69
3.5.1.	Pozitīvo testu proporcija pie salīdzināmām imūnķīmisko testu robežvērtībām	69
3.5.2.	Histoloģiskā atradne pie salīdzināmām imūnķīmisko testu robežvērtībām	70
3.5.3.	Iedzīvotāju skaits, kuram nepieciešams veikt skrīningu, lai atklātu vienu augsta riska neoplazmu pie dažādām testa robežvērtībām	72
3.5.4.	Kolonoskopiju skaits, kas nepieciešams, lai atklātu vienu augsta riska adenomu pie dažādām testu robežvērtībām	73
4.	Diskusija	74
4.1.	Pilotpētījuma veikšanas nepieciešamība	74
4.2.	Skrīninga atbilstība organizēta skrīninga definīcijai	74
4.3.	Skrīninga mērķa grupas raksturojums	76
4.4.	Dažādu faktoru ietekme uz mērķa grupas atsaucību	76
4.4.1.	Mērķa grupas atsaucības raksturojums	76
4.4.2.	Iepriekšējas informācijas vēstules ietekme uz atsaucības palielināšanu	77
4.4.3.	Atgādinājuma vēstules nozīme atsaucības palielināšanai	78
4.4.4.	Uzaicinājuma stratēģijas izvēles nozīme	79
4.4.5.	Dzimuma, vecuma un dzīvesvietas ietekme uz atsaucību	79
4.5.	Pasta pakalpojumu izmantošanas iespēju izvērtējums uzaicinājumu nosūtīšanai mērķa grupai	79
4.6.	Datumu fiksēšana un laika periodu analīze	80
4.7.	Testsistēmu lietošanas īpašību salīdzinājums	81
4.8.	Kolonoskopiju atsaucība	82
4.9.	Dažādu slēptu asiņu testu fēcēs salīdzinājums	82
4.9.1.	Imūnķīmisko testu robežvērtības un to salīdzināšana	82
4.9.2.	Pozitīvo testu proporcija katram no izvēlētajiem testiem	83
4.9.3.	Gvajaka un imūnķīmisko testu salīdzinājums	84
4.9.4.	Imūnķīmisko testu salīdzinājums	84
4.10.	Kolonoskopiju un histoloģijas rezultātu dokumentēšanas kvalitāte	85
4.11.	Augsta riska neoplazmu atradne	85

4.12.	Cita kolonoskopiju atradne.....	86
4.13.	Nepieciešamie resursi, lai atklātu vienu augsta riska neoplazmas gadījumu	86
4.14.	Galveno skrīninga indikatoru izvērtējums	87
5.	Secinājumi	90
	Pētījuma praktiskais pielietojums un rekomendācijas	91
	Turpmākie pētījumu virzieni	92
	Darba novitāte.....	93
	Publikācijas par pētījuma tēmu.....	94
	Publikācijas recenzētos izdevumos	94
	Ziņojumi starptautiskās konferencēs	94
	Ziņojumi vietēja mēroga konferencēs	95
	Pētījuma rezultātu apkopojums valsts institūcijām, speciālistiem Latvijā un iedzīvotājiem	96
	Izmantotā literatūra.....	97
	Pielikumi.....	107

Darbā lietoto terminu skaidrojumi

Termins latviski	Termins angļiski	Skaidrojums latviski
Adenoma	<i>Adenoma</i>	Resnās vai taisnās zarnas dziedzeru bojājums ar epitēlija neoplāziju
Atsaucība (dalība)	<i>Uptake (participation)</i>	Dalībnieku proporcija no visiem uzaicinātajiem noteiktā laika intervālā
Buferšķīdums	<i>Buffer</i>	Šķīdums, kurš ievietots imūnķīmisko testu stobros
Kolorektāls	<i>Colorectal</i>	Resnās un taisnās zarnas
Neoplāzija	<i>Neoplasia</i>	Jaunu audu veidošanās; jaunveidojums
Pilotpētījums	<i>Pilotstudy</i>	Eksperimentāls (izmēģinājuma) pētījums, ko parasti veic pirms kāda liela projekta īstenošanas
Robežvērtība	<i>Cut-off</i>	Kvantitatīva testa diagnostiskā vērtība, virs kuras tests tiek uzskatīts par pozitīvu
Skrīnēts	<i>Screened</i>	Indivīds, kurš veicis skrīninga izmeklējumu
Skrīnings/ skrīningdiagnostika	<i>Screening</i>	Personu identifikācija populācijā, kurām ir liela varbūtība slēptas slimības norisei
Tests	<i>Test</i>	Skrīningtests jeb skrīningam izmantota analīze
Testsistēma	<i>Testsystem</i>	Izlietojamo materiālu un reaģentu komplekts, kas tiek izmantots skrīninga izmeklējuma veikšanai
Vadlīnijas	<i>Guidelines</i>	Eiropas kolorektālā vēža skrīninga un diagnostikas kvalitātes vadlīnijas. Eiropas Komisija, 2012
Valsts organizētais vēža skrīnings	<i>Organised cancer screening</i>	Uz iedzīvotāju reģistra datiem balstīta veselības aprūpes programma ar centralizētu uzaicinājumu nosūtīšanu, indikatīvo rādītāju datu un klīnisko datu bāzes veidošanu un pastāvīgu rezultātu monitorēšanu, lai laikus atklātu pirmsvēža slimības un vēzi agrīnajās stadijās.

Darbā lietotie saīsinājumi

Saīsinājums	Skaidrojums angļiski	Skaidrojums latviski
ARN	<i>Advanced neoplasm</i>	Augsta riska neoplazma
CI	<i>Confidence Interval</i>	Ticamības intervāls
FIT	<i>Faecal immunochemical test for haemoglobin</i>	Imūnķīmiska slēpta asins piejaukuma testa fēcēs starptautiski pieņemts apzīmējums
FOB Gold	<i>Faecal immunochemical test for haemoglobin (Sentinel Diagnostics, Italy)</i>	Imūnķīmisks tests slēpta asins piejaukuma noteikšanai fēcēs (ražotājs Sentinel Diagnostics, Itālija)
FOBT	<i>Faecal occult blood test</i>	Slēpta asins piejaukuma testa fēcēs starptautiski pieņemts apzīmējums
gFOBT	<i>Guaiac based faecal occult blood test</i>	Slēpta asins piejaukuma gvajaka testa fēcēs starptautiski pieņemts apzīmējums
Hb	<i>Haemoglobin</i>	Hemoglobīns
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>	Starptautiskā vēža pētniecības aģentūra
KRV	<i>Colorectal cancer</i>	Kolorektālais vēzis
KS	<i>Colonoscopy</i>	Kolonoskopija
N	<i>Number of patients</i>	Pacientu skaits
NKS	<i>Number needed to scope to detect one case (NNscope)</i>	Kolonoskopiju skaits, kuru nepieciešams veikt, lai atklātu vienu patoloģijas gadījumu
NSS	<i>Number needed to screen to detect one case (NNscreen)</i>	Indivīdu skaits, kam nepieciešams veikt skrīningu, lai atklātu vienu patoloģijas gadījumu
NVD	<i>National Health Service</i>	Nacionālais veselības dienests
OC-Sensor	<i>Faecal immunochemical test for haemoglobin (Eiken Chemical Co., Japan)</i>	Imūnķīmisks tests slēpta asins piejaukuma noteikšanai fēcēs (ražotājs Eiken, Japāna)
OR	<i>Odd ratio</i>	Izredžu attiecība
p	<i>Significance level</i>	Varbūtība, ar kādu tiek noraidīta nulles hipotēze
SPKC	<i>Centre for Disease Prevention and Control</i>	Slimību profilakses un kontroles centrs
χ^2	<i>Chi-square test</i>	Hi kvadrāta tests

Attēlu saraksts

1. attēls. Kolorektālā vēža skrīninga mērķa grupas atsaucība Latvijā, salīdzinot ar Eiropas Komisijas rekomendēto minimālo atsaucības mērķi.....	12
2. attēls. Mirušo skaits ar resnās zarnas vēzi Latvijā dažādās vecuma grupās.....	17
3. attēls. Kolorektālā vēža mirstības uz 100 000 iedzīvotājiem tendence Itālijā un Latvijā	17
4. attēls. Kolorektālā vēža veidi	20
5. attēls. Kolorektālā vēža attīstība.....	21
6. attēls. Augsta riska kolorektālās adenomas histoloģiskā aina	22
7. attēls. Vienkāršots, shematisks kolorektālā vēža attīstības modelis.....	23
8. attēls. Gvajak testa princips	24
9. attēls. Negatīvs un pozitīvs gvajak testa rezultāts	25
10. attēls. Imūnķīmisko testu darbības mehānisms	27
11. attēls. Kolorektālā vēža pamata skrīninga shēmas	39
12. attēls. Pētījuma informācijas plūsmas shēma.....	42
13. attēls. Gvajaka testsistēma HemoCare.....	46
14. attēls. Imūnķīmiskā testsistēma FOB Gold	47
15. attēls. Imūnķīmiskā testsistēma OC-Sensor	47
16. attēls. Izsūtīto iepriekšējas informācijas, uzaicinājuma un atgādinājuma vēstuļu, kā arī saņemto testu skaits dažādās testu grupās.....	57
17. attēls. Mērķa grupas atsaucība Rīgā, republikas pilsētās un novados.....	58
18. attēls. Saņemto testu skaits dienā pirms un pēc atgādinājuma vēstules izsūtīšanas...	60
19. attēls. Dažādu uzaicinājuma stratēģiju ietekme uz mērķa grupas atsaucību gvajak testam	61
20. attēls. Dažādu uzaicinājuma stratēģiju ietekme uz mērķa grupas atsaucību imūnķīmiskajiem testiem.....	61

Tabulu saraksts

1. tabula. Kolorektālā vēža uzskaitē ņemto pacientu skaits un mirstība pēdējos 10 gados Latvijā	16
2. tabula. Galvenie kolorektālā vēža attīstības ceļi	19
3. tabula. Organizēta un oportūnistiska skrīninga atšķirības	31
4. tabula. Kolorektālā vēža skrīninga galvenie indikatori	35
5. tabula. Pārvēršanas koeficienti no ng Hb/ml buferšķīduma uz µg Hb/g fēces	49
6. tabula. Pārskatītā Vīnes klasifikācija gastrointestinālajai epiteliālajai neoplāzijai	51
7. tabula. Kolorektālā vēža skrīninga histoloģiskās atradnes raksturojums	51
8. tabula. Pētījuma kopas demogrāfiskā struktūra salīdzinājumā ar Centrālās statistikas pārvaldes datiem	55
9. tabula. Pētījuma kopas sadalījums pēc dzimuma un vecuma grupām	56
10. tabula. Pētījuma kopas sadalījums pēc dzīves vietas	56
11. tabula. Nosūtīto un saņemto testu skaits un atsaucība dažādās dzimuma, vecuma un dzīves vietas grupās	59
12. tabula. Testu nederīguma iemesli	63
13. tabula. Analīzei derīgo testu analīzes laiks (dienas) no testa saņemšanas datuma	63
14. tabula. Testu analīze (dienas) no testa veikšanas datuma	64
15. tabula. Pozitīvo testu un kolonoskopiju (KS) skaits	65
16. tabula. Kolonoskopijas rezultāta aprakstā sniegtā informācija par izmeklējumu	66
17. tabula. Kolonoskopiju apskates līmenis	66
18. tabula. Kolonoskopiju rezultāti	68
19. tabula. Pozitīvo imūnķīmisko testu proporcija pie dažādām robežvērtībām	69
20. tabula. Kolonoskopiju atradne pie dažādām imūnķīmisko testu robežvērtībām*	71
21. tabula. Skrīnējamo iedzīvotāju un veikto kolonoskopiju skaits, lai atklātu vienu augsta riska neoplazmu ar FOB Gold	73
22. tabula. Skrīnējamo iedzīvotāju un veikto kolonoskopiju skaits, lai atklātu vienu augsta riska neoplazmu ar OC-Sensor	73
23. tabula. Realizētā skrīninga atbilstība Ministru kabineta noteikumu Nr.1529 skrīninga definīcijai	75
24. tabula. Galveno skrīninga indikatoru salīdzinājums pētījuma rezultātos un Latvijā realizētajā skrīninga programmā	88

Pielikumu saraksts

1. pielikums. Ētikas atzinums	107
2. pielikums . Pētījumā izmantotās apakšgrupas	108
3. pielikums. Iepriekšējas informācijas vēstule	109
4. pielikums. Uzaicinājuma vēstule	110
5. pielikums. Atgādinājuma vēstule testa veikšanai	111
6. pielikums. Rezultāta vēstule negatīva testa gadījumā	112
7. pielikums. Rezultāta vēstule pozitīva testa gadījumā	113
8. pielikums. Rezultāta vēstule neanalizējama testa gadījumā	114
9. pielikums. Vēstule ģimenes ārstam	115
10. pielikums. Atgādinājuma vēstule kolonoskopijas veikšanai	117
11. pielikums. HaemoCare (gFOBT) lietošanas instrukcija	118
12. pielikums. FOB Gold lietošanas instrukcija	119
13. pielikums. OC-Sensor lietošanas instrukcija	120
14. pielikums. Kolonoskopijas protokols	121
15. pielikums. Histoloģijas protokols	122

Ievads

Problēmas aktualitāte

Kolorektālais vēzis (KRV) ir viena no biežākajām ļaundabīgajām saslimšanām pasaulē un Latvijā. Latvijā, tāpat kā visā Pasaulē, tas ierindojas trešajā vietā no visām onkosaslimšanām vīriešiem un otrajā vietā sievietēm (Ferlay *et al*, 2013; Slimību profilakses un kontroles centrs). Ar KRV saslimušo skaits Latvijā pēdējos gados pārsniedz 1100 personu gadā. Turklāt satraucoša ir augstā mirstība Latvijā no šīs lokalizācijas vēža, kā arī vēlīni diagnosticēto audzēju skaits.

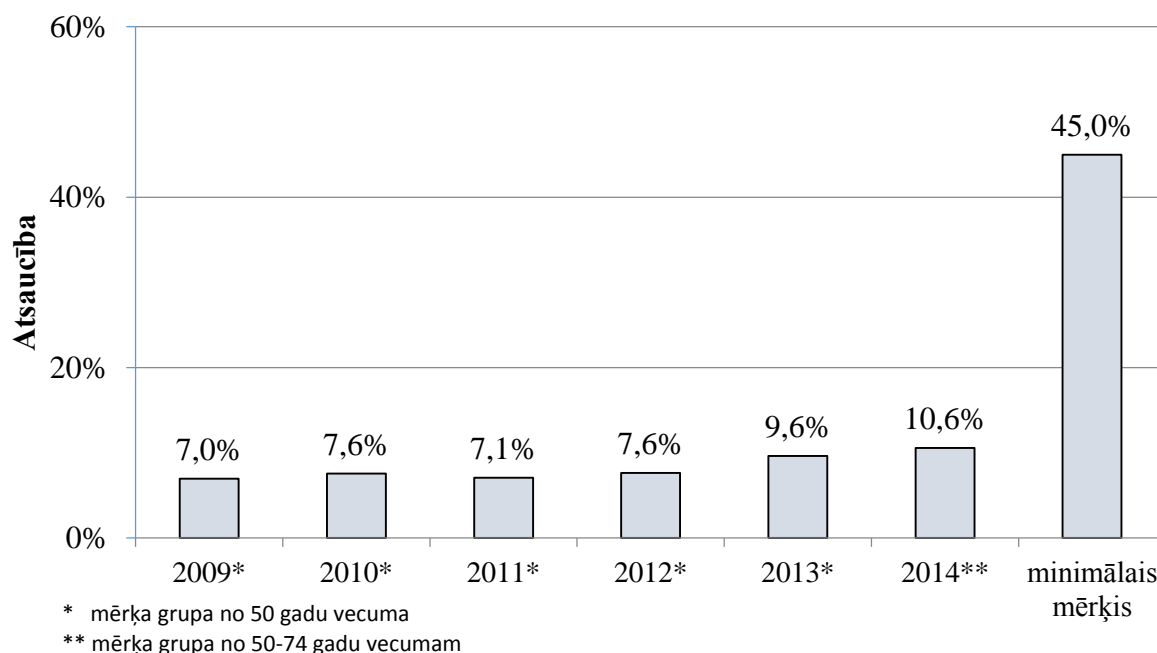
Kā publicēts EURO CARE-5 pētījuma rezultātos, kuros analizēti 29 Eiropas valstu dati, piecgadu dzīvildze no taisnās un resnās zarnas vēža Latvijā ir viszemākā Eiropā. Vidēji Eiropā piecgadu relatīvā dzīvildze no resnās zarnas vēža ir 57%, Latvijā – tikai 43%, bet, piemēram, Beļģijā un Vācijā tā ir 62% (Holleczek *et al*, 2015). Kā viens no būtiskākajiem zemās dzīvildzes iemesliem ir novēlota vēža diagnostika. Vairāk kā puse KRV tiek diagnosticēti vēlīnās stadijās, bet tikai aptuveni desmitā daļa – pirmajā stadijā (Slimību profilakses un kontroles centrs).

Agrīna slimības diagnostika ļauj veikt radikālu ārstēšanu, uzlabot individuālo slimības prognozi, ievērojami samazināt ārstēšanas izmaksas un uzlabot indivīda dzīves kvalitāti. Par sekmīgu sekundāro profilaksi liecina agrīnā stadijā atklāto slimības gadījumu proporcija, kam seko mirstības samazināšanās un piecgadu dzīvildzes palielināšanās (Baltiņa *et al*, 1999). Viens no svarīgākajiem sekundārās profilakses veidiem ir skrīningdiagnostika jeb skrīnings. Skrīninga uzsākšana valstī ir politisks lēmums, kas prasa gan organizatoriskus pasākumus, gan lielu resursu piesaisti (Lyng *et al*, 2012).

KRV skrīninga efektivitāte mirstības samazināšanā ir pierādīta (Kronborg *et al*, 1996) un tā ir ekonomiski izdevīga (Parekh *et al*, 2008). Pamatojoties uz to, Eiropas Komisija stingri iesaka ieviest augstas un kontrolētas kvalitātes organizētu vēža skrīningu visās Eiropas Savienības valstīs (Commission of the European Communities, 2003). Eiropas Komisija ir publicējusi detalizētas Eiropas kolorektālā vēža skrīninga un diagnostikas kvalitātes vadlīnijas (turpmāk – Vadlīnijas), kuras tiek ieteiktas izmantot visām Eiropas Savienības dalībvalstīm (von Karsa *et al*, 2012).

Kopš 2007.gada, Latvijā kā KRV sekundārās profilakses veidu, valsts apmaksā slēpta asins piejaukuma noteikšanas testus ģimenes ārsta praksēs. Pašreizējā KRV skrīninga norise Latvijā ir noteikta ar Ministru Kabineta 2013.gada 17.decembra noteikumu Nr. 1529 „Veselības aprūpes organizēšanas un finansēšanas kārtība” 7. pielikumu „Valsts organizētais

vēža skrīnings” (Ministru Kabineta noteikumi Nr. 1529, 2013). Tomēr Latvijā skrīninga rezultāti ir neapmierinoši (1. attēls).



1. attēls. **Kolorektālā vēža skrīninga mērķa grupas atsaucība Latvijā, salīdzinot ar Eiropas Komisijas rekomendēto minimālo atsaucības mērķi**
(Nacionālais veselības dienests, 2015)

Latvijā KRV skrīninga mērķa grupas atsaucības rādītāji ir ļoti zemi un tie tālu atpaliek no Eiropas vadlīnijās rekomendētajiem. Vairāk kā puse mirušo, kuriem nāves cēlonis KRV, ir skrīninga mērķa grupas vecumā – no 50-74 gadi. Tā kā dalības rādītāji ir daudz zemāki kā rekomendētie, ir svarīgi identificēt iemeslus, kas ļauj prognozēt iedzīvotāju uzticību skrīningam un attīstīt stratēģijas, kas veicinātu mērķa grupas atbilstošu rīcību (Altobelli *et al*, 2014).

Skrīninga efektivitātes stūrakmens ir mērķa grupas atsaucība, tādēļ būtiski ir palielināt mērķa grupas dalību skrīninga programmās (Altobelli *et al*, 2014). Iedzīvotāju līdzdalības veids daļēji ir atkarīgs no vietējiem apstākļiem, kas tādējādi apgrūtina vispārējas stratēģijas izvēli, lai palielinātu atsaucību. Tādēļ uzsvars jāliek gan uz individuālu skrīninga programmu monitorēšanu, gan uz tādu informācijas stratēģiju attīstīšanu, kas vērsta uz vietējās līdzdalības iezīmēm (von Euler-Chelpin *et al*, 2010).

Starptautiska darba grupa (*International Colorectal Cancer Screening Network*) (Benson *et al*, 2012) uzsver, ka, skrīninga programmas efektivitātes izvērtēšanai nepieciešams standartizēt un ziņot KRV skrīninga indikatorus. Minētās grupas ziņojumā, Latvija ir atspoguļota kā valsts ar vienu no viszemākajiem šo rādītāju līmeņiem. Vienotu indikatoru lietošana ļauj salīdzināt skrīninga programmas, efektīvāk veikt pētījumus, kā arī uzlabot skrīninga programmas kvalitāti.

Ir dažādi skrīninga programmu modeļi. Visplašāk lietotais un Eiropas Savienībā ieteiktais modelis ir izmantot primāro slēpta asins piejaukuma noteikšanas testu fēcēs un, pozitīva testa gadījumā, veikt sekojošu izmeklējumu – kolonoskopiju (von Karsa *et al*, 2012). Šādu skrīninga modeli ir izvēlējusies arī Latvija.

Pašlaik slēpta asins piejaukuma noteikšanai fēcēs tiek lietoti divu veidu testi (FOBT) – gvajaka jeb cilvēka hemoglobīnam nespecifiski (gFOBT) un imūnķīmiski, cilvēka hemoglobīnam specifiski testi (FIT). Skrīninga programmās ir jāizvērtē šo testu atšķirības un efektivitāte (Young *et al*, 2015).

Skrīninga rezultātus ietekmē dažādi faktori – veselības aizsardzības sistēma, iedzīvotāju informācijas līmenis un citi faktori, kas būtiski var atšķirties dažādās valstīs un līdz ar to ietekmēt skrīninga rezultātu. Tādēļ, Vadlīnijas (von Karsa *et al*, 2012) ar augstāko pierādījumu līmeni „A”, rekomendē nepieciešamību pirms ieviešanas visā valstī, pilotpētījumu veidā izvērtēt konkrētā skrīninga modeļa atbilstību lokālai situācijai. Lai varētu izvērtēt Latvijā piemērotāko skrīninga modeli, tika veikts pirmais pilotpētījums. Tā rezultāti ļauj izvēlēties lokālajiem apstākļiem piemērotāko testsistēmu, uzaicināšanas-atgādinājuma stratēģiju, precizēt skrīninga kvalitātes indikatorus, to mērķus, kā arī iegūt datus izvēlēta programmas veida izdevīguma aprēķināšanai.

Darba mērķis

Noskaidrot organizēta kolorektālā vēža skrīninga efektivitātes uzlabošanas iespējas Latvijā – mērķa grupas atsaucību ietekmējošus faktorus un dažādu testsistēmu slēpta asins piejaukuma noteikšanai fēcēs izmantošanas iespēju atšķirības.

Darba uzdevumi

Izvirzītā mērķa sasniegšanai ir noteikti sekojoši uzdevumi:

- 1) Veikt organizēta kolorektālā vēža skrīninga pilotpētījumu, lai noskaidrotu, vai Latvijā ir iespējams veikt organizētu kolorektālā vēža skrīningdiagnostiku atbilstoši Vadlīniju prasībām.
- 2) Izvērtēt pasta pakalpojumu piemērotību organizēta kolorektālā vēža skrīninga nodrošināšanai.
- 3) Noteikt vai Vadlīnijām atbilstošos atsaucības minimuma rādītājus ir iespējams sasniegt gan ar gvajaka, gan imūnķīmiskiem testiem, slēpta asins piejaukuma noteikšanai fēcēs. Salīdzināt atsaucības rādītājus dažādu testu izmantošanas gadījumā.
- 4) Izvērtēt mērķa atsaucības palielināšanas iespēju, izmantojot iepriekšējas informācijas vēstuli un atgādinājuma vēstuli.

- 5) Noteikt iedzīvotāju atsaucības atšķirības pēc dzimuma, vecuma grupas un iedzīvotāju dzīves vietas.
- 6) Salīdzināt kļūdaini izpildīto testu proporciju dažādiem testu veidiem slēpta asins piejaukuma noteikšanai fēcēs.
- 7) Noteikt pozitīvo slēpta asins piejaukuma fēcēs testu proporciju dažādiem testu veidiem (gvajaka un divu veidu kvantitatīvi imūnķīmiski testi), kā arī pie dažādām imūnķīmisko testu robežvērtībām.
- 8) Noteikt iedzīvotāju atsaucību kolonoskopijas veikšanai pēc pozitīva slēpta asins piejaukuma fēcēs testa rezultāta.
- 9) Pētījumā lietoto testu grupās noteikt patoloģiskas atradnes (augsta riska neoplazma) proporciju kolonoskopijā.
- 10) Salīdzināt indivīdu skaitu, kam nepieciešams veikt skrīningu, kā arī to indivīdu skaitu, kam nepieciešams veikt kolonoskopiju, lai atklātu vienu patoloģijas gadījumu iedzīvotāju grupās, kurās izmantoti dažādi testi slēpta asins piejaukuma noteikšanai fēcēs.

Aizstāvēšanai izvirzītās hipotēzes

- 1) Organizēti veicot kolorektālā vēža skrīningu, Latvijā ir iespējams sasniegt Vadlīniju prasībām atbilstošu mērķa grupas atsaucību. Iepriekšējas informācijas un atgādinājuma vēstules ir būtiskas atsaucības palielināšanai.
- 2) Uzaicinot veikt skrīningu ar imūnķīmiskām testsistēmām slēpta asins piejaukuma noteikšanai fēcēs, mērķa grupas atsaucība ir augstāka nekā izmantojot gvajaka testsistēmu.
- 3) Pasta pakalpojumi ir piemēroti gan testsistēmu nogādāšanai mērķa grupai, gan to nosūtīšanai atpakaļ organizēta skrīninga sistēmas ietvaros Latvijā.
- 4) Imūnķīmiskiem testiem slēpta asins piejaukuma noteikšanai fēcēs pie vienādām testu robežvērtībām ir atšķirīga pozitīvo testu un diagnosticēto augsta riska neoplazmu proporcija.

Promocijas darba veikšanas laiks un vieta

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē no 2011. līdz 2015. gadam. Pētījums tika veikts Latvijas Republikas teritorijā no 2010. gada janvāra līdz 2012. gada decembrim.

Pētījuma finansējums

Pētījums finansēts no Eiropas Sociālā fonda (ESF) darbības programmas „Cilvēkresursi un nodarbinātība” prioritātes 1.1. „Augstākā izglītība un zinātne” aktivitātes 1.1.1.2. „Cilvēkresursu piesaiste zinātnei” Latvijas Universitātes projekta „Agrīnas audzēju diagnostikas un novēršanas starpdisciplināra izpētes grupa”.

Vienošānās Nr. 2009/0220/1DP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/016.

Personīgais ieguldījums

Darba autore piedalījās darba plānošanā, kā arī veica pilotpētījuma organizatora darbu un vadīja pētījumu:

- organizēja praktisko darbu, tai skaitā izstrādāja un plānoja laika grafikus, sagatavoja sūtījumus;
- izstrādāja izsūtāmās vēstules, testu lietošanas instrukcijas, aptauju anketas;
- piedalījās iedzīvotāju atgriezeniskās saites saņemšanā – zvani, e-pasti, vēstules;
- piedalījās datu bāzes izstrādāšanā, datu ievadīšanā datu bāzē;
- sadarbībā ar endoskopijas un patoloģijas speciālistiem izstrādāja kolonoskopijas (KS) un histoloģijas protokolus.

Autore patstāvīgi veica literatūras analīzi, rezultātu analīzi, publikāciju, tēžu un promocijas darba rakstīšanu.

Pētījuma rezultāti tika izmantoti darba autorei veicot līdzdalību Slimību un profilakses centra rīkotās darba grupas „Kolorektālā vēža skrīninga norises izvērtēšana” darbā un gala ziņojuma sagatavošanā, kā arī Vēža kontroles Vienotās rīcības (*Cancer Control Joint Action*) projektā CANCON.

Ētikas komitejas atļauja

Pētījuma realizācijai 15.12.2010. saņemts Latvijas Republikas Centrālās ētikas komisijas atzinums (A-10), 1. pielikums.

1. Teorētiskais pamatojums

1.1. Kolorektālais vēzis, tā attīstība un veidi

1.1.1. Kolorektālā vēža epidemioloģija

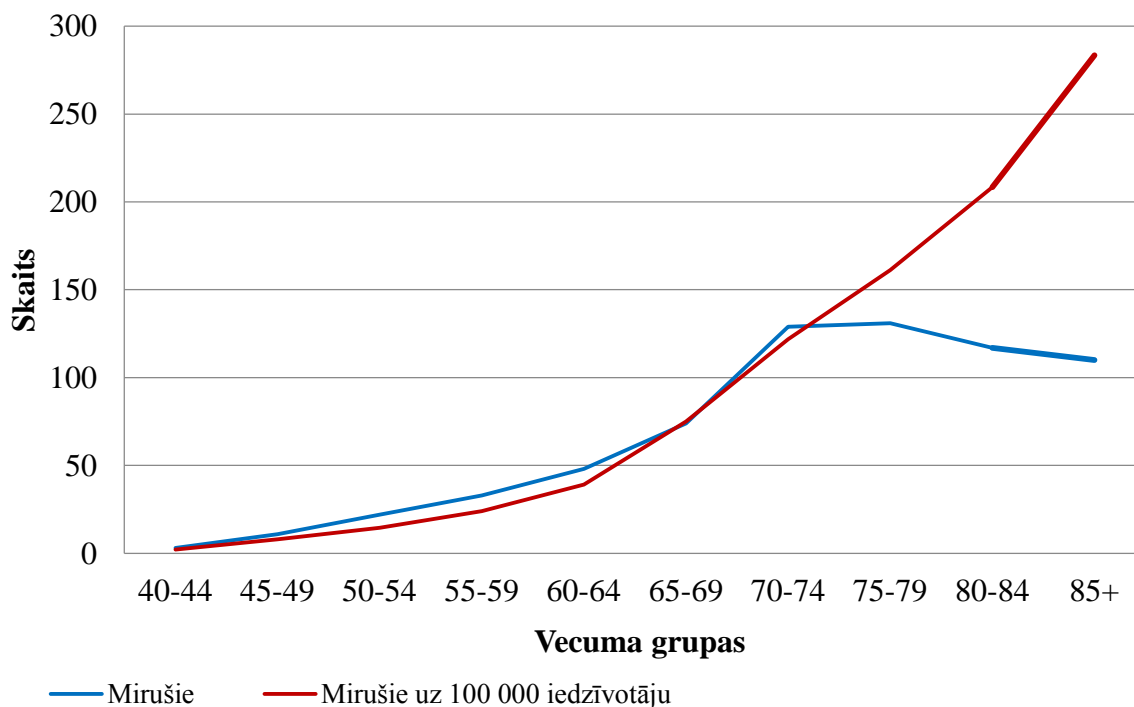
KRV ir viens no biežāk sastopamajiem vēžiem gan Latvijā, gan pasaulē. Latvijā 2014. gadā uzskaitē tika ņemti 1102 pacienti ar šo audzēju (1. tabula), aptuveni vienāds skaits vīriešu un sieviešu. KRV nāves iemesls 2014. gadā ir bijis 689 iedzīvotājiem (Slimību profilakses un kontroles centrs).

Neskatoties uz 2009. gadā valstī ieviesto skrīningu, nav vērojama tendence minētajiem rādītājiem uzlaboties. Vairāk kā pusē gadījumu, KRV tiek diagnosticēts vēlīni – trešajā un ceturtajā stadijā (1. tabula).

1. tabula. Kolorektālā vēža uzskaitē ņemto pacientu skaits un mirstība pēdējos 10 gados
Latvijā
(SPKC dati)

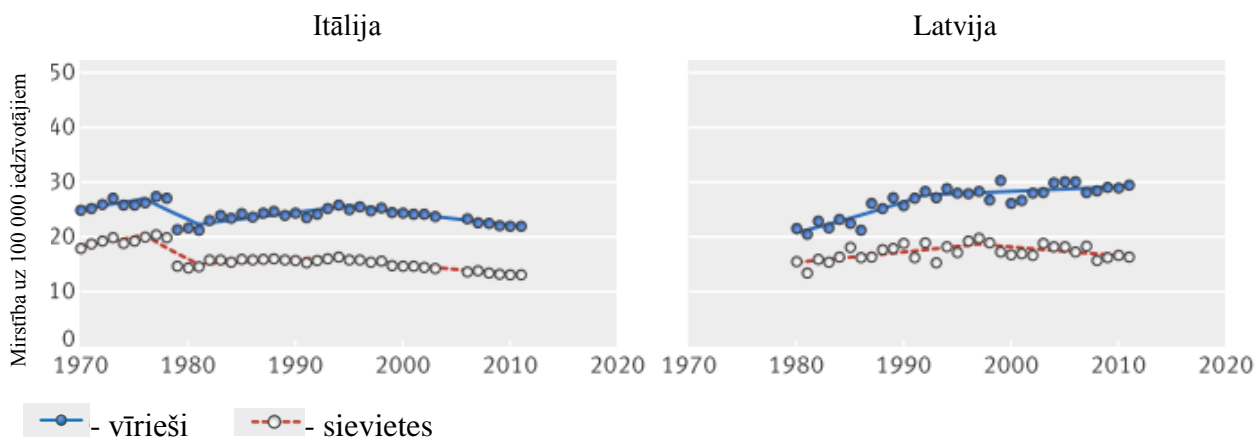
Gads	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Uzskaitē ņemtie pacienti (neieskaitot pēc nāves uzņemtos)	1023	983	996	917	929	1034	1088	1209	1088	1102
No tiem vīrieši	469	487	451	412	415	469	500	553	497	534
No tiem sievietes	554	496	545	505	514	565	588	656	591	568
0. stadija	-	-	-	-	-	1	1	1		1
1. stadija	80	54	57	62	73	66	107	121	134	124
2. stadija	316	287	291	232	216	317	324	369	314	311
3. stadija	248	275	287	278	233	252	244	264	251	252
4. stadija	291	270	264	227	271	262	330	316	260	278
Bez stadijas	88	97	97	118	136	136	82	138	129	136
Mirušie	698	687	695	644	697	680	689	789	680	689
Mirstība uz 100 000 iedzīvotāju	31,2	31,0	31,6	29,6	32,5	32,4	33,5	38,8	33,8	34,6

Pēc SPKC apkopotās informācijas (2. attēls), mirstības pieaugums no KRV Latvijā sāk būtiski palielināties jau darba spējīgā (no 50 gadiem) vecumā, sasniedzot vislielāko mirušo skaitu vecuma grupā 70-74 gadi. Tā kā pieaugot vecumam iedzīvotāju skaits vecuma grupās samazinās, mirstība no KRV uz 100 000 iedzīvotāju vecuma grupās pēc 75 gadiem turpina augt.



2. attēls. Mirušo skaits ar resnās zarnas vēzi Latvijā dažādās vecuma grupās (SPKC dati)

Kā rāda retrospektīva Pasaules veselības organizācijas datubāzes analīze, Latvijā mirstība ar KRV uz 100 000 iedzīvotājiem ir augsta un tai, salīdzinājumā ar citām valstīm, piemēram, Itāliju (Ait Ouakrim *et al*, 2015), pēdējo 30 gadu laikā nav tendence samazināties (3. attēls).



3. attēls. Kolorektālā vēža mirstības uz 100 000 iedzīvotājiem tendence Itālijā un Latvijā (Ait Ouakrim *et al*, 2015)

1.1.2. Etioloģija un riska faktori

KRV ir slimība, kuru var izraisīt daudzi iemesli (Baltiņa *et al*, 1999; IARC EPIC working group) ar pārliecinošiem pierādījumiem par veicinošu vai predisponējošu lomu tādiem faktoriem kā aptaukošanās, metabolais sindroms un ar tiem saistīto hiperinsulīnēmiju, hiperglikēmiju, dislipidēmiju, iekaisumu un oksidatīvo stresu. Minētie vielmaiņas traucējumi

parasti ir sekas ēšanas paradumiem, ko raksturo lielas devas sarkanas un/vai pārstrādātas gaļas uzturā, zems uzņemto šķiedrvielu, īpaši graudaugu šķiedrvielu daudzums, un zems zivju, riekstu, sēklu, augļu un dārzeņu patēriņš. Arī smēķēšana, pārmērīga alkohola lietošana un zems D vitamīna līmenis ir svarīgi KRV riska faktori. Minētie ir modificējamie riska faktori.

Kā būtiskākie nemodificējamie riska faktori minami indivīda vecums virs 50 gadiem, resnās zarnas iekaisumi (čūlainais kolīts, Krona slimība) anamnēzē, ģimenes adenomatozās polipozes sindromi, pārmantotais nepolipoidais KRV sindroms (Linča sindroms), adenomatozie polipi vai KRV ģimenes anamnēzē, kā arī KRV pacienta anamnēzē (Winawer *et al*, 1991).

1.1.3. Kolorektālā vēža patoģenēze

KRV attīstība ir secīgs process, kurā ir identificējami trīs galvenie posmi: sākšanās (ierosināšana), veicināšana un attīstība. Sākuma posmā notiek stabilas izmaiņas DNS struktūrā vai secībā (mutācijas). Tam seko nekontrolēta neoplastisko klonu vairošanās, kas raksturo audzēja augšanu. KRV attīstība ir vairāku ģenētisko izmaiņu rezultāts, kuru laikā tiek pakāpeniski un neatgriezeniski zaudēta kontrole pār normālu šūnu augšanu un diferenciāciju. Ir vairāki audzēja bioloģiskie attīstības ceļi, kas veicina tā fenotipisko dažādību (Ponz de Leon and Percesepe, 2000; Worthley *et al*, 2007):

- sporādisks KRV;
- ģimenes adenomatozā polipoze un ar to saistītie polipozes sindromi;
- pārmantotais nepolipoidais KRV (HNPCC);
- vēzis, kas attīstās zarnu iekaisuma slimību rezultātā;
- ģimenes KRV.

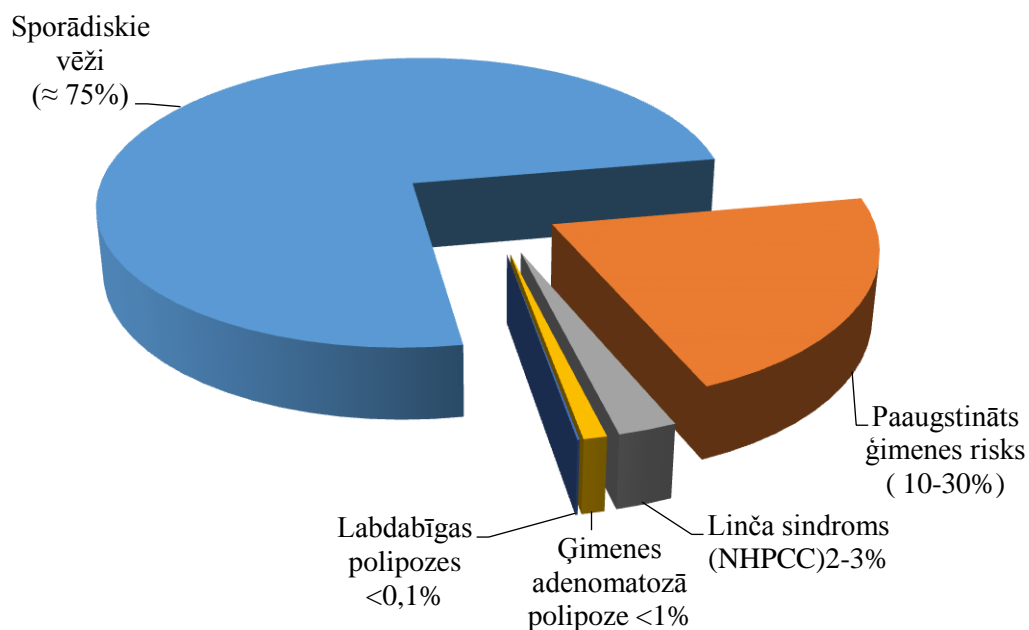
Aptuveni 80-85% no visiem KRV attīstās „tradicionālā” (kas tiek saukts arī par supresoro jeb hromosomu nestabilitātes) attīstības ceļā (2. tabula). Agrīnākais identificējamais bojājums šajā KRV attīstības ceļā ir displastiska novirze kriptā – mikroskopisks gļotādas bojājums, kas rodas pirms makroskopiska polipa. Šis attīstības ceļš ir saistīts ar APC, KRAS gēna mutācijām, 18q delēciju, visbeidzot 17p delēciju, kurš satur svarīgu audzēja supresora gēnu p53. Ir arī citi, retāk sastopami KRV attīstības ceļi – mikrosatelītu un CpG salīņu metilatora fenotipa ceļi (Silla *et al*, 2014; Worthley *et al*, 2007).

