

Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja
predrakavih sprememb
materničnega vratu



Koraki
mojega življenja

ZBORNİK

1. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

Ljubljana, 9. april 2010

PRVI IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO
Ljubljana, 9. april 2010

ZBORNİK

Izdajatelj

Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška 2
1000 Ljubljana
<http://zora.onko-i.si>

Uredniški odbor

Urška Ivanuš, Maja Primic-Žakelj, Mojca Florjančič, Polona Škulj
01/ 58 79 672
uivanus@onko-i.si

Organizator izobraževalnega dneva

Onkološki inštitut Ljubljana

Organizacijski odbor

Maja Primic-Žakelj
Urška Ivanuš
Mojca Florjančič
Polona Škulj

Strokovni odbor

Marjetka Uršič-Vrščaj
Ana Pogačnik
Alenka Repše-Fokter
Margareta Strojjan-Fležar
Andrej Možina

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.146-006-072(082)

IZOBRAŽEVALNI dan programa ZORA z mednarodno udeležbo (1 ; 2010 ;
Ljubljana)

Zbornik / 1. izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno
udeležbo, Ljubljana, 9. april 2010 ; [uredniški odbor Urška Ivanuš
... et al.] - Ljubljana : Onkološki inštitut, 2010

ISBN 978-961-6071-60-4

1. Ivanuš, Urška
250634240

UVODNIK

Spoštovane udeleženke in cenjeni udeleženci Prvega izobraževalnega dne
programa ZORA,

veseli in počaščeni smo, da ste se v tako velikem številu odzvali našemu vabilu. Vaš današnji odziv in številna udeležba na delavnicah v organizacij regijskih zavodov za zdravstveno varstvo dokazujeta, da se ne le zanimate za presejalni program ZORA, ampak želite tudi kar največ prispevati k njegovemu uspehu.

Izzivi programa ZORA seveda niso enaki povsod po Sloveniji. Ker pa menimo, da je koristno, da nas čim več pozna izkušnje – težave in uspehe – iz vseh regij in z vseh ravni programa, ter da je uglasenost vseh členov v verigi – od presejanja, diagnostike do zdravljenja RMV – pogoj za uspeh programa, smo se odločili prirediti skupno srečanje in nanj povabiti vse sodelavke in sodelavce iz vse Slovenije: poleg ginekologinj in ginekologov in medicinskih sester iz primarnega zdravstvenega varstva še vse druge, ki delujemo v tej multidisciplinarni povezavi strokovnjakov (zdravnikov in nezdravnikov) in si s sistematičnim delom prizadevamo zmanjšati breme RMV v Sloveniji. Dobrodošli torej na srečanju tudi citologi, presejalci, patologi, javnozdravstveniki in strokovnjaki iz kurative.

Prepričani smo, da je to skupno srečanje dobra priložnost za formalno in neformalno izmenjavo naših lastnih izkušenj in idealna priložnost, da se nas kar največ iz »prve roke« seznanimo z izkušnjami Prof. Pekka Nieminena, ginekologa, ki sodeluje v finskem programu, po katerem se zgledujejo in z njim primerjajo mnogi evropski programi. Med drugim nas bo seznanil tudi z izzivi, ki jih za načrtovanje presejanja in diagnostike v naslednjih desetletjih prinaša iskanje okužbe s humanimi papilomskimi virusi.

Prikazati želimo rezultate prvih šest let delovanja DP ZORA in predstaviti nekatere novosti s področij citologije, patologije in ginekologije. Zagotovo bodo zanimiva tudi interaktivna delavnica in poročila o zanimivih primerih iz praktičnega dela.

Del programa smo seveda namenili tudi razpravljanju o odprtih vprašanjih s področja organizacije in strokovnega dela. Čeprav morda ne bo dovolj časa, da bi našli pravi odgovor na prav vsako vprašanje, bo dragoceno že to, da se bomo vprašanj zavedali. Nanje bomo seveda poskusili odgovoriti ob nadaljnjem delu za program.

Ker je ZORA del organizirane skrbi države za zdravje njenih državljanek, smo si organizatorji prizadevali, da bi bila tudi udeležba na tem srečanju brezplačna in hkrati varna pred očitki o morebitnih komercialnih interesih. Naš razmislek so razumeli in našo željo pomagali uresničiti Onkološki inštitut Ljubljana in Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Obema najlepša hvala, udeleženkam in udeležencem pa želimo, da bi bilo naše srečanje res koristno in prijetno.

Strokovni in organizacijski odbor

PRVI IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO

9. april 2010

Jakopičeva dvorana ZZS, Miklošičeva 24, Ljubljana

PROGRAM

| | |
|-------------|---|
| 08.00–09.00 | <i>Prijava udeležencev</i> |
| 09.00–09.15 | Pozdravne besede |
| 09.15–09.45 | Uvod – DP ZORA danes <i>Maja Primic-Žakelj</i> |
| 09.45–10.05 | Citološko klasifikacijo po Bethesda uvajamo tudi v Slovenijo <i>Alenka Repše-Fokter</i> |
| 10.05–10.25 | Revizija brisov bolnic z rakom materničnega vratu <i>Ana Pogačnik</i> |
| 10.25–10.45 | Standardizacija izvida patologije materničnega vratu <i>Margareta Strojan-Fležar</i> |
| 10.45–11.00 | Uvedba triažnega testa HPV <i>Marjetka Uršič-Vrščaj</i> |
| 11.00–11.15 | Vprašanja in odgovori |
| 11.15–11.45 | <i>Odmor</i> |
| 11.45–12.40 | The future of cervical cancer screening <i>Pekka Nieminen</i> Colposcopy - treatment and follow-up of cervical lesions <i>Pekka Nieminen</i> |
| 12.40–13.00 | Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb in začetnega RMV <i>Branko Cvjetičanin</i> |
| 13.00–14.00 | <i>Odmor</i> |
| 14.00–15.30 | Workshop on colposcopy in detecting precancerous and cancerous lesions of the uterine cervix <i>Pekka Nieminen</i> |
| 15.30–16.00 | <i>Odmor</i> |
| 16.00–17.30 | Prikaz zanimivih primerov s področja odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb in raka materničnega vratu |
| 17.30–18.00 | Okrogla miza: Kako lahko še izboljšamo odkrivanje raka materničnega vratu v Sloveniji |

KAZALO

| | |
|---|------------|
| Državni program ZORA danes | 9 |
| | |
| Citološko klasifikacijo po Bethesda uvajamo tudi v Slovenijo | 16 |
| | |
| Revizija brisov bolnic z rakom materničnega vratu | 18 |
| | |
| Standardizacija izvida patologije materničnega vratu | 21 |
| | |
| Uvedba triažnega testa HPV | 24 |
| | |
| Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb in začetnega raka materničnega vratu | 35 |
| | |
| Prikaz zanimivih primerov s področja odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb in raka materničnega vratu | 39 |
| | |
| Izročki predavanj | 41 |
| | |
| Kazalo avtorjev | 115 |
| | |

Državni program ZORA danes

Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš

Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod

Izmed vseh rakov je rak materničnega vratu (RMV) bolezen, ki jo je mogoče s presejanjem najbolj učinkovito obvladati. Redno pregledovanje brisov materničnega vratu (BMV) vsakih 3–5 let lahko zmanjša incidenco RMV do 80 %, če je seveda pregledan zadosten delež ciljnega prebivalstva (najmanj 70 %) in če so vsi postopki primerne kakovosti.

Slovenski presejalni program za raka materničnega vratu, poimenovan ZORA, je bil na državni ravni vzpostavljen leta 2003 (po večletnih pripravah in pilotnih projektih v ljubljanski in nato obalni regiji, ki so se začeli že leta 1998). V skladu z leta 2002 izdanimi Navodili o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni - Reproductivno zdravstveno varstvo so v ciljno skupino, ki je zajeta v aktivno presejanje, uvrščene ženske v starosti 20-64 let; če te v določenem intervalu ne pridejo na preventivni pregled, so nanj pisno povabljene. Opredeljenim ženskam vabilo pošlje izbrani ginekolog, neopredeljenim pa pošljejo vabilo iz koordinacijskega centra, če Register ZORA v obdobju štirih let pri njih ne zabeleži BMV. Priporočen interval med pregledi je 3 leta po dveh uporabnih normalnih BMV v razdobju enega leta, cilj programa pa pregledati najmanj 70 % žensk iz ciljne skupine. Izkušnje drugih in številne raziskave so dokazovale, da le tak pristop lahko zveča učinkovitost dotlej spontanega, oportunističnega presejanja, uveljavljenega pri nas več desetletij.

Rezultatov programa ne bi bilo mogoče spremljati brez centralnega informacijskega sistema z obsežno bazo podatkov, registra ZORA, ki deluje v enoti Program in register ZORA, v službi Epidemiologija in register raka na Onkološkem inštitutu Ljubljana, in je povezan s Centralnim registrom prebivalstva, Registrom prostorskih enot in Registrom raka RS. V tem registru se individualizirano zbirajo podatki o vseh izvidih BMV in histoloških preiskavah sprememb na

materničnem vratu iz vseh slovenskih laboratorijev, ne glede na razlog odvzema in posega. Register je zasnovan v skladu z Evropskim priporočilom za zagotavljanje kakovosti v presejanju raka materničnega vratu in med drugim omogoča spremljanje stopnje pregledanosti ter drugih kazalnikov učinkovitosti in kakovosti presejalnega programa. V Registru ZORA je bilo od leta 2003 do konca 2009 registriranih blizu 2,5 milijona citoloških izvidov in več kot 40.000 izvidov histoloških preiskav.

Dejavnost enote Program in register ZORA

V enoti Program in register ZORA skrbimo za polnjenje baze podatkov z izvidi BMV in histoloških preiskav ter redno spremljamo popolnost in kakovost zbranih podatkov, ki jih ob sodelovanju z izvajalci programa redno popravljamo in dopolnjujemo. Na osnovi teh podatkov redno analiziramo opravljeno delo ter kakovost in učinkovitost tako državnega programa kot posameznih izvajalcev:

- Kazalnike uspešnosti in kakovosti programa objavljamo v Letnem poročilu programa ZORA, s podatki in analizami sodelujemo tudi pri pripravljanju evropskih poročil o presejalnih programih.
- Letno pripravljamo individualna poročila ginekologom in laboratorijem, kjer so razvidni njihovi rezultati v primerjavi s slovenskim povprečjem.
- V skladu z Evropskim priporočilom in na podlagi podatkov iz registra ZORA je letos že drugič zapovrstjo potekala revizija preparatov BMV tistih žensk, ki so na novo zbolele za RMV.
- Na pobudo laboratorijev pripravimo podatke potrebne za citološko-histološko korelacijo, ki je nujna za spremljanje in nadziranje kakovosti citologije. Zaenkrat tovrstno sodelovanje med laboratoriji in registrom še ne poteka rutinsko.

Poleg zbiranja in obdelave podatkov v sodelovanju z informatiki skrbimo tudi za vzdrževanje in redno posodabljanje informacijskega sistema.

Kot koordinacijski center skrbimo za pošiljanje vabil ženskam, ki 4 leta ali več nimajo v naši bazi registriranega izvida BMV. Ginekologom posredujemo tudi pravilne naslove žensk, saj se vabilo, ki ga pošlje ginekolog, vrne v register ZORA, če je naslovnica neznana. V registru ZORA poiščemo ustrezen naslov, ga napišemo in vabilo vrnemo ginekologom.

Vzpostavili smo tudi varnostni sistem Registra ZORA, s katerim ginekologe opozorimo na tiste ženske, za katere eno leto po izvidu BMV, ocenjenim za patološkega, v registru ZORA še nimamo registriranega kontrolnega BMV.

Kot logistična podpora izvajalcem DP ZORA skrbimo za pripravo, oblikovanje, tiskanje in razdeljevanje informativnih (zloženska, plakati) in drugih gradiv (citološka napotnica-izvid, vabila, ovojnice..), ki jih izvajalci (laboratoriji, ginekologi) potrebujejo za nemoteno delo. Vsi stroški v zvezi s tem gradivom bremenijo DP ZORA. Sodelujemo tudi s ciljno skupino žensk, saj odgovarjamo na številna vprašanja, ki nam jih zastavljajo po telefonu ali pošiljajo na naš elektronski naslov. Skrbimo za promocijo programa in sodelovanje s strokovno javnostjo v domovini in tujini. Pred kratkim smo posodobili tudi spletno strani DP ZORA (zora.onko-i.si), ki je namenjena tako strokovni kot laični javnosti. Vsebuje tako informacije o presejalnem programu, raku materničnega vratu in HPV kot pomembne nacionalne in mednarodne smernice in strokovne publikacije ter sprotne objave o novostih v okviru DP ZORA.

V enoti Program in register ZORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana (ki je nosilec programa), skrbimo tudi za razvoj programa v skladu z Evropskim priporočilom in novimi strokovnimi spoznanji. Tako smo v preteklem letu v sodelovanju z Združenjem za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo (ZGO) na Zdravstveni svet uspešno vložili predlog za plačilo triažnega testa HPV (kot to določajo ginekološke smernice) iz pravic obveznega zdravstvenega zavarovanja. Zdravstveni svet je predlog odobril decembra 2009, vendar časovnica implementacije te pravice v prakso še ni jasna. S citološkim in patološkim strokovnim združenjem sodelujemo pri pripravi posodobljene citološke napotnice (ki bo slonela na Bethesda) in standardiziranega patološkega izvida. V letošnjem letu prvič organiziramo tudi multidisciplinarno izobraževanje za sodelavce programa iz različnih strok, v okviru katerega je nastal pričujoči zbornik. Srečanja bodo predvidoma potekala vsako leto in bodo namenjena druženju in izobraževanju sodelavcev programa, obveščanju o dosežkih

programa v preteklih letih in napovedi novosti. V skladu s sorodnimi raziskavami v tujini načrtujemo v prihodnjih letih v sodelovanju s SB Celje pilotno raziskavo za alternativno presejanje neodzivnic, starejših od 35 let, s pomočjo testa HPV, za katerega si bo ženska lahko odvzela vaginalni vzorec s pomočjo posebnega testerja kar v domačem okolju.

Nekateri kazalci učinkovitosti programa

Pregledanost, obveščenost in odziv na vabila iz Registra ZORA

Pregledanost ciljne populacije je odstotni delež žensk v starosti 20–64 let, ki so v treh letih, kolikor je priporočeni interval med presejalnimi pregledi, opravile vsaj en pregled brisa materničnega vratu. V zadnjem obdobju (2007–2009) je stopnja pregledanosti pri nas 72,2-odstotna. Pregledanost v zadnjem triletju dosega 70 % v vseh slovenskih statističnih regijah, razen v Notranjsko kraški, Obalno kraški, Podravske in Pomurske. Pregledanost presega ciljnih 70 % v starostni skupini 20–49 let, to je v obdobju ko je število novih bolnic največje. Še vedno je pregledanost manjša od ciljne v starosti 50–64 let.

V obdobju od 1. 1. 2006 do 31. 12. 2008 smo iz registra ZORA poslali 169.491 vabil; iz odgovorov je bilo razbrati, da je za bilo za pregled ustreznih 155.570 žensk; pri 43,4 % od njih smo zabeležili izvid BMV več kot 6 mesecev po poslanem vabilu. Po evidenci registra ZORA so vse ženske v starosti 20-64 let od začetka programa ZORA bodisi bile vsaj enkrat na preventivnem pregledu ali pa so vsaj prejele naše vabilo, kar pomeni, da so o programu obveščene.

Rezultati izvidov BVM in histoloških preiskav

V letu 2008 je bilo pri 235.374 ženskah odvzetih in pregledanih 258.297 BMV, v triletnem obdobju (1. 7. 2006–30. 6. 2009) pa je bilo pri skoraj 500.000 ženskah (495.627) pregledanih 765.345 BMV. V registru histoloških izvidov smo registrirali 8.465 izvidov, od tega jih je bilo 5.502 rezultat diagnostičnih posegov.

