

17. november 2020  
Virtualni kongres

10

IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA  
**ZORA** Z MEDNARODNO  
UDELEŽBO



Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja  
predrakavih sprememb  
materničnega vratu

ZBORNIK 2020



Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja  
predrakavih sprememb  
materničnega vratu

# 10. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Virtualni kongres, 17. november 2020

## ZBORNİK PRISPEVKOV

Onkološki inštitut Ljubljana

Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije



ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA



REPUBLIKA SLOVENIJA  
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

# 10. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Virtualni kongres, 17. november 2020

## Organizatorja izobraževalnega dne

Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje RS

## ZBORNİK PREDAVANJ

### Urednica

Urška Ivanuš

### Recenzentka

Maja Primic Žakelj

### Znanstveni odbor

Urška Ivanuš, Mojca Florjančič, Veronika Kloboves Prevodnik, Ana Pogačnik, Margareta Strojan Fležar, Špela Smrkolj, Urška Gašper Oblak, Maja Primic Žakelj, Mario Poljak, Leon Meglič, Igor Josipović

### Organizacijski odbor

Mojca Florjančič, Mojca Požanel, Tine Jerman, Blaž Podobnik, Tina Kos, Tomaž Tušek, Urška Ivanuš, Tanja Mate, Mojca Gobec, Irma Sterle Glaner

### Tehnično urejanje

Blaž Podobnik, Tine Jerman, Mojca Požanel, Tina Kos

### Založnik

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

01/58 79 606

[zora@onko-i.si](mailto:zora@onko-i.si)

<http://zora.onko-i.si>

Leto izida: 2020

Elektronski zbornik predavanj je dosegljiv na: <https://zora.onko-i.si/za-stroko/izobrazevanja>

Katalogni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID=37195779

ISBN 978-961-7029-25-3

## Kazalo

<b>Predgovor</b> .....	5
<i>Urška Ivanuš</i>	
<b>Poročilo o rezultatih in upravljanju programa ZORA v letu 2019 in v pandemiji COVID-19</b> .....	8
<i>Urška Ivanuš, Tine Jerman, Mojca Florjančič, Blaž Podobnik</i>	
<b>Delovanje onkološke dejavnosti v času pandemije COVID-19</b> .....	22
<i>Irena Oblak</i>	
<b>Prilagoditve programa ZORA v času pandemije COVID-19 na sekundarni in terciarni ravni zdravstvenega varstva prilagojene tveganju žensk za patološke spremembe materničnega vratu ...</b>	26
<i>Leon Meglič</i>	
<b>Presejanje v času pandemije COVID-19 na primarni ravni zdravstvenega varstva</b> .....	30
<i>Urška Gašper Oblak</i>	
<b>Delovanje citopatoloških in histopatoloških laboratorijev v času pandemije COVID-19 s prikazom primera</b> .....	40
<i>Margareta Strojan Fležar</i>	
<b>Projekcija vpliva pandemije COVID-19 na pregledanost žensk v programu ZORA in breme predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu</b> .....	51
<i>Tine Jerman, Urška Ivanuš</i>	
<b>Povzetek: WHO launch of global strategy towards the elimination of cervical cancer during the COVID-19 pandemic: pros and cons</b> .....	57
<i>Vitaly Smelov</i>	
<b>Povzetek spletne strani WHO: Turning the tide: Slovenia's success story of fighting cervical cancer</b> .....	58
<b>Predstavitev prenovljenega informacijskega sistema programa ZORA – Zorica</b> .....	60
<i>Mojca Florjančič, Urška Ivanuš, Blaž Podobnik, Tomaž Tušek, Tine Jerman</i>	
<b>Predstavitev koncepta reorganizacije izvajanja kolposkopskih preiskav v Sloveniji</b> .....	67
<i>Špela Smrkolj, Urška Ivanuš, Maja Pakiž, Sebastjan Merlo</i>	
<b>Analiza spremljanja žensk po posegu na materničnem vratu: upoštevanje strokovnih priporočil in izidi</b> .....	71
<i>Tina Rajterič Brečko, Nina Jančar</i>	
<b>Povzetek: HPV vaccination during and after COVID-19 pandemic</b> .....	81
<i>Eduardo L. Franco</i>	
<b>Presejanje za raka materničnega vratu v času pandemije COVID-19 in po njej</b> .....	82
<i>Mario Poljak</i>	
<b>Cepljenje proti HPV v Sloveniji: rezultati v šolskem letu 2019/2020 in izzivi v pandemiji COVID-19</b>	85
<i>Nadja Šinkovec Zorko, Veronika Učakar, Marta Grgič Vitek</i>	



<b>Ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje pri bolnicah po cepljenju proti HPV (prikaz primera) .....</b>	<b>92</b>
<i>Mateja Sladič, Pepita Taneska, Branko Cvjetičanin, Špela Smrkolj</i>	
<b>Minutka za ZDAJ.net .....</b>	<b>95</b>
<i>Barbara Mihevc Ponikvar, Sara Kotar</i>	
<b>Povezava med rakom materničnega vratu in kajenjem .....</b>	<b>98</b>
<i>Tina Kos, Urška Ivanuš</i>	
<b>Rabdomiosarkom materničnega vratu (prikaz primera) .....</b>	<b>101</b>
<i>Lena Žigon, Tina Kunič</i>	
Priloge:	
<b>1. Program 10. izobraževalnega dne programa ZORA .....</b>	<b>104</b>
<b>2. Seznam slovenskih avtorjev .....</b>	<b>106</b>

## Predgovor

Spoštovane udeleženke in cenjeni udeleženci 10. izobraževalnega dne programa ZORA,

Veseli smo, da nam je v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje uspelo organizirati še en tradicionalni izobraževalni dan programa ZORA, ki je bil letos nekoliko poseben, in sicer iz treh razlogov.

Prvič, praznovali smo prvo okroglo obletnico dogodka. Izvedli smo 10. Zorin dan, ki se ga je udeležilo več kot 600 udeležencev. Ob tej jubilejni obletnici se je minister za zdravje Tomaž Gantar v pozdravnem nagovoru zahvalil neumorni ekipi na OI in vsem izvajalcem programa ZORA, ki s svojim strokovnim znanjem in vsakodnevним osebnim angažmajem omogočajo dobre rezultate programa ZORA, na katere smo tudi kot država Slovenija izjemno ponosni.

Drugič, letošnji Zorin dan je potekal prav na dan lansiranja globalne strategije SZO za eliminacijo raka materničnega vratu. Ob tem zgodovinskem dogodku je udeležence pozdravila dr. Aiga Rurane, vodja urada SZO Slovenija, dr. Vitaly Smelov iz SZO pa je udeležencem predstavil globalno strategijo in pred Slovenijo postavil zanimiv, oprijemljiv in verjetno precej realen izziv – ali bo zaradi dobrih rezultatov programa ZORA morda prav Slovenija tista, ki bo med prvimi evropskimi državami uspela eliminirati raka materničnega vratu? Sodelavci programa ZORA z OI in Zveze ter regijskih društev za boj proti raku smo v sodelovanju s SZO Slovenija, NIJZ, Ministrstvom za Zdravje in Državnim programom obvladovanja raka izdali skupno sporočilo za medije. Pridružili smo se globalni akciji Razsvetlimo svet, s katero so številne države po svetu obeležile ta zgodovinski dogodek z osvetlitvijo lokalnih znamenitosti v turkizni barvi. V turkizni barvi so se ta večer svetili Blejski grad, Mesarski most v Ljubljani, Karantena in Vetrinjski dvor v Mariboru ter Hram kulture Arnolda Tovornika v Selnici ob Dravi.

In tretjič, letošnji Zorin dan je potekal med pandemijo COVID-19, zato je namesto na Brdu pri Kranju potekal virtualno. K sodelovanju smo povabili vodjo strokovne skupine za COVID-19, prof. dr. Bojano Beović, ki se je udeležencem v kratkem pozdravnem nagovoru zahvalila za vsakodnevni trud, ki ga v času pandemije vlagajo v svoje pomembno delo, in prof. dr. Alojza Ihana, s katerim sva v vodenem intervjuju odgovorila na aktualna vprašanja s področja obvladovanja pandemije in naslovila nekatere dezinformacije, ki lahko ogrozijo učinkovito spopadanje s pandemijo. Ena od prednosti virtualnega izobraževanja je bila, da smo lahko gostili tudi prof. dr. Eduarda Franca, mednarodno priznanega kanadskega strokovnjaka, ki je udeležencem predstavil globalne izzive pri obvladovanju raka materničnega vratu v času pandemije, s poudarkom na cepljenju proti HPV. Kljub temu, da je letošnji Zorin dan potekal virtualno, je anketa o zadovoljstvu udeležencev pokazala podobno visoko zadovoljstvo kot pretekla leta, več kot 99 % udeležencev bi se dogodka ponovno želelo udeležiti naslednje leto. Okrog 42 % bi jih tudi v prihodnje rajši videlo, da Zorin dan poteka virtualno, medtem, ko bi se ostalih 58 % Zorinega dne raje udeležilo v živo, kot do sedaj.

Tudi letošnje srečanje je finančno omogočil OI, nosilec državnega programa ZORA, s sredstvi, ki jih programu posebej namenja ZZS. Izjemno sem vesela, da sta nas zato na 10. Zorinem dnevu pozdravila tudi Andreja Uštar, vršilka dolžnosti generalne direktorice OI, in Marjan Sušelj, direktor ZZS, ki se je v času vodenja zavoda prav vsako leto odzval na naše povabilo in s tem tako vodstvu programa kot udeležencem dal jasno sporočilo, da je velik podpornik in zagovornik dobro organizirane, transparentno vodene in učinkovite preventivne dejavnosti, ki poteka pod okriljem programa ZORA.

Zahvaljujem se vsem, ki ste se odzvali vabilu k predavanju ali udeležbi in upam, da ste bili po zaključku letošnjega virtualnega izobraževalnega maratona zadovoljni ter, da ste pridobili nova znanja in spoznanja, ki vam

bodo koristila pri vašem vsakodnevnem delu. Zavedamo se, da le z nenehnim izpopolnjevanjem s sodobnim znanjem in zavzetostjo vseh sodelavcev program ZORA lahko dosega dobre rezultate.

In naj se na koncu iskreno zahvalim najožji ekipi, s katero na sedežu programa ZORA z roko v roki, nasmehom na obrazu in zaupanjem, da nam bo uspelo, hodimo skozi svetlejša in temnejša obdobja, tako svojega življenja kot življenja programa ZORA. V času epidemije COVID-19 in po njej se vsak zase in skupaj kot družba soočamo z negotovostjo na skoraj vseh področjih svojega življenja. Zato je toliko bolj pomembno, da ne dopustimo, da se negotovost prikrade na področja, ki jih znamo in zmoremo obvladovati. Sem sodi zagotovo tudi preventiva raka. Vesela in ponosna sem, da program ZORA s krajšo prekinitvijo, deluje tudi v času pandemije in zahvaljujem se vsem, ki ste v letu 2020 delali skupaj z nami in za naš skupni cilj. Bilo je leto polno izzivov, a tudi leto poguma in veselja ob majhnih in velikih zmagah, ko smo vsak zase in skupaj premagovali izzive, enega za drugim. Veselim se naše skupne poti v naslednjem letu in verjamem, da nam bo skupaj uspelo napisati novo poglavje v zgodbi o raku materničnega vratu v Sloveniji – zgodbo o eliminaciji.

dr. Urška Ivanuš

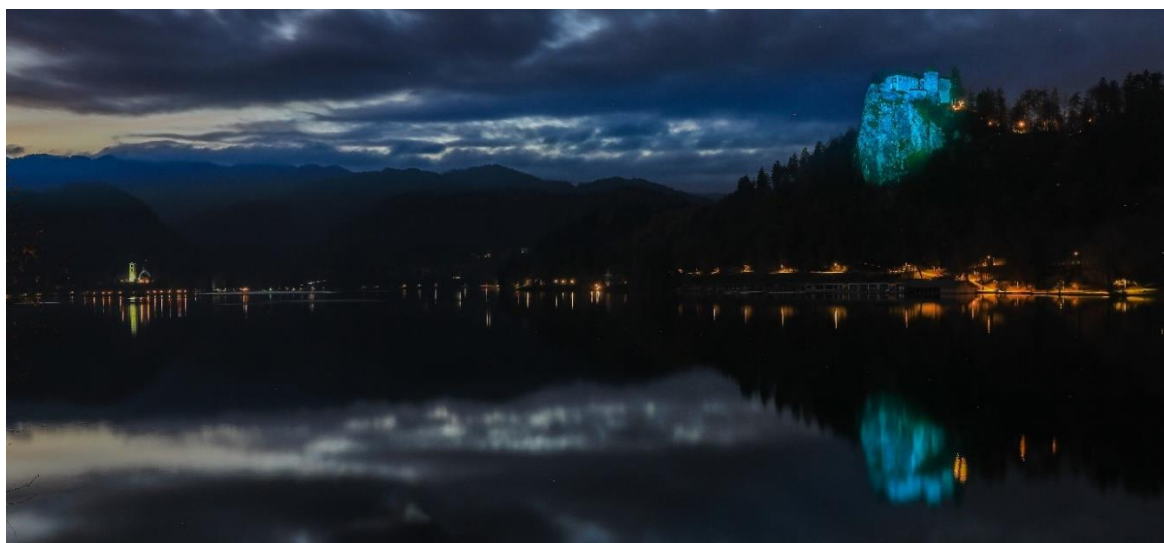
Vodja Državnega programa ZORA



**Slika 1.** Uvodni govorniki na jubilejnim, 10. izobraževalnem dnevu programa ZORA: minister za zdravje Tomaž Gantar, generalna direktorica OIL Andreja Uštar, generalni direktor ZZS Marjan Sušelj, vodja urada SZO v Sloveniji dr. Aiga Rurane, vodja strokovne skupine za COVID prof. dr. Bojana Beović.



*Slika 2. Ekipa s sedeža programa ZORA, ki je poskrbela za organizacijo in nemoten potek dogodka.*



*Slika 3. V turkizni barvi osvetljen Blejski grad na dan lansiranja globalne strategije SZO za eliminacijo raka materničnega vratu, 17. 11. 2020. Avtor fotografije: Miro Zalokar.*

# Poročilo o rezultatih programa ZORA v letu 2019 in v času pandemije COVID-19

Urška Ivanuš, Tine Jerman, Mojca Florjančič, Blaž Podobnik

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

## Povzetek

Program ZORA je bil na ravni cele države vzpostavljen leta 2003 in je najstarejši populacijski organizirani presejalni program za raka v Sloveniji. Program deluje v skladu s priporočili Evropske zveze iz leta 2003 in Evropskih smernic za zagotavljanje in nadziranje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (RMV) iz let 2008 in 2015. Sedež programa in registra ZORA je na Onkološkem inštitutu Ljubljana, na Oddelku za presejanje raka. Prispevek prikazuje rezultate programa ZORA in opravljeno delo na sedežu programa v letu 2019 v primerjavi s preteklimi leti ter delovanje programa ZORA v prvih sedmih mesecih pandemije COVID-19.

**Ključne besede:** presejanje za raka materničnega vratu, Državni program ZORA, upravljanje programa, izvajanje programa, rezultati programa, kakovost dela, breme raka materničnega vratu, COVID-19, pandemija

## 1. Breme predrakavih sprememb visoke stopnje in raka materničnega vratu v Sloveniji

Po uvedbi programa ZORA leta 2003, se je incidenca RMV prepolovila (Tabela 1). V zadnjih letih v Sloveniji z RMV letno zboli okoli 100–110 žensk in umre okoli 40–50 žensk. Čeprav je bilo v preteklosti breme RMV v Sloveniji med največjimi v Evropi, se Slovenija v zadnjih letih zaradi učinkovitega programa ZORA s starostno standardizirano incidenčno stopnjo (svetovni standard) okoli 7/100.000 žensk in umrljivostno stopnjo okoli 2/100.000 žensk že uvršča med države z najmanjšim bremenom tega raka. V letih 2017–2019 je bilo v Sloveniji zabeleženo najmanjše letno število novih primerov RMV. V letu 2019 je Register raka zabeležil 106 novih primerov RMV, groba incidenčna stopnja je bila 10,2 RMV/100.000 prebivalc in starostno standardizirana 6,7/100.000.

Pomembno je, da se ob manjšanju incidence RMV ne zmanjšuje odkrivanje predrakavih sprememb visoke stopnje, saj bi to lahko nakazovalo manjšanje učinkovitosti programa za odkrivanje patoloških sprememb materničnega vratu, zaradi česar bi bila lahko navidezno in zgolj prehodno manjša tudi incidenca RMV. Zato je razveseljivo, da se od leta 2013 incidenca CIN3, z manjšimi letnimi nihanjem, ohranja nad 1.000, kar kaže na dobro občutljivost presejalnega programa za odkrivanje patoloških sprememb visoke

stopnje (Tabela 1). K temu zagotovo doprinese tudi triažni test HPV, ki smo ga uvedli leta 2010 zato, da bi povečali pravočasno odkrivanje patoloških sprememb visoke stopnje pri ženskah s presejalnim izvidom brisa materničnega vratu (BMV) nizke stopnje.

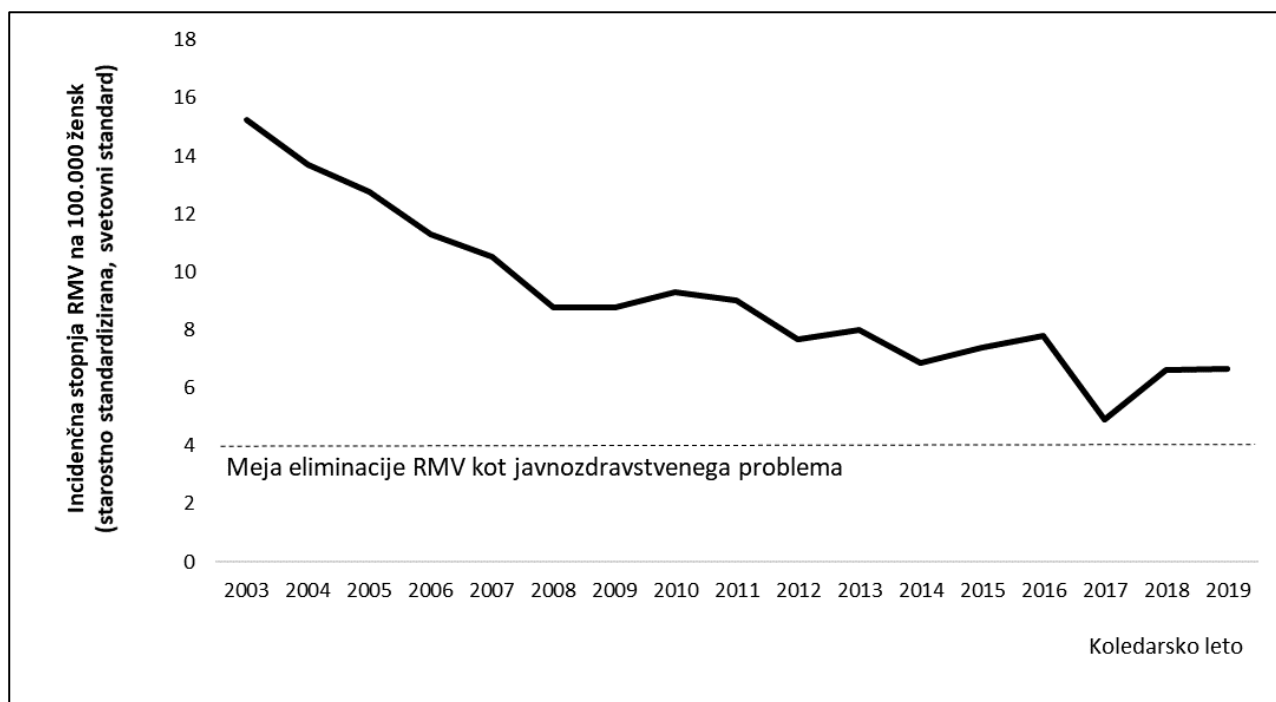
Trend zmanjševanja incidence RMV v zadnjih letih nedvomno kaže, da je Slovenija, podobno kot nekatere druge države z dobro organiziranim presejalnim in cepilnim programom, na poti, ki jo je 17. novembra 2020 lansirala Svetovna zdravstvena organizacija – na poti k eliminaciji raka materničnega vratu (Slika 1).

## 2. Delo opravljeno v letu 2019 na sedežu programa ZORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Koordinacijska enota programa ZORA ima številne naloge; v njej sledimo rezultatom presejanja, diagnostike in zdravljenja žensk s patološkimi spremembami materničnega vratu, pošiljamo vabila na presejalne preglede ženskam, ki v registru ZORA 4 leta nimajo registriranega izvida BMV in opravljamo številne druge naloge s področja vodenja, koordinacije, zagotavljanja in nadziranja kakovosti dela izvajalcev programa, logistike in promocije programa. Vodimo tudi klicni center za ženske. V redno delo osebja registra ZORA spada tudi registracija podatkov, zagotavljanje in nadzor kakovosti podatkov, podpora

**Tabela 1:** Incidenca RMV in ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje/CIN3 (PIL-VS/CIN3) v Sloveniji po uvedbi DP ZORA (2003–2019). Prikazano je število novih primerov (incidenca), število novih primerov na 100.000 slovenskih žensk (groba incidenčna stopnja) ter starostno standardizirana incidenčna stopnja (evropski in svetovni standard). Tabela je dostopna na spletni strani DP ZORA (<https://zora.onko-i.si/>), vir podatkov je Register raka RS.

Leto	Rak materničnega vratu				PIL-VS/CIN3	
	število novih primerov (incidenca)	število novih primerov/100.000 (groba incidenčna stopnja)	starostno standardizirana incidenčna stopnja (evropski standard)	starostno standardizirana incidenčna stopnja (svetovni standard)	število novih primerov (incidenca)	število novih primerov/100.000 (groba incidenčna stopnja)
2003	211	20,7	18,8	15,3	881	86,4
2004	198	19,4	17,2	13,7	1096	107,4
2005	182	17,8	15,6	12,7	1112	108,9
2006	162	15,8	14,0	11,3	1178	115,2
2007	154	15,0	13,3	10,5	1114	108,7
2008	130	12,7	10,9	8,8	1011	98,5
2009	131	12,7	11,0	8,8	944	91,6
2010	141	13,6	11,8	9,3	962	93,0
2011	142	13,7	11,4	9,0	888	85,6
2012	118	11,4	9,6	7,7	919	88,5
2013	124	11,9	10,0	8,0	1049	100,9
2014	115	11,1	8,8	6,9	1107	106,4
2015	119	11,4	9,4	7,4	1151	110,6
2016	123	11,8	9,8	7,8	1094	105,2
2017	86	8,3	6,4	4,9	1123	108,0
2018	107	10,3	8,4	6,6	1052	101,2
2019	105	10,1	8,3	6,6	1056	101,2



**Slika 1.** Starostno standardizirana incidenčna stopnja RMV (svetovni standard) v letih 2003–2019. V zadnjih letih se Slovenija približuje meji za eliminacijo RMV kot javnozdravstvenega problema, ki jo je SZO postavila pri 4,0/100.000.



izvajalcem DP ZORA v obliki tiskanja in distribucije informativnih in drugih gradiv, ki jih izvajalci potrebujejo za nemoteno delo. Vsi stroški tiskanja in distribucije gradiv so del programa, zato jih poravnava Onkološki inštitut Ljubljana, ki za to prejema tudi namenska sredstva. Od leta 2015 so nam v pomoč strokovne in delovne skupine za področja laboratorijske diagnostike (citopatologije, histopatologije in molekularne diagnostike), ginekologije, informatike in epidemiologije. O novostih smo preko spletne strani programa ZORA redno obveščali različne slovenske javnosti.

### 2.1 Strokovna izobraževanja in smernice za izvajalce programa ZORA ter predstavite organizacije in rezultatov programa ZORA slovenski in tuji strokovni javnosti

- **Citopatološka delavnica: Problemi pri ocenjevanju BMV – izkušnje po 10 letih revizije BMV bolnic, ki so zbolele z RMV**, Medicinska fakulteta UL, Ljubljana (25. marec 2019) je potekala na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani v okviru programa ZORA in v sodelovanju s Strokovno skupino za citopatologijo DP ZORA. Delavnice so se udeležili skoraj vsi slovenski presejalci in citopatologi (skupaj 47), ki so prejeli tudi potrdila o udeležbi in kreditne točke Zdravniške zbornice.
- **Delavnica Koncept prenove informacijskega sistema DP ZORA – reševanje strokovnih dilem na področju ginekologije**, Onkološki inštitut Ljubljana (17. junij 2019). Namen delavnice je bil zaposlenim v ginekoloških ambulantah in tistim, ki skrbijo za informacijsko podporo ginekoloških ambulant, predstaviti nove informacijske rešitve programa ZORA in obenem preveriti nekatere še odprte zadeve (53 udeležencev). Predstavili smo koncept in informacijsko rešitev z demonstracijo ter rešitve za povezovanje ginekoloških informacijskih sistemov.
- **Delavnica Diagnostika predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu v vzorcih tekočinske citologije**, Medicinska fakulteta UL, Ljubljana (17. september 2019). Na delavnici je bila predstavljena pilotna raziskava za umestitev tekočinske citologije v državni presejalni program ZORA, nato pa so se udeleženci spoznali z diagnostičnimi merili za oceno patoloških sprememb materničnega vratu v vzorcih tekočinske citologije. Delavnice se je udeležilo 50 citopatologov in presejalcev iz vseh devetih slovenskih laboratorijev.

- **9. izobraževalni dan programa ZORA** (12. november 2019) je potekal na Brdu pri Kranju. Multidisciplinarni kongres z mednarodno udeležbo je namenjen vsem sodelavcem DP ZORA, ginekologom, medicinskim sestram, citopatologom, patologom, presejalcem, epidemiologom in drugim. Kongresa se je udeležilo 380 udeležencev, novosti pa so predstavili tuji in domači predavatelji. Na spletni strani programa ZORA je dostopen [Zbornik predavanj](#).
- **Obnovitveni kolposkopski tečaj** (13. november 2019) je potekal na Brdu pri Kranju v soorganizaciji Združenja za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo (ZGO-SZD), DP ZORA in ostalih deležnikov. Kolposkopskega tečaja se je udeležilo 65 ginekologov, ki so na koncu opravili preizkus znanja in prejeli potrdilo o udeležbi in kreditne točke Zdravniške zbornice. Na spletni strani programa ZORA je dostopen [Zbornik predavanj](#).
- **4. regionalni sestanek o preventivi raka materničnega vratu z mednarodno udeležbo** (13. november 2019) je potekal na Brdu pri Kranju v soorganizaciji ZGO-SZD, DP ZORA in Združenja ginekologov in porodničarjev Slovenije (ZGPS). Srečanja se je udeležilo 73 udeležencev iz tujine in Slovenije. Na spletni strani programa ZORA je dostopen [Zbornik predavanj](#).
- **Drugo: Delavnica za usposabljanje študentov medicine za promocijo zdravja programa ZORA na prireditvah namenjenih splošni javnosti**, Onkološki inštitut Ljubljana (2. november 2019), Šola za presejalce 2019-2020, Onkološki inštitut Ljubljana.

Udeleženci strokovnih izobraževanj so prejeli potrdilo o udeležbi in kreditne točke Zdravniške zbornice oz. Zbornice zdravstvene in babiške nege.

V sodelovanju z ZGO-SZD, Združenjem za radioterapijo in onkologijo-SZD, sekcijo za internistično onkologijo-SZD in OIL smo izdali [Priporočila za celostno obravnavo žensk z rakom materničnega vratu v Sloveniji](#).

S predavanji in prispevki (skupaj več kot 40 objav in predavanj) smo sodelovali na strokovnih srečanjih, tako slovenskih kot mednarodnih. Namen predavanj in objav je predstavitev rezultatov programa ZORA in slovenske raziskave o testu HPV doma pri neodzivnicah DP ZORA, ozaveščanja izvajalcev DP ZORA o pomenu kakovosti na vseh ravneh delovanja programa (citologija, patologija, kolposkopija...), ozaveščanja o

pomenu in vlogi HPV v naravnem poteku razvoja RMV in presejanju (triazni test HPV) in podobno.

## 2.2 Podpora izvajalcem programa ZORA in nadzor kakovosti njihovega dela

Redno smo skrbeli za tiskanje in distribucijo strokovnih gradiv, obrazcev in pisemskih ovojnica, ki jih pri svojem delu za program ZORA uporabljajo izvajalci. Izvajalce obveščamo o spremembah v naslovu bivališč žensk, katerih vabila se zavrnila vrnejo na sedež programa ZORA, izvajalci pa se pogosto obrnejo na nas zaradi pomanjkljivih informacij o predhodnih izvidih žensk, ki jih obravnavajo. V letu 2019 smo jim posredovali več kot 500 novih naslovov žensk, dnevno pa smo jim posredovali tudi informacije o predhodnih izvidih žensk, ki so jih obravnavali.

Vsako leto pripravimo individualna poročila za vse ginekologe v Sloveniji po posameznih ginekoloških ambulantah, s katerimi prikažemo obseg in kakovost dela posameznika. Letna poročila o delu pripravimo tudi za laboratorije. V letu 2019 smo pripravili in posodobili letna poročila za ginekologe in citopatološke laboratorije za leto 2018, dodali smo kumulativno verjetnost za PIL-VS/CIN2+ glede na citološki izvid brisa materničnega vratu in starost ženske. Pripravili smo tudi letna poročila za patološke laboratorije za leta 2016–18.

## 2.3 Spodbujanje žensk k udeležbi v programu ZORA, skrb za neodzivnice in komunikacija z javnostmi

V letu 2019 smo poslali okoli 40.000 vabil na presejalne preglede zamudnicam, ki v Registru ZORA vsaj štiri leta niso imele zabeleženega BMV, od tega smo 3.000 vabil poslali na dvojezična območja. K vabilom smo priložili sezname ginekologov v regiji stalnega bivališča ženske, ki smo jih posodobili štirikrat. V komunikacijskem centru ZORA smo prejeli okoli 2.000 vprašanj žensk, na vsa smo tudi odgovorili bodisi telefonsko ali preko elektronske pošte.

Skrbeli smo za tisk in distribucijo promocijskih in informativnih materialov za ženske, ki so prosto dostopni v vseh Zdravstvenih domovih po Sloveniji in nekaterih lekarnah. V sodelovanju z ZGO-SZD smo izdali [informativno knjižico »Zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu«](#).

Odzvali smo se na šest povabil za predstavitev programa ZORA na dogodkih po Sloveniji, ki so bili namenjeni laični javnosti, kot so na primer sejem Narava-

zdravje na Gospodarskem razstavišču v Ljubljani, Dan zdravja Vipava in podobno.

Ob 13. Evropskem tednu boja proti raku smo izvedli medijsko odmevno [novinarsko konferenco](#) na OIL v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje in Nacionalnim inštitutom za javno zdravje, na kateri smo v sodelovanju s ključnimi deležniki pri obvladovanju RMV v Sloveniji slovensko javnost seznanili z novo strategijo Svetovne zdravstvene organizacije za eliminacijo RMV ter sporočili enotno stališče slovenske stroke, da je tudi Slovenija na poti k eliminaciji tega raka.

Ob grožnji z razmahom priložnostnega presejanja s testom HPV na samoodvzetih vzorcih smo oktobra pripravili [Izjavo za javnost – Pojasnilo glede uporabe testa HPV na samoodvzetih vzorcih nožnice in materničnega vratu](#), jo objavili na spletni strani programa ZORA in zagovarjali na Dnevniku RTV Slovenija 1.

## 2.4 Skrb za kakovost podatkov v Registru ZORA

V Registru ZORA smo v letu 2019 registrirali okoli 210.000 izvidov BMV, okoli 14.000 izvidov triaznih testov HPV in okoli 9.500 histopatoloških izvidov. Vnesli smo okoli 8.000 odgovorov žensk na poslana vabila.

Naredili smo posebno analizo kakovosti podatkov v Registru ZORA in opravili nekaj primerjav podatkov Registra ZORA s podatki, ki jih ginekologi prejmejo iz svojih laboratorijev. Laboratorije in ginekologe smo pozvali, naj dopolnijo podatke ali popravijo nelogične za okoli 3.000 izvidov. Povezali smo podatke Registra ZORA in Registra raka RS ter iz obeh registrov poslali terjatve izvajalcem za manjkajoče histopatološke izvide (Register ZORA) in prijave bolezni (Register raka) pri ženskah s histopatološko PIL-VS/CIN3 ali RMV.

## 3. Izbrani kazalci kakovosti dela in učinkovitosti programa ZORA v letu 2019

### 3.1 Pregledanost žensk po starosti in po regiji stalnega bivališča

Dobra pregledanost ciljne skupine prebivalstva je eden najpomembnejših pogojev, ki morajo biti izpolnjeni, da je presejalni program učinkovit. V DP ZORA od leta 2003 spremljamo triletno pregledanost ciljne skupine žensk, starih 20–64 let. Kazalnik pove, kolikšen delež prebivalc Republike Slovenije v tej starosti se je v priporočenem triletnem intervalu udeležil vsaj



enega pregleda z odvzemom BMV. Ciljna triletna pregledanost je 70–odstotna.

V obdobju od 1. 7. 2016 do 30. 6. 2019 je bila pregledanost 72–odstotna. Tudi v zadnjem obdobju je pregledanost presejala ciljnih 70 % v starostni skupini 20–49 let, čeprav se v zadnjih letih pri mlajših ženskah pregledanost še naprej zmanjšuje in pri starejših povečuje (Tabela 2). Podobno kot v predhodnem triletnem obdobju pregledanost dosega 70 % v vseh slovenskih zdravstvenih regijah razen v murskosoboski in koprski (Tabela 3). V mariborski regiji je 3-letna pregledanost prvič preseгла 70 %. Podatki o pregledanosti ciljne populacije programa ZORA so dostopni na spletni strani programa ZORA v interaktivni obliki in tabelarični obliki (1).

Po evidenci Registra ZORA so bile vse ženske, stare 20–64 let, od začetka DP ZORA bodisi vsaj enkrat na preventivnem pregledu ali pa so vsaj prejele naše vabilo, kar pomeni, da so o programu dobro obveščene.

### 3.2 Izvidi citoloških brisov materničnega vratu v Registru ZORA

V letu 2019 je bilo pri 206.323 ženskah odvzetih in pregledanih 220.301 BMV, v triletnem obdobju (1. 7. 2016–30. 6. 2019) pa je bilo pri 490.923 ženskah pregledanih 642.821 BMV.

Število vseh registriranih BMV v desetletnem obdobju 2010–2019 in odstotno porazdelitev po razlogu odvzema prikazuje tabela 4. Število BMV se zmanjšalo predvsem po letu 2011 z uvedbo novih Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, nove klasifikacije citoloških sprememb in manjši potrebi po kontrolnih BMV, v zadnjih letih pa ostaja podobno. Okoli 80 % vseh BMV je presejalnih, okoli 20 % BMV pa je odvzetih zaradi dodatne diagnostike po patološkem presejalnem izvidu BMV nizke stopnje ali zaradi spremljanja po zdravljenju predrakavih sprememb materničnega vratu.

**Tabela 2.** 3-letna pregledanost ciljne populacije po starostnih skupinah. Vir podatkov: Register ZORA.

Starostna skupina	Obdobje					
	2010–2013		2013–2016		2016–2019	
	Št. pregledanih žensk	Pregledanost	Št. pregledanih žensk	Pregledanost	Št. pregledanih žensk	Pregledanost
20–24 let	50.949	89,7 %	44.624	88,0 %	40.307	85,1 %
25–29 let	52.673	80,2 %	48.164	78,3 %	42.416	78,0 %
30–34 let	58.512	79,2 %	56.063	80,6 %	51.448	79,9 %
35–39 let	56.416	76,8 %	57.663	77,2 %	56.131	77,4 %
40–44 let	54.888	76,7 %	53.912	75,2 %	55.479	75,2 %
45–49 let	56.314	72,8 %	55.051	74,3 %	52.496	74,4 %
50–54 let	50.222	66,5 %	51.799	68,1 %	52.567	69,1 %
55–59 let	45.104	59,2 %	46.198	61,7 %	46.789	63,0 %
60–64 let	34.982	50,9 %	39.402	53,9 %	41.972	56,8 %
<b>Skupaj (20–64 let)</b>	<b>460.060</b>	<b>72,0 %</b>	<b>452.876</b>	<b>72,3 %</b>	<b>439.605</b>	<b>72,4 %</b>

**Tabela 3.** 3-letna pregledanost ciljne populacije po zdravstvenih regijah. Vir podatkov: Register ZORA.

Zdravstvena regija	Obdobje					
	2010–2013		2013–2016		2016–2019	
	Št. pregledanih žensk	Pregledanost	Št. pregledanih žensk	Pregledanost	Št. pregledanih žensk	Pregledanost
Celje	70.687	74,0 %	69.725	74,5 %	68.754	75,7 %
Koper	30.841	67,8 %	30.684	68,7 %	29.120	67,3 %
Kranj	45.922	72,8 %	44.363	72,0 %	42.251	70,8 %
Ljubljana	144.001	72,6 %	142.097	72,4 %	138.260	72,2 %
Maribor	70.301	69,4 %	67.902	69,3 %	66.800	70,8 %
Murska Sobota	25.780	66,8 %	25.657	69,3 %	23.675	67,3 %
Nova Gorica	24.646	78,9 %	24.525	80,6 %	23.418	80,1 %
Novo mesto	30.254	70,1 %	30.347	71,0 %	29.530	70,7 %
Ravne	17.436	76,6 %	16.707	75,6 %	16.650	78,4 %
<b>Slovenija</b>	<b>460.060</b>	<b>72,0 %</b>	<b>452.876</b>	<b>72,3 %</b>	<b>439.605</b>	<b>72,4 %</b>

**Tabela 4.** Brisi materničnega vratu v Registru ZORA po razlogu odvzema (%). Vir podatkov: Register ZORA.

Razlog odvzema BMV	Leto									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Št. vseh BMV (100 %)	249.599	245.523	228.695	223.532	219.659	215.461	214.945	212.448	212.515	220.301
Presejanje (preventiva + ZORA)	76,5	77,5	78,4	79,8	81,4	80,3	79,4	79,6	79,6	79,5
Kurativa	9,6	8,9	8,8	8,3	7,5	8,4	9,0	9,1	9,2	8,6
Kontrola	9,3	9,4	9,1	8,6	8,4	9,0	9,4	9,2	9,1	10,0
Drugo	4,5	4,1	3,7	3,2	2,6	2,3	2,1	2,2	2,1	1,9
Ni podatka	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

**Tabela 5.** Ocena presejalnih BMV pri ženskah, starih 20–64 let, in vrsta patoloških sprememb v letih 2010–2019 (%). Vir podatkov: Register ZORA.

Ocena BMV	Leto									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Št. vseh presejalnih BMV (100 %)	178.804	177.788	167.563	166.279	166.067	161.203	158.241	156.374	155.927	158.916
Uporabni BMV	94,8	96,4	99,8	99,8	99,8	99,8	99,9	99,9	99,8	99,8
Normalen BMV	84,2	86,8	90,4	90,8	91,2	90,4	90,6	90,4	90,1	89,1
Reaktivne/neneoplastične spremembe	4,9	4,9	4,6	4,7	4,2	4,4	4,4	4,5	4,6	5,2
Patološke spremembe	5,7	4,7	4,9	4,3	4,5	5,1	4,9	4,9	5,1	5,5
<b>Patološke spremembe ploščatih celic</b>	<b>5,5</b>	<b>4,5</b>	<b>4,7</b>	<b>4,2</b>	<b>4,4</b>	<b>4,9</b>	<b>4,8</b>	<b>4,8</b>	<b>5,0</b>	<b>5,4</b>
APC-N, APC, APM	3,6	2,7	2,7	2,4	2,7	2,8	2,9	2,9	3,0	3,3
APC-VS	0,0	0,1	0,3	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
PIL-NS, blaga diskarioza	1,3	1,2	1,2	1,1	1,1	1,3	1,2	1,2	1,2	1,3
PIL-VS, zmerna diskarioza, huda diskarioza	0,6	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5
P-CA	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Patološke spremembe žleznih celic</b>	<b>0,2</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,2</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>	<b>0,1</b>
AŽC-N, AŽC	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
AŽC-VN	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
AIS, huda atipija žleznih celic	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
A-CA	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Drugo</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>	<b>0,0</b>
Sumljive celice, neopredeljene	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Druge maligne celice	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

### 3.3 Izvidi presejalnih BMV

Tabela 5 prikazuje rezultate samo presejalnih BMV pri ženskah, starih 20–64 let in vrsto patoloških sprememb po letih odvzema. Od vseh 158.916 izvidov presejalnih BMV, registriranih v letu 2019, jih je bilo 99,8 % uporabnih, 89,1 % je bilo opredeljenih kot normalnih. V 5,2 % presejalnih BMV so bile prisotne neneoplastične spremembe in v 5,5 % patološke spremembe. Kot kažejo podatki, se je v zadnjih desetih letih delež patoloških sprememb v presejalnih BMV ustalil pri okoli 5 %.

Med patološkimi izvidi presejalnih BMV so prevladovali spremembe nizke stopnje (atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N) in ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS), patoloških sprememb visoke stopnje je bilo v presejalnih BMV manj kot 1 %. Izjemno redke so bile patološke spremembe žleznih celic, ki so bile prisotne v 0,1 % presejalnih BMV.

### 3.4 Izvidi testa HPV v Registru ZORA

Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, objavljene leta 2011, priporočajo uporabo testa HPV za triažo pri citoloških diagnozah APC-N, AŽC-N in PIL-NS (pri ženskah, starih 35 let in več), za spremljanje stanja pri ženskah po diagnozi CIN1 in po zdravljenju zaradi CIN (11). Izvide testa HPV zapisujemo v Registru ZORA, s 1. januarjem 2019 so začele veljati dopolnitve Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ) (Ur. l. RS, št. 65/2000 in 31/2018), v skladu s katerimi privolitev ženske za vpis izvida testa HPV v Register ZORA ni več potrebna.

Tabela 6 prikazuje število testov HPV zabeleženih v Registru ZORA po indikacijah, v letih 2010 do 2019. Število testov se z leti postopoma večja. V letu 2019 smo v Registru ZORA zabeležili 14.099 triažnih testov HPV, največ z indikacijo APC-N (7.471) in po zdravljenju CIN (3.367), kar je nekoliko manj, kot smo predvideli ob uvedbi triažnega testa HPV v Slovenijo.

**Tabela 6.** Število testov HPV v obdobju 2010–2019 po indikaciji. Vir podatkov: Register ZORA.

Indikacija	Število testov HPV po letih									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
APC-N	1.073	4.472	4.942	4.925	4.959	5.691	6.337	6.451	6.454	7.471
AŽC-N	0	23	178	160	126	146	133	142	141	159
PIL-NS, > 35 let	208	836	863	833	814	1.022	1.171	1.224	1.288	1.606
CIN 1	174	874	1.124	1.060	904	837	927	923	949	1.120
Po zdravljenju CIN	2	1.477	6.946	6.636	4.242	3.666	3.648	3.492	3.384	3.367
Ni podatka	31	182	239	277	324	256	190	148	92	376
<b>Skupaj</b>	<b>1.488</b>	<b>7.864</b>	<b>14.292</b>	<b>13.891</b>	<b>11.369</b>	<b>11.618</b>	<b>12.406</b>	<b>12.380</b>	<b>12.308</b>	<b>14.099</b>

**Tabela 7.** Uporaba triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N v obdobju 1. 1. do 31. 12. 2018, po regiji stalnega bivališča ženske. Prikazano je število in odstotek žensk s triažnim testom HPV in žensk, ki so imele v istem opazovanem obdobju po presejalni diagnozi odvzet samo BMV, triažni test HPV pa ob tem kljub priporočilom ni bil odvzet. Vir podatkov: Register ZORA.

Zdravstvena regija	Št. žensk s presejalno diagnozo APC-N	Ženske s triažnim testom HPV po presejalni diagnozi APC-N		Ženske s samo BMV po presejalni diagnozi APC-N	
		število	%	število	%
Celje	543	378	69,6	72	13,3
Koper	275	161	58,5	38	13,8
Kranj	672	498	74,1	61	9,1
Ljubljana	1.769	1.182	66,8	244	13,8
Maribor	823	611	74,2	51	6,2
Murska Sobota	223	153	68,6	17	7,6
Nova Gorica	204	166	81,4	14	6,9
Novo mesto	314	207	65,9	24	7,6
Ravne	182	145	79,7	10	5,5
Neznano	157	88	56,1	21	13,4
<b>Slovenija</b>	<b>5.162</b>	<b>3.589</b>	<b>69,5</b>	<b>552</b>	<b>10,7</b>

Tabela 7 prikazuje uporabo triažnega testa HPV pri ženskah s presejalno diagnozo APC-N v obdobju 1. 1. do 31. 12. 2019. Triažni test HPV je bil v 8 mesecih po presejalni diagnozi opravljen le pri 69,5 % žensk. Dodatnih 10,7 % žensk je bilo na kontrolnem ginekološkem pregledu, na katerem pa je bil odvzet zgolj BMV za citološki pregled, ne pa tudi vzorec za triažni test HPV. Uporaba triažnega testa HPV je premajhna, opazamo tudi razliko v uporabi triažnega testa HPV glede na regijo stalnega bivališča ženske. Triažni test HPV so imele po presejalni diagnozi APC-N najpogosteje opravljene ženske iz regij Nova Gorica in Ravne (81,4 % in 79,7 %). Najredkeje so imele triažni test HPV po presejalni diagnozi opravljene ženske iz regij Koper (58,5 %), Novo mesto (65,9 %) in Ljubljana (66,8 %). Ženske s stalnim bivališčem v regijah Koper, Ljubljana in Celje so imele največjo verjetnost, da bodo po presejalnem izvidu APC-N imele odvzet le kontrolni BMV (13–14 % vseh žensk s presejalno diagnozo APC-N in stalnim bivališčem v teh regijah). Ženske s stalnim bivališčem v regiji Koper so imele

največjo verjetnost (27,6 %), da po presejalnem izvidu APC-N ne bodo imele kontrolnega brisa materničnega vratu za citološki pregled ali test HPV.

### 3.5 Izvidi histopatoloških preiskav materničnega vratu v Registru ZORA

V Registru ZORA beležimo tudi izvide vseh histopatoloških preiskav materničnega vratu in histerektomij. Izvid zaenkrat še ni standardiziran za elektronsko pošiljanje Registru ZORA, zato nam izvide iz laboratorijev pošiljajo v papirni obliki, v Registru pa rezultate kodiramo in vpisujemo v informacijski sistem. V letu 2019 smo v Registru ZORA registrirali 9.553 histopatoloških izvidov 8.015 žensk. Od teh izvidov jih je okoli 65 % posledica manjših, praviloma diagnostičnih posegov (biopsija, ekscizija ali abrazija), okoli 21 % je terapevtskih, 14 % pa je histerektomij (Tabela 8).

Tabela 9 prikazuje histopatološke diagnoze glede na vrsto posega. Pri manjših, praviloma diagnostičnih

posegih, je okoli 42 % vseh vzorcev vsebovalo benigne spremembe, v okoli 12 % vzorcih pa sprememb ni bilo. PIL-NS je bila prisotna v okoli 24 % vzorcev; PIL-VS, AIS ali rak pa v 19 %.

Pri večini večjih, praviloma terapevtskih, posegih je bila v odvzetem tkivu prisotna PIL-VS/CIN2, PIL-VS/CIN3, AIS ali rak (65 %), medtem ko je bila v 20 % prisotna PIL-NS, ki jo v skladu s strokovnimi smernicami operativno zdravimo le, če vztraja ob pozitivnem triažnem testu HPV več kot 1–2 leti (2). Tudi pri terapevtskih posegih so bile v okoli 10 % prisotne le benigne spremembe, v okoli 3 % pa v odvzetem tkivu sprememb ni bilo. V Registru ZORA spremljamo tudi diagnoze pri vseh histerektomijah, opravljenih ne glede na razlog, zato pri večini teh posegov ni sprememb na materničnem vratu ali pa so benigne (v letu 2019 pri 90 % histerektomij). Rak materničnega vratu ali patološke spremembe visoke stopnje so bili prisotni v 5 % histerektomij.

### 3.6 Analiza časov od odvzema vzorca do sprejema v laboratorij in izvida

Tabela 10 prikazuje povprečno vrednost in največje število dni, ki so minili od odvzema vzorca (za BMV, triažni test HPV ali tkivnega vzorca) do sprejema v laboratorij, od sprejema vzorca v laboratorij do izvida in od odvzema vzorca do izvida. Prikazan je tudi odstotek izvidov, ki dosegajo standard glede na Navodila za ginekologe za delo v Programu ZORA iz leta 2011. Standard pri BMV in triažnem testu HPV je za laboratorij odstotek izvidov, pri katerih je od sprejema do izvida minilo 21 dni ali manj, pri ginekologih pa odstotek izvidov, pri katerih je od odvzema BMV do sprejema v laboratorij minilo 7 dni ali manj. Od odvzema BMV do izdaje izvida tako naj ne bi minilo več kot 28 dni. Pri histopatoloških izvidih RSK za patologijo in sodno medicino kot kazalnik kakovosti priporoča delež biopsij, pri katerih je čas od sprejema vzorca v laboratorij do izvida 7 delovnih dni ali manj,

**Tabela 8.** Vrste posegov pri histopatoloških izvidih, opravljenih v letih 2010–2019 (%). Vir podatkov: Register ZORA.

Vrste posegov		Leto									
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Št. vseh posegov (100 %)		9.001	8.019	8.318	8.416	8.117	9.333	9.334	9.175	8.995	9.553
Diagnostični posegi	Abrazija	14,5	16,2	17,7	18,1	20,5	20,7	20,6	22,4	20,2	21,2
	Biopsija in ekscizija	49,1	47,2	49,6	49,5	44,5	41,2	43,1	41,3	43,6	43,9
Terapevtski posegi	Konizacija	7,9	8,2	7,0	7,5	7,9	6,2	5,1	4,4	4,4	3,9
	LLETZ	15,1	14,0	15,7	12,5	14,5	14,3	14,5	15,2	14,4	15,0
	Rekonizacija/ ReLLETZ	0,4	0,8	0,6	0,7	0,9	1,3	1,8	1,6	1,6	1,9
	Amputacija cerviksa	0,4	0,2	0,3	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5	0,4	0,3
Histerektomija		11,4	12,8	8,3	11,0	10,5	14,8	13,8	14,5	15,2	13,6
Ni podatka		1,3	0,7	0,9	0,3	0,8	1,1	0,6	0,2	0,2	0,2

**Tabela 9.** Histopatološke diagnoze glede na vrsto posega, opravljenega v letu 2019. Vir podatkov: Register ZORA.

Histopatološka diagnoza / Poseg	Manjši/diagnostični posegi		Konizacije, vključno z amputacijami		Histerektomije		Ni podatka		Skupaj	
	Število	%	Število	%	Število	%	Število	%	Število	%
Endocervikalni adenokarcinom	16	0,3	2	0,1	8	0,6	0	0,0	26	0,3
Ploščatocelični karcinom	50	0,8	29	1,4	9	0,7	0	0,0	88	0,9
Drugi malignomi cerviksa	5	0,1	1	0,0	1	0,1	0	0,0	7	0,1
AIS	19	0,3	40	2,0	7	0,5	0	0,0	66	0,7
PIL VS/CIN3	710	11,4	900	44,6	36	2,8	0	0,0	1.646	17,2
PIL VS/CIN2	430	6,9	362	17,9	4	0,3	1	5,0	797	8,3
PIL NS	1.516	24,4	400	19,8	65	5,0	0	0,0	1.981	20,7
Benigne spremembe	2.636	42,4	215	10,7	630	48,5	18	90,0	3.499	36,6
Brez patoloških sprememb	731	11,8	61	3,0	538	41,4	1	5,0	1.331	13,9
Ni mogoče opredeliti	105	1,7	6	0,3	0	0,0	0	0,0	111	1,2
Ni podatka	0	0,0	1	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0
<b>Skupaj</b>	<b>6.218</b>	<b>100,0</b>	<b>2.017</b>	<b>100,0</b>	<b>1.298</b>	<b>100,0</b>	<b>20</b>	<b>100,0</b>	<b>9.553</b>	<b>100,0</b>

**Tabela 10.** Analiza časov do sprejema in izvida za vzorce odvzete v letu 2019 za Slovenijo. Vir podatkov: Register ZORA.

Tip izvida	Dnevi od odvzema do sprejema			Dnevi od sprejema do izvida			Dnevi od odvzema do izvida		
	Povprečje	Standard	% doseganja standarda	Povprečje	Standard	% doseganja standarda	Povprečje	Standard	% doseganja standarda
Izvidi BMV	4,7	7	84,0 %	7,1	21	94,1 %	11,8	28	95,6 %
Izvidi HPV	2,9	7	94,1 %	3,7	21	99,9 %	6,6	28	99,8 %
Histopatološki izvidi	1,1	–	–	5,3	10	91,8 %	6,4	–	–

v tem času naj bi bilo pregledanih 95 % vzorcev. Sedem delovnih dni v letnem povprečju pomeni približno 10 dni (z vikendi in prazniki), kar smo upoštevali kot standard od sprejema vzorca v laboratorij do izvida. V poročilo so vključeni vsi izvidi, ne glede na razlog odvzema in starost žensk.

Povprečno število dni od odvzema do sprejema BMV v laboratorij je 4,7; 84 % vseh BMV je v citopatološki laboratorij sprejetih v 7 dneh. Povprečno število dni od sprejema BMV v laboratorij do izdaje izvida je 7,1; 94,1 % vseh BMV je ocenjenih v 21 dneh po sprejemu. Povprečno število dni od odvzema BMV do izdaje izvida je 11,8; 95,6 % vseh BMV je pregledanih v 28 dneh od odvzema.

Pri testih HPV so povprečni časi krajši. Večji odstotek vzorcev kot pri BMV je v laboratorij poslan pravočasno (94,1 %) in nato v laboratoriju tudi pravočasno analiziran (99,8 %). Pri kar 99,8 % vseh testov HPV je čas od odvzema vzorca do izvida krajši od 28 dni.

Povprečno število dni od odvzema do sprejema tkivnega vzorca v laboratorij je 1,1, največje pa 21. Povprečno število dni od sprejema tkivnega vzorca v laboratorij do izdaje histopatološkega izvida je 5,3, največje pa 34. Časovni standard za obravnavo vzorca v histopatološkem laboratoriju je bil dosežen v 91,8 %. Povprečno število dni od odvzema tkivnega vzorca do izdaje histopatološkega izvida je 6,4, največje pa 34.

Slika 2 prikazuje razporejanje števila vzorcev (BMV, za triažni test HPV ali tkivnega vzorca) glede na dneve od odvzema vzorca do izvida, zamude so obarvane z oranžno. Vključeni so isti izvidi kot v tabeli 10.