2. tabula. Galvenie kolorektālā vēža attīstības ceļi

(Silla et al, 2014)

Attīstības ceļš	Hromosomu nestabilitātes (supresorais)	Mikrosatelītu nestabilitātes (mutāciju)	CpG saliņu metilatora fenotipa (zobainais)
KRV proporcija	80-85%	10-15%	40%
Klīniskās pazīmes	Biežāk atrodas distālajā resnās zarnas daļā	Biežāk atrodas labajā resnās zarnas pusē	Biežāk atrodas labajā resnās zarnas pusē
Histopatoloģijas raksturojums	Nav limfocītu reakcijas Nav gļotu Labi diferencēts	Limfocītu reakcija Mucinozs Gredzenšūnas Zemas pakāpes audzēja diferenciācija	Zemas pakāpes audzēja diferenciācija
Molekulārais raksturojums	Aneiplodija, poliplodija, heterozigotātes zaudēšana	Dipodija, mikrosatelītu nestabilitāte	CpG saliņu metilācija
Galvenie iesaistītie gēni	APC, P53, KRAS, C-MYC, CC/SMAD4, TGFBR, PIK3CA	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, TGF-βRII, IGFIIR, MSH3, BAX	BRAF, MSI
Iedzimtie sindromi	Ģimenes adeonomatozā polipoze	Linča sindroms	

Dažādo KRV sastopamības biežuma sadalījums populācijā parādīts 4. attēlā. Skrīnings tiek vērsts sporādiskā KRV diagnosticēšanai, kas sastāda aptuveni 75% no visiem KRV, kuriem nav pārliecinoši pierādījumi par pārmantojamību. Atlikušie 25% pacientu ir ar KRV ģimenes anamnēzē vai paaugstinātu risku ģimenes locekļiem, vai abu apvienojumu. Ģenētiskas mutācijas, kas ir pamatā iedzimta vēža riskam, veido tikai 5% līdz 6% KRV gadījumu. Iespējams, ka ir citi neatklāti gēni un fona ģenētiskie faktori, kas veicina ģimenes KRV attīstību kopā ar gēnu izmaiņas nesaistītiem riska faktoriem (Burt, 2000).



4. attēls. **Kolorektālā vēža veidi**
(Burt, 2000)

Vairumā gadījumu nozīmīgais faktors, kas palielina KRV risku, ir indivīda vecums. Būtisks riska pieaugums ir pēc 50 gadu vecuma. 90% no visiem diagnosticētajiem vēžiem ir pacientiem, kuri vecāki par 50 gadiem. Ja pirmās pakāpes radiniekiem ir bijis KRV, īpaši, ja tas attīstījies pirms 55 gadu vecuma, risks saslimt ar KRV pieaug aptuveni divas reizes (Imperiale *et al*, 2014).

1.1.4. Kolorektālā vēža patohistoloģiskie veidi

Resnās zarnas veidojumi klasificējami šādās trīs grupās (The website of the National Cancer Institute):

- 1) neneoplastiskie polipi – hiperplastiskie, juvenīlie, hamartomatozie, iekaisuma un limfoidie polipi (šie polipi netiek uzskatīti par pirmsvēža saslimšanu);
- 2) neoplastiski polipi – adenomatozi polipi un adenomas;
- 3) karcinoma.

Lai gan nav tiešu pierādījumu, ka lielākā daļa KRV rodas no adenomām, parasti tiek uzskatīts, ka adenokarcinomas attīstās no adenomas (Levin, 2005; Risio, 2012; Stryker *et al*, 1987), pamatojoties uz šādiem apsvērumiem:

- resnajā zarnā ir sastopami labdabīgi un ļaundabīgi audzēji (O'Brien *et al*, 1990);
- 20 gadus novērojot pacientus ar adenomām, vēža risks adenomu vietā bija par 25% lielāks, nekā populācijā bez tām (Winawer *et al*, 2000).

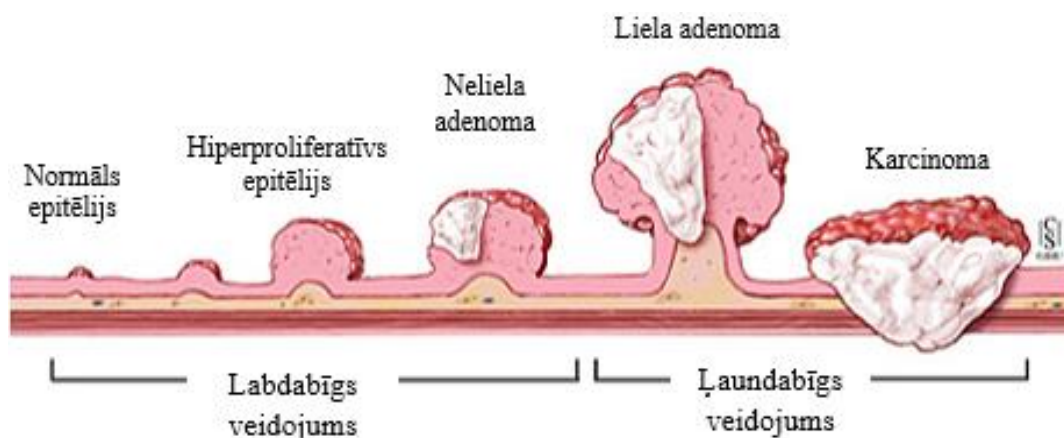
Ir daudz veidu kolorektālo audzēju, pārsvarā tie ir epitēlija atvasināti audzēji (adenoma vai adenokarcinoma). Citi, retāki veidi ir neuroendokrīnie audzēji, plakanšūnu, adenoskvamozie audzēji, vārpstas šūnu un nediferencētas karcinomas.

Parasti adenokarcinomu raksturo dziedzeru veidošanās, kas attīstās no kolorektālās gļotādas epitēlija šūnām.

1.1.5. Kolorektālā vēža pirmsvēža stāvokļi un tā attīstība

Resnā un taisnā zarnas ir būtiskas gremošanas sistēmas daļas. Tās ir pakļautas dažādu fizikālu, ķīmisku un bioloģisku faktoru ietekmei, kas sekmē patoloģijas, tai skaitā vēža attīstību (Arvelo *et al*, 2015).

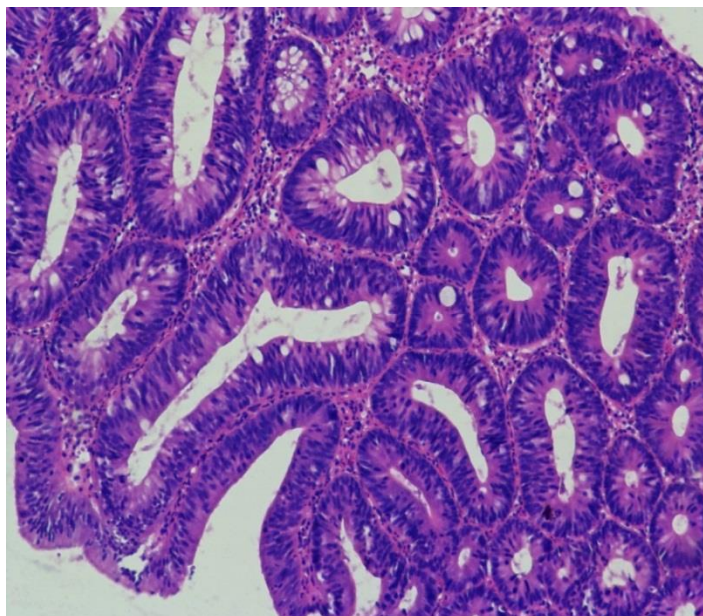
KRV attīstība parasti notiek ilgākā laika posmā – 10-15 gados (Winawer, 1999). Ļaundabīgs audzējs var attīstīties no dažādām pirmsvēža saslimšanām, kuras ir iespējams ārstēt. Adenoma ir visbiežākā KRV pirmsvēža saslimšana, pārējās – hroniskas iekaisīgas zarnu saslimšanas un iedzimti sindromi, ir mazāk kā 5% pirmsvēža gadījumu (Conteduca *et al*, 2013). Tādēļ, lai gan būtiski ir atklāt un ārstēt visas pirmsvēža saslimšanas, vislielākā vērtība vēršama adenomu diagnostikai un ārstēšanai.



5. attēls. Kolorektālā vēža attīstība
(pēc Janne *et al.*, 2000)

Dažādu faktoru rezultātā var notikt normālā epitēlija progresija par ļaundabīgu audzēju (5. attēls). Šim procesam ir vairākas stadijas. Vispirms attīstās adenoma, kas var pārvērsties augsta riska adenomā un vēzī (Garza-Trevino *et al*, 2015). Šo procesu veicina KRV patoģenēzē iesaistīto gēnu mutācijas (2. tabula).

1.1.6. Augsta riska adenoma



6. attēls. Augsta riska kolorektālās adenomas histoloģiskā aina
(I. Liepnieces-Kareles attēls)

Kolorektālā adenoma ir resnās vai taisnās zarnas bojājums ar nevienmērīgu epitēlija neoplāziju. Adenomu histoloģiskajā raksturojumā tiek iekļauta neoplāzijas pakāpe pēc adaptētas Vīnes klasifikācijas. Kuņģa un zarnu trakta patoloģijas neoplāzijas klasifikācija jeb Vīnes klasifikācija tika pieņemta Vīnē, Austrijā 1998. gadā (Schlemper *et al*, 2000), vēlāk pārskatīta (Dixon, 2002). Pēc Vīnes klasifikācijas adenomas tiek iedalītas tubulārās, tubulāri-villozās un villozās. Tubulāri-villozām adenomām villozais komponents ir vismaz 20%, bet villozajām – vismaz 80%. Augsta riska kolorektālās adenomas histoloģiskā aina ir attēlota 6. attēlā (I. Liepniece-Karele).

Attiecībā uz KVR attīstības risku, adenomas iedala zema un augsta riska adenomās. Augsta riska adenomai ir vismaz viena no sekojošām pazīmēm (von Karsa *et al*, 2012):

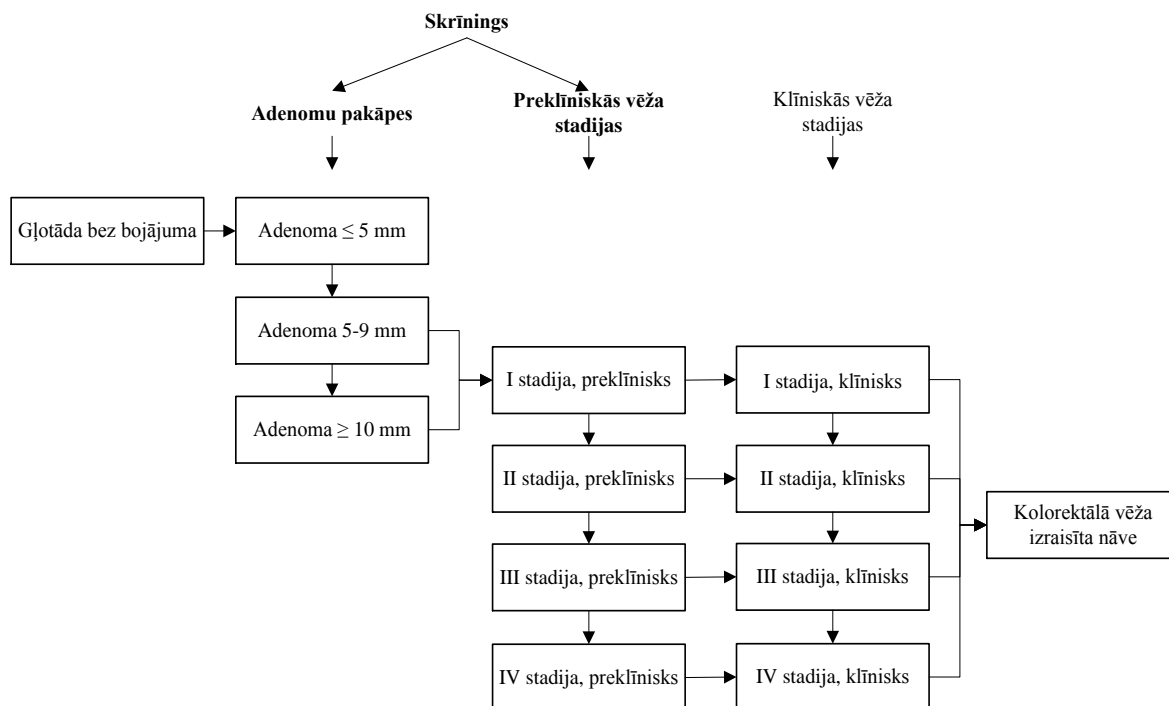
- izmērs ≥ 10 mm;
- gļotādas neoplāzija pēc Vīnes klasifikācijas – 4 (Dixon, 2002);
- histoloģiski tā ir villoza.

Augsta riska gļotādas neoplāzijai ir sekojošas histoloģiskās pazīmes (von Karsa *et al*, 2012):

- kompleksa, neregulāra dziedzeru sablīvēšanās;
- jaunu dziedzeru veidošanās;
- dziedzeri izvietoti „muguru pie muguras”;
- ievērojama papillaritāte dziedzeru lūmenos.

1.1.7. Adenomu-karcinomu sekvence

Pakāpeniskais KRV attīstības process – adenomu-karcinomas sekvence tika aprakstīts jau 1975. gadā (Muto *et al*, 1975). Tā būtiski nav mainījies arī šobrīd. Vienkāršots, shematiskais KRV attīstības secības modelis (van Ballegooijen *et al*, 2010) ir atspoguļots 7. attēlā. Noteiktā laika periodā attīstās zema riska adenoma, tad augsta riska adenoma, no kuras savukārt attīstās preklīniskais un klīniskais vēzis. Skrīninga mērķis, kā norādīts 7. attēlā, ir diagnosticēt un ārstēt bojājumu pēc iespējas agrīnāk – adenomas vai vēža preklīniskajās stadijās.



7. attēls. Vienkāršots, shematiskais kolorektālā vēža attīstības modelis (van Ballegooijen *et al*, 2010)

1.2. Kolorektālā vēža diagnostika un skrīningdiagnostika

1.2.1. Kolonoskopijas loma kolorektālā vēža diagnostikā

Kolonoskopija (KS) ir izvēles metode resnās un taisnās zarnas veidojumu diagnostikā, tās atradne apstiprināma histoloģiski (Araujo *et al*, 2001; Klīniskās vadlīnijas, 2013; Poston *et al*, 2011). Izmeklējuma laikā kvalificēts speciālists apskata visu resno zarnu jeb veic pilnu KS.

KS ir invazīvs izmeklējums ar komplikāciju – hemorāģijas, perforācijas risku (Fisher *et al*, 2011; Ko and Dominitz, 2010; Warren *et al*, 2009). Skrīninga mērķa grupa ir klīniski veseli indivīdi, tādēļ īpaši būtiski sekot izmeklējuma kvalitātei un iespējamo KS risku mazināšanai.

1.2.2. Alternatīvas metodes kolorektālā vēža diagnostikai

Gadījumos, kad KRV diagnoze nav uzstādīta KS laikā, jo (1) procedūra nav tikusi pabeigta, (2) KS nav iespējama vai (3) KS laikā audzēja lokalizāciju nav iespējams noteikt, papildu izmeklēšanas metodes ir bārija klizma un virtuālā KS ar dator-tomogrāfijas palīdzību. Izvēles metode no otrās rindas diagnostikas metodēm KRV diagnostikā ir virtuālā KS ar dator-tomogrāfijas palīdzību, jo bārija klizma ir mazāk precīza metode (Klīniskās vadlīnijas, 2013).

1.2.3. Slēpta asins piejaukuma noteikšana fēcēs

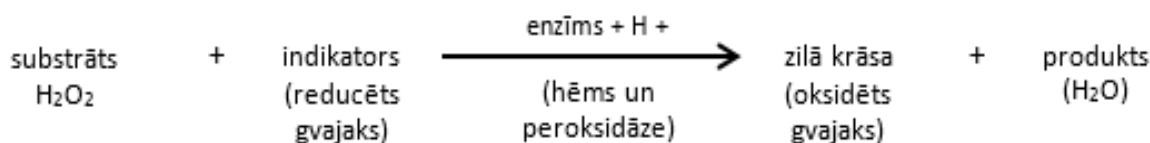
Ilgstošajā laika periodā, kurā adenoma transformējas par ļaundabīgu audzēju, pacientam var nebūt nekādu sūdzību un klīniski novērojamu simptomu (Baltiņa *et al*, 1999). Tomēr, dažādu faktoru ietekmē, adenomas periodiski asiņo, izdalot nelielu asins daudzumu, kura piejaukums izkārnījumos nav vizuāli nosakāms. Slēpta asins piejaukumu fēcēs nosaka ar testu palīdzību. Resnās zarnas vizuāla apskate – kolonoskopija – ir precizējošs izmeklējums asins piejaukuma fēcēs iemesla diagnosticēšanai.

Slēpta asins piejaukuma noteikšanai fēcēs tiek izmantoti testi, kuru starptautiski pieņemtais saīsinājums ir FOBT (*faecal occult blood test*). Pašlaik praksē tiek lietotas divas galvenās šo testu grupas – gvajak testi (gFOBT) un imūnķīmiskie testi (FIT).

Gvajak testa (gFOBT) raksturojums

Gvajaks ir *Guaiacum officinale* koka sveķus saturošs reaģents. gFOBT darbība un mehānisms ir sekojoši: izkārnījumu paraugs tiek uzlikts uz ar gvajaku impregnēta papīra. Paraugam uzpilda ūdeņraža peroksīdu saturošu attīstītāja šķīdumu. Gvajaks ar peroksidācijai līdzīgu reakciju oksidē hemoglobīnu un veido raksturīgu zilu krāsu. Tests reaģē tikai ar destruēto eritrocītu brīvo hemoglobīnu. Asins klātbūtnē substances, kas atrodas fēcēs, galvenokārt ūdens un sāļi, veicina hemolīzi. Mainās parauga krāsa, kuru var nolasīt vizuāli.

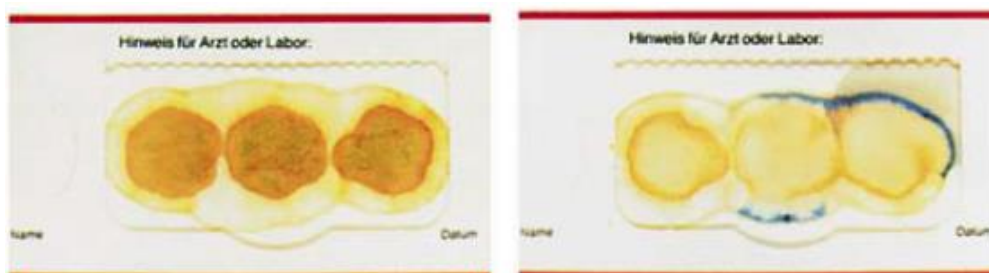
Testa princips (Ostrow, 1990) ir attēlots 8. attēlā.



8. attēls. Gvajak testa princips
(pēc Ostrow, 1990)

Testa rezultātu (viltus pozitīvs) ietekmē augu peroksidāzes, kas, piemēram, atrodas mārūtkos; uzturā lietotās gaļas hēms un cimetidīns. Viltus negatīvs testa rezultāts var būt arī, ja iedzīvotājs pirms gFOBT lietojis askorbīnskābi vairāk kā vienu gramu dienā. Šo iemeslu

dēļ, testa lietošanas instrukcijā tiek rekomendēts trīs dienas pirms testa lietošanas izslēgt no uztura minētos pārtikas produktus un C vitamīnu.



9. attēls. **Negatīvs un pozitīvs gvajak testa rezultāts**
(attēls no HemoCare lietošanas instrukcijas)

Testa rezultāts tiek nolasīts vizuāli (CARE diagnostica):

- 1) atver testa plāksnītes otru pusi;
- 2) uz sausiem izkārnījumiem, kas atrodas gvajak impregnētos testa laukumos, uzpilina 1 līdz 2 pilienus peroksīdu saturoša šķīduma;
- 3) pēc 30 sekundēm līdz 2 minūtēm nolasa rezultātu. Katra zilās krāsas parādīšanās ap izkārnījumu paraugu ir uzskatāma par pozitīvu testu (9. attēls).

gFOBT, tos uzglabājot, zaudē mitrumu jeb dehidrējas. Minēto testu rezultātus var iegūt bez testa rehidrācijas un ar to. Lai gan testu pozitīvitate lietojot rehidratāciju pieaug no 3,1% uz 5,0% ($p < 0,001$), paredzamā pozitīvā vērtība (PPV) adenomām un vēzim statistiski ticami neatšķiras (Castiglione *et al*, 1993). Testa ražotāja instrukcijā tiek norādīta piemērotākā testa nolasīšanas metode.

Testam ir vairāki trūkumi – zema sensitivitāte, nav specifisks cilvēka hemoglobīnam, nevar automatizēt tā nolasīšanu, ir ierobežota testu nolasīšanas kvalitātes kontrole, specifiskumu ietekmē diēta un lietotie medikamenti, nav maināmas robežvērtības.

Tā kā gFOBT rezultāta iegūšanai nav nepieciešama laboratorija, šos testus var izmantot gan medicīnas iestādēs, gan paškontrolei (Lipkus *et al*, 2003; Lohsiriwat, 2014). Tomēr jāņem vērā, ka precīza gFOBT rezultāta nolasīšana un interpretēšana, sevišķi robežgadījumos, prasa apmācību un pieredzi (Allison, 2007).

gFOBT ir cilvēka hemoglobīna nespecifiski testi ar samērā augstu specifiskumu, bet vienlaicīgi arī ar zemu analītisko un klīnisko sensitivitāti (Tinmouth *et al*, 2015).

Gvajak testam ir pierādījumi par skrīninga efektivitāti – KRV mirstības samazināšanu par 14-16% (Heresbach *et al*, 2006; Hewitson *et al*, 2007). Šis tests pagaidām ir visplašāk lietotais skrīninga tests (Altobelli *et al*, 2014).

Kaut gan gFOBT ir priekšrocība – tas ir lēts (Allison *et al*, 2014), to turpmāk nerekomendē izmantot populācijas programmās (Faivre *et al*, 2012; Young *et al*, 2015). Latvijā Ministru Kabineta noteikumi Nr. 1529 nosaka, ka skrīninga izmeklējums ir apslēpto

asiņu noteikšana ar teststrēmeli (Ministru Kabineta noteikumi Nr. 1529, 2013). Šis apraksts atbilst gvajaku saturoša testa principiem, kas nozīmē, ka Latvijā rekomendēts izmantot gFOBT. No 2016. gada 1. janvāra atļauts izmantot arī apslēpto asiņu fēcēs noteikšanu ar ķīmisku vai imūnhomatogrāfisku metodi.

Imūnķīmisko testu (FIT) raksturojums

Imūnķīmiskie testi ar starptautisko saīsinājumu FIT (Allison *et al*, 2012) ir cilvēka hemoglobīna specifiski testi. Šo testu rezultātu neietekmē cita hemoglobīna klātbūtne fēcēs, kas var tikt uzņemts uzturā lietojot gaļu.

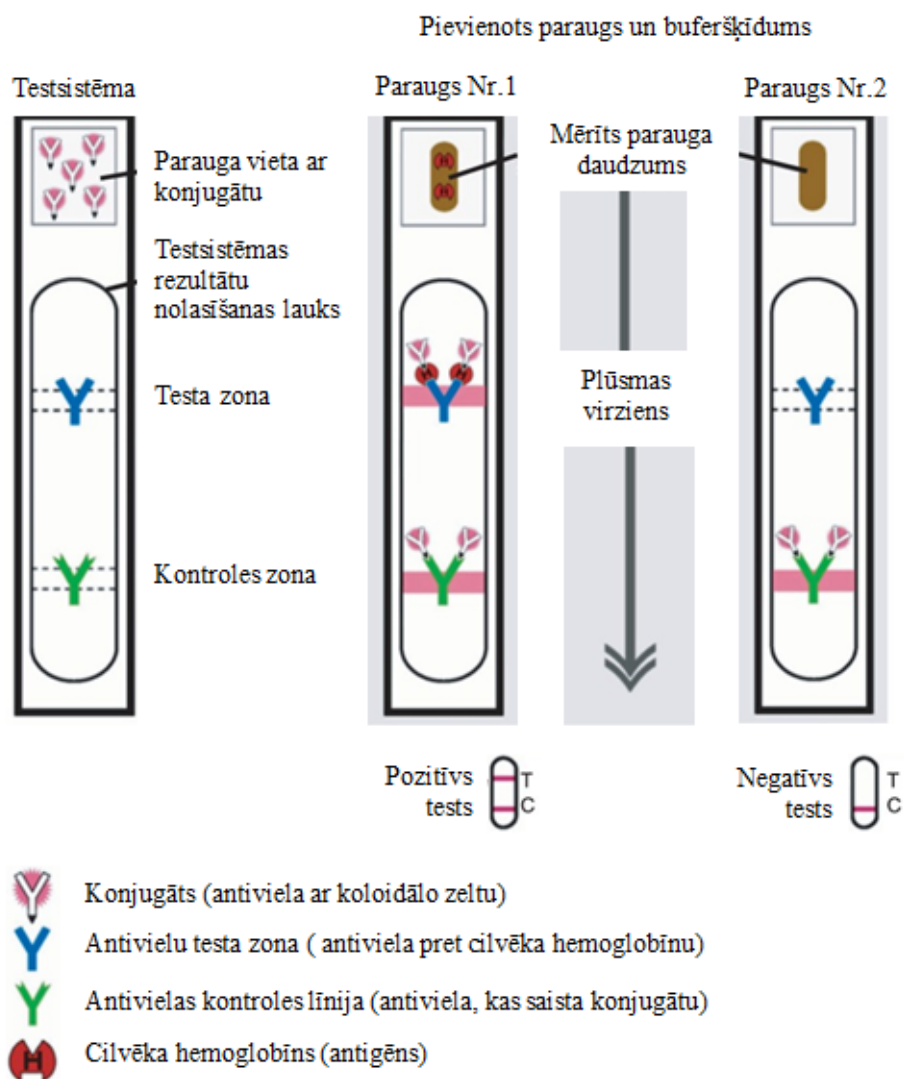
No 2008. gada, kad tika publicēts pirmais kontrolēts randomizēts pētījums par FIT priekšrocībām salīdzinājumā ar gFOBT (van Rossum *et al*, 2008), FIT tiek arvien vairāk izmantoti skrīninga programmās (Hamza *et al*, 2013; Levi *et al*, 2011; Zubero *et al*, 2014).

FIT ir vairākas priekšrocības (von Karsa *et al*, 2012; Young *et al*, 2015), tie ir:

- cilvēka hemoglobīna specifiski;
- var izmantot tikai vienu testu, kura aizpildīšanai nepieciešams tikai viens paraugs;
- vieglāk lietojami, vienkāršāka parauga savākšanas tehnika;
- kvantitatīvie testi ļauj izvēlēties robežvērtību;
- nosaka hemoglobīnu zemākās koncentrācijās;
- specifiskāki distāliem gremošanas trakta bojājumiem;
- var analizēt automatizēti un objektīvi;
- pirms testu lietošanas nav nepieciešami diētas ierobežojumi.

Šiem testiem ir arī trūkumi. Testsistēmu buferšķīdumi nav stabili un tiem ir denaturācijas tendence, tādēļ augsta temperatūra un testa analīzes aizkavēšanās ietekmē rezultātu (Faivre *et al*, 2012). Lai šo ietekmi mazinātu, tiek izstrādāti jauni testi. Būtiski FIT analizēt pēc iespējas ātrāk un līdz analīzei uzglabāt ledusskapī (Guittet *et al*, 2011). Salīdzinot ar gFOBT, FIT testi ir dārgāki (Tinmouth *et al*, 2015).

FIT darbības mehānisms (Carroll MRR, 2013): FIT mēra cilvēka asins hemoglobīna koncentrāciju fēcēs ar poliklonālām vai monoklonālām cilvēka asins hemoglobīna globīna daļas antivielām. Tiek lietotas polisaharīda nesēja daļiņas (latekss) vai zelta nesēja daļiņas. Kad cilvēka Hb tiek pievienots reakcijas maisījumam, kura satur šo antivielu, globīna proteīns saistās ar antivielu un veido mazus agregātus (10. attēls). Agregāti no polisaharīda vai zelta daļiņām maina reakcijas maisījuma caurspīdību proporcionāli pievienotā Hb koncentrācijai un tas ļauj kvantitatīvi noteikt Hb paraugā (Allison *et al*, 2014).



10. attēls. **Imūnķīmisko testu darbības mehānisms**
(Allison et al, 2014)

Ir pieejami kvantitatīvi un kvalitatīvi FIT testi. Kvantitatīvie testi parasti ir laboratorijas testi; kvalitatīvie testi ir gan laboratorijas, gan ofisa. Kvalitatīvajiem testiem ražotājs nosaka Hb noteikšanas sensitivitāti un rezultāts vērtējams tikai kā pozitīvs/negatīvs (Young *et al*, 2015).

Organizētās skrīninga programmās tiek rekomendēts izmantot kvantitatīvus FIT, jo tos var nolasīt ar automatizētām laboratorijas iekārtām un nodrošināt kvalitātes kontroles sistēmu (Allison *et al*, 2014).

Ar FOBT var kvalitatīvi vai kvantitatīvi konstatēt slēpta asins piejaukuma klātbūtni fēcēs, tomēr tas nedod informāciju par šī asins piejaukuma izcelsmi. Tādēļ nepieciešama precizējoša metode asiņošanas iemesla diagnostikai. Par diagnostisku metodi tiek rekomendēta KS (von Karsa *et al*, 2012).

1.2.4. Histoloģijas nozīme kolorektālā vēža diagnostikā

Kolonoskopijas laikā vizuāli konstatētas patoloģijas gadījumā, tiek ņemti biopsiju paraugi histoloģiskai izmeklēšanai. Iegūtā materiāla izmeklēšana ir būtiska skrīninga procesa sastāvdaļa (von Karsa *et al*, 2012). Histoloģiskās analīzes rezultāts precīzē diagnozi un nosaka tālāko ārstēšanas un izsekošanas taktiku.

1.3. Skrīninga nozīme saslimstības un mirstības ar kolorektālo vēzi mazināšanā

Skrīninga mērķis ir samazināt vēža saslimstības slogu populācijā, atklājot to agrīnās, latentās stadijās. Tas ļauj saslimšanas ārstēt daudz efektīvāk nekā tad, ja slimības simptomi jau parādās. Pirmsvēža saslimšanu endoskopiska ārstēšana samazina saslimstību ar KRV, pārtraucot to progresēšanu par vēzi. Pie tam, agrīna invazīva bojājumu ārstēšana, piemēram, agrīna KRV endoskopiska rezekcija, parasti nedaudz samazina pacientu dzīves kvalitāti (von Karsa *et al*, 2012).

Skrīningam ir centrālā loma KRV kontrolē (Stracci *et al*, 2014). Dažādiem skrīninga testiem ir pierādīta efektivitāte KRV mirstības samazināšanā. Publicēti vairāki pētījumi, kas pierāda skrīninga nozīmi KRV mirstības mazināšanā izmantojot gFOBT (Hardcastle *et al*, 1996; Hewitson *et al*, 2007; Kronborg *et al*, 1996), fleksiblo sigmoidoskopiju (Atkin *et al*, 2010) un FIT (Chiu *et al*, 2015). Pie tam, izmantojot FIT, skrīnings būtiski un daudz ātrāk samazina mirstību, atšķirībā no gFOBT bāzētā (Zorzi *et al*, 2015).

1.3.1. Skrīninga kvalitātes nepieciešamība

KRV skrīnings, līdzīgi kā citas medicīniskas iejaukšanās, var nest indivīdam zināmu kaitējumu – nevajadzīgu trauksmi un saslimstību, neadekvātas izmaksas un invazīvu procedūru (kuras nepieciešamas diagnozes precizēšanai un skrīninga laikā atklāto patoloģiju ārstēšanai) riskus (von Karsa *et al*, 2012).

Skrīnings tiek veikts galvenokārt veseliem cilvēkiem. Tādēļ ir nepieciešama visaptveroša kvalitātes nodrošināšana, lai saglabātu līdzsvaru starp ieguvumu un kaitējumu lielam skaitam mērķa grupas cilvēku.

Lai sasniegtu un uzturētu katra skrīninga procesa etapa augstu kvalitāti, veselības aprūpes pakalpojumu sniegšanai ir nepieciešama integrēta, uz iedzīvotājiem balstīta pieeja. Šāda pieeja ir būtiska, lai skrīnings būtu pieejams tiem iedzīvotājiem, kuri var gūt labumu un, lai varētu uzraudzīt, novērtēt un nepārtraukti uzlabot skrīninga programmas sniegumu.

Visu skrīninga procesu izvērtēšanai ir nepieciešams fiksēt datus visos skrīningdiagnostikas posmos. Ir precizēts, kādi dati jāreģistrē KRV skrīninga programmas ietvaros (Moss *et al*, 2012):

- mērķa grupa;

- attiecināmie;
- uzaicinātie;
- skrīningu veikušie pirmajā un sekojošās skrīninga epizodēs;
- neadekvātie testi;
- pozitīvie testi;
- skrīninga kolonoskopiju apmeklējušie;
- negatīva skrīninga KS;
- pozitīva skrīninga KS;
- atrasti bojājumi (vismaz viens);
- atrastas adenomas (vismaz viena);
- atrasta zema riska adenoma (vismaz viena);
- atrasta augsta riska adenoma (vismaz viena);
- atrasts vēzis, tā stadija.

Lai būtu iespēja minētos datus reģistrēt un analizēt, nepieciešama adekvāta skrīninga organizācija.

1.3.2. Skrīninga mērķa grupa

Skrīnings ir vērsts uz vēža un pirmsvēža slimību identificēšanu plašās iedzīvotāju grupās. Tomēr ekonomiskie apsvērumi un resursu ierobežojums, kā arī iespējama kaitējuma dēļ atsevišķam indivīdam, skrīninga mērķa grupa tiek izvēlēta populācijas daļā, kurā tas var dot vislielāko labumu.

Skrīninga mērķa grupa visbiežāk tiek definēta ar dzimumu, piemēram, tikai sievietes krūts vēža skrīninga gadījumā, (Perry *et al*, 2008) un vecumu. Skrīninga mērķa grupas vecums būtiski atšķiras dažādu vēžu skrīninga programmās un to nosaka katra valsts atsevišķi, ņemot vērā pieejamos resursus. Latvijā no 2009. līdz 2014. gadam kā KRV skrīninga mērķa grupa tika definēta abu dzimumu iedzīvotāji no 50 gadu vecuma, nenosakot augšējo vecuma robežu. Kā rāda Latvijas dati, ar KRV mirušo skaits pieaug no 40 gadu vecuma un samazinās pēc 75 gadu vecuma (**Error! Reference source not found.** attēls). No 2014. gada KRV skrīninga mērķa grupa tiek noteikta 50-74 gadus veci abu dzimumu indivīdi. 2015. gada sākumā NVD datu bāzē kā KRV mērķa grupa bija reģistrēti 726 124 iedzīvotāji (Nacionālais veselības dienests).

1.3.3. Skrīninga organizācijas nozīme tā efektivitātes un kvalitātes nodrošināšanā

Atbilstoši Vadlīnijām (von Karsa *et al*, 2012), organizēts skrīnings ir daudzpakāpju process, kas ietver šādas aktivitātes:

- definē mērķa grupu;
- uzaicina nosacījumiem atbilstošos iedzīvotājus;

- nogādā skrīninga testsistēmas;
- paziņo testa analīzes rezultātus;
- iedzīvotājus ar negatīvu testa rezultātu informē par nākošā skrīninga testa veikšanas laiku;
- atkārtoti uzaicina neadekvāta skrīninga testa gadījumā;
- veic aktivitātes pozitīva testa gadījumā – nepieciešamos diagnostiskos izmeklējumus, ārstēšanu u.c.;
- reģistrē, monitorē un izvērtē programmas datus.

1.3.4. Organizēts skrīnings un tā pazīmes

Organizēts skrīnings, pretstatā neorganizētam jeb gadījuma rakstura skrīningam, spēj nodrošināt augstāku mērķa grupas aptveri un tam ir arī citas būtiskas priekšrocības (Miles *et al*, 2004), kas atspoguļotas 3. tabulā.

Vadlīnijas (von Karsa *et al*, 2012) iesaka visām dalībvalstīm ieviest organizētu skrīningu, kura pamata pazīmes jau 1968. gadā publicēja Vilsons un Jungers (Wilson and Jungner, 1968) un ir aktuālas arī šobrīd:

- 1) meklējamā slimība, atbilstoši tās izplatībai, klīniskai norisei un draudošām sekām, ir nozīmīga veselības problēma;
- 2) nepieciešamas vispāratzītas ārstēšanas metodes, kas būtu efektīvas slimības agrīnās stadijās;
- 3) iespējams nodrošināt turpmāko diagnostiku un, nepieciešamības gadījumā, arī ārstēšanu visiem, kam tests bijis pozitīvs;
- 4) slimībai ir pietiekami ilgs latentas norises periods, kura laikā to var atklāt ar skrīningdiagnostiku;
- 5) nepieciešams piemērots (vienkāršs, ērts, drošs, ātri veicams, pietiekami jūtīgs un specifisks) tests;
- 6) lietotais tests ir populācijai pieņemams (nesāpīgs, ātrs, pēc iespējas maz agresīvs un intīmās ķermeņa zonas neskarošs, nediskriminējošs);
- 7) slimības dabiskajai norisei jābūt izzinātai, kā arī agrīna diagnostika un ārstēšana ļauj uzlabot slimības prognozi;
- 8) nepieciešama vienota diagnostikas un ārstēšanas taktika pozitīva testa gadījumā;
- 9) programmas izmaksām jābūt pieņemamām;
- 10) skrīningprogrammas īstenošanai jābūt ilglaicīgam procesam, nevis epizodiskai kampaņai.

Šos 1968. gadā definētos priekšnoteikumus 2002.gadā papildināja Hanselārs (Hanselaar, 2002).

Skrīningdiagnostikas rezultāts nav konkrētu slimnieku vai slimības, bet tikai palielināta riska grupas indivīdu atklāšana. Tai izšķiramas trīs fāzes (Baltiņa *et al*, 1999):

- 1) riska grupas identifikācija (zinot epidemioloģiskos datus par slimības izplatību un biežāk skarto grupu), lai precizētu indivīdus, kam piemērojams tests;
- 2) testa veikšana, kas ļauj visu apsekoto populāciju sadalīt divās grupās: lielāko, kurai testa rezultāti ir negatīvi un tādēļ nav nepieciešama papildu izmeklēšana, kā arī mazāko, kam tests bijis pozitīvs un tāpēc nepieciešama turpmāka izmeklēšana;
- 3) detalizēta tālāk izmeklēšana, lai apstiprinātu vai izslēgtu slimības esamību personām ar pozitīvu testa rezultātu, un vajadzības gadījumā veiktu ārstēšanu vai uzsāktu dinamisku novērošanu.

Pamatojoties uz to, 2005. gadā Starptautiskā vēža izpētes aģentūra (*IARC*) (International Agency for Research on Cancer, 2005) definēja organizēta skrīninga pazīmes un precizēja fundamentālos aspektus, kādus jāņem vērā ieviešot organizētu skrīningu:

- juridiskā bāze populācijas identificēšanai un izsekošanai;
- nepieciešamo epidemioloģisko datu, uz kuriem balstās lēmums uzsākt skrīningu, pieejamība un precizitāte;
- būtisko demogrāfisko datu esamība un pieejamība, lai varētu identificēt mērķa grupu un izveidot uzaicināšanas sistēmu;
- kvalitatīva medicīniskā dienesta esamība un pieejamība diagnostikai un ārstēšanai;
- publicitātes pasākumi, kas veicina mērķa grupas piedalīšanos skrīningā;
- sadarbība ar vēža reģistru un, ja iespējams, ar nāves cēloņu reģistru; populācijas un skrīninga reģistru uzturēšana.

Gan Vadlīnijās, gan pamata Eiropas Savienības dokumentos, kā arī Latvijas Ministru kabineta noteikumos, uzsvērta organizēta skrīninga ieviešanas nepieciešamība, jo tikai organizēts skrīnings spēj nodrošināt visoptimālāko rezultātu gan indivīda, gan sabiedrības un valsts līmenī. Organizēta un oportūnistiska skrīninga atšķirības ir dotas 3. tabulā 1. tabula (Miles *et al*, 2004; Tinmouth *et al*, 2015).