Med vsemi izvidi BMV, registriranimi v registru ZORA leta 2008, je bilo kot presejalnih opredeljenih 77,3 %, kot kurativnih 9,6 %, kot kontrolnih pa 9,2 %. Od leta 2003 se zmerno večja delež presejalnih BMV, delež BMV zaradi kontrolnih pregledov se je v zadnjih letih nekoliko zmanjšal, zvečal pa se je delež BMV, odvzetih pri kurativnih pregledih.

Od vseh, v letu 2008 registriranih izvidov BMV, jih je bilo 83,6 % opredeljenih kot normalnih, 6,7 % z reaktivnimi spremembami, patoloških izvidov je bilo 8,5 %; v primerjavi z letom 2006 se je za približno 2 % zmanjšal delež reaktivnih in patoloških sprememb.

Na podlagi stopnje prisotnih patoloških sprememb v BMV se ženski predlaga nadaljnji postopek, ki spada v eno od dveh skupin: tisto, kjer je smiselno še počakati in bris znova pregledati čez pol leta (saj lahko spremembe tudi same izginejo), in tisto, kjer je potrebna takojšnja histopatološka preiskava. V prvo skupino spadajo spremembe, označene kot atipične ploščate celice, atipična ploščatocelična metaplazija in blago diskariotične ploščate celice; od vseh brisov leta 2008 smo registrirali 7,2 % takih brisov. V drugo skupino spadajo spremembe, kot so zmerno diskariotične ploščate celice, hudo diskariotične ploščate celice ali karcinom *in situ*, in ploščatocelični karcinom; te spremembe so redke, leta 2008 jih je bilo 1,1 %.

Tudi spremembe žleznega epitelija so glede na ukrepanje ginekologa razdeljene v dve skupini. Pri atipičnih žleznih celicah je potreben kontrolni bris čez 6 mesecev, pri hudi atipiji oziroma karcinomu *in situ* in adenokarcinomu pa takojšnji kontrolni pregled s histopatološko preiskavo. V letu 2008 je bilo manj kot 1 % brisov s spremembami žleznega epitelija.

Primerjava rezultatov med desetimi trenutno delujočimi laboratoriji za ginekološko citopatologijo v Sloveniji kaže, da so razlike med njimi iz leta v leto manjše. Ker gre za subjektivne ocene zelo majhnih sprememb, razlik v celoti zagotovo ne bo mogoče odpraviti, tudi zato, ker so značilnosti žensk na raznih področjih Slovenije različne. K manjšanju nepotrebnih razlik pa zagotovo prispeva v letu 2006 na Onkološkem inštitutu Ljubljana ustanovljena *Šola za presejalce*.

V letu 2008 smo registrirali 8.465 histoloških izvidov; pri 5.354 je bil registriran tudi citološki izvid v razdobju do 6 mesecev pred histološkim izvidom; 2.072 histoloških izvidov je imelo diagnozo CIN 2 in več, predhodni izvid BMV pri njih pa je bil opredeljen kot patološke

spremembe višje stopnje pri 1.418, torej pri več kot 68 %; ta rezultat je tudi v primerjavi z drugimi državami zelo dober.

Rak materničnega vratu v Sloveniji v letih 2002–2008

Incidenca raka materničnega vratu, kot jo spremlja Register raka RS, se je od uvedbe organiziranega državnega presejalnega programa zmanjšala za dobro tretjino (38 %), z 210 novih primerov leta 2003 na 130 novih primerov leta 2008. To je tudi za evropska merila odličen dosežek. Pregled zgodovine BMV pri teh bolnicah kaže, da več kot polovica (68) v obdobju 6 mesecev do 3 leta in pol pred diagnozo ni imela registriranega izvida BMV, bodisi sploh nobenega (36), ali pa samo več kot 3 leta in pol pred diagnozo (8); te ženske se presejalnega programa zagotovo niso udeleževale redno. 24 bolnic je imelo v registru zabeležen samo en BMV, in sicer manj kot pol leta pred diagnozo; tudi te bolnice niso redno prihajale na preventivne preglede, 13 jih je prejelo centralno vabilo iz registra, ostale pa so bile večinoma starejše od 64 let. Preostale bolnice ostajajo izziv stroki; brez natančnega pregleda citoloških izvidov in njihove klinične obravnave je težko ugotoviti, ali in kje je pri njih presejanje zatajilo.

V zadnjih dveh letih je poleg manjšanja incidence RMV opaziti tudi manjšanje incidence CIN 3 ob večanju incidence CIN 2. Predvidevamo, da gre za pričakovani, pozitiven učinek presejalnega programa, ko se zaradi velike pregledanosti populacije in počasne narave napredovanja bolezni predrakave spremembe odkrivajo in zdravijo pravočasno, še preden se razvijeta rak ali CIN 3.

Umrljivost za rakom materničnega vratu, ki je dodatni kazalec uspešnosti presejanja, pri nas nikoli ni bila tako velika kot v državah s podobno incidenco; zagotovo tudi na račun večjega deleža rakov, odkritih v zgodnejših stadijih, predvsem pa je tako pri nas, kot tudi drugod, opredeljevanje te bolezni kot vzroka smrti zelo problematično. Zaradi te bolezni je v začetku tega tisočletja po uradnih podatkih pri nas letno umrlo med 40 in 50 žensk, v zadnjih letih pa med 30 in 40.

Zaključek

Rezultatov programa ZORA zagotovo ne bi bilo brez prizadevanja številnih ginekologov v primarnem zdravstvenem varstvu žensk, presejalcev, citopatologov in patologov v laboratorijih in vseh drugih strokovnjakov, ki sodelujejo v multidisciplinarnem postopku presejanja in zdravljenja predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu. Kadrovska zasedba v primarnem zdravstvenem varstvu žensk kaže, da bo treba čim prej izdelati dolgoročno vizijo varovanja reproduktivnega zdravstvenega varstva žensk, ki bo vsem ženskam v ciljni skupini presejalnega programa omogočila enake možnosti (dostopnost) do presejalnega pregleda enkrat v treh letih, vsem ženskam z ugotovljenimi patološkimi spremembami pa kakovostno spremljanje, diagnostiko in zdravljenje. Vse izvajalce programa bi morali povezati z enotnim informacijskim sistemom, ki bo omogočal elektronsko zbiranje podatkov, ki bodo dostopni vsem tistim izvajalcem, ki te podatke potrebujejo, bodisi za strokovno pravilne odločitve o diagnozi in optimalnem postopku nadaljnje obravnave posamezne ženske (ginekologi, citologi, patologi), bodisi za spremljanje in optimizacijo kakovosti in učinkovitosti tako presejalnega programa kot dela posameznih izvajalcev.



Viri (po abecednem vrstnem redu):

1. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.
2. Incidenca raka v Sloveniji, Register raka za Slovenijo. Onkološki inštitut Ljubljana, 2008.
3. Uršič Vrščaj M et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo, Ljubljana, 2007.
4. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, Second edition. European Communities, Belgium, 2008.
5. Cancer Screening in the European Union, First report . IARC, 2008.
6. Cervical Cancer Screening in the European Union. EJC special issue, 2009.

Citološko klasifikacijo po Bethesda uvajamo tudi v Slovenijo

Alenka Repše-Fokter¹, Ana Pogačnik², Margareta Strojan-Fležar³, Veronika Kloboves-Prevodnik², Vivijana Snoj⁴

¹Splošna bolnišnica Celje

²Onkološki inštitut Ljubljana

³Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

⁴Splošna bolnišnica Izola

Citološka napotnica je osnovna in pogosto tudi edina komunikacijska povezava med ginekologom, laboratorijem in citologom, zato je zelo pomembno, da vsebuje vse podatke, ki so potrebni pri laboratorijski obdelavi, citološkem pregledu in interpretaciji brisa ter vpisu v Register ZORA. V Sloveniji smo leta 2006 uvedli novo, enotno terminologijo brez razredov po Papanicolaou, kar je bistveno pripomoglo k boljšemu vrednotenju citoloških izvidov, ustrežnejšemu ukrepanju ginekologov ob ugotovljenih spremembah, pa tudi ponovljivost citoloških izvidov med laboratoriji se je povečala.

Glede na Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti pri presejanju za raka materničnega vratu smo se citopatologi odločili, da bomo tudi v Sloveniji uvedli klasifikacijo po Bethesda; le-ta je sicer podobna terminologiji, ki jo trenutno uporabljamo, pa vendarle prinaša določene spremembe, ki jih bomo morali upoštevati tako citologi kot tudi ginekologi.

S klasifikacijo po Bethesda bo odpravljena kategorija »manj uporaben bris«. Pri vaginalni flori ne bomo več opisovali Chlamydie, saj se je izkazalo, da je s citološkim pregledom ne moremo zanesljivo dokazati. Pri negativnem brisu bodo reaktivne spremembe zamenjane z ne neoplastičnimi spremembami, ki jim bomo dodali še nekatere entitete (npr. endometrijske celice po menopavzi). Vsebinsko najpomembnejša sprememba bo uvedba nove kategorije »atipične ploščate celice, morda ploščatocelična intraepitelijska lezija (PIL) visoke stopnje« (angleško ASC-H/atypical squamous cells – cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion), na katero bodo morali biti ginekologi še posebno pozorni, saj je nadaljnja obravnava drugačna kot pri neopredeljenih atipičnih ploščatih celicah (angleško ASC-US/atypical squamous cells of undetermined significance). V Bethesda priporočila niso obvezna.

Najpomembnejša bodo priporočila, ki bodo zapisana v ginekoloških smernicah, saj ima ginekolog na voljo še druge klinične podatke, pomembne za zdravljenje. Kljub temu pa bomo na pobudo ginekologov še vedno ohranili nekatera priporočila, npr. citološka kontrola po estrogenskem testu, po zdravljenju...

Upamo, da bo nova terminologija pripomogla k še boljšim rezultatom, nedvomno pa bomo rezultate svojega dela na tak način lažje primerjali z rezultati v tujini.



Revizija brisov bolnic z rakom materničnega vratu: primer zunanjega nadzora kakovosti laboratorijev

Ana Pogačnik¹, Alenka Repše-Fokter², Vivijana Snoj³, Margareta Strojjan-Fležar⁴

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

² Splošna bolnišnica Celje

³ Splošna bolnišnica Izola

⁴ Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Z uvedbo državnega presejalnega programa za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb na materničnem vratu ZORA smo se leta 2003 pridružili tistim državam, ki sistematično pregledujejo brise materničnega vratu (BMV), da bi zmanjšali zbolewnost za rakom materničnega vratu (RMV). Uspeh seveda ne pride niti čez noč, niti sam od sebe, predvsem pa je odvisen od dobrega sodelovanja med ginekologi, citopatologi, presejalci, epidemiologi in sodelavci iz javnega zdravja, informatiki in ne nazadnje seveda od osveščenosti in pripravljenosti žensk za sodelovanje v presejalnem programu. V šestih letih smo že uspeli doseči številne cilje, vendar uspešnost programa lahko še izboljšamo, tudi z rednim preverjanjem kakovosti dela ginekologov in citoloških laboratorijev, saj je spremljanje in nadziranje kakovosti vseh postopkov bistven sestavni del vseh organiziranih presejalnih programov.

V Sloveniji smo leta 2008 izvedli revizijo BMV tistih žensk, ki so zbolele za rakom materničnega vratu v letu 2006 in v poročilu PS ZORA za leto 2007 in 2008 poročali o ugotovljenih napakah. Žal v istem letu zaradi nasprotovanja nekaterih ginekologov, sklicujoč se na varovanje podatkov, nismo uspeli dokončati pregleda kliničnih postopkov pri ženskah, ki so zbolele za RMV v letu 2006. Kljub temu smo se citopatologi v okviru programa ZORA odločili, da ponovimo zunanji nadzor kakovosti delovanja citoloških laboratorijev tudi naslednje leto. Onkološki inštitut Ljubljana, ki je zadolžen za vodenje programa ZORA in upravljanje njegove podatkovne zbirke, je imenoval skupino, v sestavi dr. Ana Pogačnik, dr. med., prim. doc. dr. Alenka Repše-Fokter, dr. med., doc. dr. Margareta Strojjan Fležar, dr. med. in Vivijana Snoj, dr. med. in jo zadolžil, da ponovno pregleda in oceni preparate z brisi materničnega vratu bolnic,

ki so zbolele 2007. Gre za ustaljen postopek zunanjega nadzora kakovosti dela laboratorijev, ki ga redno izvajajo vse države z organiziranimi presejalnimi programi. S ponovnim pregledom brisa ugotavljajo, ali je bila prvotna citološka diagnoza postavljena pravilno.

Za ponoven pregled smo izbrali BMV žensk, ki so zbolele za RMV v letu 2007 in so imele tri in pol leta pred to diagnozo (v letih 2004 – 2007) citološko diagnozo bodisi negativno, bodisi ploščaticelična ali žlezna lezija nizke stopnje (Pap II v letih 2004 in 2005, oziroma v letih 2006 in 2007 ugotovljeno atipijo ploščatega epitelija, atipične metaplastične celice, atipične žlezne celice ali blago diskariozo) in to ne glede na to, ali je bil zadnji BMV pred diagnozo ocenjen kot intraepitelijska lezija (ploščatocelična ali žlezna) visoke stopnje ali celo rak materničnega vratu. Da bi bil ponoven pregled objektiven, so v Registru ZORA pripravili za vsak laboratorij posebej seznam BMV, ki smo jih hoteli revidirati, poleg njih pa so dodali še dvakratno število naključno izbranih BMV iz centralnega registra ZORA.

Vodja programa ZORA je poslala vodjem citoloških laboratorijev dopis, s katerim je obvestila naslovnike o izvedbi nadzora kakovosti dela v citoloških laboratorijih. V dopisu jih je zaprosila, da pošljejo v centralni register ZORA izbrane preparate BMV. Vodje laboratorijev so se vabilu odzvali brez izjeme.

V centralnem registru ZORA so preparate zakodirali in med seboj pomešali vprašljive in kontrolne BMV iz različnih laboratorijev. Tako so bili izpolnjeni pogoji, da citopatologinje v postopku revizije niso mogle prepoznati vprašljivih BMV in so lahko vse BMV neobremenjeno ocenile.

Vsaka članica strokovne skupine je ločeno pregledala vse BMV v celoti, izvide ponovnega pregleda zabeležila na obrazec, ki je vseboval letnico rojstva ženske in številko kode, in svoje ocene BMV poslala v centralni register ZORA, kjer so jih vnesli v skupen obrazec. Preparate BMV, ki so jih članice strokovne skupine ocenile različno, so ponovno pregledale skupaj na diskusijskem mikroskopu in podale še skupno oceno s konsenzom.

Rezultati revizije so skladni z rezultati podobnih revizij v državah, ki imajo dobro organizirane presejalne programe, kar kaže, da je kakovost delovanja citoloških laboratorijev v programu ZORA dobra. Kljub temu lahko z rednim notranjim in zunanjim nadzorom kakovosti ter rednim

izobraževanjem presejalcev in citopatologov naše rezultate v bodoče še izboljšamo. Na izobraževalnem dnevu bomo predstavile rezultate revizije in jih podrobno komentirale.



