

## Kakovost brisov: spremembe ob uvedbi klasifikacije po Bethesda

Alenka Repše Fokter

Oddelek za patologijo in citologijo, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, Celje

### Povzetek

Rak materničnega vratu je eden redkih malignomov, ki ga je mogoče preprečiti s tem, da pravočasno odkrijemo in zdravimo predrakave spremembe. Pri tem ima pomembno vlogo citološki pregled brisa materničnega vratu, kjer poleg sprememb na celicah ocenjujemo tudi kakovost brisa. Sprememba terminologije je z uvedbo klasifikacije po Bethesda opustila kategorijo manj uporaben bris, zaradi katerega je bilo po prejšnjih smernicah potrebno bris ponoviti v roku šestih mesecev oziroma po zdravljenju. Takih brisov je bilo v Sloveniji okoli šest odstotkov. Približno enak je po novi klasifikaciji delež uporabnih brisov, pri katerih citolog opozori ginekologa na določene pomanjkljivosti v rubriki "bodite pozorni na". Najbolj pogost razlog za uporaben bris, ki je slabše kakovosti, je odsotnost endocervikalnih in/ali metaplastičnih celic, sledijo pa majhno število celic, vnetje, slaba fiksacija, kri in čezmerna citoliza. Odločitve o nadaljnjih postopkih, ki niso vedno jasno zapisani v Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, je v rokah ginekologa.

**Ključne besede:** bris materničnega vratu, citološki izvid, kakovost BMV

### Uvod

Z dobro organiziranim presejalnim programom, ki vključuje nadzor kakovosti na vseh ravneh, lahko preprečimo večino raka materničnega vratu (1-5). Pri tem ima pomembno vlogo citološki pregled brisa materničnega vratu (BMV), ki je ena od ključnih sestavin organiziranega državnega presejalnega programa ZORA. Predpogoj za zanesljivo morfološko analizo BMV je ustrezna kakovost brisa, kar na citološkem izvidu označimo v posebni rubriki. Informacija o kakovosti je za ginekologa pomembna, saj vpliva na njegovo odločitev o nadaljnjih postopkih.

### Klasifikacija po Bethesda – kategorije glede na kakovost BMV

Klasifikacija po Bethesda, ki jo v Sloveniji uporabljamo od leta 2011, loči brise glede na kakovost na uporabne in neuporabne (6).

Uporabni so tisti BMV, ki vsebujejo zadostno število celic (najmanj 8000) in elemente transformacijske cone, razmazani pa morajo biti tanko, da se celice v njih ne prekrivajo (Slika 1).

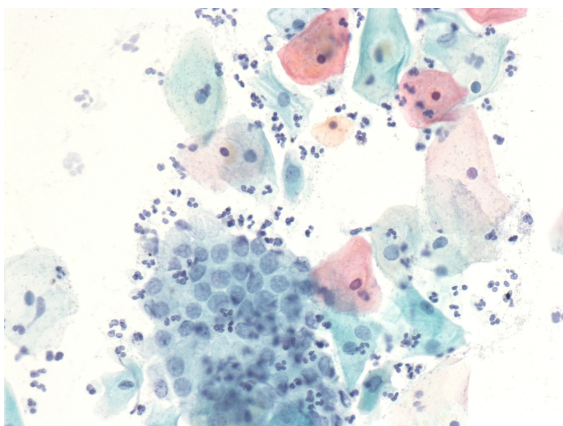
Brisi so neuporabni, kadar vsebujejo premajhno število celic, če so v celoti slabo fiksirani, nepregledni zaradi vnetja ali krvi, kadar je prekomerno izražena citoliza, oziroma kadar iz kateregakoli drugega vzroka brisa ne moremo oceniti. Če je BMV neuporaben, je treba bris ponoviti takoj ali najkasneje čez dva do tri mesece oziroma po zdravljenju. Po dveh neuporabnih BMV je potrebno opraviti kolposkopi-