3. tabula. **Organizēta un oportūnistiska skrīninga atšķirības**
(pēc Miles *et al*, 2004)

Skrīninga aspekts	Organizēts skrīnings	Oportūnistisks skrīnings
Skrīninga metode noteiktam vēža tipam	Fiksēta – izvēlas valsts institūcija	Mainīga – izvēlas indivīds un individuālais veselības aprūpes speciālists
Mērķis	Samazināt incidenci un mirstību populācijas līmenī	Samazināt incidenci un mirstību indivīda līmenī

Skrīninga aspekts	Organizēts skrīnings	Oportūnistisks skrīnings
Testa sensitivitāte	Valsts mēroga programmai var netikt izvēlēti visjūtīgākie testi. Tiek ieviesti un monitorēti skrīninga realizētāju sensitivitātes mērķi un programmas, lai uzlabotu testa veikspēju	Parasti izvēlas visjūtīgāko testu. Sensitivitāte skrīninga realizētāja un programmas līmenī kopumā netiek monitorēta
Testa specifiskums	Augsts specifiskums ir nozīmīgs, lai izvairītos no papildus izmaksām, kas saistītas ar nevēlamām blakusparādībām kļūdaini pozitīva testa rezultātā	Augsts specifiskums individuālā līmenī ir mazāk svarīgs
Skrīninga intervāls	Fiksēts – izvēlēts, lai gūtu maksimālo ieguvumu populācijai par pieejamām izmaksām	Mainīgs – izvēlēts, lai maksimāli aizsargātu iedzīvotāju pret saslimstību ar vēzi un mirstību; parasti biežāks kā organizētās programmās
Pieejamie finansiālie resursi	Ierobežoti populācijas līmenī un saistīti ar veselības aprūpes izmaksu politiku, ņemot vērā visus veselības aprūpes aspektus	Ierobežoti indivīda līmenī, galvenokārt atkarīgi no indivīda finansiālā stāvokļa un apdrošināšanas
Ārstniecības tehnoloģiju izvērtējums	Jābūt apstiprinātam, ka tās sniedz vairāk ieguvumu nekā kaitējumu	Efektivitātei ne vienmēr jābūt pierādītai
Kvalitātes kontrole	Jāasniedz un jāmonitorē noteiktie mērķi. Mērķi ir nepārtraukti jāpārskata, lai pārlicinātos, ka skrīnings tiek nodrošināts ar visaugstāko iespējamo kvalitāti	Mērķi var būt uzstādīti un var gan tikt, gan netikt monitorēti
Mērķa atsaucība	Noteikta un monitorēta; zemāki rezultāti prasa pielikt pūles tās uzlabošanā	Var tikt un var netikt noteikti vai monitorēti; ir limitētas iespējas sistemātiskiem uzlabojumiem populācijas līmenī
Uzaicinātās personas	Fiksētas – visas personas noteiktā vecuma grupā	Mainīgas – personas, kurām ir kontakts ar veselības aprūpes speciālistiem, kuri iesaka skrīninga pārbaudi; personas ar noteiktām darbavietām, kurās veselības apdrošināšana ietver skrīninga izmaksu apmaksu; jebkurš, kuru ietekmē tiešās mārketinga aktivitātes
Uzaicināšanas stratēģija	Aktīva – jebkurš no mērķa grupas	Pasīva – nav konsekventas stratēģijas

Skrīninga aspekts	Organizēts skrīnings	Oportūnistisks skrīnings
Vienlīdzīga pieejamības mērķis	Vienlīdzīga pieejamība ir iestrādāta programmas organizācijas pamatā	Vienlīdzīga piekļuve ir vēlama, bet resursu sadale to ierobežo
Uzaicināto personu un vēža riska attiecība	Uzaicinātie var nebūt personas ar visaugstāko vēža risku, bet pārstāv vecuma grupu, kurai visticamāk ir vislielākais ieguvums no skrīninga	Uzaicinātie var nebūt personas ar visaugstāko vēža risku; tas var novest pie zema riska iedzīvotāju pārlietu bieža skrīninga un augsta riska grupas pārlietu zema skrīninga
Ieguvumi	Maksimizēti populācijas līmenī, balstoties uz pieejamajiem resursiem	Maksimizēti indivīdam
Kaitējumi	Minimizēti populācijas līmenī, balstoties uz pieejamajiem resursiem	Nav obligāti minimizēti

Organizēta skrīninga ieviešana ir komplekss process. Tādēļ būtiski apkopot pieredzi, kas gūta citās valstīs. Ir apkopotas mācības, kas gūtas valstīs, kuras izmanto organizēta skrīninga programmas (Miles *et al*, 2004):

- Organizētam skrīningam ir lielāka potenciālā spēja samazināt vēža saslimstību un mirstību, jo var sasniegt augstāku iedzīvotāju pārklājumu, izsekojamību un kvalitāti, salīdzinājumā ar oportūnistisku skrīningu.
- Organizētam skrīningam programmas mērķis ir panākt ieguvumu populācijas līmenī un ieguvumu/kaitējuma līdzsvaru; kā rezultātā organizētas programmas var nenodrošināt maksimālu aizsardzību katram indivīdam, bet tas dod tiem lielāku aizsardzību pret kaitējumu.
- Vienlīdzīga pieejamība skrīningam bieži ir pamatprincips veselības aprūpes sniegšanai valstīs ar organizēto skrīningu.
- Organizētās programmās iespēju tikt skrīnētam nosaka veselības aizsardzības politika ar adekvātu uzaicināšanas sistēmu; oportūnistiskā skrīningā šī iespēja tiek noteikta lielākā mērā ar individuāliem faktoriem, piemēram, pacientu un pakalpojumu sniedzēju zināšanām un uzvedību, apdrošināšanas segumu un pacienta sadarbības modeli ar veselības aprūpes pakalpojumiem.
- Skrīninga izmaksas kā barjera organizētās programmās lielā mērā ir novērsta, bet ierobežojumi attiecībā uz piekļuvi paliek.
- Organizētās programmas nenovērš vēža skrīninga atsaucības sociālekonomiskās un etniskās atšķirības; abi modeļi saskaras ar problēmām, kas saistītas ar informētu piekrišanu.

- Organizēta skrīninga sistēmas ieviešana rada daudzas problēmas, kas saistītas ar esošo un nepieciešamo infrastruktūru, resursiem, kā arī iedzīvotāju un pakalpojumu sniedzēju centralizētas veselības aprūpes akceptu.

Kā atzīmē Brenners ar līdzautoriem (Brenner *et al*, 2015), ir stingri pierādījumi, ka skrīnings mazina KRV slogu, tāpēc aicina savlaicīgi īstenot organizētas skrīninga programmas, ja tādas nav vēl ieviestas, un nepārtraukti uzlabot esošās programmas, neatliekot uz vēlāku laiku.

1.3.5. Skrīninga indikatori

Lai varētu izsekot un analizēt skrīninga norisi, ir izstrādāti rādītāji jeb indikatori, kurus nepieciešams analizēt. Katram skrīninga veidam ir specifiski indikatori. Tie ir saskaņoti dažādu valstu starpā, kas ļauj salīdzināt un dalīt pieredzi (Australian Institute of Health and Welfare; Benson *et al*, 2012; von Karsa *et al*, 2012).

Skrīninga indikatori ir izstrādāti katram skrīninga etapam. Galveno KRV skrīninga indikatoru aprēķināšanas metodika, kā arī rekomendējamās un minimālās prasības ir apkopotas 4. tabulā (von Karsa *et al*, 2012). Organizēta skrīninga uzdevums ir regulāri monitorēt indikatorus, panākt to pieņemamo līmeni un sekmēt vēlāmā līmeņa sasniegšanu.

Atsaucība kā viens no būtiskākajiem skrīninga indikatoriem

Augsts mērķa grupas atsaucības līmenis ir izšķiroši svarīgs faktors sekmīga skrīninga norisē un tā efektivitātē (Gimeno Garcia, 2012). Atsaucība (*uptake, participation*) tiek aprēķināta kā uzaicināto un testēto iedzīvotāju skaita (noteiktā laika periodā) proporcija no visiem attiecināmajiem uzaicinātajiem (noteiktajā laika periodā). Vadlīnijas kā minimālo atsaucības līmeni rekomendē 45%, bet optimālo – vismaz 65% (Zorzi *et al*, 2008).

Ir vairāki veidi, kā veicināt mērķa grupas atsaucību. Tos var iedalīt (Camilloni *et al*, 2013):

- 1) Iejaukšanās, kas ietekmē mērķa grupu:
 - indivīdus – uzaicināšana (vēstules vai telefona zvani) un atgādinājumus;
 - populāciju – izglītojoša informācija un publicitāte, izmantojot dažādu veidu medijus.
- 2) Skrīninga testu vienkāršošana: piedāvā testu rutīnas konsultācijās, testu nosūta pa pastu, uzlabo skrīninga testu īpašības un/vai jaunu testu vai izmeklējumu piedāvāšana.
- 3) Iejaukšanās, kas saistīta ar cilvēkresursu pārvaldību – apmācība par skrīninga programmu.
- 4) Iejaukšanās, kas saistīta ar veselības aprūpes pakalpojumu vadību – atceļ administratīvos, ekonomiskos, ģeogrāfiskos un/vai ar termiņiem saistītus šķēršļus.

Ir pētījumi, kas parāda visu šo veidu efektivitāti KRV skrīninga atsaucības palielināšanā, lai gan tie ir pretrunīgi.

4. tabula. **Kolorektālā vēža skrīninga galvenie indikatori**
(von Karsa et al, 2012)

Indikators	Aprēķināšanas metodika	Pieņemamais mērķis	Vēlamais mērķis
Uzaicināto īpatsvars no kopējās mērķa grupas (<i>Invitation coverage</i>)	Uzaicināto proporcija pret kopējo iedzīvotāju skaitu mērķa grupā	95%	> 95%
Atsaucība (piedalīšanās) (<i>Uptake rate</i>)	Centralizētā laboratorijā saņemto aizpildīto testu proporcija no kopējā uzaicināto skaita	> 45%	> 65%
Analīzei nederīgo testu proporcija (<i>Inadequate FOBT rate</i>)	Analīzei nederīgu testu skaita proporcija noteiktā laika intervālā no visiem uzaicinātajiem	< 3%	< 1%
Laiks starp testa veikšanu un tā rezultātu (<i>Time between test and receipt of result</i>)	15 dienu laikā pēc testa analīzes paziņoto testu rezultātu proporcija no visiem testētajiem	> 90%	
Nosūtījums uz kolonoskopiju pozitīva testa gadījumā (<i>Rate of referral to colonoscopy</i>)	Ar pozitīvu testu uz kolonoskopiju nosūtīto indivīdu proporcija noteiktā laika intervālā no visiem ar pozitīvu testu	90%	> 95%
Maksimālais laiks starp pozitīvu skrīninga testu un kolonoskopiju (<i>Time between referral after positive screening and follow-up colonoscopy</i>)	Pēc nosūtījuma 31 dienas laikā veikto kolonoskopiju proporcija no visiem nosūtītajiem uz kolonoskopiju	> 90%	> 95%
Pilnu kolonoskopiju proporcija (<i>Rate of complete colonoscopies</i>)	Pilnu kolonoskopiju proporcija no visām kolonoskopijām, noteiktā laika intervālā	> 90%	> 95%
Skrīninga programmā iesaistīto endoskopistu veikto kolonoskopiju skaits gadā (<i>Number of performed colonoscopies per year</i>)	Veikto kolonoskopiju skaits gadā	300	>300
Standartizētā formā dokumentēta skrīninga programmā identificētā patoloģija un biopsijas (<i>Biopsies and lesions reported on a Proforma</i>)	Standarta veidā dokumentēta skrīninga programmā identificētā patoloģija un biopsiju skaits pret visu biopsiju skaitu, noteiktā laika intervālā	> 90%	
Patologu ziņotā augsta riska neoplāziju proporcija (<i>Rate of high-grade neoplasia reported by pathologists</i>)	Augsta riska neoplāziju proporcija no visām biopsijām, noteiktā laika intervālā	< 10%	

Atsaucības palielināšana uzaicinājumu nosūtot pa pastu

Uzaicinājumu, kam pievienots FOBT, mērķa grupas indivīdam var nodot tieši, piemēram, ar ģimenes ārsta starpniecību vai nosūtīt pa pastu. Pētījumi liecina (Camilloni *et al*, 2013; Jepson *et al*, 2000; Van Roosbroeck *et al*, 2012), ka atsaucība sasniedzama lielāka, testus nogādājot pa pastu. Šādi uzaicinājumi piedalīties KRV skrīningā, tiek nosūtīti tādās

Eiropas Savienības valstīs kā Itālija (Crotta *et al*, 2004) Horvātijā (Katicic *et al*, 2012), Spānijā (Zubero *et al*, 2014) un citās. Nīderlandē atsaučība, uzaicinot mērķa grupu pa pastu, bija 52,3% (95% CI, 51,3-53,2), turpretī ar ģimenes ārstu palīdzību – tikai 27,7% (95% CI, 26,7-28,6) (Van Roosbroeck *et al*, 2012).

Atsaučības palielināšana izmantojot iepriekšējas informācijas vēstuli

Iepriekšējas informācijas vēstule (*advance notification letter*) ir vēstule, kuru nosūta mērķa grupai pirms uzaicinājuma piedalīties skrīningā. Šīs vēstules ietekme uz atsaučību ir pētīta maz, kaut pētījumi Itālijā (Senore *et al*, 2015), Austrālijā (Cole *et al*, 2007) un Nīderlandē (van Roon *et al*, 2011) parādīja, ka iepriekšējas informācijas vēstule palielina mērķa grupas atsaučību.

Atsaučības palielināšana izmantojot atgādinājuma vēstuli

Kā liecina pētījumi (Camilloni *et al*, 2013), visi atgādinājuma veidi palielina atsaučību. Viens no atgādinājuma veidiem ir atgādinājuma vēstules izsūtīšana. Vienkārša, pa pastu nosūtīta atgādinājuma vēstule, kura satur īsu, informatīvu materiālu, palielina atsaučību un ir izmaksu efektīva (Lee *et al*, 2011; Sequist *et al*, 2009).

Skrīninga testa izvēles ietekme uz atsaučību

Piedāvātais skrīninga tests ietekmē atsaučību. Lielāka atsaučība ir izmantojot testus, kuru aizpilde ir vienkāršāka, tos ir jāaizpilda tikai vienu reizi un nav jāievēro diētas un/vai zāļu lietošanas ierobežojumi pirms testa aizpildes (Chubak *et al*, 2013).

Testa derīgums

Aizpildīto, analīzei nederīgo testu proporcija no visiem saņemtajiem testiem ir viens no pamata skrīninga kvalitātes indikatoriem (4. tabula).

Ir vairāki būtiski faktori, kas ietekmē testu derīgumu. Tie ir:

- 1) iedzīvotājiem nodotās informācijas kvalitāte par to kā jāpilda tests;
- 2) mērķa grupas izpratne par skrīningu un testa pildīšanu;
- 3) testsistēma.

Vadlīnijās ar pierādījumu līmeni III-A, kā pieņemamu līmeni nosaka mazāk kā 1%, bet rekomendējamo – mazāk par 3% neadekvāti aizpildīto testu.

Par analīzei nederīgiem tiek uzskatīti arī testi, kam laika periods no testa aizpildīšanas līdz nogādāšanai laboratorijā analīzei pārsniedz testa ražotāja ieteikto. Šis periods atšķiras dažādiem testiem. gFOBT tas ir garāks, parasti 14 dienas, bet FIT – īsāks, atkarībā no testsistēmas, var būt no 3-14 dienām. Tādēļ būtiski ir fiksēt testa aizpildīšanas, tā saņemšanas datumu laboratorijā un analīzes datumu.

Aizpildītā testa kvalitāti nosaka arī temperatūra, kādā tiek uzglabāts aizpildītais tests. Tādēļ rekomendācija ir testus laboratorijā nogādāt pēc iespējas ātrāk, līdz tam glabāt vēsā vietā, ieteicams, ledusskapī.

Pozitīvo testu proporcija

Pozitīvo testu proporcija ir pozitīvo testu skaits no visiem analizētajiem testiem. Tā ir atšķirīga dažādām testsistēmām. Gvajak tipa testiem pozitivitāte var būt atkarīga no testu analīzes veikšanas ar vai bez testa rehidrācijas. Ar rehidrāciju tā ir augstāka – 1,7-15,4%, bet bez tās – zemāka (1,2-4%).

FIT testu pozitivitāti ietekmē izvēlētais tests un tā robežvērtība. Paaugstinot testa robežvērtību, pozitīvo testu proporcija samazinās.

Pozitīva FOBT gadījumā, diagnozes precizēšanai ir nepieciešams veikt KS. Tā kā kolonoskopiju resursi (speciālisti, aparatūra, līdzekļi, telpas u.c.) bieži ir ierobežoti, FIT testiem var izvēlēties tādas robežvērtības, lai, pozitīva testa gadījumā, rekomendētajā laika periodā būtu iespējams veikt precizējošu izmeklējumu.

Pozitīvo testu proporcija ir atšķirīga dažādās dzimuma un vecuma grupās. Tā ir lielāka vīriešiem un vecākiem cilvēkiem.

Kolonoskopiju kvalitāte

Kolonoskopiju kvalitātes izvērtēšanai ir noteikti vairāki indikatori, jo šo izmeklējumu kvalitāte nosaka skrīninga rezultātu.

Kolonoskopiju rezultātu fiksēšana protokola veidā

Vadlīnijās ir dotas rekomendācijas par kolonoskopiju rezultātu dokumentēšanu. Minimālajās prasībās, kam jābūt katrā ziņojumā, ietilpst:

- 1) ziņas par izmeklējumam lietoto procedūru (dati par veicējiem, izmeklējuma iemesliem u.c.);
- 2) zarnas sagatavošana izmeklējumam;
- 3) gaisa (vai CO₂) ievadīšana izmeklējuma laikā, pacienta atsāpināšana;
- 4) aklās zarnas sasniegšana;
- 5) endoskopa izvilkšanas laiks;
- 6) atrasto patoloģiju skaits, lokalizācija, izmērs, histoloģija;
- 7) pielietotās endoskopiskās ārstēšanas manipulācijas.

Kā norāda Dafne Boljie (*Daphnee Beaulieu*) no Kanādas Gastroenterologu asociācijas (Beaulieu *et al*, 2013), standartizēts KS protokols var būt veids kā nodrošināt nepieciešamo datu dokumentēšanu, līdz ar to dod iespēju nepārtrauktai izmeklējuma kvalitātes izlabošanai (Lieberman *et al*, 2007).

Pilnu kolonoskopiju skaits

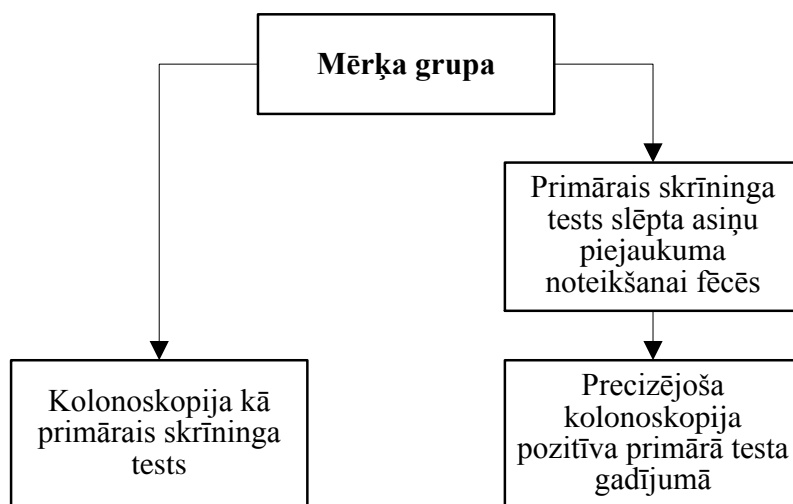
Lai sniegtu kvalitatīvu slēdzienu par KS atradni, ir būtiski apskatīt resno zarnu sasniedzot resnās-līkumotās zarnas (*ileocekālo*) vārstuli, jeb veikt pilnu KS. Tādēļ KS kvalitātes standartos ir prasība fiksēt faktu par vārstuļa sasniegšanu un izvērtēt indikatoru – pilno KS proporciju no visām veiktajām KS. Šī indikatora pieļaujamais līmenis ir vismaz 90%, bet optimālais – vismaz 95% no visām KS (4. tabula).

1.3.6. Primārā skrīninga testa izvēle

Skrīninga testi atklāj bojājumus zarnā netieši, piemēram, gFOBT, fekāliju imūnķīmiskā testēšana (FIT) un fēču DNS, vai tieši – ar resnās zarnas pārbaudi: elastīgā sigmoidoskopija, KS, kompjūtera tomogrāfija un kapsulas endoskopija (Stracci *et al*, 2014).

KS var izmantot kā primāro skrīninga izmeklējumu. Šādi skrīnings tiek organizēts, piemēram, Polijā (Ruszkowski, 2010). Ja kā skrīninga tests tiek izmantota cita metode, pozitīva testa gadījumā ir jāveic precizējoša KS (Moss *et al*, 2012). Pamata skrīninga shēmas ir atspoguļotas 11. attēlā. Atbilstoši Vadlīnijām, vairums valstu, tai skaitā Latvija, ir izvēlējušies KRV skrīningu veikt divos etapos, kā primāro skrīninga testu izmantojot slēpta asins piejaukuma noteikšanu fēcēs. Pašlaik, tā kā trūkst pierādījumu par skrīninga veikšanu ar jauno tehnoloģiju palīdzību (dator-kolonogrāfija, fēču DNS un kapsulas endoskopija), minētās metodes un KS netiek rekomendētas Eiropas Savienībā populācijas skrīninga veikšanai (von Karsa *et al*, 2012). Kā nosaka 2003. gada 2. decembra Eiropas Padomes rekomendācija (2003/87/EC), jauni skrīninga testi ieviešami ikdienas veselības aprūpē tikai pēc tam, kad tos izvērtējuši randomizēti, kontrolēti pētījumi (Union, 2003). Vadlīnijas, pamatojoties uz Eiropas Komisijas rekomendāciju (Union, 2003), Eiropā kā primāros testus rekomendē izmantot FOBT.

Skrīninga testam ir jābūt vienkāršam un viegli piemērojamam. Turklāt skrīninga testa preventīvais potenciāls tiek realizēts tikai labā skrīninga programmā, un šādai programmai nepieciešama kompleksa organizācija (Lynge *et al*, 2012).



11. attēls. **Kolorektālā vēža pamata skrīninga shēmas**

Ir definētas ideāla, populācijas KRV skrīningam piemērota, primārā testa īpašības (von Karsa *et al*, 2012). Tam jābūt sensitīvam un specifiskam gan vēzim, gan pirmsvēža saslīmšanām, paraugam viegli savācamam, viegli un droši transportējamam uz centralizētu laboratoriju, precīzai, atkārtojamai un lētai automatizētai analīzei. Pagaidām neviens no pieejamiem testiem neatbilst visām šīm īpašībām.

1.3.7. Imūnkīmisko testu robežvērtības izvēles iespējas

Atšķirībā no gFOBT, kam rezultāts ir vērtējams tikai kā pozitīvs/negatīvs, kvantitatīvo FIT priekšrocība ir to maināmā robežvērtība. Ieteicamo robežvērtību dod testa ražotājs, bet ir iespējams piemeklēt robežvērtību atbilstošu skrīninga kapacitātei katrā teritorijā.

FIT var saturēt dažādu buferšķīduma daudzumu, kā arī savākt atšķirīgu fēču materiāla daudzumu. Līdz ar to, dažādu FIT rezultātu vērtība, izteikta ng Hb/ml buferšķīduma, nav tieši salīdzināma. Tāpēc 2012. gadā Pasaules Endoskopijas organizācijas (WEO) skrīninga iniciatīvas grupa publicēja rekomendācijas, kurās rekomendēja FIT rezultātu izteikt jaunās mērvienībās – $\mu\text{g Hb/g}$ fēces (Fraser *et al*, 2012). Rezultāts, izteikts minētajās mērvienībās, ļauj salīdzināt dažādus FIT un to piemērotību skrīninga programmas kapacitātei. Lai varētu pārrēķināt rezultātu no mērvienībām ng Hb/ml buferšķīduma uz $\mu\text{g Hb/g}$ fēces, jāņem vērā savāktā materiāla daudzums un buferšķīduma tilpums testsistēmās.

Pieaugot testu robežvērtībai, pozitīvo testu skaits samazinās. Tomēr ir atšķirības testu starpā šī rādītāja izmaiņas ātrumā un pakāpē.

Lai salīdzinātu dažādu testu piemērotību skrīninga programmai, atbilstoši tai pieejamiem resursiem, tiek izmantoti vairāki rādītāji:

- NSS (*NNscreen*) – mērķa grupas indivīdu skaits, kam nepieciešams veikt skrīningu, lai atklātu vienu patoloģijas gadījumu;

- NKS (*NNscope*) – kolonoskopiju skaits, ko nepieciešams veikt, lai atklātu vienu patoloģijas gadījumu.

Šie rādītāji tiek aprēķināti skrīninga programmās būtiskākajai diagnosticētajai patoloģijai. KRV skrīningā tā ir vēzis, augsta riska adenoma vai augsta riska neoplazma, kas apvieno abas iepriekš minētās patoloģijas. FIT ir iespējams izvērtēt to robežvērtību, pie kuras NSS un NKS ir visoptimālākais vietējai situācijai – ir jāatrod balanss starp atklāto patoloģiju skaitu un resursiem (primārais skrīninga tests, sekojoša KS), kas nepieciešami to diagnosticēšanai.

2. Materiāli un metodes

2.1. Pētāmās kopas raksturojums

Pētījuma veikšanai, izmantojot randomizāciju (skat. nodaļu Datu apkopošana un analīze), tika izvēlēta pētījuma kopa – 15000 nejauši atlasīti Latvijas Republikas iedzīvotāji, kuri 2011.gada aprīlī bija sasnieguši 50-74 gadu vecumu. Pētījumā iekļautie iedzīvotāji tika atlasīti no Veselības norēķinu centra (Nacionālā veselības dienesta) datu bāzes Veselības aprūpes pakalpojumu apmaksas norēķinu sistēma „Vadības informācijas sistēma”. No pētījuma kopas pēc „Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs par pacientiem, kuri slimo ar onkoloģiskajām slimībām” (Vēža reģistra) datiem tika izslēgti pacienti, kuriem iepriekš diagnosticēts resnās vai taisnās zarnas ļaundabīgs audzējs (SSK10 kodi C18-C20).

Pētījuma kopa tika randomizēti sadalīta trīs vienādās daļās, ņemot vērā iedzīvotāja dzimumu un vecuma grupu, katrā no šīm grupām skrīninga izmeklējumu piedāvājot ar atšķirīgu testu:

- gvajaka testu (gFOBT);
- kvantitatīvu I veida FIT (FOB Gold);
- kvantitatīvu II veida FIT (OC-Sensor).

Katrā grupā tika iekļauti 5000 indivīdi un randomizēti ievērojot dzimumu un vecuma grupas, sadalīti divās iepriekšējas informācijas saņemšanas apakšgrupās, katrā 2500 indivīdu:

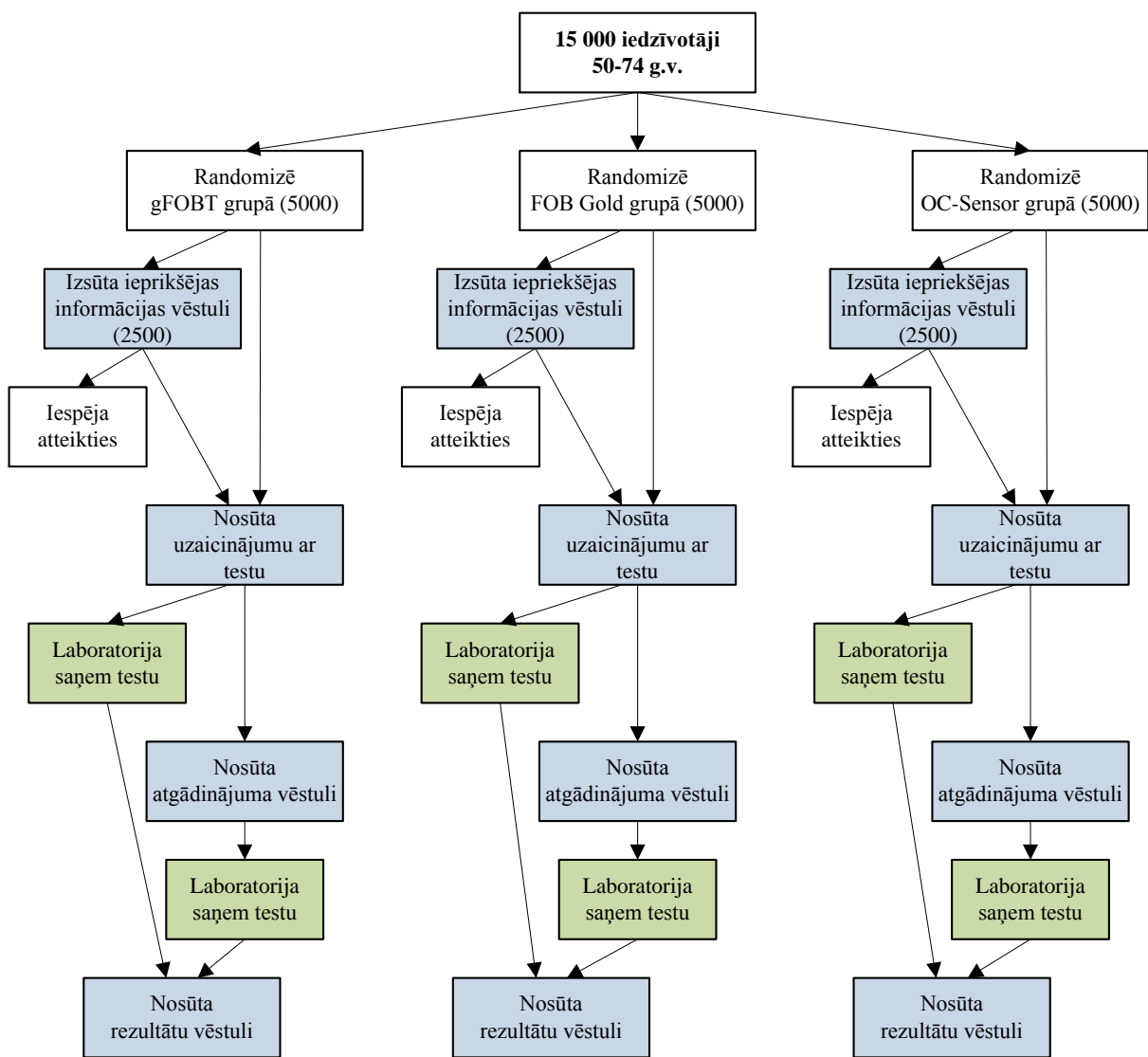
- 1) grupa, kas iepriekšējas informācijas vēstuli pirms uzaicinājuma saņems;
- 2) grupa, kas iepriekšējas informācijas vēstuli pirms uzaicinājuma nesaņems.

No datu bāzes tika izdalīta sekojoša informācija – personas vārds, uzvārds, vecums gados un deklarētās dzīves vietas adrese.

2.2. Pētījuma norise

2.2.1. Informācijas plūsma un sūtījumu shēma

Ar katru izvēlēto mērķa grupas indivīdu tika kontaktēts tieši ar rakstiska uzaicinājuma palīdzību, ko nosūtīja uz indivīda deklarēto dzīves vietu. Analizējamais materiāls tika savākts mājas apstākļos un nosūtīts izmeklēšanai uz centrālo projekta laboratoriju „Latvijas Universitātes Skrīninga diagnostikas laboratorija” (turpmāk – „Laboratorija”). Vēstules un informatīvie materiāli iedzīvotājiem tika nosūtīti pa pastu Latvijas Pasta (turpmāk – „Pasts”) tiešo vai vienkāršo sūtījumu veidā, tos iepakojot atbilstoši sūtījuma apjomam, Eiropas standarta (ISO 269) (EMA) baltās E65 vai E6 aploksnēs.



12. attēls. Pētījuma informācijas plūsmas shēma

Lai varētu izvērtēt iepriekšējas informācijas vēstules un atgādinājuma vēstules ietekmi uz mērķa grupas atsaucību, informācijas/paraugu plūsma tika sadalīta sekojošos posmos (12. attēls):

- 1) divas nedēļas pirms testsistēmas izsūtīšanas, pusei randomizēti atlasītu indivīdu no katras testa grupas, tika izsūtīta iepriekšējas informācijas vēstule;
- 2) visiem pētījuma dalībniekiem, tika izsūtīts uzaicinājums piedalīties pētījumā;
- 3) aizpildīto testu pētījuma dalībnieki standarta baltā C5 aploksnē, izmantojot Pasta pakalpojumu „Komerckorespondence ar apmaksātu atbildi”, nosūtīja Laboratorijai;
- 4) kad atpakaļ saņemto testu skaits 3 dienas pēc kārtas bija zem 0,5% no izsūtīto testu skaita, indivīdiem, no kuriem tests nebija saņemts, tika nosūtīta atgādinājuma vēstule;
- 5) pēc testa analīzes tika nosūtīta atbildes vēstule par rezultātu (attiecīgi – pozitīvs, negatīvs vai nenosakāms/neanalizējams rezultāts);

- 6) pozitīva testa rezultāta gadījumā, ģimenes ārsts ar reģistrētas vēstules palīdzību tika informēts par viņam reģistrētā pacienta līdzdalību programmā un izmeklējuma rezultātu; vēstule saturēja lūgumu nosūtīt pacientu uz KS, pirms tam izvērtējot kontrindikācijas;
- 7) ja četru mēnešu laikā netika saņemta informācija, ka veikta KS, indivīdam tika nosūtīta atgādinājuma vēstule.

Iedzīvotājiem, kuri pēc iepriekšējas informācijas vēstules saņemšanas bija atteikušies piedalīties pētījumā, kā arī tiem, kuriem adresētās vēstules Pasts bija atsūtījis atpakaļ, uzaicinājuma vēstule veikt skrīningu netika izsūtīta.

2.2.2. Atgriezeniskā saite

Pētījuma dalībniekiem tika dota iespēja sazināties ar pētījuma veicējiem – atteikties piedalīties pētījumā, uzdot jautājumus izmantojot telefonu un e-pastu. Visos izsūtītajos materiālos tika iekļauta kontaktinformācija, ietverot stacionārā un mobilā tālruņa numurus, e-pasta un Laboratorijas pasta adresi.

Uz zvaniem un jautājumiem atbildēja speciāli apmācīti medicīnas darbinieki. Visa informācija, tai skaitā zvana datums un iemesls, tika ievadīta datu bāzē.

2.2.3. Pētījuma apakšgrupas

Pētījuma rādītāju analīze tika veikta vairākās apakšgrupās (2. pielikums) – pēc iedzīvotāju dzimuma, vecuma grupas, dzīves vietas, izmantotās testsistēmas, skrīninga testa rezultāta, kā arī pētījumā izmantotās sūtījuma shēmas.

Mērķa grupas dzīves vieta tika izvērtēta atbilstoši Administratīvo teritoriju un apdzīvoto vietu likuma (Latvijas republikas tiesību akti) administratīvi teritoriālajam iedalījumam – republikas pilsētas un novadi. No republikas pilsētām (Daugavpils, Jelgava, Jūrmala, Liepāja, Rēzekne, Rīga, Valmiera, Ventspils), Rīga – republikas galvaspilsēta – tika analizēta atsevišķi un netika iekļauta pārējo republikas pilsētu kopā. Iedzīvotāja piederību dzīves vietai noteica pēc deklarētās dzīves vietas pasta indeksa.

2.2.4. Nosūtīto vēstuļu saturs

Vēstules, testsistēmas, testu lietošanas instrukcijas un anketas iedzīvotājiem nosūtīja pa pastu tiešo sūtījumu veidā standarta (ISO 269) E65 vai E6 aploksnēs, iepakojot atbilstoši sūtījuma apjomam.

Visos sūtījumos, kuriem vēlējāties saņemt atgriezenisko saiti no iedzīvotājiem, tika pievienota tukša aploksne, kas noformēta kā „Atbilde apmaksāta”. Atpakaļ sūtīšanas aploksnēs tika noformētas atbilstoši Latvijas Pasta standartiem. Testsistēmas un aptaujas

anketas Laboratorijā tika atsūtītas atpakaļ baltā standarta C5 aploksnē, izmantojot Latvijas Pasta pakalpojumu „Komerckorespondence ar apmaksātu atbildi”.

Visas vēstules iedzīvotājiem tika nosūtītas latviešu un krievu valodā ar atzīmi ”Tulkojums no latviešu valodas”.

Iepriekšējas informācijas vēstule (3. pielikums) saturēja šādu informāciju:

- skrīninga izmeklējumu veikšanas nepieciešamība;
- veids, kā izmeklējums notiks;
- iespēja, ja iedzīvotājs nevēlas veikt bezmaksas testu veselības pārbaudei, par to paziņot Laboratorijai pa tālruni;
- konfidencialitātes nodrošināšana pētījuma un personas datu izmantošanā;
- papildu informācijas iegūšanas iespējas;
- Laboratorijas kontaktinformācija.

Uzaicinājuma vēstule (4. pielikums) saturēja šādu informāciju:

- iespēja bez maksas veikt skrīninga izmeklējumu;
- skrīninga izmeklējumu veikšanas nepieciešamība;
- testa izmantošanas kopsavilkums;
- informācijas sniegšana par testa rezultātiem;
- konfidencialitātes nodrošināšana pētījuma un personas datu izmantošanā;
- papildu informācijas iegūšanas iespējas;
- Laboratorijas kontaktinformācija.

Uzaicinājuma vēstulē tika pievienoti:

- testa lietošanas instrukcija (atšķirīga katrai no testsistēmām);
- testsistēma;
- apmaksāta atpakaļsūtīšanas aploksne (C5);
- lapiņa kur uzrakstīt testa aizpildīšanas datumu (tikai FOB Gold, jo pārējiem testiem datums tika fiksēts uz testsistēmas).

Atgādinājuma vēstule (5. pielikums) saturēja šādu informāciju:

- LU MF Skrīninga diagnostikas laboratorija nav saņēmusi aizpildītu testu;
- lūgums testu veikt un nosūtīt Laboratorijai turpmāko piecu dienu laikā;
- kāpēc tests jāveic, kas darāms un kur iegūt papildu informāciju.

Tika izmantotas trīs atšķirīgas rezultātu vēstules – negatīva, pozitīva un neanalizējama, testu rezultāta paziņošanai pētījuma dalībniekiem. Atbilstošā vēstule tika izsūtīta visiem, kuri bija atsūtījuši testsistēmu.

1) Negatīva rezultāta gadījumā vēstule saturēja (6. pielikums):

- informāciju, ka testa rezultāts ir negatīvs – slēpts asins piejaukums izkārnījumos nav atrasts un risks saslimt ar resnās zarnas vēzi ir zems;
- lūgumu veselības traucējumu gadījumā griezties pie ģimenes ārsta;
- informāciju par programmas turpināšanu valstī apmaksātās programmas ietvaros;
- pateicību par piedalīšanos pētījumā.

Vēstulei tika pievienota:

- aptaujas anketa testu veikušajiem;
- apmaksātas atpakaļ sūtīšanas aploksne.

2) Pozitīva rezultāta gadījumā vēstule saturēja (7. pielikums):

- informāciju par testa rezultātu;
- norādi par nepieciešamību veikt precizējošu izmeklējumu – kolonoskopiju;
- lūgumu 10 dienu laikā griezties pie ģimenes ārsta, lai pēc kontrindikāciju izslēgšanas nosūtītu uz pēckrīninga izmeklējumu – kolonoskopiju;
- informāciju, ka par testa rezultātu Laboratorija informējusi arī ģimenes ārstu;
- informāciju par papildu informācijas iegūšanas iespējām.

Vēstulei tika pievienota:

- aptaujas anketa testu veikušajiem;
- apmaksātas atpakaļ sūtīšanas aploksne.

3) Nenosakāma/neanalizējama rezultāta gadījumā vēstule saturēja (8. pielikums):

- lūgumu testu atkārtot pie ģimenes ārsta Vēža savlaicīgas atklāšanas programmas ietvaros.

Atgādinājuma vēstule tiem, kas nav veikuši kolonoskopiju (10. pielikums) saturēja:

- informāciju, ka tests ir pozitīvs un nepieciešams veikt kolonoskopiju;
- atkārtotu aicinājumu griezties pie ģimenes ārsta nosūtījuma saņemšanai.

Pozitīva testa gadījumā, no NVD tika pieprasīta informācija par iedzīvotāja ģimenes ārstu – vārds, uzvārds un ārsta prakses adrese. Divas dienas pirms rezultāta nosūtīšanas iedzīvotājam, ar reģistrētu vēstuli par pozitīvu rezultātu tika informēts ģimenes ārsts (9. pielikums).

Vēstulē ģimenes ārstiem tika sniegta īsa informācija par pētījumu, kam pievienots viņa praksē reģistrēto pacientu saraksts, kuriem pētījuma izmeklējumā slēpta asins piejaukuma tests bija pozitīvs. Vienlaikus tika izteikts lūgums, ja nav kontrindikāciju, pacientus nosūtīt pēckrīninga KS veikšanai uz medicīnas iestādēm, ar kurām NVD ir noslēdzis līgumu par šādu pakalpojumu. Vēstulē tika uzsvērts, ka nosūtījumā diagnoze jānoformē ar diagnozes kodu „zarnu audzēju speciāli skrīningizmeklējumi” (Z12.1) (Slimību profilakses un kontroles centrs). Lai atvieglotu nosūtījuma veikšanu, vēstulē tika pievienota daļēji aizpildīta (pacienta

vārds, uzvārds, deklarētā dzīves vieta un diagnozes kods Z12.1) veidlapa Nr.027/u „Izraksts no stacionārā/ambulatorā pacienta medicīniskās kartes” (Ministru kabineta noteikumi). Ģimenes ārstiem tika pievienota Laboratorijas kontaktinformācija un informācija par iespēju pacientiem apmeklēt bezmaksas informatīvos seminārus par kolonoskopiju un pareizu sagatavošanos šai procedūrai.