Standardizacija izvidov patologije materničnega vratu

Margareta Strojani-Fležar¹, Vivijana Snoj², Urška Ivanuš³, Maja Primic-Žakelj³

¹ Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

² Splošna bolnišnica Izola

³ Onkološki inštitut Ljubljana

Histopatološki izvid je izsledok svetlobnomikroskopske preiskave tkiva, ki ga lečeči zdravnik odvzame iz spremenjenega tkiva z namenom pridobiti natančno informacijo o bolezenskem procesu. V presejalnem programu ZORA so tkivni vzroci odvzeti iz materničnega vratu, bodisi porcije ali cervikalnega kanala, potem, ko so bile s citopatološko preiskavo odkrite predrakave spremembe v brisu materničnega vratu. Ginekolog odvzame biopsijo tudi v primeru, če so spremembe vidne le pri kolposkopskem pregledu, v brisu pa ni najti celičnih sprememb. Na podlagi histopatološkega izvida se lečeči zdravnik - ginekolog odloči o nadaljnjem zdravljenju ali pa oceni, da mora bolnico le klinično spremljati. V presejalnem programu za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka na materničnem vratu služi histopatološki izvid tudi za primerjavo s citološkimi in kolposkopskimi izvidi, ki so sprožili odvzem biopsije in histopatološki pregled tkiva. Zato histopatološki izvid uporabljamo tudi kot »zlati standard« oziroma referenco, ki v večini primerov, ne pa vedno, odraža pravilnost citološke ali kolposkopske diagnoze. Na podlagi v Registru zbranih histopatoloških izvidov lahko tudi ugotovimo, kolikšna je incidenca predrakavih sprememb, kakšne vrste in stopnje so, in kakšna je incidenca raka na materničnem vratu. Sledimo lahko tudi uspehom zdravljenja predrakavih sprememb in raka na materničnem vratu.

Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (UL RS št. 65, z dne 21.7.2000) predpisuje zbiranje histopatoloških izvidov za Register organiziranega presejanja za raka materničnega vratu – Register ZORA. Predpisano je, da histopatološki izvid vsebuje identifikacijske podatke o ženski, napotnem zdravniku in patologu ter histopatološki izvid. Register ZORA tako zbira histopatološke izvide od l. 2004. Oddelki za patologijo iz vse Slovenije pošiljajo v Register ZORA papirnate kopije izvidov, ki jih sicer pošiljajo napotnemu zdravniku – ginekologu. Sodelavke Registra histopatološke izvide šifrirajo in vnašajo v računalniško

podatkovno bazo. Izkušnje so pokazale, da se izvidi med različnimi oddelki (10 oddelkov, 27 patologov) razlikujejo po naboru identifikacijskih in kliničnih podatkov, poimenovanju patoloških sprememb (terminologiji in klasifikaciji), obliki izvida in včasih tudi čitljivosti. Željeno je, da bi oddelki pošiljali kopije izvidov enkrat mesečno, kar bi omogočilo redno spremljanje cervikalne patologije v Sloveniji, vendar izvidi dostikrat prihajajo neredno. Zbrani podatki v Registru ZORA za leto 2008 kažejo precejšnje razlike med oddelki tako glede vrste tkiva, ki so jo pregledovali, kot tudi histopatoloških diagnoz. Vzroki za razlike so večplastni, vendar predvidevamo, da lahko del razlik pripišemo razlikam v sestavi in sporočanju histopatoloških izvidov.

Evropska priporočila za zagotavljanje kakovosti v presejalnih programih za odkrivanje raka na materničnem vratu (2. izdaja, 2008) vsebujejo posebno poglavje o tehnikah in spremljanju ter zagotavljanju kakovosti dela v histopatologiji. Predvidevajo tudi nabor podatkov, ki naj bi jih vseboval histopatološki izvid in zbiral register presejalnega programa. Klasifikacija in terminologija patoloških sprememb na materničnem vratu sledi klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), ki pri cervikalnih (C) intraepitelijskih (I) neoplastičnih (N) spremembah uporablja stopnje od 1 do 3 (CIN 1, CIN 2, CIN3). Primerjalno s citološko klasifikacijo in terminologijo po Bethesda v ZDA v knjigi pojasnijo tudi CIN nizke in visoke stopnje, oziroma SIL (angl. squamous intraepithelial lesion) nizke in visoke stopnje. Natančno so v klasifikaciji SZO opredeljeni karcinomi in tudi druge spremembe na materničnem vratu. Če klinično ali s svetlobnomikroskopskim pregledom odkrijemo raka na materničnem vratu, mora histopatološki izvid vsebovati širši nabor podatkov, ki jih potrebuje zdravnik za najbolj optimalno načrtovanje zdravljenja (tip karcinoma, gradus, velikost, resekcijski robovi oz. vraščanje v okolna tkiva, prizadetost bezgavk – ocena patološkega stadija po TNM in FIGO). V Sloveniji je Standardizirane izvide s področja kirurške patologije tumorjev že leta 1994 pripravil prof. Rastko Golouh s sodelavci. Nabor podatkov v histopatoloških izvidih je natančno opredeljen in v večini anatomskih področij še vedno dovolj aktualen in uporaben za izhodišče o sodobnih standardiziranih izvidih.

V nekaterih evropskih državah so združenja za patologijo pripravila nacionalne predloge za standardizirane histopatološke izvide, ki so še posebej dragocena za registre presejalnih

programov. Standardizirani histopatološki izvidi predvidevajo minimalen nabor identifikacijskih podatkov o bolnici, napotnem zdravniku, posegu, makroskopskem opisu tkiva in histopatološkem izvidu. Praviloma so ob standardiziranem izvidu pripravili tudi navodila za standardizirane postopke sprejema in obdelave bioptičnega tkiva v histopatološkem laboratoriju, ki so nujen pogoj za zanesljiv končni histopatološki izvid.

S Sloveniji smo se v okviru Programskega sveta ZORA lotili priprave predloga za standardiziran histopatološki izvid že pred nekaj leti, ponovno smo ga predstavili širšemu krogu patologov na sestanku Združenja za patologijo konec leta 2008. Patologi so se strinjali, da je standardiziran izvid pomemben prispevek k izboljšani kakovosti histopatološkega izvida. Kot se je izkazalo v pilotnem projektu, ko sta obrazce v letu 2009 izpolnjevala dva oddelka, je slaba stran dvojno delo, ki ga ob rutinski obremenjenosti in kadrovskih primanjkljajih patologi vnaprej odklanjajo. Patolog vsakodnevno narekuje izvide pregledanih biopsij, ki se preko administracije vnašajo v računalniško bazo ustanove, kjer je zaposlen. Dodatno pa za potrebe Registra ZORA podatke še ročno vnese na poseben obrazec. Zato bo ena glavnih nalog multidisciplinarne delovne skupine, ki bo nadaljevala projekt standardizacije izvidov, da se histopatološki izvid zavede v standardizirani obliki že v prvem vnosu v podatkovno bazo in da je kot tak ustrezen za nadaljnje odločitve o zdravljenju za lečečega ginekologa kot tudi za Register ZORA.



Viri (po abecednem vrstnem redu):

1. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition - Summary Document. *Ann Oncol* 2010; doi:-10.1093/annonc/mdp471.
2. Horvat R, Herbert A, Jordan J, et al. Techniques and quality assurance guidelines for histopathology. In: Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J, von Karsa L, eds.. *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*. 2nd ed. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg (Grand-Duchy of Luxembourg); 2008: 173-189.
3. Ismail SM, Colclough AB, Dinnen JS, et al. Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia. *BMJ* 1989; 707-710.



Uvedba triažnega testa HPV

Marjetka Uršič-Vrščaj¹, Maja Primic-Žakelj¹, Urška Ivanuš¹, Andrej Možina²

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Povzetek

Evropska priporočila za odkrivanje raka materničnega vratu, objavljena leta 2008, vključujejo triažni test HPV kot pomembno novo diagnostično metodo na področju sekundarne preventive raka materničnega vratu. To pomeni učinkovitejše odkrivanje predrakavih sprememb v primeru pozitivnega testa HPV pri ženskah z atipičnimi celicami v brisu materničnega vratu, blago diskariotičnimi celicami pri ženskah starih 35. let ali več in po individualni presoji tudi pri ženskah po zdravljenju predrakavih sprememb. Slovenske Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu so bile objavljene leta 2006 in so že vključevale test HPV, skladno z Evropskimi smernicami, objavljenimi dve leti kasneje. Strokovno primernost Smernic so potrdili Razširjeni strokovni kolegiji za onkologijo, za patologijo in sodno medicino, za javno zdravje ter za ginekologijo in porodništvo. Smernice so v celoti objavljene na internetni strani DP ZORA. Predlog o uvedbi triažnega testa, ki bo dostopen vsem ženskam v Sloveniji, je bil sprejet na seji Zdravstvenega sveta, novembra 2009.

Ključne besede: rak materničnega vratu, humani virusi papiloma, triažni test HPV

Uvod

Rak materničnega vratu (RMV) je redek zaplet okužbe s humanimi virusi papiloma (HPV). Okužbe s HPV najpogosteje izzvenijo v 12 do 18 mesecih in ne povzročajo kliničnih sprememb. Hujše predrakave spremembe in RMV nastanejo zaradi kronične (perzistentne) okužbe z onkogenimi HPV. Ključni dogodek karcinogenetskega delovanja je zaviranje regulatornih mehanizmov v celici, predvsem genov pRb in p53, kar vodi k nastanku rakave celice. Spoznanje,

da so onkogeni HPV ključni dejavnik pri nastanku predrakavih sprememb in RMV je vodilo k vprašanju ali z odkrivanjem prisotnosti onkogenih HPV lahko učinkoviteje odkrivamo predrakave spremembe materničnega vratu in, ob ustreznem zdravljenju predrakavih sprememb, preprečimo nastanek RMV. V zadnjem desetletju so zato potekale številne raziskave na področju sekundarne preventive RMV, katerih cilj je bil, ovrednotiti pomen ugotavljanja okužbe z onkogenimi HPV pri odkrivanju predrakavih sprememb materničnega vratu.

Bris materničnega vratu ali test PAP

RMV se iz začetno predrakavih sprememb (CIN 1), preko hujših predrakavih sprememb (CIN 2, 3) razvija praviloma pet do deset let. Prav postopen razvoj RMV iz predrakavih sprememb omogoča, ob rednih ginekoloških pregledih, v večini primerov uspešno odkrivanje teh sprememb in preprečevanje invazivnega raka materničnega vratu. Osnovna preiskava, ki se že od leta 1950 uporablja za odkrivanje predrakavih sprememb, je bris materničnega vratu (BMV) ali test PAP. V Sloveniji smo z odvzemanjem BMV, pri ženskah, ki so enkrat letno po priporočilu ginekologa samodejno prišle na ginekološki pregled, pričeli po letu 1960, med prvimi državami na svetu. Osnovni namen BMV je odkriti ženske, pri katerih ni patoloških sprememb v celicah materničnega vratu in, ki v primeru, da nimajo ginekoloških težav, sumljivih za raka materničnega vratu, potrebujejo le redni kontrolni odvzem brisa. BMV je presejalna metoda in patološki izvid brisa materničnega vratu ne more v celoti opredeliti resnosti patoloških sprememb materničnega vratu pač pa lahko le nakazuje smer in nujnost takojšnjega ukrepanja. V primeru odkritih patoloških sprememb v BMV so potrebni, ali takojšnji dodatni diagnostični ukrepi (hujše patološke spremembe celic v BMV), ali le ponovni odvzemi brisov (začetno patološki brisi materničnega vratu – atipične ploščate ali metaplastične celice in blago diskariotične celice). Občutljivost BMV za odkrivanje hujših predrakavih sprememb in RMV je pomembno večja pri hujših patoloških spremembah v citološkem brisu in manjša v primeru začetno patoloških sprememb. Pri vsaki peti ženski s ponavljajočimi se začetno patološkim brisom materničnega vratu so že lahko prisotne hujše predrakave spremembe kot sta CIN 2 ali 3. Občutljivost BMV pri začetno patoloških izvidih povečamo s pogostejšimi odvzemi brisov,

praviloma na šest mesecev. Vendar pa je v primeru dveh, zaporednih začetno patoloških izvidov potrebno izvršiti kolposkopijo in, glede na izvid kolposkopije, morda tudi biopsijo. Delež žensk z začetno patološkimi brisi, pri katerih je potrebno opraviti kolposkopijo in biopsijo je približno 70%. Posledice vseh teh ukrepov, ki pa v večini primerov ne potrdijo hujše predrakave spremembe, so dodatni stroški, v nekaterih primerih tudi nepotrebno zdravljenje in vznemirjenje žensk.

Na drugi strani pa je pri ženskah z na novo odkritim RMV, ki so bile na ginekološkem pregledu v zadnjih treh letih pred diagnozo, začetno patološki BMV najpogostejši izvid. Kako učinkovito bo odkrivanje hujših predrakavih sprememb pri ženskah z začetno patološkimi brisi materničnega vratu, je odvisno od več dejavnikov. Najpomembnejši dejavnik je pripravljenost žensk, da se udeležujejo pogostih ginekoloških pregledov. Ostali pomembni dejavniki pa so tudi upoštevanje smernic, priporočenih postopkov in kakovost izvajanja vseh postopkov.

Test HPV

Izsledki raziskav so pokazali, da je z odkrivanjem prisotnosti onkogenih HPV (test HPV DNA, po metodi HC2) na materničnem vratu, ki povzročajo RMV, mogoče bolj učinkovito odkrivati predrakave spremembe kot pa s klasičnim BMV.

Test HPV je bolj občutljiv od BMV in podobno specifičen. Vendar pa je največji pomen testa HPV v njegovi negativni napovedni vrednosti, kar pomeni, da če s testom HPV ne odkrijemo onkogenih HPV (negativen test HPV) lahko z več kot 99% verjetnostjo trdimo, da predrakavih sprememb materničnega vratu pri preiskovani ženski ni.

Triažni test HPV

Evropska priporočila za odkrivanje raka materničnega vratu, objavljena leta 2008, vključujejo triažni test HPV kot pomembno novo diagnostično metodo na področju sekundarne preventive RMV, to je za učinkovitejše odkrivanje predrakavih sprememb v primeru pozitivnega testa HPV

pri ženskah s ponavljajočimi se atipičnimi celicami v brisu materničnega vratu, blago diskariotičnimi celicami pri ženskah starih 35. let ali več in po individualni presoji tudi pri ženskah po zdravljenju predrakavih sprememb. Triažni test HPV, od tod tudi njegovo ime, omogoča v primeru pozitivnega izvida testa HPV odbrati tiste ženske, pri katerih je povečana verjetnost že prisotnih predrakavih sprememb. Zato je pri teh ženskah potrebno izvršiti kolposkopijo in biopsijo takoj. Na drugi strani pa v primeru negativnega izvida testa HPV dodatne preiskave niso potrebne, kontrolni BMV na šest mesecev niso potrebni, ženski lahko priporočamo redne kontrolne preglede na tri leta. Triažni test HPV omogoča učinkovitejše odkrivanje hujših predrakavih sprememb pri HPV pozitivnih ženskah, v primerjavi s ponavljajočimi se BMV, ob zmanjševanju števila ginekoloških pregledov, odvzemov BMV, števila kolposkopij, biopsij in nepotrebnih zdravljenj. Zaradi bolj učinkovitega odkrivanja hujših predrakavih sprememb so dani pogoji za zmanjševanje števila novih primerov invazivnega raka materničnega vratu, pri ženskah, ki hodijo na priporočene ginekološke preglede. Kolikšen bo delež zmanjšanega števila ginekoloških pregledov, odvzemov BMV in posledičnih diagnostičnih postopkov je odvisno od celokupnega deleža žensk z začetno patološkimi BMV v določeni državi. Delež, ki je višji od 5% kaže na višji delež HPV negativnih žensk in ekonomsko ugodnejši vpliv triažnega testa. Po podatkih DP ZORA je bilo leta 2007 v presejanju ugotovljenih 9.166 začetno patoloških brisov materničnega vratu (7128 atipičnih ploščatih in metaplastičnih celic in 1566 blago diskariotičnih brisov, pri ženskah nad 35. let). CIN 1 je bil ugotovljen v 1155 primerih. Istega leta je bilo zaradi suma na predrakave spremembe materničnega vratu opravljenih 5.469 diagnostičnih posegov (biopsije, ekscizije, abrazije) in 2.092 terapevtskih posegov (konizacije in LLETZ).