jo. Če je kolposkopska ocena zadovoljiva, izvid pa negativen, priporočamo odvzem BMV po treh letih (2). Pomembno je, da je vsak ginekolog seznanjen z deležem svojih neuporabnih brisov in razlogi zanje. Določene razloge lahko namreč odpravi sam. Če ima v primerjavi s povprečjem laboratorija pomembno večji delež BMV z majhnim številom celic ali večji delež slabo fiksiranih brisov, lahko z boljšo tehniko odvzema rezultate popravi. Ginekolog pa ne more vplivati na kakovost BMV, ki so nepregledni zaradi vnetja ali neuporabni zaradi citolize. Prav tako tudi najbolj izkušen ginekolog ne bo dobil endocervikalnih celic pri bolnici z obliteriranim cervikalnim kanalom. Po podatkih Registra ZORA se je delež neuporabnih BMV v Sloveniji ustalil in zadnja leta znaša 0,2 %. Leta 2010, ko je bila v veljavi še modificirana klasifikacija po Bethesda, so bili najbolj pogosti razlogi za neuporaben BMV majhno število celic (34,5 %), vnetje (28,3 %), kri (13,1 %) in odsotnost endocervikalnih in/ali metaplastičnih celic (12,1 %). Leta 2012 je bil najpogostejši razlog majhno število celic (64,5 %), vsi ostali razlogi so bili prisotni v manj kot 10 odstotkih.

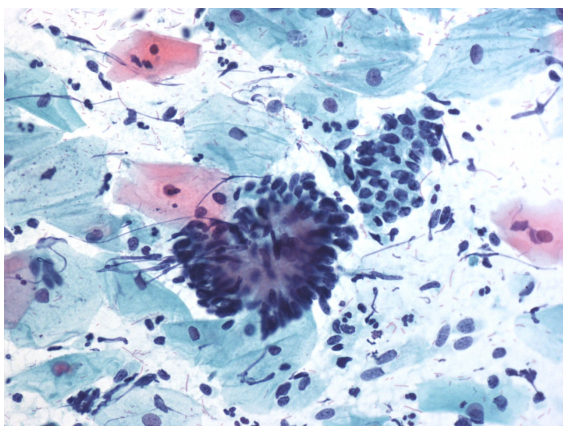
BMV, ki so iz kateregakoli vzroka slabše pregledni, a vsebujejo najmanj atipične celice, ocenimo kot uporabne.

### Uporabni brisi z oznako "bodite pozorni na"

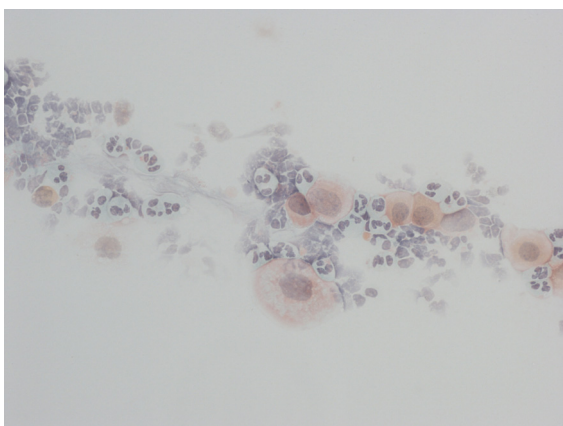
Sprememba terminologije je z uvedbo klasifikacije po Bethesda opustila kategorijo manj uporaben



**Slika 1.** Uporaben BMV: vsebovati mora zadostno število ploščatih ter endocervikalnih in/ali metaplastičnih celic. Papanicolaou, x400

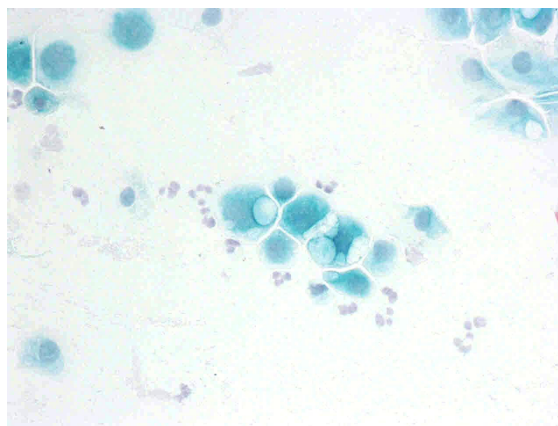


**Slika 2.** Adenokarcinom in situ. Kontrolni bris pri neodživnici, katere prvi bris ni vseboval endocervikalnih celic. Papanicolaou, x400.