2.3. Pētījumā veiktie izmeklējumi

2.3.1. Lietotās testsistēmas

Pētījumā tika izmantotas testsistēmas slēpta asins piejaukuma noteikšanai fēcēs. Materiāla vākšanu un ievietošanu speciāli šim mērķim paredzētās testsistēmās, veica pats izmeklējamais indivīds.

Pētījumā tika izmantotas sekojošas Vadlīnijās rekomendētas testsistēmas:

- 1) **Gvajaka tests** (13. attēls) – gFOBT, HemoCare (Care Diagnostics, Möllersdorfa, Austrija). Testsistēma sastāv no trīs kartona plāksnītēm, uz katras no tām trīs iezīmēti lauki, piesūcināti ar gvajaka reaģentu. Tests veicams no trim sekojošām vēdera izejām, no katras vēdera izejas testsistēmā ievietojot trīs fēču paraudziņus. Pirms testa veikšanas jāievēro diēta. Testa rezultātu nolasa vizuāli.



13. attēls. Gvajaka testsistēma HemoCare (autores attēls)

- 2) Kvantitatīvs imūnķīmiskais tests (14. attēls) – FOB Gold (Sentinel Diagnostics, Milāna, Itālija). Testsistēma ir apaļa plastmasas pudelīte ar zaļu skrūvējamu vāciņu vienā galā, kam piestiprināts irbulītis fēču savākšanai. Otrs pudelītes gals ir slēgts ar baltu skrūvējamu vāciņu, kuru atver laboratorijā. Analizē vienu fēču porciju. Rezultātu nolasišana norisinās centralizētā laboratorijā, izmantojot standarta klīniskās ķīmijas analizatoru. Maināms pozitīvā rezultāta nolasišanas sliekšnis.



14. attēls. **Imūnķīmiskā testsistēma FOB Gold**
(autores attēls)

- 3) Kvantitatīvs imūnķīmiskais tests (15. attēls) – OC-Sensor (Eiken Chemical Co., Tokija, Japāna). Testsistēma ir plakana plastmasas pudelīte ar zaļu vāciņu vienā galā, kam piestiprināts irbulītis fēču savākšanai. Otrs pudelītes gals ir noklāts ar foliju, kuru perforē testa analizators. Analizē vienu fēču porciju. Rezultātu nolasa centralizētā laboratorijā, izmantojot speciālu analizatoru. Maināms pozitīvā rezultāta nolasīšanas sliekšnis.



15. attēls. **Imūnķīmiskā testsistēma OC-Sensor**
(autores attēls)

Testu lietošanas instrukcijas tika izstrādātas ievērojot ražotāju rekomendācijas. Instrukcijas tika noformētas ar vienādu dizainu. Visas lietošanas instrukcijas saturēja tulkojumu krievu valodā ar atzīmi „Tulkojums no latviešu valodas”.

Lietošanas instrukcijas saturēja šādas sadaļas (11., 12., 13. pielikumi):

- norāde uz testa sistēmas vai klāt pievienotās lapiņas (FOB Gold testam) uzrakstīt vārdu, uzvārdu;
- fēču savākšanas veids;
- testa aizpildīšanas pamācība;
- norāde pēc iespējas ātrāk aizpildīto testu nosūtīt laboratorijai un līdz nosūtīšanas brīdim uzglabāt ledusskapī;
- brīdinājumi un piezīmes.

gFOBT HemoCare lietošanas instrukcija saturēja diētas rekomendācijas – pēc iespējas biežāk ēst šķiedrvielām bagātu pārtiku, neēst jēlu vai pusjēlu gaļu vai desas, mārrotkus, vai produktus, kuru sastāvā ir mārrotki, kā arī lūgumu minētos diētas ierobežojumus ievērot trīs

dienas pirms testa aizpildīšanas. HemoCare testam instrukcija saturēja arī lūgumu trīs dienas pirms testa lietošanas nelietot aspirīnu un vitamīnu C, kura dienas deva pārsniedz 1g.

Testi tika analizēti atbilstoši ražotāju instrukcijām:

- 1) gFOBT HemoCare tika nolasīts vizuāli, pēc Care Diagnostica, Mollersdorfa, Austrija izstrādātās metodikas – modificēts gvajaka tests pēc Gregora (Greigor, 1969). Tika izmantota testsistēma – dabīgie gvajaka sveķi, kuri impregnēti standartizētā filtrpapīrā. Aktīvā viela – gvajaks, vismaz 0,05mg vienam testam. Reaģents – ūdeņraža peroksīdāze etanolā 0,69g uz 20ml.
- 2) FOB Gold testsistēma tika analizēta ar klīniskās ķīmijas analizatoru CS-T240 (DIRUI Industrial Co., Ltd), izmantojot fotometrisku metodi (*2 point rate*). Paraugi tika analizēti vienu reizi.

Testa protokols: parauga daudzums 10 µl, pievieno reaģentu 1: 125 µl, pēc 300 sekundēm pievieno reaģentu 2: 125 µl, pēc 60 sekundēm veic pirmo mērījumu, pēc 90 sekundēm veic otro mērījumu. Mērījumus veic izmantojot primāro 570 nm filtru, sekundāro 800 nm filtru. Rezultātus aprēķina pēc iepriekš sastādītas kalibrācijas līknes, izmantojot Sentinel FOB Gold kalibratoru.

- 3) OC-Sensor testsistēmas tika analizētas ar OC-Sensor Micro 80 analizatoru, ar kvantitatīvu lateksa antigēna – antivielu aglutinācijas metodi, izmantojot poliklonāla truša cilvēka HbA₀ antivielas. Paraugi tika analizēti vienu reizi.

Testa protokols: parauga daudzums 10 µl, tiek ievietots automatizētajā analizatorā. Rezultātu aprēķina pēc sešu punktu standarta līknes un mērījumus veic ar 600 nm filtru, lietojot kinētisku parametru algoritmu.

Testu rezultāti tika izvērtēti atbilstoši ražotāja rekomendācijām:

- 1) Gvajak tests tika uzskatīts par:
 - Pozitīvu, ja bija aizpildīts vismaz viens no 9 laukumiem. Jebkādas zilas krāsas parādīšanās 30 sekunžu līdz 2 minūšu laikā pēc reaģenta uzpilināšanas. Testu vienlaicīgi nolasīja divas īpaši apmācītas personas (medicīnas māsas). Tests par pozitīvu tika uzskatīts ja krāsas izmaiņas konstatēja vismaz viena no abām personām.
 - Negatīvu, ja bija aizpildīts vismaz viens no 9 laukumiem un 2 minūšu laikā pēc reaģenta uzpilināšanas fēču krāsa nemainījās.
 - Nederīgu, ja nebija aizpildīts neviens lauks, tests bojāts, ievietots ļoti daudz materiāla un gadījumos, kad tas nebija aizpildīts atbilstoši lietošanas instrukcijai.
- 2) FOB Gold tests tika uzskatīts par:
 - Pozitīvu, ja testa rezultāts pārsniedza 50 ng Hb/ml buferšķīduma.
 - Negatīvu, ja vērtība bija zemāka par 50 ng Hb/ml buferšķīduma.

- Nederīgu, ja tests nebija aizpildīts, aizpildīta testsistēmas aizpildīšanai nepiemērotā puse, ievietots vizuāli par daudz materiāla, izliets testsistēmas šķidrums, tests mehāniski bojāts vai citādi konstatējams, ka testsistēma nebija aizpildīta atbilstoši lietošanas instrukcijas norādēm.
- Ja bija atvērts testa baltais vāciņš, bet nebija izliets buferšķīdums, tests tika uzskatīts par analīzei derīgu.

3) OC-Sensor tests tika uzskatīts par:

- Pozitīvu, ja testa rezultāts pārsniedza 50 ng Hb/ml buferšķīduma.
- Negatīvu, ja vērtība bija zem 50 ng Hb/ml buferšķīduma.
- Nederīgu, ja tests nebija aizpildīts, aizpildīta testsistēmas aizpildīšanai nepiemērotā puse, ievietots vizuāli par daudz materiāla, izliets testsistēmas šķidrums, tests mehānisku bojāts vai citādi konstatējams, ka nav aizpildīts lietošanas instrukcijas norādēm.

Ar FIT palīdzību tika savākts aptuveni vienāds fēču parauga daudzums – 10 mg, taču testsistēmas satur atšķirīgu buferšķīduma daudzumu (5. tabula). Lai varētu salīdzināt FIT robežvērtības, tika pielietots pārvēršanas koeficients (Carroll MRR, 2013).

5. tabula. Pārvēršanas koeficienti no ng Hb/ml buferšķīduma uz µg Hb/g fēces (Carroll MRR, 2013)

Tests	Parauga svars (mg)	Buferšķīduma tilpums (ml)	Pārvēršanas koeficients
OC-Sensor	10	2,0	0,20
FOB Gold	10	1,7	0,17

Atbilstoši 2013. gadā publicētajām rekomendācijām (Carroll MRR, 2013; Fraser *et al*, 2014; Fraser *et al*, 2015), FIT testu salīdzināšanai tika izmantotas mērvienības µg Hb/g fēces un tie tika salīdzināti pie robežvērtībām 10, 15, 20, 25, 30, 35 un 40 µg Hb/g fēces. Tas, ņemot vērā koeficientus, atbilst attiecīgi FOB Gold 59, 88, 117, 146, 176, 205 un 235 ng Hb/ml buferšķīduma un OC-Sensor 50, 75, 100, 125, 150, 175 un 200 ng Hb/ml buferšķīduma.

2.3.2. Kolonoskopija

Visi iedzīvotāji, kuriem slēpta asins piejaukuma tests bija pozitīvs, tika uzaicināti veikt precizējušo izmeklējumu – kolonoskopiju (KS). Nosūtījumu uz KS, izvērtējot kontrindikācijas, kā arī medikamentu nozīmēšanu zarnu sagatavošanai šai procedūrai, veica ģimenes ārsts. Pacienta līdzmaksājums izmeklējumam bija 4,3 vai 7 EUR (3 vai 5 Ls) atkarībā no iestādes, kurā izmeklējums tika veikts.

Ja skrīninga tests bija pozitīvs, uzaicināšana veikt KS tika veikta sekojoši:

- 1) tika nosūtīta reģistrēta vēstule ģimenes ārstam;
- 2) divas dienas pēc tam tika nosūtīta vēstule iedzīvotājam;
- 3) pēc trīs mēnešiem tika pieprasīta informācija no Nacionālā veselības dienesta par to, vai KS ir veikta;
- 4) no Nacionālā veselības dienesta tika saņemta informācija par iestādi, kurā tika veikts izmeklējums un procedūras datums;
- 5) ja netika saņemti dati par to, ka KS ir veikta, četrus mēnešus pēc uzaicinājuma izsūtīšanas iedzīvotājiem, tika nosūtīta atgādinājuma vēstule.

Kolonoskopiju, kā arī biopsijas veica sertificēti speciālisti atbilstoši savai rutīnas praksei. Izmaiņas iestāžu standarta procedūrās netika veiktas.

Tika apkopota informācija par KS rezultātu:

- 1) KS līmeni;
- 2) vizuālo atradni;
- 3) veiktajām biopsijām.

KS veicējiem, papildu rutīnas izmeklējuma rezultātu ziņojumam, tika piedāvāts KS rezultātus apkopot protokola veidā. Protokols pievienots 14. pielikumā.

Protokols tika sastādīts pamatojoties uz Vadlīniju prasībām par informāciju, kura jāatspoguļo un jāanalizē par šo izmeklējumu. Protokols saturēja sekojošus datus:

- demogrāfiskie dati;
- zarnu sagatavošana;
- lietotie medikamenti;
- zarnas tīrība;
- zarnas satura atsūkšanas nepieciešamība;
- zarnas apskates līmenis;
- vizuālā atradne;
- laiks endoskopu ievadot un izvadot;
- veiktās manipulācijas;
- endoskopiskā diagnoze.

Biopsiju materiāla ņemšanas vieta, veids, veidojuma izmērs un skaits, protokolā tika apkopoti tabulas veidā. Endoskopisti protokolu aizpildīja drukāta papīra formātā.

Ja KS rezultāti apkopoti protokola veidā, tie tika izmantoti izmeklējuma rezultātu analizē. Pārējos gadījumos analizēti tika dati, kuri pieejami iestādes rutīnas KS rezultāta aprakstā.

2.3.3. Patohistoloģiskie izmeklējumi

Iegūtā histoloģiskā materiāla analīze tika veikta vai pārskatīta pēc vienota protokola, atbilstoši pārskatītai Vīnes gastrointestinālās neoplāzijas klasifikācijai (Dixon, 2002; Schlemper *et al*, 2000), ko veica viens kvalificēts patohistologs (6. tabula). Atradnes izvērtējums attēlots 7. tabulā. Katram pacientam atradne tika iekļauta analīzē tikai vienu reizi, pēc patoloģijas ar augstāko malignitātes risku attiecīgi: vēzis → augsta riska adenoma → zema riska adenoma.

Par augsta riska neoplāziju tika uzskatīta augsta riska adenoma un/vai karcinoma.

6. tabula. Pārskatītā Vīnes klasifikācija gastrointestinālajai epiteliālajai neoplāzijai (Dixon, 2002)

Kategorija	Diagnoze
1.	Nav neoplāzijas
2.	Nenoteikts uz neoplāziju
3.	Vieglas pakāpes epitēlija displāzija
4.	Smagas pakāpes epitēlija displāzija
4.1.	Adenoma ar smagas pakāpes displāziju
4.2.	Neinvazīva karcinoma (<i>carcinoma in situ</i>)
4.3.	Aizdomas par invazīvu karcinomu
4.4.	Karcinoma gļotādas robežās
5.	Karcinomas zemgļotādas invāzija

7. tabula. Kolorektālā vēža skrīninga histoloģiskās atradnes raksturojums

Skrīninga atradne	Histoloģiskā atradne
Karcinoma	4. kategorija*
Augsta riska adenoma	Adenomas izmērs ≥ 10 mm vai gļotāda ar augstas pakāpes neoplāziju (3. kategorija), vai villoza
Zema riska adenoma	Adenomas izmērs zem 10 mm un gļotāda ar zemas pakāpes neoplāziju (2. kategorija)
Hiperplastisks polips	Polips bez neoplāzijas (1. kategorija)
Citi veidojumi	Mezenhimāli audzēji – lipoma, GIST, neurofibroma u.c. Pseudopolipi nespecifisku iekaisīgu zarnu slimību gadījumā Limfoīdi polipi
Bojājumi, kas var izraisīt asiņošanu	<i>Colitis cystica profunda</i> , solitāras rektālas čūlas sindroms Nespecifiskas iekaisīgas zarnu slimības Citas etioloģijas kolīts

* Vīnes kategorija (skat. 6. tabulu)

Izvērtējot skrīninga rezultātu, pie bojājumiem, kas var izraisīt asiņošanu, tika pieskaitīti arī hemoroīdi un divertikuli. Ja tā bija vienīgā atradne, biopsijas KS laikā netika ņemtas.

Par atradni bez patoloģijas uzskatīts rezultāts, ja KS laikā netika konstatēta vizuāla patoloģija un/vai biopsijas histoloģiskā atradne bija norma.

Visi analizētie patoloģijas dati tika apkopoti protokola viedā. Protokols pievienots 15. pielikumā.

2.4. Datu apkopošana un analīze

Lai randomizēti atlasītu pētījuma populāciju no NVD datu bāzes „Vadības informācijas sistēma”, tika izmantota Oracle® datubāze (*Oracle® Database PL/SQL Packages and Types Reference 10g Release 2*) (versija 10.2; Oracle America Inc., Redwood City, Kalifornija, ASV). Turpmākās randomizācijas procedūras tika veiktas, izmantojot Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corporation, Vašingtona, ASV).

Programmatūra un datu bāze datu ieguvei un uzglabāšanai, tika veidota lietojot Latvijas Universitātes Matemātikas un Informātikas institūtā izstrādāto datu vadības sistēmu SIMS (*Sample Information Management System*), kas ir SIMBioMS programmatūras komplekta sastāvdaļa programmvīdē (Krestyaninova *et al*, 2009). Pētījuma veikšanai tika izveidota datu bāzes konfigurācija, kā arī pievienoti papildu programmatūras moduļi.

Pētījuma statistiskā analīze tika veikta izmantojot Microsoft Office Excel 2007, Statistisko paketi sociālajās zinātnēs (SPSS versija 17.0; SPSS Inc., Čikāga, Ilinoisa, ASV) un SAS (*System for Windows*) versiju 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, Ziemeļkarolīna, ASV).

Pētījuma grupu viendabīgums tika testēts izmantojot Pearson χ^2 testu. Frekvenču sadalījumi tika novērtēti pēc kategoriju mainīgajiem (dzimums, vecuma grupa, dzīvesvieta) (2. pielikums). Vecuma grupas analizētas pa 5 gadu vecuma intervāliem. Pēc dzīvesvietas iedzīvotāji tika iedalīti trīs grupās – Rīga, citas republikas pilsētas, novadi.

Lai aprēķinātu izredžu attiecību (OR) un 95% ticamības intervālu (CI), tika izmantota daudzfunkciju loģistiskās regresijas analīze. Lai veiktu savstarpējo divu randomizēto faktoru analīzi (testa grupas un iepriekšējas informācijas vēstule), veikta loģistiskās regresijas modeļa analīze.

Kopsavilkuma statistika ietvēra punktu aprēķinus un 95% ticamības intervālu (95% CI) visiem mainīgajiem.

Visi nozīmīguma līmeņi tika noteikti ar pieļaujamo nejaušības varbūtību ar kādu var tikt apstiprināta nulles hipotēze (p), kas bija mazāka par 0,05. Salīdzinot visas trīs pētījuma grupas, tika piemērota „Bonferroni daudzveidības korekcija” (t.i. nozīmīguma līmenis $0,05/3 = 0,0167$).

Grupās aprakstam tika lietota aprakstošā statistika. Testu atšķirību analīzē izmantots divpusēja Hi kvadrāta (*chi-square*) tests un 95% ticamības intervāls aprēķināts ar Vilsona (*Wilson*) intervāla palīdzību.

2.4.1. Izmeklējumu laika intervālu analīze

Datu bāzē fiksēti un analizēti šādi datumi:

- visu vēstuļu nosūtīšanas datumi;
- testa aizpildīšana;
- aizpildīta testa saņemšana laboratorijā;
- testa analizēšana;
- KS veikšana.

Laika intervāli analizēti atbilstoši Vadlīnijām, ņemot vērā testa aizpildīšanas specifiku un ražotāja informāciju par testa stabilitāti.

Testi, kuri tika saņemti trīs un vairāk dienas pēc atgādinājuma vēstules izsūtīšanas, tika uzskatīti par saņemtiem pēc atgādinājuma. Minētais laika posms aprēķināts kā minimālais nepieciešamais pasta sūtījumam un testa aizpildīšanai.

Analīzē iekļauti testi, kuri tika saņemti 60 dienu laikā pēc uzaicinājuma nosūtīšanas.

Visiem testiem tika lūgts norādīt testa aizpildīšanas datumu. Ja šis datums netika norādīts, bet tests saņemts ne vēlāk kā 14 dienas pēc tā izsūtīšanas, tika uzskatīts par derīgu, taču neiekļāva laika periodu analīzē.

2.4.2. Skrīninga indikatoru aprēķina metodika

Indikatori aprēķināti pēc Vadlīniju ieteiktās metodikas (von Karsa *et al*, 2012):

- 1) Mērķa grupas atsaucība (*uptake, participation*) aprēķināta kā skrīningu veikušo proporcija no visiem uzaicinātajiem.
- 2) Neadekvāti aizpildītie testi (*inadequate FOBT rate*) – neadekvāti aizpildīto testu proporcija no visiem atsūtītajiem testiem. Neadekvāti aizpildīto testu skaits vērtēts pēc:
 - savlaicīgi atpakaļ saņemto testu skaita;
 - bojāto sūtījumu skaita;
 - nepareizi atvērto vai nepareizi aizpildīto testu skaita.
- 3) Pozitīvo testu proporcija (*positive FOBT rate*) aprēķināta kā pozitīvo testu proporcija no visiem analizētajiem testiem.
- 4) Negatīvo testu proporcija (*negative FOBT rate*) aprēķināta kā negatīvo testu proporcija no visiem analizētajiem testiem.
- 5) Kolonoskopiju atsaucība (*follow-up colonoscopy compliance rate*) – 6 mēnešu laikā veikto KS proporcija, no visiem uzaicinātajiem veikt KS.
- 6) Ziņotie KS rezultāti protokola (standartizētā) veidā (*report on a proforma*) – protokola veidā ziņotie KS rezultātu proporcija no visiem KS rezultātiem.
- 7) Pilnu KS proporcija (*complete colonoscopy rate*) – KS, kas veiktas adekvāti sagatavojot zarnu izmeklējumam un kuru laikā vizualizēts *caecum*, no visām veiktajām KS.

Skaitis, cik indivīdiem nepieciešams veikt skrīningu, lai atklātu vienu gadījumu (*number needed to screen to detect one case*) – NSS, tika aprēķināts kā analizēto, aizpildīto skrīninga testu skaits pret augsta riska neoplazmu skaitu. Nepieciešamais KS skaits, kas jāveic, lai atklātu vienu gadījumu (*number needed to scope to detect one case*) – NKS, tika aprēķināts kā veikto KS skaits, kam ir zināms izmeklējuma rezultāts pret augsta riska neoplazmu skaitu.

Kolonoskopijas atradne tika vērtēta pēc:

- jaunatklāto audzēju skaita;
- atklātā adenomu skaita;
- citas, iespējami asiņošanu izraisošas, atklātās patoloģijas skaita.

3. Rezultāti

3.1. Mērķa grupas raksturojums

Pētījuma dalībnieku kopa – 15000 iedzīvotāju (8. tabula) – pēc dzimuma un vecuma grupu struktūras neatšķīrās ($p > 0,22$) no Centrālās statistikas pārvaldes datiem par demogrāfiskajiem rādītājiem Latvijā (Centrālā statistikas pārvalde). Vecuma grupu sadalījumā nebija iespējams analizēt 70-74 gadīgo grupas atbilstību minētajiem datiem, jo Centrālās statistikas pārvaldes datu vecuma struktūrā šāda grupa netiek izdalīta.

8. tabula. Pētījuma kopas demogrāfiskā struktūra salīdzinājumā ar Centrālās statistikas pārvaldes datiem

Dzimums	Vecuma grupa (gadi)	Centrālās statistikas pārvaldes dati	Pētījuma kopa	Centrālās statistikas pārvaldes dati	Pētījuma kopa
		N		Iedzīvotāju proporcija pēc dzimuma vecuma grupā	
Vīrieši	50-54	70695	1762	46,3%	46,4%
	55-59	58427	1443	44,0%	45,1%
	60-64	49557	1219	41,6%	41,0%
	65-69	40836	936	38,3%	37,9%
	70-74	82378 *	903	30,0% *	35,3%
Sievietes	50-54	82148	2039	53,7%	53,6%
	55-59	74277	1755	56,0%	54,9%
	60-64	69621	1755	58,4%	59,0%
	65-69	65686	1531	61,7%	62,1%
	70-74	192240 *	1657	70,0% *	64,7%

* visi iedzīvotāji virs 70 gadu vecuma

Pētījuma dalībnieku kopas sadalījums pēc vecuma grupām un dzimuma, atspoguļots 9. tabulā. Atbilstoši Latvijas demogrāfiskajai situācijai, atlasītajā mērķa grupā bija vairāk sieviešu – 58,2% ($p < 0,001$), kā arī iedzīvotāju vecuma grupā 50-54 gadi. Uzaicināto vidū vairāk bija novados dzīvojošie iedzīvotāji (48,3%), mazāk – republikas pilsētās (19,2%) un Rīgā (32,5%) dzīvojošie (10. tabula). Šāds sadalījums pēc dzīves vietas, atbilda Centrālās statistikas pārvaldes datiem ($p > 0,05$).

Dalībnieku sadalījumā, pētījumā izmantoto testu starpā, nebija statistiskas atšķirības pēc vecuma grupām ($p > 0,5$), dzimuma ($p > 0,8$) un dzīves vietas ($p > 0,05$).

9. tabula. Pētījuma kopas sadalījums pēc dzimuma un vecuma grupām

Dzimums	Vecuma grupa (gadi)	Pētījuma kopa (N)	% no pētījuma kopas
Vīrieši	50-54	1762	11,7
	55-59	1443	9,6
	60-64	1219	8,1
	65-69	936	6,2
	70-75	903	6,0
	Kopā:	6263	41,8
Sievietes	50-54	2039	13,6
	55-59	1755	11,7
	60-64	1755	11,7
	65-69	1531	10,2
	70-75	1657	11,0
	Kopā:	8737	58,2
Abi dzimumi	50-54	3801	25,3
	55-59	3198	21,3
	60-64	2974	19,8
	65-69	2467	16,4
	70-75	2560	17,1
	Kopā:	15000	100,0

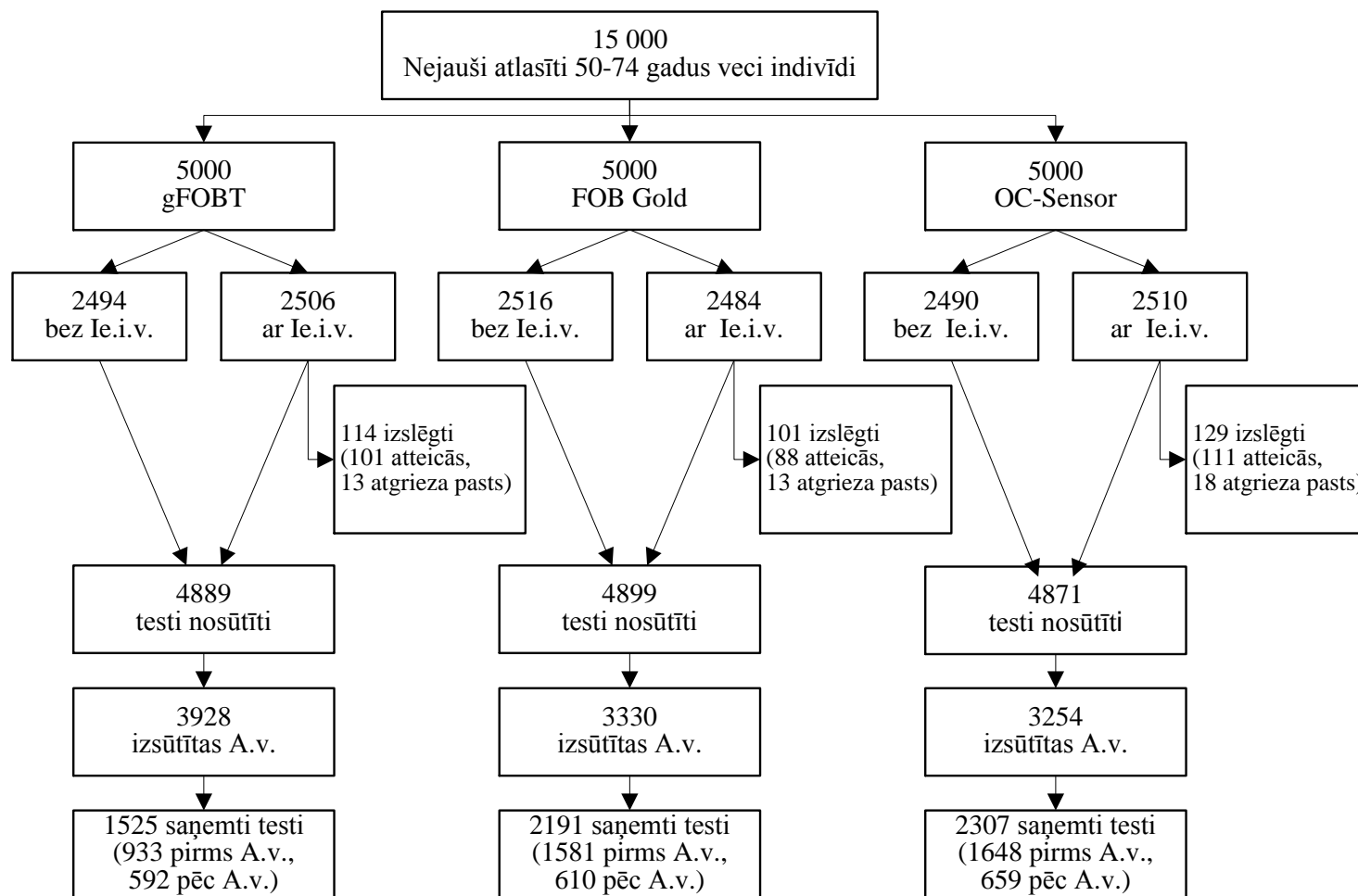
10. tabula. Pētījuma kopas sadalījums pēc dzīves vietas

Dzīves vieta	Centrālās statistikas pārvaldes dati (%)	Pētījuma kopa (N)	Pētījuma kopa (%)
Rīga	31,4	4875	32,5
Citas republikas pilsētas	19,6	2876	19,2
Novadi	49,0	7249	48,3
Kopā:	100,0	15000	100,0

3.2. Skrīninga indikatori un to atbilstība kvalitātes kritērijiem

3.2.1. Mērķa grupas atsaucība

Pusei pētījumu dalībnieku tika izsūtīta iepriekšējās informācijas vēstule, attiecīgi: 2506 vēstules gFOBT, 2484 FOB Gold un 2510 – OC-Sensor grupā. Randomizācijas algoritma dēļ, lai nodrošinātu vienādu vecuma un dzimuma struktūru visās grupās, testu starpā izsūtīto vēstuļu skaits atšķīrās par 0,005 procentpunktiem. 300 (4,0%) no tiem, kas saņēma iepriekšējās informācijas vēstuli, atteicās piedalīties pētījumā. 44 (0,6%) vēstules atpakaļ atsūtīja Pasts. Kā biežākie vēstuļu atgriešanas iemesli tika minēti neeksistējoša adrese, adresāts nedzīvo minētajā adresē, adresē nav dzīvojamo telpu. Izsūtīto informatīvo, uzaicinājuma vēstuļu un atgādinājuma vēstuļu skaits, kā arī saņemto testu skaits visu trīs testu grupās ir attēlots 16. attēlā. 336 atteikumi (2,3% no visiem uzaicinātajiem) veikt skrīninga testu, tika saņemti pēc uzaicinājuma vēstuļu izsūtīšanas.

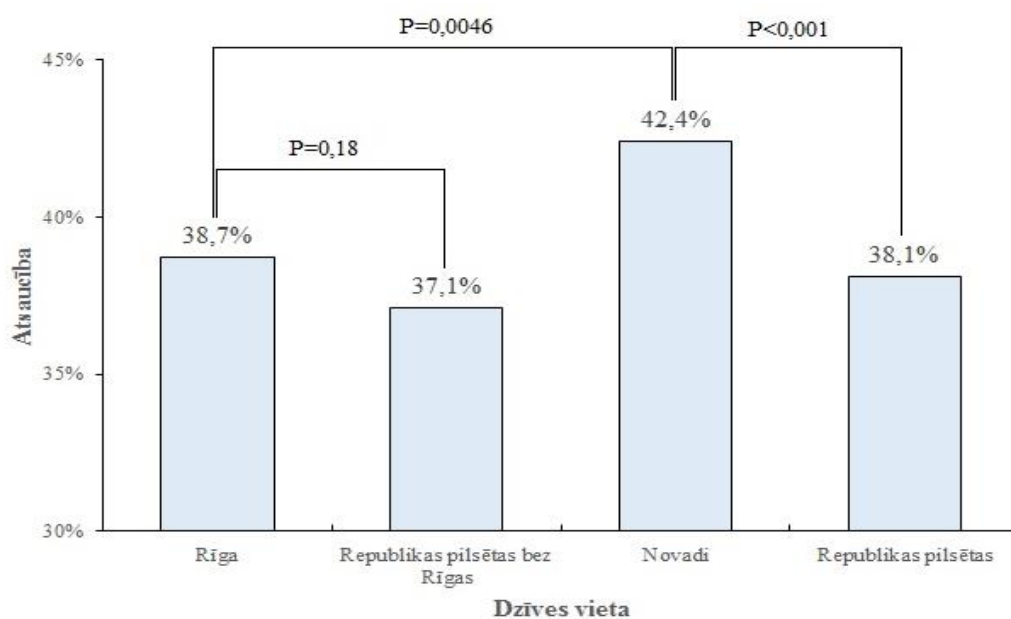


(Ie.i.v. – iepriekšējās informācijas vēstule; A.v. – atgādinājuma vēstule)

16. attēls. **Izsūtīto iepriekšējās informācijas, uzaicinājuma un atgādinājuma vēstulu, kā arī saņemto testu skaits dažādās testu grupās**

Kopumā tika nosūtītas 14656 uzaicinājuma vēstules un saņemti 6023 testi (11. tabula). No saņemtajām vēstulēm, divas aploksnes (0,01%) bija bojātas (abas FOB Gold grupā). Atsaucība visai pētījuma populācijai bija 41,1%, attiecīgi: 31,2% gFOBT, 44,7% FOB Gold un 47,4% OC-Sensor testiem (OR 0,55; 95% CI 0,51-0,60 gFOBT pret FOB Gold; OR 0,50; 95% CI 0,46-0,54 gFOBT pret OC-Sensor; OR 0,90; 95% CI 0,83-0,98 FOB Gold pret OC-Sensor). Atsaucība visu testu grupās bija ievērojami zemāka vīriešiem (34,1%) salīdzinot ar sievietēm (46,1%; OR 0,61; 95% CI 0,56-0,65). Viszemākā atsaucība bija 50-54 gadu vecuma grupā un tā pieauga līdz ar vecumu, sasniedzot augstāko, grupā 65-69 gadi. Atšķirība atsaucībā starp jaunāko grupu un visām pārējām vecuma grupām bija statistiski nozīmīga (lielākā atšķirība 65-69 pret 50-54 gadi (OR 1,50; 95% CI 1,35-1,67)).

Atsaucība kopumā bija augstāka novados (42,4%) kā republikas pilsētās (38,1%) ($p < 0,001$). Nebija statistiski ticamas atšķirības ($p = 0,18$) mērķa grupas atsaucībā starp Rīgu un citām republikas pilsētām (17. attēls).



17. attēls. Mērķa grupas atsaucība Rīgā, republikas pilsētās un novados

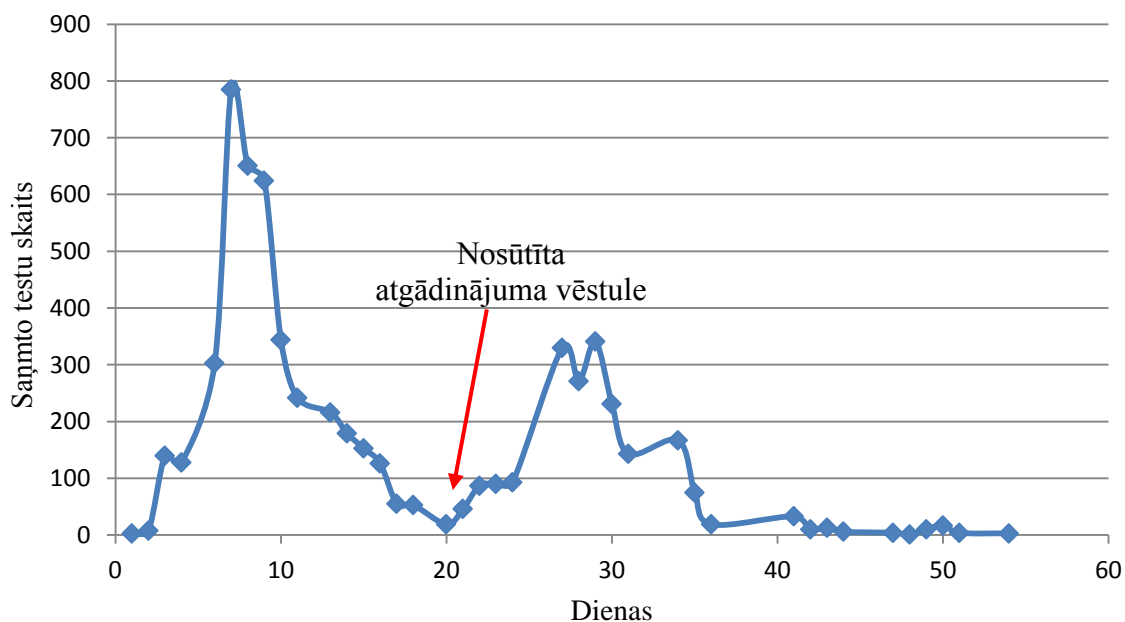
Informatīvās un atgādinājuma vēstules ietekme uz atsaucību

Grupā, kas nesaņēma iepriekšējas informācijas vēstuli, atsaucība bija 38,6% (26,6% gFOBT, 43,8% FOB Gold, 45,3% OC-Sensor testiem). Kopumā iepriekšējas informācijas vēstule paaugstināja atsaucību par 3,1% ($p = 0,0001$). Vislielākais atsaucības pieaugums bija gFOBT grupā (7,7%, $p < 0,0001$). OC-Sensor pieaugums nebija statistiski nozīmīgs (1,6%, $p = 0,5$), bet FOB Gold atsaucība nemainījās (0,04%, $p = 0,99$).

11. tabula. Nosūtīto un saņemto testu skaits un atsaucība dažādās dzimuma, vecuma un dzīves vietas grupās

Dzimums	Vecums	Testi			gFOBT			FOB Gold			OC-Sensor			FIT kopā			Kopā		
		Nosūtīto skaits	Saņemti		Nosūtīto skaits	Saņemti		Nosūtīto skaits	Saņemti		Nosūtīto skaits	Saņemti		Nosūtīto skaits	Saņemti		Nosūtīto skaits	Saņemti	
			skaits	%		skaits	%		skaits	%		skaits	%		skaits	%		skaits	%
Dalījums pēc vecuma grupām un dzimuma																			
Vīrieši	50-54	552	95	17,2	600	190	31,7	583	183	31,4	1183	373	31,5	1735	468	27,0			
	55-59	479	109	22,8	464	181	39,0	479	190	39,7	943	371	39,3	1422	480	33,8			
	60-64	421	107	25,4	393	157	39,9	378	167	44,2	771	324	42,0	1192	431	36,2			
	65-69	317	92	29,0	288	133	46,2	305	133	43,6	593	266	44,9	910	358	39,3			
	70-74	279	79	28,3	309	145	46,9	276	125	45,3	585	270	46,2	864	349	40,4			
	Kopā	2048	482	23,5	2054	806	39,2	2021	798	39,5	4075	1604	39,4	6123	2086	34,1			
Sievietes	50-54	665	224	33,7	656	289	44,1	692	342	49,4	1348	631	46,8	2013	855	42,5			
	55-59	557	184	33,0	590	315	53,4	580	303	52,2	1170	618	52,8	1727	802	46,4			
	60-64	577	220	38,1	560	263	47,0	584	317	54,3	1144	580	50,7	1721	800	46,5			
	65-69	508	201	39,6	490	250	51,0	489	280	57,3	979	530	54,1	1487	731	49,2			
	70-74	531	214	40,3	549	268	48,8	505	267	52,9	1054	535	50,8	1585	749	47,3			
	Kopā	2838	1043	36,8	2845	1385	48,7	2850	1509	52,9	5695	2894	50,8	8533	3937	46,1			
Abi dzimumi	50-54	1217	319	26,2	1256	479	38,1	1275	525	41,2	2531	1004	39,7	3748	1323	35,3			
	55-59	1036	293	28,3	1054	496	47,1	1059	493	46,6	2113	989	46,8	3149	1282	40,7			
	60-64	998	327	32,8	953	420	44,1	962	484	50,3	1915	904	47,2	2913	1231	42,3			
	65-69	825	293	35,5	778	383	49,2	794	413	52,0	1572	796	50,6	2397	1089	45,4			
	70-74	810	293	36,2	858	413	48,1	781	392	50,2	1639	805	49,1	2449	1098	44,8			
	Kopā	4886	1525	31,2	4899	2191	44,7	4871	2307	47,4	9770	4498	46,0	14656	6023	41,1			
Dalījums pēc dzīves vietas																			
Dzīves vieta	Rīga	1587	476	30,0	1650	712	43,2	1515	698	46,1	3165	1410	44,5	4752	1886	39,7			
	Republikas pilsētas	955	257	26,9	924	386	41,8	932	423	45,4	1856	809	43,6	2811	1066	37,9			
	Novadi	2344	792	33,8	2325	1093	47,0	2424	1186	48,9	4749	2279	48,0	7093	3071	43,3			
	Kopā	4886	1525	31,2	4899	2191	44,7	4871	2307	47,4	9770	4498	46,0	14656	6023	41,1			

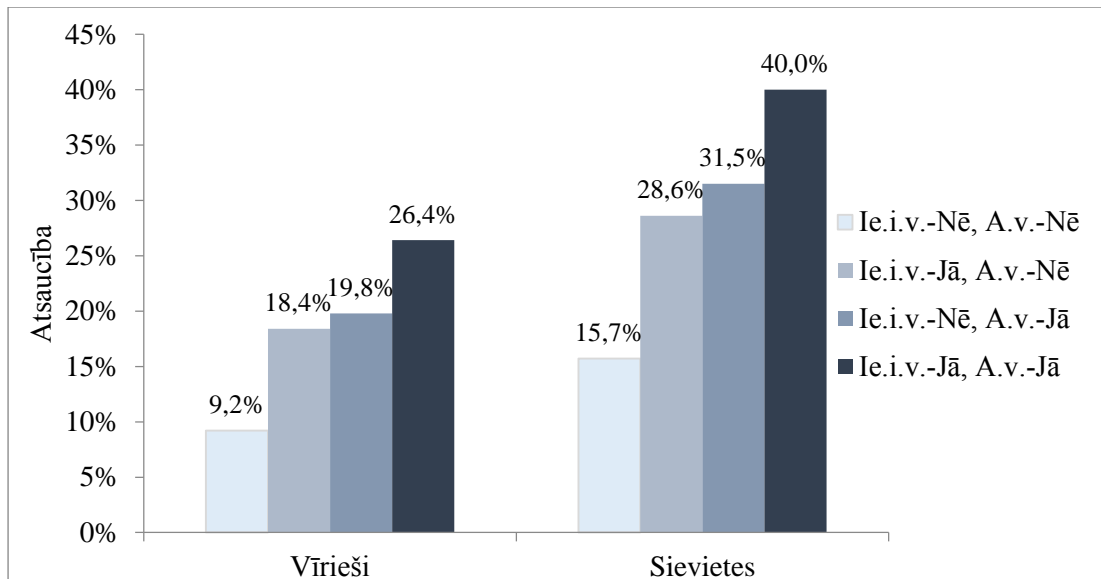
Atgādinājuma vēstule tika nosūtīta vidēji 20,7 dienas (MD 20; SD 1,8) pēc uzaicinājuma vēstules. Pēc atgādinājuma vēstules izsūtīšanas, tika saņemti 30,9% no visiem testiem (38,8% no gFOBT, 27,8% no FOB Gold, 28,6% no OC-Sensor) (18. attēls).