#### 4. Delovanje programa ZORA in rezultati v prvih sedmih mesecih pandemije COVID-19

Delovanje presejalnih programov je bilo z **vladnim odlokom ustavljeno med in 11. 3. in 8. 5. 2020**. V tem času se je v okviru državnega programa ZORA začasno prenehalo vabljenje in izvajanje presejalnih pregledov. Prioritetno se je nadaljevalo zdravljenje

predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu in diagnostika sprememb materničnega vratu visoke stopnje, ki narekuje kolposkopijo.

Ustavitev presejanja v času spomladanske epidemije je povzročila, da se je prvič v 15 letih 3-letna pregledanost v programu ZORA zmanjšala pod ciljno vrednost 70 %. Zaradi večjega obsega dela ginekologov čez poletje (za več kot 20 %) je konec septembra 2020 pregledanost ponovno dosegla 70 %.

Ob ponovnem zagonu presejanja v začetku maja smo na ravni celotne države v primerjavi s 3-letnim povprečjem v registru ZORA zabeležili primanjkljaj vseh preiskav v programu ZORA:

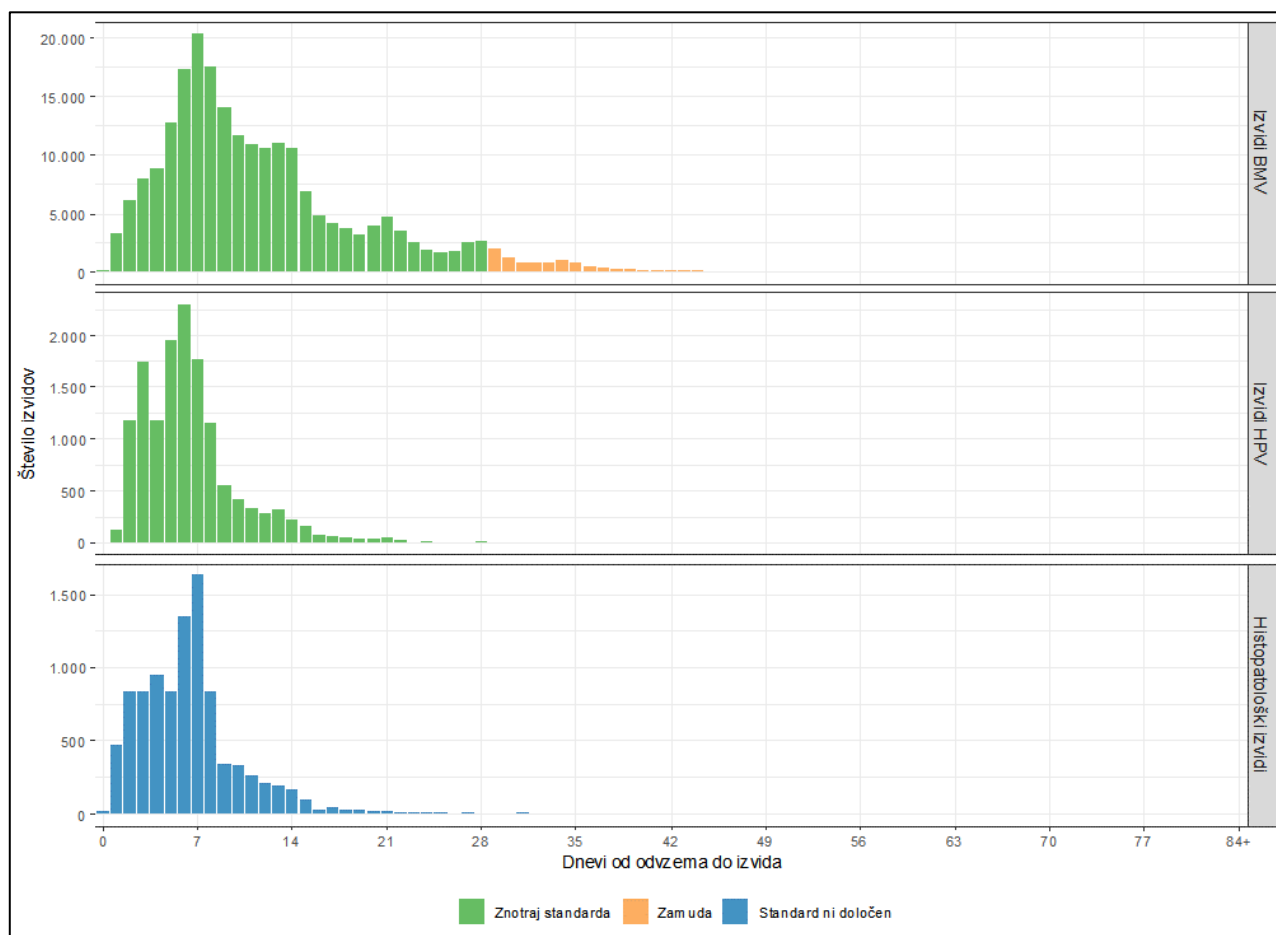
- 34 % manj izvidov BMV,
- 21 % manj izvidov triažnih testov HPV in
- 14 % manj izvidov histopatoloških preiskav.

Čez poletne mesece se je število preiskav v primerjavi s prejšnjimi leti povečalo, kar je posledica povečanega obsega dela v ginekoloških ambulantah in dobrega odziva žensk na povabilo na presejalni pregled. Tako smo konec septembra v primerjavi s 3-letnim povprečjem zabeležili le še:

- 12 % manj izvidov BMV in
- 7 % manj izvidov histopatoloških preiskav.
- Razveseljivo je nadpovprečno število triažnih testov HPV, ki je bilo za 11 % večje kot v preteklih letih, kar kaže na intenzivno pregledovanje žensk s spremembami nizke stopnje, ki je bilo v času spomladanske epidemije prav tako ustavljeno.

Zaradi omejenega delovanja programa ZORA smo septembra 2020 v primerjavi s 3-letnim povprečjem zabeležili 10 % manj novoodkritih histološko potrjenih sprememb visoke stopnje (PIL-VS+).

Še posebej smo zaskrbljeni zaradi 19 % manj novoodkritih predrakavih sprememb visoke stopnje (PIL-VS+) v starostni skupini 30–39 let. V tej starostni skupini sicer odkrijemo okrog tretjino PIL VS+. Gre za skupino žensk, ki se je v pandemiji COVID-19 izkazala za še posebej ranljivo. Verjetno gre za skupino, ki so jo ukrepi za zajezitev pandemije še posebej prizadeli



**Slika 2.** Dnevi od odvzema vzorca do izvida v letu 2019 za Slovenijo. Vir podatkov: Register ZORA.

(uskaljevanje družinskih in službenih obveznosti na povsem nov način, kot na primer delo na domu in šolanje na daljavo) in na katero bomo morali biti v prihodnosti še posebej pozorni.

V času pandemije se je izkazalo, da že nekajtedenska prekinitvev presejanja lahko pomembno vpliva na rezultate sicer uspešnega presejalnega programa. Zato je izjemno pomembno, da se v drugem valu epidemije presejanje za rake ni sistematično ustavilo. Presejanje rešuje življenja, tudi v pandemiji COVID-19.

## 5. Strateški projekti programa ZORA

### 5.1 Prenova informacijskega sistema ZORA (Zorica)

S projektom prenove informacijskega sistema DP ZORA smo pričeli konec leta 2017. Zaključek projekta in implementacija novega informacijskega sistema DP ZORA (IS ZORA) v katerega bodo dnevno vključeni vsi izvajalci DP ZORA (ginekologi na vseh ravneh ZV in laboratoriji) je predvidena konec leta 2021. Z vzpostavitvijo prenovljenega informacijskega sistema bo OI kot nosilec programa ZORA med drugim prevzel tudi centralno vabljenje žensk na presejalne pre-

glede (v ambulantah, ki se bodo tako odločile) in centralno obveščanje žensk o presejalnem izvidu – kot to določa nov Pravilnik o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka.

Do konca leta 2019 je bila celokupna realizacija projekta 64 %. V letu 2019 smo:

- Izvedli številne delavnice in usklajevalne sestanke z ginekologi, citopatologi, histopatologi, strokovnjaki za diagnostiko okužb s HPV in eZdravjem za usklajevanje tehničnih in vsebinskih specifikacij ter strokovnih standardov.
- Vzpostavili smo povezavo testnega okolja Zorice z eZdravjem, citološkimi laboratoriji in izbranimi pilotnimi ginekologi. Vzpostavili smo tudi nove povezave z zunanjima registroma RIZDDZ in eRCO ter uskladili protokole za izmenjavo podatkov.
- S pomočjo prototipov smo v sodelovanju z izbranimi izvajalci dorekli specifikacije in uporabniška navodila, na podlagi katerih so bile dobavljene naslednje funkcionalnosti in izdelki, ki so v različnih fazah razvoja:  
Izdelki, ki so v zaključnih fazah testiranja in bodo v kratkem pripravljeni za integracijska testiranja:

- portal za citopatološke laboratorije (zajema funkcionalnosti: sprejem vzorcev, vnos izvidov, pregled nad vzorci, pregled nad izvidi, poročilo za obračun...);
- portal za laboratorije za molekularno diagnostiko (zajema funkcionalnosti: sprejem vzorcev, uvoz meritev, izdelava izvidov, pregled nad vzorci, pregled nad izvidi);
- modul za upravljanje uporabnikov, grup in opravil;
- administrativni portal;
- strežnik za demografijo;
- modul za upravljanje terminologije;
- modul za podporo upravljanja z dokumenti;
- modul za sledenje;
- modul za avtentikacijo.

Izdelki, ki bodo v kratkem pripravljene na prva uporabniška testiranja:

- portal za ginekologe (zajema funkcionalnosti in module: vabljenje, izdelava zahtevkov (citologija, HPV, histologija), kartica ženske – pregled podatkov in izvidov, spremembe smernic obravnave, proces »zdravljenja«, vnos izvidov (citologija, histologija), iskalnik, modul za pregled nad nalogami, novice).
- portal za laboratorije za histopatologijo (zajema funkcionalnosti: sprejem vzorcev, vnos izvidov, pregled nad izvidi...).

Izdelki in funkcionalnosti, za katere se pripravljajo specifikacije ali so v razvoju:

- portal za upravljalca programa ZORA (zajema funkcionalnosti in module: pregled in urejanje podatkov, modul za komunikacijo z ginekologi, laboratoriji, ženskami, modul za poročila in korespondence, »CRM« modul, modul za upravljanje nalog...);
- orodja za migracijo podatkov in migracija;
- funkcionalnost za terjatve;
- proces obravnave izvidov po programskih smernicah in procesiranje izvidov;
- vmesniki za povezovanje z uporabniškimi sistemi;
- sistem za podporo tiskanju korespondenc;
- razširitev podatkovnega skladišča in orodja za polnjenje podatkovnega skladišča;
- modul za poročila in korespondence.

## 5.2 Pilotna študija uvajanja tekočinske tehnologije v Slovenijo

Zaradi novih evropskih smernic in vstopa prvih generacij deklic, cepljenih proti HPV v program, se moramo tudi v Sloveniji pripraviti na prehod na primarno presejanje s testom HPV pri ženskah, starejših

od 35 let in cepljenih proti HPV. Glavna prednost testa HPV je boljša občutljivost za PIL-VS/CIN2+ in večja negativna napovedna vrednost za PIL-VS/CIN2+ v primerjavi s citologijo. Vendar pa visoka občutljivost testa lahko vodi v odkrivanje prehodnih in klinično nepomembnih HPV okužb, kar zniža specifičnost presejanja. Tudi zaradi tega evropske smernice svetujejo, da se pri uvedbi primarnega HPV presejanja uvede tudi refleksno triažno testiranje, ki omogoča izvedbo presejalnega in triažnega testiranja iz istega vzorca.

V Sloveniji z obstoječo tehnologijo, ki jo uporabljamo v programu ZORA, tega trenutno ni mogoče izvesti. Zato je pred uvedbo primarnega HPV presejanja nujna uvedba tekočinske citologije, pri kateri se celice namesto na steklo prenesejo v tekočinski medij. Takšen odvzem in shranjevanje vzorca nam omogoči, da se na enem vzorcu izvede več različnih testov. Kljub temu moramo biti pri uvedbi tekočinske tehnologije previdni, ker se morfološke značilnosti celic v tekočinskih preparatih in konvencionalne citologije razlikujejo, kar lahko vpliva na pravilnost ocene celičnih sprememb.

Z uvedbo tekočinske citologije v Sloveniji in v programu ZORA se občutljivost in specifičnost citologije za odkrivanje PIL-VS/CIN2+ ne smeta zmanjšati, saj bi s tem lahko ogrozili zdravje slovenskih žensk in dobre rezultate programa ZORA. Zato je nujno slovenske presejalce in citopatologe izšolati za ocenjevanje preparatov, narejenih iz tekočinskega vzorca. S tem namenom pripravljamo pilotni projekt, s katerim želimo ocenjevanje tekočinske citologije varno umestiti v vse citopatološke laboratorije, ki sodelujejo v državnem programu ZORA.

V letu 2019 smo z multidisciplinarno skupino strokovnjakov v okviru programa ZORA protokol študije tekočinske citologije z naslovom [»Pilotna raziskava za umestitev tekočinske citologije v državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA«](#), ki je bil predstavljen izvajalcem programa ZORA in odločevalcem na 9. izobraževalnem dnevu programa ZORA. Nekaj [osnovnih podatkov o študiji](#) je objavljenih na spletni strani programa ZORA. Vsebine na spletno stran dodajamo sproti, kot nastajajo.

Študija bo potekala v dveh delih:

- Namen prvega dela študije (na katerega se naša priloženi protokol) je, da se slovenski sodelavci programa ZORA različnih strok spoznajo s tekočinsko citologijo in, da slovenske presejalce in

citopatologe izšolamo za ocenjevanje preparatov, narejenih iz tekočinskega vzorca. V prvem delu študije bodo ženske, ki bodo vključene, obravnavane v skladu z rednim brisom materničnega vratu (razmaz na objektno stekelce), ki bo šel v sistem po običajni poti. Vsaka ženska pa bo (poleg običajnega) imela še en dodaten bris materničnega vratu, ki ga bo odvezel ginekolog po prvem in ga shranil v tekočinski transportni medij – ta bris bo namenjen zgolj učenju vseh devetih citoloških laboratorijev, ki sodelujejo v programu ZORA. V prvi del bo vključenih 600-1200 žensk, od tega 200-400 na rednem presejalnem pregledu (ZD Ljubljana in morda še kdo drug) in 400-800 v kolposkopski ambulanti (Ginekološka klinika UKC Ljubljana). Končno število vključenih žensk bo odvisno od tega, koliko proizvajalcev tekočinske tehnologije bo izpolnjevalo pogoje za sodelovanje v študiji in bodo tudi pripravljene sodelovati.

- V drugem delu študije klasičnega BMV ne bo več, ženske bodo obravnavane na podlagi brisa, pripravljenega iz tekočinskega vzorca in morda tudi testa HPV. Namen drugega dela študije bo preveriti različne presejalne in triažne metode na brisih materničnega vratu, shranjenih v tekočinski transportni medij. Rezultate tega dela raziskave bomo uporabili pri odločanju o morebitni spremembi presejalne politike programa ZORA. Protokol drugega dela študije je še v izdelavi.

Za prvi del študije smo pridobili pozitivno oceno republiške Komisije za medicinsko etiko, za drugi del študije bomo vložili vlogo proti koncu prvega dela študije, ko bomo imeli dokaze, da slovenski presejalci in citopatologi kakovostno ocenjujejo brise materničnega vratu iz tekočinskega vzorca.

Konec leta 2019 smo izvedli manjšo pilotno študijo na Ginekološki kliniki UKC Ljubljana, prvi del študije začnemo izvajati februarja 2020, v ZD Ljubljana in na Ginekološki kliniki UKC Ljubljana, po potrebi bomo vključevali tudi druge ginekološke ambulante.

### 5.3 Programske smernice ZORA

Skladno z 29. členom Pravilnika o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka (Ur. l. RS, št. 57/18) (Presejalni pravilnik) na sedežu programa ZORA na OIL v sodelovanju s strokovnimi skupinami in širšo strokovno javnostjo pripravljamo Programske smernice ZORA, ki bodo povezale obstoječe strokovne smernice in priporočila programa ZORA in dopolnile manjkajoče

elemente, ki jih narekuje pravilnik. [Preliminarno kazalo](#) je dostopno na spletni strani programa ZORA in obsega dve uvodni poglavji, poglavje za upravljavski del programa ZORA in poglavja po posameznih strokovnih področjih (ginekologija, citopatologija, molekularno testiranje HPV, histopatologija).

Programske smernice bomo predvidoma zaključili v letu 2021, revidirali jih bomo po začetku uporabe prenovljenega informacijskega sistema ZORA in ob spremembi presejalne politike. Čeprav se trudimo smernice pripraviti tako, da bomo v največji možni meri dosegli soglasje stroke, vseh ne moremo vključiti. Zato jih bomo pred uveljavitvijo objavili na spletni strani programa ZORA in pozvali strokovno javnost k predlogom za izboljšavo.

### 5.4 Reorganizacija kolposkopije v Sloveniji in uvedba multidisciplinarnih konzilijev za ženske z neujemajočimi izvidi materničnega vratu

Zaradi velikega pomena kolposkopije za pravočasno odkrivanje in zdravljenje PIL-VS/CIN2+ in morebitne škode, ki jo lahko povzroči nekakovostna izvedba preiskave, se v programu ZORA skupaj z ZGO-SZD in širšo skupino strokovnjakov že dlje časa trudimo urediti področje kolposkopije v Sloveniji. Cilj naporov za reorganizacijo kolposkopije je:

- Zagotoviti slovenskim ženskam, ki potrebujejo kolposkopsko preiskavo, enako kakovostno kolposkopsko preiskavo, ne glede na lokacijo preiskave.
- Zagotoviti izvajalcem enotne pogoje za izvajanje kakovostne kolposkopske preiskave in vzpostaviti nadzor nad kakovostjo kolposkopije in upoštevanjem indikacij za kolposkopijo na državni ravni.
- Zagotoviti kakovostno multidisciplinarno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami, katerih obravnava iz različnih razlogov ne sledi strokovnim smernicam (na primer zaradi neujemajočih izvidov in/ali simptomov) in žensk, ki potrebujejo multidisciplinarno obravnavo zaradi drugih razlogov (na primer nosečnost).

S širšim konsenzom ginekološke stroke različnih ravni zdravstvenega varstva bomo v Programske smernice ZORA umestili naslednje rešitve:

- Določitev in redno preverjanje standardov za kolposkopiste in kolposkopske centre v okviru programa ZORA. Objava seznama kolposkopskih centrov, ki izpolnjujejo standarde, na spletni strani programa ZORA, skladno s Presejalnim pravilnikom.
- Reorganizacija umestitve kolposkopske preiskave v sistem zdravstvenega varstva:



- Standardi za izvajanje kolposkopske preiskave so na vseh ravneh zdravstvenega varstva enaki.
- Uvedba transparentnega šifriranja kolposkopske preiskave in postopkov multidisciplinarnega konzilija za obračun ZZS.
- Določitev enotnih cen na ravni države za kolposkopsko preiskavo in postopke na multidisciplinarnem konziliju.
- Kolposkopsko preiskavo lahko še naprej izvaja osebni ginekolog na primarni ravni, ki izpolnjuje standarde za kolposkopista, za svoje opredeljene ženske ali za druge, napotene ženske (kot je to omogočeno za meritve nihalne svetline).
- Zapletene primere ginekologi napotijo na multidisciplinarno obravnavo v kolposkopski center, ki mora izpolnjevati dodatne standarde, kot so zagotavljanje multidisciplinarnе obravnave ženske, revizije preparatov in zdravljenja, če je le to potrebno.
- Registracija vseh kolposkopskih izvidov in napotitev v prenovljenem informacijskem sistemu programa ZORA in spremljanje kakovosti izvajanja kolposkopije (po vzoru drugih izvidov s področja citopatologije, testov HPV in histopatologije), ki bo povezljiv v eZdravje, vse skladno z Zakonom o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ) (Ur. l. RS, št. 65/2000) in Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ-B) (Ur. l. RS, št. 31/2018).

#### Aktivnosti v letu 2019:

- Objava izhodiščnih dokumentov z opisom problema in rešitvami na spletni strani programa ZORA.
- Predstavitev problematike na sestanku Usmerjevalnega odbora za presejalne programe za raka.
- Standardizacija kolposkopskega izvida v okviru projekta Zorica.

#### 5.5 Sodelovanje v mednarodnih projektih

- **Mednarodna raziskava EU-TOPIA (Obzorje 2020):** v letu 2019 smo kot partnerji in ena izmed vzorčnih držav v projektu EU-TOPIA pripravili ustrezen nabor podatkov za slovenski cervikalni model presejanja MISCAN, ki je bil konec leta 2018 že kalibriran in s tem pripravljen na proces zunanje validacije. Rezultate simulacije, ki jo bomo izvedli s pomočjo nizozemskega, mednaro-

dno priznanega simulatorja MISCAN, bomo vključili v projekt prenove presejalne politike in nam bodo pomagali pri odločanju o najprimernejši presejalni shemi.

- **Mednarodna raziskava iPAAC (JointAction):** v letu 2019 smo nadaljevali delo na evropskem projektu iPAAC (Innovative Partnership for Action Against Cancer), ki ga sofinancira Evropska unija v okviru tretjega zdravstvenega programa 2014–2020 in koordinira Nacionalni inštitut za javno zdravje iz Slovenije. Onkološki inštitut Ljubljana na projektu sodeluje kot pridružen partner in za Slovenijo koordinira delovni paket o primarni in sekundarni preventivi raka. V projektu smo sodelovali vsi trije slovenski presejalni programi ZORA, DORA in SVIT. Cilj projekta je razvoj inovativnih pristopov za obvladovanje raka, ki bo podprt s časovnim načrtom za implementacijo in optimizacijo obstoječih presejalnih programov v Evropi.

#### Zaključek

Po 17 letih delovanja program ZORA dosega zelo dobre rezultate, ki se kažejo v zmanjšani incidenci RMV. Tega rezultata brez zadostne pregledanosti žensk, kakovostnega dela ginekologov in strokovnjakov v laboratorijih ter ustrezne zakonske podlage za delovanje programa zagotovo ne bi dosegli.

Ustavitev presejanja v času spomladanske epidemije je povzročila, da se je prvič v 15 letih 3-letna pregledanost v programu ZORA zmanjšala pod ciljno vrednost 70 %. Zaradi večjega obsega dela ginekologov čez poletje (za več kot 20 %) je konec septembra 2020 pregledanost ponovno dosegla 70 %. Še posebej smo zaskrbljeni zaradi 19 % manj novoodkritih predrakavih sprememb visoke stopnje (PIL-VS+) v starostni skupini 30–39 let. V tej starostni skupini sicer odkrijemo okrog tretjino PIL VS+. Gre za skupino žensk, ki se je v pandemiji COVID-19 izkazala za še posebej ranljivo. Verjetno gre za skupino, ki so jo ukrepi za zaježitev pandemije še posebej prizadeli (usklajevanje družinskih in službenih obveznosti na povsem nov način, kot na primer delo na domu in šolanje na daljavo) in na katero bomo morali biti v prihodnosti še posebej pozorni.

V času pandemije se je izkazalo, da že nekajtedenska prekinitvev presejanja lahko pomembno vpliva na rezultate sicer uspešnega presejalnega programa. Zato je izjemno pomembno, da se v drugem valu epidemije presejanje za rake ni sistematično ustavilo. Presejanje rešuje življenje, tudi v pandemiji COVID-19.

## Literatura

1. Spletna stran državnega programa ZORA. Publikacije, kazalniki, pregledanost. Onkološki inštitut Ljubljana, nazadnje posodobljeno januarja 2021. Dostopno na: <https://zora.onko-i.si/publikacije/kazalniki>
2. Uršič Vrščaj M, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.

## Delovanje onkološke dejavnosti v času pandemije COVID-19

Irena Oblak

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

### Povzetek

Tudi med pandemijo COVID-19 je bistvenega pomena, da onkološka dejavnost poteka nemoteno. Oskrba bolnikov z rakom je v teh okoliščinah precej zahtevna glede na njihovo ranljivost, saj gre pogosto za starejše bolnike, imunsko oslabele, s številnimi sočasnimi boleznimi. Vse naštetu negativno vpliva na izid sočasne okužbe s SARS-CoV-2, saj se poveča tveganje za intenzivno zdravljenje in umetno predihavanje ter za smrt bolnikov. V težkih okoliščinah pandemije so omejeni tudi viri v zdravstvu, tako prostor, kot ustrezna oprema in osebje.

**Ključne besede:** pandemija, COVID-19, onkologija

Prvič so zaznali izbruh nove koronavirusne bolezni leta 2019 v Wuhanu na Kitajskem kot pljučnico neznanega vzroka (1). Znano je, da koronavirusi lahko okužijo živali ali ljudi. Pri človeku lahko povzročijo okužbe zgornjih dihal pri posameznikih z oslabljenim imunskim sistemom, medtem ko beta podskupine koronavirusov, kot so SARS-CoV, SARS-CoV-2 (COVID-19) in MERS-CoV, lahko povzročijo epidemije s povečano smrtnostjo (2).

Po odkritju na Kitajskem se je SARS-CoV-2 hitro razširil po vsem svetu in povzročil eno največjih globalnih zdravstvenih groženj širom sveta. Že v aprilu 2020 so poročali o več kot 1,7 mil. okuženih in več kot 100.000 izgubljenih življenj, v začetku oktobra 2020 pa 35 mil. okuženih in več kot 1 mil. izgubljenih življenj (3).

Tveganje za resno obliko bolezni in večjo smrtnost narašča s starostjo in prisotnostjo sočasnih bolezni okuženega. Bolezen lahko poteka brez simptomov, bolniki imajo lahko manjše težave, podobne prehladu, pljučnice, lahko pa se razvije sindrom akutne dihalne stiske (ARDS), ki zahteva agresivne ukrepe in lahko povzroči smrt okuženega (4).

V svetu potekajo številne raziskave, s katerimi proučujejo infektivnost in prenosljivost bolezni ter iščejo zdravilo ali cepivo za SARS-CoV-2 okužbo. Trenutno je simptomatsko zdravljenje edina možnost za zbolele za COVID-19. Obetajoče rezultate je sicer pokazal *in vitro* (5) in pri sočutni uporabi Remdesivir, kot nukleotidni analog, ki zavira virusne RNK polimeraze. Pri težji obliki bolezni so namreč ugotovili klinično izboljšanje kar pri 68 % bolnikov, zdravljenih z remdesivirjem (6). Zaradi pomanjkanja kontrolne skupine so zastavili randomizirano raziskavo, ki še poteka. Tudi hidroksiklorokin sulfat in klorokin fosfat (zdravili

proti malariji) obetata kot potencialni zdravili proti COVID-19 (7-8), vendar so dokazi o učinkovitosti in varnosti še omejeni. Še vedno ostajajo tudi nejasnosti glede učinkovitosti glukokortikoidov pri zdravljenju pljučnice, povezane s COVID-19. Raziskava, izvedena v Wuhanu na Kitajskem, ki je vključila 201 bolnika, je pokazala, da je metilprednizolon zmanjšal tveganje za smrt zaradi ARDS, povezano s COVID-19 (9).

Nedavne izkušnje in podatki s Kitajske so pokazali, da je plazma bolnikov, ki so preboleli okužbo s COVID-19, potencialna terapevtska možnost, ki omogoča blažjo in krajšo obliko bolezni (10). Manjšo smrtnost zaradi COVID-19 so dokazali tudi pri zdravljenju težje oblike bolezni z nizko molekularnim heparinom. Heparinizirani bolniki so imeli znatno nižje vrednosti interlevkina-6, višje vrednosti limfocitov in manj koagulopatij (11). Podatki so sicer obetavni, vendar so pred njegovo rutinsko uporabo v klinični praksi potrebne dodatne prospektivne raziskave.

Obravnava bolnikov z rakom je med pandemijo precej zahtevna glede na njihov ranljiv status in agresivno naravo njihove osnovne bolezni. Dosedanji podatki s Kitajske so pokazali, da imajo s SARS-CoV-2 okuženi bolniki z rakom 3,5-krat večje tveganje za mehansko predihavanje ali potrebo po intenzivnem zdravljenju v primerjavi s splošno populacijo (12). Stopnja smrtnosti okuženih bolnikov z rakom na Kitajskem je bila 28,6 % (13), v primerjavi s 2,3 % stopnjo smrtnosti vseh bolnikov s COVID-19 (14). Pri bolnikih z rakom na aktivnem zdravljenju ali celo med sledenjem pogosto zaznavamo limfopenijo. Le-ta je neodvisni negativni napovedni dejavnik pri bolnikih s COVID-19, posledično je imunski odziv bolnikov z rakom slabši (15-16). Tudi ko bo dostopno cepivo, bo

pri bolnikih z rakom težko predvideti njihov imunski odziv na cepivo (17). Po do sedaj znanih podatkih je pri bolnikih z rakom učinkovitost cepiva na splošno manjša, še manjša pa pri tistih s hematološkimi malignimi boleznimi (18).

V težkih okoliščinah pandemije so omejeni tudi viri v zdravstvu, tako prostor, kot ustrezna opremljenost in kadrovske zmogljivosti. Onkologi se dobro zavedamo, da je za uspešnost zdravljenja rakave bolezni potrebna čim hitrejša diagnostika in zdravljenje, kar ne sme biti izjema tudi v času pandemije s COVID-19. Kot pomoč v teh izjemnih časih so številna svetovna onkološka združenja oblikovala smernice za obravnavo bolnikov z rakom za ublažitev negativnih učinkov pandemije COVID-19 (19-21). Vse razvrščajo bolnike v skupine z visoko, srednjo ali nizko stopnjo prednosti za obravnavo.

Visoko stopnjo prioritete imajo bolniki s hitro napredujočimi tumorji, urgentna stanja v onkologiji in radikalna zdravljenja, saj opustitev obravnave v teh primerih pomembno vpliva na preživetje bolnikov ali njihovo kakovost življenja. Srednjo stopnjo prioritete imajo bolniki, pri katerih lahko zamuda obravnave po 6–8 tednih potencialno vpliva na njihovo preživetje. V to skupino spadajo pred-, po-operativna in paliativna zdravljenja, ki imajo vpliv na preživetje ter obvladovanje neželenih učinkov onkološkega zdravljenja. Nizko stopnjo prioritete imajo bolniki, katerih stanje je dovolj stabilno, da se lahko storitve med pandemijo COVID-19 odložijo, saj nimajo vpliva na preživetje ali kakovost življenja bolnikov. V to skupino spadajo paliativni ukrepi, ki ne vplivajo na preživetje, presejalni programi in genetsko svetovanje. Poleg omenjenih usmeritev so onkološki centri praviloma oblikovali tudi svoje notranje smernice in priporočila, vse z namenom zmanjšati izpostavljenost onkoloških bolnikov okužbi s COVID-19 (23). Zmanjšali so število ambulantnih obiskov, vključno s številom paranteralnih aplikacij citostatikov, ki so jih, če je bilo le možno z enakim onkološkim izidom, zamenjali s peroralnimi citostatiki (npr. zamenjava aplikacije 5-fluorouracila s tabletami kapecitabina) (24). Smiselno je tudi odloženo zdravljenje pri stabilni onkološki bolezni. Zhang s sod. je ugotovil, da imajo s COVID-19 okuženi bolniki z rakom na aktivni terapiji 4-krat večjo verjetnost resnih zapletov (13). Ob teh odločitvah je nujna ocena tveganja, saj kot omenja Wang s sod., je glavni dejavnik tveganja za bolnike z rakom med pandemijo COVID-19 dostopnost do potrebne zdravniške oskrbe (25).

Pri kirurškem zdravljenju je smiselno prestaviti elektivne posege, saj so dokazali, da je bilo pri bolnikih, ki so bili operirani in so sočasno zboleli za COVID-19, veliko večje tveganje za hude klinične zaplete kot pri

neoperiranih (12). Navkljub temu je nujna ocena tveganja, ter ocena razpoložljivosti virov, saj operativno zdravljenje pogosto zahteva pooperativno oskrbo na oddelku za intenzivno terapijo. Poročajo, da pri bolnicah z zgodnjim rakom dojke, 60-dnevne zamude kirurškega posega ne poslabšajo uspešnosti zdravljenja (26).

Za razliko od sistemskega in kirurškega zdravljenja ima radioterapija (RT) med pandemijo edinstvene izzive. Glede na naravo zdravljenja morajo biti bolniki vsak dan obsevani, saj prekinitev terapije lahko pomembno poslabša izid zdravljenja (24). Ameriško združenje za radioterapijo in onkologijo (ASTRO) je nedavno objavilo kratke smernice za radioterapevtsko zdravljenje med pandemijo COVID-19. Priporočajo uporabo različnih hipofrakcioniranih shem (manjše število frakcij z višjo dozo na frakcijo) zdravljenja (27). Pri zdravljenju z obsevanjem imajo prednost bolniki s hitro napredujočo boleznijo ali s potencialno ozdravljivimi tumorji, paliativno RT za nadzor težav, ki jih povzroča tumor ali oddaljeni zasevki, pa lahko odložimo na kasnejši, bolj ugodni čas pandemije (24, 27).

Klinične raziskave so izjemno pomembne za razvoj medicine in uvajanja novih zdravljenj, vendar so večinoma zastale v času pandemije s COVID-19. Pri izvajanju kliničnih raziskav je bistvenega pomena zagotoviti varnost udeležencev in potek prilagoditi epidemiološki situaciji.

Podobno, kot v drugih onkoloških centrih, smo se na pandemijo s COVID-19 prilagodili tudi na Onkološkem inštitutu (OI) v Ljubljani. Že v času razglašene epidemije v Sloveniji smo uvedli stroge epidemiološke ukrepe, ki jih izvajamo še naprej. Ob že splošno znanih, kot so uporaba mask, razkuževanje rok in površin, smo v juniju izvedli reorganizacijo ambulantnih pregledov in dela v dnevni bolnišnici, vse z namenom zagotavljanja fizične distance in čim krajšemu zadrževanju bolnikov v bolnišnici. Znotraj posameznih zdravstvenih dejavnosti OI smo dodatno prilagodili diagnostiko in zdravljenja ali druge obravnave glede na smernice za čas COVID-19 pandemije in različne epidemiološke ukrepe. Del pregledov bolnikov, predvsem pri izbranih bolnikih na sledenju ali vodenje hormonskega zdravljenja, smo nadomestili s telemedicino. Ob tem smo izvedli tudi raziskavo, kjer nas je zanimalo splošno mnenje in odnos bolnikov z rakom in onkologov do telemedicine. Ugotovili smo, da kar 27 % anketiranim bolnikom organiziranje prevoza do zdravnika onkologa predstavlja redno ali občasno težavo. Marsikateremu bolniku bi tako občasna uporaba telemedicine olajšala pot do zdravniškega nasveta. Vsaj 50 % zdravnikov OI in vsaj 30 % bolnikov

bi v bodoče (pogosteje kot pred pandemijo COVID-19) uporabljali storitve telemedicine (28).

Za vzdrževanje COVID negativne bolnišnice smo bili primorani vzpostaviti številna nova delovišča, kot so klicni center, nadzorna triažna točka za bolnike, siva cona za potencialno okužene bolnike in center za anketiranje, ki bolnika telefonsko dan do dva dni pred obravnavo na OI pokliče in preveri njegovo zdravstveno stanje. Vsi ti naporji zahtevajo dodatne prostorske in kadrovske kapacitete, ki pa nam jih sicer že v normalnih razmerah primanjkuje.

Med razglašeno epidemijo in še po njej natančno sledimo, kaj se dogaja z našimi onkološkimi bolniki v času pandemije. Ugotovili smo, da je bilo v aprilu 2020 kar 30 % manj napotitev na prve preglede k onkologu in kar 30 % manj potrjenih rakov. Že v sredini maja smo opazili trend rasti napotitev in potrditev raka (29). Natančnega razloga za opaženo ne poznamo. Možno je, da je bilo bolnike strah okužbe ali niso želeli dodatno obremeniti zdravstvenega sistema ali pa je vzrok slabša dostopnost do osebnega zdravnika ali diagnostike.

V zaključku bi rada poudarila, da smo veseli, da je bila onkologija poleg porodništva v Sloveniji tudi med razglašeno epidemijo prepoznana kot dejavnost, ki mora potekati nemoteno. V nasprotnem primeru bi se lahko soočali s hujšimi posledicami nezdravljenih bolnikov z rakom kot bi lahko bile posledice morebitne okužbe s COVID-19.

## LITERATURA

- Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020;92(4):401-2.
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Avigust 2020.
- COVID-19 Coronavirus pandemic. [cited 2020 Apr 11 and 2020 Oct 3]; available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–13.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–71.
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382(24):2327-36.
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72–3.
- Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 56(1):105949.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; 80(7):934-43.
- Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020; 323(16):1582-9.
- Chen S, Cong W, Hanxiang W, Chao Y, Fei C, Fang Z, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. *BMJ Yale*. 2020; available from: 10.1101/2020.03.28.20046144.
- Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020; 21(3):335-7.
- Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. 2020; 31(7):894-901.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323(18):1775-6.
- Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):33.
- Ménétrier-Caux C, Ray-Coquard I, Blay J-Y, Caux C. Lymphopenia in Cancer patients and its effects on response to immunotherapy: an opportunity for combination with cytokines? *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):85.
- Promptchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):1–9.
- Blanchette PS, Chung H, Pritchard KI, Earle CC, Campitelli MA, Buchan SA, et al. Influenza vaccine effectiveness among patients with cancer: a population-based study using health administrative and laboratory testing data from Ontario, Canada. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2795–804.
- NCCN. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) resources for the cancer care community. [cited 2020 Apr 9]; available from: <https://www.nccn.org/covid-19/>.
- ASCO. ASCO coronavirus resources. [cited 2020 Apr 9]; available from: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information>.

21. ESMO. ESMO COVID-19 and cancer. [cited 2020 Apr 9]; available from: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer>.
22. Ontario Health Cancer Care Ontario. Pandemic planning clinical guideline for patients with cancer. [cited 2020 Apr 9]; available from: [https://www.accc-cancer.org/docs/documents/cancer-program-fundamentals/oh-cco-pandemic-planning-clinical-guideline\\_final\\_2020-03-10.pdf?sfvrsn=d2f04347\\_2](https://www.accc-cancer.org/docs/documents/cancer-program-fundamentals/oh-cco-pandemic-planning-clinical-guideline_final_2020-03-10.pdf?sfvrsn=d2f04347_2).
23. Gosain R, Abdou Y, Singh A, Rana N, Puzanov I, Ernstoff MS. COVID-19 and Cancer: a Comprehensive Review. *Curr Oncol Rep* 2020. 22(5): 53.
24. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhurairi A, Coomes EA, Chemaly RF, Alimuhanna M, et al. A practical approach to the management of cancer patients during the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: an international collaborative group. *Oncologist*. 2020; 25(6):e936-e945.
25. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020;21:e181.
26. Mansfield SA, Abdel-Rasoul M, Terando AM, Agnese DM. Timing of breast cancer surgery—how much does it matter? *Breast J*. 2017; 23(4):444-51.
27. American Society for Radiation Oncology (ASTRO). COVID-19 recommendations to radiation oncology practices. [cited 2020 Apr 10]; available from: <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information>.
28. Orazem M, Oblak I, Spanic T, Ratosa I. Telemedicine in radiation oncology post-COVID-19 pandemic. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2020;108, (2): 411-5.
29. Zadnik V, Mihor A, Tomsic S, Zagar T, Bric N, Lokar K, Oblak I. Impact of COVID-19 on cancer diagnosis and management in Slovenia : preliminary results. *Radiology and oncology*. [Print ed.]. 2020.

## Prilagoditve programa ZORA v času pandemije COVID-19 na sekundarni in terciarni ravni zdravstvenega varstva prilagojene tveganju žensk za patološke spremembe materničnega vratu

Leon Meglič

*Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana*

### Povzetek

V času pandemije s COVID-19 smo v prvem valu, ki se je v Evropi in pri nas odvijal od konca februarja 2020 do konca maja 2020, morali na novo organizirati diagnostiko in zdravljenje patoloških sprememb na materničnem vratu.

V prispevku smo opisali delovanje in rezultate ginekološke dejavnosti na področju cervikalne patologije v teh izjemnih okoliščinah. Vir podatkov za analize so bili rutinsko zbrani podatki v Registru ZORA in anketa med predstojniki ginekoloških oddelkov na sekundarni in terciarni ravni zdravstvenega varstva.

**Ključne besede:** rak materničnega vratu, presejalni program, COVID-19, kolposkopija

### Uvod

V nenadoma nastali situaciji izbruha epidemije smo morali sprejeti nekatere ukrepe, katerih posledice bomo znali pravilno oceniti šele čez čas. Prve analize pa so nam na voljo že sedaj. Vlada je s svojim odlokom omejila delovanje zdravstvene oskrbe na najnujnejše. Posameznim RSK je naročila, da sprejmejo navodila za delo na svojem strokovnem področju za čas epidemije. RSK za ginekologijo pod vodstvom doc. dr. Tanje Premru Sršen je deloval praktično neprestano. Dopisne seje so trajale tudi po 6 dni nepretrgoma (z izjemo nočnih počitkov) ob petkih in svetkih. Pri odločanju nas je predvsem vodilo dejstvo, da nismo vedeli, kako se bo ta prvi val odvijal ali ga bomo uspeli ustaviti ali pa se bo ponovil scenarij iz severne Italije. Navodila z Ministrstva za zdravje in NIJZ-ja so bila redka, skopa, zelo nepopolna in pogosto v kontradikciji med obema ustanovama. Prepuščeni smo bili lastni organizaciji in iznajdljivosti.

Okoli polovico kadra smo morali umakniti v rezervo, stran od virov okužb, da bi v primeru številnih obolelih med osebjem sekundarna in terciarna dejavnost lahko še delovala po principu najnujnejših opravil. Zaščitne opreme skoraj ni bilo. Tako smo se ukvarjali tudi z iskanjem najnujnejšega. RSK je zato sklenil, da v danih okoliščinah preventivne dejavnosti ni mogoče varno izvajati ne glede na raven zdravstvenega varstva.

Od 12. 3. do 7. 5. 2020 je bilo v dogovoru s programom ZORA zaustavljeno presejanje za raka materničnega vratu, odložena je bila tudi vsa diagnostika in zdravljenje sprememb materničnega vratu nizke stopnje, vključno s PIL-NS. Še naprej pa je potekala obravnava nosečnic s patološkimi spremembami materničnega vratu in obravnava žensk s spremembami visoke stopnje, kamor umeščamo APC-VS, PIL-VS, vse spremembe žleznih celic in karcinome.

### Metode

8. septembra 2020 smo vsem 14 predstojnikom oddelkov in klinik po elektronski pošti poslali vabilo za sodelovanje v spletni anketi. Po enem tednu smo poslali še opomnik za sodelovanje. V anketi smo postavili 37 vprašanj glede delovanja ginekološke dejavnosti na področju cervikalne patologije med prvim valom epidemije in po njem.

Na podlagi podatkov o opravljenih posegih iz registra ZORA v obdobju 1. 1. 2017 do 30. 9. 2020 iz vseh slovenskih laboratorijev smo izračunali tedensko število opravljenih posegov in novoodkritih diagnoz PIL VS+. Kot novoodkriti PIL VS+ smo šteli diagnozo PIL VS+ pri ženski, ki v preteklih treh letih ni imela te diagnoze. Primerjali smo kumulativno število posegov glede na tip posega in kumulativno število novoodkritih PIL VS+ v 3-letnem povprečju 2017–2019 in letu 2020.

## Rezultati ankete

Na anketo je odgovorilo 8 predstojnikov (57 % odziv).

Rezultati ankete za področje kolposkopije:

- 38 % predstojnikov je menilo, da so med epidemijo opravili enako kolposkopij kot običajno, 63 % pa, da manj.
- Polovica predstojnikov je menila, da so opravili v septembru 2020 več kolposkopij kot v enakem mesecu lani, in sicer v povprečju za 12,5 % več. Druga polovica je menila, da je bilo število kolposkopij enako.
- Predstojniki so menili, da bi izpadle kolposkopske preglede najlaže nadomestili v dodatnih ambulantah (88 %), le 13 % v rednih ambulantah.
- Polovica predstojnikov je menila, da bodo opravili v letu 2020 manj kolposkopij kot pretekla leta, polovica pa, da enako.

Rezultati ankete za področje zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu:

- Polovica predstojnikov je menila, da so med epidemijo opravili enako število zdravljenj predrakavih sprememb materničnega vratu. Druga polovica je bila mnenja, da se je število zdravljenj zmanjšalo, in sicer v povprečju za 21,7 %.
- 38 % predstojnikov je menilo, da je bilo v septembru 2020 k njim na zdravljenje napotenih več pacientk, in sicer v povprečju za 20 %. 38 % predstojnikov je menilo, da je bilo v septembru 2020 k njim na zdravljenje napotenih manj pacientk, in sicer v povprečju za 16,7 %, 25 % predstojnikov, pa, da so obravnavali enako število pacientk.

25 % predstojnikov je menilo, da se čakalne dobe za obravnavo pri njih niso podaljšale, 75 % pa, da so se podaljšale. 63 % predstojnikov je imelo osebje v bolniški, karanteni ali izolaciji, 38 % teh težav ni imelo.

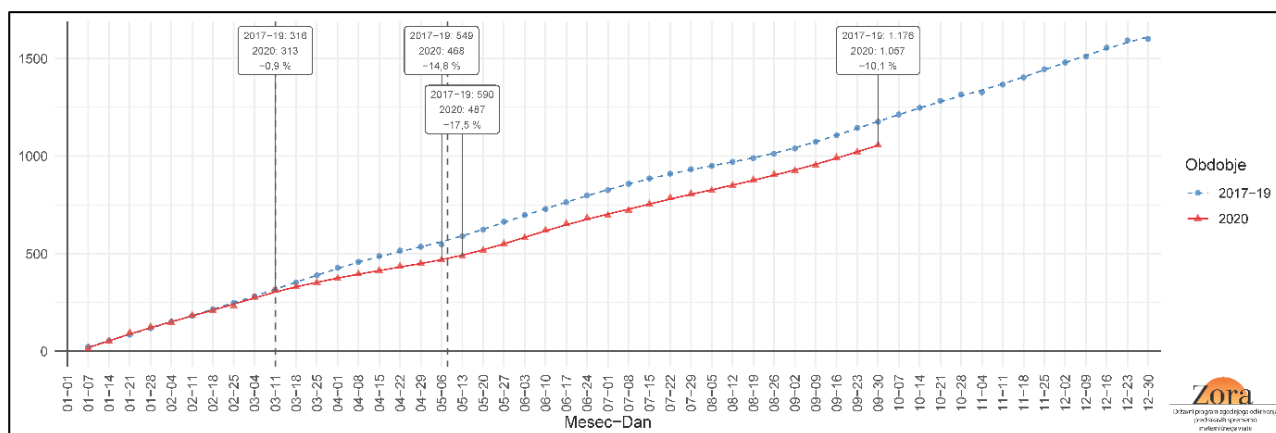
Večina ginekoloških oddelkov je prilagodila delo tako, da so pacientke triažirali znotraj rednih ambulant (75 %), polovica je odprla dodatne ambulante, 38 % je pacientke prenaročila. 63 % je organiziralo delo tako, da se obravnava posamezne bolnice ni zamaknila. Večina predstojnikov je menila, da bodo zaradi prilagoditev dela zaradi pandemije pacientke utrpeli blage posledice (63 %), 38 % predstojnikov pa je menilo, da tak način dela ne bo pustil posledic pri pacientkah. Nihče ni odgovoril, da bodo posledice hude.

Pomoč, ki so jo predstojniki pričakovali od DP ZORA: 63 % jih je pričakovalo pripravo seznamov za vabljenje, 25 % jih je pričakovalo priporočila, kako nadomestiti zamujene preglede in vsi so pričakovali dogovor z ZZS za dodatna sredstva. Kar 63 % predstojnikov je menilo, da je bila zaustavitev presejalnega programa ZORA prehitra, 13 % predstojnikov, da je bila pravočasna, 13 %, da je bila prepozna in 13 %, da se presejanje sploh ne bi smelo ustaviti. Polovica predstojnikov je menila, da je bil ponovni zagon programa ZORA pravočasen, 38 %, da je bil prepozen, 13 % pa, da se presejanje programa ZORA ne bi smelo ustaviti.

## Rezultati analize odkritih predrakavih sprememb v času pandemije

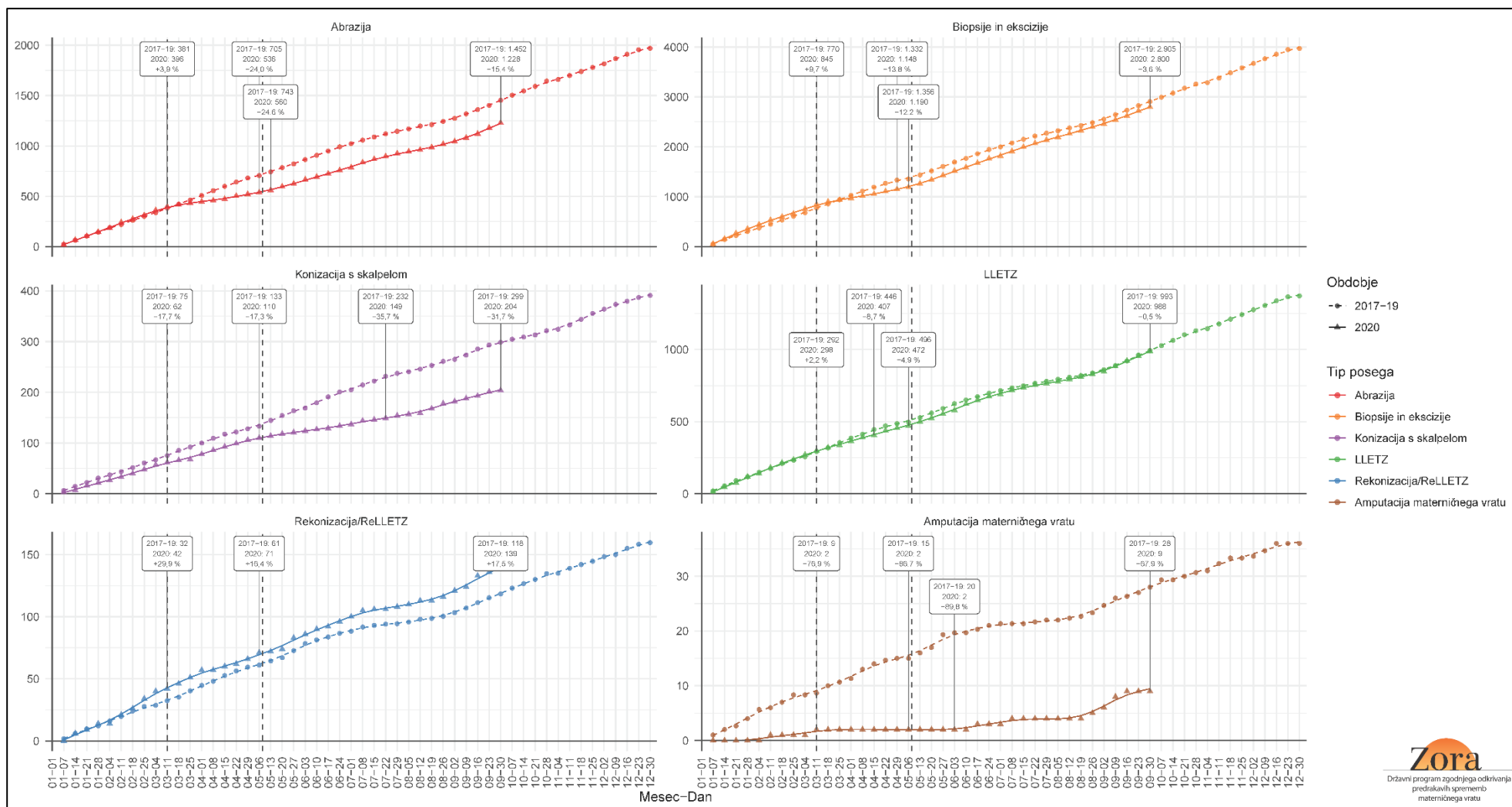
Zaskrbljujoče je, da smo kljub intenzivnemu delu ginekologov čez poletje zaradi primanjkljajev v času zaustavitve presejanja in obravnav žensk s spremembami materničnega vratu nizke stopnje v prvem valu epidemije, do konca septembra 2020 odkrili kar 10 % predrakavih sprememb visoke stopnje manj, kot povprečno v zadnjih treh letih pred pandemijo (Slika 1).

Manj je bilo tudi posegov na materničnem vratu, in sicer je bilo v Registru ZORA zabeleženih 15 % manj



**Slika 1.** Kumulativno število novoodkritih PIL VS+ v letu 2020 v primerjavi s 3-letnim povprečjem 2017–2019. Označene so razlike ob začetku lock-downa, po koncu lock-downa in na koncu opazovanja ter največja razlika.





Slika 2. Kumulativno število posegov glede na tip v letu 2020 v primerjavi s 3-letnim povprečjem 2017–2019. Označene so razlike ob začetku lock-downa, po koncu lock-downa in na koncu opazovanja ter največja razlika.

abrazij cervikalnega kanala, 32 % manj konizacij in 0,5 % manj LLETZ-ov. Zmanjšanje amputacij materničnega vratu (primanjkljaj -68 %) gre predvsem na račun manj operacij tipa Manchester-Fotergyl, saj so to operacije za zdravljenje popuščanja medeničnega dna in niso posegi, ki bi jih nujno opravljali (Slika 2).

### **Zaključek**

Upravičeno smo lahko ponosni na opravljeno delo, tako v načrtovanju, kot v izvedbi. In to v pogojih, ko smo bili prepuščeni sami sebi. Ostaja pa skrb, da smo obravnavali/zdravili 10 % manj PIL-VS. Prepričani smo, da teh sprememb ni manj, le našli smo jih manj v času brez presejanja. Zato je še kako pravilna odločitev, da v drugem valu, preventive, vključno z DP ZORA, nismo zaustavljali. Zato upamo, da bomo neodkrite patološke spremembe materničnega vratu visoke stopnje še pravočasno odkrili in zdravili. Seveda pa bo dokončna ocena našega dela možna šele po koncu epidemije COVID-19. Na prehojeno pot pa se lahko ozremo povsem brez zadrege.

### **Zahvala**

Zahvaljujem se osebju Registra ZORA za pripravo in analizo podatkov.

### **Viri**

Objavljeni in neobjavljeni podatki Presejalnega registra ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, november 2020.