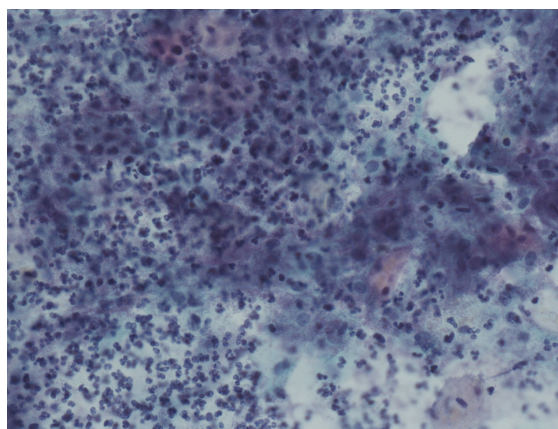


**Slika 3.** Slabo fiksiran bris. Papanicolaou, x400.

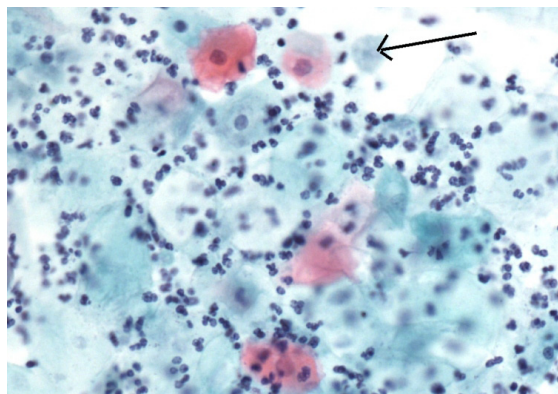
bris, ki ga je bilo po prejšnjih smernicah potrebno ponoviti v roku šestih mesecev oziroma po zdravljenju. Manj uporabnih brisov je bilo v Sloveniji okoli 6 %. Približno enak je po novi klasifikaciji delež uporabnih brisov, pri katerih citolog opozori ginekologa na določene pomanjkljivosti v rubriki "bodite pozorni na". Med manj uporabnimi BMV leta 2010



**Slika 4.** Slabo obarvan bris z nejasno strukturo jeder. Papanicolaou, x400.



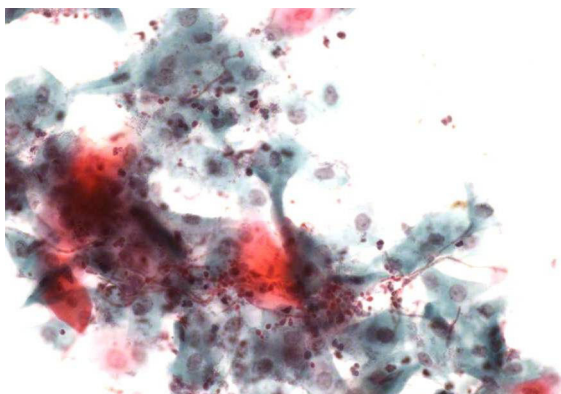
**Slika 5.** Nepregleden bris zaradi vnetja – levkociti



**Slika 6.** Slabo pregleden bris zaradi vnetja, *Trichomonas vaginalis*. Papanicolaou, x400.

je bilo 60,5 % takih, ki niso vsebovali endocervikalnih in/ali metaplastičnih celic, 11,1 % BMV je bilo nepreglednih zaradi vnetja, v 10,1 % brisov pa ni bilo dovolj celic. Slabo fiksiranih je bilo 6,4 %, 5,9 % BMV pa je bilo nepreglednih zaradi krvi. Zaradi čezmerne citolize je bilo manj uporabnih 2,9 % BMV. Leta 2012 je bilo v Sloveniji pregledanih 228.135 BMV, med njimi je bilo 14.219 (6,2 %) uporabnih brisov z oznako »bodite pozorni na«. Najpogostejši razlog je bil, da v BMV ni bilo endocervikalnih in/





**Slika 7.** Slabo pregleden bris zaradi vnetja, glivice. Papanicolaou, x400.

ali metaplastičnih celic (64,2 %), sledijo pa majhno število celic (9,6 %), vnetje (8,7 %), slaba fiksacija (8,2 %) in kri (4,5 %). Čezmerna citoliza je bila zabeležena pri 3,1 % BMV. Očitno gre za skupino bivših manj uporabnih brisov.