Takojšnji test HPV, ob ugotovljenem drugem, ponovno začetno patološkem izvidu BMV, se kaže kot stroškovno in strokovno najbolj učinkovit ukrep, saj odločitev o nadaljnjih ukrepih upošteva izvide tako brisa materničnega vratu kot tudi testa HPV.

Čeprav enotnih priporočil glede uporabe testa HPV pri ženskah po zdravljenju predrakavih sprememb v Evropskih priporočilih za odkrivanje raka materničnega vratu še ni, pa novi strokovni podatki vedno bolj pritrjujejo koristnosti uporabe testa HPV tudi pri tej skupini žensk – tako z vidika učinkovitejšega odkrivanja rezidualne predrakave spremembe kot tudi z vidika

zmanjševanja števila kontrolnih ginekoloških pregledov in odvzemov BMV (za 50%), zmanjševanja kolposkopij in biopsij (za 90%) in zmanjševanja vznemirjanja žensk. Tveganje za RMV je največje prav pri ženskah, ki so bile zaradi hujših predrakavih sprememb že zdravljene. Delež žensk, pri katerih odkrijemo raka materničnega vratu in, ki so bile v preteklosti že zdravljene zaradi hujših predrakavih sprememb je, po domačih in tujih podatkih, med 5 do 10%.

Triažnega testa HPV ne priporočamo in ne izvajamo pri ženskah s hudo patološkimi celicami v BMV saj je pri vseh teh ženskah potrebna takojšnja kolposkopija in biopsija.

Slovenske Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu in triažni test – danes in jutri

Slovenske Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu so bile objavljene leta 2006 (tretja posodobitev) in so že vključevale test HPV, skladno z Evropskimi smernicami, objavljenimi dve leti kasneje. Smernice so pripravili člani Združenja za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo (ZGO), strokovno primernost Smernic so potrdili Razširjeni strokovni kolegiji za onkologijo, patologijo in sodno medicino, javno zdravje in razširjeni strokovni kolegij za ginekologijo in porodništvo. Smernice so v celoti objavljene na internetni strani DP ZORA.

Skladno s priporočilom Razširjenega strokovnega kolegija za ginekologijo in porodništvo so člani DP ZORA in ZGO pripravili predlog za uvedbo triažnega testa HPV za obravnavo na Zdravstvenem svetu. Predlog o uvedbi triažnega testa, ki naj bi bil dostopen vsem ženskam v Sloveniji, je bil sprejet na seji Zdravstvenega sveta, novembra 2009. Triažni test HPV, ki bo dostopen za vse ženske v Sloveniji in bo tudi, glede na zahteve Evropskih priporočil, omogočal enakovredno diagnostično obravnavo vsem ženskam v Sloveniji, vključuje naslednje skupine žensk:

- ženske vseh starosti z atipičnimi ali metaplastičnimi celicami v BMV,
- ženske z blago diskariotičnimi celicami v BMV, stare 35. let in več,
- ženske z ugotovljenim CIN 1.

Priprave za posodobitev Smernic že potekajo in so nujne zaradi vsaj dveh razlogov:

1. Ker test HPV leta 2006 ni bil dostopen za vse ženske v Sloveniji, smo v Smernicah po dveh začetno patoloških brisih materničnega vratu upoštevali dve poti kontroliranja žensk: s klasičnim brisom materničnega vratu (pot 1) in s testom HPV (pot 2).

Slika 1 prikazuje poti ukrepanja v primeru atipičnih ploščatih in metaplastičnih celic, slika 2 prikazuje ukrepe pri ugotovljenih blago diskariotičnih celicah, pri ženskah starih 35. let ali več in na sliki 3 so prikazani postopki ukrepanja pri CIN 1.

Ključni del posodobitve v novih Smernicah, bo opustitev poti 1 - kontroliranja samo z BMV žensk z drugič ugotovljenimi atipičnimi ploščatimi ali metaplastičnimi celicami, pri ženskah z ponovno ugotovljenimi blago diskariotičnimi celicami, ki so stare 35. let in več in pri ženskah po ugotovljenem CIN 1, v določenih pogojih. Druga pomembna posodobitev bo opustitev dodatnega kontroliranja žensk z negativnim testom HPV DNA, pri negativnem ali enakem BMV. Te ženske se bodo vrstile v redni program presejanja.

2. Posodobitev razvrščanja izvidov BMV, ki so ga pripravili kolegi citopatologi in, ki je v končni pripravi bo vplivala na nekatere dopolnitve Smernic.

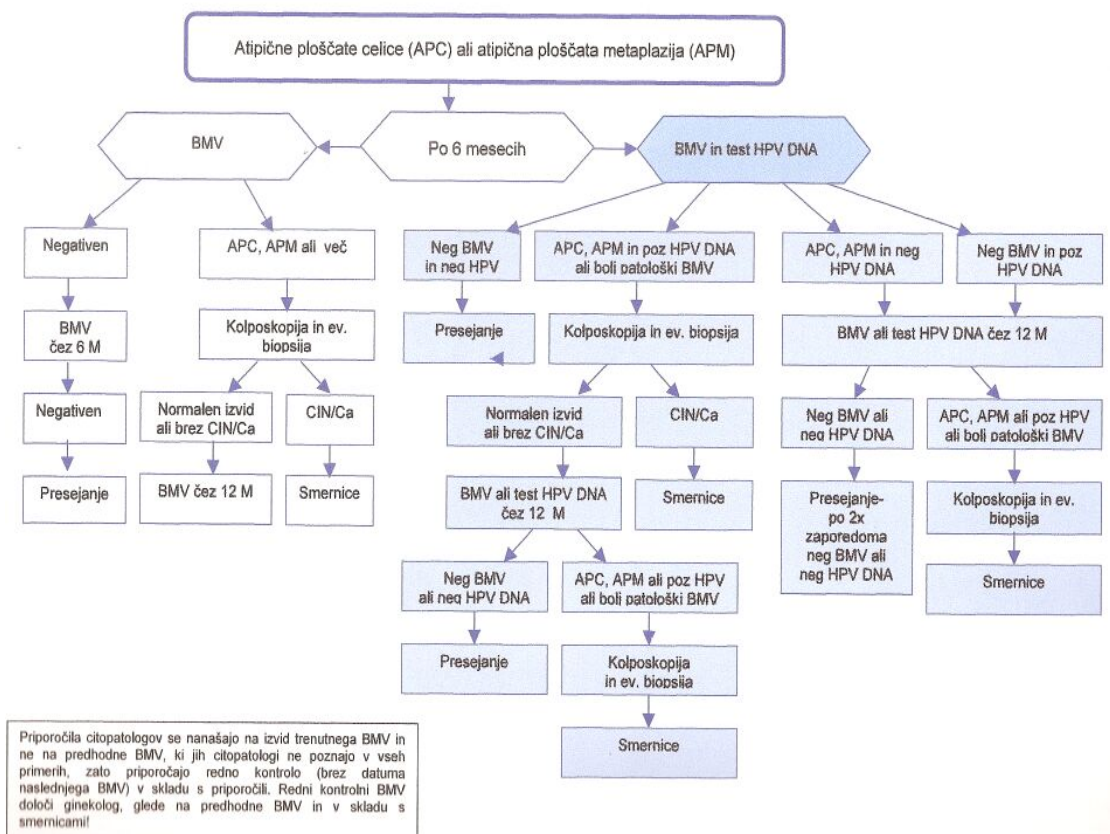
Zaključek

Smernice in triažni test HPV, dostopen vsem ženskam v Sloveniji, pomeni posodobitev odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu v Sloveniji. Zaradi učinkovitejšega odkrivanja pričakujemo zmanjšanje stroškov in manjše vznemirjanje žensk. Ozaveščanje žensk o pomenu in namenu testa HPV bo za nadaljevanje uspešnosti delovanja DP ZORA ključnega pomena. Z izvajanjem triažnega testa HPV se v Sloveniji po preliminarnih podatkih kaže zmanjšanje števila kontrolnih ginekoloških pregledov in BMV za polovico, ki pa jih nadomestijo v nekaterih primerih testi HPV. Število nepotrebnih diagnostičnih postopkov naj bi se zmanjšalo za več kot polovico (55%), za eno tretjino pa naj bi se zmanjšalo tudi število terapevtskih posegov.

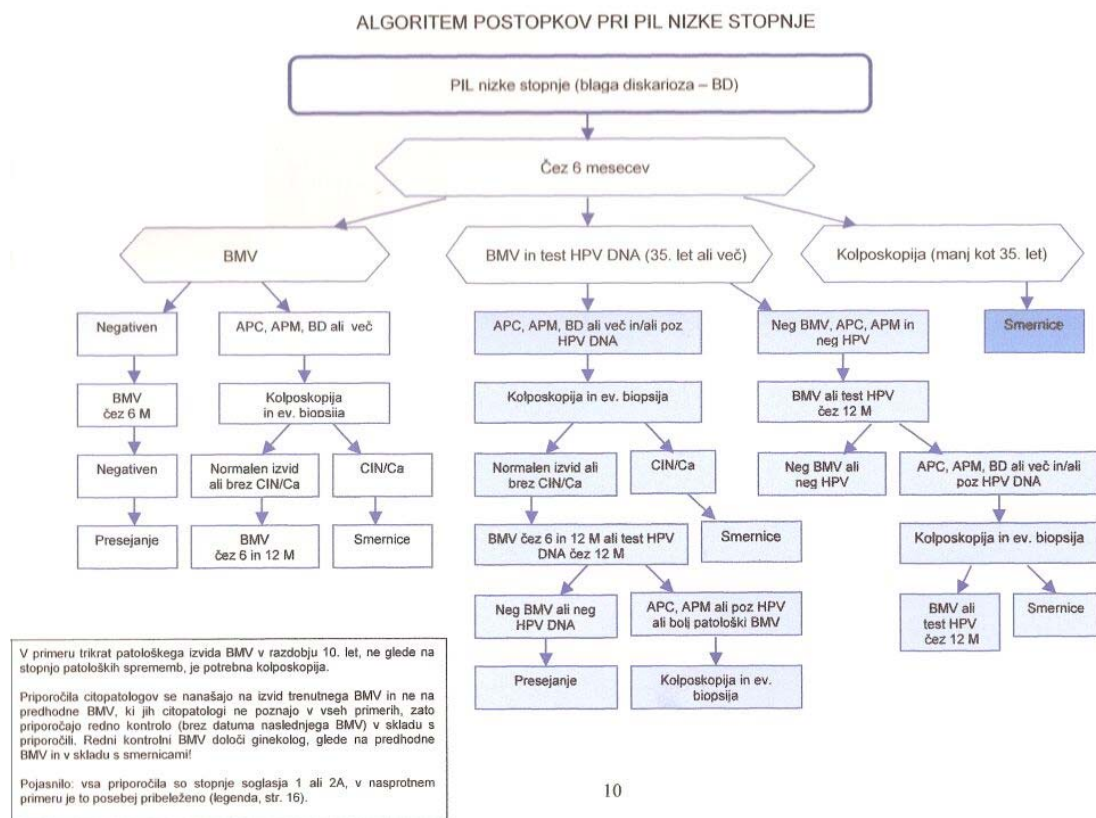
■

Slika 1: Začetno patološki bris materničnega vratu (atipične ploščate celice ali atipična ploščata metaplazija) - dve poti kontroliranja žensk: s klasičnim brisom materničnega vratu (levo) in s testom HPV (desno).

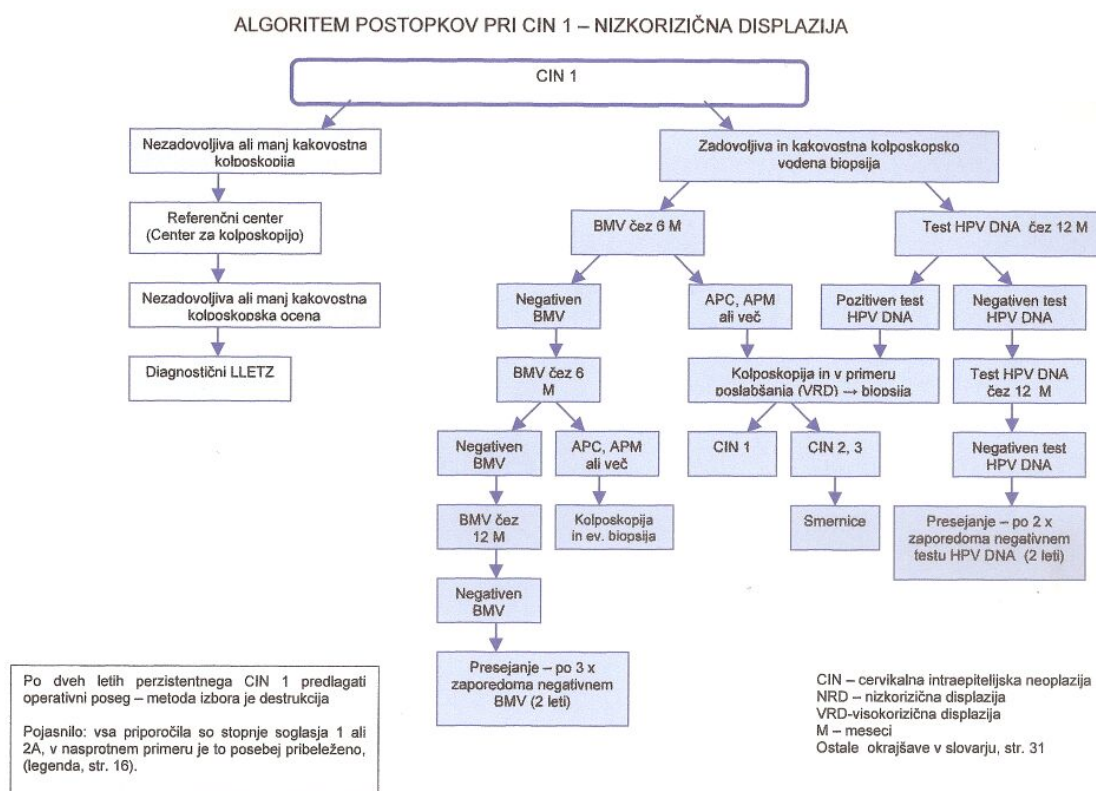
ALGORITEM POSTOPKOV PRI ATIPIČNIH PLOŠČATIH CELICAH ALI ATIPIČNI PLOŠČATI METAPLAZIJI



Slika 2: Začetno patološki bris materničnega vratu (blago diskariotične celice, pri ženskah starih 35. let ali več) - dve poti kontroliranja žensk: s klasičnim brisom materničnega vratu (levo) in s testom HPV (desno).



Slika 3: Dve poti kontroliranja žensk s CIN 1, po zadovoljivi in kakovostno vodeni biopsiji: s klasičnim brisom materničnega vratu (levo) in s testom HPV (desno).