## Presejanje v času pandemije COVID-19 na primarni ravni zdravstvenega varstva

Urška Gašper Oblak

Zdravstveni dom Ljubljana, Metelkova 9, 1000 Ljubljana

### Povzetek

V pomladanskem valu epidemije bolezni COVID-19 je bilo z državno uredbo med 11. 3. 2020 in 8. 5. 2020 ustavljeno vabljenje žensk na presejalne preglede in izvajanje presejalnih pregledov v okviru državnega programa ZORA. Odloženi so bili pregledi žensk s citološkimi spremembami nizke stopnje, skladno s smernicami pa so se še naprej obravnavale ženske s predrakavimi spremembami materničnega vratu visoke stopnje in nosečnice s predrakavimi spremembami. Zaradi tega je število brisov materničnega vratu (BMV) v tem času zmanjšalo za 87,9%, presejalnih celo za 91,5%. Kljub zavzetemu delu ginekologov, ko je naslednjih mesecih število odvzetih BMV kljub še veljavnim ukrepom razkuževanja in prezračevanja presešlo triletno povprečje odvzetih BMV v tem koledarskem obdobju, je ob koncu septembra število vseh odvzetih BMV za 11,7% manjše od povprečja predhodnih treh let, presejalnih za 15,1%, kurativnih (z indikacijo »kurativa«, »kontrola« ali »drugo«) pa 2,3%.

V anketi o vplivu pandemije na presejanje v programu ZORA so ginekologi ocenili izpad presejalnih BMV v svojih ambulantah, se opredelili glede možnih rešitev za nadomestitev izpada ter ocenili sodelovanje z DP ZORA med pomladnim valom epidemije.

**Ključne besede:** presejanje za raka materničnega vratu, program ZORA, primarna raven zdravstvenega varstva, pandemija COVID-19

### Epidemija COVID-19, prvi val

Epidemija nove bolezni COVID-19 nas je v začetku marca presenetila.

Prvič smo se srečali z novim, neznanim in močno kužnim virusom, z novo boleznijo, ki je pričela preplavljati svet, a smo imeli o njej le osnovne podatke in izkušnje iz delov sveta, kjer se je najprej pojavila.

Ob pomanjkanju zaščitne opreme, slabem poznavanju bolezni in poti prenosa ter izjemni hitrosti širjenja virusa po svetu je bila 11. 3. 2020 razglašena epidemija. Takrat še ni bilo mogoče predvideti, kako hitro in v kolikšni meri bo prizadeto delovanje zdravstvenega sistema, prav tako še ni bilo dorečeno, kako se v spremenjenih razmerah organizirati na vseh ravneh delovanja zdravstvenega sistema in družbe nasploh.

Protokoli, kako se organizirati in kakšno zaščitno opremo uporabiti v primeru epidemije, so bili marsikje napisani v času epidemije prašičje gripe, ali pa jih morda sploh ni bilo. Predvsem pa niso bili nikoli preizkušeni v resničnem življenju.

Ker zaščitnih mask, predpasnikov, plaščev, vizirjev v ambulantah primarnega nivoja praviloma ne uporabljamo, je bilo te opreme v ambulantah le za vzorec, v nekaj dneh pa so tudi dobave postale nezanesljive ali celo nemogoče. Ob tem nismo imeli zanesljivih podatkov, kolikšna je možnost okužbe pri delu v »nekužni« ambulantni ob predpisani zaščitni opremi. Potrebno se je bilo »prešteti« in ob številnih neznankah predvideti, koliko ambulant ob razpoložljivi zaščitni opremi sploh lahko deluje ter tudi, na kakšen način bi najbolje ohranili zdrave kadre, ki bi lahko zagotavljali vsaj najnujnejše storitve tudi v primeru večjega števila bolnih pacientov in zaposlenih.

RSK za ginekologijo je na svoji 2. redni seji pripravil predlog reorganizacije ginekološko porodniške službe s Sloveniji v času epidemije z uvedbo regijskih koordinatorjev, začasno ukinitvijo nenujnih storitev, zmanjšanjem števila pregledov nosečnic ter tudi ustavitve vabljenja in izvajanja preventivnih pregledov za odkrivanje predrakavih sprememb v okviru državnega programa Zora.

V vsaki regiji, z izjemo gorenjske, kjer sta se povezali

SB Jesenice in Porodnišnica Kranj, ter štajerske, kjer sta se povezala UKC Maribor in SB Ptuj, so bili v povezavi z eno od preostalih 10 porodnišnic imenovani regijski koordinatorji, ki so organizirali ali spremljali delo ambulant. RSK je svetoval zmanjšanja števila obiskov pacientk v ambulantah ter zmanjšanja števila aktivnih ambulant, umik bolj ogroženih ginekologov v administrativne ambulante ter pripravljenost mlajših ambulantnih ginekologov na morebitno pomoč v porodnišnicah.

Ginekološke ambulante po Sloveniji so bile tako v naslednjih tednih oziroma v naslednjih dveh mesecih različno organizirane. Nekatere ambulante so za različno dolga obdobja zaprli in v njih izvajali le administrativne storitve, v posameznih regijah so ginekologi primarnega nivoja sodelovali pri delu enotnih vstopnih točk na sekundarnem nivoju, drugje so ostali v svojih ambulantah ali pa so bili z dekretom delodajalca začasno umaknjeni z delovnega mesta na čakanje ter se tedensko ali na dva tedna izmenjavali pri delu v ambulanti.

V skladu z Odredbo o začasni ukrepih za obvladovanje širjenje nalezljive bolezni povzročene s Sars-Cov-2 (COVID-19) (Ur. l.RS, št. 18/2020 z dne 11. 3. 2020), Odlok o začasni ukrepih na področju zdravstvene dejavnosti zaradi zaježitve in obvladovanja epidemije COVID-19 (Ur. l.RS, št. 40/2020 in 49/2020) in Dodatnimi ukrepi na področju ginekologije in porodništva na primarnem nivoju (ki so bili usklajeni med Državnim programom ZORA (DP ZORA) in RSK za ginekologijo in porodništvo) je bilo od 11. 3. 2020 spremenjeno tudi izvajanje DP ZORA:

- začasno je bilo ustavljeno vabljenje na preventivne preglede in izvajanje presejalnih pregledov
- pri spremembah nizke stopnje je bilo priporočeno, da se preglede začasno odloži in o tem vodi evidenco,
- skladno s strokovnimi smernicami so se nadaljevali diagnostika in zdravljenje predrakavih sprememb visoke stopnje, ter diagnostika sprememb pri nosečnicah,
- ambulante so bile dolžne vzpostaviti evidenco odloženih žensk, zato, da bi jih na pregled povabili kasneje

Po izboljšanju epidemiološke situacije so se z dnem 9. 5. 2020 ponovno pričele izvajati vse storitve programa ZORA, od vabljenja do presejanja, vendar ob upoštevanju omejitev, ki jih določa Odredba o začasni ukrepih na področju opravljanja zdravstvene

dejavnosti zaradi zaježitve in obvladovanja epidemije COVID-19 (Ur. l.RS, št. 65/2020 z dne 8. 5. 2020).

8. 5. 2020 je pričel veljati tudi Odlok o prenehanju veljavnosti odloka o začasni ukrepih na področju zdravstvene dejavnosti zaradi zaježitve in obvladovanja epidemije COVID-19 (Ur. l. RS, št. 65/2020)

### **Kaj je prinesla 9-tedenska popolna ustavitev DP ZORA?**

Podatki Registra ZORA kažejo, da je skupno število odvzetih BMV v času razglašene epidemije v primerjavi s povprečjem preteklih treh let padlo za 31391 oziroma 87,9 % (Tabela 1). Padec ni stoddosten zaradi kurativnih BMV, tudi zato, ker se je število odvzemov zmanjševalo postopoma in je v nekaterih ustanovah pričelo rasti že pred razglasitvijo konca epidemije (Slika 1).

Iz tabele in grafa je tudi razvidno, da so ginekologi uspeli kljub temu, da so morali opraviti tudi številne odložene kurativne preglede in vabiti ženske na preglede v času poletnih dopustov, število odvzetih BMV po ponovnem zagonu DP ZORA, tj. od 7. 5. 2020 do 30. 9. 2020 povečati za 8986 oziroma 11,4 % glede na povprečje preteklih treh let. S tem so uspeli znižati zaostanek v številu odvzetih BMV do konca septembra na 11,7 % glede na povprečje preteklih treh let.

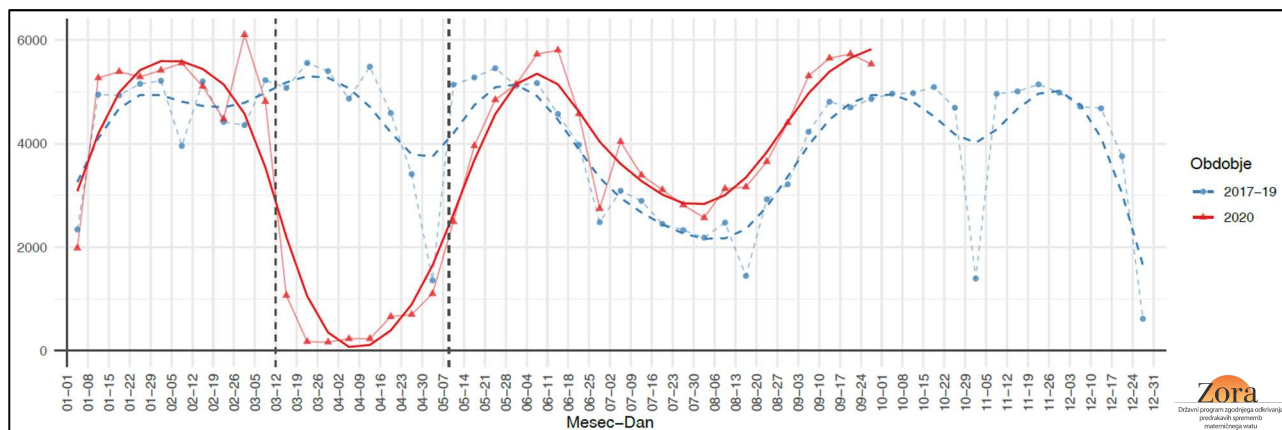
Razumljivo je, da se je število BMV z razlogom »kurativa«, »kontrola« in »drugo«, znižalo manj, za 77,4 % (Tabela 2). Ginekologi so se morali za vsako svojo pacientko odločiti, katere kontrolne preglede odložiti ter za koliko časa, in katere vendarle opraviti. Iz Slike 2 je razvidno, da se je število BMV iz te skupine pričelo večati še pred ponovno uvedbo DP ZORA, torej takoj, ko so bile vzpostavljene razmere za dovolj varno delo. Ob uradni razglasitvi konca pomladnega vala epidemije je bilo število tedensko odvzetih kurativnih BMV že praktično enako kot v običajnih letih.

Ginekologom v pomoč so s sedeža DP ZORA v maju 2020 poslali tudi sezname pacientk s patološkimi BMV, ki bi potrebovale kontrolni pregled. To je verjetno tudi pripomoglo k temu, da je bil 30. 9. 2020 zaostanek v številu BMV, odvzetih z razlogom »kurativa«, »kontrola« ali »drugo« manjši od povprečja preteklih treh let samo za 987 BMV ali 2,3 %.

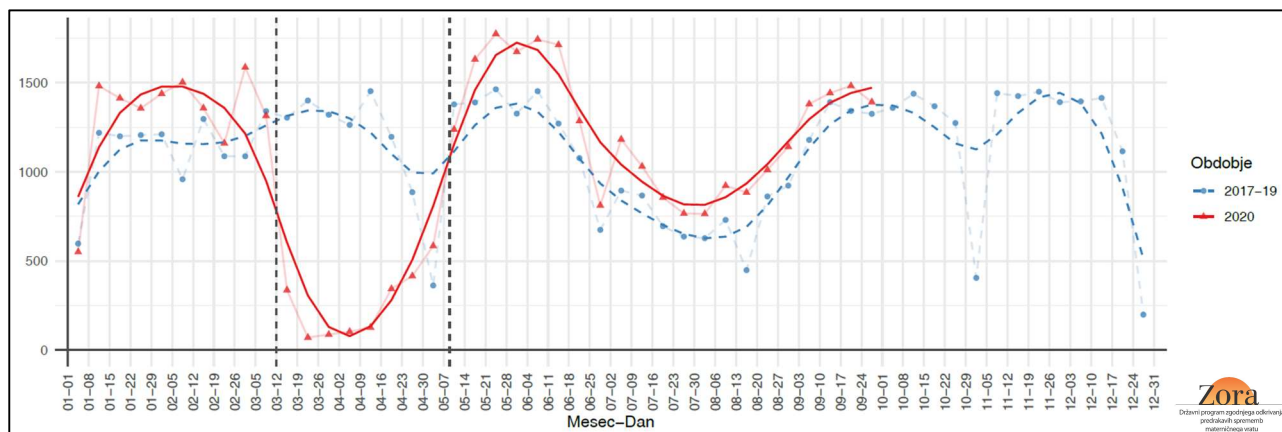
Število kurativnih brisov se je bolj zmanjšalo pri pacientkah, starejših od 65 let (88,1 %), za razliko od 68,5 % pri pacientkah med 30 in 39 letom (Tabela 3, Slika 3).

**Tabela 1:** Primerjava števila odvzetih BMV v letih 2017-2019 in letom 2020 med 1. 1. in 30. 9. Vir podatkov: register ZORA.

Obdobje pred ukrepi (1. januar–11. marec)		Ustavitev preventive (12. marec–6. maj)		Vrnitev presejanja (7. maj–30. september)		SKUPAJ do ponovnega začetka presejanja (1. januar–6. maj)		SKUPAJ (1. januar–30. september)	
<b>Število BMV</b>									
Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020
45.727	49.374	35.730	4.339	78.759	87.745	81.457	53.713	160.216	141.458
<b>Razlika med letom 2020 in povprečjem 2017–2019</b>									
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
+3.647	+8,0	-31.391	-87,9	+8.986	+11,4	-27.744	-34,1	-18.758	-11,7

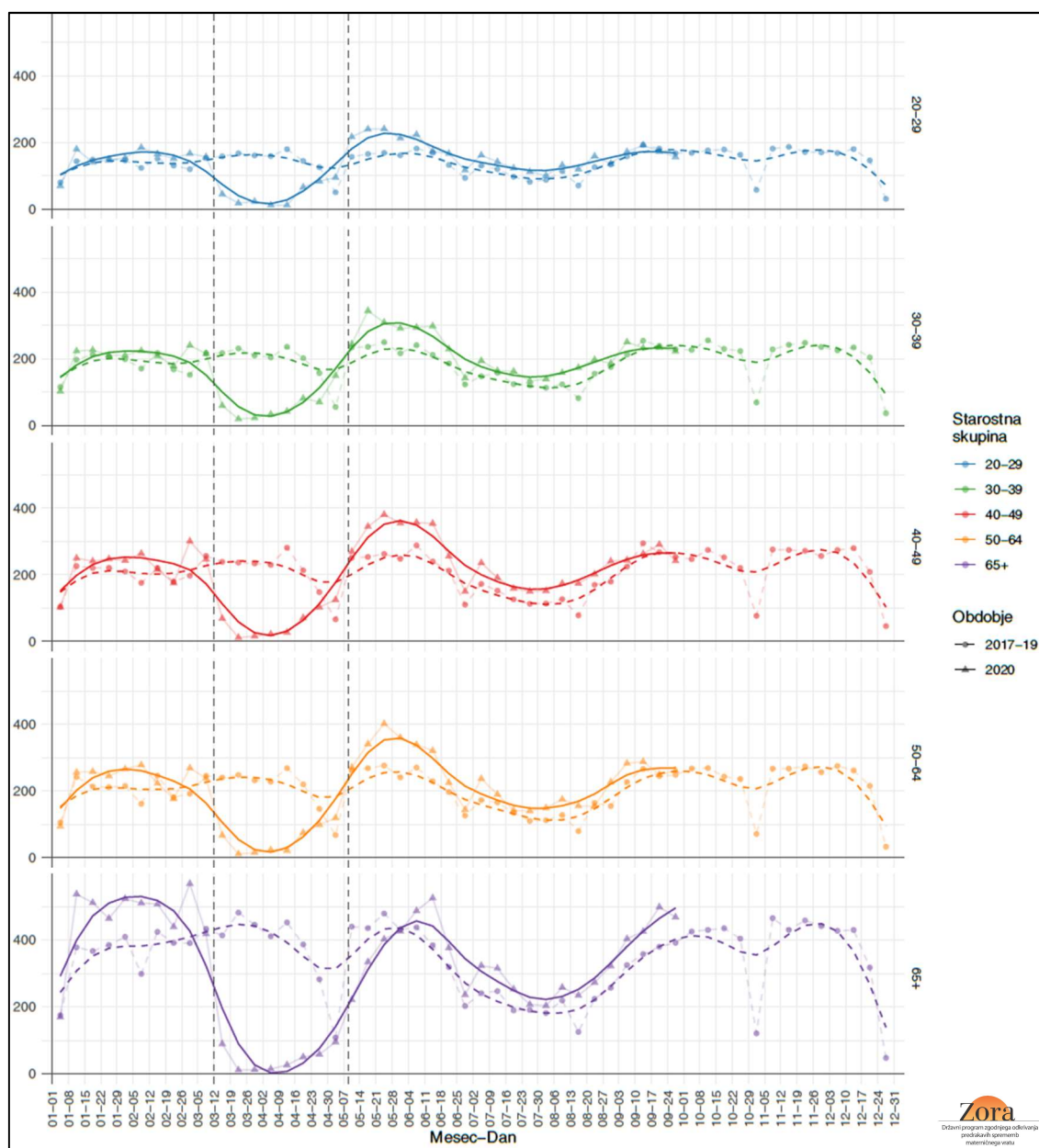
**Slika 1.** Primerjava števila tedensko odvzetih BMV v letih 2017-2019 in letom 2020 v času od 1. 1. do 30. 9. Vir podatkov: Register ZORA.**Tabela 2:** Primerjava števila odvzetih BMV z razlogom »kurativa«, »kontrola« in »drugo« v letih 2017-2019 in letom 2020 med 1. 1. in 30. 9. Vir podatkov: Register ZORA.

Obdobje pred ukrepi (1. januar–11. marec)		Ustavitev preventive (12. marec–6. maj)		Vrnitev presejanja (7. maj–30. september)		SKUPAJ do ponovnega začetka presejanja (1. januar–6. maj)		SKUPAJ (1. januar–30. september)	
<b>Število BMV</b>									
Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020
11.209	13.167	9.190	2.073	21.965	26.137	20.399	15.240	42.364	41.377
<b>Razlika med letom 2020 in povprečjem 2017–2019</b>									
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
+1.958	+17,5	-7.117	-77,4	+4.172	+19,0	-5.159	-25,3	-987	-2,3

**Slika 2.** Primerjava tedenskega števila odvzetih BMV z razlogom »kurativa«, »kontrola« in »drugo« v obdobju od 1. 1. 2020 do 30. 9. 2020 ter povprečjem let 2017-2019. Vir podatkov: Register ZORA.

**Tabela 3:** Primerjava števila odvzetih BMV z razlogom »kurativa«, »kontrola« in »drugo« v letih 2017-2019 in letom 2020 med 1. 1. in 30. 9. po starostnih skupinah pacientk.

	Obdobje pred ukrepi (1. januar–11. marec)		Ustavitev preventive (12. marec–6. maj)		Vrnitev presejanja (7. maj–30. september)		SKUPAJ do ponovnega začetka presejanja (1. januar–6. maj)		SKUPAJ (1. januar–30. september)	
	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020
<b>Število BMV</b>										
20-29	1.350	1.519	1.148	355	2.896	3.475	2.498	1.874	5.394	5.349
30-39	1.853	2.036	1.510	475	3.824	4.594	3.363	2.511	7.187	7.105
40-49	2.012	2.289	1.648	445	4.142	5.187	3.660	2.734	7.802	7.921
50-64	2.013	2.304	1.651	430	4.077	5.053	3.663	2.734	7.741	7.787
65+	3.650	4.646	2.979	355	6.452	7.189	6.629	5.001	13.081	12.190
<b>Razlika med letom 2020 in povprečjem 2017–2019</b>										
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
20-29	+169	+12,5	-793	-69,1	+579	+20,0	-624	-25,0	-45	-0,8
30-39	+183	+9,9	-1.035	-68,5	+770	+20,1	-852	-25,3	-82	-1,1
40-49	+277	+13,8	-1.203	-73,0	+1.045	+25,2	-926	-25,3	+119	+1,5
50-64	+291	+14,5	-1.221	-73,9	+976	+23,9	-929	-25,4	+46	+0,6
65+	+996	+27,3	-2.624	-88,1	+737	+11,4	-1.628	-24,6	-891	-6,8

**Slika 3.** Primerjava tedenskega števila odvzetih BMV vratu z razlogom »kurativa«, »kontrola« in »drugo« v letih 2017-2019 in letom 2020 med 1. 1. in 30. 9. po starostnih skupinah pacientk.

K temu je morda pripomogla sprva previdnost ginekologov, ki so obiske starejših pacientk prestavili na varnejši čas, morda pa so se pacientke iz te skupine tudi same manj udeleževale pregledov zaradi bojazni, da bi se v ambulanti okužile s koronavirusom.

V letošnjem letu je zanimivo, da je število triažnih testov HPV, opravljenih od 1. 1. 2020 do 30. 9. 2020, večje od povprečja zadnjih treh let, čeprav ne ob vseh indikacijah. Ker se število opravljenih HPV testov že več let zapovrstjo večja, lahko del porasta verjetno pripišemo vse večjemu upoštevanju indikacij za ta test. Nekaj so morda prispevali tudi sezname pacientk s patološkimi izvidi, morda pa je bilo tudi absolutno število žensk z indikacijo za test večje od povprečja zadnjih treh let.

V Tabeli 4, še bolj nazorno pa na Sliki 4, je videti, da je število HPV testov v letu 2020 večje od povprečja zadnjih treh letih pri vseh indikacijah razen ob indikaciji »po zdravljenju«. Ker imajo ženske po zdravljenju histološko potrjenega PIL-VS v naslednjih dveh letih 7 % možnosti za ponovni PIL-VS, je pomembno, da opravijo kontrolne preglede. Prav negativen HPV test zmanjša tveganje za ponovni PIL-VS. Res pa je, da sta po slovenskih smernicah predvidena dva zaporedna testa HPV leto in dve leti po zdravljenju, vendar že prvi močno zmanjša tveganje ponovitev PIL-VS. Zato je tudi mogoče, da so se ginekologi v manjši meri odločali za vabljenje žensk, ki so že imele opravljen en kontrolni pregled po zdravljenju z negativnim izvidom triažnega testa HPV.

Še bolj plastično so razlike v opravljenih HPV testih predstavljene na Sliki 4.

V času ustavitve DP ZORA se je najbolj zmanjšalo število presejalnih BMV, za 91,5 % oziroma za 24274 glede na povprečje zadnjih treh let. Tu gre za vsaj na videz zdrave ženske, pri katerih je verjetnost, da bi odložitev pregleda vplivala na njihovo zdravje, najmanjša. Pri teh BMV je sledil razumljivo tudi počasnejši dvig kot pri kurativnih BMV, saj so preventivne preglede ginekologi vključevali v svoje delo postopoma, ko so pred tem opravili odložene preglede žensk s težavami, patološkimi BMV, odložene kontrole zaradi drugih ginekoloških stanj, ponovno uvedli redne sistematske preglede nosečnic. Zaradi tega je ob koncu septembra še zmeraj »manjkalo« 15,1 % BMV v primerjavi s povprečjem preteklih treh let (Tabela 5, Slika 5).

Iz Slike 5 je lepo razvidno, da se je število presejalnih BMV večalo postopno in v skladu z zmožnostmi posa-

meznih ambulant.

Tudi pri presejalnih BMV so se pokazale razlike med posameznimi starostnimi skupinami, največji padec je bil v starostni skupini od 50-64 let, a so razlike majhne (Tabela 6). Ob koncu septembra je največ BMV »manjkalo« v starostni skupini od 30-39 let, 17,1 % glede na povprečje zadnjih treh let. Tu gre za delovno aktivno populacijo, ki se težje organizira z danes na jutri, je slabše dosegljiva v času poletnih dopustov in najbolj potrebuje urejen sistem vabljenja in možnost, da termin pregleda uskladijo s službo, kar vse bi lahko bili razlogi za manjši porast pregledanosti glede na prejšnja leta in glede na ostale starostne skupine v času med majem in septembrom.

V Tabeli 7 lahko vidimo, da se je, deloma zagotovo zaradi manjšega števila odvzetih presejalnih BMV (za 15,1 %) zmanjšalo tudi število patoloških BMV. Zanimivo pa je, da se je število BMV nizke stopnje zmanjšalo manj (za 2,2 % oziroma 109 BMV) kot število BMV visoke stopnje, ki je padlo za 208 ali 20,3 % glede na povprečje preteklih treh let, kar ni zanemarljiva številka. Ker se je povečal delež BMV nizke stopnje, je možno, da se bo del sprememb visoke stopnje pokazal ob naslednjih kontrolah iz te skupine žensk. Morda k manjšemu številu BMV visoke stopnje prispeva največji izpad presejalnih brisov v starostni skupini med 30 in 39 letom, ko je tveganje za spremembe visoke stopnje večje kot pri mlajših, morda pa se prav ženske, ki so že sicer slabše odzivne, v času epidemije še težje odločijo za pregled.

Ženske s presejalnim izvidom "patološke spremembe materničnega vratu visoke stopnje" imajo okrog 51 % verjetnost, da bo pri njih v obdobju do enega leta po presejalnem pregledu odkrita predrakava sprememba visoke stopnje, večina teh sprememb je odkrita v obdobju do šest mesecev po presejalni diagnozi. Verjetnost se razlikuje glede na vrsto patološke spremembe in je okrog: 68 % pri presejalni diagnozi PIL-VS; 40 % pri presejalni diagnozi APC-VS in 15 % pri patoloških spremembah žleznih celic.

Zanimivo je, da se je v času zaustavitve DP ZORA spremenil tudi delež posameznih ocen BMV (Slika 6), pri čemer je najbolj porastel delež ocen s patologijo nizke stopnje. Pri tem je mogočih več razlag: drugačna sestava žensk, ki so takrat prihajale na pregled: tj. več nosečnic, simptomatskih žensk, morda pa so na rezultate vplivale tudi spremembe v organizaciji dela v laboratorijih.



**Tabela 4:** Primerjava števila opravljenih triažnih testov HPV v letih 2017-2019 in letom 2020 med 1. 1. in 30. 9. po indikacijah za odvzem.

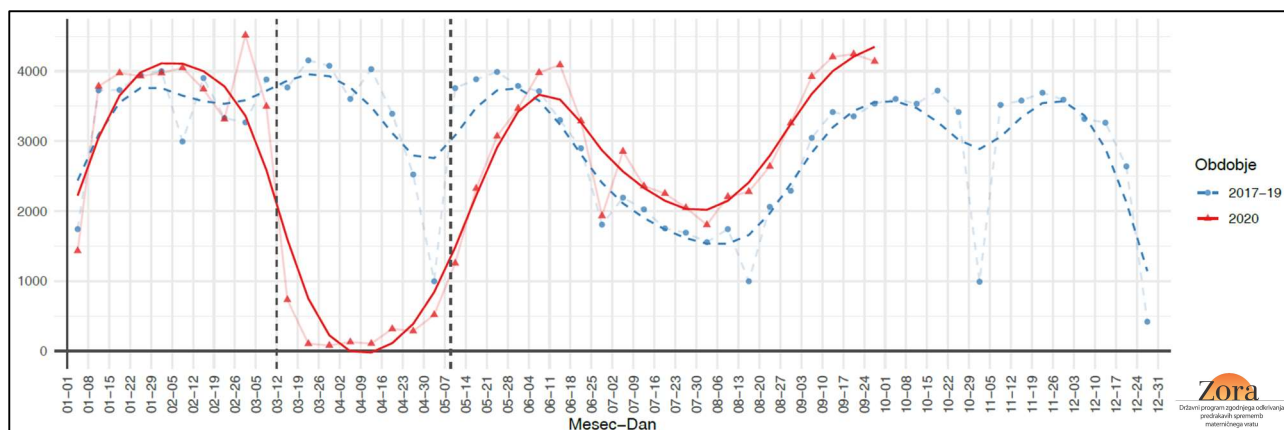
	Obdobje pred ukrepi (1. januar–11. marec)		Ustaveitev preventive (12. marec–6. maj)		Vrnitev presejanja (7. maj–30. september)		SKUPAJ do ponovnega začetka presejanja (1. januar–6. maj)		SKUPAJ (1. januar–30. september)	
	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020
<b>Število BMV</b>										
APC–N	1.115	1.366	995	355	2.766	3.754	2.111	1.721	4.876	5.475
AŽC–N	28	37	15	7	56	79	43	44	99	123
PIL–NS, 35+	238	288	202	74	535	795	441	362	975	1.157
CIN 1	185	247	157	43	378	630	342	290	720	920
CIN – po zdravljenju	628	641	535	113	1.313	1.512	1.163	754	2.476	2.266
<b>Razlika med letom 2020 in povprečjem 2017–2019</b>										
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
APC–N	+251	+22,5	-640	-64,3	+988	+35,7	-390	-18,5	+599	+12,3
AŽC–N	+9	+30,6	-8	-52,3	+23	+40,2	+1	+2,3	+24	+23,8
PIL–NS, 35+	+50	+20,8	-128	-63,4	+260	+48,7	-79	-17,9	+182	+18,6
CIN 1	+62	+33,3	-114	-72,6	+252	+66,7	-52	-15,3	+200	+27,7
CIN – po zdravljenju	+13	+2,1	-422	-78,9	+199	+15,2	-409	-35,2	-210	-8,5

**Slika 4.** Primerjava števila tedensko opravljenih triažnih testov HPV v letih 2017-2019 in letom 2020 med 1. 1. in 30. 9. po indikacijah za odvzem.



**Tabela 5:** Primerjava števila odvzetih presejalnih BMV v letih 2017-2019 in letom 2020 med 1. 1. in 30. 9.

Obdobje pred ukrepi (1. januar–11. marec)		Ustavitev preventive (12. marec–6. maj)		Vrnitev presejanja (7. maj–30. september)		SKUPAJ do ponovnega začetka presejanja (1. januar–6. maj)		SKUPAJ (1. januar–30. september)	
<b>Število BMV</b>									
Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020
34.518	36.207	26.540	2.266	56.793	61.608	61.058	38.473	117.852	100.081
<b>Razlika med letom 2020 in povprečjem 2017–2019</b>									
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
+1.689	+4,9	-24.274	-91,5	+4.815	+8,5	-22.585	-37,0	-17.771	-15,1

**Slika 5.** Primerjava števila tedensko odvzetih presejalnih BMV v letih 2017-2019 in letom 2020 med 1. 1. in 30. 9.**Tabela 6:** Primerjava števila odvzetih presejalnih BMV v letih 2017-2019 in letom 2020 med 1. 1. in 30. 9. po starostnih skupinah žensk.

	Obdobje pred ukrepi (1. januar–11. marec)		Ustavitev preventive (12. marec–6. maj)		Vrnitev presejanja (7. maj–30. september)		SKUPAJ do ponovnega začetka presejanja (1. januar–6. maj)		SKUPAJ (1. januar–30. september)	
<b>Število BMV</b>										
	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020
20-29	6.854	7.004	5.139	595	11.943	12.580	11.993	7.599	23.936	20.179
30-39	8.439	8.695	6.426	682	14.023	14.561	14.865	9.377	28.888	23.938
40-49	8.285	9.008	6.530	482	13.731	15.265	14.816	9.490	28.547	24.755
50-64	10.940	11.500	8.445	507	17.096	19.202	19.384	12.007	36.481	31.209
<b>Razlika med letom 2020 in povprečjem 2017–2019</b>										
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
20-29	+150	+2,2	-4.544	-88,4	+637	+5,3	-4.394	-36,6	-3.757	-15,7
30-39	+256	+3,0	-5.744	-89,4	+538	+3,8	-5.488	-36,9	-4.950	-17,1
40-49	+723	+8,7	-6.048	-92,6	+1.534	+11,2	-5.326	-35,9	-3.792	-13,3
50-64	+560	+5,1	-7.938	-94,0	+2.106	+12,3	-7.377	-38,1	-5.272	-14,5

### Anketa o vplivu pandemije na presejanje v programu ZORA ali kaj o nastalih razmerah menijo ginekologi?

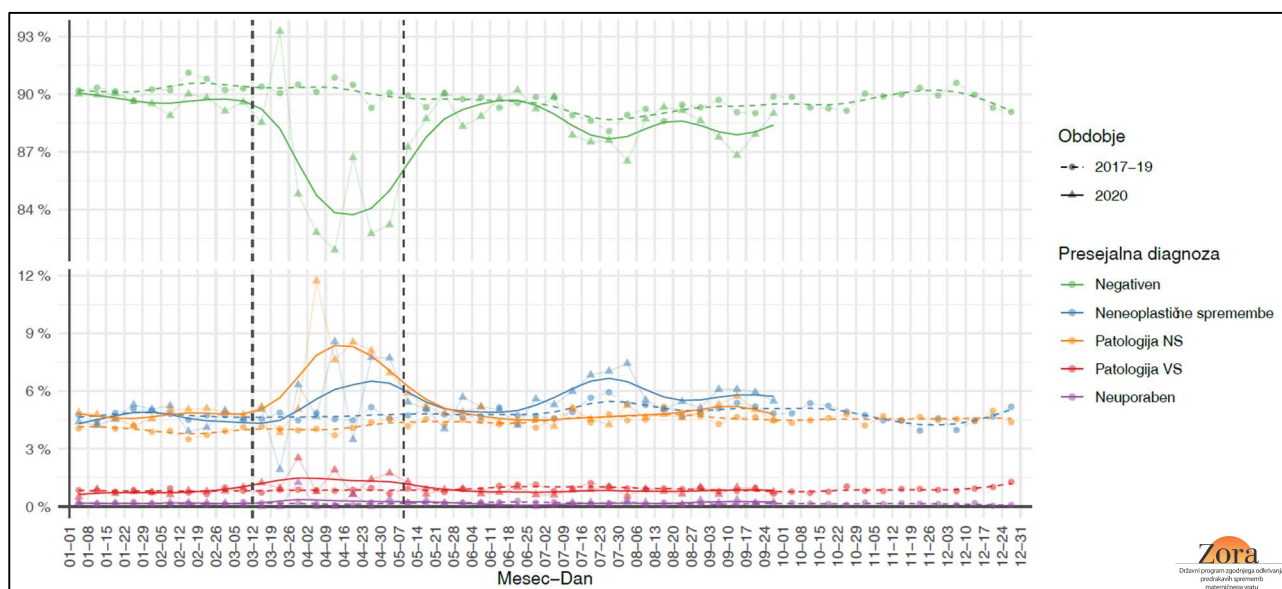
6. 10. 2020 so sedeža DP ZORA vsi slovenski aktivni ginekologi, ki z odvzemi BMV sodelujejo v delu DP ZORA, prejeli anketo o vplivu pandemije na presejanje v DP ZORA. Ginekologi so odgovarjali na 15 vprašanj.

Na anketo je odgovarjalo 187 ginekologov, od tega jih je 117 navedlo, da so zaposleni pretežno v ambulantah primarnega nivoja, 50 pretežno v ambulantah sekundarnega ali terciarnega nivoja in 5 v ambulantah brez koncesije, 15 pa jih na to vprašanje ni odgovorilo.

Zaskrbljujoč podatek je, da je 94 ginekologov, ki so odgovarjali na anketo, starejših od 50 let.

**Tabela 7:** Primerjava števila odvzetih presejalnih BMV z različnimi ocenami v letih 2017-2019 in letom 2020 med 1. 1. in 30. 9.

	Obdobje pred ukrepi (1. januar–11. marec)		Ustavitev preventive (12. marec–6. maj)		Vrnitev presejanja (7. maj–30. september)		SKUPAJ do ponovnega začetka presejanja (1. januar–6. maj)		SKUPAJ (1. januar–30. september)	
	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020
<b>Število BMV</b>										
Negativen	31.178	32.446	23.962	1.944	50.799	54.579	55.140	34.390	105.939	88.969
Neneoplastične spremembe	1.636	1.690	1.242	132	2.822	3.412	2.878	1.822	5.700	5.234
Patologija NS	1.368	1.730	1.075	155	2.551	3.000	2.443	1.885	4.994	4.885
Patologija VS	280	280	223	30	520	505	503	310	1.023	815
Neuporaben	56	61	38	5	101	112	94	66	195	178
<b>Razlika med letom 2020 in povprečjem 2017–2019</b>										
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Negativen	+1.268	+4,1	-22.018	-91,9	+3.780	+7,4	-20.750	-37,6	-16.970	-16,0
Neneoplastične spremembe	+54	+3,3	-1.110	-89,4	+590	+20,9	-1.056	-36,7	-466	-8,2
Patologija NS	+362	+26,5	-920	-85,6	+449	+17,6	-558	-22,8	-109	-2,2
Patologija VS	0	0,0	-193	-86,5	-15	-2,9	-193	-38,4	-208	-20,3
Neuporaben	+5	+8,9	-33	-86,8	+11	+10,5	-28	-29,8	-17	-8,9
<b>Delež BMV glede na izvid</b>										
	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020
Negativen	90,3	89,6	90,3	85,8	89,4	88,6	90,3	89,4	89,9	88,9
Neneoplastične spremembe	4,7	4,7	4,7	5,8	5,0	5,5	4,7	4,7	4,8	5,2
Patologija NS	4,0	4,8	4,1	6,8	4,5	4,9	4,0	4,9	4,2	4,9
Patologija VS	0,8	0,8	0,8	1,3	0,9	0,8	0,8	0,8	0,9	0,8

**Slika 6:** Primerjava števila tedensko odvzetih presejalnih BMV z različnimi ocenami v letih 2017-2019 in letom 2020 med 1. 1. in 30. 9.

To na primer v času epidemije koronavirusa pomeni večjo verjetnost za težji potek bolezni kot pri mlajši populaciji in s tem več možnosti za daljšo odsotnost v primeru, da zbolijo.

Največ anketirancev, 72 (42 %), jih dela v srednje velikih mestih, približno enako število pa v večjih mestih (52) ali manjših krajih (47).

46,5 % anketiranih ginekologov, vzame letno po lastni oceni več ko 1000 presejalnih BMV, kar 64,3 % pa več kot 500 in skoraj desetina, natančneje 9,2 %, celo več kot 1500 presejalnih BMV.

Med zdravniki, ki so navedli, da vzamejo letno več kot 1500 presejalnih BMV, jih 58,8 % ocenjuje, da se je število odvzetih presejalnih BMV do časa izpolnjevanja ankete zmanjšalo za več kot 200 oziroma več kot 300 BMV, pri tem pa jih 11,8 % jih meni, da se število presejalnih BMV ni spremenilo.

Med najštevilčnejšo skupino zdravnikov, 69, ki so navedli, da letno vzamejo 1000-1500 presejalnih BMV, jih je 44,9 % menilo, da se je število odvzetih BMV zmanjšalo za več kot 200 oz. 300, kar 75,4 % pa, da se je zmanjšalo za vsaj 100. Tudi v tej skupini je 11,6 % ginekologov ocenilo, da so uspeli odvzeti enako število presejalnih BMV kot v prejšnjih letih.

Med 33 zdravniki, ki vzamejo po lastni oceni 500 do 1000 presejalnih BMV letno, jih je 66,6 % ocenilo, da se je število BMV zmanjšalo za vsaj 50, in 39,3 %, da se je zmanjšalo za vsaj 100 BMV. Nekoliko večji, 18,2 % je bil delež tistih, ki so ocenili, da se število presejalnih BMV ni zmanjšalo.

Podobni so podatki med ginekologi, ki letno vzamejo manjše število BMV, z nekoliko večjim odstotkom tistih, ki so po lastni oceni uspeli zamujeno nadoknadi (med 30,8 in 33,3 %).

Na vprašanje, ali je bila zaustavitev programa po njihovem mnenju pravočasna, je 115 ginekologov (62,8 %) odgovorilo pritrdilno. Razen teh je 24 (13,1 %) ginekologov menilo, da je bila zaustavitev prehitra, 5 (2,7 %) jih je menilo, da je bila prepozna in kar 39 (21,3 %), da se program sploh ne bi smel zaustaviti.

123 ali 66,8 % ginekologov je tudi menilo, da je bil ponovni zagon programa ZORA pravočasen, 26 (14,1), da je bil prepozen, 8 (4,3 %), da je bil prehitel in 27 (14,7 %), da se presejanje ne bi smelo ustaviti.

Velika večina ginekologov, 166 ali 89,2 % je menila, da je bilo obveščanje s strani DP ZORA ustrezno, med predlogi, kaj so pri obveščanju pogrešali, pa so navedli možnost hitrega obveščanja po elektronski pošti, vnaprejšnje obveščanje o predlaganih ukrepih, nekaj ginekologov pa je navedlo tudi, da niso prejeli obvestil, kar je morda povezano z organizacijo dela v ambulantah, še posebej, če zdravniki ne delajo v ambulantah vsakodnevno ampak le na primer tedensko ali na 14 dni.

Ob upočasnjem delu zaradi dodatnega razkuževanja in zračenja ordinacij je velik izziv tudi organizacija dela v ambulantah, kjer tudi ni zaželeno, da se večje število ljudi zadržuje v čakalnicah oziroma sploh srečuje. Zaradi podaljšanega časa pregledov je bilo pričakovati zmanjšano tudi število dnevno pregledanih pacientk.

Na vprašanje, katere ukrepe so uvedli, da bi nadomestili zaostanek iz obdobja, ko je bila preventiva zastavljena, je 126 (69,2 %) ginekologov odgovorilo, da so prerazporedili pacientke znotraj rednih terminov, 45 (24,7 %), da bodo oziroma že opravljajo te preglede v dodatnih termini. 11 (6 %) ginekologov je navedlo še druge rešitve, kot je večje število pregledov v rednem delovnem času, zapolnitev vsakega prostega termina ob odjavah pregledov s preventivnim pregledom, intenzivno svetovanje po telefonu, da

pridobijo termine za preventivne preglede, opravljanjem preventivnih pregledov poleti, do zaposlitve dodatnega ginekologa.

Tako 127 (69,4 %) ginekologov tudi meni, da bo, ob predpostavki, da ne bo novih strožjih omejitev, število odvzetih presejalnih BMV zaradi pandemije manjše kot bi bilo sicer, a jih je 15 (8,2 %) v času, ko so odgovarjali na anketo, menilo, da bodo dosegli 70 % realizacijo preventive.

Na vprašanje, kako bi najlažje nadomestili zamujeno preventivo, jih je 115 (65,3 %) izbralo odgovor, da bi opravili dodatne ambulante, če bi jim ZZZS zagotovil dodatna sredstva, 48 (27,3 %) bi doseglo cilj v rednem delovnem času. 13 (7,4 %) je predlagalo druge možnosti, kot so nadomestitev izpada v daljšem časovnem obdobju, vključitev specializantov, vključitev ambulant brez koncesije oziroma so menili, da dodatno delo ni potrebno.

Pri oceni, kolikšno število preventivnih pregledov so opravili v letošnjem septembru v primerjavi z običajnim letom, je 77 (43 %) ginekologov menilo, da so opravili več pregledov, 80 (44,7 %), da približno enako, 22 (2,3 %) pa, da manj kot v običajnem letu.

Med tistimi, ki so odgovorili, da so opravili več pregledov, je večina (56) ocenila, da je bilo povečanje 10-30 %, 14 (18,6 %) pa celo nad 50 %, tako da je povprečno povečanje števila preventivnih pregledov glede na odgovore 29,6 %.

Ginekologi, ki so odgovorili, da je bilo število preventivnih pregledov po njihovi oceni v letošnjem septembru manjše, so padec ocenili v povprečju na 25,7 %.

116 (66,3 %) ginekologov je tudi menilo, da so jim bili seznanjeni s patološkimi brisi, ki so jih letos maja prejeli s sedeža programa ZORA, v pomoč pri vabljenju pacientk, 33 (18,9 %) se s tem ni strinjalo, 26 (14,9 %) ginekologov pa seznama ni dobilo oziroma se tega niso spominjali.

Na vprašanje, kakšno pomoč so pričakovali od DP ZORA, je le 43 (24,4 %) ginekologov odgovorilo, da so pričakovali pripravo seznamov za vabljenje pacientk, 42 (23,9 %) bi želelo priporočila, kako nadomestiti zamujene preglede, 96 (54,5 %) pa dogovor z ZZZS, da ne pogojuje plačila programa s 70 odstotno realizacijo preventive.

## Drugi val epidemije ali kako naprej...

V oktobru se je razmahnil že drugi val epidemije bolezni COVID-19. Še zmeraj je vzpostavljen sistem regijskih koordinatorjev za ginekologijo, ponovno so aktualna tudi priporočila za triažo pacientk, ki jih je pripravil RSK za ginekologijo in porodništvo na svoji 13. dopisni in 2. redni seji za okoliščine, ko je vse storitve nemogoče izvesti.

25. 10. 2020 je stopila v veljavo Odredba o začasnih ukrepih na področju organizacije zdravstvene dejavnosti zaradi obvladovanja epidemije COVID-19 in zagotavljanja neodložljive zdravstvene obravnave pacientov (Uradni list RS, št. 154/20), ki je sicer ustavila izvajanje ne nujnih zdravstvenih storitev, vendar pa ni ustavila izvajanja preventivnih programov za odkrivanje predrakavih sprememb in zgodnjega raka.

To seveda ne pomeni, da bo delo v ginekoloških ambulantah potekalo nemoteno.

Že zaradi razkuževanja in zračenja prostorov ter izogibanja gneči v čakalnici število dnevno pregledanih pacientk ne more biti enako kot v »normalnih« časih.

Če epidemije ne bi uspeli obvladati in bi pričelo primanjkovati osebja za delo, bi bilo potrebno obseg dela še dodatno skržiti in manj nujne preglede preložiti oziroma zopet zmanjšati število pregledov nosečnic. V primeru, da bi pričelo primanjkovati zdravnikov in drugega osebja v bolnišnicah, kot se v nekaterih regijah že dogaja, bi bilo okrnjeno tudi delo primarne ravni.

Tokrat je večje breme, breme presoje, na nas. Ginekologi se zavedamo, da lahko dolgotrajen izpad preventivnega programa privede ne le do večjega števila predrakavih sprememb visoke stopnje, temveč v končni posledici tudi do porasta števila bolnic z rakom materničnega vratu. Da nam ni vseeno, so prepričljivo pokazali tudi pretekli meseci. Obenem sedaj že vemo, da nas bo epidemija koronavirusne bolezni spremljala še precej časa, tudi po optimističnih napovedih vsaj še nekaj mesecev.

Po drugi strani pa pregledi v ginekoloških ambulantah nikakor ne smejo pomeniti nepotrebne izpostavljanja pacientk ali osebja okužbi z virusom SARS-CoV-2.

Zaenkrat ni rešen način plačevanja ambulant, plačilo programa je še zmeraj, kljub epidemiji, pogojeno s 70% realizacije preventive, kar mnogim ambulantam

upravičeno ne bo uspelo. O tem, da se ta pogoj letos opusti, je nujen dogovor z ZZZS oziroma Ministrstvom za zdravje.

V preteklih mesecih smo se vendarle naučili, da ob upoštevanju varnostnih ukrepov, preverjanju epidemioloških podatkov pacientk, uporabi predpisane zaščitne opreme in samozaščitnem obnašanju v domačem okolju obstaja možnost za sorazmerno varen, čeprav počasnejši, način dela brez zapiranja ambulant.

Upajmo, da bomo lahko delali še naprej in s čim manj škode za lastno zdravje in zdravje pacientk izšli iz te preizkušnje.

## Zahvala

Zahvaljujem se osebju Registra ZORA za analize podatkov in pomoč pri anketi ter članom Strokovnega sveta programa ZORA za razpravo o rezultatih.

## Viri

Objavljeni in neobjavljeni podatki Presejalnega registra ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, november 2020.

## Delovanje citopatoloških in histopatoloških laboratorijev v času pandemije COVID-19 s prikazom primera

Margareta Strojan Fležar

*Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, Ljubljana*

### Povzetek

V letošnjem letu so tudi na delo v citopatoloških in histopatoloških laboratorijih, ki sodelujejo v DP ZORA, močno vplivali ukrepi zaradi pandemije COVID-19. Ukrepi so najprej pomembno vplivali na obseg in način dela ginekološko-porodniške dejavnosti na primarni ravni, ko je Ministrstvo za zdravje 11. 3. 2020 začasno zaustavilo delovanje preventivnih zdravstvenih dejavnosti, vključno s presejanim programom ZORA. Posledično so se spremenile tudi obravnave žensk s patološkimi spremembami na materničnem vratu na sekundarni in terciarni ravni, tako diagnostične (odščipi, abrazije) kot tudi terapevtske (konizacije). V citopatoloških in histopatoloških laboratorijih sprejemamo in pregledujemo celične in tkivne vzorce, odvzete na vseh nivojih obravnave žensk v DP ZORA, zato so rezultati dela dejanska slika stanja presejanja in diagnostike ter zdravljenja v času pred, med in po ukrepih med prvimi valovi pandemije COVID-19 v Sloveniji.

**Ključne besede:** citopatologija, histopatologija, predrakave spremembe, maternični vrat, COVID-19

### Uvod

Bris materničnega vratu (BMV), odvzet s transformacijske cone, je celični vzorec, v katerem iščemo predrakave spremembe materničnega vratu (MV), ki potrebujejo zdravljenje, da preprečimo napredovanje v rak materničnega vratu (RMV). Manj zaželeno je, da na ta način odkrijemo RMV, četudi v zgodnji obliki, ki ženski (še) ne povzroča nobenih težav – je asimptomatski (1). Celice BMV lahko razmažemo na objektno stekelce, ustrezno fiksiramo, v laboratoriju jih nato pobarvamo po metodi Papanicolaou in izvedemo citopatološko preiskavo, kar v tujini imenujejo Pap-test. Enako odvzet celični vzorec, suspendiran v ustreznem tekočinskem mediju, uporabimo za testiranje na okužbo z visokotveganimi človeškimi papilomavirusi (angl. human papillomavirus, HPV). V Sloveniji smo s citopatološko preiskavo BMV v desetletjih pred uvedbo DP ZORA in vsa leta delovanja DP ZORA uspešno sodelovali pri zmanjševanju pojavnosti RMV (1). V DP ZORA sodeluje v l. 2020 devet ustanov z oddelki oz. laboratoriji za citopatologijo s skupno 30 presejalci (28 jih je uspešno opravilo evropski izpit QUATE), in 19 specialisti patologi, ki so se med specializacijo iz patologije usmerjeno izobraževali za delo na področju citopatologije. Glede na Poročila DP ZORA smo v preteklih letih v vseh citopatoloških oddelkih oz. laboratorijih pregledali nekaj več kot

200.000 preparatov BMV na leto, po zadnjih objavljenih podatkih v letu 2018 skupaj 212.456 BMV (2).

Glede na indikacije, dogovorjene v DP ZORA, se po določenih citopatoloških in histopatoloških diagnozah jemljejo BMV za t.i. triažne teste HPV za določanje visokotveganih HPV; testiranja opravljajo v dveh laboratorijih (3). Od l. 2012 testirajo na HPV približno 12.000 vzorcev BMV na leto, po podatkih za leto 2018 pa so jih testirali 12.307 (2).

Če v BMV s citopatološko preiskavo odkrijemo PIL VS, ali najmanj APC VS, ter še pri nekaterih drugih indikacijah, opredeljenih v smernicah za obravnavo bolnic s spremembami MV, sledi diagnostična obravnava s kolposkopsko preiskavo in odvzemom tkivne biopsije MV iz spremenjene sluznice (biopsija s kleščami ali ekscizija) in/ali iz kanala MV (abrazija) (3). Odvzete tkivne vzorce ginekologi vložijo v vsebnike s formalinom in pošljejo v enega izmed 11 histopatoloških oddelkov oz. laboratorijev za pregled in diagnozo, enako velja za tkivne vzorce, ki jih odvzamejo za zdravljenje (konizacije MV s skalpelom ali z električno zanko, t.i. LLETZ, izjemoma amputacija, trahelektomija, histerektomija). Vzorce tkivnih biopsij iz ženskega genitalnega trakta, vključno z biopsijami MV, pregleduje 37 patologov. Letno pregledajo približno 9.000 biopsij MV, v l. 2018 so jih po podatkih Registra ZORA pregledali 8.970 (2).

Ministrstvo za zdravje RS je z Odredbo o začasnih ukrepih za obvladovanje širjenja nalezljive bolezni SARS-CoV-2 (COVID-19) dne 11. 3. 2020 odločilo, da se na državni ravni ustavi izvajanje preventivnih zdravstvenih storitev (4). V programu ZORA se je začasno ustavilo vabljenje na presejalne preglede in izvajanje presejalnih pregledov z odvzemi preventivnih BMV za citološki pregled, nadaljevalo pa se je izvajanje vse dodatne diagnostike žensk s patološkimi izvidi BMV visoke stopnje ter spremljanje in zdravljenje že odkritih sprememb MV (4). Ukrepe so umaknili 5. 5. 2020, kar je sprostilo presejanje, istočasno pa je bilo treba nadomeščati odpovedane presejalne in tudi druge ginekološke preglede (5).

Ukrepi so pričakovano vplivali tudi na obseg dela v vseh laboratorijih, ki so povezani s presejalnim programom ZORA, rezultati analiz dela so prikazani v prispisku.

### Citopatologija

*Primerjava števila pregledanih BMV v obdobjih 2017–2019 z enakim obdobjem pred, med in po prvem valu epidemije COVID-19 v 2020*

V letih 2017–2019 smo v citopatoloških oddelkih/laboratorijih pripravili za citopatološko preiskavo in pregledali v začetnem delu leta (od 1. 1. do 11. 3.), ki ustreza letošnjem obdobju pred prekinitvijo presejanja zaradi epidemije, 45.727 BMV, v l. 2020 pa nekaj več (3647, 8 %), to je 49.374. Po ustavitvi presejanja po 12.3.2020 se je delež vseh pregledanih BMV pričakovano zmanjšal za skoraj 90 %, vendar nismo zaznali upada samo presejalnih BMV (93,3 % manj) ampak tudi vseh ostalih BMV (88,7 % manj) predvsem v prvih tednih po prekinitvi; nekoliko nižji upad ostalih BMV je bil v drugem delu prekinitve presejanja (62,2 % manj ostalih BMV napram 88,8 % upad presejalnih BMV), saj so ukrepi dopuščali izvajanje vse dodatne diagnostike žensk s patološkimi izvidi BMV ter spremljanje in zdravljenje že odkritih sprememb MV, pa tudi obravnavo žensk z drugimi ginekološkimi težavami (Tabela 1).