Odločitev o nadaljnjih postopkih mora v skladu s Smernicami za celostno obravnavo žensk s predra-kavimi spremembami materničnega vratu sedaj sprejeti ginekolog. Vendar pa nobene smernice nikoli ne morejo v celoti predvideti vseh kliničnih okoliščin in ni mogoče pričakovati, da bodo vsebovale vsa navodila za nadaljnje postopke pri bolnicah z manj kakovostnimi brisi. Zato je izjemno pomembno, da vse citološke izvide pregleda ginekolog. Kljub veliki obremenjenosti ginekologov je nedopustno, da izvide sprejema in vpisuje v zdravstveni karton drugo osebje, kar je še posebno pomembno, če se v karton vpisuje samo končni izvid (npr.: negativen bris). Ginekolog se bo pri uporabnem, negativnem BMV, ki ne vsebuje endocervikalnih celic, verjetno prej odločil za citološko kontrolo, če gre za pacientko, ki ne hodi redno na preglede, ki je že imela patološke BMV ali ki ima sumljivo klinično sliko. Enak citološki izvid pri bolnici z obliteriranim cervikalnim kanalom, nesumljivo anamnezo in kliničnim statusom ga bo verjetno manj skrbel, še posebno, ker je pričakovati, da tudi pri ponovnem odvzemu BMV ne bo dobil endocervikalnih in/ali metaplastičnih celic.

#### **Bris brez endocervikalnih/metaplastičnih celic**

Med uporabnimi BMV z oznako "bodite pozorni na" so najpogostejši brisi, ki ne vsebujejo elementov transformacijske cone. Delež citoloških izvidov brez endocervikalnih in/ali metaplastičnih celic se razlikuje tako glede na laboratorije kot glede na ginekologe, ki so BMV odvzeli. Podatki o pomenu prisotnosti endocervikalnih celic pri odkrivanju bolezenskih sprememb na ploščatih celicah so v literaturi nasprotujoči, vsekakor pa je njihova prisot-

tnost potrebna za odkrivanje sprememb na žleznih celicah. Smernice Ameriškega združenja za kolposkopijo in cervikalno patologijo (ASCCP) priporočajo pri ženskah, mlajših od 30 let ponovni odvzem BMV znotraj treh let (rutinsko presejanje), pri ženskah, starejših od 30 let pa test HPV. Pri negativnem izvidu se ženska vrne v presejalni program, pri pozitivnem pa je po enem letu priporočljivo ponoviti BMV in odvzeti test HPV (8). Zgodnejši odvzem BMV (običajno po 6 mesecih) je smiseln pri ženskah, ki so že imele patološke spremembe na ploščatih celicah, ki jim nista sledila dva normalna citološka izvida, pri tistih, ki so imele patološke spremembe na žleznih celicah, pozitiven test HPV, kadar ginekolog ne vidi zadovoljivo materničnega vratu in če ženska v preteklosti ni redno hodila na ginekološke preglede (9). Na Sliki 2 vidimo kontrolni bris pri neodzivnici, katere prvi bris je bil normalen, vendar v njem ni bilo endocervikalnih celic. Citološka diagnoza adenokarcinoma in situ na kontrolnem BMV je bila kasneje potrjena s histološko preiskavo.