Viri (po abecednem vrstnem redu):

7. Arbyn M, Buntix F, Van Ranst M, Paraskevaïdî E, Martin-Hitsch P, & Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.*; 2004a;96:280-93.
8. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Kalliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing. A summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):578-89.
9. Arnold K. Guidelines for Abnormal Pap Tests: Do Physicians Follow them? *JNCI*, 2002; 94:880-881.
10. Bosch FX, Lorinz AT, Munoz N et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
11. Canadian Consensus Guidelines for Human papillomavirus, *JOGC* 2007; Vol 29, No 8: Suppl 3.
12. Cancer Screening in the European Union, First report (IARC, 2008)
13. Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, Caudroy S, Nou JM, Nazeyrollas P, et al. Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. *Br J Cancer* 2004; 90: 1803-8.
14. Cuzick J, Starewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus. The HART study. *Lancet* 2003;362(9399):1871-6.
15. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand MH, Dillner J, Meijer CJLM. Overview of Human papillomavirus-based and other Novel Option for Cervical Cancer Screening in developed and developing Countries. *Vaccine* 2008; 26S:K29-K41.
16. Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. WHO, 2006.
17. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition. 2008. European Communities. Belgium.
18. EJC special issue 2009
19. IARC. IARC handbooks of cancer prevention: Cervix cancer screening, vol. 10, Lyon: IARC Press; 2005.
20. Incidenca raka v Sloveniji, Register raka za Slovenijo, Onkološki inštitut Ljubljana, 2008.
21. Jančar N. Razporeditev genotipov in podtipskih različic humanih virusov papiloma pri bolnicah z rakom materničnega vratu v Sloveniji. Doktorska disertacija. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 2009.
22. Kovanda A et al. Pre-vaccination distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in women with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) lesions in Slovenia. *Acta Dermatoven APA* 2009; 18 (2): 47-52.
23. Mandelblatt JS., Lawrence WF., Womak SM. et al. Benefits and Costs of Using HPV Testing to Screen for Cervical Cancer. *JAMA*, 2002;287:2372-2381.
24. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2006 in 2007. Onkološki inštitut Ljubljana, 2007.
25. Rebolj M. et al. Human papillomavirus triage of women with persistent borderline or mildly dyskeriatic smears: Comparison of costs and side effects of three alternative strategies. *Int J Cancer*. 2007; 121: 1529-1535. (Nizozemska).
26. Ronco G, Cuzick J, Segnan J, Brezzi S, Carozzi F, Folicaldi S, et al. HPV triage for low grade (L-SIL) cytology is appropriate for women over 35 in mass cervical cancer screening using liquid based cytology. *Eur J Cancer* 2007;43(3):476-80.

27. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhost TJ, Verheijen RH, De Schipper FA, Snijders PJ, Voorhost FJ, van Kemenade FJ, Rozendal L and Meijer CJ. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:543-553.
28. www.cancerscreening.nhs.uk/cervical
29. Wright TC., Cox JT., Massad LS. et al. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Cytological Abnormalities. *JAMA*, 2002; 287 (16): 2120-2129.
30. Uršič Vrščaj M et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo, 2007.
31. www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/evaluation-hpv-2006feb.pdf



Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb in začetnega raka materničnega vratu

Branko Cvjetičanin

Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Predrakave spremembe materničnega vratu

Predrakave spremembe materničnega vratu so displastične spremembe epitelija, najpogosteje omejene na transformacijsko cono. V več kot 90 % je prizadet ploščati in le redko endocervikalni, žlezni epitelij. Displastične spremembe materničnega vratu delimo na nizko rizične (CIN 1) in visoko rizične (CIN 2 in CIN 3). Diagnoza CIN je histološka. Doktrina postopkov in zdravljenja je opredeljena v Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, ki jih je leta 2006 pripravilo Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo.

CIN 1 zelo pogosto spontano izzveni, zato je zdravljenje indicirano le v primerih, ko sprememba vztraja (perzistira) 2 leti. CIN 2 in CIN 3 sta pravi prekancerози in jih je potrebno zdraviti. Metode in tehnike zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu so različne in obsegajo široko paleto operativnih posegov, od minimalnih do radikalnih. Razdelimo jih v tri skupine:

1. destruktivske (ablativne) tehnike (laserska vaporizacija - LV, elektrokoagulacija epitelija, krioterapija in hladna koagulacija);
2. ekscizijske tehnike (ekscizija transformacijske cone z električno zanko – LETZ, LLETZ, LEETZ, klasična konizacija – hladna ekscizija, konizacija s harmoničnim skalpelom, radiofrenkvenčna konizacija ...);
3. ekscirpacijske tehnike (histerektomije: vaginalna, laparoskopsko asistirana vaginalna histerektomija - LAVH, abdominalna).

Izbira metode in tehnike zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu je odvisna predvsem od histološke diagnoze, znanja ginekologa kirurga in tehnične podpore, ki jo ima na razpolago ter od kolposkopske slike, citološkega (PAP) izvida, starosti bolnice, rodnosti oz. želje po ohranitvi reproduktivne

funkcije in morebitnih sočasnih bolezni reproduktivnih organov. Perzistentne CIN 1 v glavnem zdravimo z destruktivnimi metodami (kolposkopsko vodena laserska vaporizacija). V redkih primerih lahko uporabimo tudi radikalno metodo kot je histerektomija (npr. pri bolnici, starejši od 40 let, ki ima poleg CIN 1 tudi simptomatsko miomatozno maternico). Destrukcijske metode lahko uporabljamo tudi za zdravljenje dobro vidnih in omejenih CIN 2 in CIN 3 sprememb na ektocerviksu, vendar so za zdravljenje CIN 3 sprememb primernejše ekscizijske metode. Prednost ekscizijskih metod je predvsem, da omogočajo histološko preiskavo pridobljenega vzorca ter so sočasno diagnostične in terapevtske. V primerjavi z destrukcijo je uspešnost ekscizijskih tehnik sicer nekoliko večja, vendar pri bolnicah, ki so bile zdravljene z ekscizijsko tehniko (predvsem konizacijo), pogosteje prihaja do zapletov v nosečnosti (prezgodnji porod). Zato imajo v zadnjem času minimalno invazivne tehnike (LV, LETZ) prednost pred klasičnimi metodami. Izvajamo jih v lokalni anesteziji (Xylocain sprej za LV, 5 do 10 ml 1 % Xylocaina subepitelno ali paracervikalno), v dnevni bolnišnici, ob bolniškem staležu 1 do 3 dni. Slabost LETZ-a je, da je minikonus omejen na velikost zanke. Slabosti opisanih tehnik je tudi dolgotrajno celjenje z vaginalnim izcedkom (tudi do 3 tedne).

Na Ginekološki kliniki v Ljubljani od leta 1996 strmo narašča število LV in LETZ-ov, obenem pa upada število klasičnih konizacij. Vsako leto naredimo več kot 900 LETZ-ov in LV, kar predstavlja okoli 90 % vseh posegov, opravljenih zaradi CIN.

Začetni rak materničnega vratu

Po skokovitem porastu incidence raka materničnega vratu (RMV) v Sloveniji v prejšnjem desetletju (leta 1997 23/100.000), so bili sprejeti nekateri pomembni ukrepi (ZORA, smernice, kolposkopski tečajji ZGO, sodobno zdravljenje predrakavih sprememb ...), ki že kažejo pozitivne učinke (leta 2008 je bila incidenca RMV 12,6/100.000). V primerjavi s tujino v Sloveniji pogosteje odkrivamo in registriramo mikroinvazivne RMV (invazija v stromo manj kot 1 mm), kar nekoliko vpliva na še vedno dokaj veliko incidenco RMV v Sloveniji (10/100.000 povprečno v EU). Med začetne stadije RMV štejemo:

- 1A₁ (invazija do 3 mm v stromo z ali brez linfovaskularne invazije);
- 1A₂ (invazija v stromo od 3 do 5 mm);
- 1B₁ začetni (velikost tumorja ≤ 2 cm).

Izbira metode in tehnike zdravljenja je odvisna od stadija, histološke vrste RMV (ploščatocelični karcinom, adenoskvamozni karcinom, adenokarcinom), znanja kirurga, citološkega izvida (PAP), starosti bolnice oz. fertilitnosti in sočasnih bolezni.

Stadij 1A₁ brez limfovaskularne invazije zdravimo s konizacijo (ali histerektomijo – starost, sočasne bolezni), stadij 1A₁ z limfovaskularno invazijo pa s konizacijo ali trahelektomijo (amputacija materičnega vratu) in laparoskopsko pelvično limfadenektomijo (ali LAVH in LPL). Stadij 1A₂ zdravimo s trahelektomijo oziroma radikalno trahelektomijo in LPL (ali LAVH in LPL). Stadij 1B₁ ≤ 2 cm zdravimo z radikalno trahelektomijo in LPL (ali vaginalno histerektomijo sec. po Schauta – Amreich in LPL, LAVRH in LPL, radikalno histerektomijo sec. Wertheim – Meigs – Novak, s tehniko ohranitve živcev).

Sodobne tehnike zdravljenja začetnega RMV z ohranitvijo materničnega telesa ne vplivajo na preživetje bolnic in omogočajo ohranitev reproduktivne sposobnosti. Vendar ženske, pri katerih so bili narejeni opisni kirurški posegi, težje zanosijo, večje je tudi število splavov in prezgodnjih porodov. Po konizaciji so potrebne le kontrole in po potrebi cerklaža v nosečnosti. Po trahelektomiji in radikalni trahelektomiji je možnost spontane zanositve vprašljiva, zato je indicirana IVF – ET. Ob posegu se preventivno naredi tudi cerklaža. Cerklažo lahko opravimo tudi laparoskopsko, vendar enotnega navodila, kdaj poseg opraviti, ni (ob trahelektomiji, pozneje kot samostojen poseg ali šele v zgodnji nosečnosti).

Na Ginekološki kliniki smo med leti 2008 do 2010 naredili 6 radikalnih trahelektomiji in LPL (3 v stadiju 1A₂ in 3 v stadiju 1B₁). Dve bolnici ste po zdravljenju zanosili in obe splavili (missed ab. v 9. t. in v 19.t. vnetje – amnionitis ?).

Zaključek

Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu, predvsem porast števila LETZ-ov in LV, ter uvedba organiziranega presejalnega programa ZORA in drugih ukrepov, že kažejo pozitivne učinke na zmanjšanje incidence RMV. Uporaba manj invazivnih (mikroinvazivnih) tehnik ugodno vpliva tudi na izid nosečnosti pri mlajših bolnicah. Tudi v Sloveniji sledimo sodobnim, manj radikalnim pristopom v zdravljenju RMV. Sodobno mikroinvazivno zdravljenje začetnega RMV z trahelektomijo in radikalno trahelektomijo in LPL ne vpliva na preživetje bolnic oz. prognozo bolezni, a omogoča ohranitev reproduktivne sposobnosti bolnice.



Viri (po abecednem vrstnem redu):

1. Bindas A., Novak – Antolič Ž.: Porodniški izid po konzervativni terapiji intraepitelijskih ali zgornjih invazivnih lezij materničnega vratu; pregled podatkov za Slovenijo od leta 2002 do 2005. Zdrav. Vest. 2009, 78 241-6.
2. Cvjetičanin B., Kobal B., Rakar S., Omahen A., Meglič L., Barbič M.: Vloga laporoskopije pri optimalni obravnavi mikroinvazivnega raka materničnega vratu. Endoskopska revija vol. 10, No. 23 2005, 36, 49.
3. Deisinger D.: Kazalci kakovosti pri zdravljenju prekancerov materničnega vratu v Sloveniji. V: Možina A. ur. Zbornik predavanj 2. slovenski kongres o cervikalni patologiji, Portorož 7 do 10. marec 2007, ZGO 2007: 150–4.
4. Dergant D., Martin X., Sacchetoni A., Mathevet P.: Laporoscopic vaginal radical trachelectomy: A treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. Cancer 2000. 88 1877-82.
5. Guzej Z., Lovšin B.: Vpliv zdravljenja cervikalne intraepitelijske neoplazije na trajanje poznejše nosečnosti in pogostost prezgodnjega poroda. Slovenski rezultati raziskave za obdobje 2003 do 2004, Onkologija 2007; 11: 63-5.
6. Kobal B.: Vloga laporoskopije pri zgodnjih oblikah raka materničnega vratu. Zdrav. Vest. 2009; 78: I-49-52.
7. Možina A.: Standardni kazalci kakovosti pri odkrivanju in zdravljenju predrakavih sprememb MV. Onkološki simpozij, Ljubljana 21.1.2010.
8. Takač I., Arko D., Gorišek B., Kodrič T., Repše-Fokter A.: Možnosti zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu. Zdrav. Vest. 2009, 78 I-43-8.
9. Tomažević T.: Laporoskopska cerklaža pri ženskah s cervikoistmično insuficienco in visokim tveganjem za kasni splav ali zelo prezgodnji porod. 10 kongres endoskopske kirurgije Slovenije, Portorož 10. do 12.5.2009.
10. Uršič – Vrščaj M., Rakar S., Možina A., Kobal B., Takač I., Deisinger D.: Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo. Slovensko zdravniško društvo Ljubljana 2006.



Prikaz zanimivih primerov s področja odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb in raka materničnega vratu

Primer 1

Pomen mejno patoloških BMV za zgodnje odkrivanje predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu

Veronika Kloboves-Prevodnik¹, Helena Istenič-Pikl², Branko Cvjetičanin³, Jasna Šinkovec³

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Ginekološka ordinacija Istenič-Pikl

³Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Primer 2

Brisi materničnega vratu in Mirena

Marja Lenart, Branko Cvjetičanin, Jasna Šinkovec

Ginekološka klinika, UKC Ljubljana

Primer 3

Atipija žleznih celic

Kristina Gornik-Kramberger¹, Rajko Kavalar¹, Tatjana Kodrič²

¹UKC Maribor

²Zdravstveni dom Lenart

Primer 4

Ponavljajoči patološki brisi materničnega vratu pri ženski v postmenopavzi

Helena Gutnik¹, Julija Blatnik¹, Margareta Strojjan-Fležar¹, Zdenka Šubic²

¹Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

²Zdravstveni dom Ljubljana

Primer 5

Ploščatocelični karcinom

Jakob Koren¹, Alenka Repše-Fokter¹, Simona Šramek-Zatler¹, Vivijana Snoj², Urška Ferletič², Margareta Strojjan-Fležar³, Jasna Šinkovec⁴, Branko Cvjetičanin⁴

¹Splošna bolnišnica Celje


²Splošna bolnišnica Izola

³Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

⁴Ginekološka klinika UKC Ljubljana




IZROČKI PREDAVANJ



Državni program ZORA danes


Maja Primic Žakelj
Urška Ivanuš

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010




Organiziranost DP ZORA

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

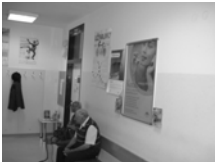


Promocija DP ZORA

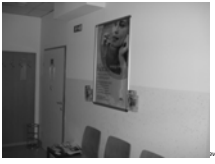
Terme Lendava



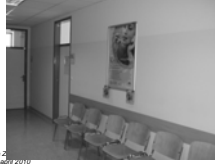
ZD Gornja Radgona



ZD Radenci



ZD Sl. Bistrica



Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

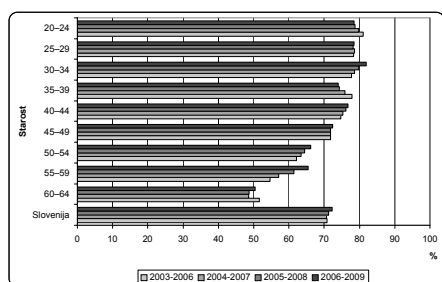
Število žensk glede na število BMV po 3-letnih obdobjih



| Obdobje | 1.1.2004 - 31.12.2006 | | 1.1.2005 - 31.12.2007 | | 1.1.2006 - 31.12.2008 | |
|---------------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| ŠTEVILO BMV | Št. žensk | % | Št. žensk | % | Št. žensk | % |
| 1 | 303.533 | 61,5 | 307.512 | 62,4 | 318.196 | 64,2 |
| 2 | 125.359 | 25,4 | 122.017 | 24,7 | 116.640 | 23,5 |
| 3 | 42.233 | 8,6 | 41.960 | 8,5 | 41.106 | 8,3 |
| 4 | 13.679 | 2,8 | 13.640 | 2,8 | 12.703 | 2,6 |
| 5 | 5.055 | 1,0 | 4.733 | 1,0 | 4.262 | 0,9 |
| 6 | 2.035 | 0,4 | 1.893 | 0,4 | 1.589 | 0,3 |
| 7 | 907 | 0,2 | 751 | 0,2 | 620 | 0,1 |
| 8+ | 891 | 0,2 | 667 | 0,1 | 511 | 0,1 |
| Število vseh žensk | 493.692 | 100,0 | 493.173 | 100,0 | 495.627 | 100,0 |
| Število vseh BMV | 787.501 | | 778.216 | | 765.345 | |