Po ponovnem zagonu presejanja po 5. 5. 2020 smo v prvih tednih še vedno zaznavali manjši delež presejalnih BMV (za 34,4 % manj), medtem ko je bil delež ostalih BMV že višji kot v istem obdobju v preteklih letih (za 13,7 %). Od junija smo zaznali znatno večji delež vseh odvzetih BMV, tako presejalnih kot ostalih, v primerjavi s povprečjem prejšnjih let, kar odraža uspešno in intenzivno nadomeščanje izpada

presejanja in verjetno tudi druge zdravstvene dejavnosti na področju ginekologije (skupno 16,3 % povečanje, od tega 13,4 % več presejalnih BMV in 24,1 % več ostalih BMV). V naslednjih tednih je bilo nadomeščanje še bolj intenzivno, saj je bilo v poletnih mesecih kar 24,4 % (julij) in 38,6 % (avgust) več odvzetih BMV kot prejšnja leta, od tega 24,2 % in 40,4 % presejalnih BMV in 24 % ter 34,2 % ostalih BMV v primerjavi s prejšnjimi leti.

Skupno število pregledanih BMV v obdobju 1. 1. 2020 do preklica ukrepov in ponovnega zagona presejanja kažejo, da je bilo do 6. 5. 2020 pregledanih 34,1 % manj BMV, od tega 37,0 % manj presejalnih BMV in 25,3 % ostalih BMV, vendar smo z intenzivnim nadomeščanjem preko poletnih mesecev uspeli nadoknadi znaten primanjkljaj presejanja in ostalih pregledov, pri katerih so bili odvzeti BMV, tako je v septembru ostal samo še 11,7 odstotni primanjkljaj BMV glede na prejšnja leta (15,1 % manj presejalnih BMV in 2,3 % ostalih BMV) (Tabela 1).

*Analiza časov od odvzema BMV do sprejema v laboratorij in izvida*

Po prekinitvi presejanja smo zaznali nekoliko daljši čas od odvzema BMV do sprejema v laboratorije v primerjavi s prejšnjimi leti in sicer od približno 5 dni na nekaj več kot 7 dni, vendar so BMV v ostalem delu obdobja ukrepov spet prihajali do laboratorija v roku 5 dni ali manj. Povprečen čas od sprejema BMV do izvida je bil v prvem delu 2020 že pred ukrepi krajši kot prejšnja leta (za skoraj 2 dni), med prekinitvijo presejanja pa se je dodatno skrajšal, saj smo majhno število odvzetih BMV sproti in hitro pregledali, v manj kot 5 dneh. Prejšnja leta se je čas do izvida v obdobju prvomajskih praznikov podaljšal celo do 12 dni. Podobne spremembe opazimo v času od odvzema BMV do izvida, tudi ta je bil krajši, kljub začetnemu nekoliko daljšemu času od odvzema do sprejema; predvidevamo, da so ginekologi po prekinitvi presejanja nekaj dni zbirali BMV, da so optimizirali pošiljanje v laboratorije.

### Citološke ocene BMV

V obdobju prekinitve presejanja smo pregledali le še manj kot 15 % vseh BMV v primerjavi s prejšnjimi leti, kar je skupno 4.339 BMV, od tega 2.266 presejalnih (le 8,5 % v primerjavi s prejšnjimi leti) in 2.073 ostalih BMV (26,6 % v primerjavi s prejšnjimi leti). Citopatološke ocene so bile pričakovano različne med presejalnimi in ostalimi BMV. Med presejalnimi BMV je



**Tabela 1:** Primerjava števila pregledanih BMV (cito), testov HPV in tkivnih biopsij (histo) v obdobjih 2017-2019 z enakim obdobjem pred, med in po prvem valu epidemije COVID-19 v 2020.

	Obdobje pred ukrepi 1. 1.-4. 2.		Obdobje pred ukrepi 5. 2.-11. 3.		Ustavitev preventive 12. 3.-8. 4.		Ustavitev preventive 9. 4.-6. 5.		Vrnitev presejanja 7. 5.-3. 6.		Vrnitev presejanja 4. 6.-1. 7.		Vrnitev presejanja 2. 7.-29. 7.		Vrnitev presejanja 30. 7.-26. 8.		Vrnitev presejanja 27. 8.-23. 9.		Vrnitev presejanja 24. 9.-30. 9.		SKUPAJ do ponovnega začetka presejanja (1. januar–6. maj)		SKUPAJ (1. januar–30. september)	
	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020	Povprečje 2017–19	2020
cito_skupaj (obdobja_meseci)	22.580	23.335	23.147	26.039	20.892	1.643	14.838	2.696	20.979	16.434	16.195	18.843	10.755	13.348	9.025	12.509	16.942	21.079	4.861	5.532	81.457	53.713	160.216	141.458
cito_presejanje (obdobja_meseci)	17.145	17.092	17.373	19.115	15.601	1.043	10.939	1.223	15.420	10.115	11.718	13.288	7.660	9.510	6.355	8.924	12.106	15.631	3.535	4.140	61.058	38.473	117.852	100.081
cito_ostalo (obdobja_meseci)	5.436	6.243	5.773	6.924	5.290	600	3.899	1.473	5.560	6.319	4.477	5.555	3.096	3.838	2.671	3.585	4.837	5.448	1.326	1.392	20.399	15.240	42.364	41.377
histo_skupaj (obdobja_meseci)	770	806	792	844	693	361	517	376	687	598	603	556	502	562	397	452	677	662	172	169	2.772	2.387	5.810	5.386
hvpv_skupaj (obdobja_meseci)	1.091	1.194	1.143	1.483	1.086	162	852	453	1.215	2.088	999	1.428	768	1.020	652	1.005	1.178	1.175	310	157	4.171	3.292	9.294	10.165
<b>RAZLIKA</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
cito_skupaj (obdobja_meseci)	+755	+3,3	+2.892	+12,5	-19.249	-92,1	-12.142	-81,8	-4.545	-21,7	+2.648	+16,3	+2.593	+24,1	+3.484	+38,6	+4.137	+24,4	+671	+13,8	-27.744	-34,1	-18.758	-11,7
cito_presejanje (obdobja_meseci)	-53	-0,3	+1.742	+10,0	-14.558	-93,3	-9.716	-88,8	-5.305	-34,4	+1.570	+13,4	+1.850	+24,2	+2.569	+40,4	+3.525	+29,1	+605	+17,1	-22.585	-37,0	-17.771	-15,1
cito_ostalo (obdobja_meseci)	+807	+14,9	+1.151	+19,9	-4.690	-88,7	-2.426	-62,2	+759	+13,7	+1.078	+24,1	+742	+24,0	+914	+34,2	+611	+12,6	+66	+5,0	-5.159	-25,3	-987	-2,3
histo_skupaj (obdobja_meseci)	+36	+4,7	+52	+6,5	-332	-47,9	-141	-27,3	-89	-13,0	-47	-7,8	+60	+12,0	+55	+13,9	-15	-2,2	-3	-1,6	-385	-13,9	-424	-7,3
hvpv_skupaj (obdobja_meseci)	+103	+9,4	+340	+29,8	-924	-85,1	-399	-46,8	+873	+71,9	+429	+42,9	+252	+32,8	+353	+54,1	-3	-0,3	-153	-49,4	-879	-21,1	+871	+9,4

bilo negativnih 85,8 %, med ostalimi 66,3 %, neneoplastičnih pa 5,8 % napram 10 % med ostalimi BMV. Med spremembami nizke stopnje je bilo APC-N 5,4 % med presejalnimi in 11,6 % med ostalimi, PIL-NS pa smo odkrili v 1,5 % med presejalnimi in 5,7 % med ostalimi BMV. Znatno nižji delež tj. 1 % ploščatih sprememb visoke stopnje smo odkrili med presejalnim BMV v primerjavi s 5,5 % med ostalimi BMV. Med presejanimi BMV smo odkrili nekaj manj žleznihih sprememb visoke stopnje kot med ostalimi BMV (0,3 % napram 0,5 %) (Sliki 1 in 2).

V primerjavi z obdobjem pred prekinitvijo presejanja se je delež sprememb nizke stopnje znatno povečal med ostalimi BMV, in sicer se je delež APC-N zvišal od 7,6 % na 11,6 %, PIL-NS pa od 3,6 % na 5,7 %. Tudi med presejalnimi BMV smo zaznali povišanje deleža APC-N od povprečno 3,3 % na 5,4 %, pri PIL-NS pa ni bilo sprememb (1,5 %). V obdobju po ponovni vzpostavitvi presejanja so deleži APC-N sicer nekoliko padli, vendar so med nepresejalnimi (ostalimi) BMV ostali višji kot prejšnja leta z 8,9 %. Deleži sprememb nizke stopnje med presejalnimi BMV so ostali nizki (Sliki 1 in 2).

V obdobju prekinitve presejanja smo ugotavljali tudi nekoliko višji delež neneoplastičnih sprememb (iz 8,0 % na 10 % med ostalimi in iz 4,7 % na 5,4 % med presejalnim BMV), ki je ostal rahlo višji tudi v poletnih mesecih po vzpostavitvi presejanja (Sliki 1 in 2).

Pomemben rezultat analize je znatno večji delež BMV z oceno ploščate spremembe visoke stopnje, ki se je povečal z 2,7 % na 5,5 % med ostalimi BMV, med presejalnimi pa ni bilo bistvenih razlik (iz 0,7 % na 1 %) (Sliki 1 in 2). Čeprav so bila očitno navodila za ohranitev diagnostike in zdravljenja predrakavih sprememb pravilno zastavljena, pa na žalost absolutne številke pokažejo, da je bilo med presejalnimi BMV dejansko odkritih samo 23 primerov ploščatih sprememb visoke stopnje, v prejšnjih letih v istem obdobju pa 192 primerov. V obdobju po ponovni vzpostavitvi presejanja je sledilo intenzivno nadomeščanje presejanja in drugih pregledov na koncu opazovanega obdobja v septembru je bilo v celem letu odkritih skupaj 1860 sprememb visoke stopnje, kar pa je manj od povprečja istega obdobja prejšnjih 3 let, ko smo odkrili skupaj 2018 primerov; primanjkljaj je 158 (7,8 % manj) primerov PIL-VS. V obdobju prekinitve presejanja smo odkrili tudi manj žleznihih sprememb visoke stopnje in sicer 18 napram 57 v prejšnjih letih. Delno smo izgubljene primere odkrili v kasnejših mesecih, vendar je bilo na koncu opazovane dobe skupaj odkritih 235 primerov, kar je 42

(15,2 %) manj kot prejšnja leta (povprečno 277 primerov v letih 2017–2019) (Sliki 1 in 2).

### Histopatologija

*Primerjava števila pregledanih tkivnih biopsij materničnega vratu v obdobjih 2017–2019 z enakim obdobjem pred, med in po prvem valu epidemije COVID-19 v 2020*

V letih 2017–2019 smo v histopatoloških oddelkih/laboratorijih pripravili za histopatološko preiskavo in pregledali v začetnem delu leta (od 1. 1. do 11. 3.), ki ustreza letošnjem obdobju pred prekinitvijo presejanja zaradi epidemije, 1562 biopsij MV, v l. 2020 pa nekaj več (88, 3,4 %), to je 1650. Po ustavitvi presejanja po 12. 3. 2020 naj bi se dodatna diagnostika pri ženskah s patološkimi izvidi BMV ter spremljanje in zdravljenje že odkritih sprememb MV nadaljevala, vendar se je delež vseh pregledanih biopsij MV v prvih tednih zmanjšal za 47,9 %, v drugem delu pa za 27,3 % v primerjavi s prejšnjimi leti (Tabela 1).

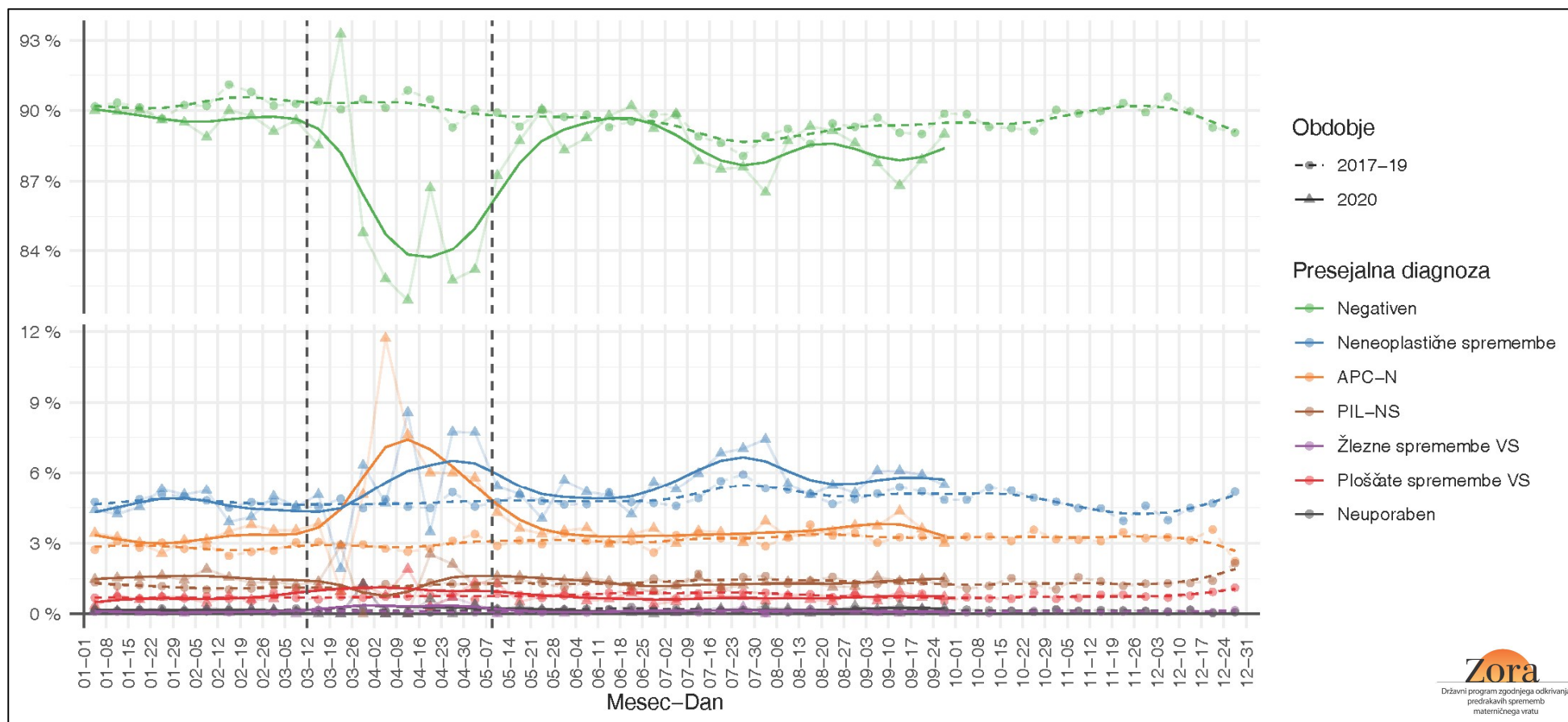
Po prekinitvi ukrepov in vrnitvi presejanja po 5. 5. 2020 smo v prvih tednih še vedno zaznavali manjši delež pregledanih biopsij MV (za 13 % manj v maju in 7,8 % v juniju), v kasnejših mesecih pa se je delež pregledanih biopsij MV povečal za približno 12 % v juliju in za 13,9 % v avgustu v primerjavi s povprečjem prejšnjih let, kar odraža delno nadomeščanje izpada diagnostike in zdravljenja predrakavih sprememb MV (Tabela 1).

Skupno število pregledanih biopsij MV v obdobju 1. 1. 2020 do preklica ukrepov in ponovnega zagona presejanja pokaže, da je bilo do 6. 5. 2020 pregledanih 13,9 % manj biopsij MV, vendar smo z nadomeščanjem preko poletnih mesecev uspeli nadoknaditi znaten del obravnave, tako je v septembru ostal samo še 7,3 % primanjkljaj biopsij MV napram prejšnjim letom (Tabela 1).

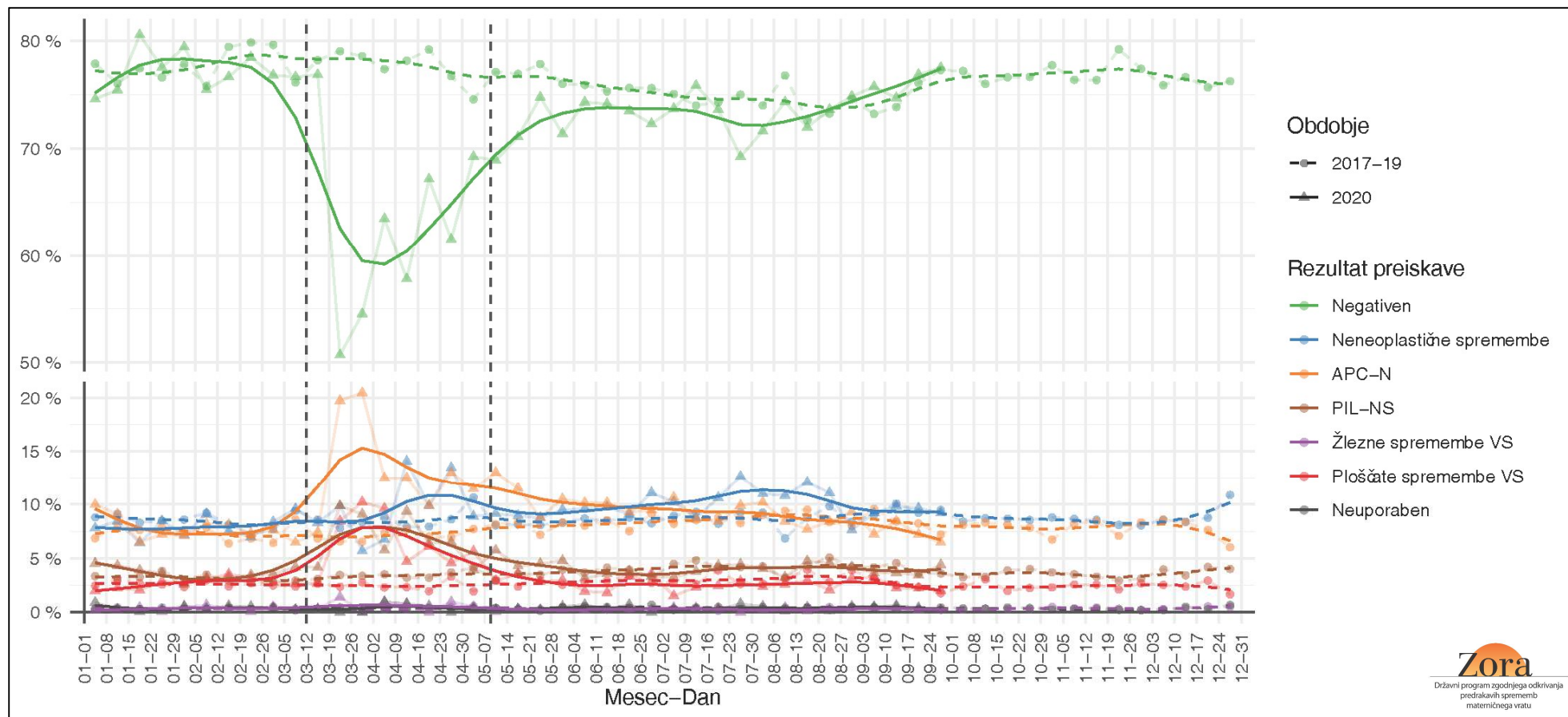
*Analiza časov od odvzema biopsij MV do sprejema v laboratorij in do histopatološkega izvida*

Po prekinitvi presejanja se čas, ki je potekel od odvzema biopsije MV do sprejema v laboratorije, ni spremenil v primerjavi s prejšnjimi leti. Večina histopatoloških laboratorijev deluje v ustanovah, kjer poteka diagnostična in terapevtska obravnava bolnic s patološkimi spremembami MV, zato se vzorci obdelujejo in pregledujejo sproti. Povprečen čas od sprejema biopsije MV do izvida je bil v prvem delu 2020





Slika 1. Primerjava citoloških ocen v presejanih BMV v obdobjih 2017-2019 z enakim obdobjem pred, med in po prvem valu epidemije COVID-19 v 2020.



Slika 2. Primerjava citoloških ocen v ostalih (ne-presejalnih) BMV v obdobjih 2017-2019 z enakim obdobjem pred, med in po prvem valu epidemije COVID-19 v 2020.

že pred ukrepi minimalno krajši kot prejšnja leta, med prekinitvijo presejanja pa se je skrajšal za približno en dan. Ob vsesplošnem zmanjšanju ne-nujne zdravstvene dejavnosti so bile tudi obremenitve z ostalimi biopsijami manjše v histopatoloških laboratorijih, zato se je čas do izvida lahko skrajšal in se je gibal okoli manj kot 5 dni v povprečju.

#### *Histopatološke diagnoze v biopsijah MV*

V obdobju prekinitve presejanja smo kljub predvidenemu nadaljevanju diagnostike in zdravljenja že odkritih predrakavih sprememb, ugotavljali znatno nižje deleže vseh vrst biopsij MV, tako manjših diagnostičnih biopsij (odščipov porcije in abradatov cervikalnega kanala) kot tudi konizacij. Zato je bilo odkritih in zdravljenih manj ploščatih in žleznihih sprememb visoke stopnje, ki predstavljajo najvišje tveganje za napredovanje v RMV.

- *Ploščatocelične spremembe*

V času prekinitve presejanja smo tako dejansko zmanjšali tudi diagnostiko predrakavih sprememb, saj smo v prvih tednih odkrili za 33,2 % manj PIL-VS/CIN3 (prejšnja leta 64, letos 43), nato pa za 20,6 % manj (36, prej 45). Odkrili smo tudi manj primerov PIL-VS/CIN2 in sicer najprej za 50,2 % manj (18 napram 36), nato pa celo za 43,5 % manj (13 napram 23). V tem obdobju smo odkrili pet ploščatoceličnih karcinomov, kar je dva manj kot prejšnja leta, številke pa so majhne in je primerjava zato manj realna. Med ploščatoceličnimi spremembami smo odkrili tudi manj sprememb nizke stopnje tj. PIL-NS (v prvem delu 51,3 % manj (57 napram 117), v drugem pa 26,8 % manj (62 napram 85), vendar te spremembe praviloma ne potrebujejo zdravljenja, saj imajo majhno tveganje za napredovanje v spremembe višje stopnje. Po ponovnem zagonu presejanja je znatno poraslo tudi število diagnostičnih obravnav, pri katerih smo odkrili PIL-VS/CIN3, vendar je bilo število še vedno nekoliko manjše od tistega v prejšnjih letih (za 13,2 % manj v maju in 12,1 % manj v juniju), v poletnih mesecih pa so številke presegle tiste iz prejšnjih let za približno 13 % na mesec. Podobno smo ugotavljali pri diagnostiki PIL-VS/CIN2, ki se je sicer povečala, ampak ostajala nižja v primerjavi s prejšnjimi leti (za 40,5 % manj v maju in 10,5 % manj v juniju), nato pa se je poleti intenzivno nadomeščala (za 18,6 % v juliju in za 29,2 % v avgustu). Diagnostika PIL-NS se je povečala po koncu presejanja in je ostala na višji ravni kot prejšnja leta v vseh mesecih do konca opazovanega obdobja (Slika 3).

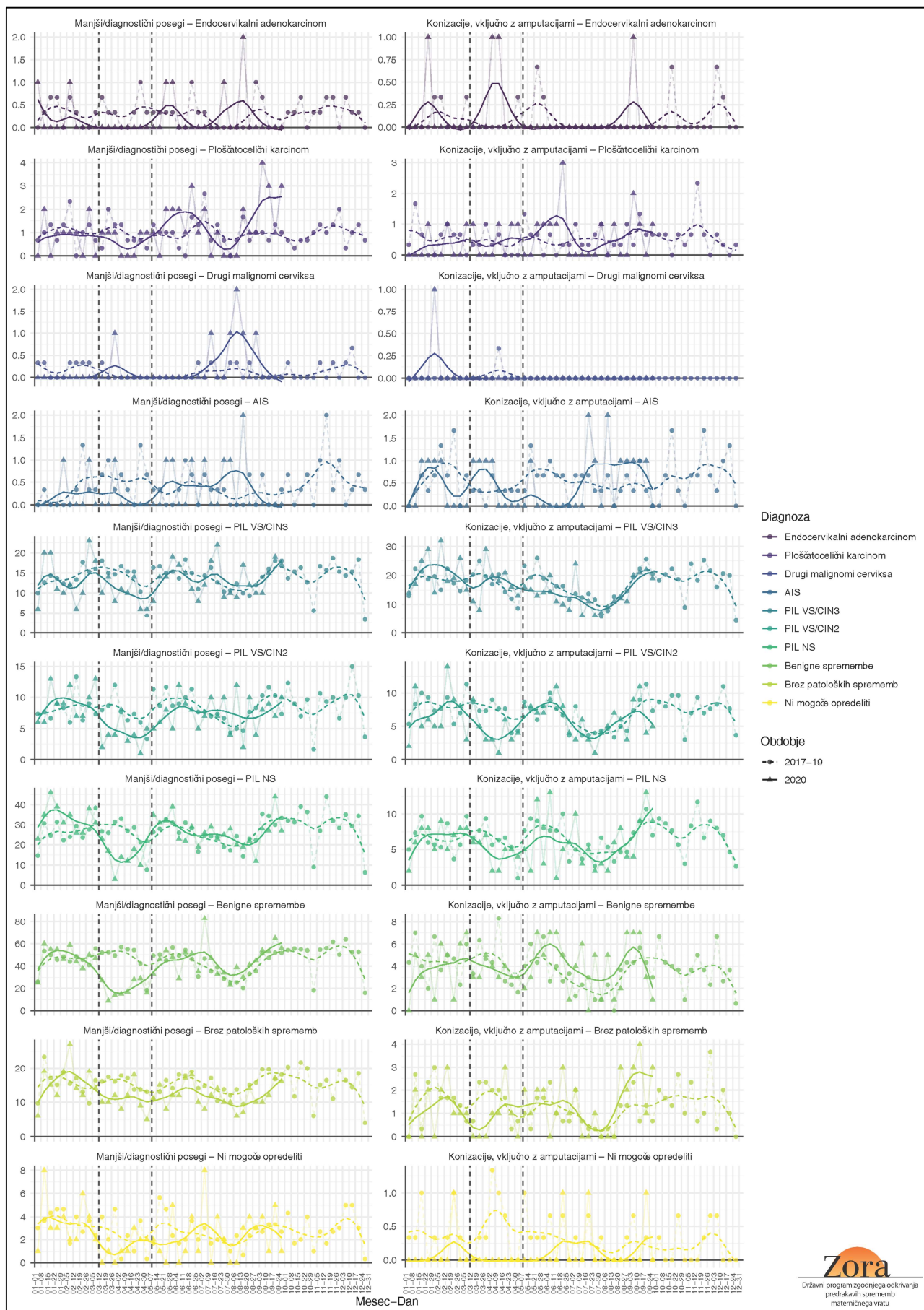
Na koncu opazovanega obdobja (od 1. 1. 2020) smo v septembru ugotovili skupno 41 (7,6 %) manj PIL-VS/CIN3 in 36 (11,4 %) manj PIL-VS/CIN2 v manjših diagnostičnih vzorcih, odkrili pa smo 4 primere (11,2 %) več ploščatoceličnega karcinoma kot prejšnja leta. Najmanjši izpad je bil v diagnostiki PIL-NS, 6 oz. 0,6 % manj diagnosticiranih sprememb (slika 3).

Ukrepi za preprečevanje širjenja okužbe Sars-CoV-2 so vplivali tudi na zdravljenje predrakavih sprememb. V prvih tednih prekinitve presejanja so opravili konizacijo MV s končno diagnozo PIL-VS/CIN3 pri 68 ženskah, kar je 14 (17,1 %) manj kot prejšnja leta, nato pa pri 68 ženskah, kar je 13 (22,9 %) več kot prejšnja leta. Po ukinitvi ukrepov je bilo konizacij za zdravljenje PIL-VS/CIN3 v povprečju še vedno manj kot prejšnja leta, vendar smo na koncu opazovanega obdobja ugotovili skupaj 28 (4,2 %) primerov manj kot prejšnja leta. V obdobju prekinitve presejanja je bilo zdravljenih tudi manj žensk s PIL-VS/CIN2 in sicer 10 (38,1 %) žensk manj v prvem delu in 13 (40,8 %) manj v drugem delu. Posege so kasneje neenakomerno nadomeščali v naslednjih mesecih, na koncu opazovanega obdobja pa smo ugotovili 40 (14,9 %) manj zdravljenih žensk s PIL-VS/CIN2. V opazovanem obdobju so s konizacijo zdravili enako število žensk (20) s ploščatoceličnim karcinomom več kot v prejšnji letih.

Podobno kot smo ugotavljali za diagnostiko PIL-NS, z manj odkritimi primeri, smo v celotnem obdobju ugotavljali tudi zmanjšan delež s konizacijo zdravljenih PIL-NS, kar pa ne vpliva na morebitno tveganje za RMV.

- *Žlezne spremembe visoke stopnje*

Adenokarcinom in situ (AIS) in invazivni adenokarcinom (AK) MV sta v primerjavi s predrakavimi spremembami ploščatega epitela in ploščatoceličnemu karcinomu redkejša, zato je absolutno število in deleže v letošnjem letu, ko delujemo med epidemijo COVID-19, težje primerjati s prejšnjimi leti. Z manjšimi diagnostičnimi posegi smo v obdobju prekinitve presejanja odkrili samo eno žensko z AIS in nobene z AK, v prejšnjih letih pa 5 žensk z AIS in 3 z AK. Po umiku ukrepov se je diagnostika povečala in v celem letu smo do konca opazovanega obdobja diagnosticirali skupaj 11 AIS, kar je 3 (19,5 %) manj kot prejšnja leta, ter 7 AK, kar pa je 4 (34,4 %) manj kot prej. Na koncu opazovanega obdobja je bilo zaradi AIS zdravljenih s konizacijo 19 bolni (1 manj kot prej), zaradi AK pa 4 bolnice, kar je 2 več kot prejšnja leta (Slika 3).



**Slika 3.** Primerjava histopatoloških diagnoz glede na vrsto posega v obdobjih 2017-2019 z enakim obdobjem pred, med in po prvem valu epidemije COVID-19 v 2020.

- *Benigne spremembe in tkivni vzorci brez patoloških sprememb*

Sorazmerno z manjšim deležem vseh tkivnih biopsij MV se je zmanjšalo tudi absolutno število in delež žensk z benignimi spremembami, med katerimi je običajno veliko endocervikalnih polipov. V prvem delu po uveljavitvi ukrepov je bilo teh biopsij skoraj 70 % manj, skladno z ohranjanjem predvsem diagnostike in zdravljenja predrakavih sprememb visoke stopnje MV, medtem ko se zdravljenje benignih sprememb lahko odloži. Po umiku ukrepov se je tudi delež benignih sprememb v tkivnih vzorcih MV večal in se po koncu opazovanega obdobja približal številu iz prejšnjih let. Podobne trende smo opažali tudi pri tkivnih vzorcih brez pomembnih patoloških sprememb (Slika 3).

### **Triažni testi HPV**

Po uvedbi ukrepov zaradi pandemije COVID-19 se je pričakovano zmanjšalo tudi število opravljenih testov za določanje visokotveganih HPV, in sicer v prvem delu za 805,1 % (162 testov napram 1.086 v prejšnjih letih), nato pa še za 46,8 % (453 testov napram 852 v prejšnjih letih). V mesecih po umiku ukrepov in skozi poletne mesece so nadomestili testiranje na HPV in ob zaključku opazovanega obdobja je bilo skupno od 1. 1. 2020 opravljenih 9,4 % več testov kot v prejšnjih letih. Spremenjen namen uporabe aparatov za izvajanje nujnih testov na SARS-CoV-2 je vplival tudi na čase od odvzema in sprejema vzorca za test HPV v laboratorij do izvida, saj se je v času ukrepov podaljšal od približno 3 na največ 8 dni, po umiku ukrepov pa so se časi vrnili na tiste pred epidemijo in so se celo skrajšali (Tabela 1).

### **Zaključki**

Po prekinitvi presejanja zaradi epidemije COVID-19 smo ugotovili več kot 90 % zmanjšanje števila BMV, vendar smo po umiku ukrepov začeli intenzivno in uspešno nadomeščati manjkajoče preglede, kljub temu pa ugotavljamo, da smo do konca opazovanega obdobja verjetno izgubili okoli 200 (24 %) žensk s PIL-VS in okoli 30 (22 %) tistih z žleznimi spremembami visoke stopnje v BMV. Primanjkljaj je tudi na področju diagnostike in zdravljenja, čeprav nista bila ukinjena, pregledali smo manj biopsij MV napram prejšnji letom in odkrili in zdravili manj ploščatih in žleznih sprememb visoke stopnje. Epidemija COVID-19 se nadaljuje in še bolj obremenjuje naše zdravje in zdravstveni sistem, vseeno pa upamo, da nam bo s skupnimi naporami uspelo preprečiti, da bi v nadaljnjih

letih znatno več žensk, med njimi tudi mladih, zbolelo za RMV.

### **Prikaz primera**

Mlada ženska je bila prvič povabljen v presejalni program ZORA v jeseni l. 2011, ko je dopolnila 20 let, ponovno pa leto dni kasneje. Vabilu se je prvič odzvala l. 2013, ko je bila stara 21 let. Citološka ocena je bila negativen BMV, z normalnimi celicami ploščatega, ploščatega metaplastičnega in žleznega epitela. V naslednjem BMV dve leti kasneje (l. 2015), so ugotovili neneoplastične – reaktivne spremembe. Leto dni kasneje (l. 2016) je bil BMV ponovno negativen, normalen. V zadnjem BMV (30. 1. 2020), tj. tri leta in 5 mesecev po zadnjem BMV, pa so odkrili patološke spremembe, ki so citomorfološko ustrezale PIL-VS). Ob sprejemu v kolposkopsko ambulanto (skoraj mesec kasneje - konec februarja 2020) je bila bolnica stara 28 let in 7 mesecev, v ginekološki anamnezi so zabeležili 2 poroda, drugih pomembnih dogodkov ni bilo. Odvzeli so več vzorcev materničnega vratu za histopatološko preiskavo za natančnejšo opredelitev patoloških sprememb MV.

Na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani smo v histopatološki pregled sprejeli bolnišne tkivne vzorce in pri makroskopskem pregledu prešteli 5 tkivnih vzorcev, ki so merili 1 mm x 1 mm x 1 mm, 3 mm x 2 mm x 1 mm, 4 mm x 2 mm x 1 mm, 3 mm x 2 mm x 2 mm ter 6 mm x 3 mm x 3 mm. Pri svetlobno-mikroskopskem pregledu smo odkrili PIL-VS/CIN2 žariščno samo v enem tkivnem vzorcu.

Kmalu zatem je bila 12. 3. 2020 razglašena epidemija COVID-19 z vsemi znanimi ukrepi. Seveda je bilo dovoljeno nadaljevanje diagnostičnih postopkov in zdravljenja predrakavih in rakavih sprememb MV, zato je bila pri bolnici dne 14. 4. 2020 opravljena konizacija materničnega vratu za zdravljenje predrakave spremembe visoke stopnje (4). V histopatološki pregled smo sprejeli bolničin konus MV, opravljen klasično s skalpelom. Pri makroskopskem pregledu smo vzorec izmerili in opisali; konus je meril 32 mm x 24 mm na bazi, v višino (globino) je meril 22 mm. Zunanje maternično ustje je ležalo centralno, bilo je ovalne oblike (skladno s podatkom o dveh porodih), sluznica na vhodu v cervikalni kanal je bila sivo rjava (po fiksaciji v formalinu) in zrnčasta, na obrobju porcije MV sivo-bela, gladka. Konus smo za histopatološko preiskavo vzorčili v celoti, prerezali smo ga na 8 zaporednih tkivnih rezin, debeline približno 3-4 mm.



S svetlobno-mikroskopskim pregledom smo v konusu MV odkrili povrhnje invazivni ploščatocelični karcinom. Največji horizontalni premer je bil 0,7 mm (po priporočilih ICCR smo upoštevali skupni premer več fokusov začetne invazije iz žleznih kript, preraščenih z obsežnim PIL-VS/CIN3) (6). Največja globina invazije je bila 0,3 mm. Limfovaskularne invazije ni bilo.

V preostalem tkivu MV je bila obsežna ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL VS)/cervikalna intraepitelijska neoplazija stopnje 3 (CIN3) v predelu sluznice transformacijske cone na obeh ustnih, ki se je obsežno širila v endocervikalne kripte. V nobenem od kirurških - ekscizijskih robov (ektocervikalnem, endocervikalnem ali radialnem globokem stromalnem robu) ni bilo PIL/CIN ali karcinoma. Od endocervikalnega ekscizijskega robu je bil PIL/CIN oddaljen 10 mm, od globokega – radialnega stromalnega 8 mm, od ektocervikalnega pa 2,5 mm. Ocenili smo, da patološki stadij ustreza FIGO/TNM stadiju FIGO IA1, pT1a1 (6).

Bolničina dokumentacija je bila poslana na ginekološko-onkološki konzilij, kjer so odločili, da dodatno zdravljenje ni potrebno, bolnico pa bodo spremljali po protokolu (7). V Registru ZORA še niso zabeležili morebitnega testa HPV ali BMV po zaključku zdravljenja.

Mlada ženska se je redno udeleževala presejalnih pregledov v sklopu DP ZORA in v starosti nekaj več kot 28 let smo pri njej odkrili PIL-VS v BMV, kar je namen presejalnega programa (1). Sledila je diagnostična obravnava glede na sprejete smernice in histopatološka preiskava je potrdila PIL-VS/CIN2 (3). Nadaljnja obravnava je potekala v času ukrepov za zajezitev epidemije COVID-19, ki pa so dopuščali diagnostiko in zdravljenje že odkritih predrakavih sprememb in morebitnega RMV, zato je bila bolnica pravočasno in ustrezno zdravljena s konizacijo MV (4). S histopatološkim pregledom pa nismo potrdili samo PIL-VS, ki je bila v konusu višje stopnje (CIN3) in mnogo obsežnejša kot bi sklepali na podlagi pregleda majhnih tkivnih vzorcev MV, odvzetem v diagnostični obravnavi. Predrakave spremembe visoke stopnje so že napredovale in na več mestih preraščale bazalno membrano ploščatega epitela, kar histopatološko ustreza povrhnje invazivnemu ploščatoceličnemu karcinomu (6). Ker je ginekolog glede na kolposkopsko sliko s konizacijo s skalpelom izrezal precejšen del porcije materničnega vratu, v ekscizijskih robovih

ni bilo ostankov karcinoma, niti PIL/CIN. Zato je ginekološko-onkološki konzilij zaključil, da je bilo zdravljenje glede na obseg bolezni zadostno.

Glede na analize, ki smo jih naredili v DP ZORA v oktobru in novembru 2020, smo v času ukrepov zaradi prvega vala epidemije COVID-19 prenehali s presejanjem in zato odkrili manj PIL-VS v BMV. Tako vemo, da imajo nekatere med navidezno zdravimi in tudi mladimi ženskami prav tako PIL-VS, ki pa zaradi epidemioloških ukrepov ni bil odkrit in zato nadaljnja diagnostična obravnava in zdravljenje nista stekla. Upamo, da bomo te ženske odkrili v naslednjih mesecih, kljub poslabšani epidemiološki situaciji in ponovni razglasitvi epidemije COVID-19 z vsemi spremljajočimi ukrepi, vsekakor pa upamo, da jih bomo odkrili preden bodo predrakave spremembe prebile bazalno membrano in napredovale v invazivni RMV z vsemi neželenimi posledicami.

### Zahvala

Zahvaljujem se osebju Registra ZORA za pripravo in analizo podatkov.

### Viri

Objavljeni in neobjavljeni podatki Presejalnega registra ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, november 2020.

### Literatura

1. ZORA. Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu. (citirano Nov 5, 2020). Dosegljivo na: <https://zora.onko-i.si/>
2. Ivanuš U, Florjančič M, Jerman T. Poročilo o rezultatih programa ZORA v letu 2018 in načrti za prihodnost. (citirano Nov 5, 2020). Dosegljivo na: <https://zora.onko-i.si/9zd/predavanja>
3. Uršič Vrščaj M, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
4. Začasne spremembe izvajanja programa ZORA v času epidemije novega koronavirusa. (citirano Nov 5, 2020). Dosegljivo na: <https://zora.onko-i.si/novice/novica/zacasne-spremembe-izvajanja-programa-zora-z-namenom-zajezitve-sirjenja-okuzb-z-novim-koronavirusom>.
5. Ponoven začetek presejanja v Državnem programu ZORA v času epidemije COVID-19 in po njej. (citirano Nov 5, 2020). Dosegljivo na: <https://zora.onko-i.si/novice/novica/ponoven-zacetek-presejanja-v>

državnem programu zora v času epidemije covid-19

6. McCluggage WG, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Horn LC, Hui P, Ordi J, et al. (2020) Cervical Carcinoma Histopathology Reporting Guide 3rd edition. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. ISBN: 978-1-922324-00-9. ICCR Carcinoma of the Cervix Data. (citirano Nov 5, 2020). Dosegljivo na: <http://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/female-reproductive/cervical>
7. Šegedin B, Merlo S, Arko D, Bebar S, Cerar O, Cvjetičanin B, et al. Priporočila za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu. Ljubljana: Državni program ZORA - Onkološki inštitut Ljubljana; 2019.



# Projekcija vpliva pandemije COVID-19 na pregledanost žensk v programu ZORA in breme predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu

Tine Jerman, Urška Ivanuš

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

## Povzetek

Pregledanost je verjetno najpomembnejši kazalnik presejalnega programa. Število odvzetih brisov materničnega vratu v programu ZORA je bilo zaradi ustavitve preventivnih storitev na državni ravni v prvem valu epidemije COVID-19 manjše kot v preteklih letih, kar je pomenilo zmanjšanje 3-letne preglednosti za več kot 3 odstotne točke. Prvič v 15 letih se je pregledanost zmanjšala pod ciljno vrednost 70 %. Na podlagi preteklih podatkov smo naredili projekcijo, kaj bi se s pregledanostjo dogajalo, če bi se v drugem valu epidemije uresničili različni scenariji (ponovno ustavitev presejanja, zmanjšanje zmogljivosti, enak ali povečan obseg dela v različnih kombinacijah). Na podlagi teh podatkov smo z linearnim modelom ocenili, kaj bi to pomenilo za odkrivanje histološko potrjenih sprememb visoke stopnje in več, kar je osnovni cilj programa ZORA. Rezultati prikazujejo predvsem kako hitro lahko določeni ukrepi povzročijo zaostanek glede na prejšnja leta, ki ga je težko nadoknaditi in kako pomembno je, da se izvajanje presejalnih programov nadaljuje, kolikor bo to v danih razmerah mogoče.

**Ključne besede:** pregledanost, pandemija COVID-19, projekcija

## Uvod

Pregledanost je odstotek žensk v ciljni populaciji, ki so v preteklem obdobju dolžine presejalnega intervala, imele izvid citološkega pregleda BMV. Gre za navadno najpomembnejši, nikakor pa ne edini dejavnik, ki določa uspešnost presejalnega programa (1). Evropske smernice kot sprejemljivo mejo za pregledanost navajajo 70 %, zaželena je celo 85 % pregledanost (2). V Sloveniji program ZORA beleži dobro 3-letno pregledanost – mejo 70 % smo presegli leta 2006, v obdobjih med leti 2010 in 2019, pa je bila pregledanost med 71,6 in 72,4 % (3), kar je rezultat dolgoletnega dobrega dela deležnikov na vseh ravneh programa.

Ukrepi za zajezitev prvega vala epidemije COVID-19, ki jih je sprejela vlada Republike Slovenije, so omejili delo preventivnih programov. To je pomenilo manj odvzetih BMV v primerjavi s prejšnjimi leti (4), kar se odraža v zmanjšanju pregledanosti. Zato smo na do zdaj znanih podatkih izračunali pregledanost in na podlagi teh izračunov naredili projekcijo, kaj bi se s pregledanostjo dogajalo, če bi se uresničili določeni scenariji, ki vključujejo ponovno ustavitev presejanja, zmanjšanje zmogljivosti, enak ali povečan obseg dela v različnih kombinacijah.

Zmanjšanje pregledanosti se v končni fazi odraža v manj odkritih pred/rakavih spremembah, kar ogroža osnovni cilj programa ZORA. Zato smo na osnovi projekcij za pregledanost predvideli tudi, kaj bi uresničitve posameznega scenarija pomenila za odkrivanje histološko potrjenih sprememb materničnega vratu visoke stopnje (PIL VS+).

## Metode

3-letno pregledanost v presejalnem programu ZORA izračunamo tako, da delimo število različnih žensk, ki so v določenem 3-letnem obdobju imele izvid citološkega pregleda BMV in so na dan odvzema imele prijavljeno stalno prebivališče v Sloveniji in so sodile v ciljno skupino 20–64 (števec), s povprečnim številom 3-letnega obdobja vseh žensk v starosti 20–64 s prijavljenim stalnim prebivališčem po podatkih SURS (5) (imenovalec).

Pri izračunu pregledanost upoštevamo BMV, odvzete v preteklih 3 letih, vendar vsak odvzeti BMV takoj ne poveča pregledanosti. Pri ženskah, ki so v zadnjih 3 letih že imele odvzet BMV, nov BMV ne bo povečal pregledanosti takoj, ampak takrat, ko bodo od zadnjega predhodnega BMV minila 3 leta. Pri ženskah, ki zadnja 3 leta niso imele odvzetega BMV, pa bo nov

odvzeti BMV takoj povečal pregledanost. V povprečju (2017–2019) se je v mesecih od junija do septembra, ko smo v letu 2020 opazili povečan obseg dela po ponovnem zagonu presejanja, v pregledanost takoj upoštevalo okrog 60 % presejalnih in 4 % ostalih BMV. V povprečju so se presejalni BMV upoštevali čez okrog 5 mesecev, ostali pa čez 24 mesecev od datuma odvzema. Leta 2020 je bilo v enakem obdobju podobno za presejalne (63 % upoštevanih takoj, povprečje 5 mesecev) in ostale BMV (4 % upoštevanih takoj, povprečje 23 mesecev), zato drugačnega jemanja BMV po koncu ustavitve nismo posebej upoštevali v napovedih (pri 1. točki spodaj).

V tedenskem številu odvzetih BMV opazimo tudi sezonskost, saj je npr. v času prvomajski praznikov, poletnih počitnic in okrog novega leta odvzetih manj BMV (6). Za oceno pregledanosti smo to upoštevali tako, da smo simulirati odvzete BMV na posamezni dan, pri čemer so, tako kot v realnem presejanju, nekateri k pregledanosti pripevali takoj, drugi pa čez določen čas. Način je bil odvisen od obdobja posameznega scenarija (Tabela 1) in je sledil postopku:

- 1) Najprej smo za vsak teden v letu 2019 izbrali BMV, odvzete v tem tednu, in izračunali, čez koliko časa bodo postali veljavni. Nadaljevali smo glede na to, ali gre za obdobje spremembe obsega dela (a) ali ustavitve presejanja (b):
  - a) Obdobje spremembe obsega dela glede na leto 2019:
    - i) Določili smo faktor spremembe (pomanjšanja/povečanja) obsega dela za določeno obdobje v vsakem scenariju. Pri scenarijih zmanjšanja obsega dela smo uporabili faktor 1/3 (S2, S4.3) in 2/3 (S3, S4.2). Kot faktor povečanja (S1.1, S2.1, S3.1, S4.1) smo upoštevali 1,24, kar je razmerje med številom BMV v obdobju 4. 6.–30. 9. leta 2020 in enakem obdobju leta 2019, ko je bilo število odvzetih BMV po koncu obdobja z ustavljenjo preventivo večje leta 2020. Kadar smo simulirali enako delo kot v 2019, je bil ta faktor 1.
    - ii) Določili smo število odvzetih BMV za vsak teden v posameznem scenariju. Število BMV, odvzetih na isti teden leta 2019, smo pomnožili s faktorjem povečanja/pomanjšanja za določeno obdobje določenega scenarija.
    - iii) Simulirali smo odvzete BMV za vsak teden v posameznem scenariju. Glede na določeno število odvzetih BMV iz
  - b) Obdobje ponovne 8-tedenske ustavitve in nato še 3 tedna zmanjšanj obsega dela, ki smo ga opazili pri prvi ustavitvi – Število odvzetih BMV v obdobju ponovne ustavitve smo izračunali na podlagi podatkov iz prve ustavitve, z dodanim vplivom sezonskosti:
    - i) Določilo smo faktor sezonskosti, ki je razmerje med št. BMV v določenem tednu prvotne ustavitve in določenem tednu simulirane ustavitve v letu 2019. Primer: prvi teden ustavitve je bil 12. 3.–18. 3. 2020. Prvi teden simulirane ustavitve je bil in 29. 10.–4. 11. 2020. Faktor sezonskosti za 1. teden simulirane ustavitve je bil tako razmerje odvzetih BMV med 12. 3.–18. 3. 2019 in 29. 10.–4. 11. 2019.
    - ii) Določili smo število odvzetih BMV za vsak teden v posameznem scenariju: Število BMV, odvzetih na določen teden ponovne ustavitve, je bilo enako številu BMV, odvzetih na isti teden prve ustavitve, prilagojeno za faktor sezonskosti.
    - iii) Simulirali smo odvzete BMV za vsak teden v obdobju ponovne ustavitve: Glede na določeno število odvzetih BMV iz prejšnje točke, smo toliko BMV vzorčili (s ponovitvijo) iz nabora BMV, odvzetih istega tedna v letu 2019.
- 2) Simuliranim BMV iz točk a-iii in b-iii smo določili datum, od katerega se štejejo v pregledanost. To je datumu odvzema v scenariju, povečan za izračunan čas za veljavnost iz prve točke.
- 3) Podatki SURS o prebivalcih so pol-letni. Število slovenskih žensk, ki jih štejemo v izračun pregledanosti, je z vsakim obdobjem manjše. Da smo lahko izračunali pregledanost za vsak posamezni dan, smo vmesne vrednosti med pol-letnimi obdobji interpolirali na način, da se število med dvema pol-letnima obdobjema zmanjša za vsak dan enako. Po 1. 1. 2020 števila prebivalc nismo več spreminjali in je ostalo konstantno, saj bi ob simuliranem zmanjšanju morali upoštevati tudi, kako bi se zaradi tega spremenilo število pregledanih žensk.
- 4) Na podlagi podatkov iz registra za BMV, odvzete do 30. 9. 2020 in simuliranih podatkov od 1. 10. 2020 naprej ter podatkov o številu prebivalc, smo izračunali pregledanost.

**Tabela 1:** Uporabljeni scenariji.

Scenarij		Simuliran obseg dela
<b>S1.0</b>	Obseg dela kot v 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>Od 1. 10. 2020 enak tedenski obseg dela kot v 2019.</li> </ul>
<b>S1.1</b>	Povečan obseg dela do 15. 04. 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>Od 1. 10. 2020 povečan obseg dela za faktor 1,24 napram 2019.</li> <li>Od 16. 4. 2021, enak obseg kot 2019.</li> </ul>
<b>S2.0</b>	6 mesecev 2/3 dela	<ul style="list-style-type: none"> <li>Od 1. 10. 2020 enak obseg dela kot 2019.</li> <li>Od 28. 10. 2020 2/3 obseg dela za 6 mesecev.</li> <li>Od 30. 4. 2021 enak obseg dela kot 2019.</li> </ul>
<b>S2.1</b>	6 mesecev 2/3 dela, potem povečan obseg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Od 1. 10. 2020 enak obseg dela kot 2019.</li> <li>Od 28. 10. 2020 2/3 obseg dela za 6 mesecev.</li> <li>Od 30. 4. 2021 povečan obseg dela za faktor 1,24 napram 2019 do konca leta 2022.</li> </ul>
<b>S3.0</b>	6 mesecev 1/3 dela	<ul style="list-style-type: none"> <li>Od 1. 10. 2020 enak obseg dela kot 2019.</li> <li>Od 28. 10. 2020 1/3 obseg dela za 6 mesecev.</li> <li>Od 30. 4. 2021 enak obseg dela kot 2019.</li> </ul>
<b>S3.1</b>	6 mesecev 1/3 dela, potem povečan obseg	<ul style="list-style-type: none"> <li>Od 1. 10. 2020 enak obseg dela kot 2019.</li> <li>Od 28. 10. 2020 1/3 obseg dela za 6 mesecev.</li> <li>Od 30. 4. 2021 povečan obseg dela za faktor 1,24 napram 2019 do konca leta 2022.</li> </ul>
<b>S4.0</b>	Ponovna ustavitev, potem obseg dela kot 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>Od 1. 10. 2020 enak obseg dela kot 2019.</li> <li>Od 28. 10. 2020 ponovna ustavitev (8 tednov ustavitve + 3 tedni zmanjšane obsega).</li> <li>Od 14. 1. 2021 enak obseg dela kot 2019.</li> </ul>
<b>S4.1</b>	Ponovna ustavitev, potem povečan obseg do 29. 04. 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>Od 1. 10. 2020 enak obseg dela kot 2019.</li> <li>Od 28. 10. 2020 ponovna ustavitev (8 tednov ustavitve + 3 tedni zmanjšane obsega).</li> <li>Od 14. 1. 2021 povečan obseg dela za faktor 1,24 napram 2019.</li> <li>Od 30. 4. 2022 enak obseg dela kot 2019.</li> </ul>
<b>S4.2</b>	Ponovna ustavitev, potem 2/3 dela do 29. 04. 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>Od 1. 10. 2020 enak obseg dela kot 2019.</li> <li>Od 28. 10. 2020 ponovna ustavitev (8 tednov ustavitve + 3 tedni zmanjšane obsega).</li> <li>Od 14. 1. 2021 2/3 obseg dela.</li> <li>Od 30. 4. 2021 enak obseg dela kot 2019.</li> </ul>
<b>S4.3</b>	Ponovna ustavitev, potem 1/3 dela do 29. 04. 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>Od 1. 10. 2020 enak obseg dela kot 2019.</li> <li>Od 28. 10. 2020 ponovna ustavitev (8 tednov ustavitve + 3 tedni zmanjšane obsega).</li> <li>Od 14. 1. 2021 1/3 obseg dela.</li> <li>Od 30. 4. 2021 enak obseg dela kot 2019.</li> </ul>

Na podlagi rezultatov simulacij smo napovedali število novoodkritih PIL VS+ pri ženskah v starostni skupini 20–64 let. Kot novoodkrite PIL VS+ smo upoštevali histološko potrjene PIL VS+, brez histerektomij, pri ženskah, ki v preteklih treh letih niso imele histološko potrjene te diagnoze. Število novih PIL VS+ smo napovedali z linearno regresijo, na podlagi tedenskega števila odvzetih BMV. Ker je bilo odkrivanje PIL VS+ med prvo ustavitvijo drugačno kot po navadi (manjše število BMV potrebnih za odkritje enega PIL

VS+, kar je najverjetneje posledica triažiranja oz. prednostne obravnave bolj ogroženih pacientk), smo kot drugo neodvisno spremenljivko vključili podatek ali za določen teden v simuliranem scenariju velja ponovna ustavitev. Prisotnost serijske korelacije smo preverili z Breusch-Godfreyevim testom. Rezultati so predstavljeni kot razlika med kumulativno tedensko vsoto v letu 2020 in povprečju 2017–2019, ko je bilo v povprečju 1523 novoodkritih PIL VS+ letno.