18. attēls. Saņemto testu skaits dienā pirms un pēc atgādinājuma vēstules izsūtīšanas

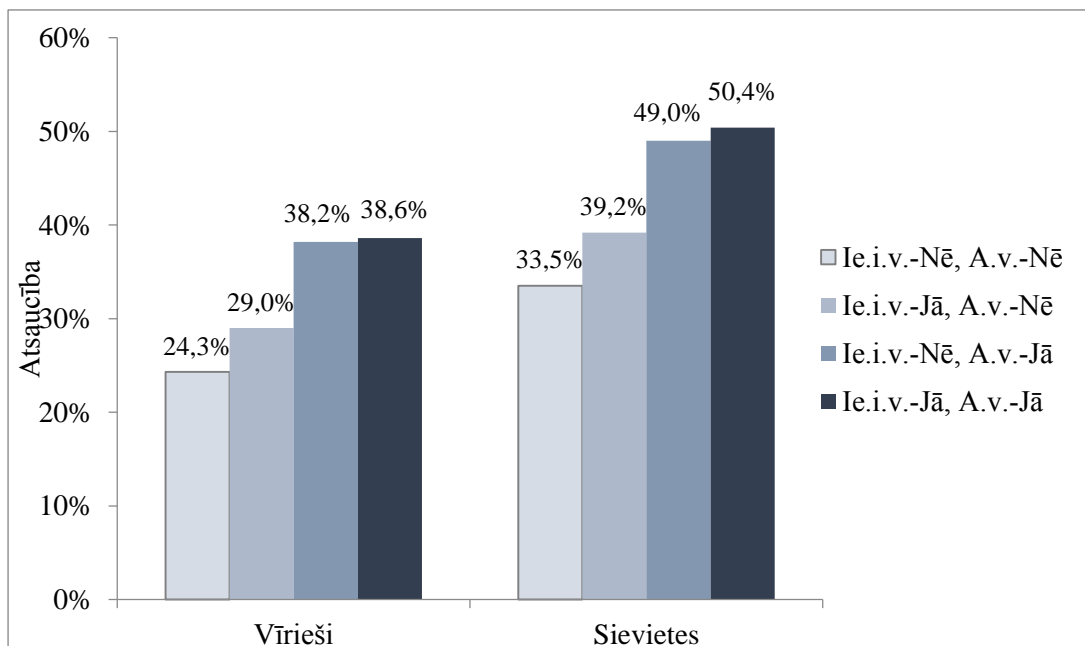
3.2.2. Dažādu uzaicinājuma stratēģiju ietekme uz mērķa grupas atsaucību

Salīdzinot atsaucību, kuru izdevās panākt izmantojot visas četras uzaicinājuma stratēģijas, FIT tā bija būtiski lielāka, kā gFOBT; sievietēm tā bija lielāka, kā vīriešiem (20. un 20. attēli). Viszemākā atsaucība bija vīriešiem, kas saņēma gFOBT testu, pirms tam nesaņemot iepriekšējas informācijas vēstuli un atgādinājuma vēstuli – tikai 9,2% (19. attēls). Turpretim izmantojot gan iepriekšējas informācijas vēstuli, gan atgādinājuma vēstuli sievietēm, kuras uzaicināja veikt skrīningu FIT grupā, atsaucība bija virs 50% (20. attēls).



- Nosūtīta tikai testsistēma (Ie.i.v.-Nē, A.v.-Nē).
- Pirms testsistēmas nosūtīta iepriekšējas informācijas vēstule (Ie.i.v.-Jā, A.v.-Nē).
- Nosūtīta tikai atgādinājuma vēstule (Ie.i.v.-Nē, A.v.-Jā).
- Nosūtīta gan iepriekšējas informācijas, gan atgādinājuma vēstule (Ie.i.v.-Jā, A.v.-Jā).

19. attēls. Dažādu uzaicinājuma stratēģiju ietekme uz mērķa grupas atsaucību gvajak testam



- Nosūtīta tikai testsistēma (Ie.i.v.-Nē, A.v.-Nē).
- Pirms testsistēmas nosūtīta iepriekšējas informācijas vēstule (Ie.i.v.-Jā, A.v.-Nē).
- Nosūtīta tikai atgādinājuma vēstule (Ie.i.v.-Nē, A.v.-Jā).
- Nosūtīta gan iepriekšējas informācijas, gan atgādinājuma vēstule (Ie.i.v.-Jā, A.v.-Jā).

20. attēls. Dažādu uzaicinājuma stratēģiju ietekme uz mērķa grupas atsaucību imūnķīmiskajiem testiem

3.2.3. Adekvāti aizpildīto testu proporcija

Atbilstoši Vadlīniju rekomendācijām, tika izvērtēta saņemto testu atbilstība to derīguma prasībām. 1% no visiem saņemtajiem testiem nebija informācijas par testa aizpildīšanas datumu (5,9% gFOBT; 1,6% FOB Gold, 7,9% un OC-Sensor; $p=0,03$ gFOBT pret OC-Sensor, $p<0,001$ FOB Gold pret pārējiem testiem). Ja testi bez reģistrēta datuma tika saņemti ražotāja noteiktā derīguma termiņa intervālā, tie tika analizēti.

12. tabula. Testu nederīguma iemesli

Testu nederīguma iemesli	gFOBT		FOB Gold		OC-Sensor	
	Skaitis	%	Skaitis	%	Skaitis	%
Aizpildīto testu skaits	1525	100,0	2191	100,0	2307	100,0
Neadekvāti veikto testu skaits (daļa no tiem tika analizēti)						
Trūkst parauga aizpildīšanas datuma	90	5,9	34*	1,5	182	7,9
Nepareizi atvērtie testi	2	0,1	230	10,5	0	0,0
Neanalizējamo testu skaits						
Aizpildīta testsistēmas otra puse	1	0,1	6	0,3	0	0,0
Pārāk daudz materiāla	0	0,0	8	0,4	0	0,0
Nepareizi atvērta testsistēma, trūkst buferšķīduma	0	0,0	74	3,4	0	0,0
Nav materiāla	8	0,5	6	0,3	4	0,2
Citu iemeslu dēļ nav analizējami	4	0,3	3	0,1	0	0,0
Neanalizējamo testu kopskaits	13	0,9	97	4,4	4	0,2

Daļa saņemto testu bija atvērti neadekvāti, proti – atvērta testa pretējā puse. No saņemtajiem testiem 0,1% gFOBT un 10,5% FOB Gold testsistēmu bija atvērti nepareizi. OC-Sensor testu vidū nepareizi atvērtas testsistēmas netika konstatētas. Ja, vizuāli izvērtējot, nebija samazināts testa buferšķīduma daudzums, tas tika atzīts par analīzei derīgu. Analīzei nederīgo testu skaits bija 0,9% gFOBT; 4,4% FOB Gold un 0,2% OC-Sensor testiem ($p=0,002$ gFOBT pret OC-Sensor; $p<0,001$ visiem pret FOB Gold), to iemesli apkopoti 12. tabulā.

3.2.4. Testu analīzes laiki

Visiem testiem tika fiksēts testa saņemšanas un analīzes datums. 79,0% testu tika analizēti tā saņemšanas dienā, 19,0% nākošajā dienā pēc saņemšanas, bet 2,0% divas un vairāk dienas laikā pēc testa saņemšanas (13. tabula).

13. tabula. Analīzei derīgo testu analīzes laiks (dienas) no testa saņemšanas datuma

Dienas skaits	0	1	2	Vairāk kā 2	Kopā
Testi					
Skaitis	4670	1120	92	27	5909
%	79,0	19,0	1,6	0,5	100

Vairums (89,6%) testu tika analizēti (14. tabula) 5 dienu laikā no tā veikšanas – attiecīgi: 68,3% gFOBT (no pirmā parauga aizpildīšanas), 96,5% FOB Gold un 97,3% OC-Sensor testu. 97,4% no visiem testiem tika analizēti 7 dienu laikā no to veikšanas

(92,7% gFOBT, 98,9% FOB Gold, 99,1% OC-Sensor). Testi, kuri tika saņemti vēlāk kā 14 dienas no to aizpildīšanas datuma, tika uzskatīti par nederīgiem.

14. tabula. Testu analīze (dienas) no testa veikšanas datuma

Testa veids	Saņemti	Nav datuma	Analizēti 5 dienu laikā no testiem ar datumu		Analizēti 7 dienu laikā no testiem ar datumu		Analizēti 14 dienu laikā no testiem ar datumu		Kopā analizēti (ar datumu)
			skaits	%	skaits	%	skaits	%	
gFOBT	1525	90	971	68,3	1318	92,7	1416	99,6	1422
OC-Sensor	2307	182	2064	97,3	2102	99,1	2121	100,0	2121
FOB Gold	2191	34	1987	96,5	2037	98,9	2060	100,0	2060
Kopā	6023	306	5022	89,6	5457	97,4	5597	99,9	5603

3.2.5. Pozitīvo testu proporcija

Vislielākā pozitīvo testu proporcija bija gFOBT – 18,1%, FOB Gold tas bija attiecīgi 14,6%, bet OC-Sensor – 8,3% izmantojot robežvērtību 50 ng Hb/ml. Tika izvērtētas pozitīvo testu proporcijas atšķirības starp gFOBT un abiem FIT, kā arī abu FIT starpā. Visos gadījumos tā bija statistiski ticama ($p < 0,05$) (15. tabulatabula).

15. tabula. Pozitīvo testu un kolonoskopiju (KS) skaits

	gFOBT	FOB Gold	OC-Sensor	Visi FOBT	Abi FIT
Testi nosūtīti	4886	4899	4871	14656	9770
Testi saņemti	1525	2191	2307	6023	4498
Analīzei derīgi testi	1512	2094	2303	5909	4397
Tests pozitīvs	273	305	191	769	496
Pozitīvo testu proporcija no analīzei derīgiem testiem	18,1%	14,6%	8,3%	13,0%	11,3%
Skrīninga KS veikta	194	172	107	473	279
Veikto skrīninga KS proporcija no pozitīvajiem testiem	71,1%	56,4%	56,0%	61,5%	56,3%
Analīzei pieejamie KS rezultāti	184	164	102	450	266
Analīzei pieejamo KS rezultātu proporcija no pozitīvajiem testiem	67,4%	53,8%	53,4%	58,5%	53,6%
Analīzei pieejamo KS rezultātu proporcija no veiktajām KS	94,8%	95,3%	95,3%	95,1%	95,3%
KS rezultāti fiksēti protokola veidā	95	90	63	248	153
Protokola veidā fiksēto KS rezultātu proporcija no pieejamiem rezultātiem	51,6%	54,9%	61,8%	55,1%	57,5%

3.3. Kolonoskopiju atsaucība

Kolonoskopiju veica 61,5% iedzīvotāju (15. tabula) [62,3% sieviešu un 54,1% vīriešu ($p=0,24$)] no pētījuma dalībniekiem ar pozitīvu FOBT rezultātu. Nebija atšķirības veikto KS proporcijā, kā arī analīzei pieejamo KS rezultātu proporcijās abu FIT starpā ($p>0,9$) un FIT pret gFOBT ($p>0,05$). Informāciju par KS vizuālo rezultātu no iestādēm, kurās izmeklējumu veica, nebija iespējams iegūt 23 gadījumos (4,9%). Šie izmeklējumi no tālākas analīzes tika izslēgti.

3.3.1. Kolonoskopijas rezultātu atspoguļošana standartizēta protokola veidā

Atbilstoši Vadlīnijās izvirzītajiem kritērijiem (von Karsa *et al*, 2012), tika analizēta KS vizuālā un histoloģiskā atradne. 55,1% visu pieejamo KS rezultāti tika saņemti standartizēta protokola veidā (15. tabula); atšķirības lietoto testu grupās netika konstatētas ($p>0,05$).

Ja KS rezultāts tika ziņots protokola veidā, tas saturēja vairāk Vadlīniju prasībām atbilstošas informācijas (16. tabula). Nebija atšķirību starp protokolu (99,6%) un iestādes rutīnas slēdzienu (99,3%) apskates līmeņa norādē ($p<0,001$), turpretī nevienā slēdziena

kopijā nebija norādes par zarnas sagatavošanas veidu un laiku, kas izmeklējuma laikā tika veļts endoskopu izvelkot.

16. tabula. **Kolonoskopijas rezultāta aprakstā sniegtā informācija par izmeklējumu**
(% no minētā veida aprakstiem)

Informācijas saturs	Protokols	Slēdziena kopija
Kolonoskopija veikta pirmreizēji/atkārtoti	73,0%	5,9%
Zarnas sagatavošanas veids	98,4%	0,0%
Lietotās atsāpināšanas veids un medikamenti	99,6%	80,4%
Zarnas tīrības pakāpe	98,8%	63,4%
Zarnu satura atsūkšanas nepieciešamība	81,0%	1,3%
Norādīts apskates līmenis	99,6%	99,3%
Laiks endoskopu izvelkot (pilnai kolonoskopijai)	87,5%	0,0%

3.3.2. Pilno kolonoskopiju proporcija

Pilna KS (*caecum* intubācija) tika veikta 93,0% gadījumos (17. tabula). Datu par to nebija tikai 2 gadījumos. Analizētajos 26 gadījumos (6,5%), kad KS netika veikta pilnībā, to iemesli bija: slikta zarnas sagatavošana izmeklējumam (3), zarnu saaugumi (2), izteiktas sāpes (2), lumena stenoze (2), cilpaina zarna (3), bet 2 gadījumos nebija norādīti skaidri iemesli.

17. tabula. **Kolonoskopiju apskates līmenis**
(% no visiem minētā veida aprakstiem)

Apskates līmenis	Protokols	Slēdziena kopija	Kopā
<i>Ileum</i>	14,5%	5,2%	10,9%
<i>Caecum</i>	80,6%	84,4%	82,1%
Cits līmenis	4,4%	9,7%	6,5%
Nav datu	0,4%	0,6%	0,5%
Kopā	100,0%	100,0%	100,0%

3.4. Skrīninga atradne

Tika iegūti dati par 450 KS vizuālo atradni (18. tabula). 22,7% gadījumu KS laikā netika vizuāli konstatēta patoloģija un ņemtas biopsijas. Bez patoloģijas vairāk bija gFOBT (29,3% no visām KS, kurām pieejami rezultāti), salīdzinot ar OC-Sensor un abiem FIT kopā. Visbiežākā atradne bija hemoroīdi, divertikuli un iekaisīgas zarnu slimības (38,2%). Biopsijas netika ņemtas arī patoloģijas atradnes grupās – hemoroīdi un divertikuli. Adenomas tika konstatētas 22,4% KS, no tām augsta riska 12,2% un zema riska 10,2%

gadījumu. Histoloģiskā diagnoze karcinoma tika konstatēta 9 gadījumos (2,0%), no tiem 3 gFOBT, 5 FOB Gold un viena OC-Sensor grupā. Patoloģijas atradnes grupās – hemoroīdi un divertikuli, cita atradne ar iespējamu malignitātes risku (2,2%), hiperplastiski polipi un zema riska adenoma (10,2%), netika konstatētas atšķirības testu starpā ($p>0,15$). Tās netika konstatētas arī karcinomai ($p>0,25$).

Augsta riska adenoma biežāk tika konstatēta FIT, attiecīgi 14,0% un 24,5% FOB Gold un OC-Sensor, salīdzinājumā ar gFOBT (3,8%) ($p<0,001$ gFOBT pret OC-Sensor un FIT testiem kopā; $p=0,002$ gFOBT pret FOB Gold).

18. tabula. Kolonoskopiju rezultāti

Lietotais tests	gFOBT			FOB Gold (robežvērtība 50 ng Hb/ml buferšķīduma)			OC-Sensor (robežvērtība 50 ng Hb/ml buferšķīduma)		
	Skaitis	% no KS ar rezultātu	95% CI	Skaitis	% no KS ar rezultātu	95% CI	Skaitis	% no KS ar rezultātu	95% CI
Analīzei pieejami KS rezultāti*	184			164			102		
Vēzis	3	1,6%	0,56-4,7	5	3,0%	1,3-6,9	1	1,0%	0,2-5,4
Augsta riska adenoma	7	3,8%	1,85-7,6	23	14,0%	9,5-20,2	25	24,5%	17,2-33,7
Zema riska adenoma	18	9,8%	6,3-14,9	18	11,0%	7,1-16,7	10	9,8%	5,4-17,1
Hiperplastiski polipi	16	8,7%	5,4-13,7	23	14,0%	9,5-20,2	8	7,8%	4,0-14,7
Patoloģija ar iespējamu malignitātes risku	4	2,2%	0,85-5,5	2	1,2%	0,3-4,3	4	3,9%	1,5-9,7
Cita patoloģija (hemoroīdi, divertikuli, iekaisīga zarnu slimība)	81	44,0%	37,0-51,2	55	33,5%	26,8-41,1	36	35,3%	26,7-45,0
Bez vizuāli nosakāma asiņošanas iemesla	54	29,3%	23,3-36,3	34	20,7%	15,2-27,6	14	13,7%	8,4-21,7
Nav pieejami histoloģijas dati ja vizuāli konstatēta patoloģija	1	0,5%	0,1-3,0	4	2,4%	1,0-6,1	4	3,9%	1,5-9,7

* katram pacientam tikai viena atradne ar augstāko malignitātes risku

3.5. Imūnķīmisko testu rezultātu salīdzinājums pie dažādām robežvērtībām

3.5.1. Pozitīvo testu proporcija pie salīdzināmām imūnķīmisko testu robežvērtībām

Tika analizēta pozitīvo testu proporcija dzimumu un dažādu vecumu grupās FIT testiem pie dažādām FIT robežvērtībām.

Palielinot testu robežvērtību, pozitīvo testu skaits samazinājās (19. tabula). Pie visām robežvērtībām abiem FIT testiem vīriešiem pozitīvo testu proporcija bija lielāka kā sievietēm ($p < 0,05$). Visvairāk pozitīvo testu bija vecuma grupā 70-74 gadi, bet vismazāk – vecuma grupā 55-59 gadi, atskaitot FOB Gold ar robežvērtību 30 $\mu\text{g Hb/g}$ un OC-Sensor 10 un 25 $\mu\text{g Hb/g}$.

Kopumā, pie vienādām robežvērtībām, pozitīvo testu skaits FOB Gold testam bija lielāks kā OC-Sensor ($p < 0,005$). Analizējot dažādās grupas, šī atšķirība bija sievietēm un vecuma grupā 70-74 gadi, toties netika novērota vecuma grupās 55-59 un 65-69 gadi un tikai pie robežvērtības 10 $\mu\text{g Hb/g}$ vecuma grupā 50-54 gadi, kā arī 10 un 15 $\mu\text{g Hb/g}$ 60-64 gadu vecuma grupā.

19. tabula. Pozitīvo imūnķīmisko testu proporcija pie dažādām robežvērtībām

Tests/ robežvērtība ($\mu\text{g Hb/g}$)	FOB Gold						
	10	15	20	25	30	35	40
Kopā (CI)	12,8 (11,4-14,3)*	10,1 (8,9-11,4)	8,7 (7,6-10,0)	7,9 (6,8-9,1)	7,0 (6,0-8,2)	6,4 (5,4-7,5)	6,0 (5,1-7,1)
Vīrieši (CI)	16,7 * (14,3-19,5)	13,5* (11,2-16,1)	11,8* (9,7-14,2)	10,6 (8,6-13,0)	9,5 (7,7-11,8)	8,5 (6,7-10,7)	8,0 (6,3-10,1)
Sievietes (CI)	10,5* (8,9-12,2)	8,1* (6,7-9,7)	7,0* (5,8-8,5)	6,3* (5,1-7,8)	5,6* (4,5-6,9)	5,2* (4,1-6,5)	4,9* (3,9-6,2)
50-54 (CI)	9,2* (6,9-12,2)	7,7 (5,6-10,1)	6,9 (4,9-9,5)	5,8 (4,0-8,3)	4,7 (3,1-7,0)	4,5 (3,0-6,8)	4,5 (3,0-6,8)
55-59 (CI)	9,2 (6,9-12,1)	6,7 (4,8-9,3)	5,8 (4,1-8,3)	5,2 (3,6-7,6)	5,0 (3,4-7,4)	4,2 (2,7-6,4)	4,0 (2,6-6,1)
60-64 (CI)	13,5* (10,5-17,3)	10,5* (7,8-13,9)	8,4 (6,1-11,6)	7,7 (5,4-10,7)	6,4 (4,4-9,3)	5,6 (3,7-8,4)	4,6 (2,9-7,1)
65-69 (CI)	13,7 (10,6-17,7)	10,7 (7,9-14,3)	9,1 (6,5-12,5)	8,2 (5,8-11,5)	8,0 (5,6-11,2)	7,1 (4,9-10,3)	7,1 (4,9-10,3)
70-74 (CI)	19,6* (16,0-23,8)	16,0* (12,7-20,0)	14,5* (11,4-18,3)	13,5* (10,5-17,2)	12,0* (9,1-15,5)	11,5* (8,7-15,0)	10,7* (8,0-14,1)

19. tabula (turpinājums)

Tests/ robežvērtība ($\mu\text{g Hb/g}$)	OC-Sensor						
	10	15	20	25	30	35	40
Kopā (CI)	8,3 (7,2-9,5)	6,0 (5,1-7,1)	5,3 (4,4-6,2)	4,3 (3,6-5,3)	4,2 (3,4-5,1)	3,9 (3,2-4,7)	3,5 (2,8-4,3)
Vīrieši (CI)	11,4 (9,4-13,8)	8,9 (7,1-11,1)	8,3 (6,6-10,4)	7,0 (5,5-7,0)	6,6 (5,1-8,6)	6,1 (4,7-8,0)	5,6 (4,3-7,5)
Sievietes (CI)	6,6 (5,5-8,0)	4,5 (3,6-5,7)	3,7 (2,8-4,7)	2,9 (2,2-3,9)	2,9 (2,1-3,8)	2,7 (2,0-3,6)	2,3 (1,7-3,2)
50-54 (CI)	5,7 (4,0-8,0)	5,0 (3,4-7,2)	4,2 (2,8-6,3)	3,4 (2,2-5,4)	3,4 (2,2-5,4)	3,2 (2,0-5,1)	3,0 (1,9-4,9)
55-59 (CI)	6,3 (4,5-8,8)	4,9 (3,3-7,1)	4,1 (2,6-6,2)	3,7 (2,3-5,7)	3,2 (2,0-5,2)	2,6 (1,6-4,5)	2,6 (1,6-4,5)
60-64 (CI)	8,1 (6,0-10,8)	6,2 (4,4-8,7)	5,8 (4,0-8,2)	5,0 (3,4-7,3)	4,8 (3,2-7,0)	4,3 (2,9-6,5)	3,3 (2,1-5,3)
65-69 (CI)	11,6 (8,9-15,1)	6,5 (4,5-9,4)	6,3 (4,3-9,1)	4,6 (3,0-7,1)	4,6 (3,0-7,1)	4,4 (2,8-6,8)	4,1 (2,6-6,5)
70-74 (CI)	11,0 (8,3-14,5)	8,2 (5,8-11,3)	6,4 (4,4-9,3)	5,4 (3,5-8,1)	5,1 (3,3-7,8)	5,1 (3,3-7,8)	4,6 (2,9-7,1)

* $p < 0,05$ FOB Gold pret OC-Sensor pie vienādas robežvērtības

3.5.2. Histoloģiskā atradne pie salīdzināmām imūnķīmisko testu robežvērtībām

Patoloģiskā atradne, palielinot FIT testu robežvērtību, samazinājās (20. tabula). Biežākā patoloģija abiem FIT, bija adenoma. Netika konstatēta statistiski ticama atšķirība ($p > 0,05$) abiem FIT testiem pie to salīdzināmām robežvērtībām visās analizētajās patoloģijas grupās. Atšķirība nebija arī KS skaitā bez vizuāli konstatējamas atradnes.

20. tabula. Kolonoskopiju atradne pie dažādām imūnķīmisko testu robežvērtībām*

Izmantotais tests	FOB Gold							
Robežvērtība (ng Hb/ml buferšķīduma)	50	59	88	117	146	176	205	235
Robežvērtība (µg Hb/g fēces)	9	10	15	20	25	30	35	40
Testi nosūtīti	4899							
Testi saņemti	2191							
Testi analizēti	2094							
KS apmeklējušie, N	172	147	116	100	88	78	70	65
KS apmeklējušie (%) no pozitīvajiem testiem	56,4	55,1	55,0	54,6	53,3	53,1	52,2	51,6
(CI)	(50,8-61,8)	(49,1-60,9)	(48,2-61,5)	(47,4-61,7)	(45,7-60,8)	(45,0-61,0)	(43,8-60,5)	(43,0-60,1)
Pieejami KS rezultāti	164	141	111	95	83	73	66	61
Vēzis, N	5	5	5	5	5	5	5	4
% no KS ar pieejamu rezultātu	3,0	3,5	4,5	5,3	6,0	6,8	7,6	6,6
(CI)	(1,3-6,9)	(1,5-8,0)	(1,9-10,1)	(2,3-11,7)	(2,6-13,3)	(2,9-15,1)	(3,3-16,4)	(3,6-17,8)
Augsta riska adenoma, N	23	22	20	19	17	17	16	16
% no KS ar pieejamu rezultātu	14,0	15,6	18,0	20,0	20,5	23,3	24,2	26,2
(CI)	(9,5-20,2)	(10,5-22,5)	(12,0-26,2)	(13,2-29,1)	(13,2-30,4)	(15,1-34,2)	(15,5-35,8)	(16,8-38,4)
Zema riska adenoma, N	18	16	11	11	7	6	6	6
% no KS ar pieejamu rezultātu	11,0	11,3	9,9	11,6	8,4	8,2	9,1	9,8
(CI)	(7,1-16,7)	(7,1-17,6)	(5,6-16,9)	(6,6-19,6)	(4,1-16,4)	(3,8-16,8)	(4,2-18,5)	(4,6-19,9)
Hiperplastiski polipi, N	23	21	15	13	9	8	7	6
% no KS ar pieejamu rezultātu	14,0	14,9	13,5	13,7	10,8	11,0	10,6	9,8
(CI)	(9,5-20,2)	(10,0-21,7)	(8,4-21,1)	(8,2-22,0)	(5,8-19,3)	(5,7-20,2)	(5,2-20,3)	(4,6-19,9)
Bojājumi ar malignitātes risku, N	2	2	2	1	1	1	1	1
% no KS ar pieejamu rezultātu	1,2	1,4	1,8	1,1	1,2	1,4	1,5	1,6
(CI)	(0,3-4,3)	(3,9-5,0)	(0,5-6,3)	(0,2-5,7)	(0,2-6,5)	(0,2-7,4)	(0,3-8,1)	(0,3-8,7)
Citi bojājumi kas var izraisīt asiņošanu, N	55	47	36	25	24	17	14	13
% no KS ar pieejamu rezultātu	33,5	33,3	32,4	26,3	28,9	23,3	21,2	21,3
(CI)	(26,8-41,1)	(26,1-41,5)	(24,4-41,6)	(18,5-36,0)	(20,3-39,4)	(15,1-34,2)	(13,1-32,5)	(12,9-33,1)
Bez konstatējama iemesla asiņošanai, N	34	26	20	19	18	17	15	13
% no KS ar pieejamu rezultātu	20,7	18,4	18,0	20,0	21,7	23,3	22,7	21,3
(CI)	(15,2-27,6)	(12,9-25,7)	(12,0-26,2)	(13,2-29,1)	(14,2-31,7)	(15,1-34,2)	(14,3-34,2)	(12,9-33,1)
Nav pieejami histoloģijas dati, N	4	2	2	2	2	2	2	2
% no KS ar pieejamu rezultātu	2,4	1,4	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0	3,3
(CI)	(1,0-6,1)	(0,4-5,0)	(0,5-6,3)	(0,6-7,4)	(0,7-8,4)	(0,8-9,5)	(0,8-10,4)	(0,9-11,2)

20. tabula (turpinājums)

Izmantotais tests	OC-Sensor						
	50	75	100	125	150	175	200
Robežvērtība (ng Hb/ml buferšķiduma)	50	75	100	125	150	175	200
Robežvērtība (µg Hb/g feces)	10	15	20	25	30	35	40
Testi nosūtīti	4871						
Testi saņemti	2307						
Testi analizēti	2303						
KS apmeklētāji, N	107	73	61	46	46	42	37
KS apmeklētāji (%) no pozitīvajiem testiem (CI)	56,0 (48,9-63,0)	52,5 (44,3-60,6)	50,4 (41,6-59,2)	46,0 (36,6-55,7)	47,9 (38,2-57,8)	47,2 (37,2-57,5)	46,3 (35,8-57,1)
Pieejami KS rezultāti	102	69	57	43	43	40	35
Vēzis, N	1	1	1	1	1	1	1
% no KS ar pieejamu rezultātu (CI)	1,0 (0,2-5,4)	1,4 (0,3-7,8)	1,8 (0,3-9,3)	2,3 (0,4-12,1)	3,3 (0,4-12,1)	2,5 (0,4-12,9)	2,9 (0,5-14,5)
Augsta riska adenoma, N	25	19	16	13	13	11	11
% no KS ar pieejamu rezultātu (CI)	24,5 (17,2-33,7)	27,5 (18,4-39,1)	28,1 (18,1-40,8)	30,2 (18,6-45,1)	30,2 (18,6-45,1)	27,5 (16,1-42,8)	31,4 (18,6-48,0)
Zema riska adenoma, N	10	7	6	3	3	2	2
% no KS ar pieejamu rezultātu (CI)	9,8 (5,4-17,1)	10,1 (5,0-19,5)	10,5 (4,9-21,1)	7,0 (2,4-18,6)	7,0 (2,4-18,6)	5,0 (1,4-16,5)	5,7 (1,6-18,6)
Hiperplastiski polipi, N	8	6	5	3	3	3	3
% no KS ar pieejamu rezultātu (CI)	7,8 (4,0-14,7)	8,7 (4,1-17,7)	8,8 (3,8-19,0)	7,0 (2,4-18,6)	7,0 (2,4-18,6)	7,5 (2,6-20,0)	8,6 (3,0-22,4)
Bojājumi ar malignitātes risku, N	4	3	1	1	1	1	0
% no KS ar pieejamu rezultātu (CI)	3,9 (1,5-9,7)	4,3 (1,5-12,0)	1,8 (0,3-9,3)	2,3 (0,4-12,7)	2,3 (0,4-12,7)	2,5 (0,4-12,9)	0,0 (0,5-14,5)
Citi bojājumi kas var izraisīt asiņošanu, N	36	21	17	12	12	12	11
% no KS ar pieejamu rezultātu (CI)	35,3 (26,7-45,0)	30,4 (20,9-42,1)	29,8 (19,5-42,7)	27,9 (16,8-42,7)	27,9 (16,8-42,7)	30,0 (18,1-45,4)	31,4 (18,6-48,0)
Bez konstatējama iemesla asiņošanai, N	14	8	7	6	6	6	4
% no KS ar pieejamu rezultātu (CI)	13,7 (8,4-21,7)	11,6 (6,0-21,2)	12,3 (6,1-23,3)	14,0 (6,6-27,3)	14,0 (6,6-27,3)	15,0 (7,1-29,1)	11,4 (4,5-26,0)
Nav pieejami histoloģijas dati, N	4	4	4	4	4	4	3
% no KS ar pieejamu rezultātu (CI)	3,9 (1,5-9,7)	5,8 (2,3-14,0)	7,0 (2,8-16,7)	9,3 (3,7-21,6)	9,3 (3,7-21,6)	10,0 (0,4-23,0)	8,6 (3,0-22,4)

* statistiski ticama atšķirība visās atradnēs pie vienādas robežvērtības FOB Gold pret OC-Sensor netika konstatēta

3.5.3. Iedzīvotāju skaits, kuram nepieciešams veikt skrīningu, lai atklātu vienu augsta riska neoplazmu pie dažādām testa robežvērtībām

Mērķa grupas indivīdu skaits, kuram nepieciešams veikt skrīningu (NSS), lai atklātu vienu augsta riska neoplazmu (ARN), atšķirās testu starpā un tas pieauga, paaugstinot FIT robežvērtību. NSS, lai diagnosticētu vienu ARN, gFOBT testa grupā bija 151, pie tam NKS šim testam bija 18,4. FIT salīdzinājums attēlots 21. tabulā un 22. tabulā. Pie robežvērtības 10 µg Hb/g FOB Gold NSS bija 89, turpretī OC-Sensor testa grupā 78. Tomēr statistiski ticama atšķirība šajā rādītājā starp testiem netika novērota ($p > 0,05$ gFOBT pret FIT un FOB Gold pret OC-Sensor). Pieaugot FIT testu robežvērtībai, tai esot lielākai par 15 µg Hb/g, bija atšķirība abu FIT testu starpā ($p < 0,001$). OC-Sensor iedzīvotāju skaits, kuriem nepieciešams

veikt skrīningu, lai atklātu vienu ARN, pieauga straujāk, sasniedzot 192 indivīdus, turpretī FOB Gold tas bija tikai 105.

21. tabula. **Skrīnējamo iedzīvotāju un veikto kolonoskopiju skaits, lai atklātu vienu augsta riska neoplazmu ar FOB Gold**

Robežvērtība (µg Hb/g)	N	Zaudētas ARN*	NSS	95% CI	NKS	95% CI
10	27	reference	78	56-124	5,2	3,9-7,9
15	25	7,4%	84	60-137	4,4	3,3-6,8
20	24	11,1%	87	62-145	4,0	2,9-6,1
25	22	18,5%	95	67-163	3,8	2,8-5,9
30	22	18,5%	95	67-163	3,3	2,5-5,1
35	21	22,2%	100	70-174	3,1	2,4-5,2
40	20	25,9%	105	73-186	3,1	2,2-4,8

*Zaudētas ARN – augsta riska neoplazmu proporcija, salīdzinot ar referenes robežvērtību 10 µg Hb/g

22. tabula. **Skrīnējamo iedzīvotāju un veikto kolonoskopiju skaits, lai atklātu vienu augsta riska neoplazmu ar OC-Sensor**

Robežvērtība (µg Hb/g)	N	Zaudētas ARN*	NSS	95% CI	NKS	95% CI
10	26	reference	89	64-143	3,9	2,9-5,9
15	20	23,1%	115	80-204	3,5	2,5-5,5
20	17	34,6%	135	92-257	3,4	2,4-5,6
25	14	46,2%	165	108-344	3,1	2,1-5,4
30	14	46,2%	165	108-344	3,1	2,1-5,4
35	12	53,8%	192	123-441	3,3	2,3-6,3
40	12	53,8%	192	123-441	2,9	2,0-5,4

*Zaudētas ARN – augsta riska neoplazmu proporcija, salīdzinot ar referenes robežvērtību 10 µg Hb/g

3.5.4. Kolonoskopiju skaits, kas nepieciešams, lai atklātu vienu augsta riska adenomu pie dažādām testu robežvērtībām.

Salīdzinot KS skaitu, kuru nepieciešams veikt (NKS), lai atklātu vienu ARN, visaugstākais tas bija gFOBT – 18,4. FIT testiem (21. un 22. tabulas) pie robežvērtības 10 µg Hb/g nepieciešamais KS skaits bija 5,2 FOB Gold un 3,9 OC-Sensor ($p < 0,001$ gFOBT pret FIT; $p = 0,3$ FOB Gold pret OC-Sensor). Paaugstinot FIT testu robežvērtību, NKS samazinās un katrās 2,9-3,1 KS tika diagnosticēta ARN. Abu FIT testu starpā nebija statistiski ticamas atšķirības ($p > 0,5$) nepieciešamo KS skaitā, taču vērojama tendence, ka pie zemākām robežvērtībām OC-Sensor nepieciešams veikt mazāk izmeklējumu kā FOB Gold.

4. Diskusija

4.1. Pilotpētījuma veikšanas nepieciešamība

Pilotpētījuma rezultāti ir svarīgi organizēta vēža skrīninga ieviešanas procesā. Kā uzsver Eiropas Zinātnes padomdevēju Veselības darba grupa (*European Science Advisory Network for Health workshop*), pilotpētījums ir viens no būtiskiem vēža skrīninga programmas īstenošanas posmiem. Skrīninga ieviešana jāiedala šādos septiņos posmos (Lyngge *et al*, 2012): 1) sākotnēja plānošana, 2) plānošana, 3) programmas īstenošanas iespējamības izvērtēšana, 4) pilotpētījuma īstenošana, 5) programmas pārvešana no pilotpētījuma uz veselības sistēmas pakalpojumu, 6) pilna mēroga programmas darbība un 7) ilgtspējīgums. Pilotpētījums balstoties uz pierādījumiem balstītiem rezultātiem, ļauj piemērot skrīninga programmu specifiskajai valsts situācijai. Tiek ieteikts pētījuma rezultātus publicēt kā zinātniskus pētījumus (Lyngge *et al*, 2012) un uz tiem balstīt skrīninga programmas plašāku ieviešanu.

Pirms skrīninga ieviešanas pilotpētījumi ir veikti vai notiek daudzās Eiropas Savienības valstīs, piemēram, Lielbritānijā (Bevan *et al*, 2015), Nīderlandē (Denters *et al*, 2013), Spānijā (Garcia *et al*, 2012), Čehijā (Zavoral *et al*, 2014), Slovēnijā (Tepes *et al*, 2014).

Mūsu veiktais pētījums bija pirmais KRV pilotpētījums Latvijā. Līdz šim Latvijā neviens pilotpētījums nav veikts ne KRV, ne arī citu audzēju skrīningdiagnostikai. Būtisks iemesls, kāpēc šī brīža skrīninga rezultāti nesasniedz minimālos efektivitātes rādītājus, varētu būt tas, ka pirms KRV skrīninga ieviešanas pilotpētījuma veidā, netika pētīts piemērotākais skrīninga modelis Latvijas apstākļiem.

4.2. Skrīninga atbilstība organizēta skrīninga definīcijai

Latvijas Ministru kabineta noteikumos Nr.1529 ir teikts, ka Latvijā ir ieviests organizēts skrīnings (Ministru Kabineta noteikumi Nr. 1529, 2013), tomēr pašlaik Latvijā realizētais KRV skrīnings neatbilst šajos noteikumos definētajām un Vadlīnijās minētajām organizēta skrīninga prasībām. Tas var būt galvenais iemesls, kāpēc Latvijā mērķa grupas atsaucības līmenis ilgstoši ir zem pieļaujamā līmeņa, kā arī nav tendence samazināties KRV izraisītai saslimstībai un mirstībai.

