

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

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

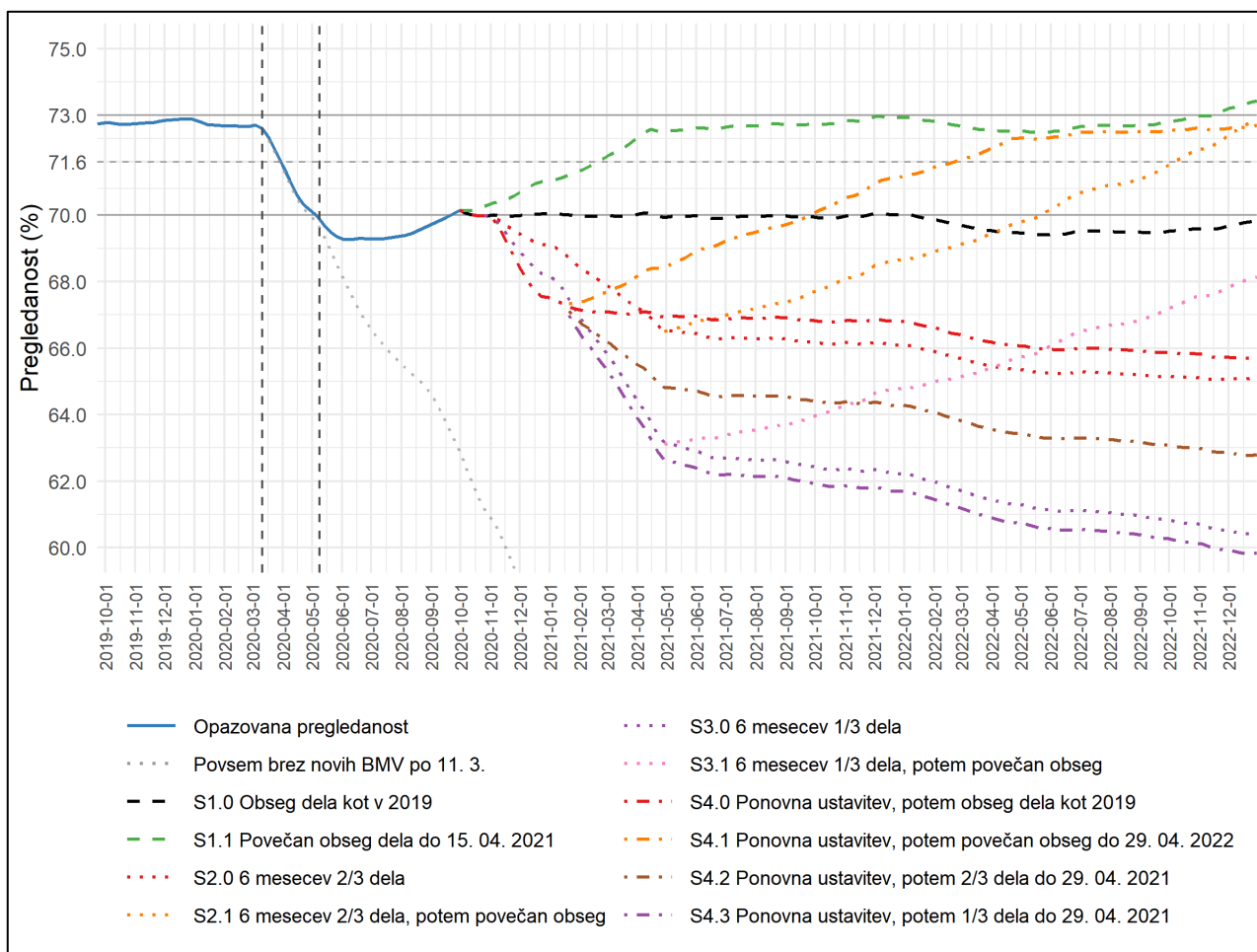
Pregledanost

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

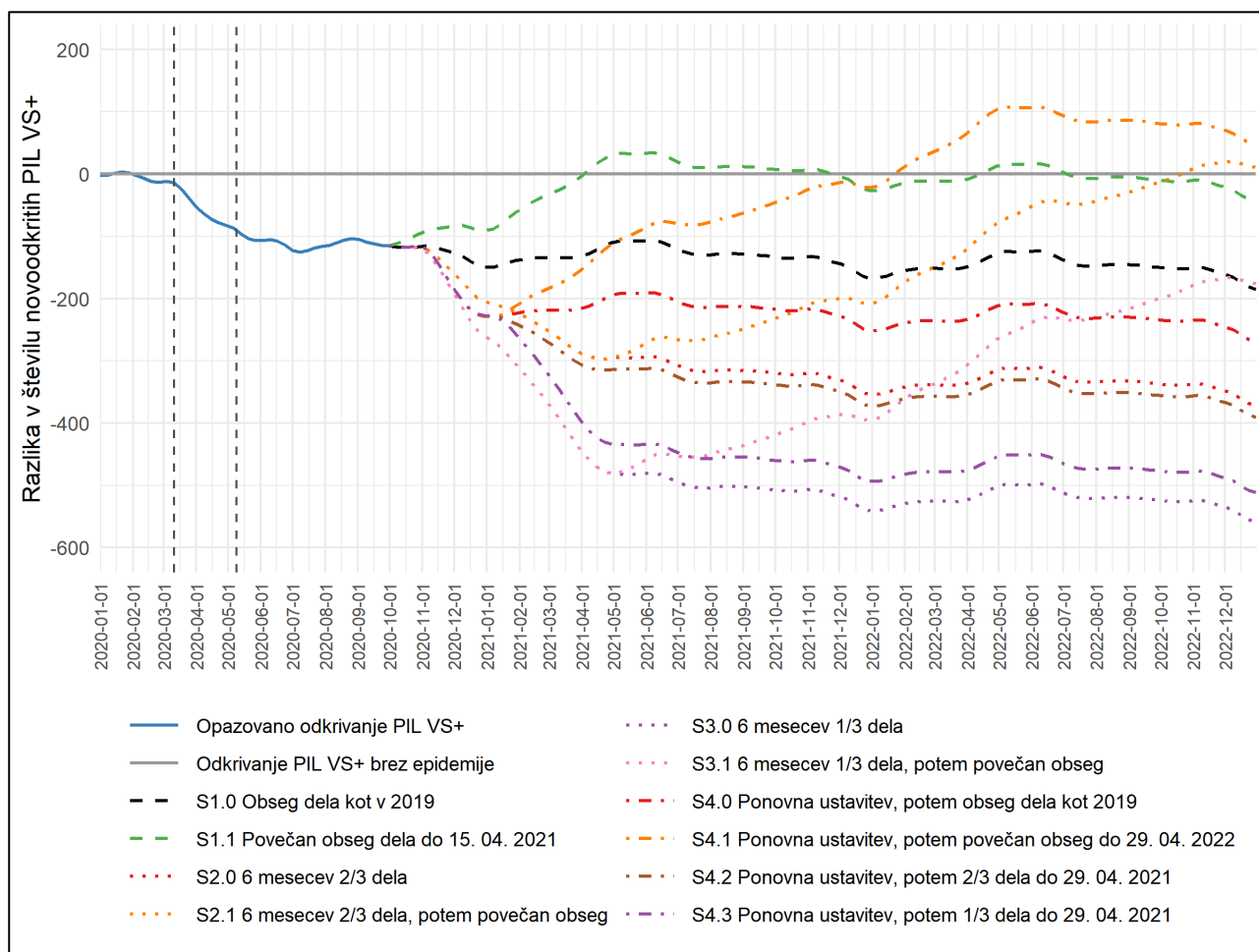
je v začetku julija, ko je bilo število odvzetih BMV prvič po začetku ukrepov večje od 3-letnega povprečja (6), počasi obrnil navzgor in v zadnjem tednu septembra, ki je tudi zadnji teden, za katerega lahko v registru zagotovimo popolne podatke, je pregledanost ponovno presegla 70 %.

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 pre-sejanja 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.