Vir podatkov o citoloških in histoloških izvidih je bil register programa ZORA. Popolne podatke smo lahko pridobili za obdobje do 30. 9. 2020. Vse analize so narejene v programskem okolju R (4.0.3), z uporabo knjižice forecast za napovedi.

## Rezultati

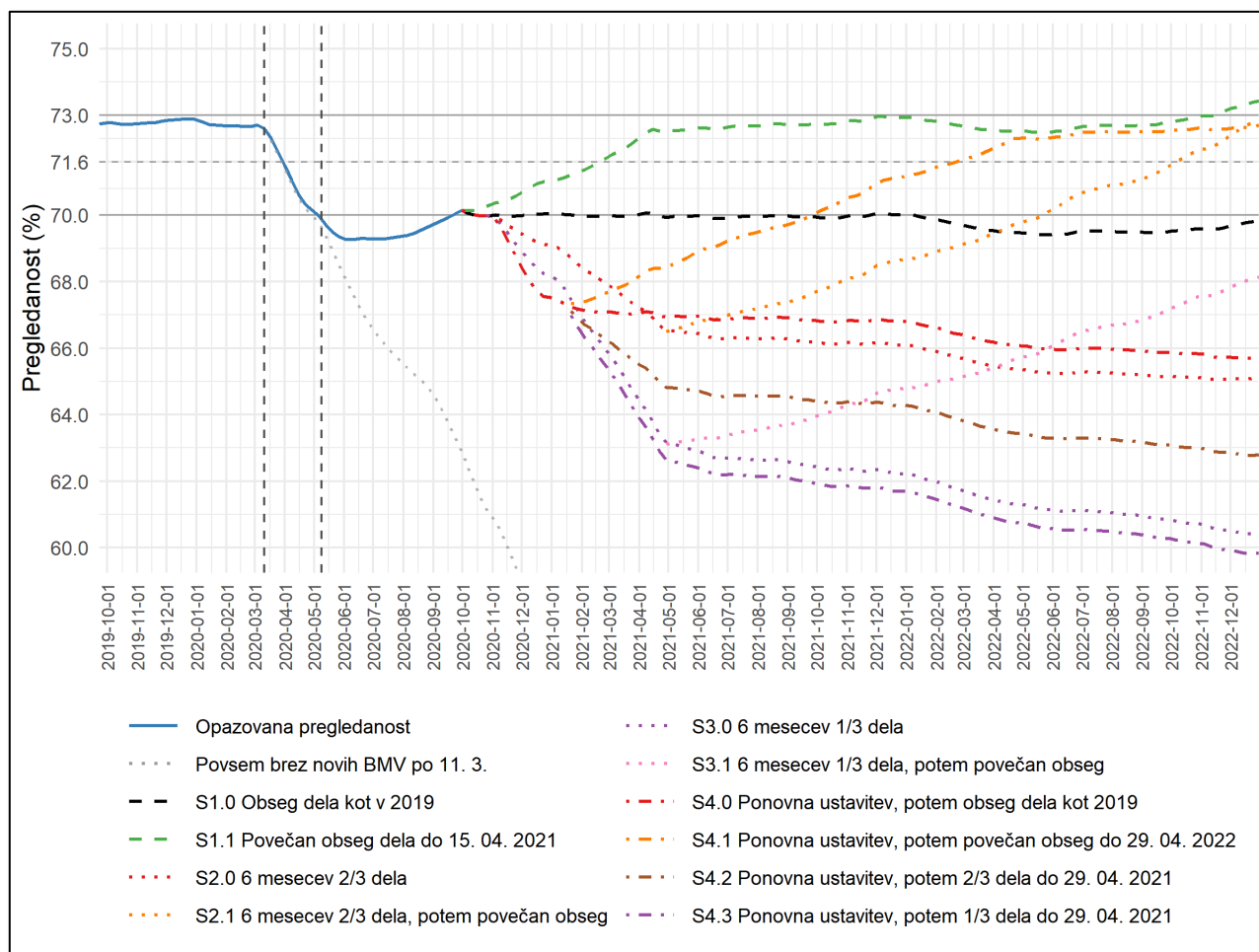
### Pregledanost

Slika 1 prikazuje pregledanost ciljne skupine žensk v programu ZORA od septembra 2019 do decembra 2022. Modra neprekinjena črta prikazuje izračun pregledanosti na dejanskih podatkih Registra ZORA, črtkane črte pa projekcijo glede na izbrane scenarije. Pregledanost je bila v tednu pred začetkom ukrepov 72,6 %, kar je 0,2 odstotni točki več od največje poročane pregledanosti programa ZORA (72,4 % za obdobje 2016–2019). Z ustavitvijo preventive se je zmanjšala na 70,0 %, kar je le 0,2 odstotni točki več, kot bi bila, če v tem obdobju ne bi vzeli niti enega BMV (siva pikčasta črta). Tudi po ponovnem zagonu presejanja se je pregledanost pet tednov še zmanjševala, ko je dosegla najnižjo vrednost 69,2 %. Trend se

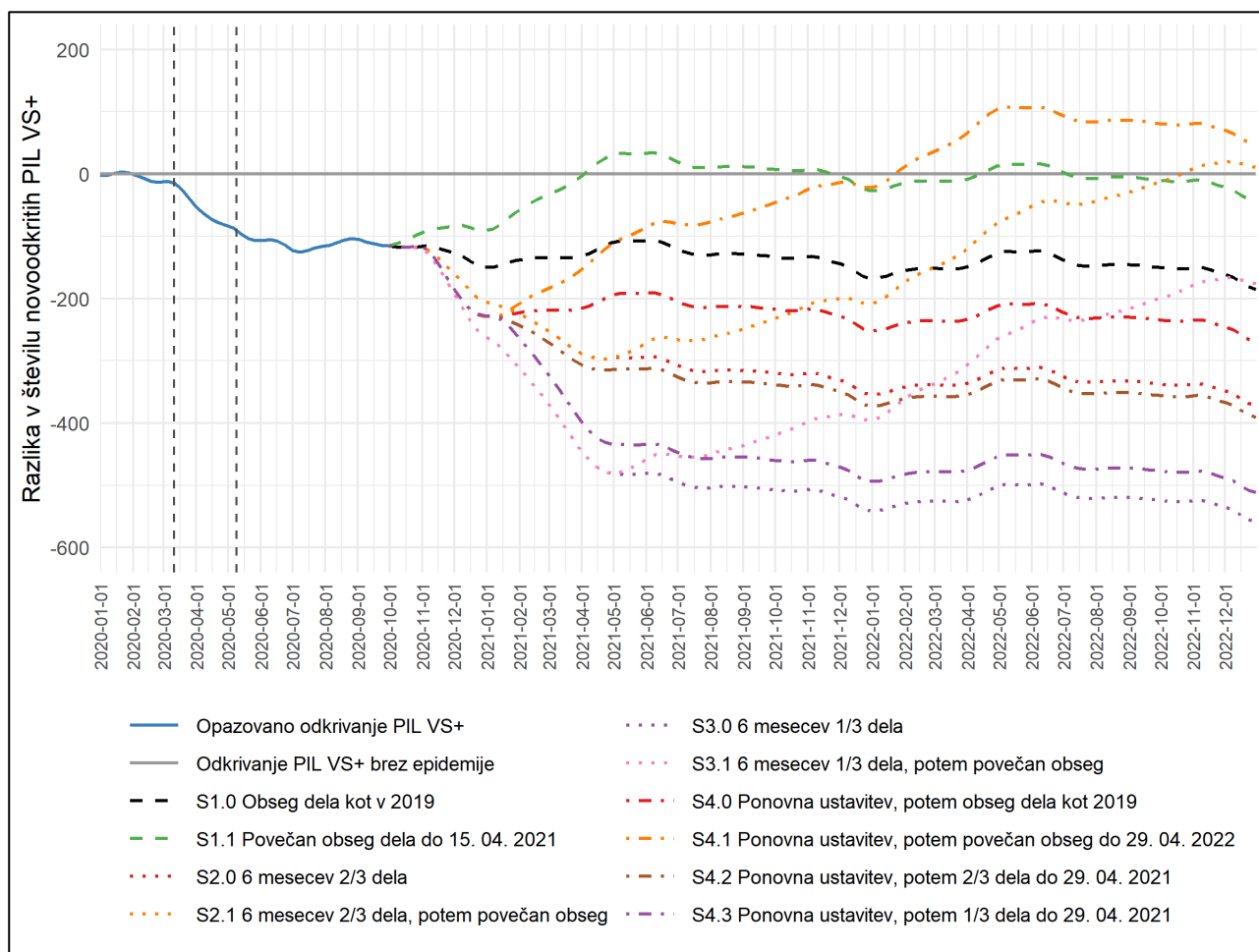
je v začetku julija, ko je bilo število odvzetih BMV prvič po začetku ukrepov večje od 3-letnega povprečja (6), počasi obrnil navzgor in v zadnjem tednu septembra, ki je tudi zadnji teden, za katerega lahko v registru zagotovimo popolne podatke, je pregledanost ponovno presegla 70 %.

Črtkane črte predstavljajo simulirane scenarije od 1. 10. 2020 naprej. Po najbolj optimističnem scenariju (S1.1), brez novih ukrepov in nadaljevanju s povečanim obsegom dela za 24 %, bi raven pregledanosti izpred prve ustavitve dosegli aprila 2021, skoraj eno leto po vrnitvi presejanja. V primeru, da bi ambulate delale v enakem obsegu kot v letu 2019 (S1.0), ne bi nadoknadili izgube in bi pregledanost ohranjali na okrog 70 %.

Če ne bi prišlo do ponovne ustavitve presejanja in bi ambulate od začetka novembra pol leta delovale z zmanjšano 2/3 (S2.0) in 1/3 (S3.0) zmogljivostjo, bi se do konca aprila 2021 pregledanost zmanjšala na 66,5 in 63,1 %, nato pa bi se brez povečanja obsega še dodatno zmanjševala in bi konec leta 2022 znašala 65,1 in 60,4 %.



Slika 1: Opazovana pregledanost in napovedi po različnih scenarijih.



**Slika 2:** Opazovano odkrivanje PIL VS+ in napovedi po različnih scenarijih.

V primeru, da bi po zmanjšanjem obsegu lahko naredili 24 % več pregledov, bi šele na konca leta 2022 po 2/3 obsegu dosegli nivo izpred ustavitve (S2.1), po 1/3 obsegu pa bi bili na okrog 66 % pregledanosti (S3.1).

V primeru nove ustavitve z začetkom novembra (S4x), bi se pregledanost zmanjšala na 67,3 % v sredini januarja 2021. Nato bo ob konstantnem 24 % povečanju obsega dela do konca aprila 2022 (S4.1) prišli na običajno raven izpred ustavitve marca 2020. Brez povečanega obsega dela pa bi bila pregledanost od maja 2021 kljub ustavitvi za okrog 0,7 % točke večja od tiste, ki bi bila rezultat 6-mesečnega 2/3 obsega dela. V primerih, da kljub ustavitvi popoln zagon presejanja ne bi bil mogoč in bi do konca aprila 2021 ambulate delale z 2/3 (S4.2) in 1/3 (S4.3) zmogljivostjo, bi bila pregledanost takrat 64,7 in 62,6 %, nato pa bi se brez povečanja obsega dela napram 2019 še zmanjševala.

#### Novoodkriti PIL VS+

Število novoodkritih PIL VS+ po oktobru 2020 smo ocenili s preprostim linearnim modelom (Tabela 2).

Breusch-Godfreyev test ni pokazal serijske korelacije ( $p = 0,334$ ). Opazovano število novoodkritih PIL VS+ se je po koncu ustavitve ustalilo na okrog 100 primerov manj od 3-letnega povprečja (Slika 2).

Od 1. 10. 2020 naprej bi po najbolj optimističnem scenariju, s povečanim obsega dela do aprila 2021 (S1.1), do takrat nadoknadili odkrivanje PIL VS+. Če obseg dela ne bi bil večji (S1.0), bi vztrajali na 100–150 manj odkritih primerih. V primeru zmanjšane obsega dela za 6 mesecev, bi po tem času odkrili 300 (2/3 obseg, S2.0) oz. 500 (1/3 obseg, S3.0) primerov manj od povprečja. Če bi po obdobju z 2/3 manjšim obsegom dela nadaljevali v povečanem obsegu, bi povprečje ujeli do konca leta 2022 (S2.1) oz. bi po 1/3 obsegu takrat bili na okrog 150 primerov manj (S3.1).

V primeru ponovne ustavitve (S4.0) bi novo odkrili okrog 200 primerov manj. Če bi po ustavitvi takoj začeli s povečanim obsegom dela, bi povprečje dosegli do konca leta 2021. Če pa po ponovnem zagonu ne bi bilo mogoče nadaljevati s polnim obsegom dela, bi v primeru 2/3 obsega do konca aprila 2021 odkrili 300 primerov manj, v primeru 1/3 pa okrog 450 primerov PIL VS+ manj.

**Tabela 2:** Linearni model za oceno novoodkritih PIL VS+.

	Koeficient B (nestandardiziran)	Standardna napaka (nestandardizirana)	p
Konstanta	9,0728	1,5521	< 0,001
Tedensko št. BMV	0,0053	0,0004	< 0,001
Obdobje ustavitve (da)	7,2913	2,6244	0,006

Povzetek modela: Prilagojen  $R^2 = 0,506$ ;  $p < 0,001$ .

### Zaključek

Zaradi pandemije COVID-19 je, prvič v 15 letih, pregledanost v programu ZORA padla pod ciljno vrednost 70 %. S povečanim obseg dela izvajalcev programa po koncu ustavitve smo ciljno vrednost konec septembra ponovno preseгли. S simulacijo različnih scenarijev smo napovedali, kaj bi se v prihodnosti lahko dogajalo s pregledanostjo. Rezultati prikazujejo predvsem kako hitro se lahko ob ponovnih omejitvah pregledanost spet zmanjša in tudi, kako težko je nadoknaditi večji izpad BMV.

Izračunali smo, kaj bi se dogajalo z odkrivanjem PIL VS+. Naša metodologija sicer ni upoštevala, da bi odkrivanje PIL VS+ v realnosti verjetno sledilo z zamikom po povečanju odvzetih BMV in je bil zato izpad verjetno nadoknadili celo nekoliko počasneje. Težko je oceniti, kaj manjše število odkritih sprememb pomeni za zdravje slovenskih žensk. Vemo, da v 30 letih v raka napreduje okrog tretjina nezdravljenih sprememb CIN3 (7). Vendar upamo, da bo v primeru, da ne bo ponovno večjega izpada BMV, pri večini žensk prišlo do nekaj mesečnega zamika pri odkrivanju pred/rakavih sprememb in ne bodo imele resnih posledic prekinitve presejanja. Zato je pomembno, da presejalni programi nadaljujejo z delom, kolikor bo to v danih razmerah mogoče.

### Literatura

- Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al., eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second Edition. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2008.
- Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al., eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second edition Supplements. Vol. 18. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2015.
- Jerman T, Ivanuš U, Florjančič M. Monitoring and evaluation. ZORA: Slovenian National Cervical Cancer Screening Programme and Registry. 2020 [cited 2021 Jan 7]. Available from: <https://zora.onko.si/en/monitoring-and-evaluation>
- Ivanuš U. Poročilo o rezultatih in upravljanju programa ZORA v letu 2019 in v pandemiji COVID-19. In: Ivanuš U, ed. Zbornik predavanj, 10 izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2020. Onkološki inštitut Ljubljana; 2021.
- Statistični urad Republike Slovenije. Osebe s prijavljenim stalnim prebivališčem v Republiki Sloveniji po petletnih starostnih skupinah in spolu, občine, Slovenija, polletno. 2020 [cited 2021 Jan 7]. Available from: <https://pxweb.stat.si:443/SiStatDataSi-StatData/pxweb/sl/Data/-/05V1006S.px/>
- Gašper Oblak U. Presejanje v času pandemije COVID-19 na primarni ravni zdravstvenega varstva. In: Ivanuš U, ed. Zbornik predavanj, 10 izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2020. Onkološki inštitut Ljubljana; 2021.
- McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *The Lancet Oncology*. 2008 May 1;9(5):425–34.

## WHO launch of global strategy towards the elimination of cervical cancer during the COVID-19 pandemic: pros and cons

**Povzetek prispevka:** Arbyn M, Gultekin M, Morice P, Nieminen P, Cruickshank M, Poortmans P, Kelly D, Poljak M, Bergeron C, Ritchie D, Schmidt D, Kyrgiou M, Van den Bruel A, Bruni L, Basu P, Bray F, Weiderpass E. *The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. Int J Cancer. 2021 Jan 15;148(2):277-284.*

### Abstract

The age-standardised incidence of cervical cancer in Europe varies widely by country (between 3 and 25/100000 women-years) in 2018. Human papillomavirus (HPV) vaccine coverage is low in countries with the highest incidence and screening performance is heterogeneous among European countries. A broad group of delegates of scientific professional societies and cancer organisations endorse the principles of the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem, also in Europe. All European nations should, by 2030, reach at least 90% HPV vaccine coverage among girls by the age of 15 years and also boys, if cost-effective; they should introduce organised population-based HPV-based screening and achieve 70% of screening coverage in the target age group, providing also HPV testing on self-samples for nonscreened or underscreened women; and to manage 90% of screen-positive women. To guide member states, a group of scientific professional societies and cancer organisations engage to assist in the rollout of a series of concerted evidence-based actions. European health authorities are requested to mandate a group of experts to develop the third edition of European Guidelines for Quality Assurance of Cervical Cancer prevention based on integrated HPV vaccination and screening and to monitor the progress towards the elimination goal. The occurrence of the COVID-19 pandemic, having interrupted prevention activities temporarily, should not deviate stakeholders from this ambition. In the immediate postepidemic phase, health professionals should focus on high-risk women and adhere to cost-effective policies including self-sampling.

**Keywords:** COVID-19; Europe; HPV vaccination; WHO; cervical cancer screening; elimination of cervical cancer.

Povezava do prispevka:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32638362/>

Sorodne vsebine na spletni strani WHO:

- <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
- <https://www.euro.who.int/en/countries/slovenia/news/news/2020/12/turning-the-tide-slovenias-success-story-of-fighting-cervical-cancer>



## Turning the tide: Slovenia's success story of fighting cervical cancer

### **Povzetek spletne strani Svetovne zdravstvene organizacije**

Objavljeno: 17. 12. 2020

Povezava do spletne strani: <https://www.euro.who.int/en/countries/slovenia/news/news/2020/12/turning-the-tide-slovenias-success-story-of-fighting-cervical-cancer>

Slovenia has come a long way to become one of the most successful countries in the WHO European Region in the fight against cervical cancer. From having had one of the worst statistics in Europe on cervical cancer incidence, Slovenia has managed to turn the tide thanks to political will, cooperation and a robust screening programme.

### **A shared vision for change**

Slovenia established its national cancer registry in the 1960s, which enabled Slovenian health authorities to track cancer incidence. A notable increase in cervical cancer rates in the 1990s sounded the alarm among experts, and led to the establishment of ZORA, Slovenia's national cervical cancer screening programme.

"We used to have statistics among the worst of Europe – our cervical cancer incidence was really high," explains Dr Urska Ivanuš, Head of ZORA. "With ZORA, managed by the Institute of Oncology Ljubljana, we built a population-based, centralized and comprehensive programme which soon delivered very concrete, tangible results: cervical cancer incidence has almost halved since we established ZORA."

Dr Ivanuš describes one of the keys to such a remarkable accomplishment: "One of the important factors for success is a shared vision of the stakeholders, which should be led by the example of the core team. Believing in evidence, believing in the cause, working hard and with enthusiasm, listening and understanding all the stakeholders, monitoring and adjusting – all of this is crucial for the successful implementation of change."

### **Regular rather than opportunistic screenings**

Through ZORA, the practice of opportunistic screening – offering ad hoc screening tests to women visiting health centres for other reasons – was abandoned. Opportunistic screening has proven to have very limited impact on cervical cancer incidence. Instead, ZORA started screening women once every 3 years.

"There were some concerns we might miss out on cancers, but it turned out to be quite the contrary," explains Dr Ivanuš. As the changes to the screening frequency were implemented, the rate of women with positive results requiring a call-back dropped from 15% to 5%.

"In short: we managed to screen more women, monitor results more efficiently, report back better to screening providers and also back to women themselves, and achieve better overall results," says Dr Ivanuš. "Our ZORA team had a dream. Now that dream is a concrete plan: a plan to eliminate cervical cancer!"

### **Never wait for the first signs**

The ZORA programme has been well accepted among Slovenian women, and more than 70% now attend screenings regularly.

"Women should think about screenings as part of a healthy lifestyle. Just as they do their daily exercise or try to eat healthy, they should make sure they are screened regularly. This is an important message we should convey to all women. Don't wait for the first signs, as they will come late," stresses Dr Ivanuš.

"Cervical cancer is one of the rare cancers where we can actually detect what is called 'pre-cancer'. It can be a very small change in the cervix, limited to the surface, and if we catch it and treat it, we can prevent cancer from developing," says Dr Ivanuš. "Cervical cancer is also the only cancer where we have 2 important, safe and effective public health interventions available: screening and vaccination."

### The 90–70–90 targets

“We can see global momentum, and we have the necessary tools for success. But to eliminate cervical cancer, we must achieve 3 crucial targets,” explains WHO Representative in Slovenia Dr Aiga Rurane:

90% of girls fully vaccinated with the human papillomavirus (HPV) vaccine by 15 years of age;  
70% of women screened using a high-performance test by age 35 and again by age 45; and  
90% of women identified with cervical cancer treated.

“For maximum impact, these 90–70–90 targets must be implemented simultaneously,” adds Dr Rurane.

With remarkable results for 2 of the targets – 70% of women screened and 90% of women identified with cervical cancer treated – Slovenia could very well become one of the first European countries to reach all 3 targets.

“We have not yet reached the benchmark of vaccinating 90% of girls. Slovenia has been vaccinating girls in the 6th grade of primary school against HPV free of charge since 2009. But the routine vaccination programme is attended by 60% of these girls, which is not enough to achieve the desired population-wide effects of the vaccination,” explains Dr Ivanuš.

“We need to increase coverage, implement primary HPV screening with more accurate tests that enable longer screening intervals, and strengthen the monitoring system,” she adds.

“Our success so far has been possible thanks to the continued efforts and dedicated work for many years of many health professionals in Slovenia, multiple partnerships, and the continued commitment of the Government,” says Dr Rurane. “Slovenia can be proud of what has been achieved, and it sets an example for countries across the Region and globally.”



Dr Urška Ivanuš and the ZORA team lead Slovenia's fight against cervical cancer.

## Predstavitev prenovljenega informacijskega sistema programa ZORA - Zorica

Mojca Florjančič, Urška Ivanuš, Blaž Podobnik, Tomaž Tušek, Tine Jerman

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

### Povzetek

Delovanje državnega programa ZORA že vse od vzpostavitve leta 2003 podpira informacijski sistem, ki služi kot register izvidov brisov materničnega vratu, histopatoloških preiskav in triažnih testov HPV. Z razvojem novih tehnologij je sistem zastarel. Nov informacijski sistem ZORA omogoča nove funkcionalnosti za vse deležnike v programu, večjo varnost za izvajalce in ženske ter natančnejše spremljanje procesnih indikatorjev. Prispevek prikazuje glavne koristi in prednosti novega informacijskega sistema programa ZORA, ki v e-krog povezuje vse deležnike programa in omogoča prikaz podatkov v realnem času ter s tem optimalno obravnavo ženske.

**Ključne besede:** presejalni program ZORA, Register ZORA, nov informacijski sistem, portal

### Uvod

Organiziran populacijski presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka materničnega vratu (DP ZORA) v Sloveniji deluje že od leta 2003. Sedež programa je na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL), kjer deluje tudi koordinacijski center programa s svojim informacijskim sistemom (IS) (1). Sedanji IS je zastarel, saj je bil vzpostavljen že v času izvajanja pilotne študije programa ZORA pred letom 2003, zato ne izpolnjuje več potreb programa ZORA in vseh njenih deležnikov. Sistem ne omogoča več implementacije novih informacijskih rešitev, ki sledijo hitremu tehnološkemu in informacijskemu razvoju ter dopolnjenemu Zakonu o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ-B). V letu 2016 je OIL v sodelovanju z vodji strokovnih skupin DP ZORA ter drugimi strokovnjaki s področja ginekologije, citopatologije, histopatologije in molekularne diagnostike ter v sodelovanju s sodelavci podjetja Better d.o.o. (prej Marand d.o.o.) pripravil koncept prenove IS DP ZORA (Zorica) z novimi funkcionalnostmi (2). V prispevku je prikazanih nekaj glavnih značilnosti prenovljenega IS, s poudarkom na ginekološkem portalu.

### Namen in upravljanje projekta Zorica

Da bi pripomogli k trajnostnemu razvoju DP ZORA, smo zasnovali koncept sodobnega informacijskega sistema, ki vključuje nadgradnjo nekaterih obstoječih

funkcionalnosti programa ZORA in upošteva tako potrebe in pričakovanja uporabnikov, kot upravljavca programa. Vzpostaviti želimo učinkovito, robustno in prilagodljivo platformo, ki bo podprla izvajanje programa ZORA na vseh ravneh. S prenovo želimo podpreti vse ključne procese dela izvajalcev DP ZORA in Registra ZORA (RZ). (2, 3, 4, 5)

Projekt prenove IS zajema več ravni delovanja in vključuje:

- projektni svet, ki izvaja nadzorno funkcijo,
- projektno skupino, ki upravlja izvedbo aktivnosti, nujnih za uspešno dokončanje projekta in
- delovne skupine, ki izvajajo in dobavljajo posamezne zaključene vsebinske in tehnične sklope.

Glede na obsežnost in zahtevnost projekta ter glede na sodelovanje velikega števila deležnikov je bilo pred začetkom projekta namenjeno veliko pozornosti izbiri ustrezne metodologije in načina vodenja projekta (agilno vodenje), ki bi po eni strani omogočila dovolj fleksibilnosti pri izvedbi operativnih nalog, po drugi strani pa nudila dovolj primernih orodij za sprotno spremljanje in kontrolo na projektu ter upravljanje z odstopanji od načrtanega plana. Projektna metodologija temelji na priporočilih PMI Project Management Body of Knowledge, ki vsebuje dobre prakse projektne vodenja, razširjenih in cenjenih po celem svetu (2). Na ta način omogočimo:

- boljši nadzor nad izvajanjem projekta,
- večjo agilnost – sprotno hitro prilagajanje glede na razmere,

- stalno vključenost deležnikov v projektno delo,
- enakomernejšo obremenitev projektne skupine,
- kvalitetnejše testiranje kritičnih komponent novega sistema.

Ključne koristi prenovljenega informacijskega sistema DP ZORA (2):

- **Ženskam** bo zagotovil kakovostnejšo informiranost in obravnavo v skladu s sodobnimi smernicami, večjo sledljivost postopkom obravnav, manj napačnih obravnav in nepotrebnih napotitev.
- **Izvajalcem** bo omogočil enostavnejše upravljanje procesov, racionalizacijo dela in izboljšanje organizacije dela.
- **Upravljavcu** bo omogočil boljši nadzor in hitrejša ukrepanja ob odstopanjih.
- **Za državo** vse to pomeni manj stroškov in več koristi od bolj urejenega in transparentnega sistema ter posledično večjo pregledanost in manjšo obolenost z rakom materničnega vratu (RMV).

#### Nov IS DP ZORA bo omogočal:

- Natančnejše, sprotno, enotno in razširjeno **zbiranje podatkov** v skladu z Zakonom o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZB) (5). Podatki bodo na voljo pooblaščenim osebam s točno določeno vlogo v programu.
- Hitrejšo in lažjo izmenjavo verodostojnih podatkov in dokumentov med deležniki DP ZORA, ki jih izvajalci potrebujejo za kakovostno obravnavo žensk ter interni nadzor kakovosti dela. Med ginekologi in laboratoriji v DP ZORA bo vzpostavljena **brezpapirna, elektronska povezava**, ki bo zadoščala vsem etičnim, strokovnim in zakonskim določilom glede varovanja osebnih in zdravstvenih podatkov ter zagotavljala varno in kakovostno obravnavo žensk.
- **Avtomatizirano spremljanje celovite obravnave** vsake posamezne ženske v programu ZORA v skladu s presejalno politiko programa in Smernicami za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. IS bo izvajalce in upravljavca v realnem času opozarjal na večja odstopanja.
- **Vnos podatkov** v IS na mestu nastanka. Podatki se bodo vnašali sproti (brez časovnega zamika) in samo enkrat na mestu nastanka. Logične kontrole bodo v veliki meri omejile možnost vnosa napak, popolnost vnosa podatkov pa bo zagotovljena z obveznimi polji. Vsi klinični izvidi bodo avtorizirani, zabeležena bo tudi verzija izvida. Podatki bodo takoj po avtorizaciji dostopni v IS DP ZORA,

zato ne bo prihajalo do zamud pri izmenjavi zahtevkov in izvidov med ginekologi in laboratoriji ter kolposkopskih izvidov med ginekologi. Pisni dokumenti, ki nastanejo v procesu obravnave ženske, bodo enotni in natisnjeni iz IS po vnosu podatkov in avtorizaciji. Morebitni naknadni popravki po avtorizaciji bodo možni, vendar bodo ustrezno avtorizirani in dokumentirani.

- Arhiviranje **neformalnih izvidov** – izvide, ki jih bodo pacientke prinesle od drugod (iz tujine), bodo ginekologi lahko shranili v IS, ne bodo pa vplivali na avtomatični premik ženske v drugo smernico, razen, če se bo za to odločil ginekolog.
- Povezovanje vseh **ginekologov**, ki izvajajo presejalne ali kontrolne preglede, nadaljnjo diagnostiko s kolposkopijo, zdravljenje in spremljanje po zdravljenju, vseh **laboratorijev za citologijo, laboratorijev za patologijo** in **laboratorijev za molekularno diagnostiko**.
- Kontinuirano delo, kar se bo odražalo na bolj **enakomerni obremenitvi** vseh izvajalcev in zmanjšanju čakalnih dob.
- **Visoko stopnjo avtomatizacije** in poslovnih pravil.

Za povezavo v nov IS DP ZORA bodo sicer nujni zagonski stroški, vendar pozneje ta povezava ne bo povečala stroškov in administrativnih **obremenitev**, zmanjšala pa bo možnosti **napak**. Pri tem ne bosta bila ovirana razvoj in delo v laboratorijih in ginekoloških ambulantah z lastnimi laboratorijskimi in ginekološkimi informacijskimi sistemi (LIS in GIS).

Minimalni pogoj za povezovanje izvajalcev v prenovljen IS DP ZORA je osebni računalnik in dostop do varnega omrežja zNET.

#### Povezovanje izvajalcev z IS DP ZORA

Povezovanje izvajalcev, ki sodelujejo v DP ZORA, bo možno neposredno preko aplikacije (portala) ZORA z uporabo spletnega brskalnika ali pa posredno preko lokalnih informacijskih sistemov (ginekoloških - GIS ali laboratorijskih - LIS) z uporabo aplikativnih vmesnikov (APIjev). Slednje bo zagotovil nosilec programa ZORA Onkološki inštitut Ljubljana in bodo na voljo vsem izvajalcem za posamezne delovne procese.

#### Portal

Spletni portal omogoča interaktivno delo vsem vključenim deležnikom. Za kakovostno in nemoteno delo je pomembna njegova uporabnost, preglednost,

enostavnost uporabe, intuitivnost, zanesljivost in odzivnost.

Glede na uporabnike portal delimo na:

- **upravljavski** (za osebje Programa in registra ZORA),
- **ginekološki** (za ginekološke ambulante vseh ravni zdravstvenega sistema),
- **laboratorijski** (za laboratorije: citopatološke, histopatološke in molekularne diagnostike).

V prihodnje bi bilo smiselno informacijski sistem ZORA povezati z eZdravjem tudi na način, da bi ženske lahko preko centralnega portala same vnesle odgovor na vprašalnik, ki je priložen vabilu.

IS DP ZORA bo vsem uporabnikom portala ves čas nudil možnost **vpogleda** (v skladu z zakonodajo) v vse izvide posamezne ženske, algoritme obravnave, strokovne novice in obvestila s sedeža programa ZORA, opravljene naloge. Na voljo bodo informacije glede **odprtih nalog**, ki bodo dodeljene njim ali njihovi skupini na seznamu odprtih nalog:

- vsak uporabnik bo lahko upravljal svoj seznam odprtih nalog (uredi vabila, pregled izvide, odprti zahtevki, sporočila, ...),
- zagotovljena bo preglednost nad situacijo, pravočasno zaznavanje in ukrepanje v primeru zastojev in težav v izvajanju delovnih procesov,
- na voljo bodo procesni podatki za izdelavo poročil o učinkovitosti izvajanja procesov,
- sistem bo omogočal enakomernejšo obremenitev izvajalcev.

Na portalu bodo ločeno prikazane tudi **akcije**, ki so v skladu s strokovnimi smernicami predvidene za obravnavo posamezne ženske. Ginekolog bo lahko izdelal sezname vzorcev brisov materničnega vratu (BMV), vzorcev HPV testov, vnesel neformalne osebe, ki v RZ še ne obstajajo, ...

*Ginekolog bo do svojih nalog, akcij in vpogledov lahko dostopal preko osnovnega menija (kartice ginekologa) ali preko menija posamezne ženske (kartice ženske). Ko bo posamezno nalogo opravil, le ta ne bo več vidna na seznamu nalog. V kolikor naloge ne bo opravil pravočasno, ga bo sistem opozarjal na zamudo. Na voljo bo imel tudi seznam opravljenih nalog.*

#### Aplikativni vmesniki

Nova rešitev je procesna platforma, ki bo v veliki meri avtomatizirala podporo aktivnostim DP ZORA.

Izvajalci DP ZORA z lastnimi informacijskimi sistemi (LIS/GIS) bodo platformo lahko uporabljali s povezovanjem preko aplikativnih vmesnikov (APIji). Poenotenje strukturiranih izvidov ter zahtevkov za izvide bo omogočilo, da bodo ginekologi in laboratoriji neposredno vpeti v informacijski sistem in da bo celoten proces od vabljenja, ginekološkega pregleda z odvzgom vzorca, obdelave vzorca, izdelave izvida pa vse do obveščanja naročnika izvida in izbranega ginekologa ustrezno računalniško podprt z aplikativnimi vmesniki. Možna bo tudi kombinirana uporaba aplikativnih vmesnikov in uporabniškega portala. (5, 8)

#### Glavne funkcionalnosti

##### *Vabljenje in obveščanje žensk*

S prenovljenim sistemom vabljenja žensk – centralno vabljenje na presejalne ginekološke preglede z odvzgom BMV želimo zagotoviti pravočasno vabljenje vseh ustreznih žensk tako, da bo pregled opravljen v obdobju enega (vstopnice) ali treh let ( $\pm 3$  mesece). Glavna novost novega IS pri vabljenju je, da bodo korespondence prilagojene ženskam glede na pretekle izvide in odzivnost v programu. Z novim IS vzpostavljamo tudi centralni sistem obveščanja žensk o presejalnih izvidih BMV. S centralnim vabljenjem in obveščanjem žensk o presejalnih izvidih bodo zaposleni v ginekoloških ambulantah razbremenjeni, saj lahko pričakujejo veliko manj telefonskih klicev in elektronskih sporočil. Število vabljenih žensk bo bolj enakomerno porazdeljeno.

*IS bo po predhodni informaciji upošteval določene posebnosti posameznih ginekoloških ambulant (na primer daljša odsotnost zdravnika, prenova ambulante, ...). Ginekologi bodo lahko vsem vabljenim ženskam poslali enotno ali pa prilagojeno sporočilo.*

- a) Redno vabljenje žensk na presejalne ginekološke preglede z odvzgom BMV

Nov IS bo vsem ženskam, tudi tistim brez izbranega osebnega ginekologa, omogočal, da bodo pravočasno vabljenje na redne presejalne ginekološke preglede z odvzgom BMV. Vabila bodo pravočasno prejele na uraden naslov stalnega ali začasnega prebivališča, zakonski naslov ali naslov za pošiljanje pošte, pri čemer bodo lahko pregled opravile na eno oziroma tri leta ( $\pm 3$  mesece).

Ženske brez izbranega osebnega ginekologa bodo prejele centralno vabilo programa ZORA.

Za ženske z izbranim osebnim ginekologom se bo o načinu vabljenja odločil njihov osebni ginekolog.

Ženske, ki živijo na dvojezičnem območju, bodo tudi v bodoče prejele dvojezična vabila, obvestila in ostale priloge.

*V novem IS bo ginekolog še naprej lahko vabil sam ali pa bo vabljenje prepustil koordinacijskemu centru DP ZORA, pri čemer bo sam še naprej lahko določal termine pregledov. Ginekologi, ki bodo tudi v bodoče želeli vabiti sami, bodo pravočasno dobili ustrezne sezname svojih opredeljenih žensk, kar jim bo olajšalo vabljenje. Vsak seznam opredeljenih žensk bo na osnovnem meniju ginekologa v modulu »Naloge« aktivni dva tedna, po tem času pa se bo zaprl in ženske bodo avtomatsko prejele vabila. V kolikor se bo ginekolog odločil, da vabi namesto njega DP ZORA s terminom pregleda, bo termin lahko vpisal na seznam k posamezni ženski. Na seznamu bo lahko označil tudi določene druge posebnosti (npr. daljša odsotnost ženske). Ginekolog bo lahko svojo odločitev o načinu vabljenja spremenil sam preko portala.*

#### b) Vabljenje neodzivnic in izključitev iz vabljenja

Pomembna novost pri vabljenju je, da v programu ZORA ne bo več dokončnih neodzivnic, saj bo IS poskrbel za prilagojene korespondence v določenem časovnem obdobju. Ženska, ki resnično ne bo želela

sodelovati v programu ZORA, bo morala podati podpisano pisno izjavo o zavestnem nesodelovanju v programu, le ta bo skenirana in shranjena v IS, ženska pa jo bo lahko kadarkoli tudi preklicala. Na ta način bo presejalni pregled opravilo še več žensk.

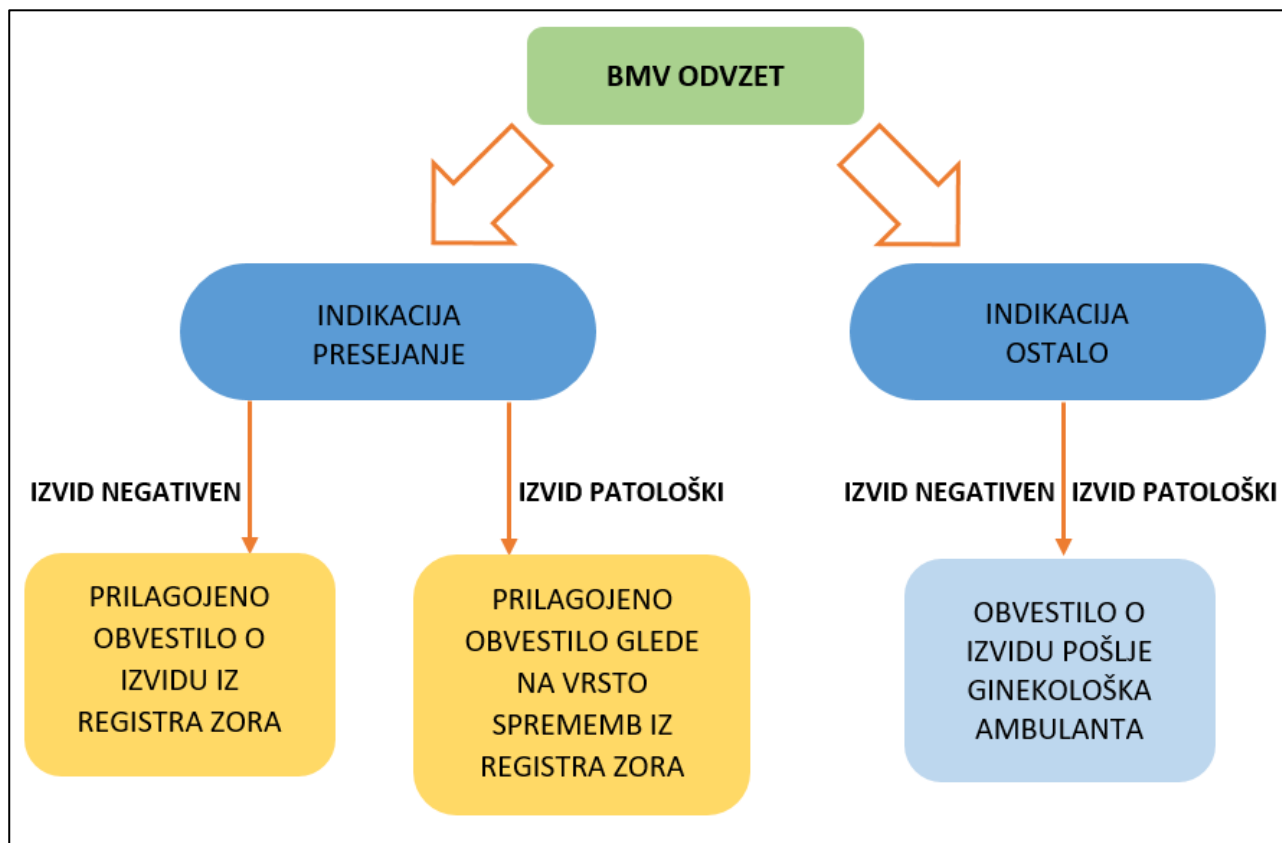
#### c) Obveščanje o izvidu presejalnega pregleda

Pomembna novost novega IS bodo tudi pisna obvestila o izvidu s priporočilom, ki jih bodo na dom prejele ženske po presejalnem pregledu (Slika 1). Obvestila bodo prilagojena vrednosti izvida. Ženske s spremembami visoke stopnje bodo prejele obvestilo s kratkim časovnim zamikom, da se bo ginekolog lahko pred njenim klicem že pripravil na pogovor in preveril vrednost izvida.

Obveščanje žensk po kontrolnem ali kurativnem pregledu bo tudi v bodoče v celoti prepuščeno ginekologom.

#### d) Ostale korespondence

Izstopnice iz programa ZORA bodo pred 65. rojstnim dnevom prejele posebno obvestilo o prenehanju vabljenja na presejalne ginekološke preglede z odvzomom BMV, še vedno pa se bodo na pregled lahko naročile same.



Slika 1. Obveščanje o izvidu presejalnega pregleda



*Spremljanje žensk in vpogledi v pretekle izvide*

Izbrani osebni ginekolog ali drug ginekolog, pri katerem je ženska v obravnavi, bo lahko v IS za vsako žensko **vpogledal** v:

- izvide (BMV, histopatoloških preiskav, HPV, kolposkopski),
- vse pretekle dogodke (vabljenje, presejalni in ostali pregledi, cepljenje proti HPV, anamneze),
- termine in vrsto pričakovanih dogodkov v prihodnosti (rokovnike), glede na presejalno politiko in Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (7).

Avtomatiziran sistem vabljenja in spremljanja ženske bo omogočal, da bosta tako izbrani osebni ginekolog kot koordinacijski center DP ZORA v realnem času sledila obravnavi vsake ženske posebej, IS pa bo opozarjal na večja odstopanja (zamujene preglede ali nepričakovane izvide) v realnem času. S tem se bo povečal nadzor nad ustreznostjo obravnave tudi medtem, ko bo ženska prehajala med primarno in sekundarno/terciarno ravno ginekologije. Na ta način bo dosežen učinkovitejši in preglednejši sistem, ki bo razbremenil izvajalce v DP ZORA in upravljavski del programa, ženski pa zagotovil kvalitetnejšo zdravstveno obravnavo.

*Ginekolog bo na svojem portalu obveščen o terminu in vrsti pričakovanega dogodka, o nalogah in akcijah, ki jih mora opraviti v zvezi s posamezno žensko (uredi vabila, poglej izvide, seznama odprtih in neodposlanih zahtevkov, sporočila). IS ga bo ves čas opozarjal na neopravljene naloge.*

*Izbrani osebni ginekolog bo spremljal stanje svojih žensk s pomočjo seznamov žensk za vabljenje, opredeljenih pacientk s patološkimi izvidi, pacientk s patološkimi izvidi napotenih drugam, pacientk z manjkajočimi izvidi in neodzivnic s patološkimi izvidi. S pomočjo seznamov bo spremljal stanje žensk tudi v vlogi drugega ginekologa (npr. k njemu napotenih žensk).*

*Izbrani osebni ginekolog ali drug ginekolog, pri katerem je trenutno v obravnavi ženska, bo lahko kadar koli vpogledal v vse njene izvide, ne glede na to, kdo je bil naročnik preiskave. Do podatkov bo lahko dostopal preko kartice ženske ali kartice ginekologa, v skladu z Zakonom o varovanju osebnih podatkov.*

*V kolikor bo ginekolog ugotovil, da ženska v sistemu ni zavedena kot formalna oseba z enotno matično številko občana (EMŠO) ali številko zdravstvenega*

*zavarovanja (KZZ), bo tako žensko vnesel v IS kot neformalno osebo. Podatki za neformalno osebo bodo na voljo njemu in ostalim ginekologom tudi ob naslednjih obravnavah.*

*Sprememba smernic presejalnega programa*

Ob vzpostavitvi novega IS DP ZORA bo večina žensk samodejno umeščena v algoritem smernice Presejanje. Ženske s patološkimi izvidi, ki jim ni sledilo zadostno število negativnih izvidov za vrnitev v redno presejanje, bodo v smernice umestili izbrani ginekologi.

IS žensko v skladu z vgrajenimi Strokovnimi smernicami za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu umešča v ustrezne smernice (npr. redno presejanje, APC-N, PIL NS 35+, zdravljenje, ...). V primeru, da je ženska umeščena v smernico Zdravljenje, jo lahko iz te smernice ročno premesti samo ginekolog, *ne pa IS (ni avtomatizma)*. *S tem načinom zagotovimo varnejšo obravnavo ženske.*

*Fleksibilnost in parametriziranost sistema omogoča osebju programa ZORA spreminjanje algoritmov smernic presejalnega programa in uvaja nove postopke posebnih obravnav in presejalnih politik.*

*IS ginekologu v večini primerov ob sprejemu izvida sporoči pričakovanja glede obravnave ženske in ga opozori na morebitna odstopanja v obravnavi.*

*Ginekolog lahko po svoji strokovni presoji ročno premešča ženske po smernici preko kartice ženske. Iz sistema je razvidno, kdo premesti žensko (ginekolog ročno ali IS).*

*Nadzor nad izvajanjem procesov in izjemami v procesu*

Informacijska rešitev novega IS DP ZORA temelji na procesih, kar upravljalcu omogoča kontrolirano in sprotno spremljanje poteka postopkov.

Sistem omogoča spremljanje različnih procesnih kazalnikov in tudi kazalnikov učinkovitosti, kar bo omogočalo identifikacijo in odpravo kritičnih točk v procesih in pripomoglo k optimizaciji le-teh. Izvidi bodo shranjeni v strukturirani obliki takoj, ko bodo avtorizirani (tudi, če bodo izdelani v LIS oz. GIS). To pomeni, da ženske ne moremo izgubiti iz sistema in v vsakem trenutku vemo, kaj se z njo dogaja. IS bo podprl uporabo črtnih/QR kod ter upravljanje z zavrnjeno pošto v koordinacijskem centru. Ob pojavu odstopanj bo IS na to opozoril izvajalca.



*Elektronski zahtevki in izvidi*

IS bo ginekologom omogočal izdajo elektronskega zahtevka za laboratorijsko preiskavo, kolposkopijo ali poseg z odvzemom tkiva za histopatološko preiskavo, brez dodatnega prepisovanja osebnih podatkov ženske in lepljenja nalepk ter izpolnjevanja papirnatih napotnic.

Ginekologi bodo v realnem času prejeli elektronske sinoptične izvide; v primeru več verzij izvidov, bodo obveščeni o vsaki novi verziji. Med obravnavo ženske bodo imeli dostop do vseh preteklih izvidov. IS bo podprl tudi naročanje revizije preparatov ter eskalacije do laboratorijev, tako s strani ginekologa, kot s strani laboratorija.

IS bo podprl tudi pripravo seznama vzorcev za laboratorij. Laboratoriji bodo na podlagi elektronskega zahtevka za izvid izvedli postopek od sprejema vzorca vse do izdelave izvida, imeli bodo dostop do preteklih izvidov obravnavane ženske. Ne bo več ročnega prepisovanja izvidov v informacijski sistem, zmanjšale se bodo možnosti napak pri vnašanju podatkov. Ocenjujemo, da se bodo zmanjšale tudi administrativne obremenitve. Evidentiran bo izvid mlajšega in starejšega presejalca, citopatologa in skupine za konsenz. S poročili na »klik« bodo v naprej definirana poročila o stanju preparatov v posameznem laboratoriju.

*Ginekolog bo elektronske zahtevke vnesel preko kartice ženske in zavijka akcije.*

*Standardiziran zapis kolposkopskega izvida bo ginekologu služil kot elektronski zahtevak za histopatološki pregled in kot vir podatkov za destruktivna zdravljenja s priporočili za nadaljnjo obravnavo. Omogočeno bo shranjevanje slik kolposkopije in posegov ter dostop do njih vsem ginekologom na različnih ravneh zdravstvenega sistema, pri katerih bo ženska v obravnavi.*

*Opozorilni sistem za ginekologe*

Ginekologi bodo sproti opozorjeni na zamujene kontrolne preglede pri ženskah, ki bi jih v skladu s sodobnimi smernicami potrebovale, pa tudi na večja odstopanja v obravnavi glede na priporočila smernic (tako zaradi prekomerne kot pomanjkljive diagnostike ali zdravljenja). Trenutno ginekologe na zamujene preglede opozarja koordinacijski center DP ZORA enkrat letno, saj so tovrstne analize zapletene in zamudne. Ginekolog bo akcije v zvezi s posamezno žensko aktiviral preko kartice ženske. IS ga bo sproti opozarjal

na naloge, ki jih mora opraviti. Hkrati pa bo IS omogočal komunikacijo med ginekologi na različnih ravneh, kot tudi med izvajalci in RZ.

*Enotni izvidi, ki temeljijo na odprti openEHR specifikaciji*

Vsi izvidi BMV, histopatoloških preiskav, testov HPV in kolposkopskih pregledov bodo v IS zapisani v obliki openEHR, odprtem standardu za upravljanje, shranjevanje, priklic in izmenjavo elektronskih zdravstvenih zapisov (angl. electronic health record – EHR), ki se bo lahko povezal v sistem eZdravja. Namen uporabe openEHR v eZdravju je vzpostavitev zbirke kliničnih in demografskih podatkovnih modelov za uporabo v novitem slovenskem zdravstvenem informacijskem sistemu. Sinoptični izvid bo enak ne glede na izvor nastanka (IS ZORA, LIS, GIS). (2, 3, 4, 5)

*Povezava z nacionalnimi registri*

IS DP ZORA bo elektronsko sinhroniziral podatke z nekaterimi zunanjimi registri, z nekaterimi neposredno, z drugimi pa preko eZdravja:

- Centralni register prebivalstva (CRP),
- Register prostorskih enot (RPE),
- Register izvajalcev zdravstvene dejavnosti in delavcev v zdravstvu (RIZDDZ),
- Elektronski register cepljenih oseb (eRCO) (podatki o cepljenju proti HPV),
- Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS).

Kot do sedaj bo obdobje preko skupnega identifikacijskega ključa EMŠO izmenjeval podatke z Registrom raka RS (RR RS), za namen zagotavljanja pravilnosti in popolnosti podatkov v obeh registrih.

**Zaključek**

Državni program ZORA je najstarejši presejalni program za raka v Sloveniji z odličnimi rezultati. Informacijski sistem, ki služi kot register izvidov BMV, histopatoloških preiskav in triažnih testov HPV, je zastarel, saj je bil vzpostavljen že pred letom 2003. V letu 2016 je OIL v sodelovanju z vodji strokovnih skupin DP ZORA ter drugimi strokovnjaki s področja ginekologije, citopatologije, histopatologije in molekularne diagnostike ter v sodelovanju s sodelavci podjetja Better d.o.o. pripravil koncept prenove IS DP ZORA z novimi funkcionalnostmi. Izvajalci bodo v novem IS lahko uporabljali spletni portal, ki bo omogočal interaktivno delo vsem vključenim deležnikom v pro-

gramu, tako ginekologom, laboratorijem, kot upravljavskemu delu programa in v bodoče tudi ženskam. Izvajalci, ki bodo uporabljali lastne informacijske sisteme, se bodo z novim IS DP ZORA povezovali preko aplikativnih vmesnikov – APIjev.

IS DP ZORA bo povezan z državnimi registri, ki bodo s sprotnim osveževanjem podatkov predstavljali dobro osnovo za kvalitetno spremljanje dela izvajalcev in zdravstvenega stanja žensk. Podatki bodo vneseni le enkrat, na mestu nastanka. Izvajalci bodo povezani v e-krog, kar bo omogočalo, da bodo imeli v vsakem trenutku obravnave ženske ali njenih vzorcev dostop do vseh podatkov, ki jih potrebujejo za kvalitetno delo, v skladu z Zakonom o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva. Nov IS bo ginekologom nudil pomoč pri strokovnih odločitvah, sporočal bo pričakovanja glede obravnave ženske in jih opozoril na morebitna odstopanja v obravnavi. Omogočal bo komunikacijo med vsemi izvajalci programa in upravljavskim delom. IS bo podpiral sprejem vzorcev. Velika prednost bo tudi vabljenje žensk s prilagojenimi korespondencami, obveščanje žensk o izvidih presejalnih brisov in možnost odločitve ginekologov glede vabljenja.

Nov IS bo podprl delo na vseh področjih obravnave ženske in njenih vzorcev, kar pomeni, da se v bodoče ženske ne bodo mogle več 'izgubiti' v zdravstvenem sistemu. Prenovljen informacijski sistem programa ZORA bo olajšal pot Slovenije k cilju WHO – eliminaciji raka materničnega vratu.