23. tabula. **Realizētā skrīninga atbilstība Ministru kabineta noteikumu Nr.1529 skrīninga definīcijai**

	KRV skrīninga atbilstība organizēta skrīninga definīcijai	
Skrīninga definīcija (MK noteikumi Nr. 1529)	Šobrīd Latvijā	Pētījumā
Valsts organizētais vēža skrīnings –		
uz iedzīvotāju reģistra datiem balstīta veselības aprūpes programma	atbilst	atbilst
ar centralizētu uzaicinājumu nosūtīšanu,	neatbilst	atbilst
indikātīvo rādītāju datu (bāzes veidošanu) un	daļēji atbilst (atbilst tikai divi indikatori – mērķa grupas atsauce un pozitīvo testu proporcija)	atbilst
klīnisko datu bāzes veidošanu un	neatbilst	atbilst
pastāvīgu rezultātu monitorēšanu,	daļēji atbilst (pastāvīgi tiek monitorēta tikai atsauce)	nav attiecināms
lai laikus atklātu pirmsvēža slimības un	neatbilst	atbilst
(lai laikus atklātu) vēzi agrīnajās stadijās.	atbilst	daļēji atbilst (netika analizētas vēža stadijas)

Kā definēts Ministru kabineta noteikumos Nr.1529: „Valsts organizētais vēža skrīnings – uz iedzīvotāju reģistra datiem balstīta veselības aprūpes programma ar centralizētu uzaicinājumu nosūtīšanu, indikatīvo rādītāju datu un klīnisko datu bāzes veidošanu un pastāvīgu rezultātu monitorēšanu, lai laikus atklātu pirmsvēža slimības un vēzi agrīnajās stadijās”. Uz mūsu veikto pētījumu nav attiecināma prasība par pastāvīgu skrīninga datu monitorēšanu, jo pētījums notika limitētā laika periodā. Kā salīdzināts 23. tabulā, atšķirībā no Latvijā pašlaik realizētā KRV skrīninga, pētījuma rezultāti pierādīja, ka Latvijā ir panākama atbilstība organizēta skrīninga definīcijai. Mūsu pētījumā iedzīvotāju reģistros reģistrētie mērķa grupas iedzīvotāji tika uzaicināti centralizēti; tika veidota datu bāze, kura ļauj analizēt galvenos skrīninga indikatīvos rādītājus, piemēram, atsaucību, neadekvāti aizpildīto testu skaitu, KS aptveri pozitīva testa gadījumā; tika veidota klīnisko datu – endoskopijas un histoloģijas rezultātu datu bāze; tika fiksēti un analizēti dati par pirmsvēža saslimšanām – adenomām, augsta riska adenomām u.c.; kā arī, tika atklāti ļaundabīgie audzēji, kuru stadija pētījuma ietvaros netika analizēta.

Pētījums pierādīja, ka, KRV skrīningu veicot organizēti – mērķa grupu uzaicinot tieši, Latvijā, valstī ar zemu informētības līmeni, ir iespējams būtiski paaugstināt iedzīvotāju atsauces līmeni.

4.3. Skrīninga mērķa grupas raksturojums

Viena no organizēta skrīninga pamata pazīmēm ir tieša mērķa grupas indivīdu uzaicināšana. Pasta pakalpojumu izmantošana ļauj uzaicināt plašu mērķa grupu, neatkarīgi no dzimuma, dzīves vietas vai ģimenes ārsta apmeklējuma biežuma.

Pētījuma KRV skrīninga mērķa grupa bija reprezentatīva attiecībā uz visu valsti, jo vecuma, dzimuma un dzīvesvietas ziņā tika nejauši atlasīta no visu Latvijas iedzīvotāju kopas un atbilda Latvijas demogrāfiskajai situācijai. Pētījuma kopā sieviešu proporcija bija augstāka, kas atbilst iedzīvotāju sadalījumam šajā vecuma grupā.

Centrālās statistikas pārvaldes datiem atbilda arī iedzīvotāju sadalījums pēc dzīves vietas.

Pētījuma mērķa grupas vecums bija no 50-74 gadiem, kas atbilst Vadlīniju rekomendācijām un Ministru kabineta noteikumiem Nr.1529.

4.4. Dažādu faktoru ietekme uz mērķa grupas atsaucību

4.4.1. Mērķa grupas atsaucības raksturojums

Pētījumā iegūtā atsaucība kopumā tika sasniegta tuvu Vadlīnijās rekomendētajam (von Karsa *et al*, 2012) minimālajam atsaucības līmenim – 45%. Ir zināms, ka testus slēpta asins piejaukuma noteikšanai izkārņījumos kopā ar instrukcijām, uzaicinājuma vēstuli un apmaksātu atgriešanas aploksni ar laboratorijas adresi nosūtot tieši, mērķa grupas atsaucība būtiski palielinās (Church *et al*, 2004). Pētījumā izmantotais mērķa grupas uzaicināšanas veids – testus nosūtot pa pastu, būtiski atšķīrās no Latvijā pašlaik izmantotā – uzaicina piedalīties ģimenes ārsts gadījuma rakstura veidā. Izmantojot testu sūtīšanu pa pastu, tika panākta ievērojami augstāka kopējā atsaucība (41,1%) nekā Latvijā realizētajai esošajai oportūnistiskajai skrīninga programmai (7,6% – 2011. gadā un 10,9% – 2015. gadā). Izmantotais uzaicināšanas veids varēja dot būtiskāko ietekmi lielākas atsaucības sasniegšanā. Jāpiezīmē, ka kopš skrīninga ieviešanas Latvijā 2009. gadā, valstī nav veiktas plaša mēroga iedzīvotāju skrīninga publicitātes kampaņas, kas palielinātu izpratni par skrīninga priekšrocībām. Tas ietekmē zemo atsaucības līmeni. Pētījums pierādīja, ka slēpta asins piejaukuma testu izkārņījumos nosūtīšana pa pastu ir iespējama un tai ir priekšrocības Latvijā, valstī ar salīdzinoši zemu izpratnes līmeni par skrīninga priekšrocībām. Līdzīgā randomizētā pētījumā Beļģijā (Van Roosbroeck *et al*, 2012), atsaucība, FIT testus nosūtot pa pastu, bija 52,3%, salīdzinot ar 27,7%, kuru ieguva, ja tos izsniedza ģimenes ārsts ($p < 0,001$).

Būtiska bija sasniegtās atsaucības atšķirība testu starpā. Izmantojot gFOBT, tā bija (31,2%) ievērojami zemāka par minētajiem 45%, kā arī bija neliela tendence atsaucības līmenī par labu OC-Sensor (47,4%), salīdzinot ar FOB Gold (44,7%). Tātad pat bez plašas

sabiedrības informēšanas kampaņas, ar FIT bija sasniedzams minimālais pieņemamais atsaucības līmenis. Atšķirība gFOBT un FIT starpā mūsu pētījumā bija lielāka kā citos pētījumos Nīderlandē (Hol *et al*, 2010; van Rossum *et al*, 2008), Itālijā (Federici *et al*, 2005) vai ASV, Vašingtonas štatā (Chubak *et al*, 2013). Tomēr Izraēlā (Levi *et al*, 2011), kurā visiem testiem tika analizēti 3 fēču paraugi, ziņota nedaudz augstāka iegūtā atsaucība ar gFOBT (28,8%), kā FIT (25,9%; $p < 0,001$).

Iespējams, ka Latvijā kā valstī ar zemu informētības līmeni par skrīningu, iedzīvotāji priekšroku dod viegli lietojamiem testiem (FIT ir nepieciešams tikai viens izkārnījumu paraugs un nav nepieciešami diētas ierobežojumi). Testu izvēlei zemas informētības mērķa grupās varētu būt lielāka ietekme uz atsaucību nekā populācijā ar labāku izpratni par skrīninga priekšrocībām.

Atšķirības atsaucībā starp gFOBT un FIT var izskaidrot ar vairākiem faktoriem. Lai gan nelieli diētas ierobežojumi būtiski neietekmē atsaucību (Pignone *et al*, 2001), vismaz viens pētījums pierāda nelabvēlīgu ietekmi uztura ierobežojumiem attiecībā uz atsaucību (Cole and Young, 2001; Konrad, 2010). Tas, ka FIT nepieciešams tikai viens fekāliju paraugs, var uzlabot līdzestību (Cole *et al*, 2003; Federici *et al*, 2005). Visbeidzot, nopietna iedzīvotāju barjera ir negatīva attieksme pret fekāliju vākšanu (Cole *et al*, 2003). Šis faktors var ietekmēt atsaucību par labu FIT, jo ir nepieciešams mazāks kontakts ar izkārnījumiem.

4.4.2. Iepriekšējas informācijas vēstules ietekme uz atsaucības palielināšanu

Iepriekšējas informācijas nosūtīšanai ir divkārsa ietekme. Vispirms tas ir līdzeklis, lai palielinātu atsaucību un tas ļauj izvairīties no izdevumiem nenosūtīt testu personām, kas nav motivētas piedalīties. Ir arī pretēja iespēja, ka iedzīvotāji atteiksies veikt skrīningu, ja vaicāsiet viņu vēlmes.

Vairāki pētījumi liecina, ka iepriekšējas informācijas vēstule var palielināt līdzdalību (Camilloni *et al*, 2013). Austrālijā tā palielināja atsaucību no 39,5% līdz 48,3% (par 8,8%). Šī atšķirība bija statistiski nozīmīga, lai gan pētījuma dalībnieku skaits bija neliels (Cole *et al*, 2007). Karlo Senore ar līdzautoriem pētījumā Itālijā (Senore *et al*, 2015) atzīmē pat 20% atsaucības pieaugumu uzaicinot iedzīvotājus skrīningu veikt ar sigmoidoskopiju, toties FIT skrīningam ietekmi uz atsaucību nekonstatēja.

Arī Skotijā, iepriekšējas informācijas vēstule vai arī vēstule ar pievienotu informatīvu bukletu, palielināja atsaucību, salīdzinot ar tikai uzaicinājuma vēstuli (pieaugums attiecīgi par 5,1% un 4,6%). Šī atšķirība bija abiem dzimumiem un arī trūcīgo iedzīvotāju grupās. Kopumā atsaucība Skotijas pētījumā bija nedaudz augstāka (53,9% bez informatīvās vēstules) nekā mūsu pētījumā (Libby *et al*, 2011).

Dati no Nīderlandes rāda, ka iepriekšējas informācijas vēstule palielina atsaucību par 3,3% un autori uzskata, ka, balstoties uz to, šādas vēstules būtu jāiestrādā standarta KRV skrīninga uzaicinājuma procesā (van Roon *et al*, 2011).

Mūsu pētījumā lielāka iepriekšējas informācijas vēstules ietekme uz atsaucību bija gFOBT grupā, salīdzinot ar FIT, ko iespējams izskaidrot ar to, ka gFOBT lietošana ir sarežģītāka, un palielinātas informācijas ietekme šai grupai ir lielāka kā FIT lietotājiem. Tādēļ, lai gan racionāli būtu izmantot iepriekšējas informācijas vēstules uz gFOBT balstītas programmās, pierādījumi par šo vēstuļu efektivitāti FIT balstītās programmās ir mazāk pārliecinoši.

4.4.3. Atgādinājuma vēstules nozīme atsaucības palielināšanai

Meta-analīze, ko veica Stone (Stone *et al*, 2002), parādīja, ka atgādinājuma vēstule (korigētais OR 2,75; 95% CI: 1,90-3,97) un pakalpojuma sniedzēja atgādinājums (korigētais OR 1,46; 95% CI: 1,15-1,85) palielināja mērķa grupas atsaucību.

Arī citi pētījumi ir ziņojuši par būtisku ieguvumu, izsūtot atgādinājuma vēstules. Amerikas Savienotajās Valstīs veiktos pētījumos, atgādinājuma vēstule deva papildu atsaucību no 5,9% (Sequist *et al*, 2009) līdz 16,2% (Lee *et al*, 2011). Mūsu pētījumā salīdzinoši liela daļa (30,9%) testu tika saņemta pēc atgādinājuma vēstules. Taču Nīderlandes autori, pētījumā ar mūsu pētījumam līdzīgu dizainu (van Roon *et al*, 2011), ziņoja, ka tikai 12,9% no visiem atpakaļ atsūtītajiem testiem tika saņemti pēc atgādinājuma vēstules. Tāpēc, varētu būt būtiskas atšķirības atgādinājuma vēstules ieguvumā dažādu valstu iedzīvotājiem, un, lai izvērtētu tās efektivitāti, valstī ir jāveic pilotpētījums.

Atšķirīgs dažādos pētījumos ir bijis atgādinājuma vēstules izsūtīšanas laiks: sākot no 10 dienām pēc slēpta asins piejaukuma testu izsūtīšanas (Lee *et al*, 2011), līdz 60 dienām pētījumā no Nīderlandes (van Roon *et al*, 2011) un pat 6 mēnešus – citā ASV pētījumā (Sequist *et al*, 2010). Salīdzinot ar citiem, mūsu pētījumā atgādinājuma vēstule tika nosūtīta salīdzinoši agri (21 dienas pēc testu nosūtīšanas). Mēs uzskatījām, ka ir svarīgi atgādinājuma vēstules nosūtīt, pirms nosūtītos testus saņemēji ir iznīcinājuši, jo atgādinājuma vēstules papildu testu nesaturēja.

Atgādinājuma vēstules nosūtīšana Latvijas iedzīvotājiem bija kritiski svarīga, jo trešā daļa no visiem testiem tika aizpildīti un atsūtīti pēc atgādinājuma. Latvijā ar skrīninga modeli, kas neietver atgādinājuma vēstules izsūtīšanu, nevarētu sasniegt minimālās Eiropas pamatnostādnēs noteiktās atsaucības prasības.

4.4.4. Uzaicinājuma stratēģijas izvēles nozīme

Kā liecina mūsu pētījuma rezultāti, izsūtot tikai uzaicinājumu piedalīties skrīningā, netika iegūta vēlamā mērķa grupas atsaucība. Tas apstiprinājās arī izvērtējot rezultātus dažādās testu un dzimuma grupās.

Vislielāko atsaucību var iegūt, izmantojot gan iepriekšējas informācijas vēstuli, gan atgādinājuma vēstuli, tomēr nepieciešams izvērtēt izdevīgāko uzaicinājuma stratēģiju (19. un 20. attēli). Minētās atšķirības dažādo uzaicinājuma stratēģiju starpā ir būtiskas gan vīriešiem, gan sievietēm.

Kopumā mūsu dati liecina, ka atgādinājuma vēstules ietekme varētu būt lielāka nekā iepriekšējas informācijas vēstulei. Tāpēc apstākļos, kad veselības aprūpes budžets ir ierobežots, mēs iesakām, kā pirmo soli atsaucības palielināšanai, nosūtīt atgādinājuma vēstuli.

Lai izvērtētu valstī vispiemērotāko uzaicināšanas algoritmu, nepieciešams veikt uzaicinājuma stratēģiju ekonomisko analīzi.

4.4.5. Dzimuma, vecuma un dzīvesvietas ietekme uz atsaucību

Mūsu pētījumā, līdzīgi kā citos pētījumos, testus nosūtot mērķa grupai tieši, sieviešu atsaucība bija lielāka (Frederiksen *et al*, 2010; Garcia *et al*, 2011; Logan *et al*, 2012; Martini *et al*, 2011).

Līdzīgi kā mūsu pētījumā, Spānijā (Gimeno-Garcia *et al*, 2011) un Austrālijā (Weber *et al*, 2014) novēroja lielāku atsaucību lauku iedzīvotāju vidū, lai gan Amerikas Savienotajās Valstīs tā bija augstāka pilsētu iedzīvotājiem (Coughlin and Thompson, 2004; Hughes *et al*, 2015).

To var izskaidrot ar sieviešu un novadu iedzīvotāju izpratni par skrīningu, tā nozīmi un praksi veikt vēža skrīningu. Pēc NVD datiem (Nacionālais veselības dienests), krūts vēža skrīningā, kas tiek veikts vecuma grupā no 50 līdz 69 gadiem, sieviešu atsaucība 2014. gadā bija 35,9%. Valsts organizēts dzemdes kakla vēža skrīnings tiek veikts sievietēm no 25 līdz 70 gadiem. Šeit atsaucība bija zemāka – 27,8% 2014. gadā.

Analizējot pēc dzīves vietas, 2014. gadā Latvijā krūts un dzemdes kakla skrīninga atsaucība bija mazāka Rīgā, salīdzinot ar reģioniem, izņemot krūts vēža skrīningu Latgalē, kur atsaucība bija zema (Nacionālais veselības dienests), iespējams, mamogrāfijas sliktās pieejamības dēļ.

4.5. Pasta pakalpojumu izmantošanas iespēju izvērtējums uzaicinājumu nosūtīšanai mērķa grupai

Veiktajā pētījumā, lai izvairītos no atšķirībām pētījuma grupās, testsistēmas tika nosūtītas standarta baltās aploksnēs. Bojāto aplokšņu skaits visās grupās bija ļoti zems (tikai divas) un neradīja problēmas. FOB Gold testsistēmas stobra biežums (maksimālais ārējais

diametrs) sasniedz 15 mm, un, saskaņā ar Eiropas Savienības pasta noteikumiem, šādus stobrus vajadzētu sūtīt pasta pakā nevis standarta aploksnēs. Tas būtiski palielinātu pasta izmaksas. Tajā pašā laikā mūsu rezultāti liecina, ka standarta aploksne ir piemērota, lai pa pastu nosūtītu visas trīs pētījumā izmantotās testsistēmas.

Izvērtējot testu atbilstību skrīninga modelim, būtiski ir precizēt to atbilstību starptautiskajām prasībām bioloģisko materiālu transportēšanai – UN3373 (Website for professional information about Biological Substances transportation), tai skaitā, var būt nepieciešams testu sūtīšanai izmantot speciālu iepakojumu un bandroli.

4.6. Datumu fiksēšana un laika periodu analīze

Fēču hemoglobīna stabilitāte, īpaši temperatūras ietekmē, pašlaik skrīningā lietotajās FOBT testsistēmās ir ierobežota (van Rossum *et al*, 2009; Vilkin *et al*, 2005). Tas jāņem vērā izvēloties skrīningdiagnostikas modeli. Pie tam, FIT, kuri satur buferšķīdumu, fēču stabilitāte ir zemāka kā gFOBT. Rekomendējamo laiku no testa aizpildīšanas brīža līdz analīzei nosaka ražotājs (Rabeneck *et al*, 2012). Tādēļ būtiski dokumentēt testa aizpildīšanas, saņemšanas un analīzes datumus, kā arī izvērtēt, vai skrīninga organizācija dod iespēju iekļauties rekomendētajos laika periodos.

Pētījumā testa aizpildīšanas datums vairāk bija aizpildīts FOB Gold, salīdzinot ar gFOBT vai OC-Sensor testiem. FOB Gold testsistēmām nebija iespējas datumu vai jebkuru citu informāciju uzrakstīt uz testa stobra, tādēļ tika sagatavota atsevišķa lapiņa uz kuras aizpildīt nepieciešamo informāciju. Šī lapiņa tika pievienota testsistēmai uzaicinājuma vēstulē. Paraugu ņemšanas datumi uz pievienotās lapiņas tika aizpildīti biežāk kā uz testiem, tiem paredzētajās vietās. Iespējams, ka nelielais laukums uz gFOBT un OC-Sensor testsistēmām uz kuras jāuzraksta informācija, var radīt problēmas gados vecākiem cilvēkiem. Tādēļ, jāapsver iespēja testiem pievienot atsevišķu lapiņu, kurā ierakstīt testa aizpildīšanas datumu.

Tika izvērtēts laika periods no testa aizpildīšanas brīža līdz testa saņemšanai Laboratorijā. Tas atspoguļo skrīninga organizāciju un pasta pakalpojuma piemērotību. Laika periods no testa saņemšanas brīža Laboratorijā līdz laboratoriskā analīzes rezultāta saņemšanai, atspoguļo Laboratorijas darba organizāciju.

79% no visiem testiem tika analizēti testa saņemšanas dienā, bet, neskatoties uz to, ka daļa testu tika saņemti nedēļas nogalēs, 99,5% no visiem testiem tika analizēti divu dienu laikā no to saņemšanas brīža. Līdz analīzei Laboratorijā testi tika uzglabāti ledusskapī +4°C temperatūrā. Līdz ar to, secinām, ka optimāli organizējot laboratorijas darbu, periods no testa saņemšanas līdz analīzei atbilst prasībām, kas nodrošina testa stabilitāti.

98,9% no FOB Gold un 99,1% no OC-Sensor testiem tika analizēti 7 dienu laikā pēc parauga ņemšanas datuma. Piecu dienu laikā tika analizēti attiecīgi 96,5% un 97,3% testu. Šajā laikā iekļāvās arī laika periods, kurā tests atrodas pie tā aizpildītāja un tiek izmantoti pasta pakalpojumi. Lietošanas instrukcijā tika uzsvērts, ka tests jāuzglabā ledusskapī. Kopējais testa atrašanās laiks pasta pakalpojumu sistēmā vairumā gadījumu nepārsniedza 2-3 dienas. Minētais ir saskaņā ar ražotāja rekomendācijām. Lielbritānijas Nacionālās Valsts veselības dienesta Kolorektālā vēža skrīninga darba grupa savā pētījumā parādīja, ka FOB Gold stabilitāte pasliktinās, ja to uzglabā 7 dienas +4 - +8°C temperatūrā vai 3 dienas +23 - +26°C temperatūrā (Lamph SA, 2009). Pie tam, kā rāda L. Guiteta ar līdzautoriem (Guittet *et al*, 2011), FOB Gold tests ir mazāk stabils, kā OC-Sensor.

Mūsu pētījums parādīja, ka testus sūtot pa pastu un izmantojot Pasta pakalpojumus, iespējams nodrošināt rekomendējamo laika periodu no testa aizpildīšanas līdz analīzei, kas FOBT ir 14 dienas.

4.7. Testsistēmu lietošanas īpašību salīdzinājums

Viens no pamata skrīninga indikatoriem ir neadekvāti aizpildīto testu proporcija, kuru rekomendēts panākt pēc iespējas zemāku un, atbilstoši Vadlīnijām, tai jābūt zem 3% no visiem saņemtajiem testiem (von Karsa *et al*, 2012). Pētījumā lietoto testsistēmu uzbūve ir dažāda, līdz ar to tika konstatētas atšķirības neadekvāti aizpildīto testu proporcijā.

gFOBT testsistēma ir veidota kartona plāksnītes veidā. No atsūtītajiem gFOBT, no kuriem 8 tika saņemti neaizpildīti, tikai 12 (0,9%) bija neanalizējami. Diviem testiem bija atvērta otra, laboratorijai paredzētā puse. Varam secināt, ka gFOBT aizpildīšana atbilda kvalitātes kritērijam.

Lai gan ir publicēts abu kvantitatīvo FIT testu lietošanas īpašību salīdzinājums (Lamph SA, 2009), mūsu pētījumā tas pirmoreiz tika salīdzināts populācijas pētījumā.

FOB Gold testsistēmai buferis atrodas vienā stobra galā un tas ir noslēgts ar skrūvējamu vāciņu, kas ir viegli atverams un var sajaukt ar to vāciņu, kas ir jāatver, lai ievietotu testējamo materiālu. Ja tiek atvērts bufera nodalījumu noslēdzošais vāciņš, bufera šķidrums var tikt izliets, tādējādi tests kļūst testēšanai nederīgs. OC-Sensor testsistēmas uzbūve ir vienkāršāka, tai ir tikai viens vāciņš, buferi saturošā daļa ir noklāta ar foliju, līdz ar to – grūtāk sajaukt un ievietot fēču materiālu tam neparedzētā nodalījumā. Mūsu iegūtie dati to apstiprina. Vairāk kā 10% no visiem FOB Gold stobriem tika atvērti nepareizi, 0,3% buferim paredzētajā nodalījumā tika ievietotas fēces. Līdz ar to, daļa FOB Gold testsistēmu bija analīzei nederīgas. Tas netika novērots nevienai OC-Sensor testsistēmai.

Lai gan ražotāji norāda, ka ar abām FIT testsistēmām (FOB Gold un OC-Sensor) tiek savākts identisks fēču daudzums – 10 mg, mūsu pētījums parāda, ka 0,4% no FOB Gold testiem vizuāli novērtējot, testsistēmā bija ievietots pārāk liels fēču daudzums, līdz ar to šie stobri bija analīzei nederīgi. OC-Sensor testsistēmā pārmērīgi liela fēču daudzuma ievietošana netika novērota.

4.8. Kolonoskopiju atsaucība

Iedzīvotāju atsaucība veikt KS pozitīva testa gadījumā, ir svarīgs skrīninga efektivitātes priekšnoteikums. Vadlīnijās rekomendētais minimālais rādītājs KS atsaucībai ir 85%, bet optimālais 95%. Vadlīniju rekomendācijas ir veikt šo izmeklējumu 31 dienu laikā, bet, tā kā pētījuma ietvaros to nebija iespējams ietekmēt, šis rādītājs netika analizēts.

Mūsu pētījumā, neskatoties uz to, ka reģistrētam indivīdam tests ir pozitīvs un lūgums nosūtīt šos pacientus uz KS tika nosūtīts ģimenes ārstam, kā arī iedzīvotāji saņēma atgādinājumu veikt izmeklējumu, tikai 61,5% veica skrīninga KS sešu mēnešu laikā pēc testa rezultāta analīzes.

Kolonoskopiju atsaucība mums bija būtiski zemāka, salīdzinot ar citiem pētījumiem Rietumeiropā un citās valstīs, tomēr tā bija līdzīga kā pētījumos Austrumeiropā, piemēram, Horvātijā 66% (Katicic *et al*, 2012) un Čehijā 57,6% (Suchanek *et al*, 2014). Turpretim Francijā KS atsaucība no skrīningu veikušajiem ar pozitīvu testa rezultātu bija 91,7-94,1% (Faivre *et al*, 2012), Spānijā 91,2-93,1% (Zubero *et al*, 2014), Taivānā 86,2-89,2% (Chiang *et al*, 2014).

Neapmierinošo KS atsaucības līmeni Latvijā, kas būtiski atpaliek no Vadlīniju rekomendācijām, varētu izskaidrot ar zemu iedzīvotāju informētības līmeni par skrīninga nozīmi, kā arī ģimenes ārstu apmācības trūkumu šajā jomā (Steeptoe and Wardle, 2001). Detalizēti iedzīvotāju nevēlēšanās iemesli veikt skrīninga KS, tiks analizēti atsevišķā pētījumā.

4.9. Dažādu slēptu asiņu testu fēcēs salīdzinājums

4.9.1. Imūnķīmisko testu robežvērtības un to salīdzināšana

Kvantitatīviem FIT ir daudz priekšrocību, salīdzinot ar gFOBT, ieskaitot maināmu hemoglobīna koncentrācijas noteikšanas robežvērtību, kas nosaka pozitīvu rezultātu. Tādējādi, FIT izmantošana skrīningam ļauj vietējām institūcijām pieņemt lēmumus par pozitivitātes sliekšni, kuru var nodrošināt valstī pieejamie KS resursi.

Vadlīnijās uzskaitīti trīs ieteicamie kvantitatīvi FIT testi ar maināmu testa robežvērtību. Divi no tiem – FOB Gold un OC-Sensor, tika izmantoti mūsu pētījumā.

FIT testu ražotāju rekomendācijās ir norādītas ieteicamās testu robežvērtības, kas ir izteiktas ng Hb/ml buferšķīduma. Mūsu pētījumā FIT tika analizēti 2011. gadā, robežvērtība tika pieņemta abiem FIT testiem vienāda – 50 ng Hb/ml buferšķīduma, izteikta ražotāju ieteiktajās vienībās. Tomēr, kā atzīst starptautiska ekspertu grupa (Allison *et al*, 2012), FIT testi satur dažādu daudzumu buferšķīduma, tāpēc robežvērtības, izmantojot minētās vienības, nav salīdzināmas abiem testiem. Lai varētu veikt salīdzinājumu, jāizmanto koeficientus atbilstoši buferšķīduma daudzumam testsistēmā. 2012. gadā tika publicētas Pasaules Endoskopijas organizācijas (*World Endoscopy Organization*) rekomendācijas (Fraser *et al*, 2012), kas prasa izmantot jaunās rezultātu vienības, izteiktas µg Hb/g fēces. Turpmākā pētījuma analīze un FIT testu salīdzinājums tika veikti izmantojot testu vērtības izteiktas µg Hb/g fēces.

Tā kā FIT testi ir kvantitatīvi un to rezultāti tiek saņemti no analizatora absolūtos skaitļos, ir iespējams izvērtēt testu pozitivitāti pie dažādām robežvērtībām.

4.9.2. Pozitīvo testu proporcija katram no izvēlētajiem testiem

gFOBT pozitīvo testu proporcija mūsu pētījumā bija būtiski augstāka (18,1%) nekā citos līdzīgos pētījumos izmantojot dažādu ražotāju gFOBT, piemēram, 3,9% ar Hemocult sensa testu (Levi *et al*, 2011) vai no 2,5% (izmantojot Hemocult II testu) līdz 13,6% (lietojot Hemocult sensa testu) (Allison *et al*, 2014). gFOBT tests tiek nolasīts vizuāli, tādēļ testa rezultātu ietekmē subjektīvi faktori. Mūsu pētījumā testa rezultātu nolasīja apmācītas medicīnas māsas, tomēr šīm medicīnas personālam nebija pietiekamas pieredzes testu nolasīšanā, kas varēja ietekmēt rezultātu. Vadlīnijas iesaka FOBT analizēt sertificētās laboratorijās, kas veic analīzi tūkstosiem testu dienā, un kurās ir iekšējā un ārējā kvalitātes sistēma (von Karsa *et al*, 2012).

Abu FIT pozitīvo testu proporcija bija līdzīga kā citos pētījumos. FOB Gold tests mūsu pētījumā bija pozitīvs 12,8%; bet OC-Sensor, pie robežvērtības 10 µg Hb/g 8,3% analizēto testu, uzrādīja pozitīvu robežvērtību.

Līdzīgi L. Hola publicētajā pētījumā (Hol *et al*, 2009), OC-Sensor testam pie robežvērtībām, kas atbilst 10 un 40 µg Hb/g, pozitīvo testu, proporcija bija attiecīgi 8,1% (95% CI: 7,2–9,1%) un 3,5% (95% CI: 2,9–4,2%). Francijā (Faivre *et al*, 2012) 2,5% (CI: 2,3-2,5%) no OC-Sensor testiem bija pozitīvi pie robežvērtības 150 ng/ml (30 µg Hb/g) un 3,3% FOB Gold bija pozitīvi pie robežvērtības 176 ng/ml (30 µg Hb/g). Lai gan S. Hamza pētījumā (Hamza *et al*, 2013) FOB Gold pie robežvērtībām no 117 līdz 235 ng/ml, kas atbilst 20-40 µg Hb/g pozitīvo testu proporcija bija zemāka – atbilstoši 4,5% (CI: 4,3-4,8%) un 2,8% (CI: 2,5-3,8%).

Vairāk pozitīvo testu bija vīriešiem. Tas saskan ar citu pētījumu rezultātiem (Chiang *et al*, 2014; Hol *et al*, 2009; Kapidzic *et al*, 2015).

Salīdzinot pozitīvo testu skaitu dažādās vecuma grupās, tas bija lielāks vecuma grupā 70-74 gadi, kas atbilst citiem novērojumiem (Chiang *et al*, 2014; Hol *et al*, 2009). Mazākais pozitīvo testu skaits bija vecuma grupā 55-59 gadi, atskaitot FOB Gold pie robežvērtības 30 µg Hb/g, un OC-Sensor pie 10 un 20 µg Hb/g, kur tas bija vecuma grupā 50-54 gadi.

Lai gan kopējā pozitīvo tests proporcija pie identiskām robežvērtībām bija ievērojami augstāka FOB Gold salīdzinot ar OC-Sensor ($p < 0,001$), tomēr, izvērtējot vecuma grupās (19. tabula), šī atšķirība bija būtiska tikai vecuma grupā 70-74 pie visām testu robežvērtībām, kā arī pie robežvērtības 10 µg Hb/g vecuma grupās 50-54, 60-64 un pie robežvērtības 15 µg Hb/g 60-64 gadus veco iedzīvotāju grupā. Tā kā tendence bija stabila visās grupās, mēs pieņemam, ka, izmantojot lielākas pētījuma grupas, tā varētu sasniegt statistiski nozīmīgas atšķirības līmeni.

4.9.3. Gvajaka un imūnķīmisko testu salīdzinājums

Mūsu pētījumā, līdzīgi kā citos (Allison *et al*, 2014; Rabeneck *et al*, 2012; Tinmouth *et al*, 2015), salīdzinot gFOBT un FIT, priekšroka dodama FIT testam.

L. Hols (Hol *et al*, 2009), salīdzinot gFOBT ar OC-Sensor, secina, ka pie visām robežvērtībām no 50-200 ng Hb/ml, FIT ir pārāks par gFOBT. FIT ir augstāka atsaucība, kā arī lielāks augsta riska neoplāziju skaits.

S. Hamza, (Hamza *et al*, 2013), salīdzināja gFOBT (Hemoccult) ar FIT (FOB Gold), secinot, ka priekšroka dodama FIT, kas ļauj FIT robežvērtību KS kapacitātei.

H. Brenners un Sha Tao (Brenner and Tao, 2013) salīdzināja gFOBT (Hemoccult) ar trīs dažādiem FIT (FOB Gold, OC-Sensor un Magstream) un secināja, ka FIT, pie identiskiem pozitivitātes rādītājiem, bija pārāki visos indikatoros. Ar FIT testiem noteica divas reizes vairāk neoplazmu un trīs reizes vairāk augsta riska adenomu kā ar gFOBT.

Mūsu pētījumā ar gFOBT neizdevās sasniegt akceptējamu mērķa grupas atsaucību, pozitīvo testu proporcija bija augstāka, līdz ar to bija nepieciešams veikt vairāk KS, kā arī nepieciešamo KS skaits, lai atklātu vienu augsta riska neoplāziju, bija būtiski lielāks kā FIT.

Lai dotu galīgo slēdzienu par testu salīdzinājumu, ir jāveic gFOBT un FIT salīdzinoša skrīninga izmaksu efektivitātes analīze (Wilschut *et al*, 2011).

4.9.4. Imūnķīmisko testu salīdzinājums

Lai gan FIT ir priekšrocības, salīdzinājumā ar gFOBT, tie ir atšķirīgi savā starpā (Chiang *et al*, 2014; Raginel *et al*, 2013; Zubero *et al*, 2014).

Kā secināja B. Zuberu (Zuberu *et al*, 2014), OC-Sensor ir pārāks par FOB Gold lietošanas ērtumā, neadekvāti aizpildīto testu skaitā un testa precizitātē, bet nebija atšķirību, izmantojot vienādu robežvērtību ng Hb/ml KS atradnē pozitīva testa gadījumā.

Turpretim J. Faivre (Faivre *et al*, 2012), analizējot gFOBT (Heemoocult-II) un trīs FIT (FOB Gold, Magstream un OC-Sensor), secina, ka, lai gan visi FIT ir pārāki par gFOBT, nevienam no pētījumā lietotajiem FIT nav būtisku priekšrocību.

Mūsu pētījumā, lai gan nebija statistiski ticama atšķirība diagnosticētās patoloģijas atradnē pie vienādām FIT robežvērtībām, FOB Gold pozitīvo testu proporcija bija lielāka kā OC-Sensor.

4.10. Kolonoskopiju un histoloģijas rezultātu dokumentēšanas kvalitāte

Kolonoskopija ir sekundārais izmeklējums, ko veic pozitīva primārā testa gadījumā. Skrīninga rezultātu vērtē pēc atrastās ļaundabīgās vai potenciāli ļaundabīgās patoloģijas skaita – adenomu, augsta riska adenomu, augsta riska neoplāziju, kā arī vēža gadījumiem. Tāds augstas kvalitātes izmeklējums kā KS, ir būtisks minētās patoloģijas diagnosticēšanā un ārstēšanā (piemēram, polipektomija) (von Karsa *et al*, 2012).

Lai varētu izvērtēt KS rezultātu un analizēt, tai skaitā salīdzināt KS kvalitāti to veicēju un iestāžu starpā, nepieciešams dokumentēt KS izmeklējumu un tā rezultātu. Vadlīnijas nosaka kādiem rādītājiem būtu jābūt šajā ziņojumā.

Papildu iestādes rutīnas ziņojumam, tikai daļa endoskopistu (51,5%) aizpildīja mūsu pētījuma standartizēto protokolu (14. pielikums), kas saturēja datus kvalitātes indikatoru aprēķināšanai. Salīdzinot datu daudzumu, kas tika ietverti standartizētajā protokolā un iestādes vai ārsta rutīnas slēdzienā, protokoli saturēja būtiski vairāk Vadlīnijās uzskaitīto pamata datu (4. tabula), kas dod iespēju izvērtēt un salīdzināt KS kvalitātes indikatorus.

Lai motivētu endoskopistus KS rezultātus dokumentēt atbilstoši Vadlīniju prasībām, nepieciešama speciālistu apmācība par skrīninga KS, tās prasībām jāizstrādā vienots, Vadlīnijām atbilstošs protokols un vienota datu bāze.

Mūsu pētījumā visi histoloģiskie izmeklējumi tika dokumentēti vienota protokola veidā (15. pielikums) un to veica viens kvalificēts patohistologs.

4.11. Augsta riska neoplazmu atradne

Kā KRV skrīninga galvenie rezultāti tiek uzskatīti vēža un augsta riska adenomu atradne. Augsta riska neoplazma (ARN) ietver abas šīs patoloģijas.

Kā rāda Faivre ar līdzautoriem (Faivre *et al*, 2012), gFOBT ir mazāk specifiski adenomu diagnostikai kā FIT. Tas sakrīt ar mūsu pētījuma rezultātiem. gFOBT grupā tika diagnosticētas 10 ARN (5,4% no visām KS ar rezultātu), turpretim FOB Gold – 28 (17,0% no

visām KS ar rezultātu) un OC-Sensor – 26 (25,5% no visām KS ar rezultātu), ($p < 0,001$ gFOBT pret abiem FIT).

4.12. Cita kolonoskopiju atradne

Dati par patoloģiju, kas nav saistīta ar malignitātes risku, tiek analizēti reti, jo to diagnosticēšana nav skrīninga mērķis.

Hiperplastiski polipi ir novērojami samērā bieži, mūsu pētījumā dažādu testu grupās – 7,8-14,0% no KS. Tomēr tie uzskatāmi par iekaisīgu slimību komplikāciju un nav iekļaujami skrīninga rezultatīvajos rādītājos un vērtējami kā ne-neoplastiski stāvokļi (von Karsa *et al*, 2012).

Līdzīgi ir ar citām atradnēm – iekaisīgas zarnu sasilšanas, hemoroīdi un divertikuli. Minētās patoloģijas var izraisīt asiņošanu un līdz ar to būt iemesls pozitīvam skrīninga testa rezultātam, tomēr tās nav būtiskas skrīninga atradnes. Šādos gadījumos ģimenes ārstam jāizvērtē ārstēšanas nepieciešamība un iedzīvotājs jāiekļauj turpmākajā skrīninga programmā.

29,3% no KS, kuru dati analīzei bija pieejami gFOBT grupā ($p=0,15$ pret FOB Gold, $p=0,02$ pret OC-Sensor), 20,7% FOB Gold testa grupā un 13,7% OC-Sensor grupā ($p=0,2$ pret FOB Gold) KS vizuāli netika konstatēta patoloģija, kas varētu būt iemesls pozitīvam testa rezultātam.

4.13. Nepieciešamie resursi, lai atklātu vienu augsta riska neoplazmas gadījumu

Lai varētu plānot KS slodzi un pieejamību, ir ļoti svarīgi prognozēt sagaidāmo testa pozitīva rezultāta līmeni (Young *et al*, 2015). Sevišķi svarīgi tas ir valstīs ar ierobežotiem KS resursiem.

Mūsu pētījumā visaugstākā pozitīvo testu proporcija bija gFOBT, tādēļ prasīja vislielāko sekundārā izmeklējuma – KS skaitu (NKS=18,4), kā arī bija jāveic skrīnings (NSS) 151 iedzīvotājam, lai atklātu vienu ARN. Šie rādītāji ir augstāki kā citos pētījumos, sakarā ar augstāku gFOBT pozitivitāti. L. Hol ar līdzautoriem (Hol *et al*, 2009) gFOBT (Hemoccult II), lai atklātu vienu ARN, NSS bija 84, bet NKS 2,2 (testa pozitivitāte 2,8%, KS atsaucība 95,4%). Tas pierāda gFOBT rezultāta nolasīšanas subjektīvā faktora lielo nozīmi. Pie tam, šiem testiem nav maināms testu pozitivitātes sliekšnis. Kā secināja Vilšuts ar līdzautoriem (Wilschut *et al*, 2011), analizējot dažādu FOBT efektivitāti skrīninga rezultātu sasniegšanā ar mikosimulācijas metodi (MISCAN-Colon), pie visiem KS kapacitātes līmeņiem gFOBT bija mazāk efektīvi kā FIT.

Kvantitatīviem FIT, kādi tika lietoti pētījumā, testa pozitivitātes līmeni ir iespējams mainīt, mainot to robežvērtību. Pie visām salīdzināmām robežvērtībām, FOB Gold pozitīvo testu līmenis bija augstāks kā OC-Sensor, līdz ar to prasīja lielāku KS skaitu.

Paaugstinot FIT robežvērtību no 10 līdz 40 $\mu\text{g Hb/g}$, būtiski samazinājās pozitīvo testu proporcija – no 12,8% līdz 6,0% FOB Gold un no 8,3% līdz 3,5% OC-Sensor testa grupā. Tajā pašā laikā, tika zaudētas 25,9% no ARN FOB Gold un 53,8% OC-Sensor grupā (21. un 22. tabulas). Arī Hols ar līdzautoriem (Hol *et al*, 2009) ziņoja OC-Sensor testam par 35,8% zaudējām ARN pie robežvērtībām, kas atbilst mūsu pētījumā izmantotajām.

Pie visām analizētajām robežvērtībām abu FIT testu starpā, NKS, lai atklātu vienu ARN, statistiski neatšķīrās ($p>0,05$). Tā rezultātā, NSS FOB Gold pie augstākām robežvērtībām, sākot ar 15 $\mu\text{g Hb/g}$, bija zemāks kā OC-Sensor (21. un 22. tabulas).