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

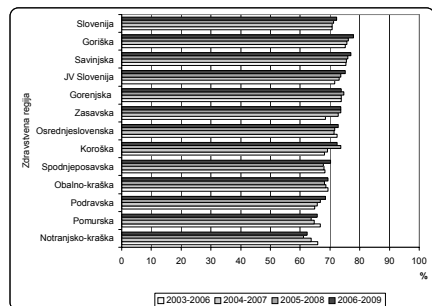
Pregledanost: odstotni delež žensk z najmanj enim BMV v štirih triletnih obdobjih



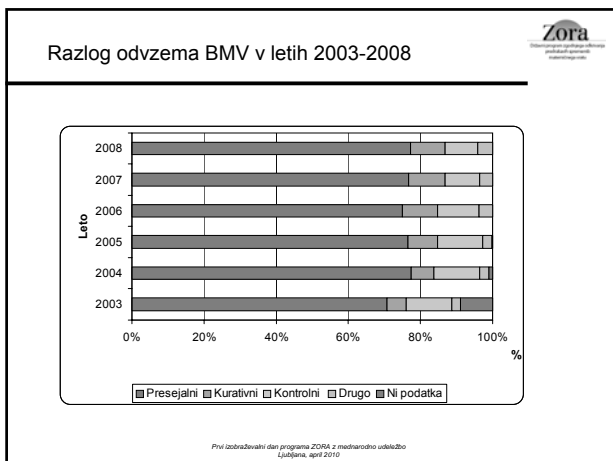
2003/6: 70,8%, 2004/7: 70,7%, 2005/8: 71,2%, 2006/9: 72,2%

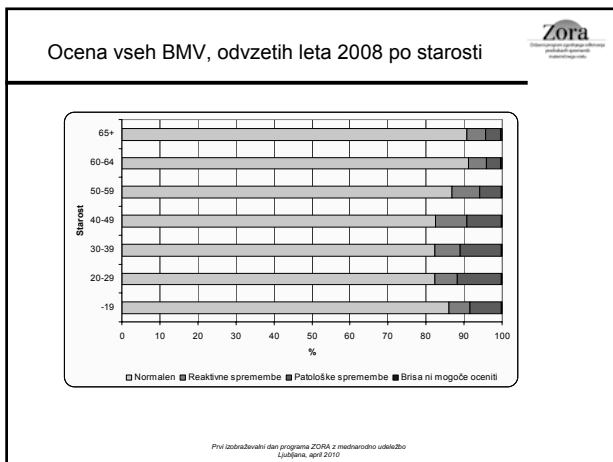
Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

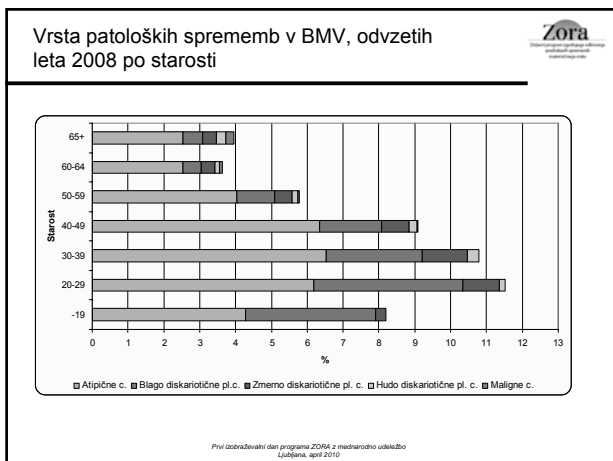
Pregledanost: odstotni delež žensk z najmanj enim BMV v štirih triletnih obdobjih po statističnih regijah

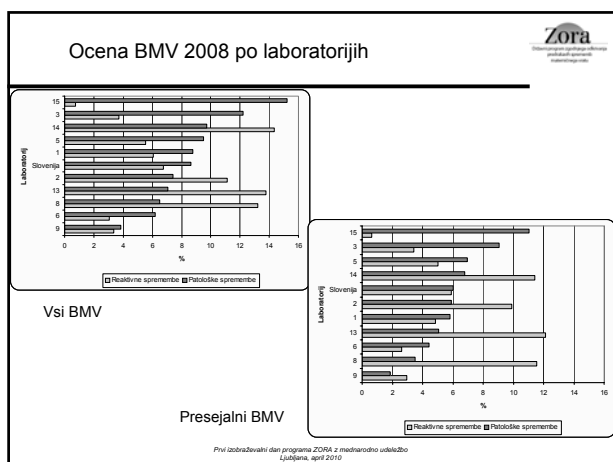


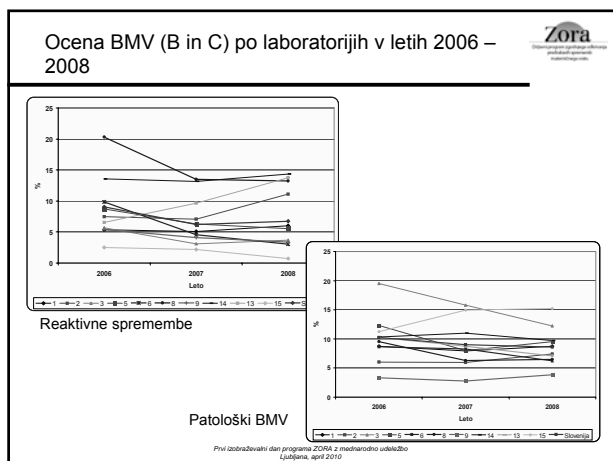
Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010









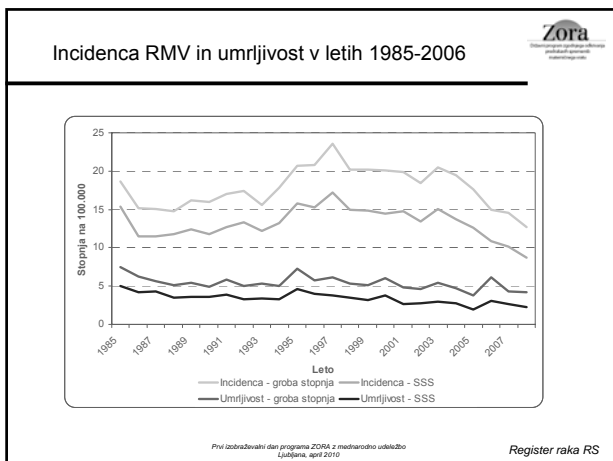


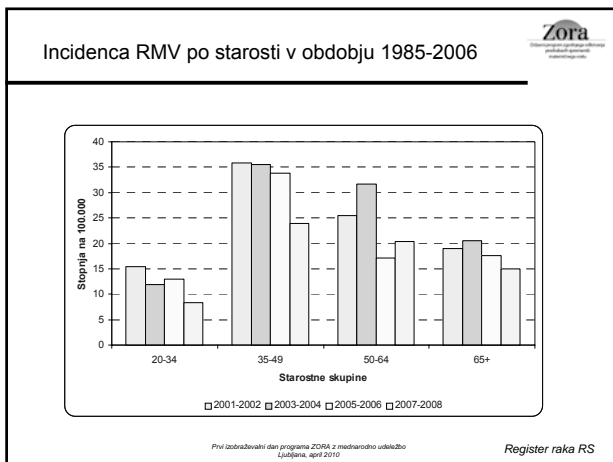
Korelacija med citološkimi izvidi do 6 mesecev pred posegom in histološkimi izvidi (4.813) iz leta 2008

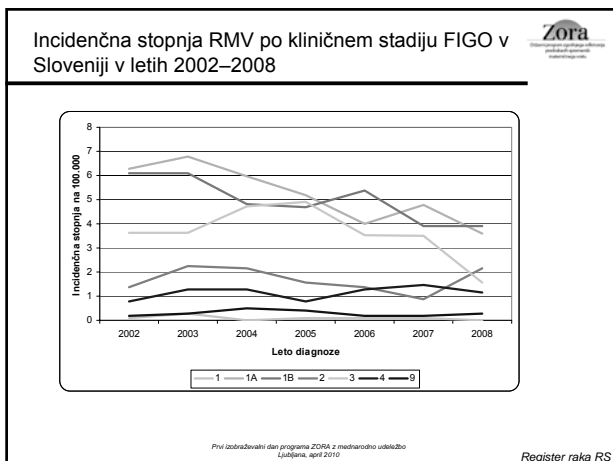
| Citološki izvid | Ni sprememb | | PS nizke st.* | | PS visoke st.** | | Ni podatka | | Skupaj | |
|-------------------------|-------------|-------|---------------|-------|-----------------|-------|------------|-------|---------|-------|
| | Število | % | Število | % | Število | % | Število | % | Število | % |
| Histološki izvid | | | | | | | | | | |
| Skupaj | 1.327 | 100,0 | 1.210 | 100,0 | 1.947 | 100,0 | 4 | 100,0 | 4.488 | 100,0 |
| CIN 1 in drugi | 1.184 | 89,2 | 749 | 61,9 | 596 | 30,6 | 3 | 75,0 | 2.532 | 56,4 |
| CIN 2+ | 143 | 10,8 | 461 | 38,1 | 1.351 | 69,4 | 1 | 25,0 | 1.956 | 43,6 |

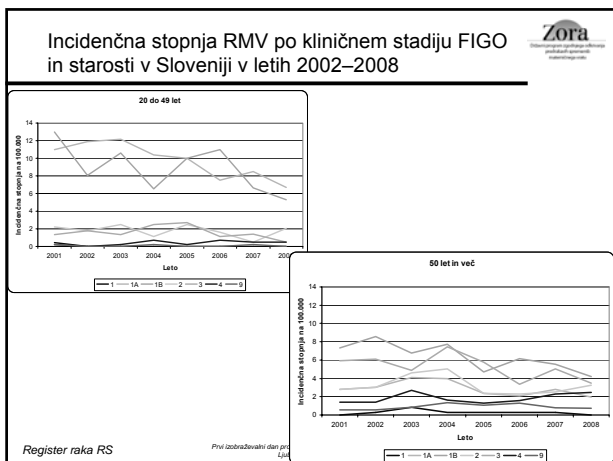
* atipične ploščate in žlezne celice, blaga diskarioza, atipična ploščatocelična metaplazija
 ** zmerna diskarioza, huda diskarioza ploščatih in žleznih celic, adenokarcinom, druge in neopredeljene maligne celice

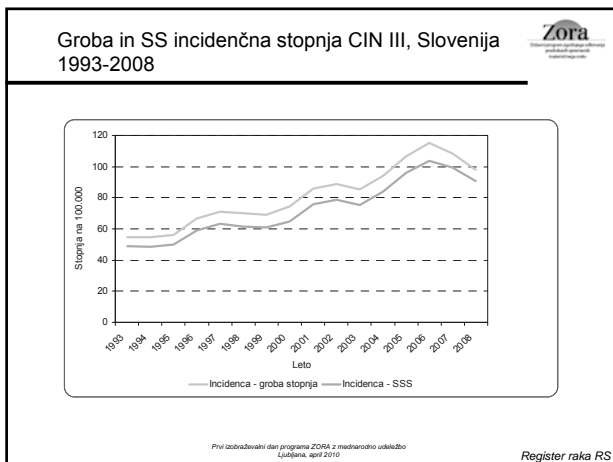
Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

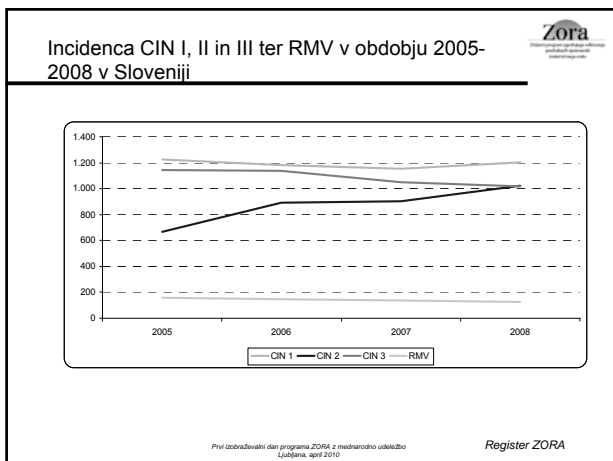

















Citološko klasifikacijo po Bethesda uvajamo tudi v Slovenijo

Alenka Repše Fokter, Margareta Strojan Fležar
Ana Pogačnik, Veronika Kloboves Prevodnik, Vivijana Snoj

PRVI IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA Z MEDNARODNO UDELEŽBO
9. april 2010






Zakaj Bethesda?

- **Cytology results should be reported using a nationally agreed-upon terminology that is at least translatable into Bethesda system**

(European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. 2008:162.)

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

Priloga 3: ENOTNO OBRAZLOŽENJE CITOLOGIJSKE ZVEČE

| OPREDELJEVAJTE PRESEČNICE IN NAČRTOVANJE | | OPREDELJEVAJTE PRESEČNICE IN NAČRTOVANJE | |
|---|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> normalno | <input type="checkbox"/> nenormalno | <input type="checkbox"/> normalno | <input type="checkbox"/> nenormalno |
| <p>OPREDELJEVAJTE PRESEČNICE IN NAČRTOVANJE</p> <p>1. ali je vzorec reprezentativen</p> <p>2. ali je vzorec dovolj velik</p> <p>3. ali je vzorec dovolj čist</p> <p>4. ali je vzorec dovolj dobro obarvan</p> <p>5. ali je vzorec dovolj dobro razločen</p> | | <p>OPREDELJEVAJTE PRESEČNICE IN NAČRTOVANJE</p> <p>1. ali je vzorec reprezentativen</p> <p>2. ali je vzorec dovolj velik</p> <p>3. ali je vzorec dovolj čist</p> <p>4. ali je vzorec dovolj dobro obarvan</p> <p>5. ali je vzorec dovolj dobro razločen</p> | |
| <p>KLASIFIKACIJSKA SKUPINA</p> <p>1. normalna</p> <p>2. atipična kvadrantska epitelija</p> <p>3. atipična površinska epitelija</p> <p>4. atipična površinska epitelija (ASC-US)</p> <p>5. atipična površinska epitelija (ASC-H)</p> <p>6. kvadrantska epitelija</p> <p>7. kvadrantska epitelija (krajša)</p> <p>8. kvadrantska epitelija (daljša)</p> <p>9. kvadrantska epitelija (zelo daljša)</p> <p>10. kvadrantska epitelija (zelo daljša)</p> <p>11. kvadrantska epitelija (zelo daljša)</p> <p>12. kvadrantska epitelija (zelo daljša)</p> | | <p>KLASIFIKACIJSKA SKUPINA</p> <p>1. normalna</p> <p>2. atipična kvadrantska epitelija</p> <p>3. atipična površinska epitelija</p> <p>4. atipična površinska epitelija (ASC-US)</p> <p>5. atipična površinska epitelija (ASC-H)</p> <p>6. kvadrantska epitelija</p> <p>7. kvadrantska epitelija (krajša)</p> <p>8. kvadrantska epitelija (daljša)</p> <p>9. kvadrantska epitelija (zelo daljša)</p> <p>10. kvadrantska epitelija (zelo daljša)</p> <p>11. kvadrantska epitelija (zelo daljša)</p> <p>12. kvadrantska epitelija (zelo daljša)</p> | |
| <p>OPREDELJEVAJTE PRESEČNICE IN NAČRTOVANJE</p> <p>1. ali je vzorec reprezentativen</p> <p>2. ali je vzorec dovolj velik</p> <p>3. ali je vzorec dovolj čist</p> <p>4. ali je vzorec dovolj dobro obarvan</p> <p>5. ali je vzorec dovolj dobro razločen</p> | | <p>OPREDELJEVAJTE PRESEČNICE IN NAČRTOVANJE</p> <p>1. ali je vzorec reprezentativen</p> <p>2. ali je vzorec dovolj velik</p> <p>3. ali je vzorec dovolj čist</p> <p>4. ali je vzorec dovolj dobro obarvan</p> <p>5. ali je vzorec dovolj dobro razločen</p> | |

