

## 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 obravnavna 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 I. 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<br>1. 1.-4. 2. |          | Obdobje pred ukrepi<br>5. 2.-11. 3. |          | Ustavitev preventive<br>12. 3.-8. 4. |          | Ustavitev preventive<br>9. 4.-6. 5. |          | Vrnitev presejanja<br>7. 5.-3. 6. |          | Vrnitev presejanja<br>4. 6.-1. 7. |          | Vrnitev presejanja<br>2. 7.-29. 7. |          | Vrnitev presejanja<br>30. 7.-26. 8. |          | Vrnitev presejanja<br>27. 8.-23. 9. |          | Vrnitev presejanja<br>24. 9.-30. 9. |          | SKUPAJ do<br>ponovnega<br>začetka presejanja<br>(1. januar–6. maj) |          | SKUPAJ<br>(1. januar–30.<br>september) |          |
|----------------------------------|------------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|--------------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|-----------------------------------|----------|-----------------------------------|----------|------------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|--|----------|--|----------|
|                                  | Povprečje<br>2017–19               | 2020     | Povprečje<br>2017–19                | 2020     | Povprečje<br>2017–19                 | 2020     | Povprečje<br>2017–19                | 2020     | Povprečje<br>2017–19              | 2020     | Povprečje<br>2017–19              | 2020     | Povprečje<br>2017–19               | 2020     | Povprečje<br>2017–19                | 2020     | Povprečje<br>2017–19                | 2020     | Povprečje<br>2017–19                | 2020     | Povprečje<br>2017–19   | 2020     | Povprečje<br>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 žleznih 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 povešal 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 žleznih 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*

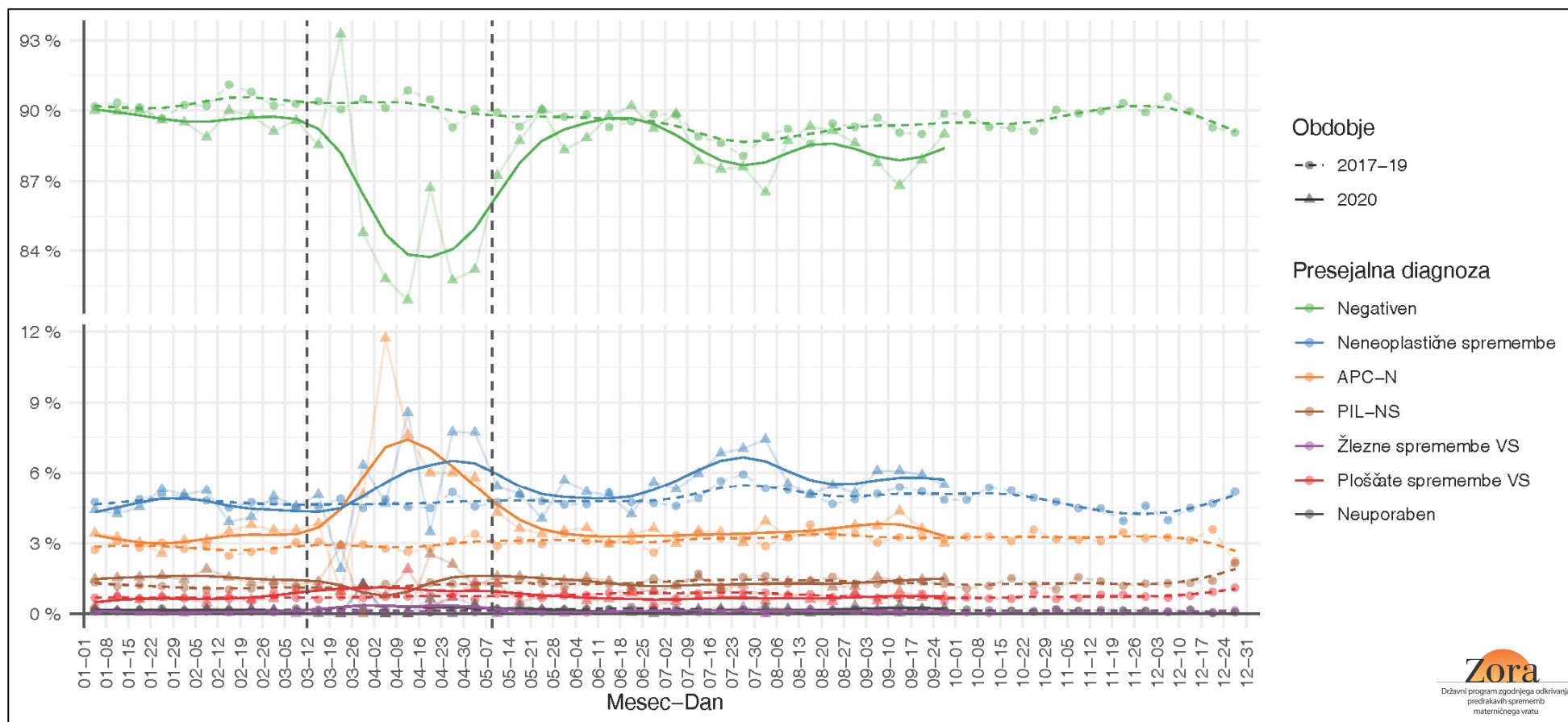
V letih 2017–2019 smo v histopatoloških oddelkih/laboratorijih pripravili za histopatološko preiskavo in pregledali v začetnem delu leta (od 1. 1. do 11. 3.), ki ustreza letošnjem obdobju pred prekinitvijo presejanja zaradi epidemije, 1562 biopsij MV, v l. 2020 pa nekaj več (88, 3,4 %), to je 1650. Po 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).