Mūsu pētījumā NSS (78 un 89 pie robežvērtības 10 $\mu\text{g Hb/g}$ attiecīgi FOB Gold un OC-Sensor) abiem FIT bija ievērojami augstāks nekā citos pētījumos. To var izskaidrot ar zemo KS atsaucību un tāpēc mazāku skaitu atklāto ARN indivīdiem ar pozitīvu testa rezultātu. Raginels ar līdzautoriem (Raginel *et al*, 2013) pētījumā Francijā ziņo 72 NSS, lai, izmantojot OC-Sensor, atklātu ARN pie robežvērtības 20 $\mu\text{g Hb/g}$ (pozitivitāte 3,5%, KS atsaucība 88,6%). Faivre ar līdzautoriem (Faivre *et al*, 2012) citā pētījumā Francijā konstatēja 68 NSS, lai atklātu 1 ARN OC-Sensor pie robežvērtības 30 $\mu\text{g Hb/g}$ (pozitivitāte 3,7%, KS atsaucība 93,7%), bet FOB Gold NSS bija 92 (pozitivitāte 5,2%, KS atsaucība 91,7%).

Lai izvēlētos piemērotāko testu un robežvērtību, jāizvērtē NKS, NSS, kā arī zaudēto ARN skaits. Pie augstākām robežvērtībām samazinās NKS, taču pieaug NSS un tiek zaudētas ARN. Mūsu pētījumā priekšroka dodama FIT, pie zemākām robežvērtībām – OC-Sensor, pie augstākām – FOB Gold, taču, izvēloties piemērotāko testu un tā robežvērtību, jāņem vērā KS resursu (speciālistu, aparatūras u.c.) (Faivre *et al*, 2012) daudzums.

4.14. Galveno skrīninga indikatoru izvērtējums

Lai varētu nodrošināt KRV skrīninga efektivitāti un kvalitāti, Vadlīnijas rekomendē izvērtēt katra procesa etapa indikatorus, no kuriem galvenie apkopoti 24. tabulā. Vadlīnijās, pamatojoties uz pierādījumiem un konsensus vienošanos, ir noteikti minēto kritēriju pieņemamie un vēlamie rezultāti. Pašlaik, Latvijā realizētajā skrīninga programmā, regulāri tiek analizēts tikai viens indikators – atsaucība, kuras līmenis (10,6%) ir būtiski zem pieņemamā mērķa. Pārējos galvenos indikatorus nav iespējams iegūt, jo netiek apkopoti dati to aprēķināšanai.

24. tabula. Galveno skrīninga indikatoru salīdzinājums pētījuma rezultātos un Latvijā realizētajā skrīninga programmā

Indikators	Pieņemamais mērķis, %	Vēlamais mērķis, %	NVD dati*, %	Pētījuma rezultāti, %
Aptvere (<i>Invitation coverage</i>)	95	> 95	Nav datu	Nav attiecināms
Atsaucība (piedalīšanās) (<i>Uptake rate</i>)	> 45	> 65	10,6	41,1 (31,2-47,2)**
Analīzei nederīgo testu proporcija (<i>Inadequate FOBT rate</i>)	< 3	< 1	Nav datu	1,9 (0,2-4,4)**
Laiks starp testa veikšanu un tā rezultātu nepārsniedz 15 dienas (<i>Time between test and receipt of result</i>)	> 90	-	Nav datu	99,9
Nosūtījums uz KS pozitīva testa gadījumā (<i>Rate of referral to colonoscopy</i>)	90	> 95	Nav datu	100
Maksimālais laiks starp pozitīvu skrīninga testu un KS nepārsniedz 31 dienu (<i>Time between referral after positive screening and follow-up colonoscopy</i>)	> 90	> 95	Dati netiek analizēti	3,0
Pilnu KS proporcija (<i>Rate of complete colonoscopies</i>)	> 90	> 95	Nav datu	93,0
Skrīninga programmā iesaistīto endoskopistu veikto KS skaits gadā (<i>Number of performed colonoscopies per year</i>)	300	> 300	Nav datu	Nav datu
Standartizētā formā dokumentēta skrīninga programmā identificētā patoloģija un biopsijas (<i>Biopsies and lesions reported on a proforma</i>)	> 90	-	Nav datu	55,1
Patologu ziņotā augsta riska neoplāziju proporcija (<i>Rate of high-grade neoplasia reported by pathologists</i>)	< 10	-	Nav datu	2,7***

*NVD dati – 2014. gada rezultāti (Nacionālais veselības dienests)

** indikatora atšķirības izmantoto testu starpā

*** Vīnes kategorija 4. un 5. (6. tabula)

Uz pilotpētījumu nav attiecināms indikators – aptvere (uzaicināto proporcija no kopējās mērķa grupas), jo pētījuma dizains noteica 15 000 indivīdu uzaicināšanu. Pētījuma autoriem nebija pieejami dati par skrīninga programmā iesaistīto endoskopistu veikto KS skaitu gadā. Pārējo indikatoru aprēķināšanai nepieciešamā informācija pētījuma laikā tika apkopota, ievadīta datu bāzē un indikatori aprēķināti saskaņā ar Vadlīnijās ieteikto metodiku. Pētījums

parādīja, ka Latvijā, skrīningu veicot organizēti, ir iespējams aprēķināt galvenos indikatorus un sasniegt to vēlamo vai pieņemamo mērķi. Indikatori (maksimālais laiks starp pozitīvu skrīninga testu un KS; standartizētā formā dokumentēta skrīninga programmā identificētā patoloģija un biopsijas), kuru pieņemamais līmenis netika sasniegts, ir būtiski atkarīgi no veselības aizsardzības organizācijas valstī.

Kā atzīmē Starptautiska kolorektālā vēža skrīninga darba grupa (*International Colorectal Cancer Screening Network*) (Benson *et al*, 2012), skrīninga indikatoru izvērtējums, lietojot vienotu to aprēķinu metodiku, ir ļoti būtisks, lai varētu izvērtēt un salīdzināt skrīninga programmu rezultātus arī starptautiskā līmenī. Pašlaik Latvija ir viena no tām retajām Eiropas valstīm, kurā tiek realizēta KRV skrīninga programma, bet nav iegūstami dati par galvenajiem indikatoriem. Tādēļ mūsu pētījums dod nozīmīgu ieguldījumu svarīgāko indikatoru standartizētā aprēķināšanā un analīzē Latvijā.

5. Secinājumi

- 1) Organizēta, Vadlīniju prasībām atbilstoša, kolorektālā vēža skrīninga veikšana Latvijā ir iespējama, nodrošinot mērķa grupas atsaucības rekomendēto minimālo līmeni.
- 2) Pasta izmantošana ir piemērota organizēta kolorektālā vēža skrīninga nodrošināšanai – mērķa grupas uzaicināšanai Latvijā. Pasta pakalpojumi nodrošina testu kvalitātei nepieciešamos sūtījuma termiņus un sūtījumu kvalitāti.
- 3) Vadlīnijām atbilstošus atsaucības minimuma rādītājus iespējams sasniegt, izmantojot imūnķīmiskus, bet ne gvajaka skrīninga testus. Atsaucību būtiski ietekmē testa izvēle – ar imūnķīmiskiem testiem (FOB Gold un OC-Sensor) tā ir lielāka kā gvajaka (gFOBT) testam. Atsaucība imūnķīmisko testu starpā būtiski neatšķiras.
- 4) Izvēlētā uzaicināšanas un atgādināšanas stratēģija būtiski ietekmē atsaucību. Atgādinājuma vēstulei atsaucības palielināšanā Latvijā ir būtiska ietekme, turpretī iepriekšējas informatīvas vēstules ietekme ir neliela.
- 5) Mērķa grupas atsaucību ietekmē indivīda vecums, dzimums un dzīvesvieta. Tā ir lielāka sievietēm vecuma grupā 65-69 gadi un novadu iedzīvotājiem.
- 6) Kļūdaini aizpildīto testu proporcija ir atšķirīga testu starpā. gFOBT un OC-Sensor tas bija zem, bet FOB Gold – virs Vadlīnijās rekomendētā līmeņa.
- 7) Pozitīvo slēpta asins piejaukuma testu proporcija dažādiem skrīninga testiem ir atšķirīga. Gvajaka testa rezultātu nolasīšana ir subjektīva, tādēļ var ietekmēt pozitīvo testu proporciju. Imūnķīmiskā testa FOB Gold pozitīvo testu proporcija pie vienādām testa robežvērtībām ir augstāka kā OC-Sensor.
- 8) Latvijā iedzīvotāju atsaucība veikt kolonoskopiju, pozitīva testa gadījumā, ir būtiski zem Vadlīnijās noteiktā minimuma prasībām.
- 9) Augsta riska neoplazmas atradne dažādiem testiem slēpta asins piejaukuma noteikšanai fēcēs ir atšķirīga. Lai atklātu vienu augsta riska neoplazmu ar imūnķīmiskiem testiem, nepieciešams veikt mazāku skaitu skrīninga testu un kolonoskopiju, nekā ar gvajaka testu.

Pētījuma praktiskais pielietojums un rekomendācijas

Pētījuma rezultāti tika izmantoti SPKC organizētās Kolorektālā vēža skrīninga darba grupas ziņojuma „Kolorektālā vēža skrīninga norises izvērtēšanas darba grupas rezultāti un ieteikumi” sagatavošanai, kas 2015.gadā tika iesniegts Veselības ministrijai. Izveidots informatīvais materiāls – brošūra iedzīvotājiem „Esi vesels, apsteidz zarnu vēzi! Kas jādara, lai nesaslimtu?” (2015.gads, Rīga).

Darba autore pētījuma rezultātus izmantoja piedaloties SPKC rīkotās darba grupas „Dzemes kakla vēža skrīninga norises izvērtēšana” darbā, kā arī Vēža kontroles Vienotās rīcības (*Cancer Control Joint Action*) projektā CANCON.

Ieteikumi kolorektālā skrīninga uzlabošanai Latvijā:

- 1) Pirms skrīninga programmas ieviešanas vai izmaiņām valstī, nepieciešams veikt pilotpētījumu, lai izvērtētu lokālajai situācijai atbilstošāko skrīninga veidu.
- 2) Latvijā ieviešams organizēts kolorektālā vēža skrīnings – iedzīvotājus uzaicina tieši, izmantojot pasta pakalpojumu. Mērķa grupas atsaucības palielināšanai jāizmanto atgādinājuma vēstule.
- 3) Kā primārajam skrīninga izmeklējumam, priekšroka dodama imūnķīmiskiem testiem. Ar tiem panākama lielāka mērķa grupas atsaucība, kā arī ir iespēja izvēlēties kolonoskopiju resursiem piemērotāko robežvērtību.
- 4) Lai uzlabotu skrīninga efektivitāti, ir jāpanāk Vādlinijās rekomendētā atsaucība kolonoskopijām.

Valsts organizēta vēža skrīninga pasākumu kompleksā ietverama iedzīvotāju informēšanas programma, īpašu uzmanību pievēršot mērķa grupām ar zemāku atsaucības līmeni – vīriešiem, vecuma grupai 50-55 gadi, kā arī pilsētu iedzīvotājiem.

Turpmākie pētījumu virzieni

- 1) Balstoties uz pētījuma rezultātiem par atšķirīgām organizēta kolorektālā vēža skrīninga uzaicinājuma-atgādinājuma stratēģijām un trīs atšķirīgu skrīninga testu rezultātiem, jāveic salīdzinoša izmaksu efektivitātes analīze.
- 2) Jāveic iedzīvotāju atsauču ietekmējošo psihosociālo faktoru analīze.
- 3) Tā kā kolonoskopija ir būtiska skrīninga programmas sastāvdaļa, jāveic kolonoskopijas kvalitātes uzlabošanas iespēju analīze.

Darba novitāte

- 1) Mūsu pētījumā tika iegūti dati par skrīninga programmā lietoto dažādo testsistēmu un uzaicinājuma-atgādinājuma veidu ietekmi uz iedzīvotāju atsaucību. Minētie rezultāti izmantojami skrīninga sistēmas optimizēšanā ne tikai Latvijā, bet arī citās Eiropas Savienības valstīs ar līdzīgu sociālekonomisko situāciju, kurās tiek uzsākts kolorektālā vēža skrīnings vai mainīts tā modelis.
- 2) Līdz šim ir publicēti tikai daži randomizēti pētījumi, kuros salīdzināti dažādu imūnķīmisko testu slēpta asins piejaukuma noteikšanai fēcēs rezultāti pie vienādām robežvērtībām. Līdz ar to, šim salīdzinājumam ir starptautiska zinātniska un praktiska nozīme.
- 3) Mūsu pētījums ir pirmo reizi Latvijā veikts kolorektālā vēža skrīninga pilotpētījums un sniedz datus, kurus būtiski noskaidrot pirms organizēta vēža skrīninga ieviešanas valstī.
- 4) Latvijā pirmo reizi tika izvērtēta imūnķīmisko testsistēmu slēpta asins piejaukuma noteikšanai fēcēs piemērotība kolorektālā vēža skrīningam.

Publikācijas par pētījuma tēmu

Publikācijas recenzētos izdevumos

1. **Santare D.**, Kojalo I., Huttunen T., Rikacovs S., Rucevskis P., Boka V., Leja M. Improving uptake of screening for colorectal cancer: a study on invitation strategies and different test kit use. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:536-543.
2. **Santare D.**, Kojalo I., Liepniece-Karele I., Kikuste I., Tolmanis I., Polaka I., Vikmanis U., Boka V., Leja M. Comparison of the yield from two faecal immunochemical tests at identical cut-off concentrations – a randomised trial in Latvia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016 Apr 26. [Epub ahead of print]

Ziņojumi starptautiskās konferencēs

1. Mutisks ziņojums. Leja M., **Santare D.** How do we factor in variation in participation with the different screening tests? World Endoscopy Organization Colorectal Cancer Screening Meeting. 2011, Stockholm.
2. Mutisks ziņojums. Leja M., **Šantare D.** Kolorektālā vēža skrīninga Latvijā – sasniegumi un risināmie jautājumi. Roundtable on Predictors for Success in Implementation of the European Cancer Screening Guidelines in Latvia. Friederich Ebert Stiftung meeting. 2011, Riga.
3. Stenda ziņojums. Kikuste I., **Santare D.**, Bebrisa I., Dompalma E., Kojalo I., Leja M. Reasons for non-compliance with screening for colorectal cancer in Latvia. UEGW. 2012, Amsterdam.
4. Stenda ziņojums. **Šantare D.**, Bebrisa I., Kojalo I., Rucevskis P., Rikacovs S., Huttunen T., Leja M. Colorectal cancer screening responder assessment of the faecal occult blood test performed-comparison between guaiac and immunochemical tests. UEGW. 2012, Amsterdam.
5. Stenda ziņojums. **Šantare D.**, Kojalo I., Huttunen T., Leja M. Comparison of two faecal occult blood test cut-off values in colorectal cancer screening. UEGW. 2013, Berlin.
6. Mutisks ziņojums. Leja M., **Šantare D.** The difference in the lesion-detection rates between two FITs with identical cut-off values. WEO Expert Working Group – ‘FIT for Screening’. 2013, Orlando.
7. Mutisks ziņojums. **Šantare D.**, Kojalo I., Polaka I., Leja M. Colorectal cancer alarm symptom interrelation with the participation in colorectal cancer screening and faecal occult blood test results. UEGW. 2015, Barcelona.

Ziņojumi vietēja mēroga konferencēs

1. Tēzes. Dompalma E., Bebriša I., **Šantare D.**, Leja M., Baranovska T. Survey on colorectal cancer screening attitudes and practices of general practitioners in Latvia. Latvian Gastroenterology Congress. 2011, Rīga.
2. Tēzes. **Šantare D.**, Kojalo I., Bebriša I., Dompalma E., Ručevskis P., Rikačovs S., Paņina L., Vikmanis U., Boka V., Leja M. Iedzīvotāju kolorektālā vēža skrīningā izmantoto gvajak un divu imunoloģisko testu atsaucības rādītāju salīdzinājums. Latvijas Universitātes 70. zinātniskā konference. 2012, Rīga.
3. Mutisks ziņojums. Kojalo I., **Šantare D.**, Paņina L., Leja M. Dzīves vietas un dzimuma ietekme uz iedzīvotāju izvēli veikt kolorektālā vēža skrīninga testu. Latvijas Universitātes 70. zinātniskā konference. 2012, Rīga.
4. Mutisks ziņojums. **Šantare D.** Kolorektālā vēža skrīninga pilotpētījums. Latvijas Universitātes Medicīnas Fakultātes un Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas konference „Skrīnings – būtisks faktors onkoloģisko saslimšanu un mirstības mazināšanā Latvijā”. 2012, Rīga.
5. Tēzes. **Šantare D.**, Dompalma E., Bebriša I., Kojalo I., Huttunen T., Ručevskis P., Leja M. Strategies to improve screening for bowel cancer: a comparison of uptake and handling between two immunological faecal occult blood tests. University of Latvia 71th Scientific Conference endorsed by the European Society of Digestive Oncology. 2013, Rīga.
6. Tēzes. Kojalo U., **Šantare D.**, Bebriša I., Dompalma E., Hynninen M., Leja M. Reasons for unwillingness to participate in colorectal cancer screening in Latvia: survey and phone call analysis. University of Latvia 71th Scientific Conference endorsed by the European Society of Digestive Oncology. 2013, Rīga.
7. Tēzes. Tolmanis I., **Šantare D.**, Vanags A., Leja M. Detection of colonic neoplasia in subjects with positive faecal occult blood test: results from CRC screening pilot project in Latvia. University of Latvia 71th Scientific Conference endorsed by the European Society of Digestive Oncology. 2013, Rīga.
8. Tēzes. Liepniece-Karele I., **Šantare D.**, Leja M. The morphological results of colorectal cancer screening study. University of Latvia 71th Scientific Conference endorsed by the European Society of Digestive Oncology. 2013, Rīga.
9. Tēzes. **Šantare D.**, Kojalo I., Leja M. Reasons for non-compliance with colonoscopy in a colorectal cancer screening pilot study in Latvia. University of Latvia 72h Scientific Conference. 2014, Rīga.

10. Tēzes. **Šantare D.**, Kojalo I., Leja M. The involvement of general practitioners in the colorectal cancer screening program in Latvia: difference in the view-points between physicians and the target group. University of Latvia 73h Scientific Conference. 2015, Rīga.
11. Tēzes. Kojalo U., **Šantare D.**, Kojalo I., Zaļaiskalns L., Leja M. Characteristics of the groups of non-compliance of colorectal cancer screening pilot study in Latvia. University of Latvia 74h Scientific Conference. 2016, Rīga.
12. Tēzes. **Santare D.**, Kojalo I., Polaka I., Leja M. The impact of colorectal cancer alarm symptoms on participation in colorectal cancer screening and faecal occult blood test results. University of Latvia 74h Scientific Conference. 2016, Rīga.
13. Tēzes. Purmalis K., Kasalis E., **Santare D.**, Kojalo I., Leja M. Colorectal cancer screening cost efficiency analyses using variety of tests under different scenarios. University of Latvia 74h Scientific Conference. 2016, Rīga.

Pētījuma rezultātu apkopojums valsts institūcijām, speciālistiem Latvijā un iedzīvotājiem

1. Ziņojums. Pētnieku darba grupas sastāvā. Ziņojums par kolorektālā vēža skrīninga pilotpētījuma rezultātiem. Iesniegts Veselības ministrijai un Valsts izglītības attīstības aģentūrai. 2012, Rīga.
2. Ziņojums. SPKC organizētās KRV skrīninga darba grupas sastāvā. Kolorektālā vēža skrīninga norises izvērtēšanas darba grupas rezultāti un secinājumi ieteikumi. Iesniegts Veselības ministrijai. 2015, Rīga.
3. Raksts. Leja M., **Šantare D.** Vēža skrīnings – kurp esam, un kurp tiecamies? Latvijas Ārsts, Nr. 5, 2012.
4. Raksts. **Šantare D.**, Leja M. Iedzīvotāju atsaucības palielināšanas iespējas – organizēta kolorektālā vēža skrīninga pilotpētījuma rezultāti. Latvijas Ārsts, Nr.3, 2013.
5. Informatīvais materiāls pacientiem. **D. Šantare.** Esi vesels, apsteidz zarnu vēzi! Kas jā dara, lai nenaslimtu? http://www.onko.lv/faili/roche_brosura.pdf. Roche Latvija SIA. 2015, Rīga.

Izmantotā literatūra

1. Ait Ouakrim D, Pizot C, Boniol M, Malvezzi M, Boniol M, Negri E, *et al.* Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. *BMJ* 2015;**351**:h4970.
2. Allison JE. The Role of Fecal Occult Blood Testing in Screening for Colorectal Cancer. *Practical Gastroenterology* 2007;**31**:20-32.
3. Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, Young GP. Comparing fecal immunochemical tests: improved standardization is needed. *Gastroenterology* 2012;**142**:422-424.
4. Allison JE, Fraser CG, Halloran SP, Young GP. Population screening for colorectal cancer means getting FIT: the past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT). *Gut Liver* 2014;**8**:117-130.
5. Altobelli E, Lattanzi A, Paduano R, Varassi G, di Orio F. Colorectal cancer prevention in Europe: burden of disease and status of screening programs. *Prev Med* 2014;**62**:132-141.
6. Araujo SE, Alves PR, Habr-Gama A. Role of colonoscopy in colorectal cancer. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2001;**56**:25-35.
7. Arvelo F, Sojo F, Cotte C. Biology of colorectal cancer. *Ecancermedicalscience* 2015;**9**:520.
8. 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**:1624-1633.
9. Australian Institute of Health and Welfare. *Key performance indicators for the National Bowel Cancer Screening Program*. Access date 2016.02.02. <http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=60129548921>.
10. Baltiņa D, Baltiņš M, Doniņa S. *Klīniskā onkoloģija: Zvaigzne ABC*; 1999.
11. Beaulieu D, Barkun AN, Dube C, Tinmouth J, Halle P, Martel M. Endoscopy reporting standards. *Can J Gastroenterol* 2013;**27**:286-292.
12. Benson VS, Atkin WS, Green J, Nadel MR, Patnick J, Smith RA, *et al.* Toward standardizing and reporting colorectal cancer screening indicators on an international level: The International Colorectal Cancer Screening Network. *Int J Cancer* 2012;**130**:2961-2973.
13. Bevan R, Rubin G, Sofianopoulou E, Patnick J, Rees CJ. Implementing a national flexible sigmoidoscopy screening program: results of the English early pilot. *Endoscopy* 2015;**47**:225-231.
14. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Colorectal cancer screening: the time to act is now. *BMC Med* 2015;**13**:262.
15. Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer* 2013;**49**:3049-3054.
16. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000;**119**:837-853.

17. Camilloni L, Ferroni E, Cendales BJ, Pezzarossi A, Furnari G, Borgia P, *et al.* Methods to increase participation in organised screening programs: a systematic review. *BMC Public Health* 2013;**13**:464.
18. CARE diagnostica. Instructions for use for the physician (hemoCare). In.
19. Carroll MRR PC, Pearson S, Seaman HE, Halloran SP. *Evaluation of quantitative faecal immunochemical tests for haemoglobin. Guildford Medical Device Evaluation Centre (GMEC).* Guildford, UK: Guildford Medical Device Evaluation Centre (GMEC); 2013.
20. Castiglione G, Biagini M, Barchielli A, Grazzini G, Mazzotta A, Salvadori P, *et al.* Effect of rehydration on guaiac-based faecal occult blood testing in colorectal cancer screening. *Br J Cancer* 1993;**67**:1142-1144.
21. Centrālā statistikas pārvalde. *Statistikas datubāzes.* Pieejas datums 2016.01.20. <http://www.csb.gov.lv/dati/statistikas-datubazes-28270.html>.
22. Chiang TH, Chuang SL, Chen SL, Chiu HM, Yen AM, Chiu SY, *et al.* Difference in performance of fecal immunochemical tests with the same hemoglobin cutoff concentration in a nationwide colorectal cancer screening program. *Gastroenterology* 2014;**147**:1317-1326.
23. Chiu HM, Chen SL, Yen AM, Chiu SY, Fann JC, Lee YC, *et al.* Effectiveness of fecal immunochemical testing in reducing colorectal cancer mortality from the One Million Taiwanese Screening Program. *Cancer* 2015;**121**:3221-3229.
24. Chubak J, Bogart A, Fuller S, Laing SS, Green BB. Uptake and positive predictive value of fecal occult blood tests: A randomized controlled trial. *Prev Med* 2013;**57**:671-678.
25. Church TR, Yeazel MW, Jones RM, Kochevar LK, Watt GD, Mongin SJ, *et al.* A randomized trial of direct mailing of fecal occult blood tests to increase colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2004;**96**:770-780.
26. Cole SR, Smith A, Wilson C, Turnbull D, Esterman A, Young GP. An advance notification letter increases participation in colorectal cancer screening. *J Med Screen* 2007;**14**:73-75.
27. Cole SR, Young GP. Effect of dietary restriction on participation in faecal occult blood test screening for colorectal cancer. *Med J Aust* 2001;**175**:195-198.
28. Cole SR, Young GP, Esterman A, Cadd B, Morcom J. A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer. *J Med Screen* 2003;**10**:117-122.
29. Commission of the European Communities. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. In: Official Journal of the European Union; 2003.
30. Conteduca V, Sansonno D, Russi S, Dammacco F. Precancerous colorectal lesions (Review). *Int J Oncol* 2013;**43**:973-984.
31. Coughlin SS, Thompson TD. Colorectal cancer screening practices among men and women in rural and nonrural areas of the United States, 1999. *J Rural Health* 2004;**20**:118-124.

32. Crotta S, Castiglione G, Grazzini G, Valle F, Mosconi S, Rosset R. Feasibility study of colorectal cancer screening by immunochemical faecal occult blood testing: results in a northern Italian community. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;**16**:33-37.
33. Denters MJ, Deutekom M, Bossuyt PM, van Rijn AF, Fockens P, Dekker E. Involvement of previous non-participants cannot fully compensate for lower participation in a second round of FIT-screening. *Cancer Epidemiol* 2013;**37**:330-335.
34. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002;**51**:130-131.
35. EMA. *European Standard Envelope Sizes & Measurement*. Access date 2016.01.28. http://www.envelope.org/index.v3page?ct=cdisplay&nt=true&cd_eid=26070.
36. Faivre J, Dancourt V, Denis B, Dorval E, Piette C, Perrin P, *et al.* Comparison between a guaiac and three immunochemical faecal occult blood tests in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2012;**48**:2969-2976.
37. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C. Screening for colorectal cancer with immunochemical faecal occult blood tests. *Dig Liver Dis* 2012;**44**:967-973.
38. Faivre J, Dancourt V, Manfredi S, Denis B, Durand G, Gendre I, *et al.* Positivity rates and performances of immunochemical faecal occult blood tests at different cut-off levels within a colorectal cancer screening programme. *Dig Liver Dis* 2012;**44**:700-704.
39. Federici A, Giorgi Rossi P, Bartolozzi F, Farchi S, Borgia P, Guasticchi G. Survey on colorectal cancer screening knowledge, attitudes, and practices of general practice physicians in Lazio, Italy. *Prev Med* 2005;**41**:30-35.
40. Federici A, Giorgi Rossi P, Borgia P, Bartolozzi F, Farchi S, Gausticchi G. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. *J Med Screen* 2005;**12**:83-88.
41. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit RES, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. In: Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
42. Fisher DA, Maple JT, Ben-Menachem T, Cash BD, Decker GA, Early DS, *et al.* Complications of colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011;**74**:745-752.
43. Fraser CG, Allison JE, Halloran SP, Young GP, Expert Working Group on Fecal Immunochemical Tests for Hemoglobin CCSCWEO. A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin. *J Natl Cancer Inst* 2012;**104**:810-814.
44. Fraser CG, Allison JE, Young GP, Halloran SP, Seaman H. A standard for Faecal Immunochemical Tests for haemoglobin evaluation reporting (FITTER). *Ann Clin Biochem* 2014;**51**:301-302.

45. Fraser CG, Allison JE, Young GP, Halloran SP, Seaman HE. Improving the reporting of evaluations of faecal immunochemical tests for haemoglobin: the FITTER standard and checklist. *Eur J Cancer Prev* 2015;**24**:24-26.
46. Frederiksen BL, Jorgensen T, Brasso K, Holten I, Osler M. Socioeconomic position and participation in colorectal cancer screening. *Br J Cancer* 2010;**103**:1496-1501.
47. Garcia M, Borrás JM, Binefa G, Mila N, Espinas JA, Moreno V. Repeated screening for colorectal cancer with fecal occult blood test in Catalonia, Spain. *Eur J Cancer Prev* 2012;**21**:42-45.
48. Garcia M, Borrás JM, Mila N, Espinas JA, Binefa G, Fernandez E, *et al.* Factors associated with initial participation in a population-based screening for colorectal cancer in Catalonia, Spain: a mixed-methods study. *Prev Med* 2011;**52**:265-267.
49. Garza-Trevino EN, Said-Fernandez SL, Martinez-Rodriguez HG. Understanding the colon cancer stem cells and perspectives on treatment. *Cancer Cell Int* 2015;**15**:2.
50. Gimeno-Garcia AZ, Quintero E, Nicolas-Perez D, Jimenez-Sosa A. Public awareness of colorectal cancer and screening in a Spanish population. *Public Health* 2011;**125**:609-615.
51. Gimeno Garcia AZ. Factors influencing colorectal cancer screening participation. *Gastroenterol Res Pract* 2012;**2012**:483417.
52. Greigor DH. Detection of silent colon cancer in routine examination. *CA Cancer J Clin* 1969;**19**:330-337.
53. Guittet L, Guillaume E, Levillain R, Beley P, Tichet J, Lantieri O, *et al.* Analytical comparison of three quantitative immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;**20**:1492-1501.
54. Hamza S, Dancourt V, Lejeune C, Bidan JM, Lepage C, Faivre J. Diagnostic yield of a one sample immunochemical test at different cut-off values in an organised screening programme for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2013;**49**:2727-2733.
55. Hanselaar AG. Criteria for organized cervical screening programs. Special emphasis on The Netherlands program. *Acta Cytol* 2002;**46**:619-629.
56. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, *et al.* Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;**348**:1472-1477.
57. Heresbach D, Manfredi S, D'Halluin P N, Bretagne JF, Branger B. Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;**18**:427-433.
58. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001216.
59. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JC, *et al.* Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2010;**59**:62-68.

60. Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van der Valk H, Reijerink JC, *et al.* Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer* 2009;**100**:1103-1110.
61. Holleczeck B, Rossi S, Domenic A, Innos K, Minicozzi P, Francisci S, *et al.* On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999-2007 - Results from the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015.
62. Hughes AG, Watanabe-Galloway S, Schnell P, Soliman AS. Rural-Urban Differences in Colorectal Cancer Screening Barriers in Nebraska. *J Community Health* 2015;**40**:1065-1074.
63. IARC EPIC working group. *The Colorectal Cancer Working Group*. Access date 2016.01.28. <http://epic.iarc.fr/research/cancerworkinggroups/colorectalcancer.php>. IARC.
64. Imperiale TF, Juluri R, Sherer EA, Glowinski EA, Johnson CS, Morelli MS. A risk index for advanced neoplasia on the second surveillance colonoscopy in patients with previous adenomatous polyps. *Gastrointest Endosc* 2014;**80**:471-478.
65. International Agency for Research on Cancer. *Cervix Cancer Screening*. Access date 2015.08.12. <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/prev/handbook10/>. 2005. IARC Handbooks of Cancer Prevention.
66. Jepson R, Clegg A, Forbes C, Lewis R, Sowden A, Kleijnen J. The determinants of screening uptake and interventions for increasing uptake: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000;**4**:i-vii, 1-133.
67. Kapidzic A, van der Meulen MP, Hol L, van Roon AH, Looman CW, Lansdorp-Vogelaar I, *et al.* Gender Differences in Fecal Immunochemical Test Performance for Early Detection of Colorectal Neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;**13**:1464-1471 e1464.
68. Katicic M, Antoljak N, Kujundzic M, Stamenic V, Skoko Poljak D, Kramaric D, *et al.* Results of National Colorectal Cancer Screening Program in Croatia (2007-2011). *World J Gastroenterol* 2012;**18**:4300-4307.
69. Klīniskās vadlīnijas. Resnās un taisnās zarnas vēža (C18, C19, C20) diagnostika, stadijas noteikšana, ārstēšana un novērošana. In; 2013.
70. Ko CW, Dominitz JA. Complications of colonoscopy: magnitude and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2010;**20**:659-671.
71. Konrad G. Dietary interventions for fecal occult blood test screening: systematic review of the literature. *Can Fam Physician* 2010;**56**:229-238.
72. Krestyaninova M, Zarins A, Viksna J, Kurbatova N, Rucevskis P, Neogi SG, *et al.* A System for Information Management in BioMedical Studies--SIMBioMS. *Bioinformatics* 2009;**25**:2768-2769.
73. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;**348**:1467-1471.
74. Lamph SA BW, Brannon CR, Halloran SP. Evaluation report: Immunochemical faecal occult blood tests. In: NHS Purchasing and Supply Agency; 2009.

75. Latvijas republikas tiesību akti. *Administratīvo teritoriju un apdzīvoto vietu likums*. <http://likumi.lv/doc.php?id=185993>.
76. Lee JK, Groessl EJ, Ganiats TG, Ho SB. Cost-effectiveness of a mailed educational reminder to increase colorectal cancer screening. *BMC Gastroenterol* 2011;**11**:93.
77. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, Bar-Chana M, Lifshitz I, Chared M, *et al.* A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. *Int J Cancer* 2011;**128**:2415-2424.
78. Levin TR. Appendix P Natural History of Colorectal Adenomas and Cancer. In: *Economic Models of Colorectal Cancer Screening in Average-Risk Adults: Workshop Summary*. Edited by Pignone M, Russell L, Wagner J. Washington (DC); 2005.
79. Libby G, Bray J, Champion J, Brownlee LA, Birrell J, Gorman DR, *et al.* Pre-notification increases uptake of colorectal cancer screening in all demographic groups: a randomized controlled trial. *J Med Screen* 2011;**18**:24-29.
80. 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**:757-766.
81. Lipkus IM, Samsa GP, Dement J, Skinner CS, Green LS, Pompeii L, *et al.* Accuracy of self-reports of fecal occult blood tests and test results among individuals in the carpentry trade. *Prev Med* 2003;**37**:513-519.
82. Logan RF, Patnick J, Nickerson C, Coleman L, Rutter MD, von Wagner C, *et al.* Outcomes of the Bowel Cancer Screening Programme (BCSP) in England after the first 1 million tests. *Gut* 2012;**61**:1439-1446.
83. Lohsiriwat V. Accuracy of self-checked fecal occult blood testing for colorectal cancer in Thai patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;**15**:7981-7984.
84. Lynge E, Tornberg S, von Karsa L, Segnan N, van Delden JJ. Determinants of successful implementation of population-based cancer screening programmes. *Eur J Cancer* 2012;**48**:743-748.
85. Martini A, Javanparast S, Ward PR, Baratiny G, Gill T, Cole S, *et al.* Colorectal cancer screening in rural and remote areas: analysis of the National Bowel Cancer Screening Program data for South Australia. *Rural Remote Health* 2011;**11**:1648.
86. Miles A, Cockburn J, Smith RA, Wardle J. A perspective from countries using organized screening programs. *Cancer* 2004;**101**:1201-1213.
87. Ministru kabineta noteikumi. 12.pielikums Ministru Kabineta 2006. gada 4.aprīļa noteikumiem Nr.265.
88. Ministru Kabineta noteikumi Nr. 1529. *Veselības aprūpes organizēšanas un finansēšanas kārtība 7. pielikums „Valsts organizētais vēža skrīnings”*. 2016.01.20. 2013.

89. Moss S, Ancelle-Park R, Brenner H, International Agency for Research on C. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition-- Evaluation and interpretation of screening outcomes. *Endoscopy* 2012;**44 Suppl 3**:SE49-64.
90. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975;**36**:2251-2270.
91. Nacionālais veselības dienests. *Vēža savlaicīgas atklāšanas programmas rezultāti*. Pieejas datums 2016.02.02. <http://www.vmnvd.gov.lv/lv/469-veselibas-aprupes-pakalpojumi/veza-savlaicigas-atklasanas-programma/626-veza-savlaicigas-atklasanas-programmas-rezultati>.
92. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B, *et al*. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990;**98**:371-379.
93. Ostrow JD. *Tests for Fecal Occult Blood*. Access date 2016.01.20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21250266>. 1990.
94. Parekh M, Fendrick AM, Ladabaum U. As tests evolve and costs of cancer care rise: reappraising stool-based screening for colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;**27**:697-712.
95. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol* 2008;**19**:614-622.
96. Pignone M, Campbell MK, Carr C, Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract* 2001;**4**:150-156.
97. Ponz de Leon M, Percesepe A. Pathogenesis of colorectal cancer. *Dig Liver Dis* 2000;**32**:807-821.
98. Poston GJ, Tait D, O'Connell S, Bennett A, Berendse S, Guideline Development G. Diagnosis and management of colorectal cancer: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011;**343**:d6751.
99. Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F, Mills M, Oleschuk C, Whibley A, *et al*. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. *Can J Gastroenterol* 2012;**26**:131-147.
100. Raginel T, Puvinel J, Ferrand O, Bouvier V, Levillain R, Ruiz A, *et al*. A population-based comparison of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2013;**144**:918-925.
101. Risio M. The natural history of colorectal adenomas and early cancer. *Pathologie* 2012;**33 Suppl 2**:206-210.
102. Ruskowski J. Colorectal cancer management in Poland: current improvements and future challenges. *Eur J Health Econ* 2010;**10 Suppl 1**:S57-63.
103. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, *et al*. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;**47**:251-255.

104. Senore C, Ederle A, DePretis G, Magnani C, Canuti D, Deandrea S, *et al.* Invitation strategies for colorectal cancer screening programmes: The impact of an advance notification letter. *Prev Med* 2015;**73**:106-111.
105. Sequist TD, Franz C, Ayanian JZ. Cost-effectiveness of patient mailings to promote colorectal cancer screening. *Med Care* 2010;**48**:553-557.
106. Sequist TD, Zaslavsky AM, Marshall R, Fletcher RH, Ayanian JZ. Patient and physician reminders to promote colorectal cancer screening: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2009;**169**:364-371.
107. Silla IO, Rueda D, Rodriguez Y, Garcia JL, de la Cruz Vigo F, Perea J. Early-onset colorectal cancer: a separate subset of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;**20**:17288-17296.
108. Slimību profilakses un kontroles centrs. *Onkoloģija. Statistikas dati par pacientu skaitu sadalījumā pa reģioniem, lokalizācijas veidiem, dzimuma un vecuma grupām no 2010.gada līdz 2014.gadam.* Pieejas datums 2016.02.02. <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika/>.
109. Slimību profilakses un kontroles centrs. *SSK-10 klasifikācija.* Pieejas datums 2016.01.20. <http://www.spkc.gov.lv/ssk/index4de7.html?p=24%2C21%2C237>.
110. Steptoe A, Wardle J. Health behaviour, risk awareness and emotional well-being in students from Eastern Europe and Western Europe. *Soc Sci Med* 2001;**53**:1621-1630.
111. Stone EG, Morton SC, Hulscher ME, Maglione MA, Roth EA, Grimshaw JM, *et al.* Interventions that increase use of adult immunization and cancer screening services: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002;**136**:641-651.
112. Stracci F, Zorzi M, Grazzini G. Colorectal cancer screening: tests, strategies, and perspectives. *Front Public Health* 2014;**2**:210.
113. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987;**93**:1009-1013.
114. Suchanek S, Majek O, Vojtechova G, Minarikova P, Rotnaglova B, Seifert B, *et al.* Colorectal cancer prevention in the Czech Republic: time trends in performance indicators and current situation after 10 years of screening. *Eur J Cancer Prev* 2014;**23**:18-26.
115. Tepes B, Stabuc B, Stefanovic M, Bracko M, Frkovic Grazio S, Novak Mlakar D, *et al.* Faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening programme SVIT in Slovenia: pilot phase. *Eur J Cancer Prev* 2014;**23**:235-239.
116. The website of the National Cancer Institute. In.
117. Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut* 2015;**64**:1327-1337.
118. Union TCoE. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. In: Official Journal of European Union; 2003.