Datum izida: _____ Priloga 3-1

Cytopathologia Slovenia

Zora
 Iskakov program za izboljšanje učinkovitosti
 pri izobraževalni dejavnosti
 matrični program

Ime: _____

Ime in priimek: _____

Številka: _____

Šifra: _____

Številna dejavnost in opis:

| | | | |
|--------------------|-------|--------------------|-------|
| Številna dejavnost | Šifra | Številna dejavnost | Šifra |
| Številna dejavnost | Šifra | Številna dejavnost | Šifra |
| Številna dejavnost | Šifra | Številna dejavnost | Šifra |
| Številna dejavnost | Šifra | Številna dejavnost | Šifra |
| Številna dejavnost | Šifra | Številna dejavnost | Šifra |

CITOLOŠKI IZVID

| | |
|--|------------------------------------|
| KAKOVOST BRISA | BRIS FIKSIRAN |
| 1 Bris uporaben | 1 Fiksiran ali ne fiksiran |
| 2 Slabo fiksiran bris | 2 Fiksiran ali ne fiksiran |
| 3 Bris neuporaben | 3 Fiksiran ali ne fiksiran |
| 4 1 majhno število celic | 4 Fiksiran ali ne fiksiran |
| 5 2 slabo fiksiran bris | 5 Fiksiran ali ne fiksiran |
| 6 3 nepregleden zaradi vnetja | 6 Fiksiran ali ne fiksiran |
| 7 4 nepregleden zaradi krvi | 7 Fiksiran ali ne fiksiran |
| 8 5 ni endocervikalnih/metaplastičnih celic | 8 Fiksiran ali ne fiksiran |
| 9 6 prekomerna citoliza | 9 Fiksiran ali ne fiksiran |
| 10 7 drugo (opis) | 10 Fiksiran ali ne fiksiran |

Cytopathologia Slovenia

Zora
 Iskakov program za izboljšanje učinkovitosti
 pri izobraževalni dejavnosti
 matrični program

KAKOVOST BRISA

| | | |
|----|---|---|
| 1 | Bris uporaben | OPOMBA (npr. ni EC/met celic, delno krvav...) |
| 2 | Slabo fiksiran bris | |
| 3 | Bris neuporaben | |
| 4 | 1 majhno število celic | |
| 5 | 2 slabo fiksiran bris | |
| 6 | 3 nepregleden zaradi vnetja | |
| 7 | 4 nepregleden zaradi krvi | |
| 8 | 5 ni endocervikalnih/metaplastičnih celic | |
| 9 | 6 prekomerna citoliza | |
| 10 | 7 drugo (opis) | |

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
 9. april 2010

Cytopathologia Slovenia

Zora
 Iskakov program za izboljšanje učinkovitosti
 pri izobraževalni dejavnosti
 matrični program

KAKOVOST BRISA

| | |
|---|---|
| 1 | Bris uporaben |
| 2 | Bris neuporaben |
| 3 | 1 majhno število celic |
| 4 | 2 slabo fiksiran bris |
| 5 | 3 nepregleden zaradi vnetja |
| 6 | 4 nepregleden zaradi krvi |
| 7 | 5 ni endocervikalnih/metaplastičnih celic |
| 8 | 6 prekomerna citoliza |
| 9 | 7 drugo |

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
 9. april 2010

| | |
|------------------------|---|
| VAGINALNA FLORA | |
| | Döderlein |
| ! | Mešana flora Mešana flora/koki |
| ! | Gardnerella vaginalis |
| | Glivice |
| | Trichomonas vaginalis |
| | Actinomyces spec. |
| ! | Chlamydia trachomatis izpustimo |
| | Celične spremembe zaradi virusne okužbe |
| | HPV |
| | HSV |

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
9. april 2010

| | |
|------------------------|---------------------------|
| VAGINALNA FLORA | |
| 1 | Doderlein |
| 2 | Mešana flora/koki |
| 3 | Glivice |
| 4 | Trichomonas vaginalis |
| 5 | Actinomyces spec. |
| | Celične spremembe zaradi: |
| 6 | HPV |
| 7 | HSV |

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
9. april 2010

| | |
|-----------------------|---|
| BRIS NEGATIVEN | |
| 1 | NORMALEN BRIS |
| | Normalne ploščate celice |
| | Normalne metaplastične celice |
| | Normalne žlezne celice |
| | endocervikalne |
| | endometrijske |
| | Atrofija |
| 2 | REAKTIVNE/SPREMEMBE Druge ne neoplastične spremembe |
| | Vnetje |
| | Regeneracija |
| | Hiper/parakeratoza |
| | Mehanski vpliv IUV |
| | Žlezne celice po histerektomiji |
| | Vpliv terapije |
| | Drugo (opis) Endometrijske celice po menopavzi..... |

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
9. april 2010

BRIS NEGATIVEN

| | |
|----------|--------------------------------|
| A | NORMALEN BRIS |
| | Normalne ploščate celice |
| | Normalne metaplastične celice |
| | Normalne endocervikalne celice |
| | Normalne endometrijske celice |
| | Atrofija |

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

BRIS NEGATIVEN


| | |
|----------|-----------------------------------|
| B | NE NEOPLASTIČNE SPREMEMBE |
| 1 | Vnetje |
| 2 | Regeneracija |
| 3 | Hiper/parakeratoza |
| 4 | Mehanski vpliv IUV |
| 5 | Žlezne celice po histerektomiji |
| 6 | Vpliv terapije |
| 7 | Endometrijske celice po menopavzi |
| 8 | Tubarna metaplazija |
| 9 | Folikularni cervicitis |
| 10 | Drugo |

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010


BRIS PATOLOŠKI

| BRIS PATOLOŠKI | |
|----------------|---|
| 3 | PATOLOŠKE SPREMEMBE |
| | PLOŠČATE CELICE |
| | 1 Atipične ploščate celice - neopredeljene |
| 3 | 2 Plazija - APC morda visoke stopnje PIL nizke stopnje (Blago diskariotične ploščate celice) |
| | 4 PIL visoke stopnje (zmerno/hudo diskariotične celice) |
| 4 | 5 Hudo diskariotične ploščate celice |
| | 6 Ploščatocelični karcinom |

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010



PATOLOŠKE SPREMEMBE




| | PLOŠČATE CELICE |
|----|--|
| 1 | Atipične ploščate celice, neopredeljene |
| 10 | Atipične ploščate celice, morda PIL visoke stopnje |
| 3 | PIL nizke stopnje (blaga diskarioza) |
| ? | PIL visoke stopnje (zmerna/huda diskarioza) |
| 6 | Ploščatocelični karcinom |


Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

| ŽLEZNE CELICE | |
|---------------|--|
| 2 | Atipične žlezne celice neopredeljene |
| 9 | Huda atipija žleznih celic/adenokarcinom in situ |
| 7 | Adenokarcinom |
| | Poreklo žleznih celic |
| | Endocervikalne |
| | Endometrijske |
| | Metastatske |
| | Neopredeljene |
| DRUGE CELICE | |
| 11 | Sumljive celice, neopredeljene |
| 8 | Druge maligne celice |

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010





BRIS PATOLOŠKI





| ŽLEZNE CELICE | |
|---------------|---|
| 2 | Atipične žlezne celice, neopredeljene |
| 9 | Huda atipija žleznih celic/ Adenokarcinom in situ |
| 7 | Adenokarcinom |
| | Poreklo žleznih celic: |
| | • Endocervikalne |
| | • Endometrijske |
| | • Metastatske |
| | • Neopredeljene |

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

 **BRIS PATOLOŠKI** 



| Druge celice | |
|---------------------|--------------------------------|
| 11 | Sumljive celice, neopredeljene |
| 8 | Druge maligne celice |

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

 **PRIPOROČILA (neobvezno)** 


| | |
|---|--|
| 1 | Redna kontrola v skladu s priporočili |
| 2 | Bris ponoviti čez mesecev |
| 3 | Bris ponoviti po zdravljenju |
| 5 | Bris ponoviti po estrogenskem testu |
| 4 | Histopatološka preiskava /kolposkopija |
| 6 | Drugo (opis) |

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

 **PRIPOROČILA (neobvezno)** 

| | |
|---|--|
| 1 | Kontrola v skladu z ginekološkimi smernicami |
| 2 | Bris ponoviti čez....mesecev |
| 3 | Bris ponoviti po zdravljenju |
| 5 | Bris ponoviti po estrogenskem testu |
| 4 | Kolposkopija/Histopatološka preiskava |
| 6 | Drugo |


Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010


Državna agencija za zdravstveno varstvo
preprečevanje in nadzor
bolezni

**REVIZIJA BRISOV BOLNIC Z RAKOM
MATERNIČNEGA VRATU: PRIMER
ZUNANJEGA NADZORA KAKOVOSTI
LABORATORIJEV
2004-2007**

**Ana Pogačnik
Alenka Repše- Fokter
Margareta Strojjan Fležar
Vivijana Snoj**


Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010


Državna agencija za zdravstveno varstvo
preprečevanje in nadzor
bolezni

Kontrola kakovosti

- za dobro delovanje presejalnega programa je zelo pomembna analiza primerov RMV pri ženskah, ki so redno hodile na ginekološke preglede,
- analiza mora biti celovita in mora izključiti napake pri odvzemu BMV, ugotoviti pravilnost citološke ocene in preveriti pravilnost postopkov glede na citološki izvid in ginekološke smernice.


Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010


Državna agencija za zdravstveno varstvo
preprečevanje in nadzor
bolezni

Kontrola kakovosti

- citopatologi smo prvič izvedli zunanjo kontrolo kakovosti delovanja citoloških laboratorijev v letu 2008 pri bolnicah, ki so v letu 2006 zbolele za RMV.
- v istem letu smo želeli v okviru PS ZORA izvesti tudi "audit" postopkov pri nekaterih izbranih bolnicah z RMV.


Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

 **Imenovanje strokovne skupine**

■ Strokovno skupino za citologijo je imenoval strokovni svet Onkološkega inštituta:

- Ana Pogačnik
- Alenka Repše Fokter
- Margareta Strojman Fležar
- Vivijana Snaj


Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

 **RMV 2007**

■ zbolelo 153 žensk


■ tri leta in pol pred diagnozo RMV je imelo v centralnem registru ZORA 67 (44,4%) bolnic registriran BMV

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

 **Izbor laboratorijev**


■ 10 laboratorijev, ki so vključeni v mrežo ZORE

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

 **Namen dela**


■ Ugotoviti ali so bili BMV pri ženskah, ki so leta 2007 obolele za RMV, in so bili odvzeti od 2004-2007 podcenjeni.

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

 **Plan dela**


■ Izdelava protokola
■ Izbor žensk in njihovih BMV

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

 **Izbor BMV za ponoven pregled**

■ v centralnem registru ZORA so poiskali BMV bolnic, ki so 2007 obolele za rakom materničnega vratu in so imele v letih 2004-2007 vsaj en negativen BMV ali patološke spremembe nizke stopnje,
■ Poleg vprašljivih BMV so naključno izbrali dvojno število BMV.


Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010


Diagnostični program za odkrivanje
prekajanih sprememb
maternega tkiva

BMV

- Vodja programa ZORA je poslala vodjem 10 laboratorijev, ki sodelujejo v ZORI dopis da pošljejo v centralni register izbrane BMV,
- vseh 10 laboratorijev je sodelovalo v reviziji BMV


Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010


Diagnostični program za odkrivanje
prekajanih sprememb
maternega tkiva

Priprava BMV za ponoven pregled

- v centralnem registru ZORA so zakodirali BMV,
- vprašljive in kontrolne BMV so med seboj pomešali,
- pripravili sezname kodrani BMV z letnico rojstva ženske


Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010


Diagnostični program za odkrivanje
prekajanih sprememb
maternega tkiva

Ponoven pregled

- citopatologinje smo BMV v celoti ločeno pregledale
- ocenile smo :
 - kakovost brisa
 - spremembe (negativen, PIL NS, PIL VS)
 - priporočilo


Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010


Diplomirani strojni inženirji
prirodni splošni
inženiringeni

Ponoven pregled

- ocene smo poslale v register ZORA, kjer so jih vnesli v skupno tabelo
- BMV, ki so bili različno ocenjeni, smo ponovno pregledale in podale skupno oceno
- nato smo odkodirale BMV in analizirale rezultate


Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010


Diplomirani strojni inženirji
prirodni splošni
inženiringeni

Rezultati

- Pregledali smo 265 BMV
- 80 vprašljivih BMV pri 50 ženskah
- 175 kontrolnih BMV

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010


Diplomirani strojni inženirji
prirodni splošni
inženiringeni

Razlogi za podcenjenost BMV

- debeli brisi in nepregledni zaradi vnetja in krvi
- redke, posamezno ležeče diskariotične celice
- blede pobarvane diskariotične celice
- diskariotične celice v atrofičnih brisih
- neprepoznane dobro diferencirane celice adenokarcinoma

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

Zaključek



- ponoven pregled BMV predstavlja ustaljen postopek zunanjega nadzora kakovosti dela laboratorijev,
- odkrivanje napak, je sicer neprijetna izkušnja, vendar ena od poti k boljšemu delu,
- “audit” mora biti celovit: zajemati mora poleg ponovnega pregleda BMV, tudi ponoven pregled histoloških vzorcev in kontrolo postopkov pri ženskah z atipičnimi-patološkimi BMV.

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno usleščbo
Ljubljana, april 2010



Dobri program spremlja celotna
mednarodna udeležba
materničnega vratu

**Standardiziran izvid patologije
materničnega vratu**

M. Strojani Fležar
V. Snoj
U. Ivanuš
M. Primic Žakej

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

HISTOPATOLOŠKI IZVID cervikalne patologije



Dobri program spremlja celotna
mednarodna udeležba
materničnega vratu

- **diagnoza** na osnovi katere se zdravnik odloča za zdravljenje
- **“zlati standard”** za kontrolo kakovosti citologije in kolposkopije
- pomemben element za **oceno učinkovitosti presejalnega programa**

Vir: Arbyn M et al., European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition – Summary Document, Annals of Oncology 21: 448-458, 2010

1. Zorini dnevi, 9. april, 2010Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

Program ZORA


Dobri program spremlja celotna
mednarodna udeležba
materničnega vratu

Ugotavljanje uspešnosti programa ZORA

- Spremljanje pogostnosti in vrst predrakavih sprememb, ne le raka na materničnem vratu – register ZORA
- povezovanje histoloških izvidov z rezultati citologije, kolposkopije (Poročilo ZORA 2006/7)
- Od I. 2004 zbiranje histopatoloških izvidov s področja cervikalne patologije

1. Zorini dnevi, 9. april, 2010Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

KAKOVOST PODATKOV V REGISTRU ZORA

Zagotavljanje in nadzor **kakovosti podatkov** - nadaljevanje

Zagotavljanje kakovosti podatkov:

- standardizirane napotnice in izvidi
- metodološka navodila
- varovalke vgrajene v e-aplikacije
- kontrola skladnosti podatkov pri prenosu med sistemi

Nadzor kakovosti podatkov – Register ZORA

1. Zorini dnevi, 9. april, 2010Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

Vir: Register ZORA

CITOLOGIJA DANES

Standardizacija in informatizacija napotnice in izvida leta 2002 (en dokument)

PRETOK PODATKOV MED IZVAJALCI

LABORATORJI ↔ IZVODI ↔ GINEKOLOGI

GINEKOLOGI ↔ REGISTER ZORA

REGISTER ZORA ↔ RPE ↔ CRP

REGISTER ZORA ↔ REGISTER RAKA

V LETU 2008:
258.297 izvidov
235.363 žensk

2003 – 2009:
več kot
2.000.000 vnosov

1. Zorini dnevi, 9. april, 2010Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

STANDARDIZACIJA IN INFORMATIZACIJA - CITOLOGIJA

Prednosti:

- **Spremljanje in preverjanje kakovosti dela in rezultatov**
 - boljša kakovost podatkov
 - boljša povratna informacija
 - boljša kakovost dela
 - nadaljnje zmanjšanje incidence RMV
- **Primerljivost rezultatov** med laboratoriji in na mednarodni ravni.