#### **Slabo fiksiran bris**

Žal se pri pregledovanju BMV še vedno srečujemo s slabo fiksiranimi brisi. Vsak ginekolog se mora zavedati, da je pravilna fiksacija eden najpomembnejših postopkov v pripravi kakovostnih BMV. Pri slabo fiksiranem brisu je verjetnost napačne interpretacije sprememb na celicah večja (Slika 3). Pomembno je, da ginekolog fiksira BMV zelo hitro, v nekaj sekundah po odvzemu, sicer se BMV posuši in ga je kljub ustreznemu barvanju zaradi slabe kakovosti težko zanesljivo ocenjevati. Kadar za fiksacijo uporabljamo etanol, mora biti BMV takoj in v celoti potopljen v fiksativu, kjer lahko ostane do 48 ur. Pri uporabi fiksativa v pršilu BMV popršimo 2 do 3-krat z razdalje 15-20 cm od BMV. Ginekolog naj bi preparate poslal v laboratorij najkasneje en teden po odvzemu BMV, sicer bodo tudi prvotno dobro fiksirani brisi slabo obarvani. Slika 4 prikazuje slabo obarvan bris, kjer so jedra zelo bleda in se skoraj ne ločijo od citoplazme. V citološkem laboratoriju so bris prejeli 3 tedne po odvzemu. Odvzem kontrolnega BMV pri predhodnem slabo fiksiranem BMV oziroma morebitne druge ukrepe določi ginekolog glede na pacientkino anamnezo, predhodne BMV in morebitne predloge citopatologa.

#### **Uporabni brisi, ki so slabše kakovosti zaradi drugih vzrokov**

Včasih je bris ocenjen kot uporaben, vendar je slabše pregleden zaradi vnetja, krvi ali drugih motečih dejavnikov. Citološko oceno lahko motijo številni levkociti, kadar pa je v brisu z njimi prekrita večina celic, je ocena nemogoča (Slika 5). Kadar v brisu identificiramo različne povzročitelje vnetja, jih

označimo na izvidu, saj je to pomembna informacija za ginekologa (Sliki 6, 7).

Če je bris slabše kakovosti iz zgoraj omenjenih razlogov, bo ginekolog glede na pacientkino anamnezo, klinično sliko, predhodne brise in morebitne predloge citopatologa odločil o nadaljnjih ukrepih. Predčasna citološka kontrola v roku 6 mesecev ali po zdravljenju je smotrna, kadar je imela pacientka predhodni patološki bris, pozitiven test HPV, kadar maternični vrat pri ginekološkem pregledu ni v celoti viden, kadar se podobni citološki izvidi ponavljajo, pri imunokompromitiranih pacientkah in če se ženska ni udeleževala presejalnega programa. Pri nosečnicah nekateri v takih primerih svetujejo citološko kontrolo po porodu.

### Zaključek

Nova klasifikacija po Bethesda je na področju ocenjevanja kakovosti BMV prinesla pomembne spremembe. Z ukinitvijo rubrike "manj uporaben bris" je prešla vsa odgovornost glede odločitve o nadaljnjih postopkih na pleča ginekologov. Zato morajo biti le-ti izjemno pozorni pri pregledovanju citoloških izvidov, še posebno pri uporabnih izvidih z oznako "bodite pozorni na". Kadar je ginekolog kakorkoli v dvomih kako ukrepati pri določeni pacientki, je primer smiselno in priporočljivo predstaviti na klinično patološki konferenci, kjer se skupina različnih strokovnjakov s konsenzom odloči za postopke, ki so za pacientko najbolj primerni.

### Literatura

1. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in patologijo. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Januar 2006.
2. Uršič-Vrščaj M. Postopki za odkrivanje in obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
3. Pogačnik A, Kirbiš-Srebotnik I, Repše-Fokter A, Pohar-Marinšek Ž, Snoj V, Kirar Fazarinc I, et.al. Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu. 2. prenovljena izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2005.
4. Pogačnik A, Stojan Fležar M, Repše-Fokter A, Snoj V, Kirbiš Srebotnik I, et.al. Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu – klasifikacija po Bethesda. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
5. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. Laboratory guidelines and quality assurance practices for cytology. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2<sup>nd</sup> ed. Office for Official Publications of the European Communities. Luxembourg (Grand-Duchy of Luxembourg); 2008:153-170.
6. Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Springer – Verlag New York; 2004.

7. DeMay RM. The Pap test. Chicago: American Society of Clinical Pathology; 2005.
8. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Updated Consensus Guidelines for Managing Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors, 2013.
9. Davey DD, Cox JT, Austin RM, Birdsong G, Colgan TJ, Howell LP, Husain M, Darragh TM. Cervical Cytology Specimen Adequacy: Patient Management Guidelines and Optimizin Specimen Collection. J Low Gen Tract Dis 12; 2008:72-81.