119. van Ballegooijen M, Boer R, Zauber AG. Simulation of colorectal cancer screening: what we do and do not know and does it matter. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;**24**:427-437.
120. van Roon AH, Hol L, Wilschut JA, Reijerink JC, van Vuuren AJ, van Ballegooijen M, *et al.* Advance notification letters increase adherence in colorectal cancer screening: a population-based randomized trial. *Prev Med* 2011;**52**:448-451.
121. Van Roosbroeck S, Hoeck S, Van Hal G. Population-based screening for colorectal cancer using an immunochemical faecal occult blood test: a comparison of two invitation strategies. *Cancer Epidemiol* 2012;**36**:e317-324.
122. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, *et al.* Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;**135**:82-90.
123. van Rossum LG, van Rijn AF, van Oijen MG, Fockens P, Laheij RJ, Verbeek AL, *et al.* False negative fecal occult blood tests due to delayed sample return in colorectal cancer screening. *Int J Cancer* 2009;**125**:746-750.
124. Vilkin A, Rozen P, Levi Z, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, *et al.* Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol* 2005;**100**:2519-2525.
125. von Euler-Chelpin M, Brasso K, Lynge E. Determinants of participation in colorectal cancer screening with faecal occult blood testing. *J Public Health (Oxf)* 2010;**32**:395-405.
126. von Karsa L, Patnick J, Segnan N. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Executive summary. *Endoscopy* 2012;**44 Suppl 3**:SE1-8.
127. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, Meekins A, Topor M, Brown ML, *et al.* Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med* 2009;**150**:849-857, W152.
128. Weber MF, Chiew M, Feletto E, Kahn C, Sitas F, Webster L. Cancer Screening among immigrants living in urban and regional Australia: results from the 45 and up study. *Int J Environ Res Public Health* 2014;**11**:8251-8266.
129. Website for professional information about Biological Substances transportation. *Regulations for UN3373*. Access date 2016.01.20. <http://www.un3373.com/info/regulations/>.
130. Wilschut JA, Habbema JD, van Leerdam ME, Hol L, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, *et al.* Fecal occult blood testing when colonoscopy capacity is limited. *J Natl Cancer Inst* 2011;**103**:1741-1751.
131. Wilschut JA, Hol L, Dekker E, Jansen JB, Van Leerdam ME, Lansdorp-Vogelaar I, *et al.* Cost-effectiveness analysis of a quantitative immunochemical test for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2011;**141**:1648-1655 e1641.
132. Wilson JM, Jungner YG. [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968;**65**:281-393.

133. Winawer SJ. Natural history of colorectal cancer. *Am J Med* 1999;**106**:3S-6S; discussion 50S-51S.
134. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Waye JD, *et al.* A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000;**342**:1766-1772.
135. Winawer SJ, Zauber AG, Stewart E, O'Brien MJ. The natural history of colorectal cancer. Opportunities for intervention. *Cancer* 1991;**67**:1143-1149.
136. Worthley DL, Whitehall VL, Spring KJ, Leggett BA. Colorectal carcinogenesis: road maps to cancer. *World J Gastroenterol* 2007;**13**:3784-3791.
137. Young GP, Symonds EL, Allison JE, Cole SR, Fraser CG, Halloran SP, *et al.* Advances in Fecal Occult Blood Tests: the FIT revolution. *Dig Dis Sci* 2015;**60**:609-622.
138. Zavoral M, Suchanek S, Majek O, Fric P, Minarikova P, Minarik M, *et al.* Colorectal cancer screening: 20 years of development and recent progress. *World J Gastroenterol* 2014;**20**:3825-3834.
139. Zorzi M, Falcini F, Fedato C, Grazzini G, de' Bianchi PS, Senore C, *et al.* Screening for colorectal cancer in Italy: 2006 survey. *Epidemiol Prev* 2008;**32**:55-68.
140. Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, Bovo E, Guzzinati S, Baracco S, *et al.* Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut* 2015;**64**:784-790.
141. Zubero MB, Arana-Arri E, Pijoan JI, Portillo I, Idigoras I, Lopez-Urrutia A, *et al.* Population-based colorectal cancer screening: comparison of two fecal occult blood test. *Front Pharmacol* 2014;**4**:175.

Pielikumi

1. pielikums. Ētikas atzinums

Centrālā medicīnas ētikas komiteja

Rīgā, Cēsu ielā 31 k.-3, 6. ieeja, 3. stāvs 306. kabinets, LV1012

tel. 7043776

fax 7043701

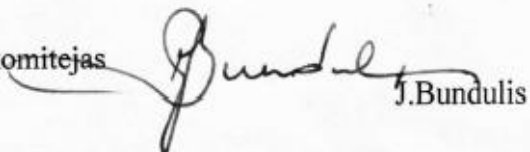
15. decembris 2010. g. A-10

Lēmums Nr.10

Centrālā medicīnas ētikas komiteja 2010. gada 15. decembrī izskatīja Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas un Latvijas Universitātes iesniegto pieteikuma projektu „Organizēta kolorektālā vēža skrīninga pilotpētījums Latvijā”.

Pamatojoties uz Centrālā medicīnas ētikas komitejas 2010. gada 15. decembra sēdes protokola Nr. 6 punktu 1, tiek izsniegts atzinums, ka Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas un Latvijas Universitātes iesniegtais pieteikuma projekts „Organizēta kolorektālā vēža skrīninga pilotpētījums Latvijā” nav pretrunā ar bioētikas normām. Ieteikums pirms pētījuma uzsākšanas organizēt informācijas kampaņu Latvijas iedzīvotājiem par pētījumu un tā mērķiem.

Centrālās medicīnas ētikas komitejas
priekšsēdētājs



J. Bundulis

2. pielikums . Pētījumā izmantotās apakšgrupas

1. Iedzīvotāju grupa:
 - a. dzimums:
 - i. vīrietis;
 - ii. sieviete.
 - b. vecums:
 - i. 50-54 pilni gadi;
 - ii. 55-59 pilni gadi;
 - iii. 60-64 pilni gadi;
 - iv. 65-69 pilni gadi;
 - v. 70-74 pilni gadi.
 - c. dzīves vieta:
 - i. Rīga;
 - ii. pārējās republikas pilsētas;
 - iii. novadi.
2. Izmatotās testsistēmas:
 - a. katrs tests atsevišķi;
 - b. gvajak tests un FIT.
3. Testa rezultāti:
 - a. pozitīvs;
 - b. negatīvs;
 - c. neanalizējams.
4. Sūtījuma shēmas:
 - a. iepriekšējas informācijas vēstule nav sūtīta, atgādinājuma vēstule nav sūtīta;
 - b. iepriekšējas informācijas vēstule nav sūtīta, atgādinājuma vēstule ir sūtīta;
 - c. iepriekšējas informācijas vēstule ir sūtīta, atgādinājuma vēstule nav sūtīta;
 - d. iepriekšējas informācijas vēstule ir sūtīta, atgādinājuma vēstule ir sūtīta.

3. pielikums. Iepriekšējas informācijas vēstule

Vēlos informēt, ka Jums tiks piedāvāta iespēja **bez maksas** veikt testu jeb skrīninga izmeklējumu, lai noteiktu Jūsu risku saslimt ar resnās zarnas vēzi.

Kāpēc jāpārbauda?

Resnās zarnas vēzis ir otrs izplatītākais ļaundabīgais audzējs Latvijas iedzīvotājiem pēc 50 gadu vecuma. Šis audzējs var attīstīties bez pamanāmiem simptomiem, tomēr agrīni atklātu resnās zarnas vēzi 9 gadījumos no 10 ir **iespējams izārstēt**. Agrīni konstatējama audzēja pazīme ir slēpts asiņu piejaukums izkārnījumos, un to var noteikt ar testa palīdzību.

Kā notiks izmeklējums?

Pēc aptuveni 2 nedēļām Jūs saņemsiet vēstuli, kurā būs skrīninga **tests** slēpta asiņu piejaukuma noteikšanai izkārnījumos. Ar šī testa palīdzību iespējams noteikt **resnās zarnas vēža** saslimšanas risku. Tā izpildīšana ir vienkārša un, vadoties pēc sūtījumam pievienotās instrukcijas, veicama mājas apstākļos. Aizpildītais tests būs jāievieto klātpievienotajā **apmaksātajā** aploksnē un jānosūta uz Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes Skrīninga diagnostikas laboratoriju.

Aptuveni pēc mēneša saņemsiet Jums adresētu rakstisku, konfidenciālu informāciju par izmeklējuma rezultātiem. Ja izmeklējumā tiks atrasts slēpts asiņu piejaukums, Jūs uzaicinās tālāku izmeklējumu veikšanai un par to tiks informēts Jūsu ģimenes ārsts.

Ja vēstules adresāts nedzīvo adresē, uz kuru vēstule nosūtīta, vai arī ja **nevēlaties veikt bezmaksas testu savas veselības pārbaudei**, lūdzu, 3 darba dienu laikā no plkst. 9.00 līdz 17.00 paziņojiet par to Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes Skrīninga diagnostikas laboratorijai, zvanot uz tālruni 67147469 vai mobilo tālruni 28310050. Tādā gadījumā tests Jums netiks izsūtīts.

Konfidencialitāte

Nosūtot aizpildītu testu, Jūs piedalīsieties Latvijas Universitātes pētījumā „Organizēta kolorektālā vēža skrīninga pilotpētījums Latvijā”. Pētījumu atbalsta LR Veselības ministrija un to finansē Eiropas Sociālais fonds un valsts. Pētījuma mērķis ir izvēlēties optimālo veidu resnās zarnas vēža skrīninga programmas īstenošanai Latvijā.

Visi pētījuma laikā iegūtie personas dati tiks aizsargāti atbilstoši Fizisko personu datu aizsardzības likuma prasībām, lai nodrošinātu personas datu drošību un nepieļautu to nepamatotu nokļūšanu trešo personu rīcībā. Dati tiks analizēti anonīmi un apstrādāti tikai atbilstoši to ieguves mērķim.

Jūsu personas dati, ievērojot nejausības principu, iegūti Veselības norēķinu centra Veselības aprūpes pakalpojumu apmaksas norēķinu sistēmā „Vadības informācijas sistēma” un nodoti pētījuma veikšanai atbilstoši normatīvajos aktos paredzētajai kārtībai.

Kur var iegūt papildu informāciju?

Papildu informāciju var iegūt, zvanot uz tālruni 67147469 vai mobilo tālruni 28310050 darba dienās no 9.00 līdz 17.00, kā arī interneta mājaslapās www.apsteidzvezi.lv un www.vezaizpete.lu.lv.

Aicinu izmantot doto iespēju!

Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes
Skrīninga diagnostikas laboratorija
Ilūkstes ielā 45, Rīgā, LV-1073
Tālr. 67147469, e-pasts: infovezis@lu.lv

Skrīninga diagnostikas laboratorijas vadītājs
asoc. profesors
gastroenterologs
Mārcis Leja

4. pielikums. Uzaicinājuma vēstule

Jums tiek dota iespēja bez maksas veikt testu jeb skrīninga izmeklējumu, lai noteiktu Jūsu risku saslimt ar resnās zarnas vēzi.

Kāpēc jāpārbauda?

Resnās zarnas vēzis ir otrs izplatītākais ļaundabīgais audzējs Latvijas iedzīvotājiem pēc 50 gadu vecuma. Šis audzējs var attīstīties bez pamanāmiem simptomiem, tomēr agrīni atklātu resnās zarnas vēzi 9 gadījumos no 10 **ir iespējams izārstēt**. Agrīni konstatējama audzēja pazīme ir slēpts asiņu piejaukums izkārnījumos, un to iespējams noteikt ar Jums nosūtīto testu.

Kas jādara?

Šajā sūtījumā ir pievienots **tests**.

1. Lūdzu, rūpīgi izlasiet klāt pievienoto **Lietošanas instrukciju**.
2. Uzrakstiet savu vārdu, uzvārdu un testa aizpildīšanas datumu uz testa.
3. Pēc testa saņemšanas 7 dienu laikā veiciet to atbilstoši lietošanas instrukcijai.
4. Aizpildīto testu ielieciet klāt pievienotajā apmaksātajā atpakaļsūtīšanas aploksnē.
5. Ne vēlāk kā **3 dienas** pēc testa aizpildīšanas aizlīmētu aploksni ar testu iemetiet Latvijas Pasta vēstuļu kastītē.

Testa rezultāti

Aptuveni mēneša laikā pēc testa nosūtīšanas Jūs saņemsiet Jums adresētu rakstisku, konfidenciālu informāciju par izmeklējuma rezultātiem. Ja izmeklējumā tiks atrasts slēpts asiņu piejaukums, Jūs uzaicinās tālāku izmeklējumu veikšanai un par to tiks informēts Jūsu ģimenes ārsts.

Konfidencialitāte

Nosūtot aizpildītu testu, Jūs piekrītat piedalīties Latvijas Universitātes pētījumā “Organizēta kolorektālā vēža skrīninga pilotpētījums Latvijā”. Pētījumu atbalsta LR Veselības ministrija, un to finansē Eiropas Sociālais fonds un valsts. Pētījuma mērķis ir izvēlēties optimālo veidu resnās zarnas vēža skrīninga programmas īstenošanai Latvijā.

Visi pētījuma laikā iegūtie personas dati tiks aizsargāti atbilstoši Fizisko personu datu aizsardzības likuma prasībām, lai nodrošinātu personas datu drošību un nepieļautu to nepamatotu nokļūšanu trešo personu rīcībā. Dati tiks analizēti anonīmi un apstrādāti tikai atbilstoši to ieguves mērķim.

Jūsu personas dati iegūti, ievērojot nejausības principu, Veselības norēķinu centra Veselības aprūpes pakalpojumu apmaksas norēķinu sistēmā „Vadības informācijas sistēma” un nodoti pētījuma veikšanai atbilstoši normatīvajos aktos paredzētajai kārtībai.

Kur var iegūt papildu informāciju?

Papildu informāciju var iegūt, zvanot uz tālruni 67147469 vai mobilo tālruni 28310050 darba dienās no 9.00 līdz 17.00, kā arī interneta mājaslapās www.apsteidzvezi.lv un www.vezaizpete.lu.lv.

Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes
Skrīninga diagnostikas laboratorija
Ilūkstes ielā 45, Rīgā, LV-1073
Tālr. 67147469, e-pasts: infovezis@lu.lv

Skrīninga diagnostikas laboratorijas vadītājs
asoc. profesors
gastroenterologs
Mārcis Leja

5. pielikums. Atgādinājuma vēstule testa veikšanai

xx.xx.xxxx.

Ļ. cien./A. god.

XX XX

XXXX

XXXXXXXX

Pirms aptuveni 3 nedēļām Jūs saņēmāt vēstuli, kurā atradās bezmaksas tests, ar kuru var noteikt agrīnu resnās zarnas audzēja pazīmi – slēptu asiņu piejaukumu izkārnījumos.

Tā kā Jūsu aizpildīto testu neesam saņēmuši, atkārtoti aicinām Jūs tuvāko 5 dienu laikā veikt testu un nosūtīt to Skrīninga diagnostikas laboratorijai.

Kāpēc iesakām pārbaudīt?

Resnās zarnas vēzis ir otrs izplatītākais ļaundabīgais audzējs Latvijas iedzīvotājiem pēc 50 gadu vecuma. Šis audzējs var attīstīties bez pamanāmiem simptomiem, tomēr agrīni atklātu resnās zarnas vēzi 9 gadījumos no 10 ir iespējams izārstēt. Agrīni konstatējama audzēja pazīme ir slēpts asiņu piejaukums izkārnījumos, un to iespējams noteikt ar Jums nosūtīto testu.

Kas jādara?

1. Lūdzu, rūpīgi izlasiet Jums nosūtīto Lietošanas instrukciju.
2. Vadoties pēc Lietošanas instrukcijas, aizpildiet Jums nosūtīto testu.
3. Ne vēlāk kā 3 dienas pēc testa aizpildīšanas aizlīmētu aploksni ar testu iemetiet Latvijas Pasta vēstuļu kastītē.

Kur var iegūt papildu informāciju?

Papildu informāciju var iegūt, zvanot uz tālruni 67147469 vai mobilo tālruni 28310050 darba dienās no 9.00 līdz 17.00, kā arī interneta mājaslapās www.apsteidzvezi.lv un www.vezaizpete.lu.lv.

6. pielikums. Rezultāta vēstule negatīva testa gadījumā

XX.XX.XXXX.

Ļ. cien./ A. god.

Skrīninga diagnostikas laboratorija **ir saņēmusi Jūsu testu** slēpta asiņu piejaukuma noteikšanai izkārnījumos. Pēc laboratoriskās izmeklēšanas veikšanas varam Jūs informēt, ka Jūsu testa rezultāts ir **negatīvs**. Tas nozīmē, ka slēpts asiņu piejaukums Jūsu izkārnījumos **nav atrasts un risks saslimt ar resnās zarnas vēzi ir zems**.

Ja Jums ir kādi veselības traucējumi vai sūdzības, lūdzu, vērsieties pie sava ģimenes ārsta.

Iedzīvotājiem pēc 50 gadu vecuma iesaka slēpta asiņu piejaukuma noteikšanas testu veikt katru gadu. Lūdzu, interesējieties pie sava ģimenes ārsta!

Lai izvērtētu labāko veidu, kā Latvijā organizēt resnās zarnas vēža skrīningu, lūdzam aizpildīt klāt pievienoto **aptaujas anketu**. Aizpildīto anketu ielieciet apmaksātajā atpakaļsūtīšanas aploksnē, kuru atradīsiet šajā sūtījumā, un tuvāko 5 dienu laikā iemetiet to Latvijas Pasta vēstuļu kastītē. Jūs varat izpildīt anketu latviešu valodā vai arī tās tulkojumu krievu valodā.

Paldies par Jūsu ieinteresētību savas veselības stāvokļa izzināšanā!

7. pielikums. Rezultāta vēstule pozitīva testa gadījumā

xx.xx.2011.

Ļ. cien./A. god.

Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes Skrīninga diagnostikas laboratorija saņēma Jūsu **testu slēpto asiņu noteikšanai izkārnījumos**. Analizējot testu, tika konstatēts, ka tas ir **POZITĪVS**. Lai izslēgtu resnās zarnas saslimšanu, **Jums ir nepieciešams veikt precizējošu resnās zarnas izmeklējumu (kolonoskopiju)**. Informācija par analīzes rezultātu tika izsūta arī Jūsu ģimenes ārstam.

Atkārtoti aicinu Jūs **tuvāko 10 dienu laikā, līdz ņemot šo vēstuli, griezties pie sava ģimenes ārsta**. Ģimenes ārsts izvērtēs nepieciešamību nosūtīt Jūs uz kolonoskopiju. Nosūtījumā noteikti jānorāda diagnozes kods Z12.1. Pacienta iemaksa izmeklējumam Ls 3-5. Izmeklējumu var veikt jebkurā iestādē, kura ir noslēgusi līgumu ar Veselības norēķinu centru par diagnostikas un izmeklējumu veikšanu sakarā ar pozitīvu slēpto asiņu testa rezultātu kolorektālā vēža skrīninga diagnostikai. **Par to ir informēts Jūsu ģimenes ārsts.**

Piesakoties izmeklējumam uz zemāk minētajām iestādēm, lūdzu, uzsveriet, ka tests slēpto asiņu noteikšanai izkārnījumos, ir veikts Skrīninga diagnostikas laboratorijā.

- Rīgā:** Greimošanas slimību centrs GASTRO, Linezera iela 6, tel. 67040348, 26535389;
P. Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Pilsoņu iela 13, tel. 67069358;
Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca Gaiļezers, Hipokrāta iela 2,
tel. 67042938;
- Balvos:** Andra Tjuniša ārsta prakse Balvi, Vidzemes iela 2a, mob. 29175606;
- Liepājā:** Piejūras slimnīca Jūrmalas iela, tel. 63425292;
- Valmierā:** Vidzemes slimnīca, Jumaras iela 195, tel. 64202601;
- Ventspilī:** Dr. Čēma endoskopiju privātp prakse, Jūras ielā 1-12, tel. 63627070.

Ja Jums radušās neskaidrības, lūdzu zvaniet pa tālruni 67147469 vai mobilo tālruni 28310050 darba dienās no 9.00 līdz 17.00.

Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes
Skrīninga diagnostikas laboratorija
Ilūkstes ielā 45, Rīgā, LV-1073
Tālr. 28310050, e-pasts: infovezis@lu.lv

Skrīninga diagnostikas laboratorijas vadītājs
asoc. profesors
gastroenterologs
Mārcis Leja

8. pielikums. Rezultāta vēstule neanalizējama testa gadījumā

DD.MM.2011

Lr. Cien./A.god.

Vārds Uzvārds
Adrese, Pilsēta, LV-1000

Skrīninga diagnostikas laboratorija saņēma Jūsu **testu** slēpto asiņu noteikšanai izkārnījumos. Diemžēl tika konstatēts, ka tests ir bojāts, un laboratoriski analizēt to nav iespējams. Lai izvērtētu Jūsu risku **saslimt ar resnās zarnas vēzi, lūdzam tuvāko 2 nedēļu laikā griezties pie Jūsu ģimenes ārsta un veikt testu** slēpto asiņu noteikšanai izkārnījumos valsts apmaksātās Vēža savlaicīgas atklāšanas programmas ietvaros.

Lai izvērtētu labāko veidu, kā Latvijā organizēt resnās zarnas vēža skrīningu, lūdzam aizpildīt klāt pievienoto **aptaujas anketu**. Aizpildīto anketu ielieciet apmaksātajā atpakaļ sūtīšanas aploksnē, kuru atradīsiet šajā sūtījumā, un tuvāko 5 dienu laikā iemetiet to Latvijas Pasta kastītē. Jūs variet aizpildīt anketu latviešu valodā vai arī tās tulkojumu krievu valodā.

Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes
Skrīninga diagnostikas laboratorija
Ilūkstes ielā 45, Rīgā, LV-1045
Tālr. 28310050, e-pasts: infovezis@lu.lv

Skrīninga diagnostikas laboratorijas vadītājs
asoc. profesors
gastroenterologs
Mārcis Leja

Ļ. cien./A.god.

Lai noteiktu optimālo organizētā kolorektālā vēža skrīninga metodi Latvijā, projekta „Agrīnas audzēju diagnostikas un novēršanas starpdisciplināra izpētes grupa” ietvaros, no šī gada 20. aprīļa līdz 20. augustam tiek veikts Eiropas Sociālā fonda finansēts pētījums „**Organizēta kolorektālā vēža skrīninga pilotpētījums Latvijā**”. Pētījumā mērķa grupā, ievērojot nejaušības principu, iekļauti 15 000 cilvēku, kuri atlasīti Veselības norēķinu centra Veselības aprūpes pakalpojumu apmaksas norēķinu sistēmā „Vadības informācijas sistēma” un nodoti pētījuma veikšanai atbilstoši normatīvajos aktos paredzētajai kārtībai.

Atšķirībā no šobrīd realizētā skrīninga, pētījuma mērķa grupa saņēma testsistēmas pa pastu, kā arī iedzīvotāji pa pastu tās nosūtīja testēšanai LU MF Skrīninga diagnostikas laboratorijai. Pozitīva testa gadījumā izmeklēšana (kolonoskopija) notiek pēc valstī notiekošā skrīninga principiem medicīnas iestādēs, kuras ir noslēgušas līgumus ar Veselības norēķinu centru (VNC) par diagnostikas un izmeklējumu veikšanu sakarā ar pozitīvu slēpto asiņu testa rezultātu kolorektālā vēža skrīninga diagnostikai. Pētījuma ietvaros iestādēm, kurās notiek kolonoskopija, noteiktas īpašas prasības.

Šī projekta ietvaros pie Jums reģistrētajiem pacientiem

-
-
-
-
-

Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes Skrīninga diagnostikas laboratorijā **tika konstatēts POZITĪVS slēpto asiņu piejaukuma tests izkārņījumos.**

Minētie pacienti nosūtāmi diagnostiskas kolonoskopijas veikšanai, ja vien šī izmeklējuma veikšanai nav kontrindikāciju, uz iestādi, kas ir noslēgusi līgumu ar VNC par diagnostikas un izmeklējumu veikšanu sakarā ar pozitīvu slēpto asiņu testa rezultātu kolorektālā vēža skrīninga diagnostikai.

Vēlams:

- Rīgā:** Gremošanas slimību centrs GASTRO, Linezera iela 6, tel. 67040348, 26535389;
Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca Gaiļezers, Hipokrāta iela 2, tel. 67042938;
- Balvos:** Andra Tjuniša ārsta prakse Balvi, Vidzemes iela 2a, mob. 29175606;
- Daugavpili:** Daugavpils reģionālā slimnīca, mob. 26013555;
- Liepājā:** Liepājas reģionālās slimnīcas konsultatīvā poliklīnika, tel. 63403265;
Piejūras slimnīca Jūrmalas iela, tel. 63425292;
- Valmierā:** Vidzemes slimnīca, Jumaras iela 195, tel. 64202601;
- Ventspilī:** Dr. Čēma endoskopiju privātprakse, Jūras ielā 1-12, tel. 63627070.

Pacienta iemaksa kolonoskopijai 3 vai 5 Ls. Jūsu ērtībai pievienojam daļēji aizpildītas formas 027/u nosūtījumiem, kuras variet izmantot, pievienojot nepieciešamo papildu informāciju. Svarīgi kodēt diagnozi ar **Z12.1**.

Situācijās, ja ir neskaidrības par kolonoskopijas kontrindikācijām, Jums ir iespēja konsultēties ar gastroenterologu - endoskopisti dr. Ilzi Kikusti mob. 22040540.

Lūdzam Jūs piedāvāt pacientiem apmeklēt **bezmaksas informatīvos seminārus** par kolonoskopiju un pareizu sagatavošanos šai procedūrai, kurus rīko Gremošanas slimību centrs GASTRO (katru otrdienu un ceturtdienu, plkst. 11.00 un 17.00, latviešu un krievu valodā, pieteikties pa tālruni 28658080 vai mājas lapā www.gastrocentrs.lv).

Papildu informāciju var iegūt, zvanot uz tālruni 67147469 vai mobilo tālruni 28310050 darba dienās no 9.00 līdz 17.00.

Latvijas Universitātes ESF projekta vadītājs
Gastroenterologs

LU asoc. prof. Mārcis Leja

Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes
Skrīninga diagnostikas laboratorija
Ilūkstes ielā 45, Rīgā, LV-1073
Tālr. 28310050, e-pasts: infovezis@lu.lv

10. pielikums. **Atgādinājuma vēstule kolonoskopijas veikšanai**

xx.xx.2011.

Ļ. cien./A. god.

Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes Skrīninga diagnostikas laboratorija saņēma Jūsu **testu slēpto asiņu noteikšanai izkārnījumos**. Analizējot testu, tika konstatēts, ka tas ir **POZITĪVS**. Lai izslēgtu resnās zarnas saslimšanu, **Jums ir nepieciešams veikt precizējošu resnās zarnas izmeklējumu (kolonoskopiju)**. Informācija par analīzes rezultātu tika izsūta arī Jūsu ģimenes ārstam.

Atkārtoti aicinu Jūs **tuvāko 10 dienu laikā, līdz ņemot šo vēstuli, griezties pie sava ģimenes ārsta**. Ģimenes ārsts izvērtēs nepieciešamību nosūtīt Jūs uz kolonoskopiju. Nosūtījumā noteikti jānorāda diagnozes kods Z12.1. Pacienta iemaksa izmeklējumam Ls 3-5. Izmeklējumu var veikt jebkurā iestādē, kura ir noslēgusi līgumu ar Veselības norēķinu centru par diagnostikas un izmeklējumu veikšanu sakarā ar pozitīvu slēpto asiņu testa rezultātu kolorektālā vēža skrīninga diagnostikai. **Par to ir informēts Jūsu ģimenes ārsts.**

Piesakoties izmeklējumam uz zemāk minētajām iestādēm, lūdzu, uzsveriet, ka tests slēpto asiņu noteikšanai izkārnījumos, ir veikts Skrīninga diagnostikas laboratorijā.

- Rīgā:** Greimošanas slimību centrs GASTRO, Linezera iela 6, tel. 67040348, 26535389;
P. Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Pilsoņu iela 13, tel. 67069358;
Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca Gaiļezers, Hipokrāta iela 2,
tel. 67042938;
- Balvos:** Andra Tjuniša ārsta prakse Balvi, Vidzemes iela 2a, mob. 29175606;
- Liepājā:** Piejūras slimnīca Jūrmalas iela, tel. 63425292;
- Valmierā:** Vidzemes slimnīca, Jumaras iela 195, tel. 64202601;
- Ventspilī:** Dr. Čēma endoskopiju privātprakse, Jūras ielā 1-12, tel. 63627070.

Ja Jums radušās neskaidrības, lūdzu zvaniet pa tālruni 67147469 vai mobilo tālruni 28310050 darba dienās no 9.00 līdz 17.00.

Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes
Skrīninga diagnostikas laboratorija
Ilūkstes ielā 45, Rīgā, LV-1073
Tālr. 28310050, e-pasts: infovezis@lu.lv

Skrīninga diagnostikas laboratorijas vadītājs
asoc. profesors
gastroenterologs
Mārcis Leja

11. pielikums. HaemoCare (gFOBT) lietošanas instrukcija

Lietošanas instrukcija

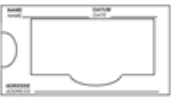


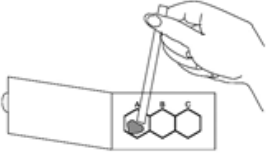
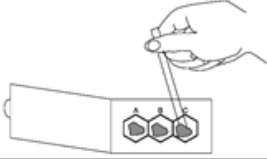

(hemoCare)

Šis tests paredzēts slēpta asiņu piejaukuma noteikšanai izkārnījumos (fēcēs).

Lai iegūtu precīzākus rezultātus, trīs dienas pirms paraugu ņemšanas un visā paraugu ņemšanas laikā ieteicams ievērot tālāk minētās diētas rekomendācijas:

- Pēc iespējas biežāk ēst pārtiku, kas bagāta ar šķiedrvielām (dārzeņi, salāti, veselu graudu maize, zemesrieksti vai valrieksti). Tas palīdzēs atklāt bojājumus, kas asiņo neregulāri.
- Neēst jēlu vai pusjēlu gaļu vai desas, mērrutkus vai produktus, kuru sastāvā ir mērrutki, jo šāda pārtika var dot viltus pozitīvu rezultātu, pat ja zama neasiņo.
- Nelietot aspirīnu, vitamīnu C vai vitamīnu preparātus ar askorbīnskābi (vitamīnu C), kuras dienas deva pārsniedz 1 g. Tas var dot viltus negatīvu rezultātu.

Testa veikšana

1	Uz testa plāksnītes aizmugures uzrakstiet savu vārdu, uzvārdu un parauga ņemšanas datumu.	
2	Ielieciet tualetes podā avīzi vai citu blīvu papīru, un uz tā veiciet vēdera izeju.	
3	Atveriet no priekšpuses pirmo testa plāksnīti (uzraksts "Patient atvērt šeit"). Ar klāt pievienoto kartona aplikatoru paņemiet zirņa lieluma izkārnījumu paraugu un izsmērējiet plānā kārtā pa plāksnītes laukumu "A".	
4	No dažādām izkārnījumu vietām savāciet zirņa lieluma paraugus, katru reizi lietojot jaunu kartona aplikatoru. Paraugus izsmērējiet attiecīgi pa laukumiem "B" un "C". Aizveriet testa plāksnīti. Testu ielieciet aploksnē un līdz nosūtīšanai uzglabājiet temperatūrā no +4 līdz +28 °C, sargājot no gaismas.	
5	Tualetes podā ielikto papīru ielieciet maisiņā un to izmetiet atkritumu konteinerā. Nomazgājiet rokas.	
6	Arī nākamajās divās vēdera izejas reizēs veiciet šādu procedūru, izmantojot pārējās divas testa plāksnītes. Katru reizi lietojiet jaunus kartona aplikatorus.	
7	Kad visas trīs kartona plāksnītes ir aizpildītas, testus ievietojiet atpakaļsūtīšanas aploksnē, kura pievienota sūtījumam. Aploksni aizlīmējiet un iemetiet Latvijas Pasta vēstuļu kastītē. Aploksni nosūtiet pēc iespējas ātrāk (vēlams 3 dienu laikā). Ja nav iespējams aploksni nosūtīt nekavējoties, līdz nosūtīšanas brīdim testu glabājiet ledusskapī, tumšā vietā.	

Piezīme. Testu neveiciet šādos gadījumos: menstruāciju laikā, ja ir asiņošana no resnās zarnas (piemēram, ir hemoroīdi), ja izkārnījumi ir sajaukušies ar urīnu vai arī ja Jums ir caureja.

12. pielikums. FOB Gold lietošanas instrukcija

Lietošanas instrukcija






(FOB Gold Tube NG)

Šis tests paredzēts slēpta asiņu piejaukuma noteikšanai izkārnījumos (fēcēs).

Uzmanību!

Nelietojiet stobriņu, ja tā vāciņš nav bijis noslēgts. **Nenoņemiet balto vāciņu!**

Testa veikšana

①	Uz aploksnē pievienotās lapiņas uzrakstiet savu vārdu, uzvārdu un testa veikšanas datumu.	
②	Ielieciet tualetes podā avīzi vai citu blīvu papīru, un uz tā veiciet vēdera izeju.	
③	Atskrūvējiet testa stobriņa zaļo vāciņu, kuram piestiprināts stienītis.	
④	Paskrāpējiet ar stienīti četrās dažādās izkārnījumu vietās tā, lai stienīša rievās būtu noklātas ar izkārnījumiem.	
⑤	Ieskrūvējiet zaļo vāciņu ar stienīti atpakaļ stobriņā. Neveriet stobriņu vaļā atkārtoti.	
⑥	Tualetes podā ielikto papīru ielieciet maisiņā un to izmetiet atkritumu konteinerā. Nomazgājiet rokas.	
⑦	Stobriņu un lapiņu ar testa aizpildīšanas datumu ievietojiet atpakaļsūtīšanas aploksnē, kura pievienota sūtījumam. Aploksni aizlīmējiet un iemetiet Latvijas Pasta vēstuļu kastītē. Aploksni nosūtiet pēc iespējas ātrāk (vēlams 3 dienu laikā). Ja nav iespējams aploksni nosūtīt nekavējoties, stobriņu līdz nosūtīšanas brīdim glabājiet ledusskapī, tumšā vietā.	

Brīdinājumi

1. Stobriņu glabājiet bērniem nepieejamā vietā.
2. Stobriņā esošais šķidrums nav paredzēts iekšķīgai lietošanai un nedrīkst nonākt kontaktā ar acīm vai gļotādām. Ja tas gadījumā ir noticis, sazinieties ar ārstu.
3. Izkārnījumus savāciet tūlīt pēc vēdera izejas.
4. Neievietojiet stobriņu anālajā (tūpļa) atverē.
5. Testu neveiciet šādos gadījumos: menstruāciju laikā, ja ir asiņošana no resnās zarnas (piemēram, ir hemoroīdi), ja izkārnījumi ir sajaukušies ar urīnu.
6. Testa stobriņu lietojiet tikai vienu reizi.

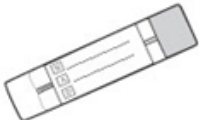

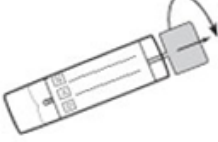

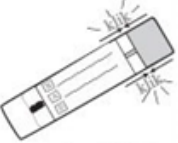

13. pielikums. OC-Sensor lietošanas instrukcija

Lietošanas instrukcija

(iFOBT Eiken)

Šis tests paredzēts slēpta asiņu piejaukuma noteikšanai izkārnījumos (fēcēs) ar analizatora palīdzību.

Testa veikšana

1	Uz testa pudelītes norādiet šādu informāciju: N – savu vārdu, uzvārdu; D – parauga savākšanas datumu.	
2	Ielieciet tualetes podā avīzi vai citu blīvu papīru, un uz tā veiciet vēdera izeju.	
3	Noņemiet testa pudelītes zaļo vāciņu, to pagriežot un paceļot.	
4	Pie zaļā vāciņa ir piestiprināts irbulītis ar rievotu galu. Ar šo irbulīti novelciet pa plašu izkārnījumu laukumu vai ieduriet to 5 vai 6 dažādās izkārnījumu vietās tā, lai rievotā daļa būtu noklāta ar izkārnījumiem.	
5	Ievietojiet testa irbulīti atpakaļ pudelītē un uzspiediet zaļo vāciņu, līdz atskan klikšķis. Vairākas reizes enerģiski sakratiet testa pudelīti.	
6	Tualetes podā ielikto papīru ielieciet maisiņā un to izmetiet atkritumu konteinerā. Nomazgājiet rokas.	
7	Testu ievietojiet atpakalsūtīšanas aploksnē, kura pievienota sūtījumam. Aploksni aizlīmējiet un iemetiet Latvijas Pasta vēstuļu kastītē. Aploksni nosūtiet pēc iespējas ātrāk (vēlams 3 dienu laikā). Ja nav iespējams aploksni nosūtīt nekavējoties, testa pudelīti līdz nosūtīšanas brīdim glabājiet ledusskapī, tumšā vietā.	

Brīdinājumi

1. Testa pudelīti glabājiet bērniem nepieejamā vietā.
2. Izkārnījumus savāciet tūlīt pēc vēdera izejas.
3. Nebojājiet testa pudelītes alumīnija aizslēgu.
4. Testu neveiciet šādos gadījumos: menstruāciju laikā, ja ir asiņošana no resnās zarnas (piemēram, ir hemoroīdi), ja izkārnījumi ir sajaukušies ar urīnu.
5. Testa pudelīti lietojiet tikai vienu reizi.

14. pielikums. Kolonoskopijas protokols

KOLONOSKOPIJAS PROTOKOLS Datums _____/_____/2011

Iestāde _____

Pacienta vārds _____ uzvārds _____

Adrese _____

Personas kods _____

Ārsts nosūtītājs _____

Nosūtīšanas diagnoze Z12.0, _____

Kolonoskopija pirmreizēja atkārtota

Zarnas sagatvošana: Fortans 2 Fortan 3 Fortans 4 Cololyt 2 Cololyt 3 Cololyt 4

Lax Bisacodyl Klizmas cits līdzeklis _____

Medikācija nav izmantota intravenoza medikācija kombinēta medikācija

Propofol (_____) _____ mg Fentanil (_____) _____ mg

Midazolam / Diazepam (_____) _____ mg Buscopan _____ mg

Citi _____

Anestziologs _____

Zarnas tīrība ļoti laba apmierinoša neapmierinoša

Satura atsūkšana nepieciešama nav nepieciešama

Apskate līdz ileum caecum cits līmenis _____, jo

zarnas proksimālais segments izoperēts lumena stenoze cilpaina zarna starpzanu saugumi

Citi iemesli _____

Atrade

bez redzamas patoloģijas

ārējie / iekšējie hemoroidālie mezgli

tumors polipveida / infiltratīvs / jaukta tipa

endoskopiski aizdomas par iekaisīgu zarnu slimību

divertikuli

polipi (skaits) _____

pēcoperācijas anastomoze

dolihosigma

cita patoloģija _____

Endoskopijas laiks līdz caecum _____ min Apskates laiks endoskopu izvelkot _____

Biopsija jā nē Polipetomija jā nē Citas papildus manipulācijas jā nē

Endoskopiskā diagnoze: _____

Piezīmes _____

Ārsts: _____ Māsa / asistents: _____

Veidojums Nr.*	Traucēja Nr., nosūtīt uz histoloģiju	Lokalizācija (segments)	cm no anus (iztaisnots endoskops)	cm no anus (neiztaisnots endoskops)	Veidojuma izmērs/ diametrs (mm)	Manipulācija audu paraugs** (B/PA/PE/N)	Veidojuma apraksts*** (FL, PK, K, STR)	Veidojums noņemts (jā/nē/iespējams)	Materiāla kvalitāte apmierinoša/ neapmierinoša	Gabalu skaits	Diagnoze
1.											
2.											
3.											
4.											
5.											
6.											
7.											
8.											
9.											
10.											

* veidojuma nr. un traucēja nr., nosūtīt uz histoloģiju, parasti ir viens un tas pats

** Audu paraugs - B – biopsija; PA – polipektomija ar aukstu cilpu; PE – polipektomija ar elektrocilpu; N- nav audu paraugs iegūts

*** Veidojuma apraksts – FL – nepacelts (flat); PK – uz platas kājas, "sēdošs" (sessile); K- uz kājiņas (pedunculated); STR – stenozojošs (stricturing)



1-rectum, 2-sigma, 3- colon descendens, 4-colon transversum, 5- colon ascendens

Histoloģijas Nr.**Kolorektālā vēža skrīninga morfoloģiskās izmeklēšanas
protokols**

Kolorektālā vēža skrīninga pilotprojekta pacienta kods _____

Pacients.....

Lokalizācija	Materiāla kvalitāte apmierinoša/ neapmierinoša	Gabalu skaits	Diagnoze	Vīnes klasifikācija	Citas izmaiņas zarnās

Kolorektālā vēža skrīningam adaptētā Vīnes klasifikācija:

1. nav neoplāzijas
2. glotāda ar zemas pakāpes neoplāziju (a denoma ar vieglas pakāpes displāziju)
3. glotāda ar augstas pakāpes neoplāziju
 - a denoma ar smagas pakāpes displāziju
 - carcinoma in situ
 - aizdomīgs uz invazīvu karcinomu
 - intramukozāla carcinoma
4. carcinoma
- 4.a. carcinoma submukozā
- 4.b. carcinoma zem dziļāk kā submukozā

Citas izmaiņas zarnās:

1. neizmainīta resnā zama
2. hiperplastisks polips, jaukts a denomatozs – hiperplastisks polips (*serrated* a denoma)
3. karcinoīds un citi neiroendokrīni audzēji
4. mezenhimāli audzēji – lipoma, GIST, neurofibroma u.c.
5. pseidopolipi nespecifisku iekaisīgu zamu slimību ga dījumā
6. limfoīdi polipi
7. *colitis cystica profunda* un solidāras rektālas čūlas sindroms
8. nespecifiskas iekaisīgas zamu slimības morfoloģiskā aina
9. citas etioloģijas kolīts

Manipulāciju kods:**Datums:****Ārsts patologs**.....