## Literatura

1. Primic Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Florjančič M. Preventiva raka materničnega vratu v Sloveniji: rezultati in uspehi. V: Primic Žakelj M, Ivanuš U ur. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2017: 7-11.
2. Spletna stran državnega programa ZORA. Za stroko, projekti, ZORICA. Onkološki inštitut Ljubljana, nazadnje posodobljeno april 2020. Dostopno prek: <https://zora.onko-i.si/za-stroko/projekti/zorica> (dostopano 17. 10. 2020).
3. Ivanuš U, Primic Žakelj M, Florjančič M in sod. Nove funkcionalnosti prenovljenega informacijskega sistema DP ZORA. V: Primic Žakelj M, Ivanuš U ur. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2017: 49-53.
4. Muster M. Koncept in tehnične rešitve prenove informacijskega sistema DP ZORA. V: Primic Žakelj M, Ivanuš U ur. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2017: 54-60.
5. Pavlič E. Časovnica prenove in vključevanje izvajalcev v projekt prenove informacijskega sistema DP ZORA. V: Primic Žakelj M, Ivanuš U ur. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2017: 61-65.
6. Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ-B). Dostopno prek: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2018-01-1410?sop=2018-01-1410> (dostopano 17. 10. 2020).
7. Uršič Vrščaj M, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
8. Spletna stran državnega programa ZORA. Za stroko, projekti, ZORICA. Onkološki inštitut Ljubljana, nazadnje posodobljeno april 2020. Dostopno prek: <https://zora.onko-i.si/za-stroko/projekti/zorica/zorica-tehnicna-dokumentacija#c938> (dostopano 17. 10. 2020).

## Predstavitev koncepta reorganizacije izvajanja kolposkopskih preiskav v Sloveniji

Špela Smrkolj<sup>1</sup>, Urška Ivanuš<sup>2</sup>, Maja Pakiž<sup>3</sup>, Sebastjan Merlo<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana

<sup>2</sup> Državni program ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

<sup>3</sup> Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, Maribor

<sup>4</sup> Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

### Povzetek

Kolposkopska preiskava je odločilna za zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu. V Sloveniji je področje kolposkopskih preiskav neurejeno, zato je reorganizacija nujna. Reorganizacija bo potekala s širšim konsenzom ginekološke stroke različnih ravni zdravstvenega varstva in bo obsegala določitev in redno preverjanje standardov za kolposkopiste in kolposkopske ambulante/centre, reorganizacijo umestitve kolposkopske preiskave v sistem zdravstvenega varstva, uvedbo transparentnega šifriranja, registracijo vseh kolposkopskih izvidov in napotitev v prenovljenem informacijskem sistemu programa ZORA in s spremljanjem kakovosti izvajanja kolposkopije v okviru Državnega programa ZORA. Na ta način bodo na državni ravni zagotovljeni enotni pogoji za kakovostno kolposkopsko preiskavo in vzpostavljen nadzor nad njeno kakovostjo in nad upoštevanjem indikacij zanjo.

**Ključne besede:** kolposkopija, kolposkopska preiskava, standardi, ZORA, kakovost

### Zakaj je reorganizacija izvajanja kolposkopskih preiskav v Sloveniji nujna?

Podobno kot v drugih državah z organiziranimi presejalnimi programi za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu tudi v Sloveniji načrtujemo **presojo obstoječe presejalne politike Državnega presejalnega programa ZORA** (1, 2).

V prehodnem obdobju se **srečujemo s starimi in novimi izzivi, ki jih moramo obvladati sedaj**, saj le tako lahko preprečimo zmanjšanje učinkovitosti programa ZORA in škodo, ki bi lahko nastala zaradi razmaha priložnostnega presejanja ali manjše kakovosti dela v programu ZORA (3-5).

Eden od teh izzivov je tudi **reorganizacija izvajanja kolposkopskih preiskav** v Sloveniji.

### Opis trenutnega stanja izvajanja kolposkopije v Sloveniji

V Sloveniji kolposkopsko preiskavo potrebuje okoli kot 3 % žensk, ki se udeležijo presejanja. Okoli 1 % zaradi patoloških sprememb visoke stopnje in okoli 2 % zaradi pozitivnega triažnega testa na človeške papilomaviruse (HPV) pol leta po presejalni diagnozi patološke spremembe materničnega vratu nizke

stopnje, dvakrat zaporedno neuporabnega brisa materničnega vratu ali zaradi simptomov, kljub negativnim izvidom brisa materničnega vratu. Nekatere od teh žensk bodo zdravljene in bodo kolposkopsko preiskavo potrebovale tudi v obdobju spremljanja po zdravljenju (6).

Kljub temu, da je kolposkopska preiskava odločilna za zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu in s tem preprečevanje RMV, **je v Sloveniji situacija na področju kolposkopije neurejena. Nihče v Sloveniji (vključno z ZZS in programom ZORA) nima pregleda nad tem:**

- kdo vse izvaja kolposkopijo v Sloveniji;
- koliko kolposkopij je narejenih letno;
- kolikšni so letni stroški kolposkopij na državni ravni;
- katere ženske so imele to preiskavo;
- kakšna je bila indikacija in
- kakšna je kakovost preiskave.

Razlog za neurejenosti je v tem, da se kolposkopska preiskava **ne beleži v Registru ZORA** (edina neregistrirana od vseh preiskav programa ZORA) in da **šifriranje storitve za obračun ZZS ni transparentno**: na različnih ravneh zdravstvenega varstva se kolposkop-

ska preiskava različno šifrira in je tudi **različno ovrednotena**. Standardi Združenja za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo (ZGO–SZD) obstajajo, a so zastareli in potrebni prevetritve, nihče tudi ne nadzira, ali se standardi upoštevajo. Različni kolposkopisti in ustanove uporabljajo **različne zapise in obrazce za kolposkopski izvid in različno terminologijo** (pogosto je izvid z roko narisani v zdravstvenem kartonu ženske ali na listu papirja).

**V prihodnje bo kakovost kolposkopske preiskave in skladnost izvajanja preiskave z indikacijami še bolj pomembna**, saj v program ZORA vstopajo deklice, cepljene proti okužbi s HPV, ki imajo manjše tveganje, da bodo kadarkoli zbolele za rakom materničnega vratu (RMV). Kljub temu bodo kljub cepljenju še vedno prebolevale klinično manj pomembne okužbe s HPV, ki bodo lahko povzročale tudi patološke spremembe materničnega vratu, vendar bodo te spremembe drugačne, manjše in težje opredeljive. Uporaba visoko občutljivih testov HPV v presejanju bo po drugi strani omogočala odkrivanje bolezni prej v naravnem poteku kot bris materničnega vratu za citološki pregled, kar pomeni, da bodo lezije manjše in bo verjetnost spontanega nazadovanja večja.

**Vse te spremembe zahtevajo v bližnji prihodnosti izurjene kolposkopiste in nadzor nad kakovostjo dela in rezultati kolposkopskih preiskav**, da bi po eni strani preprečili prekomerno diagnostiko in nepotrebno zdravljenje, in po drugi strani spregledane spremembe, ki bodo nezdravljene vodile v razvoj RMV.

**Opis postopne reorganizacije izvajanja kolposkopske dejavnosti v Sloveniji**

#### **Predlog rešitev**

Zaradi velikega pomena kolposkopije za pravočasno odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu in morebitne škode, povzročene zaradi nekakovostnega izvajanja preiskave, se v programu ZORA skupaj z ZGO–SZD in širšo skupino strokovnjakov že dlje čas trudimo urediti področje kolposkopije v Sloveniji. S širšim konsenzom ginekološke stroke različnih ravni zdravstvenega varstva predlagamo naslednje rešitve:

- **Določitev in redno preverjanje standardov za kolposkopiste in kolposkopske ambulante/centre** (dovoljenje za delo/registracija) v okviru DP

ZORA. **Objava seznama kolposkopskih ambulant/centrov** z dovoljenjem za delo/registracijo na spletni strani programa ZORA, skladno s Pravilnikom o izvajanju državnih presejalnih programov za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka (Ur. l. RS, št. 57/18)

- **Reorganizacija umestitve kolposkopske preiskave v sistem zdravstvenega varstva:**

Kolposkopsko preiskavo lahko še naprej izvaja osebni ginekolog (z dovoljenjem/registracijo/specialnim znanjem s tega področja) za svoje opredeljene ženske (v svoji **ambulantni na primarni ravni**) ali za druge ženske (v kolposkopski **ambulantni na sekundarni ravni**, s predlogom, da se tovrstne ambulante po vzoru diabetoloških in antitrombotičnih ambulant po novem organizirajo tudi na primarnem nivoju (v zdravstvenih zavodih primarnega nivoja ali pri koncesionarjih). **Standardi** za izvajanje kolposkopske preiskave na primarni in sekundarni ravni **so enaki**.

Pri zapletenih primerih (neujemanje izvidov preiskav in/ali simptomov, nosečnice, ponavljajoče se spremembe...) za katere obstoji indikacija za napotitev ženske na multidisciplinarno obravnavo, se v okviru **multidisciplinarnega konzilija** za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu izvede kolposkopija v okviru multidisciplinarne obravnave v **kolposkopskem centru**, ki mora izpolnjevati dodatne standarde kot so zagotavljanje multidisciplinarne obravnave ženske, revizije preparatov in zdravljenja, če je to potrebno.

- **Uvedba transparentnega šifriranja** kolposkopske preiskave in postopkov multidisciplinarnega konzilija za predrakave spremembe materničnega vratu za obračun ZZS.
- **Določitev enotnih cen na ravni države** za (a) kolposkopsko preiskavo in (b) postopke na multidisciplinarnem konziliju za predrakave spremembe materničnega vratu.
- **Registracija vseh kolposkopskih izvidov in napotitev v prenovljenem informacijskem sistemu programa ZORA in spremljanje kakovosti izvajanja kolposkopije v okviru Državnega programa ZORA** (po vzoru drugih izvidov s področja citopatologije, testov HPV in histopatologije), ki bo povečljiv v eZdravje, vse skladno z Zakonom o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva

(ZZPPZ) (Ur. l. RS, št. 65/2000) in Zakon o spremembah in dopolnitvah Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ-B) (Ur. l. RS, št. 31/2018).

### Dosedanje aktivnosti

DP ZORA in ZGO-SZD pripravljata strokovne podlage za standarde, ki jih morajo dosegati kolposkopist, kolposkopska ambulanta in kolposkopski center. Standarde bo v pregled in potrditev prejel Strokovni svet za ginekologijo in porodništvo. Standardi bodo zapisani v Programskih smernicah DP ZORA in objavljeni na spletnih straneh ZGO-SZD in DP ZORA.

Na 19. seji Odbora za osnovno zdravstvo ZZS dne 8. 11. 2018 in na 7. sestanku Delovne skupine za strategijo na področju primarne ginekologije ZZS je vodja DP ZORA predstavila predlagano reorganizacijo umestitve kolposkopije v sistem ZV. Na seji Odbora so prisostvovali ginekologi vseh ravni ZV, vključno s koncesionarji in zasebniki, vodji obeh Ginekoloških klinik UKC Ljubljana in UKC Maribor, predsednik Strokovnega sveta za ginekologijo in porodništvo ter državna sekretarka Ministrstva za zdravje. Prisotni so predlog pozdravili in niso imeli posebnih zadržkov.

Umestitev kolposkopske preiskave v Projekt prenove informacijskega sistema progama ZORA (Zorica) s pričakovanji, da bodo ob zagonu novega informacijskega sistema vsi izvidi kolposkopskih preiskav v Sloveniji registrirani v Zorici in s tem v eZdravju in z željo po povezavi z obračunskim sistemom ZZS. Za potrebe Zorice se je v okviru progama ZORA oblikovala širša delovna skupina ginekologov z različnih ravni ZV, ki v sodelovanju z ZGO-SZD in eZdravjem pripravljata strukturirane napotnice in izvide s tega področja, ki bodo omogočali standardiziran zapis tako napotnice kot izvida, enotne šifranke za vso Slovenijo ter neposreden dostop do ažurnih in pravilnih podatkov o ženski in njenih izvidih materničnega vratu (vključno s kolposkopijo) lečečemu in osebnemu ginekologu. Tovrsten pristop omogoča po eni strani boljšo obravnavo ženske, saj so lečečemu ginekologu na voljo vsi izvidi, ki jih za svoje odločanje o nadaljnji obravnavi potrebuje, po drugi strani pa tovrsten pristop omogoča spremljanje in nadziranje kakovosti kolposkopske preiskave in ukrepanje v primeru odstopanj od dogovorjenih standardov ter nenazadnje, ob ustrezni povezavi z ZZS, tudi plačilo opravljenih in ustrezno registriranih storitev.

Usmerjevalni odbor za presejalne programe za raka je bil z Ureditvijo kolposkopije in multidisciplinarne

obravnave žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu programa ZORA na državni ravni seznanjen dne 21. 11. 2019.

### Načrtovane aktivnosti

- Vključitev opisanih rešitev v Programske smernice DP ZORA, vključno z obvezno registracijo kolposkopskih izvidov v prenovljenem informacijskem sistemu ZORA in spremljanjem nadzorom kakovosti kolposkopij v okviru programa ZORA.
- Vzpostavitev komunikacije z ustreznimi ustanovami, strokovnimi skupinami in drugimi deležniki, za skupno iskanje najboljših rešitev za uvedbo transparentnega šifriranja in ovrednotenja storitev na področju kolposkopije ter uvedbo kolposkopskih ambulant in multidisciplinarnih kolposkopskih centrov.

### Namesto zaključka

Celovito reorganizacijo izvajanja kolposkopskih preiskav v Sloveniji, ki je nujna, lahko izvedemo le s skupnimi močmi, torej s širšim konsenzom ginekološke stroke različnih ravni zdravstvenega varstva s **skupnimi cilji**,

- da zagotovimo slovenskim ženskam, ki potrebujejo kolposkopsko preiskavo, enako kakovostno kolposkopsko preiskavo, ne glede na lokacijo preiskave,
- da zagotovimo izvajalcem enotne pogoje za izvajanje kakovostne kolposkopske preiskave in vzpostavimo nadzor nad kakovostjo kolposkopije in upoštevanjem indikacij za kolposkopijo na državni ravni,
- ter da zagotovimo kakovostno multidisciplinarno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami.

### Literatura

1. Ivanuš U., Primic Žakelj M. Novi izzivi v presejanju za raka materničnega vratu: izhodišča za presojo prenove presejalne politike DP ZORA. V: Ivanuš U eds. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut;2017:012-019.
2. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan Nsuonio E, Tornberg S, von Karsa L. eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd edition - Supplements. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2015. Dostopno na:

<http://bookshop.europa.eu/en/european-guidelines-for-quality-assurance-in-cervical-cancer-screening-pbEW0115451/?CatalogCategoryID=OG4KABst1uEAAAEjnZAY4e5L> [24. 4. 2017].

3. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Goodman MT, Sudenga SL, Monsonego J, Franceschi S. EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer* 2015; 136:2752-60.
4. Brotherton JM, Jit M, Gravitt PE, Brisson M, Kreimer AR, Pai SI, Fakhry C, Monsonego J, Franceschi S. Eurogin Roadmap 2015: How has HPV knowledge changed our practice: Vaccines. *Int J Cancer* 2016; 139:510-7.
5. Poljak M. HPV v Sloveniji: rezultati slovenskih raziskav (2012–2015) in uporaba s HPV-povezane tehnologije. V: Ivanuš U, Primic Žakelj M eds. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2015:37–48.
6. Primic Žakelj M, Ivanuš U. Deset let delovanja programa ZORA. V: Ivanuš U, Primic Žakelj M, Repšefokter A eds. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2013:7-11.

## Analiza spremljanja žensk po posegu na materničnem vratu: upoštevanje strokovnih priporočil in izidi

Tina Rajterič Brečko<sup>1</sup>, Nina Jančar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, Novo mesto

<sup>2</sup> Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

### Povzetek

Ženske, ki so že bile zdravljene zaradi predrakavih sprememb materničnega vratu, imajo petkrat večje tveganje za nastanek RMV kot zdrave ženske, pri čemer ostaja tveganje za RMV povišano še vsaj 20 let. Zato je ključno, da bolnice po posegu redno hodijo na kontrolne ginekološke preglede in so ustrezno spremljane po nacionalnih smernicah. V naši retrospektivni opazovalni raziskavi smo ugotovili, da je delež ustrezno spremljanih zgolj 28 %, vendar je tistih, ki po ekscizijskem posegu nadaljnjih ginekoloških obravnav niso več imele, »le« 3,6 %. Razloge pripisujemo tako pacientkam kot tudi ginekologom. Prizadevati si moramo, da so ginekologi dobro seznanjeni s smernicami in poznajo pomen ter indikacije za uporabo triažnega testa HPV. Prizadevati si moramo tudi za večjo odzivnost žensk po posegu.

**Ključne besede:** nacionalne smernice, predrakave spremembe materničnega vratu, triažni test HPV, ekscizijski poseg

### Uvod

Rak materničnega vratu (RMV) je bil še pred štirimi desetletji pri Slovenkah najpogostejši rak, v nerazvitih deželah sveta pa je še vedno tako. Z uvedbo državnega programa ZORA in Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu leta 2003 smo z rednimi preventivnimi pregledi, pravočasnim zdravljenjem predrakavih sprememb in spremljanjem po posegu uspeli prepoloviti njegovo pogostost z 20,7/100 000 leta 2003 na 11,8/100 000 leta 2016, kar predstavlja manj kot 4 % vseh rakov pri ženskah. (1, 2, 3).

Najpomembnejši dejavnik tveganja za nastanek RMV je dolgotrajna okužba z onkogenimi genotipi človeškega papilomavirusa (HPV). Visokorizični genotipi so namreč etiološko dokazano povezani s preko 99 % primerov RMV, 70–90 % raka zadnjika in nožnice, 40 % raka vulve, 47 % raka penisa ter 25–30 % raka ustnega dela žrela. (1, 2, 4). V Sloveniji sta med najpogostejšimi genotipa HPV-16 in -18, sledijo jima HPV-33, -45, -31, -51 in -58 (5). Pogostost HPV okužbe med ženskami znaša med 5–40 % in je odvisna od starosti. Kljub visoki pogostosti okužbe, pri večini žensk ne bo nastal rak, 90 % okužb s HPV je namreč prehodnih, trajajo manj kot 1 leto in ne vodijo v nastanek predrakavih in rakavih sprememb. Le pri okoli

5–10 % okuženih žensk se razvije dolgotrajna (perzistentna) okužba z visokorizičnim genotipom, ki predstavlja višje tveganje za nastanek malignih novotvorb in zahteva natančnejše spremljanje in morebitno zdravljenje (4). Odvisno od vrste celičnih sprememb se odločimo za opazovanje ali pa uporabimo destruktivne ali ekscizijske posege (6). Analize v Sloveniji kažejo, da se 10–12 % invazivnih karcinomov razvije po predhodnih zdravljenjih predrakavih sprememb (2).

Ženske, ki so že bile zdravljene zaradi cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN), imajo petkrat večje tveganje za nastanek RMV kot zdrave ženske. To tveganje ostaja povečano še vsaj 20 let. Zato je ključno, da po posegu redno hodijo na kontrolne ginekološke preglede. Ugotovili so namreč, da več kot polovica bolnic, pri katerih se je po zdravljenju CIN razvil invazivni RMV, na preglede ni hodilo (7). Glavni cilj zdravljenja sta odstranitev neoplastičnega tkiva materničnega vratu v celoti in odstranitev visokorizičnih genotipov HPV. Vendar pri tem nismo vedno uspešni – kljub zdravljenju lahko del neoplastičnega tkiva ostane – govorimo o rezidualnem ali preostalem neoplastičnem tkivu, ki ga običajno ugotovimo v prvih dveh letih po posegu. Lahko pa se zgodi, da smo z zdravljenjem bili uspešni, vendar se je bolezen pono-



vila, takrat govorimo o recidivu, običajno ga ugotovimo po treh letih od prvotnega posega. Raziskave navajajo, da je pogostnost rezidualne in recidivne neoplazije po zdravljenju visokorizičnih displazij med 5 in 12 % (6). Glavna napovedna dejavnika rezidualne bolezni in recidiva sta stanje kirurških robov konusa in prisotnost HPV po posegu, med pomembne napovedne dejavnike pa uvrščamo tudi širjenje CIN v kripte cervikalnega kanala in število mitoz (2, 6).

V številnih raziskavah so ugotavljali pogostnost pozitivnih kirurških robov po konizaciji. Po meta-analizi iz leta 2007, ki je zajemala 66 raziskav, naj bi bila 23 %. Visokorizične displazije so se po zdravljenju pojavile pri 3 % žensk s popolno ekscizijo v primerjavi z 18 % pri nepopolni eksciziji (8). Pozitivni kirurški robovi na drugi strani ne pomenijo nujno, da je rezidualna bolezen pri bolnici še vedno prisotna, saj po eksciziji običajno dodatno koaguliramo ležišče konusa (naredimo ablacijo) ter dodatno uničimo tkivo. Potreben je poostren nadzor in spremljanje (9). Pomembno je tudi, da se zavedamo, da se v primerih navidezne odstranitve lezije, torej kadar so bili kirurški robovi konusa negativni, rezidualna neoplazija pojavlja v 3–4 % primerov (6, 10).

Že dolgo je znano, da je učinkovito zdravljenje CIN povezano z odstranitvijo visokorizičnih genotipov HPV pri operaciji (11), zato predstavlja prisotnost okužbe s HPV po operaciji pogoj za nastanek nove ali nadaljevanje še prisotne CIN. Oziroma povedano drugače – triažni test HPV, narejen 12 mesecev po posegu, ima visoko negativno napovedno vrednost in nam olajša odločitev glede morebitnega ponovnega posega, zlasti v primerih vztrajajočega patološkega BMV. Negativna napovedna vrednost kombinacije BMV in HPV testa po posegu je skoraj 100 % (2).

Slovenske smernice so glede sledenja žensk po posegu jasne: pri odsotnosti sprememb v robovih konusa (negativni robovi) ali pri CIN 1 v robovih konusa se priporoča testiranje s citološkim pregledom BMV po 6 mesecih. Če je negativen, po 6 mesecih (12 mesecev od posega) in po 12 mesecih (24 mesecev od posega) ponovno pridejo na kontrolo - ponovimo BMV ter dodamo triažni test HPV. Če sta oba testa v obeh obdobjih negativna, žensko vrnemo v presejalni program, torej ima BMV ponovno po treh letih. Če je katerikoli izmed testov ali BMV in/ali HPV pozitiven, je potrebno narediti kolposkopijo, po potrebi biopsijo in ponovni poseg (2). Ponovna konizacija samo na osnovi pozitivnega testa HPV je nesprejemljiva (12).

Pri bolnicah, pri katerih so bile spremembe (CIN2, CIN3) prisotne v robu konusa (pozitiven rob),

slovenske smernice priporočajo odvzem BMV čez 6 mesecev ali takojšnjo reoperacijo in odstranitev preostale spremembe, slednje vsekakor velja za spremembe v vrhu konusa (pozitiven endocervikalni rob). Pri negativnem BMV je sledenje enako kot pri negativnih robovih (BMV in HPV 12 in 24 mesecev po posegu, v kolikor sta negativna, sledi 3-letno presejanje, v nasprotnem primeru kolposkopija). Pri pozitivnem BMV PIL-NS naredimo kolposkopijo, pri PIL-VS smernice priporočajo takojšen ponovni poseg (re-LLETZ, re-konizacija, histerektomija) (2).

Novejše smernice iz leta 2012 priporočajo kombinirano testiranje BMV in HPV 12 in 24 mesecev po zdravljenju. V kolikor sta oba testa negativna, se lahko žensko vrne v 3-letno presejanje. Če je katerikoli test pozitiven, se priporoča kolposkopija z abrazijo cervikalnega kanala (12).

Prisotnost neoplastičnih sprememb v endocervikalnih kriptah poveča tveganje za ponovni poseg zaradi rezidualne neoplazije za 2,67-krat (6, 13). Slovenske smernice v svojih priporočilih pri spremljanju in zdravljenju ne vključujejo podatka o stanju endocervikalnih kript.

Ekscizijske tehnike, ki jih uporabljamo za zdravljenje CIN na MV, imajo lahko neugoden vpliv na potek nosečnosti – povečajo tveganje za prezgodnji porod, kar je bilo nedavno objavljeno tudi v raziskavi na veliki populaciji slovenskih porodnic z enoplodno nosečnostjo (14). Ablativne tehnike (laserska ablacija, krioterapija) na nosečnost nimajo neugodnih vplivov. Uporaba različnih tehnik zdravljenja ne vpliva na pogostnost uporabe oploditve z biomedicinsko pomočjo (6).

### **Gradivo in metode**

Opravili smo retrospektivno opazovalno raziskavo pri ženskah, ki so v letih 2014 in 2015 imele prvič ekscizijski poseg na materničnem vratu zaradi citološko in/ali histološko potrjenih predrakavih sprememb. Podatke smo pridobili, pregledali in analizirali s pomočjo računalniške baze podatkov Patohistološkega laboratorija Ginekološke klinike UKC Ljubljana in bolnišničnega informacijskega sistema Hipokrat. V raziskavo smo vključili 842 bolnic z diagnozo ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS) ali diagnozo rak, izključili pa tiste, pri katerih v pregledanem vzorcu tkiva ni bilo displazije ali je šlo za PIL-NS, pri katerih je bil vzorec neustrezen ali pa so ekscizijski poseg že imele opravljen kadarkoli pred letom 2014. Razvrstili smo jih v skupine glede na status kirurških

rob (pozitiven, negativen, suspekten, nedoločljiv) in vraščanje v endocervikalne kripte (masivno, fokalno vraščanje, ne vrašča, ni označeno). Register ZORA nam je posredoval podatke za vse brise (citološke in HPV) ter posege na materničnem vratu, ki so sledili primarnemu ekscizijskemu posegu. Časovno okno smo uskladili s smernicami in ga določili: 1. sledenje po posegu je po 6 mesecih +/- 2 meseca, 2. sledenje je po 12 mesecih +/- 3 mesece od posega in 3. sledenje 24 mesecev +/- 6 mesecev od posega. V primeru potrebnega takojšnjega ponovnega posega je bilo časovno okno 0-3 mesece. Ponovne posege smo histološko razdelili na podoben način v tri skupine: PIL-VS+, PIL-NS ter benigne/brez sprememb.

V opazovanem obdobju 2,5 let po posegu bi po smernicah v skupini, ki jih sledimo z brisi, vsaka ženska celokupno morala imeti odvzete 3 citološke in 2 brisa HPV, predno se vrne v normalno presejanje. Enako velja za ženske, pri katerih je bil potreben takojšen ponovni poseg in je histološki izvid pokazal normalne/benigne spremembe. Tiste, ki pa so imele kolposkopijo ter tiste, ki so imele v histološkem izvidu takojšnjega ponovnega posega patološke spremembe, imajo v nadaljevanju ukrepe po drugih algoritmi, kot jih določajo smernice.

Zanimalo nas je tudi, kakšno je tveganje za ponovni nastanek PIL-VS+ nekaj let po posegu glede na vraščanje v kripte in glede na prvi citološki in prvi HPV izvid po posegu. Kumulativno verjetnost PIL-VS+ za posamezno skupino smo izračunali po Kaplan-Meierjevi metodi izračuna preživetja. Čas sledenja je bil štiri leta od ekscizijskega posega.

## Rezultati in diskusija

Ženske smo razdelili glede na to, ali je po smernicah potreben takojšen poseg ali pa jih sledimo s citološkimi brisi. Podrobnosti so prikazane na Sliki 1.

Med 842 pregledanimi histološkimi vzorci je bilo 723 izvidov (86 %) takšnih, ki po smernicah zahtevajo sledenje s citološkimi brisi, in 119 izvidov (14 %) tistih, kjer je po smernicah potrebna takojšnja abrazija ali ponovitev posega.

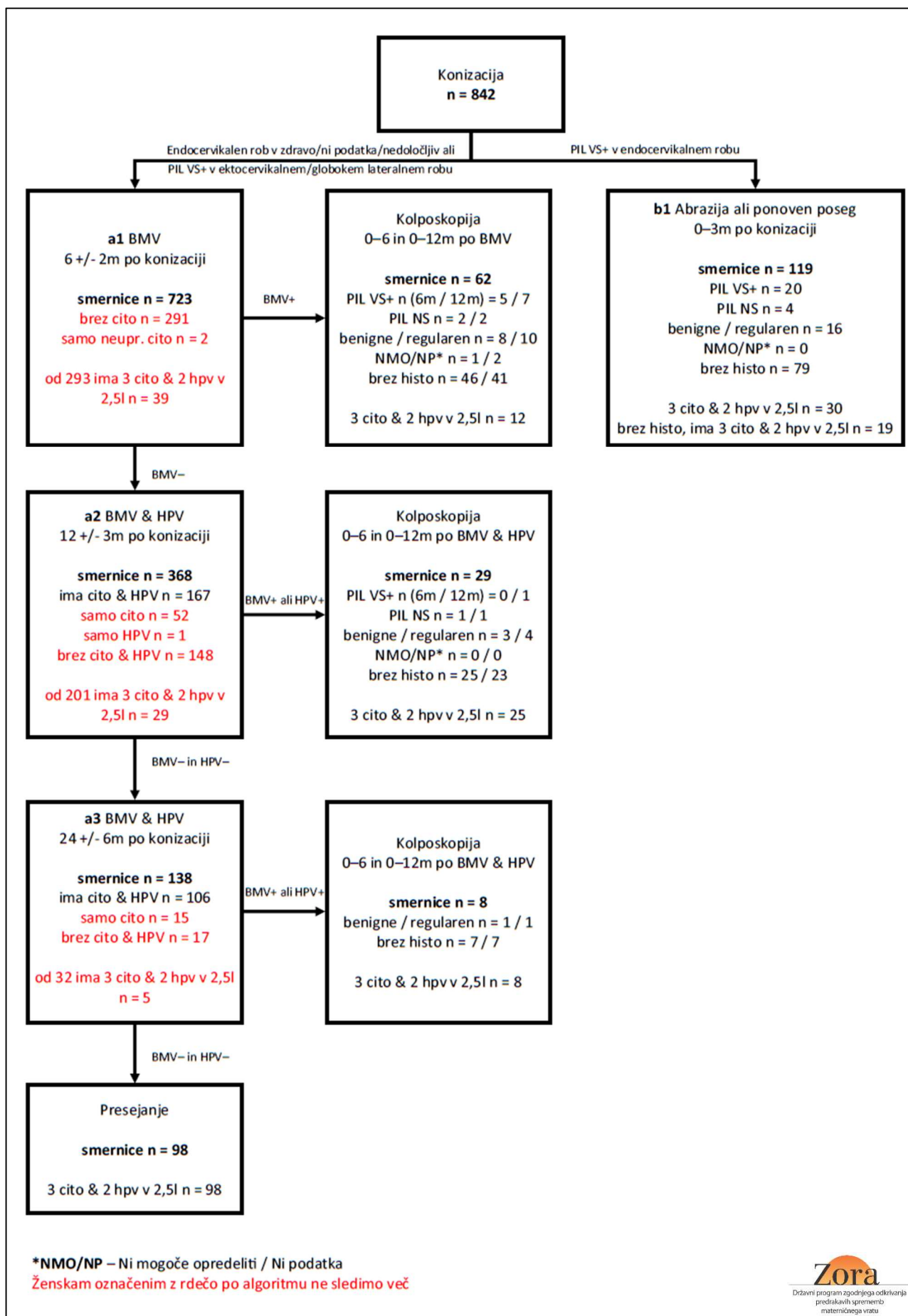
V skupino, ki po smernicah zahteva sledenje z brisi, smo uvrstili naslednje: konus, ki je bil odstranjen v zdravo (negativen rob), konus s pozitivnim, suspektim ali nedoločljivim ektocervikalnim in/ali globokim lateralni robom ter konus s pozitivnim (PIL-NS), suspektim ali nedoločljivim endocervikalnim robom. Iz diagrama vidimo, da je na 1. kontroli/a1 (to

je 6 mesecev +/- 2 meseca po posegu) bilo pravilno sledenih 59 % bolnic (430), to so bile vse z negativnimi brisi ter tiste s patološkimi brisi, ki smo jih v nadaljevanju napotili na kolposkopijo. 40 % bolnic (292) ni imelo ustrezno odvzete brisa. Na 2. kontroli/a2 (12 mesecev +/- 3 mesece po posegu) je imelo pravilno odvzeta oba brisa BMV in HPV 45 % bolnic, preostalih 55 % bolnic ni bilo ustrezno obravnavanih. Na 3. kontroli/a3 (24 mesecev +/- 6 mesecev po posegu) je imelo pravilno odvzeta oba brisa BMV in HPV 77 % bolnic, neustrezno sledenih je bilo 23 %.

Razlogov, zakaj ženske niso bile sledene po smernicah, je več: bris je bil odvzet izven časovnih okvirjev, ker niso bile ustrezno naročene ali pa so se ženske same prenaročile (zamudnice), bris ni bil odvzet, ker niso prišle na pregled (strah, nesodelovanje, so pozabile, ne živijo več v Sloveniji), bris ni bil ali je bil odvzet izven časovnih okvirjev, ker lečeči ginekolog ni upošteval smernic, šlo je za neuporaben bris, ni bila odvzeta kombinacija obeh brisov, temveč samo en bris.

V skupino, ki po smernicah zahteva abrazijo ali ponovitev posega znotraj prvih 3 mesecev po posegu (b1), smo uvrstili pozitiven endocervikalni rob (PIL VS+). Med 119 ženskami jih je po smernicah bilo obravnavanih 33,6 % (40 žensk), neustrezno sledenih je bilo 66 % (79 žensk). Razlogi, zakaj 66 % bolnic ni imelo takojšnjega posega, kot to priporočajo smernice, so podobni: poseg je bil opravljen izven časovnega okvirja (po 3 mesecih od posega), ker niso bile ustrezno naročene ali pa so se ženske same prenaročile (zamudnice), na poseg niso prišle (strah pred posegom, pozabile, nesodelovanje, ne živijo več v Sloveniji), poseg ni bil opravljen ali pa je bil opravljen izven časovnih okvirjev, ker lečeči ginekolog ni upošteval smernic. Pomemben razlog je tudi individualno odločanje zdravnika v soglasju s pacientko glede na to, kako je prvoten poseg potekal, kakšna je bila stopnja koagulacije ležišča izrezanega konusa in sposobnosti celjenja tkiva, da pride dodatno do spontanega nazadovanja spremembe. Razlog, da smo pri sledenju bolj konzervativni in se z zadržkom odločamo za ponovni poseg, je tudi starost in rodnost ženske ter njene reproduktivne želje. Iz literature vemo (6, 14), da lahko kratek maternični vrat po posegu predstavlja tveganje za prezgodnji porod in nizko porodno težo, zato se pri mlajših pacientkah odločimo za ponovni poseg samo, če je res potreben.

Med 842 ženskami je ustrezno sledenje po posegu zaključilo 237 žensk, kar znaša zgolj 28 %.



Slika 1. Prikaz vključenih žensk in načini sledenja.

Kaj se je dogajalo z 72 % žensk, ki so izpadle iz nacionalnih smernic? Pregledali smo ženske, ki bi morale biti sledene z brisi, skupaj 526 žensk.

V opazovanem obdobju 2,5 let po posegu bi po smernicah vsaka ženska celokupno morala imeti odvzete 3 citološke in 2 HPV brisa, preden se vrne v normalno presejanje. Med tistimi, ki so iz smernic izpadle, je imelo vse omenjene brise 13 % žensk iz 1. sledenja (a1), 14 % žensk iz 2. (a2) in 16 % žensk iz 3. sledenja (a3), preostale so imele manj, več ali nič brisov. Iz Tabele 1 je razvidno, da je v 2,5 letih sledenja večina žensk, ki so iz smernic izpadle, imelo opravljen najmanj en citološki bris (34,4 %) ali kombinacijo citološkega in HPV brisa (50,9 %) ali kombinacijo citološkega in histološkega izvida z morebitnim HPV brisom (10,2 %).

**Tabela 1:** Število izvidov v 2,5 letih pri ženskah, ki niso bile sledene po smernicah.

Št. HISTO	Št. CITO	Št. HPV			
		0	1	2	3
0	0	19	0	0	0
0	1	42	20	0	0
0	2	73	91	32	0
0	3	56	48	46	5
0	4	6	14	8	2
0	5	4	1	1	0
1	0	4	0	0	0
1	1	4	0	0	0
1	2	4	6	2	0
1	3	5	7	8	0
1	4	3	2	1	0
1	6	0	0	1	0
2	2	2	0	2	0
2	3	0	1	0	0
2	5	0	0	1	0
2	8	1	0	0	0
3	2	0	2	0	0
3	3	0	1	0	0
4	2	0	1	0	0

	Št. žensk
Brez izvida	0
Samo HISTO	0
Samo CITO	174
Samo HPV	0
Kombinacije CITO + HPV	94
Kombinacije CITO + HISTO (+ morebiten HPV)	35

To so torej ženske, ki so bile vsaj enkrat po posegu na pregledu pri lečečem ginekologu, večina pa je bila večkrat. Čeprav te ženske niso bile spremljanje po smernicah, kot bi si želeli, smo z rezultatom vseeno lahko zadovoljni, saj pomeni, da so po posegu na pre-

gled prišle, torej jih nismo povsem »izgubili«. Oziroma povedano drugače, samo 3,6 % je takšnih žensk, ki niso prišle na kontrolni pregled, razlog za to je lahko tudi selitev iz Slovenije, vendar je le-ta verjetno zanemarljiv. Skupni odstotek žensk (3,6 %), ki niso imele sledenja po posegu, je nizek, vendar bi si želeli, da je še nižji.

Slikovna ponazoritev brisov pri ženskah, ki so izpadle iz smernic, nam potrjuje naše razloge: vidimo lahko, da so brisi odvzeti zelo razpršeno – manjkajo v predvidenem časovnem območju, kot to določajo smernice, so pa zgoščeni okrog tega časovnega območja – to potrjuje, da so bili odvzeti izven časovnih okvirjev (Slika 2). Prav tako vidimo, da niso bili odvzeti ustrezni brisi (največkrat manjka HPV bris ali pa je odzvet samo HPV bris), večkrat se odločimo za ponovni poseg (biopsijo). Opažamo tudi, da se število brisov z oddaljenostjo od posega zmanjšuje. V skupini b1 brez histologije (brez takojšnjega posega) vidimo, imajo v obdobju prvih 3 mesecev povečano število citoloških brisov, v obdobju 3–6 mesecev pa povečano število citoloških brisov in histologij. To potrjuje našo domnevo, da so se pri nekaterih ženskah raje odločili za spremljanje z brisi z morebitnim kasnejšim posegom ali pa so ponovni poseg imele po 3 mesecih (izven priporočenega časovnega okvirja).

Izračunali smo rast kumulativne verjetnosti za PIL-VS+ glede na vraščanje displazije v endocervikalne kripte pri prvotnem posegu. Spremljali smo 4-letno obdobje po posegu (Slika 3).

Tveganje za nastanek PIL-VS+ štiri leta po posegu je povečano v vseh skupinah, ne glede na vraščanje displazije v endocervikalne kripte. Največje tveganje je v skupini, kjer je šlo za masivno vraščanje v številne endocervikalne kripte, te ženske imajo 15,2 % tveganje, da se jim v 4-letnem obdobju ponovno razvije PIL-VS+. Sledila je skupina z neznanim podatkom glede vraščanja v endocervikalne kripte (6,6 %), najmanjše tveganje pa imata skupina brez vraščanja v kripte (4,8 %) ter skupina s fokalnim vraščanjem v posamezne kripte (4,2 %).

Znano je, da imajo ženske, ki so bile kadarkoli zdravljene zaradi CIN, petkrat večje tveganje za nastanek RMV v primerjavi z ženskami, ki tega zdravljenja niso potrebovale. Sedanje slovenske smernice pri spremljanju in zdravljenju ne vključujejo podatka glede statusa endocervikalnih kript, temveč samo histološki izvid in stanje kirurških robov. Iz grafa pa je razvidno, da je podatek glede vraščanja displazije v kripte pomemben.



**Slika 2.** Razporejanje citoloških, HPV in histoloških izvidov glede na to, kdaj smo ženske nehali slediti.

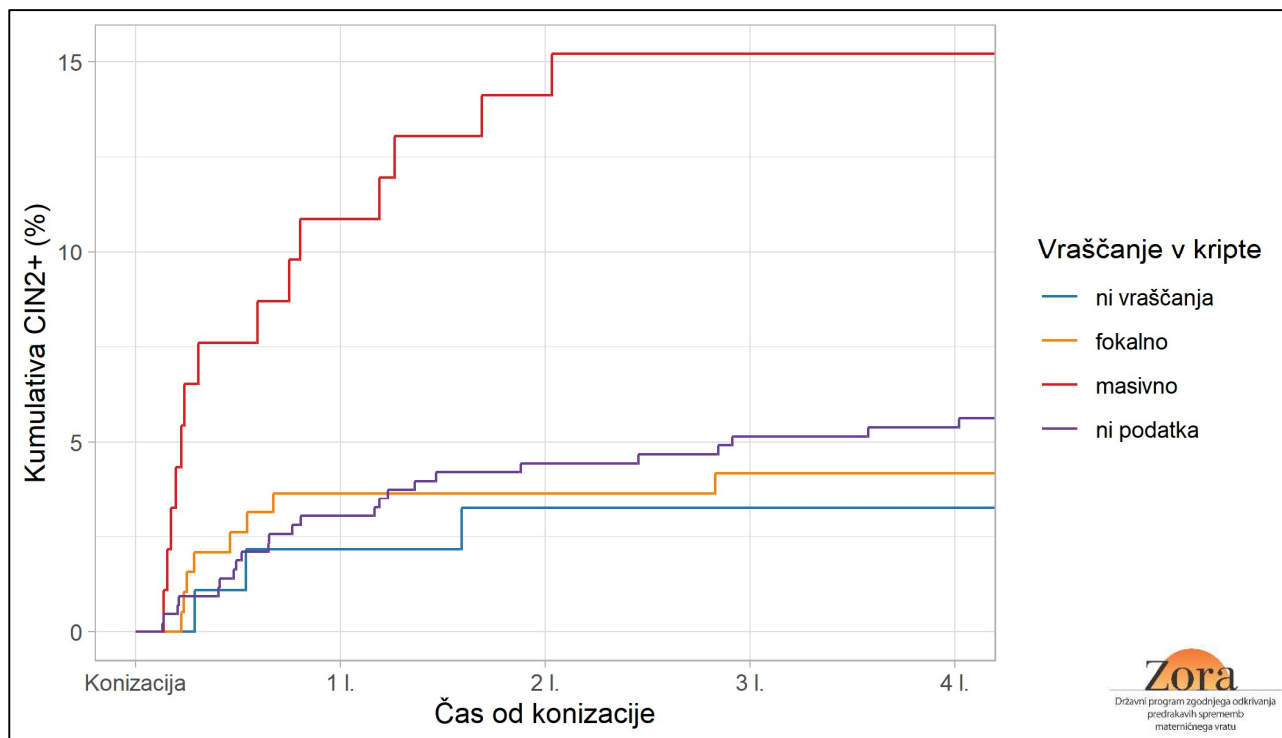
Izračunali smo tudi rast kumulativne verjetnosti za PIL-VS+ glede na prvi citološki izvid po posegu. Spremljali smo 4-letno obdobje po posegu (Slika 4).

Tveganje za nastanek PIL-VS+ štiri leta po posegu je pričakovano največje pri ženskah, pri katerih je bil prvi citološki izvid po posegu patološki, tveganje znaša 19,5 %, prisotno je od posega naprej in se hitro povečuje do končne vrednosti.

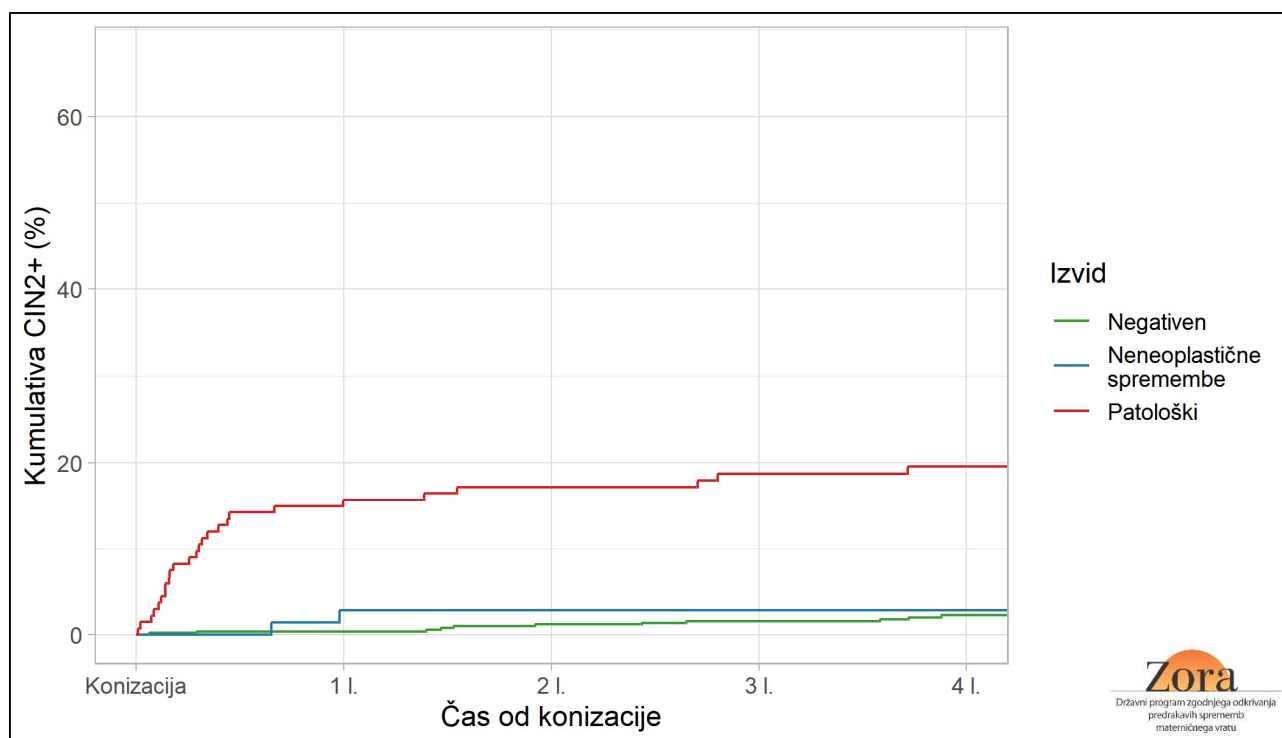
Tveganje za nastanek PIL-VS+ štiri leta po posegu je

bilo največje pri ženskah, pri katerih je bil prvi citološki izvid po posegu displazija visoke stopnje: pri PIL-VS je bilo tveganje največje, 65 %, pri APC-VS 17,6 %, krivulji obeh tveganj hitro narasteta do končne vrednosti (Slika 5).

Glede na tveganje in strmino krivulje lahko vidimo, da je sledenje po smernicah pri patoloških brisih z displazijo visoke stopnje, torej takojšnja kolposkopija z morebitnim ponovnim posegom, utemeljeno,

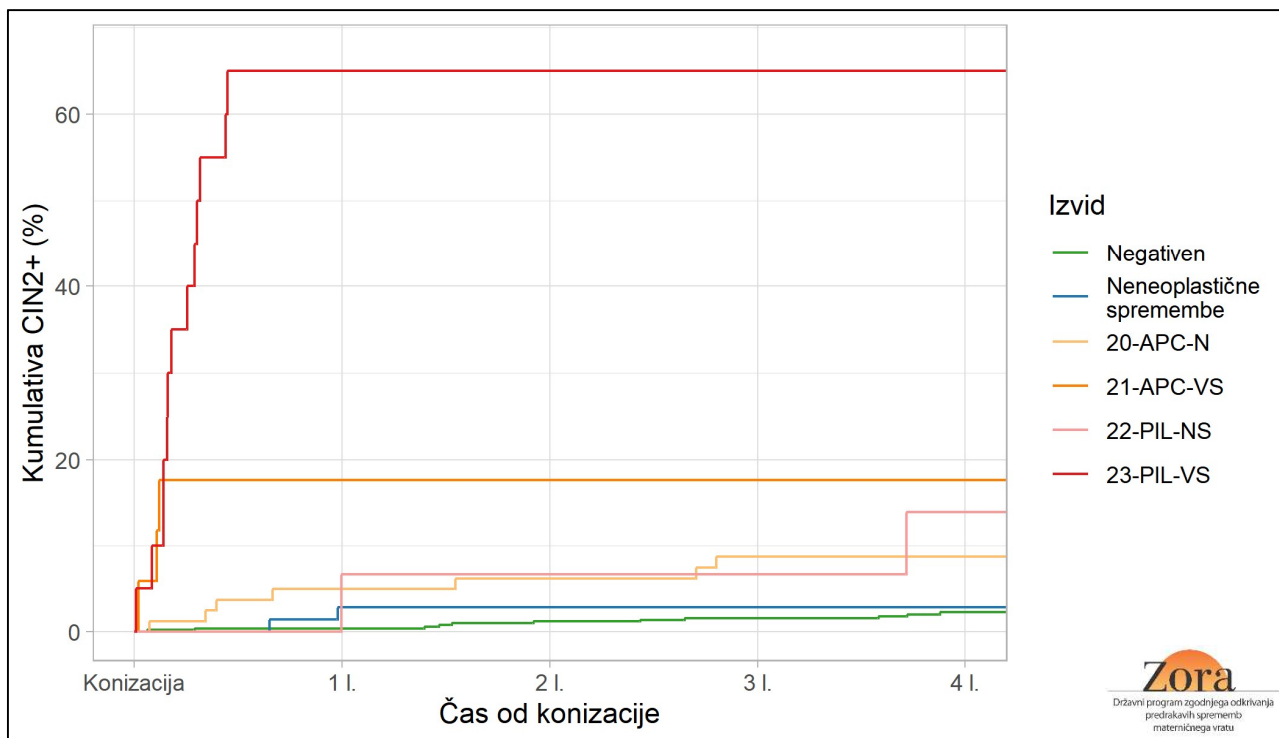


**Slika 3.** Kumulativna verjetnost za PIL-VS+ glede na vraščanje displazije v endocervikalne kripe pri posegu. Opazovano obdobje je 4 leta po posegu.

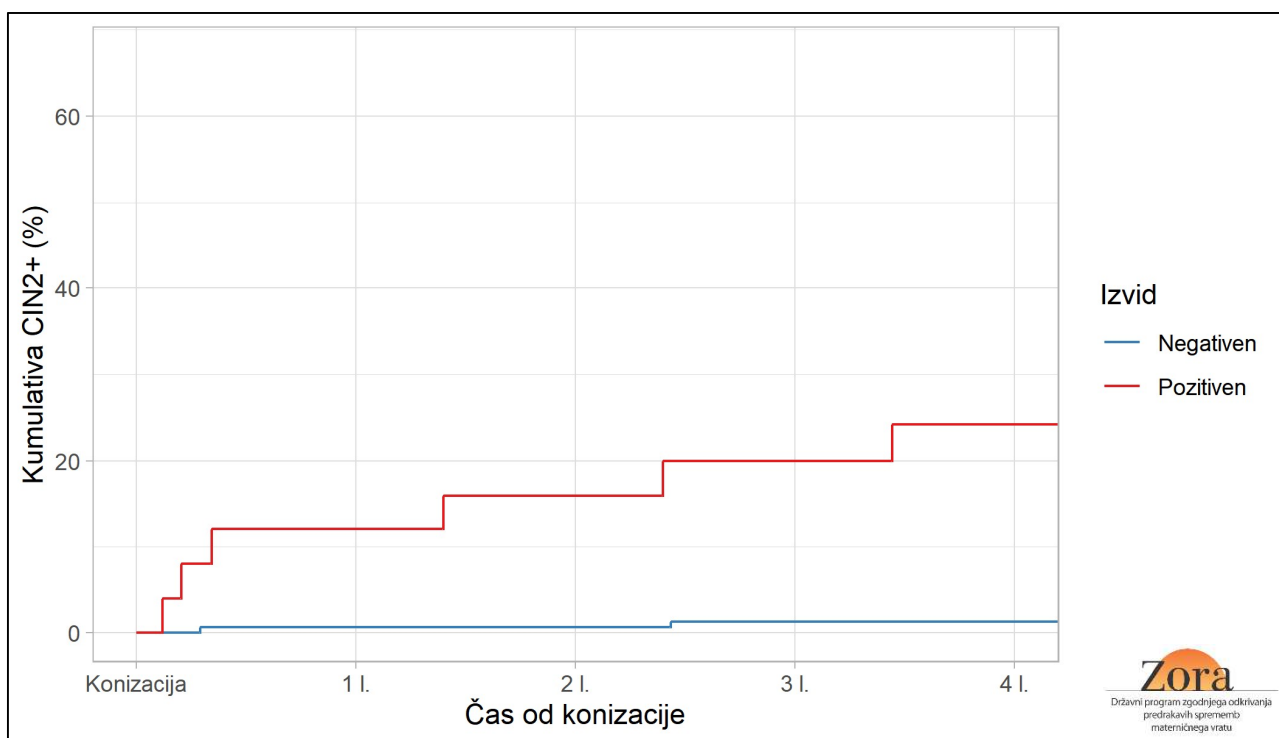


**Slika 4.** Kumulativna verjetnost za PIL-VS+ glede na prvi citološki izvid po posegu. Čas sledenja žensk je 4 leta po posegu.





**Slika 5.** Kumulativna verjetnost za PIL-VS+ glede na vrsto patoloških sprememb pri prvem citološkem izvidu po posegu. Čas sledenja žensk je 4 leta po posegu.



**Slika 6.** Kumulativna verjetnost za PIL-VS+ glede na HPV izvid, odvzet 1 leto po posegu. Čas sledenja žensk je 4 leta po posegu.



saj so te ženske zelo ogrožene za rezidualni ali recidivantni PIL-VS+. Zdi pa se, da bi morda lahko bili manj agresivni pri sledenju skupin s patološkimi brisi PIL-NS in APC-N – te ženske so manj ogrožene, poleg tega njihovo tveganje narašča počasneje, podobno kot pri negativnih brisih in brisih z neneoplastičnimi spremembami, ki jih sicer v nadaljevanju sledimo s citološkimi in HPV brisi.

Tveganje za nastanek PIL-VS+ štiri leta po posegu je pričakovano največje pri ženskah, pri katerih je bil HPV izvid, odvzet 1 leto po posegu, pozitiven (Slika 6). Tveganje doseže 24,2 % in strmo narašča vse od posega naprej. Tveganje je minimalno, če je bil izvid HPV, 1 leto po posegu, negativen (1,3 %).