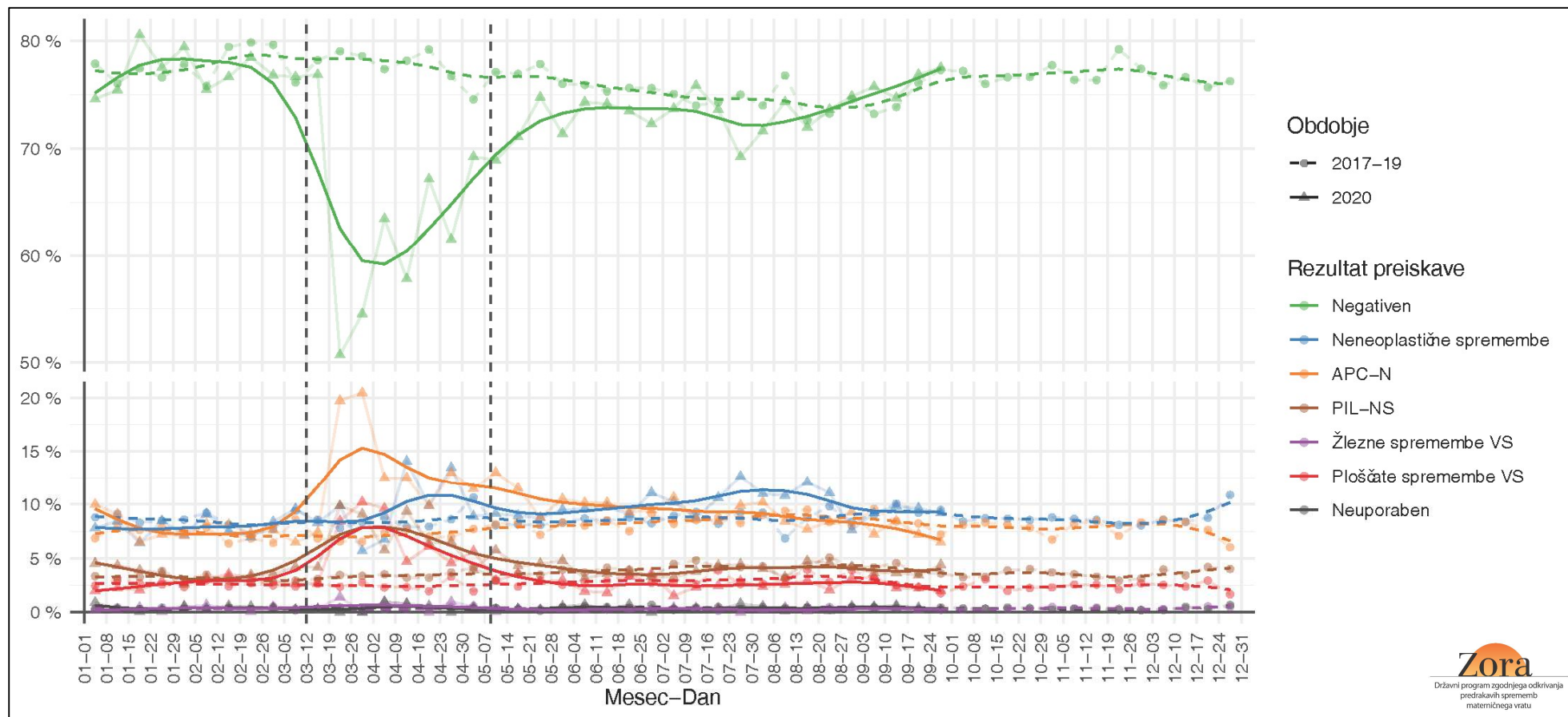
Skupno število pregledanih biopsij MV v obdobju 1. 1. 2020 do preklica ukrepov in ponovnega zagona presejanja pokaže, da je bilo do 6. 5. 2020 pregledanih 13,9 % manj biopsij MV, vendar smo z nadomeščanjem preko poletnih mesecev uspeli nadoknaditi znaten del obravnave, tako je v septembru ostal samo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