Preverili smo, kateri dejavnik ima največjo napovedno vrednost za ponovitev bolezni. Primerjali smo vse tri grafe med seboj in sicer najprej »slabše« izvide (masivno vraščanje v kripte, APC-VS kot 1. BMV in 1. pozitiven HPV po posegu). Vidimo, da so tveganja za PIL-VS+ po 2 letih približno enako povišana, po vrsti: pri APC-VS 17,6 % tveganje, pri pozitivnem HPV 16 % tveganje, pri vraščanju v kripte 14 % tveganje. Po 5 letih se tveganje najbolj zviša pri pozitivnem HPV (24 %), pri ostalih dveh ostaja enako ali minimalno povišano. Nakazuje se, da je, gledano dolgoročno, perzistentna prisotnost HPV boljši napovedni dejavnik za ostanek ali ponovni razvoj patoloških sprememb, vendar bi bilo potrebno opazovano obdobje podaljšati.

Nato smo primerjali med seboj še »najboljše« izvide (brez vraščanja v kripte, normalen 1. BMV in negativen 1. HPV bris po posegu) in skušali ugotoviti, kateri je najboljši napovedni dejavnik, da se bolezen ne bo ponovila. Tveganje za PIL-VS+ po 2 letih je bilo najnižje pri negativnem 1. HPV izvidu po posegu (0,6 %), pri negativnem 1. BMV je bilo 1,2 %, najvišje pa pri tistih, kjer ni bilo vraščanja v kripte (3,3 %). Po 5 letih tveganja nekoliko narastejo (neg. HPV 1,3 %, neg. BMV 2,3 % in brez vraščanja v kripte 4,8 %). Najboljši napovedni dejavnik, da se bolezen ne bo ponovila, je odsotnost HPV. Cilj zdravljenja je zato odstranitev patološkega tkiva in virusa HPV, ki bi lahko povzročal nadaljnje patološke procese (rezidualne ali recidivne).

## Zaključek

Ženske, ki so že bile zdravljene zaradi CIN, imajo petkrat večje tveganje za nastanek RMV kot ženske, ki nikoli niso imele CIN. To tveganje ostaja povečano še

vsaj 20 let. Zato je ključno, da po posegu redno hodijo na kontrolne ginekološke preglede in so ustrezno spremljane po nacionalnih smernicah. V raziskavi smo ugotovili, da je delež ustrezno spremljanih zgolj 28 %, vendar je tistih, ki na preglede po posegu niso več hodile, »le« 3,6 %. Razloge pripisujemo tako ženskam kot tudi zdravnikom. Večina jih je na pregledu bila in imela najmanj en citološki ali kombinacijo citološkega in HPV brisa. S slikovno ponazoritvijo pa smo prikazali, da je velikokrat šlo tudi za odvzeme brisov izven časovnih okvirjev, kar je vsekakor manjše zlo, kot pa da brisov sploh ne bi imele odvzetih. Prizadevati si moramo, da so vsi ginekologi dobro seznanjeni s smernicami in se zavedajo pomena triažnega testa HPV, prizadevati si moramo tudi za večjo odzivnost žensk po posegu. Poudariti pa je potrebno, da se razlog, zakaj ženske niso vedno vodene po smernicah, skriva tudi v individualnih dogovorih in odločitvah med zdravnikom in pacientko, čemur botrujejo tudi pacientkina starost, reproduktivne želje, njihov strah pred posegi. V teh primerih lahko trdimo, da gre prav tako za skrben nadzor in varovanje reproduktivnega zdravja žensk, vendar individualen pristop. Ugotovili smo, da so za ponovitev bolezni bolj ogrožene tiste ženske, pri katerih je šlo za masivno vraščanje v endocervikalne kripte, pri katerih je bil 1. kontrolni citološki bris displazija visoke stopnje in 1. kontrolni HPV bris pozitiven. Odsotnost HPV po posegu pa ima najvišjo napovedno vrednost, da se bolezen ne bo ponovila. Za ohranjanje majhnega bremena RMV je nujno nadaljevati preventivne ukrepe, kot sta presejanje in cepljenje proti HPV, ter pravočasno odkrivanje in zdravljenje (ponovnih) predrakavih sprememb.

## Zahvala

Zahvaljujemo se osebju Registra ZORA za pripravo in analizo podatkov.

## Viri

Objavljeni in neobjavljeni podatki Presejalnega registra ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, november 2020.

## Literatura

1. Takač I, Smrkolj Š. Bolezenske spremembe materničnega vratu. V: Takač I, Geršak K. Ginekologija in perinatologija. Maribor: Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta; 2016. p. 247–254.
2. Uršič Vrščaj M, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu.

- Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
3. Spletna stran državnega programa ZORA. Publikacije, letna poročila. Onkološki inštitut Ljubljana, nazadnje posodobljeno januarja 2019. Dostopno na: <https://zora.onko-i.si/publikacije/letna-porocila/>
  4. Poljak M, Petrovec M. Papilomavirusi. V: Medicinska virologija. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2011. p. 41–60.
  5. Jancar N, Kocjan BJ, Poljak M, Lunar MM, Bokal EV. Distribution of human papillomavirus genotypes in women with cervical cancer in Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145: 184–8.
  6. Takač I, Arko D, Dovnik A. Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu in sledenje. V: Obnovitveni kolposkopski tečaj. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, Onkološki inštitut Ljubljana; 2019. p. 141–61.
  7. Kalliala I, Dyba T, Nieminen P, Hakulinen T, Anttila A. Mortality in a long-term follow-up after treatment of CIN. *Int J Cancer* 2010; 126: 224–31.
  8. Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8: 985–93.
  9. Ostojić DV, Vrdoljak-Mozetic D, Stemberger-Papić S, Finderle A, Eminović S. Cervical cytology and HPV test in follow-up after conisation or LLETZ. *Coll Antropol* 2010; 34: 219–24.
  10. Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijkoningen M, et al. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG* 2006; 113: 1303–7.
  11. Jain S, Tseng CJ, Horng SG, Soong YK, Pao CC. Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 177–80.
  12. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 829–46.
  13. Kodampur M, Kopeika J, Mehra G, Pepera T, Menon P. Endocervical crypt involvement by high-grade cervical intraepithelial neoplasia after large loop excision of transformation zone: Do we need a different follow-up strategy? *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 280–6.
  14. Jančar N, Mihevc Ponikvar B, Tomšič S. Cold-knife conisation and large loop excision of transformation zone significantly increase the risk for spontaneous preterm birth: a population-based cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 203: 245–9.

## HPV vaccination during and after COVID-19 pandemic

**Povzetek prispevka:** Bonjour M, Charvat H, Franco EL, Piñeros M, Clifford GM, Bray F, Baussano I. *Global estimates of expected and preventable cervical cancers among girls born between 2005 and 2014: a birth cohort analysis. Lancet Public Health. 2021 Apr 14:S2468-2667(21)00046-3.*

### Abstract

#### BACKGROUND:

WHO has launched an initiative aiming to eliminate cervical cancer as a public health problem. Elimination is a long-term target that needs long-lasting commitment. To support local authorities in implementing human papillomavirus (HPV) vaccination, we provide regional and country-specific estimates of cervical cancer burden and the projected impact of HPV vaccination among today's young girls who could develop cervical cancer if not vaccinated.

#### METHODS:

The expected number of cervical cancer cases in the absence of vaccination among girls born between 2005 and 2014 was quantified by combining age-specific incidence rates from GLOBOCAN 2018 and cohort-specific mortality rates by age from UN demographic projections. Preventable cancers were estimated on the basis of HPV prevalence reduction attributable to vaccination and the relative contribution of each HPV type to cervical cancer incidence. We assessed the number of cervical cancer cases preventable through vaccines targeting HPV types 16 and 18, with and without cross-protection, and through vaccines targeting HPV types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58.

#### FINDINGS:

Globally, without vaccination, the burden of cervical cancer in these birth cohorts is expected to reach 11.6 million (95% uncertainty interval 11.4-12.0) cases by 2094. Approximately 75% of the burden will be concentrated in 25 countries mostly located in Africa and Asia, where the future number of cases is expected to increase manyfold, reaching 5.6 million (5.4-6.0) cases in Africa and 4.5 million (4.4-4.6) cases in Asia. Worldwide immunisation with an HPV vaccine targeted to HPV types 16 and 18, with cross-protection against HPV types 31, 33, and 45, could prevent about 8.7 million (8.5-9.0) cases.

#### INTERPRETATION:

Detailed estimates of the increasing burden of cervical cancer and projected impact of HPV vaccination is of immediate relevance to public health decision makers. Shifting the focus of projections towards recently born girls who could develop cervical cancer if not vaccinated is fundamental to overcome stakeholders' hesitancy towards HPV vaccination.

#### FUNDING:

Bill & Melinda Gates Foundation, Canadian Institutes of Health Research.

Povezava do prispevka:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33864738/>

# Presejanje za raka materničnega vratu v času pandemije COVID-19 in po njej

Mario Poljak

*Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, Ljubljana*

## Povzetek

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je maja 2018 napovedala eliminacijo raka materničnega vratu (RMV) do konca 21. stoletja. Eden od treh pogojev za eliminacijo RMV je, da bo vsaj 70 % vseh žensk na svetu v starosti 35–45 let vsaj enkrat pregledanih z zelo natančnim presejalnim testom. Enotno stališče strokovnjakov je, da je temu pogoju mogoče zadostiti v veliki večini držav le z uporabo testov HPV in ne citologije. Žal obstajajo številni problemi s testi HPV, med katerimi so eni obstajali že pred pandemijo COVID-19, novi pa so se pojavili ob pandemiji in bodo kar nekaj časa zmanjševali možnost eliminacije RMV. Široka uporaba klinično nezadostno preverjenih testov HPV je predstavljala največji problem pred pandemijo COVID-19. Pandemija COVID-19 je povzročila izjemno povpraševanje po diagnostičnih napravah, testih, reagentih in potrošnem materialu, potrebnih za pravočasno diagnozo okužbe s SARS-CoV-2 ter premik proizvajalcev k novi tržni niši z izjemno priložnostjo za rast trga. Z zaskrbljenostjo spremljamo trenutno dogajanje na trgu diagnostičnih pripomočkov. Kljub vsem negativnim vidikom pandemije COVID-19, pandemija lahko ustvari tudi nove priložnosti za učinkovitejše preprečevanje RMV.

**Ključne besede:** človeški papilomavirusi, HPV, presejanje, COVID-19, SARS-CoV-2

## Uvod

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je maja 2018 razglasila nov cilj na področju obvladovanja raka materničnega vratu (RMV) – eliminacijo tega pomembnega raka kot javnozdravstvenega problema. Osnutek globalne strategije SZO poziva k celovitemu, na prebivalstvu temelječemu pristopu, ki želi eliminacijo RMV doseči še v tem stoletju in v prav vseh državah na svetu. Medtem ko s trenutnimi preventivnimi ukrepi pojavnosti RMV ni mogoče zmanjšati na nič do konca 21. stoletja (eradikacija RMV), je SZO ugotovila, da RMV ne bi smeli več škodovati za javnozdravstveni problem, če se starostno prilagojena pojavnost RMV zmanjša na manj kot 4/100,000 žensk/leto (eliminacija RMV). SZO želi doseči eliminacijo RMV čimprej in v čim več državah. Zato SZO v obdobju 2020–2030 predlaga kombinirani pristop, ki bo vsaj nekaterim državam omogočil doseči globalne cilje do leta 2030. Predlagani cilji za leto 2030 so:

- 90 % deklet je pred dopolnjenim 15 letom starosti v celoti cepljenih s cepivom proti človeškemu papilomavirusom (HPV);
- 70 % žensk je vsaj enkrat pregledanih z zelo natančnim presejalnim testom v starosti 35–45 let;

- 90 % žensk z dokazanim RMV oziroma predrakavimi spremembami je deležnih ustreznega zdravljenja in nege.

Enotno stališče strokovnjakov je, da je vsaj 70 % pregledanost žensk z zelo natančnim presejalnim testom v starosti 35–45 let na svetovni ravni do leta 2030 mogoče doseči v veliki večini držav le z uporabo testov HPV in ne citologije (1). Žal obstajajo številni problemi s testi HPV, med katerimi so eni obstajali že pred pandemijo COVID-19, novi pa so se pojavili ob pandemiji in bodo kar nekaj časa zmanjševali možnost eliminacije RMV.

## Problemi s testi HPV pred pandemijo COVID-19

Smernice, ki narekujejo uporabo testov HPV, temeljijo izključno na uporabi klinično preverjenih testov (2). Po podatkih zadnjega preglednega članka je bilo na svetovnem tržišču v začetku 2020, pred začetkom pandemije COVID-19, vsaj 254 različnih komercialno dostopnih testov HPV in vsaj 425 njihovih različic (3). Kljub tako velikem številu le zelo omejen nabor testov HPV (13–15 testov) izpolnjuje minimalne kriterije za varno uporabo v klinične namene za vsaj eno od dogovorjenih kliničnih indikacij (3, 4). Poleg tega več kot 60 % testov HPV, ki so trenutno

komercialno dostopni, nima niti ene same objave v recenziranih znanstvenih revijah in vsaj 81 % testov HPV, ki so trenutno komercialno dostopni, nima niti ene same objave klinične uporabnosti testa v recenziranih znanstvenih revijah (3). Enotni zaključek vseh strokovnjakov je, da tako komercialno dostopnih testov HPV kot tistih razvitih v laboratoriju (*angl. in-house tests*), ki niso bili ustrezno klinično preverjeni, ne smemo uporabljati v klinični praksi (2–4). Zaradi pomanjkanja predpisov in slabe kontrole na tem področju se na žalost po vsem svetu v vsakdanji praksi uporabljajo številni testi HPV, ki niso klinično preverjeni. To se na srečo v Sloveniji zaenkrat ne dogaja in močno upamo, da bo tako ostalo tudi v prihodnje. Prav široka uporaba klinično nezadostno preverjenih testov HPV je predstavljala največji problem pred pandemijo COVID-19 (3). Poleg tega večina testov HPV, ki so trenutno na trgu, niso popolni diagnostični testi, saj ne vsebujejo reagentov za ekstrakcijo nukleinskih kislin iz vzorca, in pri večini testov priporočen postopek ekstrakcije nukleinskih kislin ni niti omejen v navodilih proizvajalca testa (3). Poleg tega le manjšina testov HPV na trgu vsebuje t.i. interno kontrolo, s katero preprečujemo pojav napačno negativnih rezultatov (3). Že pred pandemijo COVID-19 so se strokovnjaki strinjali, da bi se morali proizvajalci testov HPV namesto na izdelavo popolnoma novih testov HPV osredotočiti predvsem na klinične validacije že obstoječih testov HPV in njihove nadaljnje izboljšave, s katerimi bi dosegli optimalno ravnovesje med klinično občutljivostjo in klinično specifičnostjo testov (4).

### **Problemi s HPV testi v času pandemije COVID-19 in po njej**

Pandemija COVID-19 je v predhodno redko videnem obsegu negativno vplivala na prav vse segmente zdravstva in gospodarstvo po celem svetu. Zaradi pandemije COVID-19 so bile v mnogih državah in so še vedno motene tudi vse dejavnosti na področju preprečevanja RMV, od presejanja, preko cepljenja proti HPV, do zdravljenja. Maja 2020 je 46 % od 122 držav, vključenih v raziskavo SZO, poročalo o začasni prekinitvi presejalnih dejavnosti na področju RMV, junija 2020 so na mednarodni konferenci o presejanju rakov (ICSN) poročali o prekinitvah v 88 % držav. Pandemija COVID-19 je po celotnem svetu povzročila tudi izjemno povpraševanje po diagnostičnih napravah, testih, reagentih in potrošnem materialu, potrebnih za pravočasno diagnozo okužbe s SARS-CoV-2. Povpraševanje je tako veliko, da so se proizvajalci laboratorijskih diagnostičnih naprav in testov preusmerili k novi tržni niši z izjemno priložnostjo za rast

trga. Vse navedeno že nekaj mesecev povzroča resne težave v dobavni verigi, povezani s COVID-19 (testi in potrošni material), kot tudi na drugih diagnostičnih področjih. Pandemija COVID-19 je še dodatno poglobila že obstoječe pomanjkanje zaposlenih v mikrobioloških laboratorijih, zlasti v ZDA. Povzročila je tudi preusmerjeno zanimanje javnosti, agencij in medicinskih revij v smislu, da »nič ni pomembno, razen COVID-19«. Z zaskrbljenostjo spremljamo vzpostavitve »nove normalnosti« in smo upravičeno zaskrbljeni zaradi nejasne bližnje in daljne prihodnosti ter možnosti razvoja tretjega, četrtega, petega, ... vala pandemije. Zaradi vsega navedenega strokovnjaki pozivamo odločevalce, naj ohranijo zadostna finančna sredstva za cepljenje proti HPV ter za presejanje RMV v prihodnosti (5).

### **Pandemija COVID-19 in nove priložnosti za učinkovitejše preprečevanje RMV**

Kljub vsem negativnim vidikom pandemije COVID-19, je pomembno poudariti, da pandemija COVID-19 lahko ustvari tudi nove priložnosti za učinkovitejše preprečevanje RMV: s spodbujanjem stroškovno učinkovitejših, na dokazih temelječih postopkih presejanja, s poudarkom na presejanju žensk, ki imajo najvišje tveganje za RMV, spodbujanjem testiranja na HPV na samoodvzetih vzorcih ter odvratanju od neučinkovitih in finančno potratnih presejalnih politik, na primer istočasnega presejanja z dvema testoma (citologijo in HPV) (5).

V zadnjih mesecih je bilo razvitih kar nekaj zelo inovativnih, hitrih in cenovno ugodnih diagnostičnih pripomočkov ter testov za dokazovanje okužbe s SARS-CoV-2. Ti inovativni diagnostični pripomočki bi lahko v bližnji prihodnosti omogočili tudi enostavnejše in cenovno ugodnejše presejanje na okužbo s HPV v področjih sveta, kjer presejanje RMV ne poteka v smeri zastavljenih eliminacijskih ciljev SZO.

### **Literatura**

1. Arbyn M, Gultekin M, Morice P, Nieminen P, Cruickshank M, Poortmans P, et al. The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. *Int J Cancer*. 2020; in press.
2. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer*. 2009;124(3):516-20.
3. Poljak M, Oštrbenk Valenčak A, Gimpelj Domjanič G, Xu, L, Arbyn M. Commercially available molecular

tests for human papillomaviruses: a global overview.  
*Clin Microbiol Infect.* 2020;26(9):1144-50.

4. Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJ, Berkhof J, Cuschieri K, Kocjan BJ, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(9):817-26.
5. Arbyn M, Bruni L, Kelly D, Basu P, Poljak M, Gultekin M, et al. Tackling cervical cancer in Europe amidst the COVID-19 pandemic. *Lancet Public Health.* 2020;5(8):e425.

## Cepljenje proti HPV v Sloveniji: rezultati v šolskem letu 2019/20 in izzivi v pandemiji COVID-19

Nadja Šinkovec, Veronika Učakar, Marta Grgič Vitek

Center za nalezljive bolezni, Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, Ljubljana

### Povzetek

V Sloveniji se od šolskega leta 2009/10 izvaja cepljenje deklic proti HPV kot priporočeno cepljenje ob sistematičnem pregledu v šestem razredu osnovne šole. V breme obveznega zdravstvenega zavarovanja se lahko cepijo tudi zamudnice. Maja 2019 je bil Razširjenim strokovnim kolegijem in Zdravstvenemu svetu poslan predlog širitve Nacionalnega programa cepljenja s cepljenjem proti okužbam s HPV za dečke, ki je trenutno še v obravnavi. V šolskem letu 2018/19 smo v Sloveniji zabeležili velik uspeh v povečanju precepljenosti proti HPV, saj se je precepljenost šestošolk glede na prejšnje šolsko leto povečala za okoli 10 % in je znašala 59,3 %. Precepljenost se je povečala v vseh slovenskih regijah. V obdobju 2009 do 2019 je bilo v Sloveniji razdeljenih več kot 160.000 odmerkov cepiva proti HPV. V tem obdobju smo v Register neželenih učinkov po cepljenju prejeli 187 prijav neželenih učinkov po cepljenju proti HPV, med katerimi so bili najpogosteje poročani bolečina, oteklina, rdečina na mestu cepljenja, povišana telesna temperatura, slabost, glavobol, utrujenost in omedlevica. Vsi neželeni učinki so izzveneli v nekaj dneh brez posledic. V letošnjem letu se svet sooča z izrednimi razmerami zaradi pandemije COVID-19 in po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije so v številnih državah po svetu zaznali upad izvajanja cepljenja v času pandemije COVID-19. V Sloveniji še nimamo podatkov o precepljenosti šestošolk proti HPV za šolsko leto 2019/20, zato še ne vemo, kako je pandemija COVID-19 vplivala na precepljenost v letu 2019/20. Izredno pomembno je, da se v čim večji meri zagotovi nemo-teno izvajanje rednih cepljenj po programu cepljenja tudi v pandemiji COVID-19, saj na račun ene bolezni ne smemo ogrožati drugih področji zdravja populacije.

**Ključne besede:** človeški papiloma virusi, HPV, cepljenje, Slovenija, koronavirus, COVID-19, pandemija

### Uvod

Okužbe s človeškimi papilomavirusi (HPV) so najpogostejše spolno prenosljive okužbe. Več kot polovica spolno aktivnih oseb se vsaj enkrat v življenju okuži s HPV (1, 2). Kljub temu, da običajno ne povzročajo nobenih težav, lahko okužbe z visokorizičnimi HPV povzročajo različne vrste rakov. Tako jim lahko pripišemo skoraj 100 % raka materničnega vratu, 88 % raka zadnjika, 78 % raka nožnice, 25 % raka vulve, 50 % raka penisa ter 31 % raka ustnega dela žrela (3, 4). Okužbe z nizkorizičnima genotipoma HPV 6 in 11 pa povzročajo 80–90 % vseh primerov genitalnih bradavic (5).

Učinkovitega zdravila za zdravljenje okužb s HPV ni. Zdravimo lahko le spremembe, ki jih povzročajo (odstranjevanje genitalnih bradavic, operativna odstranitev predrakavih in rakavih sprememb). Zdravljenje bolnic in bolnikov s spremembami, povzročenimi s

HPV, je lahko dolgotrajno in zahtevno. Prebolela okužba ne zagotavlja trajne zaščite pred ponovnimi okužbami. Najučinkovitejši način za preprečevanje okužb s HPV in bolezni, ki jih povzročajo, je cepljenje (6–10).

### Cepljenje proti HPV v Sloveniji in po svetu

V Sloveniji je bilo cepljenje deklic proti HPV uvedeno v program cepljenja v šolskem letu 2009/10 in se izvaja kot priporočeno cepljenje deklet ob sistematičnem pregledu v šestem razredu osnovne šole. Cepljenje se opravi s številom odmerkov glede na starost ob začetku cepljenja. Za mlajše od 15 let sta dovolj dva odmerka cepiva s presledkom najmanj 6 mesecev, za starejše so potrebni trije odmerki po shemi 0, 2, 6 mesecev. V breme obveznega zdravstvenega zavarovanja se lahko cepijo tudi zamudnice, to so dekleta, ki so obiskovala 6. razred v šolskem letu 2009/10 ali kasneje in še niso bila cepljena proti okužbam s HPV. Za vse ostale prebivalce, t.j.



starejše ženske, dečke in moške, je cepljenje samoplačniško (11, 12).

Večina evropskih držav in 106 držav po svetu je vključilo cepljenje deklic proti HPV v svoje nacionalne programe cepljenja (13, 14). Čedalje več evropskih držav pa se odloča tudi za cepljenje dečkov proti HPV. Cepljenje dečkov je vključeno v nacionalne programe cepljenja v Avstriji, Italiji, Švici, Lihtenštajnu, Srbiji, Nemčiji, Belgiji, Luksemburgu, Veliki Britaniji, na Norveškem, Švedskem, Češkem, Slovaškem, Hrvaškem, Irskem in Danskem. Univerzalno cepljenje deklic in dečkov proti HPV izvajajo tudi v Združenih državah Amerike, Kanadi, Avstraliji, Novi Zelandiji in še nekaterih drugih državah po svetu (14, 15).

V Sloveniji smo v postopku širitve Nacionalnega programa cepljenja s cepljenjem proti okužbam s HPV za dečke. Zaenkrat je to cepljenje za dečke in moške samoplačniško in je mogoče od 9. leta dalje. NIJZ je pripravil predlog širitve Nacionalnega programa cepljenja s cepljenjem proti okužbam s HPV za dečke, ki je bil maja 2019 poslan Razširjenim strokovnim kolegijem in Zdravstvenemu svetu. Junija 2020 smo v skladu z zahtevo Zdravstvenega sveta, ki smo jo prejeli v marcu 2020, predlog dopolnili. Ko ga bo Zdravstveni svet potrdil, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije pa zagotovil finančna sredstva, bo tudi za dečke na voljo cepljenje proti HPV na stroške obveznega zdravstvenega zavarovanja, tako kot pri deklicah.

#### Podatki o precepljenosti in uspešnost programa cepljenja proti HPV v Sloveniji

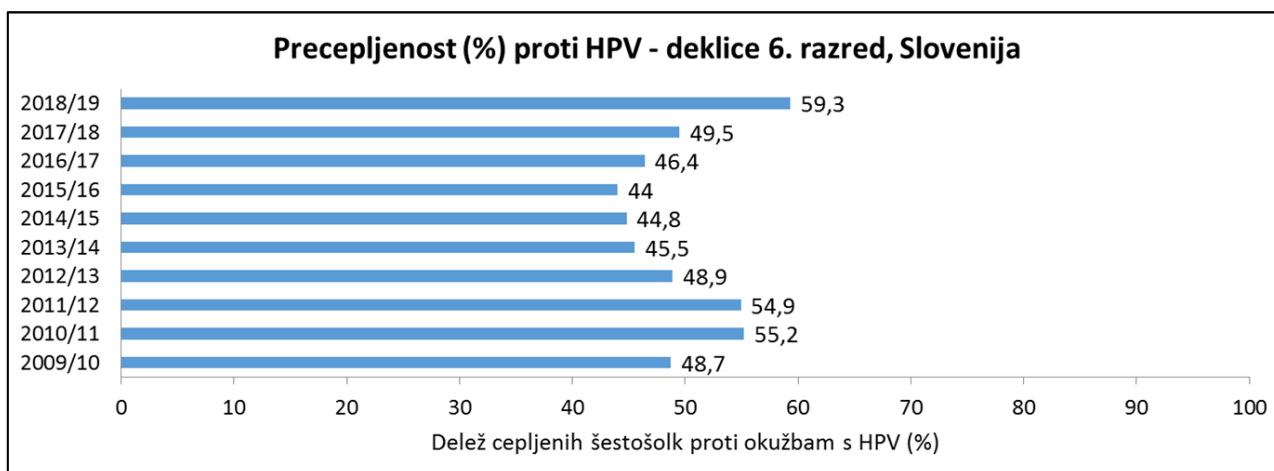
Precepljenost proti okužbam s HPV pri deklicah v 6. razredu osnovne šole je v Sloveniji v šolskem letu 2018/19 znašala 59,3 % in se je povečala za okoli 10 % v primerjavi z letom 2017/18, ko je znašala 49,5 %.

Precepljenost slovenskih šestošolk proti HPV se od leta 2016/17 povečuje (Slika 1). Precepljenost deklic proti HPV se med posameznimi zdravstvenimi regijami precej razlikuje (Slika 2). Najvišjo precepljenost dosegajo v koroški regiji, kjer je v šolskem letu 2018/19 znašala kar 86,9 %, najnižjo pa v ljubljanski regiji, kjer je v šolskem letu 2018/19 znašala 48,5 %. V letu 2018/19 se je precepljenost povečala v vseh slovenskih regijah. Najbolj se je povečala v novogoriški regiji in sicer za kar 24 %, sledi murskosoboška regija (13,8 %) in ljubljanska regija (12,6 %) (16, 17).

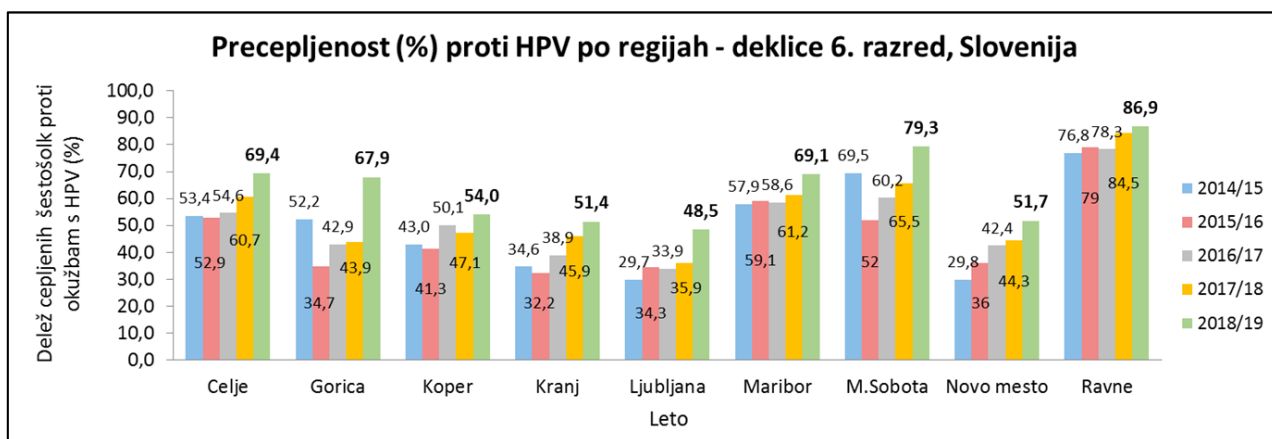
Z 59,3 % precepljenostjo proti HPV se Slovenija uvršča v evropsko povprečje. Od evropskih držav je manj kot 30 % deklic cepljenih proti HPV v Franciji, na Poljskem, v Bolgariji in Grčiji. Precepljenost deklic je v Nemčiji in Latviji ter belgijskih regijah Valonija in Bruselj med 31 % in 50 % ter v Italiji, Švici, Luksemburgu, na Nizozemskem, Danskem, Irskem in Češkem med 51 % in 70 %. Več kot 70 % precepljenost pa dosegajo Finska, Madžarska, Islandija, Norveška, Portugalska, Španija, Švedska, Velika Britanija ter belgijska regija Flandrija (18).

Podatki iz držav z visoko precepljenostjo proti HPV kažejo, da se med mladimi manjša pojavnosti genitalnih okužb s HPV, genitalnih bradavic pri mladih ženskah in moških ter da se manjša pogostost predrakavih sprememb materničnega vratu. Na voljo so tudi že podatki o manjši pojavnosti s HPV povezanih rakov pri cepljenih ženskah v primerjavi z necepljenimi (9, 19–23).

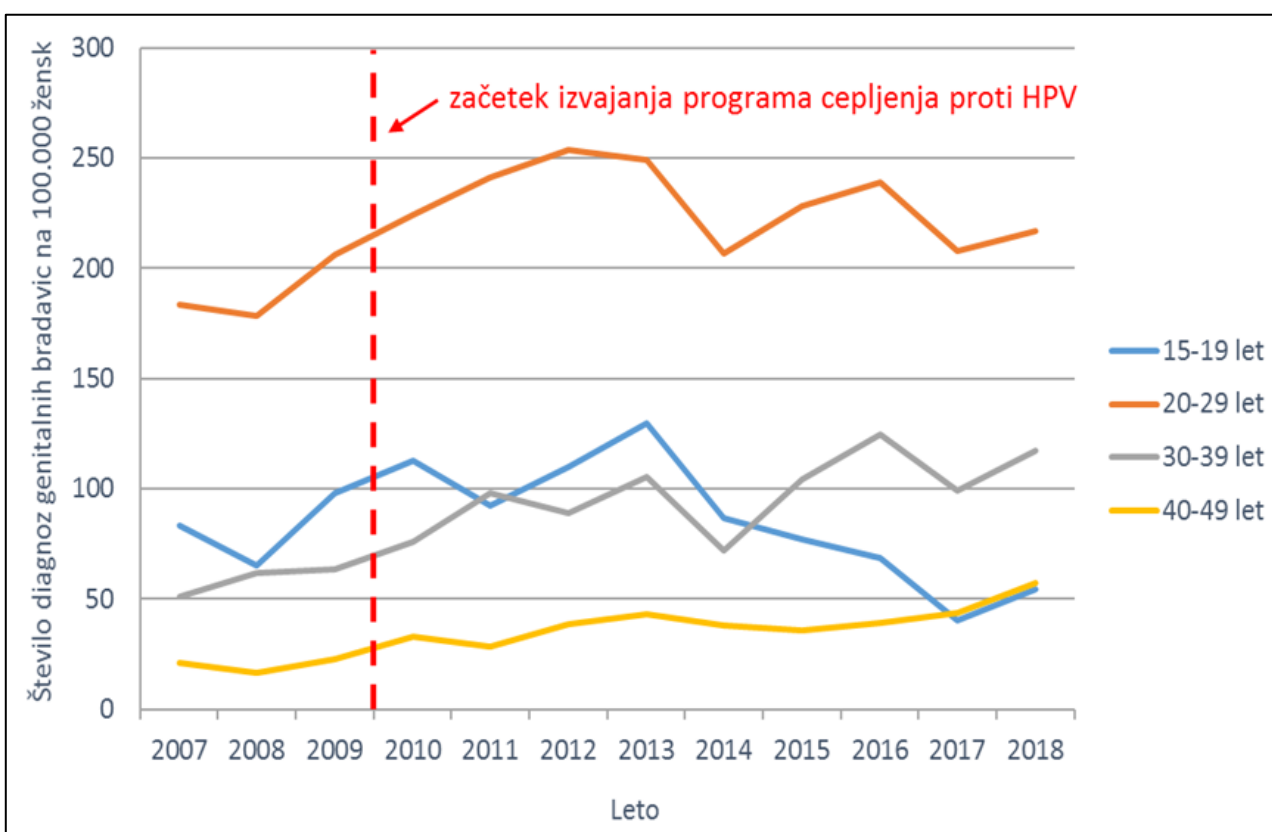
Po podatkih zbirke Zunajbolnišnične zdravstvene dejavnosti (ZUBSTAT) smo v Sloveniji med leti 2013–2017 pri dekletih, starih 15–19 let, zaznali upad števila diagnoz genitalnih bradavic ob prvem obisku na primarni ravni.



**Slika 1.** Delež cepljenih šestošolk proti okužbam s HPV v Sloveniji, 2009/10 - 2018/19 (Vir: Cepljenje.net, NIJZ).



**Slika 2.** Delež cepljenih šestošolk proti okužbam s HPV po zdravstvenih regijah, Slovenija, 2014/15 - 2018/19 (Vir: Cepljenje.net, NIJZ).



**Slika 3.** Število diagnoz genitalnih bradavic na 100.000 žensk, primarna raven, Slovenija, 2007-2018 (Vir: ZUB-STAT, NIJZ).

V letu 2018 pa se je število diagnoz genitalnih bradavic na 100.000 žensk v tej starostni skupini nekoliko povečalo glede na leto 2017. V starostnih skupinah 30–39 let in 40–49 let število diagnoz genitalnih bradavic na 100.000 žensk narašča že vrsto let (Slika 3) (24).

#### Podatki o varnosti cepljenja proti HPV v Sloveniji

Rezultati številnih raziskav ter podatki iz programov cepljenja, ki potekajo v številnih državah po svetu do-

kazujejo, da so cepiva proti HPV varna. Globalni svetovni odbor za varnost cepiv pri Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO) zaenkrat ni ugotovil nobenih varnostnih zadržkov za cepljenje proti HPV in zaključuje, da so cepiva proti okužbam s HPV izjemno varna (25).

Podatki o neželenih učinkih po cepljenju v Sloveniji se zbirajo na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje v Registru neželenih učinkov po cepljenju, v katerega so v skladu s Pravilnikom o potrdilih, vodenju evidenc in zagotavljanju podatkov o cepljenju, neželenih

učinkih po cepljenju in zdravstvenih napakah pri cepljenju dolžni poročati vsi zdravniki, ki ugotovijo neželene učinke (26). V obdobju 2009 do 2019 je bilo v Sloveniji razdeljenih več kot 160.000 odmerkov cepiva proti HPV. V tem obdobju smo v Register prejeli 187 prijav neželenih učinkov po cepljenju proti HPV, med katerimi so bili najpogosteje poročani bolečina, otekline, rdečina na mestu cepljenja, povišana telesna temperatura, slabost, glavobol, utrujenost in omedlevica. Skoraj vsako leto so prijavljeni tudi posamezni resni neželeni učinki, zaradi katerih so bila cepljena dekleta na kratkotrajnem opazovanju v bolnišnici, vendar pa resnih neželenih učinkov, kot so npr. anafilaktična reakcija, šok itd., do sedaj nismo zabeležili. Vsi neželeni učinki, vključno z resnimi, so izzveneli v nekaj dneh brez posledic (27).

### Izzivi v pandemiji COVID-19

Konec decembra 2019 je Kitajska poročala SZO o skupku primerov pljučnic nepojasnjene vzroka v Wuhanu in v začetku januarja je bil izoliran in identificiran nov koronavirus, ki so ga kasneje poimenovali SARS-CoV-2, bolezen, ki jo povzroča, pa je dobila ime koronavirusna bolezen 2019 oziroma COVID-19. SZO je 11. 3. 2020 razglasila pandemijo. Dan za tem je bila v Sloveniji razglašena epidemija ob čemer je bil aktiviran Državni načrt zaščite in reševanja ob pojavu epidemije oziroma pandemije nalezljive bolezni pri ljudeh. V sredini maja (14. 5. 2020) je bila z Odlokom o preklicu epidemije nalezljive bolezni SARS-CoV-2 (COVID-19) (Ur.l.RS št. 68/2020) epidemija preklicana, 19. 10. 2020 pa ponovno razglašena. Ob prvi razglasitvi epidemije je bilo z Odredbo o začasnih ukrepih za obvladovanje širjenja nalezljive bolezni SARS-CoV-2 (COVID-19) (Ur.l.RS št. 18/20, 22/20) in Odlokom o začasnih ukrepih na področju zdravstvene dejavnosti zaradi zaježitve in obvladovanja epidemije COVID-19 (Ur.l.RS št. 32/20, 40/20, 49/20, 65/20) prekinjeno izvajanje preventivnih zdravstvenih storitev pri vseh izvajalcih zdravstvene dejavnosti, kar je vplivalo tudi na izvajanje cepljenja proti HPV (28–32).

Zaradi pomanjkanja osebne varovalne opreme v začetku pandemije in nedefinirane poti dostopa nekužnih bolnikov do prostorov, kjer se cepljenja izvaja, je bilo na 3. korespondenčni seji Razširjenega strokovnega kolegija (RSK) za pediatrijo v drugi polovici marca 2020 sklenjeno, da se cepljenje za krajše obdobje dveh do treh tednov prekine oziroma se preventivni programi in cepljenje lahko izvajajo le tam, kje je osebne varovalne opreme dovolj in je zagotov-

ljena prostorska ločitev okuženih in zdravih. Na 6. korespondenčni seji RSK za pediatrijo sredi aprila 2020 pa je bilo sklenjeno, da se prednostno izvajajo sistematski pregledi in cepljenja dojenčkov, preventivni pregledi pred vstopom v šolo s cepljenjem z drugim odmerkom proti ošpicam, mumpsu in rdečkam ter s prvim odmerkom proti Hepatitisu B ter sistematski pregledi pri treh letih s cepljenjem proti klopnemu meningoencefalitisu. Sklenjeno je bilo tudi, da se drugi odmerek proti hepatitisu B in HPV ter peti odmerek proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju izvede, če je možno, lahko pa se odloži na september (33, 34).

SZO in Sklad Združenih narodov za otroke (UNICEF) sta opozorila, da se je zaradi pandemije izvajanje cepljenja po svetu zmanjšalo zaradi sprememb v delovanju služb, ki izvajajo cepljenje in posledične slabše dostopnosti cepljenja, slabšega obiska cepilnih mest zaradi strahu pred okužbo, motenj pri transportu, omejitev gibanja, itd. Opozarjata, da je potrebno preprečiti nadaljnji upad precepljenosti, saj na račun ene bolezni ne smemo ogrožati drugih področji zdravja populacije (35).

Tudi ameriški Center za obvladovanje in preprečevanje bolezni (CDC) je poročal o upadu izvajanja rutinskega cepljenja otrok med pandemijo COVID-19 v primerjavi z enakim časovnim obdobjem v letu 2019. Upad je bil izrazitejši pri osebah starih 2 – 18 let, kot pa pri otrocih, mlajših od dveh let (36, 37).

V Sloveniji so se podatki o precepljenosti šestošolk proti HPV za šolsko leto 2019/20 v času pisanja prispevka še zbirali, zato še ne vemo, kako je pandemija COVID-19 vplivala na precepljenost v letu 2019/20. Po podatkih službe za preskrbo s cepivi Nacionalnega inštituta za javno zdravje je bilo v šolskem letu 2019/20 izdanih 19.418 odmerkov cepiva proti HPV, v šolskem letu 2018/19 pa 17.073 odmerkov. V mesecu marcu in aprilu leta 2020 je bilo zaznati precejšen upad števila izdanih odmerkov glede na isto časovno obdobje v letu 2019, v juniju 2020 pa se je število izdanih odmerkov močno povečalo in sicer je bilo izdanih trikrat toliko odmerkov kot v juniju leta 2019.

### Zaključek

Rak materničnega vratu še vedno predstavlja veliko breme v svetu in v državah Evropske Unije (EU), saj v EU vsako leto zabeležijo skoraj 34.000 novih primerov raka materničnega vratu in več kot 13.000 smrti zaradi te bolezni (38). SZO je leta 2018 pozvala k eliminaciji raka materničnega vratu na globalni ravni.

Doseči jo je mogoče z visoko precepljenostjo proti HPV in z učinkovitim presejalnim programom (39). V šolskem letu 2018/19 smo v Sloveniji zabeležili velik uspeh v povečanju precepljenosti proti HPV, saj se je precepljenost glede na prejšnje šolsko leto povečala za okoli 10 %.

V letošnjem letu se svet sooča z izrednimi razmerami zaradi pandemije COVID-19 in po podatkih SZO so v številnih državah po svetu zaznali upad izvajanja cepljenja v času pandemije COVID-19 (35). V Sloveniji je bilo v šolskem letu 2019/20 sicer izdanih več odmerkov cepiva proti HPV, kot pa v šolskem letu 2018/19, vendar pa zaenkrat še nimamo podatkov o precepljenosti za šolsko leto 2019/20. Zato še ni mogoče zaključiti, kako je pandemija COVID-19 vplivala na precepljenost slovenskih šestošolk proti HPV. Prav tako ni mogoče predvideti, kakšen bo vpliv na precepljenost proti HPV v šolskem letu 2020/21. Zaradi naglega naraščanja novih potrjenih primerov COVID-19 je bila 24. 10. 2020 razglašena Odredba o začasni ukrepih na področju organizacije zdravstvene dejavnosti zaradi obvladovanja epidemije COVID-19 in zagotavljanja neodložljive zdravstvene obravnave pacientov (Ur.l.RS št. 154/20), ki ponovno odreja prekinitev izvajanja preventivnih zdravstvenih storitev z določenimi izjemami, med katerimi je tudi cepljenje (40). Izredno pomembno je, da se v čim večji meri zagotovi nemoteno izvajanje rednih cepljenj po programu cepljenja tudi v pandemiji COVID-19, saj upad precepljenosti lahko predstavlja tveganje za pojav drugih nalezljivih bolezni in njihovih posledic, ki imajo lahko v pandemiji COVID-19 in tudi po njej dodaten negativen vpliv na obolevnost in umrljivost slovenske populacije.

V pomoč za varno izvajanje cepljenja v pandemiji COVID-19 smo na NIJZ pripravili Priporočila ambulantam za cepljenje v času pandemije COVID-19, ki so dostopna na spletni strani NIJZ (<https://www.nijz.si/sl/koronavirus-zdravstveni-delavci>).

#### Literatura:

1. Klavs I, Učakar V, Oštrbenk A, Jelen MM, Poljak M. Prevalenca okužb s človeškimi papilomavirusi (HPV) pri ženskah sodelujočih v Državnem programu zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu v Sloveniji. Zbornik predavanj, 5. izobraževalni dan programa ZORA. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2014.
2. Moscicki A-B, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012 Nov;30 Suppl 5:F24-33.
3. International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, editors. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 B, biological agents: A review of human carcinogens. Lyon: IARC; 2012.
4. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int. J. Cancer*. 2017 Aug;141(4):664-70.
5. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J. Clin. Microbiol.* 1995 Aug;33(8):2058-63.
6. Dillner J, Nygård M, Munk C, Hortlund M, Hansen BT, Lagheden C, et al. Decline of HPV infections in Scandinavian cervical screening populations after introduction of HPV vaccination programs. *Vaccine*. 2018 18;36(26):3820-9.
7. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, Brooke Marshall J, Randle D, Li M, et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. *Clinical Infectious Diseases*. 2018 Jan 18;66(3):339-45.
8. Herweijer E, Ploner A, Sparén P. Substantially reduced incidence of genital warts in women and men six years after HPV vaccine availability in Sweden. *Vaccine*. 2018 05;36(15):1917-20.
9. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, Eriksson T, Harjula K, Natunen K, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int. J. Cancer*. 2018 15;142(10):2186-7.
10. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018 May 9 [cited 2020 Oct 19]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009069.pub3>
11. NIJZ. Navodila za izvajanje Programa cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2020. Ljubljana: NIJZ; 2020 [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/program-cepljenja-in-zascite-z-zdravili-2020>
12. Program cepljenja in zaščite z zdravili za leto 2020. Ur. l. RS, št. 113/2020. 2020 [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/program-cepljenja-in-zascite-z-zdravili-2020>
13. WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. Data, statistics and graphics. Immunization schedule. [cited 2020 Oct 19]. Available from: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/)
14. ECDC. Vaccine schedules in all countries of the European Union. [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>

15. Prue G, Baker P, Graham D, Nutting C, Greenhouse P, Lawler M. It is time for universal HPV vaccination. *The Lancet*. 2018 Sep;392(10151):913–4.
16. NIJZ. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2013. Ljubljana: NIJZ; 2015 [cited 2019 Sep 26]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih>
17. NIJZ. Analiza izvajanja cepljenja v Sloveniji v letu 2018. Ljubljana: NIJZ; 2020 [cited 2020 Oct 22]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/spremljanje-precepljenosti-deleza-cepljenih>
18. Nguyen-Huu N-H, Thilly N, Derrough T, Sdonia E, Claudot F, Pulcini C, et al. Human papillomavirus vaccination coverage, policies, and practical implementation across Europe. *Vaccine*. 2020 05;38(6):1315–31.
19. Machalek DA, Garland SM, Brotherton JML, Bateson D, McNamee K, Stewart M, et al. Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination. *J. Infect. Dis*. 2018 23;217(10):1590–600.
20. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TRH, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013 Apr 18;346:f2032.
21. Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macartney K, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*. 2018;23(41).
22. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*. 2019 Apr 3;365:l1161.
23. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia—nationwide follow-up of young Danish women. *J. Natl. Cancer Inst*. 2014 Mar;106(3):djt460.
24. NIJZ. Podatki iz zbirke Zunajbolnišnična zdravstvena dejavnost (ZUBSTAT). [cited 2019 Sep 26]. Available from: [https://podatki.nijz.si/pxweb/sl/NIJZ%20podatkovni%20portal/?px\\_language=sl&px\\_db=NIJZ%20podatkovni%20portal&rxid=a2d44d23-f94f-4a34-be2d-cdde207ec417](https://podatki.nijz.si/pxweb/sl/NIJZ%20podatkovni%20portal/?px_language=sl&px_db=NIJZ%20podatkovni%20portal&rxid=a2d44d23-f94f-4a34-be2d-cdde207ec417)
25. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS). Safety update of HPV vaccines. WHO; 2017 [cited 2019 Sep 26]. Available from: [https://www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/June\\_2017/en/](https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/June_2017/en/)
26. Pravilnik o potrdilih, vodenju evidenc in zagotavljanju podatkov o cepljenju, neželenih učinkih po cepljenju in zdravstvenih napakah pri cepljenju. Ur. l. RS, št. 24/17. 2017 [cited 2019 Sep 26]. Available from: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV12986>
27. NIJZ. Neželeni učinki pridruženi cepljenju 2009 – 2018. [cited 2020 Oct 26]. Available from: <https://www.nijz.si/sl/spremljanje-nezelenih-ucinkov>
28. Odlok o razglasitvi epidemije nalezljive bolezni COVID-19 na območju Republike Slovenije. Ur. l. RS, št. 146/2020. 2020. Available from: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2020-01-2588/odlok-o-razglasitvi-epidemije-nalezljive-bolezni-covid-19-na-obmocju-republike-slovenije>
29. Odlok o preklicu epidemije nalezljive bolezni SARS-CoV-2 (COVID-19). Ur. l. RS št. 68/2020. 2020. Available from: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/celotno-kazalo/202068>
30. Odredba o razglasitvi epidemije nalezljive bolezni SARS-CoV-2 (COVID-19) na območju Republike Slovenije. Ur. l. RS, št. 19/2020. 2020. Available from: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/celotno-kazalo/202019>
31. Odredba o začasnih ukrepih za obvladovanje širjenja nalezljive bolezni SARS-CoV-2 (COVID-19). Ur. l. RS, št. 18/2020, 22/2020. 2020. Available from: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/celotno-kazalo/202018>
32. Odlok o začasnih ukrepih na področju zdravstvene dejavnosti zaradi zaježitve in obvladovanja epidemije COVID-19. Ur. l. RS, 32/2020, 40/2020, 49/2020, 65/2020. 2020. Available from: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/celotno-kazalo/202032>
33. Ministrstvo za zdravje. Razširjen strokovni kolegij za pediatrijo. Zapisnik 3. korespondenčne seje v letu 2020. 2020. Available from: <https://www.gov.si/zbirke/delovna-telesa/rsk/>
34. Ministrstvo za zdravje. Razširjen strokovni kolegij za pediatrijo. Zapisnik 6. korespondenčne seje v letu 2020. 2020. Available from: <https://www.gov.si/zbirke/delovna-telesa/rsk/>
35. WHO. WHO and UNICEF warn of a decline in vaccinations during COVID-19. 2020 [cited 2020 Oct 26]. Available from: <https://www.who.int/news/item/15-07-2020-who-and-unicef-warn-of-a-decline-in-vaccinations-during-covid-19>
36. Santoli JM, Lindley MC, DeSilva MB, Kharbanda EO, Daley MF, Galloway L, et al. Effects of the COVID-19 Pandemic on Routine Pediatric Vaccine Ordering and Administration - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 May 15;69(19):591–3.
37. Langdon-Embry M, Papadouka V, Cheng I, Almashhadani M, Ternier A, Zucker JR. Notes from the Field: Rebound in Routine Childhood Vaccine Administration Following Decline During the COVID-19 Pandemic - New York City, March 1–June 27, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 31;69(30):999–1001.
38. ECDC. Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction. Stockholm: ECDC; 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications->

data/guidance-hpv-vaccination-eu-focus-boys-pe-  
ople-living-hiv-9vHPV-vaccine

39. Canfell K. Towards the global elimination of cervical cancer. *Papillomavirus Res.* 2019;8:100170.
40. Odredba o začasnih ukrepih na področju organizacije zdravstvene dejavnosti zaradi obvladovanja epidemije COVID-19 in zagotavljanja neodložljive zdravstvene obravnave pacientov. Ur. l. RS št. 154/2020. 2020. Available from: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/celotno-kazalo/2020154>

## Ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje pri bolnicah po cepljenju proti HPV

Mateja Sladič, Pepita Taneska, Branko Cvjetičanin, Špela Smrkolj

*Klinični oddelek za ginekologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, Ljubljana*

### Povzetek

Perzistentna virusna okužba z visokorizičnimi genotipi človeških papilomavirusov (HPV) je vzrok za pojav praktično vseh predrakavih sprememb in raka materničnega vratu (RMV). Multicentrične randomizirane klinične študije so pokazale, da štirivalentno in devetvalentno cepivo proti HPV učinkovito preprečuje hujše displastične spremembe materničnega vratu. Zaščita je tri leta po cepljenju med 97 in 100 % v populaciji, ki še ni bila v stiku s HPV oz. 44 %—61 % v celotni populaciji. Kljub cepljenju pa v redkih primerih vseeno nastanejo predrakave spremembe.

V prispevku sta prikazana primera dveh bolnic, ki sta bili cepljeni proti HPV s štirivalentnim cepivom. Preventivni citološki pregled brisa materničnega vratu (BMV) je pri obeh bolnicah pokazal ploščatocelično intaepitelijsko lezijo visoke stopnje (PIL-VS). Pri obeh bolnicah je bila ob kolposkopiji opravljena biopsija porcije materničnega vratu, pri obeh je bila patohistološka preiskava sumljiva za cervikalno intraepitelijsko lezijo visoke stopnje (PIL-VS oz. CIN 3). Obe bolnici smo spremljali konzervativno in po 6 mesecih je pri obeh prišlo do spontane regresije omenjenih patoloških sprememb.

Kljub temu, da cepivo proti HPV preprečuje vznik visokega deleža predrakavih sprememb in RMV, še vedno obstaja manjši delež visokorizičnih genotipov HPV, proti katerim nas cepivo ne zaščiti, zato je potrebno cepljene ženske spodbujati, da se redno udeležujejo preventivnih ginekoloških pregledov v okviru državnega programa ZORA.

**Ključne besede:** cepljenje, HPV, PIL-VS

### Uvod

HPV je najpogostejši spolno prenosljiv virus na svetu, pri čemer primarna okužba praviloma nastopi že ob začetku spolnega življenja. Okužba je povezana s pojavom praktično vseh RMV in displazij materničnega vratu, poleg tega pa povzroča 90 % analnih, 70 % vaginalnih, 50 % penilnih, 40 % vulvarnih in 13—72 % orofaringealnih rakov. Visokorizična genotipa HPV 16 in 18 povzročata okrog 70 % vseh RMV in 80—90% s HPV povezanih neoplazem na drugih mestih, medtem ko so genotipi 31, 33, 45, 52 in 58 odgovorni za pojav dodatnih 20 % RMV. Nizkorizična genotipa HPV 6 in 11 pa sta vzrok za pojav 90 % anogenitalnih bradavic (1).

Pred okužbo s HPV se je možno zaščititi s cepljenjem. Dovoljenje za splošno uporabo v Evropi imajo tri vrste cepiva: cepivo, ki ščiti pred okužbo z dvema, cepivo, ki ščiti pred okužbo s štirimi in cepivo, ki ščiti pred okužbo z devetimi genotipi HPV. Za štirivalentno cepivo je Evropske agencije za zdravila (EMA) izdala dovoljenje v letu 2006. Pri nas je na voljo od decembra 2006. Za dvovalentno cepivo je EMA izdala

dovoljenje v letu 2007. Od takrat je na voljo tudi pri nas. Za devetvalentno cepivo je EMA izdala dovoljenje v juniju 2015, pri nas je na voljo od druge polovice leta 2016 (2, 3). V Sloveniji je bil program cepljenja proti HPV uveden v letih 2009/2010, in sicer za deklice v 6. razredu osnovne šole kot priporočeno (neobvezno) cepljenje, za katerega deklice potrebujejo privolitev staršev (2, 3).

Z uvedbo cepilnih programov proti HPV v številnih državah po svetu, lahko opažamo očiten upad cervikalnih predrakavih in rakavih bolezni, predvsem pri ženskah, ki so bile cepljene pred pričetkom spolnega življenja in v državah z visokim deležem precepljenosti (4, 5, 6). Navkljub dejstvu, da se je cepivo izkazalo za visoko učinkovito v zniževanju bolezni povezanimi s HPV, se moramo zavedati, da cepivo ne varuje pred vsemi znanimi onkogenimi tipi HPV, ki povzročajo RMV (7, 8). Posledično se za ženske cepljene proti HPV do sedaj v Sloveniji še niso spremenile smernice presejanja, zato se za njih še vedno priporoča redno udeleževanje ginekoloških pregledov v okviru Državnega presejalnega programa ZORA (9).



V nadaljevanju prikazujemo dva primera bolnic, ki sta bili cepljeni s štirivalentnim cepivom proti HPV in pri katerih smo ob odvzemu preventivnega BMV ugotovili PIL-VS.

### Predstavitev kliničnih primerov

Predstavljamo primer 19-letnega dekleta (nulipara), ki je bila leta 2015 v starosti 15 let cepljena proti HPV s štirivalentnim cepivom. Redni preventivni BMV so pri njej prvič odvzeli junija 2019, citološki pregled je pokazal PIL-VS. Nato je bila istega meseca napotena na kolposkopijo, kjer je bila vidna atipična transformacijska cona ter postavljen sum na displazijo materničnega vratu. Ciljna biopsija porcije je bila opravljena 10 dni kasneje, izvid histopatološke preiskave je govoril za fokalno koilocitozo in diskretno žarišče PIL-VS/CIN 3. Glede na mladost bolnice in predhodno cepljenost proti HPV so novembra 2019 ponovili kolposkopijo, ki je bila sumljiva za visokorizično displazijo (PIL-VS). Sočasno je bil odvzet tudi presejalni test HPV z genotipizacijo, ki je bil negativen za najbolj pogosta visokorizična genotipa HPV (16/18), prav tako je bil negativen za ostale visokorizične genotipe HPV. Slab mesec kasneje je bila ponovno odvzeta biopsija materničnega vratu, histopatološka preiskava je pokazala kronični cervicitis brez vidnih displastičnih sprememb. Tri mesece kasneje, marca 2020, je bila narejena kontrolna kolposkopija, kjer je bila vidna blaga sumljiva sprememba, na mestu katere je bila sočasno odvzeta ponovna biopsija, ki ni pokazala displastičnih sprememb. Šest mesecev pozneje je citološki izvid BMV pokazal PIL-NS.

Drugi primer pa je 24-letna ženska (nulipara), ki je bila leta 2009 v starosti 14 let cepljena proti HPV, prav tako s štirivalentnim cepivom. Februarja 2019 je bil pri njej odvzet preventivni BMV, citomorfološka slika je ustrezala APC-VS. Po Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu je v teh primerih predvidena biopsija porcije, ki je bila opravljena mesec dni kasneje, histopatološka preiskava je pokazala PIL-NS/koilocitozo ter kronični cervicitis. Po predlogu citologa je bil kontrolni BMV predviden čez tri mesece, pri pacientki pa je bil odvzet sedem mesecev po predhodnem BMV. Citološki pregled je pokazal PIL-VS. Tri mesece kasneje je bila opravljena kolposkopija, ki je bila sumljiva za displastične spremembe, zato je bila mesec dni kasneje opravljena še abrazija cervikalnega kanala (CK) in ponovna biopsija porcije. Histopatološki pregled je bil sumljiv za PIL-VS v odščipu porcije, medtem ko vzorec tkiva abradata CK ni kazal displa-

stičnih sprememb. Tri mesece po posegu kolposkopsko ni bilo videti sumljivih lezij, odvzet BMV je govoril za APC-N.

Sicer je bil pri bolnici predhodno odvzet še presejalni test HPV z genotipizacijo, ki je bil negativen za visokorizična tipa HPV (16/18), vendar je pokazal pozitivno reakcijo na vsaj enega izmed ostalih visokorizičnih tipov HPV (31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68). Pri obeh bolnicah je šest mesecev po zadnjem BMV predviden kontrolni pregled z odvzecom BMV.

### Razprava

Sistematični pregledni članki in metaanalize so pokazali, da cepivo proti HPV varuje tudi pred pojavom predrakavih sprememb materničnega vratu (10). Svetovni pregled 10-letnih izkušenj s štirivalentnim cepivom je pokazal, da se zmanjša pojav okužb s HPV 6/11/16/18 ter genitalnih bradavic za 90 %, cervikalne intraepitelijske lezije (CIN) nizke stopnje za 45 % in visoke stopnje za 85 % (1). Kljub obetavnim rezultatom pa se moramo zavedati, da HPV imunizacija ni učinkovita pri odpravljanju okužbe s HPV in že prisotnih genitalnih bradavic ali CIN. Prav tako cepivo ne nudi zaščite pred vsemi genotipi HPV, ki lahko povzročajo RMV (11). Po zadnjih priporočilih Ameriškega združenja ginekologov in porodničarjev (ACOG, The American College of Obstetricians and Gynecologists) veljajo za cepljene ženske enaka priporočila za presejanje kot za necepljene. Torej, optimalni pristop k presejanju žensk, ki so bile cepljene še vedno ni popolnoma jasen (12, 13). Tako državni preventivni program ZORA kot zdravstveno osebje smo dolžni opozarjati na možnost pojava bolezni materničnega vratu kljub predhodnemu cepljenju proti HPV.

### Kaj smo se naučili?

1. Divalentno, štirivalentno in devetvalentno cepivo proti HPV varujeta pred okužbo z genotipi HPV, ki povzročajo 70 % oz. 90 % vseh predrakavih sprememb in raka materničnega vratu.
2. Cepivo ne varuje pred vsemi genotipi HPV, ki lahko povzročajo RMV. Dodatno pa se je potrebno zavedati, da so nekatere prejemnice cepiva predhodno že bile okužene z visokorizičnimi tipi HPV.
3. Tako v tujini kot pri nas se že pojavljajo posamezni primeri PIL-VS, pri bolnicah predhodno cepljenih proti HPV.
4. Dokler ne bodo znani rezultati kliničnih študij, ostajajo priporočila za presejanje za RMV enaka tudi za ženske, ki so se že cepile proti HPV. Pri

obravnavi teh pa smo bolj konzervativni, kot pri obravnavi necepljenih.

## Literatura

1. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):519–27.
2. Šinkovec N, Učakar V, Grgič Vitek M. Cepljenje proti HPV v Sloveniji: rezultati in novosti. In: Zbornik predavanj, 9. Izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo. 2019 Nov 12; Brdo pri Kranju. V Ljubljani: Onkološki inštitut Ljubljana; 2019; p. 63-65.
3. Jančar N. Vstop deklet, cepljenih proti HPV, v program ZORA. In: Zbornik predavanj, 8. Izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo. 2018 Nov 21; Brdo pri Kranju. V Ljubljani: Onkološki inštitut Ljubljana; 2018; p. 80-81.
4. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Munk C, Kjaer SK. Early impact of human papillomavirus vaccination on cervical neoplasia – nationwide follow-up of young Danish women. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2014;106(3):djt460.
5. Yoshikawa H, Ebihara K, Tanaka Y, Noda K. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine (GARDASIL) in Japanese women aged 18-26 years. *Cancer Sci*. 2013 Apr;104(4):465-72.
6. Lei J, Ploner A, Elfström M, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Eng J Med* 2020;383:1340-8.
7. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915.
8. McLucas B, Vail E, Chua KJ, Walt G. Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 in a patient following Gardasil vaccination. *BMJ Cse Rep*. 2019 Aug 10;12(8):e230366.
9. Uršič Vrščaj M RS, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
10. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 9;5(5):CD009069
11. Kahn JA. HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2009;361:271.
12. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007;57:7.
13. Branković I, Verdonk P, Klinge I. Applying a gender lens on human papillomavirus infection: cervical cancer screening, HPV DNA testing, and HPV vaccination. *Int J Equity health* 2013;12:14.

## Minutka za ZDAJ.net

Barbara Mihevc Ponikvar, Sara Kotar

Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, Ljubljana

### Povzetek

Svetovni splet je postal enostavno, dostopno in priljubljeno orodje za iskanje informacij; med drugim tudi informacij povezanih z zdravjem, zato ga lahko uporabimo tudi kot orodje za promocijo in krepitev zdravja ter ozaveščanje o preventivnih aktivnostih. Mlajši odrasli, kamor sodijo tudi bodoči starši in starši otrok, so med najbolj aktivnimi uporabniki spleta in prav za njih smo na Nacionalnem inštitutu za javno zdravje razvili spletno mesto ZDAJ.net (<https://zdaj.net/>). Tu so zbrane številne informacije o zdravem načinu življenja, zdravju in zdravstvenem varstvu v nosečnosti, otroštvu in mladostništvu. Zdravstveni strokovnjaki, ki se pri svojem delu srečujejo s ciljno populacijo, imajo pomembno vlogo pri tem, da uporabnike usmerijo na to spletno mesto, kjer so na voljo strokovno podprte in preverjene vsebine.

**Ključne besede:** promocija zdravja, svetovni splet, spletno mesto, nosečnost, otroci in mladostniki

### Uvod

Z razvojem digitalne tehnologije v zadnjem desetletju postaja svetovni splet (v nadaljevanju splet) vedno bolj priljubljeno orodje za iskanje informacij, tudi s področja zdravja (1). Univerzum informacij in znanja je namreč postal dostopen kjerkoli in vsem, ki imajo napravo z internetno povezavo, torej računalnik, pametni telefon ali tablico. Splet kot interaktivni medij omogoča tudi dvosmerno komunikacijo, ki pa ni odvisna od prostora in časa. Relativna enostavnost uporabe, takojšnja dostopnost in anonimnost igrajo pomembno vlogo tudi pri pridobivanju informacij s področja zdravja (2), še posebej v času, ko je dostop do zdravnika otežen.

Splet se v zvezi z zdravjem uporablja večinoma v tri namene, in sicer za: iskanje in posredovanje informacij oziroma vsebin povezanih z zdravjem, izmenjavo informacij med uporabniki v spletnih klepetalnicah in na forumih ter za komuniciranje z zdravstvenim osebjem po elektronski pošti in podobno (3). V Sloveniji uporabljamo tudi storitve e-zdravja, ki med drugim omogočajo prikaz čakalnih dob za zdravstvene storitve in spletno naročanje na napoteno zdravstveno storitev. Na področju javnega zdravja pa lahko splet služi tudi kot orodje za promocijo in krepitev zdravja ter ozaveščanje o preventivnih aktivnostih.

Dostop do interneta je imelo leta 2019 že 89 % slovenskih gospodinjstev, v katerih je živela vsaj ena oseba stara od 16 do 74 let (4). Podatki Eurostat-a (5) kažejo, da je v letu 2019 v zadnjih treh mesecih pred

izvedbo raziskave 53 % prebivalcev Evropske unije v starostni skupini od 16 do 74 let iskalo z zdravjem povezane informacije (na teme kot so: poškodbe, bolezni, prehrana) na spletu. Najvišji delež je bil zabeležen na Finskem, kjer je na spletu iskalo z zdravjem povezane informacije 76 % uporabnikov spleta, v Sloveniji je bil delež nekoliko nižji od povprečja (48 %). V Evropskem prostoru pogosteje iščejo zdravstvene informacije na spletu osebe v starostni skupini od 30 do 44 let (6), višje izobraženi, prebivalci, ki živijo v mestih, so delovno aktivni ali se še izobražujejo (1). Čeravno je splet zelo priljubljen, nekateri še vedno označujejo kot bolj kredibilna vira informacij zdravstvene strokovnjake in tiskana gradiva (knjige, brošure) (7, 8). Večina oseb, ki so bile že v obravnavi pri zdravniku zaradi določenega zdravstvenega stanja, uporablja splet kot dodaten vir informacij (8). Na spletu tako iščejo informacije v primerih, ko je bila zdravnikova razlaga prekratka, nejasna ali si želijo o tem izvedeti še več.

Potreba po pridobitvi informacij, vezanih na zdravje in zdravstveno stanje, je pri nekaterih osebah močnejše izražena kot pri drugih. Nekateri raziskovalci poročajo tudi o razlikah med spoloma. Ženske naj bi namreč pogosteje iskale tovrstne informacije v primerjavi z moškimi in naj bi iskale možne razlage že ob pojavu blažjih težav (9). Uporabe spleta kot vira informacij s področja zdravja pa se poslužujejo tudi (bodoči) starši (10–12). Študije kažejo, da pridobljene informacije pogosto kombinirajo tudi z drugimi viri, kot je npr. mnenje zdravnika ali drugega zdravstvenega strokovnjaka (13).

Večini posameznikov, ki so ali bodo postali starši, uporaba digitalne tehnologije v današnjem času ni tuja. Mame mlajših otrok sodijo med aktivne uporabnice spleta ter pogosto iščejo tako splošne kot specifične informacije s področja zdravja in razvoja otrok (10, 12). Ravno dostopnost spleta je tista, ki mamam omogoča, da lahko pridejo do informacije praktično kadarkoli ter si izmenjujejo mnenja in izkušnje z drugimi starši preko družbenih medijev (14). Pogosteje naj bi informacije po spletu iskali starši, ki imajo ali pričakujejo prvega otroka (12), čeprav si izsledki različnih študij niso enotni (15). V splošnem starši ocenjujejo splet kot dober vir informacij, vezanih na zdravje, vendar se hkrati zavedajo, da je potrebno biti pozoren tudi na točnost informacij in verodostojnost spletnega mesta (13). Težava nastane predvsem zato, ker se iskanje izvaja preko ključnih besed vtipkanih v brskalnik, kot sta npr. Google in Yahoo, kjer se med zadetki na prvih straneh pogostoma ne pojavijo spletna mesta, ki imajo strokovne in preverjene informacije (16). Starši si želijo, da bi jih zdravstveno osebje seznanilo z naslovi spletnih mest, ki so verodostojna oziroma strokovno podprta. Težava pri uporabi spletnih vsebin je v tem, da niso vedno strokovne, pač pa tržno usmerjene. Zato lahko odražajo ideje in vrednote, ki so zavajajoče in v nasprotju s strokovnimi ugotovitvami (17).

Nekateri raziskovalci ugotavljajo še, da so osebe, ki iščejo zdravstvene informacije po spletu, tudi bolj zavzete za reševanje zdravstvenih težav in komuniciranje z zdravnikom v primerjavi s tistimi, ki tega ne delajo (18). Zato take osebe pogosto preverjajo informacije, ki so jih prebrale na spletu, pri zdravniku v ambulanti ali med obravnavo pri drugih zdravstvenih strokovnjakih. Pomembno je, da zdravstveno osebje tega ne spregleda in se ustrezno odzove ter uporabnike v prihodnje usmeri na spletna mesta, kjer so zbrane strokovne in preverjene informacije (5, 13).

### Spletno mesto ZDAJ.net

Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) je v letih od 2013 do 2016 sodeloval v projektu Skupaj za zdravje, ki ga je sofinanciral Norveški finančni mehanizem. Namenjen je bil preprečevanju in zmanjševanju bremena bolezni povezanih z nezdravim življenjskim slogom in zmanjševanju neenakosti v zdravju. Eden od delovnih sklopov je bil namenjen prenovi in nadgradnji preventivnih zdravstvenih programov za otroke in mladostnike, vključno s posodobitvijo vsebin in načina izvajanja Priprave na porod in starševstvo (Šole za bodoče starše). V okviru projekta je nastal slogan Zdravje danes za jutri – ZDAJ, ki nosi sporočilo o tem,

kako pomemben je vložek v zdravje od najzgodnejšega obdobja, saj to vpliva tudi na zdravje v kasnejših življenjskih obdobjih. Program ZDAJ je tako postal krovni naziv programa preventivnega zdravstvenega varstva otrok in mladostnikov. V okviru projekta je bilo postavljeno tudi spletno mesto programa ZDAJ.net (<https://zdaj.net/>), kjer smo objavili številna gradiva za izvajalce zdravstvenega varstva (patronažne medicinske sestre, izvajalke Priprave na porod in starševstvo, pediatrične time in drugo), ki so jih pripravili različni slovenski strokovnjaki.

Prenovo in nadgradnjo spletnega mesta smo izvedli v letu 2019 v sklopu projekta MoST (Model skupnostnega pristopa krepitve zdravja in zmanjševanja neenakosti v zdravju v lokalnih skupnostih) z namenom, da postane spletno mesto bolj pregledno in prilagojeno splošni javnosti. Hkrati pa smo posodobili in nadgradili tudi nabor vsebin. Spletno mesto je danes namenjeno objavljanju informacij in vsebin o zdravem načinu življenja za nosečnice, otroke in mladostnike ter vsebin s področja preventivnih aktivnosti in programov, ki potekajo na primarnem nivoju zdravstvenega varstva. V osnovi so ciljne populacije uporabnikov: nosečnice oziroma bodoči starši ter starši otrok in mladostnikov, nekaj vsebin je namenjenih tudi samim mladostnicam in mladostnikom. V posebnem razdelku pa so zbrana še gradiva namenjena različnim profilom zdravstvenih strokovnjakov.

Za lažji pregled in dostop so vsebine uvodne strani razdeljene na naslednja področja: nosečnost, porod in poporodno obdobje, novorojenček in dojenček, otrok in mladostnik ter ostalo. Aktualne ali zanimive teme v določenem obdobju so objavljene pod rubriko Izpostavljeno, vsak mesec pa pripravimo tudi drugo temo meseca. Bodoči starši in starši lahko najdejo številne informacije o zdravem življenjskem slogu, pripravi na prihod novorojenčka, porodu, dojenju, duševnemu zdravju v nosečnosti in po porodu, skrbi za otrokovo zdravje, varnost in razvoj. Starše in mladostnike ozaveščamo tudi o cepljenju, med drugim tudi o cepljenju proti HPV-ju. Glede na izredne razmere v letu 2020 zaradi pojava pandemije koronavirusa, smo posebno pozornost namenili tudi tej temi. Želimo si, da bi uporabnice in uporabniki na spletnem mestu našli informacije, ki so strokovne, preverjene in aktualne. Za bolj vedoželjne so objavljene tudi nekatere daljše različice gradiv. Prav tako želimo uporabnikom omogočiti vpogled v aktivnosti primarnega zdravstvenega varstva ter jih seznaniti o tem, kakšne storitve so na voljo znotraj mreže javnega zdravstva. Ker si želimo, da bi spletno mesto ZDAJ.net postalo prepoznano med ciljno populacijo, smo za ginekološke ambulante pripravili promocijske

vizitke, ki naj bi jih nosečnice prejele ob prvem pregledu pri ginekologu. K ogledu spletne strani pa jih vabimo tudi z vodnikom za bodoče starše »Pričakujemo dojenčka«, ki je izšel v letu 2020 in na kratko povzema vsebine spletnega mesta. V kratkem pa bodo na voljo tudi promocijski plakati za čakalnice zdravstvenih ustanov.

## Zaključek

Dostop do spleta in številnih informacij postavlja uporabnike v aktivnejšo vlogo pri pridobivanju znanja na področju zdravja, hkrati jih postavlja pred izziv, kako izbrati kakovostne, strokovno preverjene informacije v množici spletnih mest, ki so na voljo. Zato imajo zdravstveni strokovnjaki pomembno vlogo tudi pri tem, da ozaveščajo uporabnike in jim svetujejo uporabo preverjenih in strokovno podprtih spletnih vsebin. S spletnim mestom ZDAJ.net uporabnikom zagotavljamo preverjene informacije, ki so jih pripravili slovenski strokovnjaki in na ta način želimo prispevati k krepitvi in varovanju zdravja nosečnic, dojenčkov, otrok in mladostnikov.

## Literatura

- Bujnowska-Fedak MM, Waligóra J, Mastalerz-Migas A. The internet as a source of health information and services. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1211:1–16.
- Fox S, Duggan M. Health online 2013. [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://www.pewresearch.org/internet/2013/01/15/health-online-2013/>.
- McMullan M. Patients using the internet to obtain health information: how this affects the patient-health professional relationship. *Patient Educ Couns.* 2006;63(1–2):24–28.
- Statistični urad Republike Slovenije. Uporaba IKT v gospodinjstvih; 2019 [cited 2020 Aug 21]. Available from: <https://www.stat.si/StatWeb/Field/Index/2989>.
- Eurostat. 53% of EU citizens sought health information online; 2020 [cited 2020 Aug 27]. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/DDN-20200327-1>.
- Higgins O, Sixsmith J, Barry MM, Domegan C. A literature review on health information-seeking behaviour on the web: a health consumer and health professional perspective. Stockholm: ECDC; 2011 [cited 2020 Aug 27]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/Literature%20review%20on%20health%20information-seeking%20behaviour%20on%20the%20web.pdf>.
- Dolan G, Iredale R, Williams R, Ameen J. Consumer use of the internet for health information: a survey of primary care patients. *Int J Consum Stud.* 2004;28:147–153.
- Rains SA. Perceptions of traditional information sources and use of the world wide web to seek health information: findings from the health information national trends survey. *J Health Commun.* 2007;12(7):667–80.
- Rowley J, Johnson F, Sbaifi L. Gender as an influencer of online health information-seeking and evaluation behavior. *J Assn Inf Sci Tec.* 2015;68:36–47.
- Plantin L, Daneback K. Parenthood, information and support on the internet. A literature review of research on parents and professionals online. *BMC Fam Pract.* 2009;10(1):34.
- Wainstein BK, Sterling-Levis K, Baker SA, Taitz J, Brydon M. Use of the internet by parents of paediatric patients. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(9):528–32.
- Bernhardt JM, Felter EM. Online pediatric information seeking among mothers of young children: results from a qualitative study using focus groups. *J Med Internet Res.* 2004;6(1):e7.
- Jaks R, Baumann I, Juvalta S, Dratva J. Parental digital health information seeking behavior in Switzerland: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2019;19(1):225–235.
- O'Connor H, Madge C. My mum's thirty years out of date. *Community Work Fam.* 2004;7(3):351–69.
- Skranes LP, Løhaugen GC, Botngård A, Skranes J. Internet use among mothers of young children in Norway—a survey of internet habits and perceived parental competence when caring for a sick child. *J Public Health.* 2014;22(5):423–31.
- Khoo K, Bolt P, Babl FE, Jury S, Goldman RD. Health information seeking by parents in the internet age. *J Paediatr Child Health.* 2008;44:419–423.
- Pitts V. Illness and internet empowerment: writing and reading breast cancer in cyberspace. *Health (London).* 2004;8(1):33–59.
- Lovich D, Silverstein MB, Lesser R. Vital signs update: the E-health patient paradox. Boston, MA: Boston Consulting Group; 2001 [cited 2020 Aug 25]. Available from: <https://mkt-bcg-com-public-images.s3.amazonaws.com/public-pdfs/legacy-documents/file13665.pdf>.

## Povezava med rakom materničnega vratu in kajenjem

Tina Kos, Urška Ivanuš

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

### Povzetek

Rakavih boleznih je v današnji družbi vedno več. Tudi rak materničnega vratu (RMV) ostaja eden pogostejših rakov po incidenci in umrljivosti na svetu, kljub temu, da ga je mogoče uspešno preprečevati. Pomemben del v boju proti raku predstavlja preventiva, med katero spada tudi ozaveščanje o škodljivih učinkih tobaka na zdravje. Številne raziskave potrjujejo, da je kajenje pomemben dejavnik tveganja tako za okužbo s človeškim papilomavirusom (HPV) kot za razvoj cervikalne intraepitelne neoplazije (CIN), oboje pa lahko vodi v raka materničnega vratu. S tega vidika je pomembno ozaveščanje žensk o škodljivih učinkih tobaka in spodbujanje k udeležbi v preventivnem programu ter spodbujanje k cepljenju deklic proti HPV.

**Ključne besede:** RMV, HPV, tobak, kajenje, preventiva

### Uvod

Rak je v sodobni družbi eden pomembnejših socialnih, ekonomskih in javnozdravstvenih problemov. V Evropi je rak drugi najpomembnejši vzrok smrti. V Sloveniji pa se je groba incidenčna stopnja raka od leta 1950 povečala za 520 % pri ženskah ter za 780 % pri moških (1).

Eden izmed rakov, za katerim je v letu 2018 na svetovni ravni zbolelo 570.000 žensk, umrlo pa 311.000 žensk, je rak materničnega vratu (RMV). RMV je na četrtem mestu po incidenci in umrljivosti za rakom v svetu (2). Večina smrti je posledica RMV v manj razvitem svetu, bi jih pa bilo možno s preventivnimi ukrepi, zgodnjim diagnosticiranjem boleznih, učinkovitim izvajanjem presejalnih testov in zdravljenjem zmanjšati (4). Eden izmed učinkovitih ukrepov je tudi cepljenje proti človeškim papilomavirusom (HPV), saj je za nastanek RMV nujna okužba s temi virusi, pri tem pa se RMV razvija postopoma in v povprečju traja vsaj 10 let, da pride do njegovega nastanka (5). V Sloveniji spada RMV med redke rake z 1,5 % vseh na novo odkritih rakov v Sloveniji (3).

Pomemben del preventivnega ravnanja je nekajenje, saj je kajenje eden najbolj preprečljivih dejavnikov tveganja številnih rakov, tudi RMV (6). Tudi 12 nasvetov Evropskega kodeksa proti raku posveča pozornost izpostavljenosti tobaku, in sicer s priporočiloma naj ne kadimo ter naj ne izpostavljammo sebe in drugih tobačnemu dimu iz okolja (7).

### Metode

Iskanje literature je potekalo v bazi podatkov PubMed ter preko seznamov literature iz pomembnih člankov. Ključne besede za iskanje literature so bile: »cervical cancer«, »smoking«, »CIN« ter »HPV« z vključitvijo Boolovih operatorjev. Omejitveni kriteriji za vključitev študije so bili: članek v angleškem jeziku, dostopnost celotnega besedila ter ustreznost glede na izbrano tematiko.

### Povezava med tobakom in RMV

Naguib je s sodelavci v študiji že leta 1966 ugotovil, da imajo kadilke nekoliko večje tveganje RMV kot nekadilke (8). Leta 1990 so ugotovili (9), da je tveganje RMV večje pri nekdanjih kadilkah kot pri nekadilkah, toda manjše pri nekdanjih kadilkah kot pri trenutnih kadilkah. Znano je, da k razvoju RMV pomembno prispevata okužba s HPV (10) in cervikalna intraepitelna neoplazija (CIN) (11), kajenje pa vpliva tako na potek okužbe s HPV kot tudi na nastanek CIN. Pri kadilkah je tako že sama možnost za okužbo s HPV večja kot pri nekadilkah (12), študije pa jasno dokazujejo, da je kajenje velik dejavnik tveganja CIN (13-17). Pri tem velja, da so kadilke praviloma prebivalke mest, imajo višjo izobrazbo, mlajše pričnejo spolno življenje, imajo več spolnih partnerjev, uporabljajo oralna kontracepcijska sredstva ter niso nikoli rodile, kar lahko poveča možnost okužbe s HPV (12). Glede na tip HPV je dokazano, da so okužbe z onkogenimi tipi pogostejše pri kadilkah kot pri nekadilkah ter da je višja stopnja CIN povezana s tipi HPV, ki so nevarnejši (14).

Prav tako velja omeniti, da so bile ženske, vključene v eno izmed študij, in so imele patološke brise, večinoma kasilke (18).

Tudi kvantitativni rezultati študij kažejo na povezavo med RMV in kajenjem. Ena izmed študij ugotavlja, da je pri ženskah, ki so kadarkoli v življenju kadile, relativno tveganje RMV 2,03, (1,49—2.57 (19)), kasilke naj bi bile vsaj za 50 % bolj ogrožene z RMV kot nekasilke. V nekaterih raziskavah se je izkazalo, da je tveganje od 2 do 5-krat večje (20). Druga študija (12) je pokazala, da je bilo pri kasilkah razmerje obov za okužbo s HPV 1,45 (1,10—1.91), razmerje obov za nastanek CIN 2+ pa 1.89 (1.03—3.44), oziroma, da imajo kasilke 45 % večje tveganje za okužbo s HPV ter skoraj 90 % večje tveganje za nastanek CIN 2+.

Dokazano je, da tobak na splošno negativno vpliva na imunski sistem in, da povzroča dlje časa trajajoče okužbe s HPV (21). Raziskave niso popolnoma enotne glede mehanizma vpliva tobaka na nastanek RMV, vendar vemo, da izpostavljenost tobaku negativno vpliva na odziv imunskega sistema na okužbe (22). Znano je, da okužbe s HPV pri kasilkah trajajo dlje kot pri nekasilkah ter da je za kasilke manj verjetno, da prehodne patološke okužbe izzvenijo (23).

Pomembno vlogo igra tudi starost ob pričetku kajenja ter število pokajenih cigaret dnevno. Ugotovljeno je, da imajo ženske, ki začnejo kaditi mlajše večje tveganje za nastanek RMV (13, 24), prav tako se tveganje večja sorazmerno s številom pokajenih cigaret dnevno (15—18, 24—25). Ugotovljeno je tudi, da je večje število pokajenih cigaret dnevno povezano z višjo stopnjo CIN (14). Opaziti je tudi trend, da so kasilke v povprečju mlajše ob diagnozi RMV kot nekasilke (26).

Kljub dokazanemu škodljivemu učinku kajenja na pojav RMV pa lahko opustitev kajenja pred vsaj 10 leti pomeni vsaj za polovico nižje tveganje za pojav CIN 3 (17), oziroma se po 10 letih od opustitve kajenja tveganje RMV zmanjša za 50 %. Tveganje RMV je za tiste ženske, ki so s kajenjem prenehale pred enim do štiri leti večje, kot za tiste, ki so prenehale s kajenjem pred vsaj petimi leti in več (16), saj ima kajenje najverjetneje pomembnejšo vlogo v poznejših fazah karcinogeneze in zato ni tako velikega negativnega vpliva pri nekdanjih kasilkah (27). Pomembno se je zavedati tudi, da prenehanje kajenja ob diagnozi RMV večja učinkovitost zdravljenja, s tem se podaljšuje preživetje in izboljša kakovost življenja (26).

Zaradi dokazanih škodljivih učinkov tobačnih izdelkov na zdravje je velikega pomena omejiti izpostavljanju tobačnemu dimu ter opustitev kajenja (28). Poleg tega ima velik pomen za zmanjšanje incidence in umrljivosti za RMV tudi udeležba v presejalnem programu za RMV – ZORA. (29-30).

## Zaključek

Kljub temu, da je RMV mogoče preprečiti, še vedno predstavlja veliko javnozdravstveno breme v manj razvitih svetovnih področjih. Študije dokazujejo, da kajenje vpliva tudi na nastanek RMV. Zato je pomembno kasilke spodbujati, da opustijo kajenja oziroma svetovati, da sploh ne začnejo kaditi. Ne glede na majhno breme RMV v Sloveniji je kljub vsemu za njegovo eliminacijo potrebno ohraniti pregledanost žensk, precepljenost deklet proti HPV ter zagotoviti uspešno zdravljenje odkritih predrakavih sprememb materničnega vratu, k temu pa lahko pripomoremo z ozaveščanjem o tem, kako pomembna je udeležba v programu ZORA.

Prenehanje kajenja je lahko zelo težko, a vendar ni nemogoče. Na voljo je tudi brezplačna anonimna telefonska številka 080 27 77, vsak dan, tudi ob nedeljah in praznikih.

## Literatura

1. Rak v Sloveniji; 2016. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2019.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre AL, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394-424.
3. Onkološki inštitut. Raki rodil [cited 2020 Nov 5]. Available from: [https://www.onko-i.si/za\\_javnost\\_in\\_bolnike/vrste\\_raka/rak\\_rodil](https://www.onko-i.si/za_javnost_in_bolnike/vrste_raka/rak_rodil).
4. WHO. Cervical cancer; 2020. [cited 2020 Mar 3]. Available from: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en/>
5. Ivanuš U, Primic Žakelj M. Pomen izvida testa HPV v kolposkopski ambulanti. In: Smrkolj Š, ur. Zbornik prispevkov: Obnovitveni kolposkopski tečaj; 2013 Marc 29-30; Ljubljana, Slovenija. V Ljubljani: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD : Onkološki inštitut; 2013. p. 78-101.
6. IARC. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 83. Lyon, France: IARC, 2004.
7. Priporočila proti raku; 2020. [cited 2020 Nov 4]. Available from: [http://www.protiraku.si/Portals/0/Publikacije/PDF/Zgibanka\\_12\\_Nasvetov\\_Proti\\_Raku\\_2020.pdf](http://www.protiraku.si/Portals/0/Publikacije/PDF/Zgibanka_12_Nasvetov_Proti_Raku_2020.pdf)
8. Naguib SM, Lundin FE, Davis, HJ. Relation of various epidemiologic factors to cervical cancer as determined by a screening program. *Obstet Gynecol*. 1966;28(4):451-9.



9. Winkelstein W. Smoking and cervical cancer—current status: a review. *Am J Epidemiol.* 1990;131(6):945-957.
10. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-9.
11. Townsley C. Cervical cancer. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference. Reference Module in Biomedical Sciences.* 2007;pp. 1-4.
12. Feng RM, Hu SY, Zhao FH, Zhang R, Zhang X, Wallach AI, et al. Role of active and passive smoking in high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(5):e47.
13. Fang JH, Yu XM, Zhang SH, Yang Y. Effect of smoking on high-grade cervical cancer in women on the basis of human papillomavirus infection studies. *J Can Res Ther.* 2018;14, Suppl S1:184-9
14. Roteli-Martins CM, Panetta K, Alves VA, Siqueira SA, Syrjänen KJ, Derchain SF. Cigarette smoking and high-risk HPV DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in young Brazilian women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998;77(6):678-682.
15. Gram IT, Austin H, Stalsberg H. Cigarette Smoking and the Incidence of Cervical Intraepithelial Neoplasia, Grade III, and Cancer of the Cervix Uteri. *Am J Epidemiol.* 1992;135(4):341-346.
16. Xu H, Egger S, Velentzis LS, O'Connell DL, Banks E, Darlington-Brown J. et al. Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30–44 years: A case-control study in New South Wales, Australia. *Cancer Epidemiol.* 2018;55(2018): 162-169.
17. Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, Travier N, Waterboer T, Margall N, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2013;135:453–466.
18. Odongua N, Moon Chae Y, Ran Kim M, Eun Yun J, Ha Jee S. Associations between Smoking, Screening, and Death Caused by Cervical Cancer in Korean Women. *Yonsei Med J.* 2007;48(2):192-200.
19. Sugawara Y, Tsuji I, Mizoue T, Inoue M, Sawada N, Matsuo K, et al. Cigarette smoking and cervical cancer risk: an evaluation based on a systematic review and meta-analysis among Japanese women. *Jpn J CLin Oncol.* 2019;49(1):77-86.
20. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in Human Papillomavirus Carcinogenesis—Role of Parity, Oral Contraceptives, and Tobacco Smoking. *JNCI Monographs.* 2003;31:20-8.
21. Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJF, Dai M, Thomas JO, Hieu NT, et al. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol.* 2008;37: 536–546.
22. Poppe WA, Ide PS, Drijkoningen MP, Lauweryns JM, Van Assche FA. Tobacco smoking impairs the local immunosurveillance in the uterine cervix. An immunohistochemical study. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;39:34–8
23. Giulian AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harri R, Baldwi S, Papenfuss MR, et al. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control.* 2002;13:839–46
24. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 118(6): 1481 – 1495.
25. Licciardone JC, Wilkins JR, Brownson RC, Chang JC. Cigarette Smoking and Alcohol Consumption in the Aetiology of Uterine Cervical Cancer. *Int J Epidemiol.* 1989;18(3):533-7.
26. Coker AL, DeSimone CP, Eggleston KS, Hopenhayn C, Nee J, Tucker T. Smoking and survival among Kentucky women diagnosed with invasive cervical cancer: 1995–2005. *Gynecol Oncol.* 2009;112(2):365-369.
27. Day NE, Brown CC. Multistage models and primary prevention of cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1980;64: 977-89
28. Haverkos HW, Soon G, Steckley SL, Pickworth W. Cigarette smoking and cervical cancer: Part I: a meta-analysis. *Biomed Pharmacoth.* 2003;57(2):67-77.
29. Baldwin P, Laskey R, Coleman N. Translational approaches to improving cervical screening. *Nat Rev Cancer* 2003;3:217–226.
30. Schoell WM, Janicek MF, Mirhashemi R. Epidemiology and biology of cervical cancer. *Semin Surg Oncol* 1999;16:203–211.

## Rabdomiosarkom materničnega vratu

Lena Žigon<sup>1</sup>, Tina Kunič<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zdravstveni dom Bežigrad, Kržičeva 10, Ljubljana

<sup>2</sup> Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

### Povzetek

Rabdomiosarkom (v nadaljevanju RMS) je zelo redka oblika sarkoma, posebno malo pa je podatkov in člankov o RMS na materničnem vratu pri ženskah v zreli dobi.

V prispevku je prikazan nedavni primer 41-letne bolnice z lokalno napredovalim RMS materničnega vratu, ki je obiskala ginekološko ambulanto zaradi dva meseca trajajoče krvavitve iz nožnice. Biopsija tumorja je pokazala, da gre za primarni alveolarni rabdomiosarkom materničnega vratu. Zaradi lokalne invazije in zasevkov v iliakalne bezgavke je primarno zdravljenje sistemsko. Nadaljevanje zdravljenja je odvisno od uspešnosti kemoterapije, kar bo ocenjeno po opravljenih štirih ciklikih.

**Ključne besede:** rabdomiosarkom, maternični vrat, primarna preventiva, kemoterapija

### Uvod

Rabdomiosarkom je maligno obolenje, ki vznikne iz mezenhimskih celic, ki imajo potencial diferenciacije v skeletne mišice. Najpogostejši je v otroški dobi in pri mlajših odraslih. Ponavadi se pojavlja na glavi in vratu, v urogenitalni regiji, redkeje retroperitonealno in na okončinah. V odrasli dobi ga najdemo redko. Predstavlja manj kot 5 % sarkomov mehkih tkiv in manj kot 1 % vseh malignih neoplazem. Histološko ga delimo v tri tipe: embrionalni (ERMS), ki je najpogostejši pri otrocih, ter alveolarni (ARMS) in pleomorfni tip, ki sta pogostejša v odrasli dobi (1, 4). Pri otrocih večinoma nastanejo sporadično, genetsko predispozicijo in povezavo z nekaterimi sindromi so opisali le pri petini otrok (4). Pri odraslih je najpogosteje vzrok za vznik rabdomiosarkoma translokacija z 2., redkeje 1. kromosoma na 13. kromosom (5, 6), značilna za ARMS, in delecija 11. kromosoma pri ERMS (6). Redko so tudi pri odraslih možne povezave z določenimi dednimi sindromi (6). Ker ne poznamo nevarnostnih dejavnikov iz okolja in življenjskega sloga, znanostnik ni mogoče svetovati ukrepov za preprečevanje te bolezni (6).

Rabdomiosarkom je zelo redka bolezen; leta 2017 so bili v Sloveniji registrirani štirje, 2018 pa en sam primer (starost in spol bolnikov nista definirana) (7,8). Po navedbah iz literature je od 20 % rabdomiosarkomov urogenitalne regije samo 0,5 % primerov na materničnem vratu, najpogosteje pri dekletih pred dvajsetim letom (1, 3). Vodilni simptom je nenormalni izcedek iz nožnice. Ob ginekološkem pregledu je vidna

neboleča rašča na materničnem vratu, ki sega v nožnico. Bolečine in tipna masa v medenici so znak napredovale bolezni (1, 2, 3). Zdravljenje je kombinacija kirurškega zdravljenja, intenzivne kemoterapije in obsevanja, odvisno od stadija bolezni in velikosti tumorja.

V ambulantah primarnega nivoja imamo pri presejanju in obravnavi žensk s težavami najpogosteje opravka s predrakavimi spremembami na materničnem vratu. Redko najdemo rakave spremembe in po navadi gre za ploščatocelični ali žleznocelični karcinom. Včasih pa naletimo na spremembo, ki nam predstavlja diagnostični izziv, kot je naš opisan primer.

### Obravnavanje bolnice pri izbrani ginekologinji

41-letna bolnica je v začetku avgusta 2020 prišla na ginekološki pregled zaradi krvavega izcedka iz nožnice, ki ga je opažala zadnja dva meseca. Ob tem ni imela bolečin. Do začetka poletja ni imela nobenih ginekoloških težav, zanikala je kontaktne in izvenciklične krvavitve.

Iz ginekološke anamneze je bilo razvidno, da je imela menarho pri dvanajstih letih. Menstrualni cikel je imela reden (26–27/7 dni), zadnjo menstruacijo pa 21. 7. 2020. Rodila je dvakrat s carskim rezom in enkrat spontano splavila. Po splavu je imela leta 2010 HSC resekcijo pregrade v maternici. Zadnji izvid BMV februarja 2016 je bil A – negativen.

V družinski anamnezi je navedla, da je imel ded po mamini strani karcinom pljuč, oče ima kronično levkemijo, drugih rakavih bolezni v družini pa ni.

Ob ginekološkem pregledu je bilo vidno iztekanje vodenega krvavkastega izcedka iz nožnice, v globini pa iz materničnega vratu izhajajoča lobulirana polipozna, kontaktno krvaveča, mehka rašča, velika kot manjše jajce.

Ultrazvočna preiskava nožnice je pokazala, da iz zadnje stene materničnega vratu izhajadobro prekrvavljena tvorba, velika približno 2,5 x 3 cm, miometrija materničnega telesa je bil videti homogen, endometrija debeline 9 mm, v sekrecijski fazi, oba ovarija brez posebnosti, v Douglasovem prostoru ni bilo proste tekočine.

Bolnica je bila z napotnico "nujno" napotena v urgentno ginekološko ambulanto Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra (v nadaljevanju UKC) Ljubljana.

### **Obravnava na terciarnem nivoju**

V urgentni ginekološki ambulanti Ginekološke klinike UKC Ljubljana so bolnico pregledali naslednji dan. Izvida vaginalnega pregleda in UZ-preiskave sta bila podobna kot na primarnem nivoju. V lokalni anesteziji so naredili multiple biopsije za histološko preiskavo. Gospa je bila o izvidu obveščena po telefonu, kot je bilo dogovorjeno, v sledečem tednu se je zglasila na ginekološko-onkološkem konziliju.

Na ginekološko-onkološkem konziliju so bolnico in pridobljeno dokumentacijo ponovno pregledali. Patohistološki izvid je kazal na visoko maligni rabdomiosarkom, patolog pa ni mogel z gotovostjo potrditi, da ni bila ob biopsiji pridobljena zgolj mezenhimska komponenta karcinosarkoma. Sklep kozilija je bil, da je treba pri bolnici opraviti CT toraksa in abdomna. Naredili so aspiracijsko biopsijo cervikoistmičnega dela maternice, vendar zaradi pičlega vzorca patohistološka opredelitev ni bila možna.

Bolnica je bila še istega dne sprejeta na klinični oddelek za ginekologijo UKC Ljubljana za nadaljnjo diagnostiko. Opravila je CT toraksa, kjer ni bilo prepričljivih znakov intratorakalnega razsoja tumorja. Na izvidu CT-ja abdomna sta opisana povečana maternica in maternični vrat, ki ga skoraj v celoti prerašča hipervaskularni tumor, mestoma nekrotičen, velik 5,5 cm, brez jasnega preraščanja v okolico. Ob obeh zunanjih iliakalnih arterijah so bile patološko povečane bezgavke.

Dokumentacija z novo pridobljenimi izvidi je bila predstavljena na mezenhimskem konziliju na Onkološkem inštitutu Ljubljana (v nadaljevanju OI), katerega sklep je bil, da se izvede še MR male medenice in UZ vodeno punkcijo sumljivih iliakalnih bezgavk.

Med hospitalizacijo na KO za ginekologijo so ponovili biopsijo endometrija in tumorja materničnega vratu,

histološko je bil potrjen primarni alveolarni rabdomiosarkom. Histološko je bil v biopatu iliakalnih bezgavk prav tako potrjen rabdomiosarkom, ki je morfološko in imunohistokemično ustrezal tumorju iz predhodnih biopsij.

Na MR male medenice sta bili v materničnem vratu vidni dve ločeni tumorski formaciji, vsaka po 3,5 cm v premeru. Desni tumor je segal preko spodnje polovice zadnje ustne na zadnji forniks vagine, na enem mestu je bilo področje, sumljivo za začetno preraščanje prek stene vagine na peritonej. Drugi tumor pa se je prek spodnjega dela sprednje ustne širil na sprednjo steno vagine v dolžini 4 cm. Ta del je bil v srednjem delu v tesnem stiku z rektumom, preraščanja ni bilo moč izključiti. Levo v cerviksu je bila opisana še ena ostro omejena formacija, velikosti 8 mm, brez preraščanja. Vidna je bila 2,7 cm velika patološka bezgavka desno pod bifurkacijo ob zunanem iliakalnem žilju in 1,5 cm velika bezgavka levo na istem mestu.

Na podlagi ponovne obravnave dokumentacije na mezenhimskem konziliju OI je bilo odločeno, da bo bolnica napotena na OI na sistemsko zdravljenje. Gospa je bila sprejeta na H1-oddelek OI. Pred uvedbo sistemskega zdravljenja je opravila ponovni ginekološki pregled, ki bo služil za oceno uspešnosti zdravljenja. Uvedli so kemoterapijo I. reda po shemi IVA (ifosfamid, vinkristin, aktinomycin-D). Po štirih ciklikih bo sledil kontrolni evaluacijski ginekološki pregled, nato se bodo dogovorili o nadaljevanju zdravljenja. Če bo odgovor na kemoterapijo dober, bo sledilo kirurško zdravljenje in nato dokončanje zdravljenja s kemoterapijo.

### **Zaključek**

Rabdomiosarkom se na materničnem vratu pojavlja izjemno redko. Ker je prognoza odvisna od čim prejšnje diagnoze in začetka zdravljenja, je nadvse pomembno, da je obdobje od začetka težav do diagnoze čim krajše. V opisanem primeru so od pregleda pri izbrani ginekologinji na primarnem nivoju, celotne diagnostike in do začetka zdravljenja na OI minili trije tedni.

Pomembno je tudi, da ženske redno hodijo na preventivne preglede, da se jih nanje aktivno vabi. Slednje je v dani situaciji zelo težko, saj v prvi polovici leta nismo izvajali preventivnih pregledov, ambulate pa do konca leta večinoma ne bodo zmogle nadoknaditi zamujenega.

Odprto ostaja vprašanje, kako bi se stvari odvijale, če bi gospa namesto v avgustu prišla na pregled marca, ko še ni imela težav.

## Kaj smo se naučili

- Rbdomiosarkom je zelo redko maligno obolenje, posebno malo pa je primerov tega obolenja na materničnem vratu.
- Prognoza bolezni je odvisna od čim prejšnje diagnoze, zato je nadvse pomembno, da je obdobje do postavitve diagnoze čimkrajše.
- Primarna preventiva v ginekologiji je zelo pomembna.

## Literatura

1. Kriseman ML, et al. Rhabdomyosarcoma of the cervix in adult women and younger patients. *Gynecol Oncol.* 2012;126(3):351–356.
2. Ibrahim U, et al. Embryonal Rhabdomyosarcoma of the Cervix: A Rare Disease at an Uncommon Age. *Cureus.* 2017;9(11):e1864.
3. Ghaemmaghami F, et al. Lower genital tract rhabdomyosarcoma: case series and literature review. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;278(1):65–69.
4. Wexler LH. A global initiative for everyone affected by sarcomas [cited 2020 Oct 25th]. Available at: <http://sarcomahelp.org/rhabdomyosarcoma.html>.
5. Parham DM, Barr FG. Classification of rhabdomyosarcoma and its molecular basis. *Adv Anat Pathol.* 2013;20(6):387–397.
6. American Cancer Society. Rhabdomyosarcoma Causes, Risk Factors, and Prevention. [Cancer.org/1.800.227.2345](http://www.cancer.org/1.800.227.2345). [Last Revised: 2018 July 16th]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/rhabdomyosarcoma/causes-risks-prevention/what-causes.html>.
7. Register raka RS. Poročilo Bolnišničnega registra Onkološkega inštituta za leto 2017; 2018. Available at: <https://www.onko-i.si/rrs/br>
8. Register raka RS. Poročilo Bolnišničnega registra Onkološkega inštituta za leto 2018; 2019. Available at: <https://www.onko-i.si/rrs/br>

## Priloga 1

### Program 10. izobraževalnega dne programa ZORA

17. november 2020, Virtualni kongres

#### 08.30–11.15 1. SKLOP

Moderatorica: Urška Ivanuš

##### 08.30 Pozdravni nagovori

- **Tomaž Gantar**, minister za zdravje
- **Andreja Uštar**, generalna direktorica OIL
- **Marjan Sušelj**, generalni direktor ZZS
- **Dr. Aiga Rurane**, vodja urada SZO v Sloveniji
- **Prof. dr. Bojana Beović**, vodja strokovne skupine za COVID

##### Delovanje in rezultati programa ZORA v času pandemije COVID-19

08.50 Poročilo o rezultatih in upravljanju programa ZORA v letu 2019 in v pandemiji COVID-19  
*Urška Ivanuš, vodja DP ZORA*

09.20 Delovanje onkološke dejavnosti v času pandemije COVID-19  
*Irena Oblak*

09.35 Prilagoditve programa ZORA v času pandemije COVID-19 na sekundarni in terciarni ravni zdravstvenega varstva prilagojene tveganju žensk za patološke spremembe materničnega vratu  
*Leon Meglič*

09.55 Presejanje v času pandemije COVID-19 na primarni ravni zdravstvenega varstva  
*Urška Gašper Oblak*

10.15 Delovanje citopatoloških in histopatoloških laboratorijev v času pandemije COVID-19 s prikazom primera  
*Margareta Strojani Fležar*

10.30 Projekcija vpliva pandemije COVID-19 na pregledanost žensk v programu ZORA in breme predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu  
*Tine Jerman*

##### Lansiranje globalne strategije Svetovne zdravstvene organizacije za eliminacijo raka materničnega vratu

10.40 WHO launch of global strategy towards the elimination of cervical cancer during the COVID-19 pandemic: pros and cons  
*Vitaly Smelov, WHO Regional Office for Europe*

10.55 Razprava

#### 11.45–14.00 2. SKLOP

Moderatorica: Špela Smrkolj

##### Novosti v programu ZORA

11.45 Predstavitev prenovljenega informacijskega sistema programa ZORA – Zorica  
*Mojca Florjančič*

12.05 Predstavitev koncepta reorganizacije izvajanja kolposkopskih preiskav v Sloveniji  
*Špela Smrkolj*

**12.25 Analiza spremljanja žensk po posegu na materničnem vratu: upoštevanje strokovnih priporočil in izidi**

*Nina Jančar, Tina Rajterič Brečko*

**12.35 Razprava**

**13.00 Informacije in dezinformacije o COVID-19: vodena razprava**

*Alojz Ihan, Urška Ivanuš*

**14.30–17.00 3. SKLOP**

*Moderatorja: Mario Poljak, Urška Ivanuš*

**Globalni izzivi za eliminacijo raka materničnega vratu**

**14.30 HPV vaccination during and after COVID-19 pandemic**

*Eduardo L. Franco, Director of Division of cancer epidemiology, Chair of Department of oncology, McGill University, Montreal, Canada*

**14.50 Presejanje za raka materničnega vratu v času pandemije COVID-19 in po njej**

*Mario Poljak*

**15.10 Razprava**

**Cepljenje proti HPV**

**15.30 Cepljenje proti HPV v Sloveniji: rezultati v šolskem letu 2019/2020 in izzivi v pandemiji COVID-19**

*Nadja Šinkovec Zorko, Veronika Učakar, Marta Grgič Vitek*

**15.50 Ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje pri bolnicah po cepljenju proti HPV (prikaz primera)**

*Mateja Sladič, Pepita Taneska, Špela Smrkolj, Branko Cvjetičanin*

**16.00 Minutka za ZDAJ.net**

*Barbara Mihevc Ponikvar, Sara Kotar*

**16.05 Minutka za povezavo med okužbami s HPV in kajenjem**

*Tina Kos*

**16.10 Rabdomiosarkom materničnega vratu (prikaz primera)**

*Lena Žigon, Tina Kunič*

**16.20 Razprava in zaključek**

## **Priloga 2**

### **Seznam slovenskih avtorjev**

Branko Cvjetičanin  
Mojca Florjančič  
Urška Gašper Oblak  
Marta Grgič Vitek  
Alojz Ihan  
Urška Ivanuš  
Nina Jančar  
Tine Jerman  
Tina Kos  
Sara Kotar  
Tina Kunič  
Leon Meglič  
Sebastjan Merlo  
Barbara Mihevc Ponikvar  
Irena Oblak  
Maja Pakiž  
Blaž Podobnik  
Mario Poljak  
Tina Rajterič Brečko  
Mateja Sladič  
Špela Smrkolj  
Margareta Strojan Fležar  
Nadja Šinkovec Zorko  
Pepita Taneska  
Tomaž Tušek  
Veronika Učakar  
Lena Žigon





ONKOLOŠKI INŠTITUT  
INSTITUTE OF ONCOLOGY  
LJUBLJANA

# Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij



vsak delovni dan od 8. do 15. ure  
[www.onko-i.si/strokovna\\_knjiznica](http://www.onko-i.si/strokovna_knjiznica)



17. november 2020

10. IZOBRAŽEVALNI  
DAN PROGRAMA  
ZORA Z  
MEDNARODNO  
UDELEŽBO

RAZSVETLIMO SVET  
– LANSIRANJE  
GLOBALNE  
STRAEGIJE  
SVETOVNE  
ZDRAVSTVENE  
ORGANIZACIJE ZA  
ELIMINACIJO RAKA  
MATERNIČNEGA  
VRATU



Državni program ZORA  
Onkološki inštitut Ljubljana  
Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija  
01/58-79-575 | zora@onko-i.si  
<https://zora.onko-i.si/>