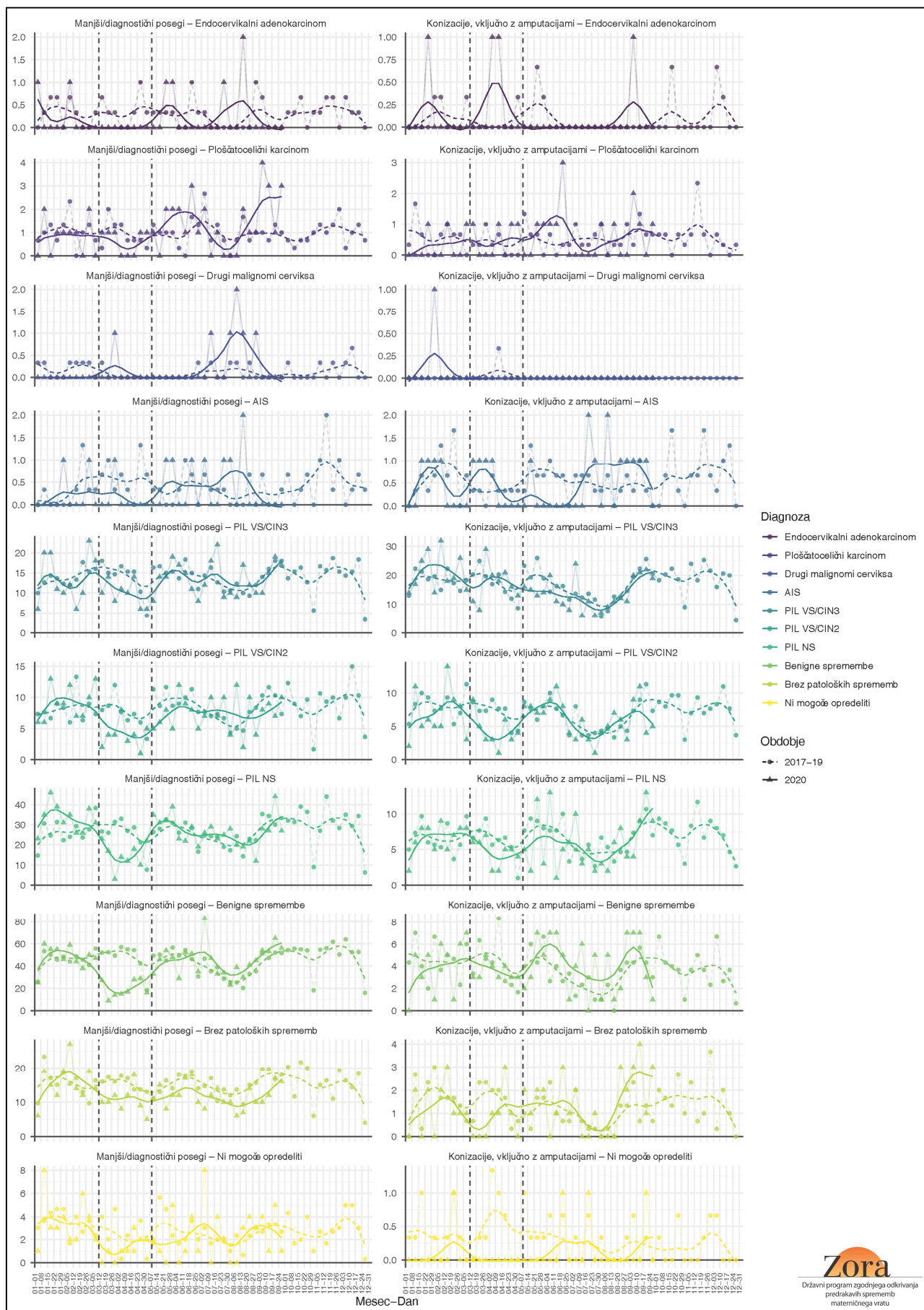
Na koncu opazovanega obdobja (od 1. 1. 2020) smo v septembru ugotovili skupno 41 (7,6 %) manj PIL-VS/CIN3 in 36 (11,4 %) manj PIL-VS/CIN2 v manjših diagnostičnih vzorcih, odkrili pa smo 4 primere (11,2 %) več ploščatoceličnega karcinoma kot prejšnja leta. Najmanjši izpad je bil v diagnostiki PIL-NS,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

drzavnem-programu-zora-v-casu-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.