1. Zorini dnevi, 9. april, 2010Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

STANDARDIZACIJA IN INFORMATIZACIJA - CITOLOGIJA

Izzivi

- ? namen obrazca
- ? nabor podatkov (pomen za nadaljnje zdravljenje/spremljanje bolnice, za Register ZORA)
- Nekompatibilnost obstoječih informacijskih sistemov po različnih laboratorijih
- eZORA

Rešitve (primer citološkega obrazca)

1. Zornik dr. med., 9. april, 2010Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

PATOLOGIJA DANES

- Preparate materničnega vratu gleda 27 patologov v 10 laboratorijih (2008). Letno je pregledanih okoli 8.000 preparatov.
- Nabor podatkov na izvidih je od laboratorija do laboratorija različen.
- Patologi so večinoma navajeni pisati izvide na "svoj" način in ginekologi so večinoma navajeni na obliko izvida in nabor podatkov "svojega" laboratorija.
- Laboratoriji izvide kopirajo in papirne kopije pošiljajo v Register ZORA. Samo en laboratorij pošilja podatke v e-obliki.
- V Registru ZORA izvide šifrirajo in vnesejo v aplikacijo Registra.

Nabor podatkov, terminologija, oblika, čitljivost izvida in pogostost pošiljanja... se razlikujejo od laboratorija do laboratorija.

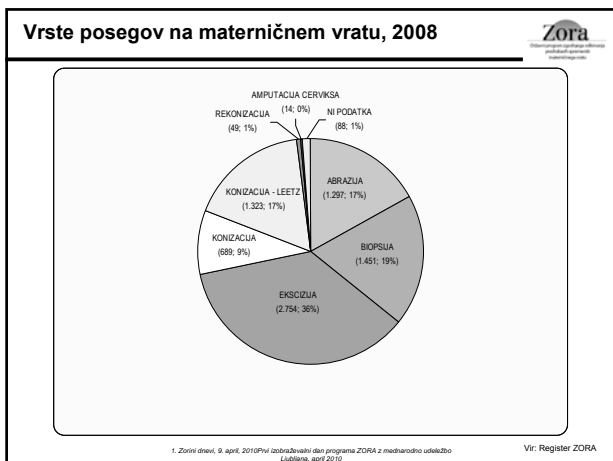
1. Zornik dr. med., 9. april, 2010Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010 Vir: Register ZORA

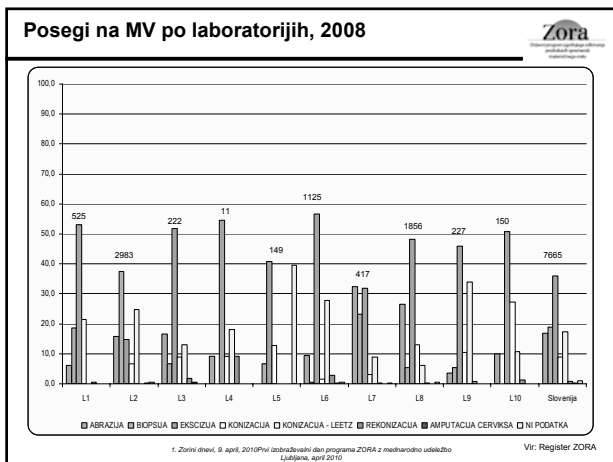
Popolnost podatkov, patologija MV, 2008

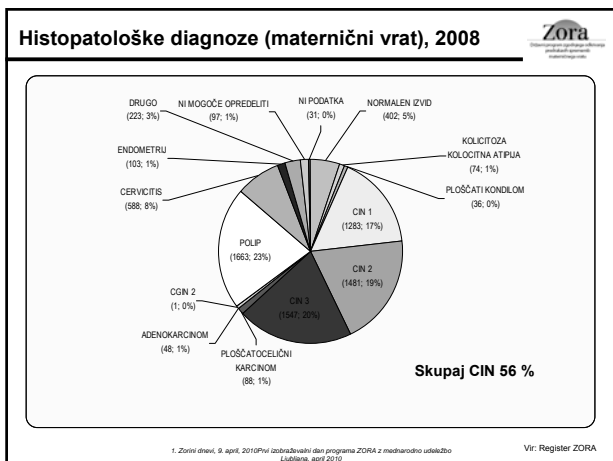
| Kategorija | Popolnost podatkov (%) |
|---------------------|------------------------|
| Patolog | 100,0 |
| Odd. za patologijo | 100,0 |
| Histološka diagnoza | 99,6 |
| Vrsta odvzema | 99,0 |
| Vrsta materiala | 98,9 |
| Konizacijski rez | 92,8 |
| Napotna diagnoza | 71,9 |
| Priporočilo | 3,0 |

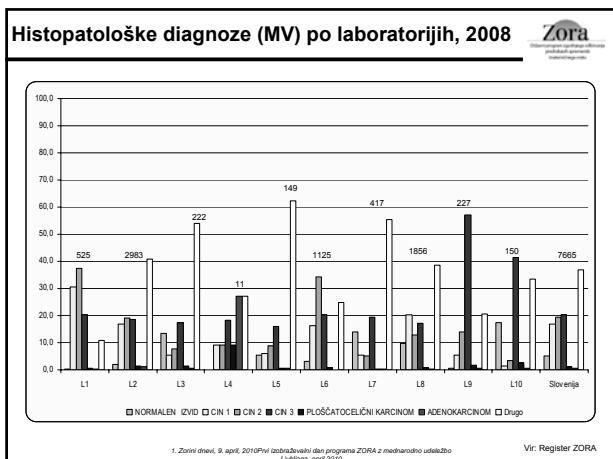
Popolnost podatkov v RZ

1. Zornik dr. med., 9. april, 2010Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010 Vir: Register ZORA









Register ZORA, histopatološki izvidi - DANES

- razlike v naboru makroskopskih podatkov – vrsta vzorca
- razlike v mikroskopskem izvidu: obseg, oblika in terminologija končnih diagnoz za isto vrsto sprememb

↓

- minimalni standardi za sporočanje histopatoloških izvidov
- poenotiti nabor podatkov iz histopatoloških izvidov za register ZORA

2008 – določen testni nabor podatkov
2009 – pilotno testiranje v dveh slovenskih laboratorijih

1. Zornik dravni, 9. april, 2010Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

EVROPSKA PRIPOROČILA

| TABLE OF CONTENTS | |
|-------------------|---|
| 5 | Techniques and Quality Assurance Guidelines for Histopathology 173 |
| 5.1 | Executive summary 175 |
| 5.2 | Introduction 175 |
| 5.3 | Punch biopsies 176 |
| 5.3.1 | Diagnostic goal 176 |
| 5.3.2 | Macroscopic description 176 |
| 5.3.3 | Technique 176 |
| 5.3.4 | Histological diagnosis 176 |
| 5.4 | Excision biopsies 178 |
| 5.4.1 | Diagnostic goals 178 |
| 5.4.2 | Macroscopic description 178 |
| 5.4.3 | Technique 178 |
| 5.4.4 | Histological diagnosis 179 |
| 5.5 | Endo-cervical curettage (ECC) 180 |
| 5.5.1 | Diagnostic goal 180 |
| 5.5.2 | Macroscopic description 181 |
| 5.5.3 | Technique 181 |
| 5.5.4 | Histological diagnosis 181 |
| 5.6 | Immunohistochemistry 181 |
| 5.7 | Data collection 182 |
| 5.8 | Quality assurance 183 |
| 5.9 | References 187 |

1. Zornik dravni, 9. april, 2010Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

Nabor podatkov

1. IDENTIFIKACIJSKI PODATKI

- EMŠO in KZZ
- Priimek, ime, naslov ženske
- Datum odvzema/operacije
- Napotna diagnoza
- Napotni zdravnik
- Ustanova/zavod

- Oddelek za patologijo
- Datum sprejema vzorca
- Identifikacijska številka vzorca
- Datum zaključitve
- Patolog

1. Zorini dnevi, 9. april, 2010Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

Nabor podatkov

2. MAKROSKOPSKI IZVID

- Vrsta materiala / biopsije, resektati
- Velikost (mere), drugo?
- Makroskopsko viden tumor: mere, lokalizacija

EU guidelines 2008

5.3.2 Macroscopic description

The number, diameter, color and consistency of the specimens should be documented.

1. Zorini dnevi, 9. april, 2010Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

Nabor podatkov

3. MIKROSKOPSKI IZVID

- normalen
- benigne spren
- (S HPV povez
- CIN
- CGIN
- maligne spren

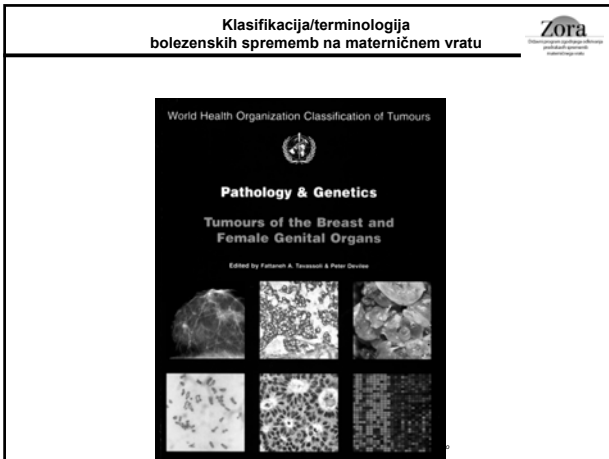
Classification of HPV-associated intraepithelial lesions of the cervix.

| Term | HPV risk category | Comparison of classification systems | | |
|---------------------|-------------------|--------------------------------------|----------------------|-------|
| | | Two-tiered CIN | Dysplasia/CIS | SIL |
| Exophytic condyloma | Low risk | — | — | LGSIL |
| Squamous papilloma | Low risk | — | — | LGSIL |
| Flat condyloma | Low and high risk | — | — | LGSIL |
| CIN 1 | Low and high risk | Low grade CIN | Mild dysplasia | LGSIL |
| CIN 2 | High risk | High grade CIN | Moderate dysplasia | HGSIL |
| CIN 3 | High risk | High grade CIN | Severe dysplasia/CIS | HGSIL |

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia
SIL = Squamous intraepithelial lesion
CIS = Carcinoma in situ

LG = Low grade
HG = High grade

1. Zorini dnevi, 9. april, 2010Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010




WHO histological classification of tumours of the uterine cervix

| | | | |
|--|-------|---|-------|
| Epithelial tumours | | Neuroendocrine tumours | |
| Squamous tumours and precursors | | Carcinoid | 83603 |
| Squamous cell carcinoma, not otherwise specified | 80703 | Atypical carcinoid | 83605 |
| Keratinizing | 80710 | Small cell carcinoma | 80115 |
| Non-keratinizing | 80715 | Large cell neuroendocrine carcinoma | 80135 |
| Basaloid | 80802 | Undifferentiated carcinoma | 80205 |
| Verrucous | 80810 | | |
| Warty | 80815 | Mesenchymal tumours and tumour-like conditions | |
| Papillary | 80820 | Leiomyosarcoma | 88603 |
| Lymphoepithelioma like | 80825 | Endometrial stromal sarcoma, low grade | 88710 |
| Squamoid/blastoid | 81003 | Undifferentiated endocervical carcinoma | 88905 |
| Early invasive neuroendocrine tumours cell carcinoma | 80763 | Sarcoma histiocytoma | 89120 |
| Squamous intraepithelial neoplasia | | Atypical soft part sarcoma | 89135 |
| Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1 | 80770 | Angiosarcoma | 91205 |
| squamous cell carcinoma in situ | 80792 | Malignant peripheral nerve sheath tumour | 91403 |
| Benign squamous cell lesions | | Leiomyoma | 88604 |
| Condyloma acuminatum | | Spindle leiomyoma | 88606 |
| Squamous papilloma | 80810 | Postoperative spindle cell nodule | 89104 |
| Proliferative papill | | | |
| Glandular tumours and precursors | | Mixed epithelial and mesenchymal tumours | |
| Adenocarcinoma | 81403 | Carcinosarcoma (malignant epithelium mixed tumour) | 89605 |
| Mucinous adenocarcinoma | 84803 | metaplastic carcinoma | 89607 |
| Endometrioid | 84805 | Adenosarcoma | 89610 |
| Intestinal | 81443 | Wilms tumour | 89620 |
| Signet-ring cell | 84863 | Adenosarcoma | 89710 |
| Mucosal deviation | 84883 | Adenosarcoma | 89720 |
| Villous/glandular | 82603 | | |
| Endometrioid adenocarcinoma | 83803 | Melanocytic tumours | |
| Clear cell adenocarcinoma | 82703 | Malignant melanoma | 87303 |
| Serous adenocarcinoma | 84410 | Blue nevus | 87305 |
| Mesonephric adenocarcinoma | 91305 | | |
| Early invasive adenocarcinoma | 81463 | Miscellaneous tumours | |
| Adenocarcinoma in situ | 81482 | Tumours of germ cell type | |
| Glandular dysplasia | | Embryonal rhabdomyosarcoma | 87115 |
| Benign glandular lesions | | Dermoid cyst | 88405 |
| Mucinous papilloma | | Mature cystic teratoma | 89005 |
| Endocervical papill | | | |
| Other epithelial tumours | | Lymphoid and haematopoietic tumours | |
| Adenosquamous carcinoma | 89603 | Malignant lymphoma (specify type) | |
| Gleety cell carcinoma variant | 80752 | Leukaemia (specify type) | |
| Adenoid cystic carcinoma | 80903 | | |
| Adenoid basal carcinoma | 80905 | Secondary tumours | |

Neurology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) 3rd Edition and the Systematized Nomenclature of Medicine (SNOMED) code. Behaviour is used for benign tumours, 2 for in situ carcinoma and grade 3 for undifferentiated neoplasia. 2 for undifferentiated tumours, and 1 for histiocytic or sarcomatous behaviour. Intraepithelial neoplasia does not have a generic code in ICD-O. ICD-O codes are only available for lesions categorized as squamous intraepithelial neoplasia grade 1 to 3 and cervical intraepithelial neoplasia 1 to 3, CIN 1, squamous cell carcinoma in situ, 80770, glandular intraepithelial neoplasia grade 1 to 3, 81463 and adenocarcinoma in situ, 81462.



PILOTNO TESTIRANJE, 2009




Izkušnje registra ZORA:

- nabor podatkov je primeren
- obrazci včasih pomanjkljivo izpolnjeni
- še vedno obstaja problem pri določitvi "najhujše" spremembe, ki se edina vnese v register ZORA

1. Zorini dnevi, 9. april, 2010Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

NAČRTI 2010



1. Multidisciplinarna delovna skupina v okviru programa ZORA (patolog, ginekolog, epidemiolog, informatik)
2. Odprta vprašanja:
 - Namen obrazca (napotnica + izvid?, samo za maternični vrat?, druga genitalna patologija?)
 - Nadgradnja vsebine obrazca (ali manjši nabor podatkov?)
 - Pilotno preizkusiti obrazec v praksi (pot obrazca skozi sistem)
 - Informatizacija

1. Zorini dnevi, 9. april, 2010Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

OSMUTEK OBRAZCA

G Ime in ime ženske: _____ Klinična diagnoza: _____
 Naslov ženske: _____ Datum posega: _____
 EMŠO: _____ Napotna ustanova: _____
 KZZ: _____ Napotni zdravnik: _____
 Telefonska št. zdravnika: _____

Podatki o bolnici:

Sedanje težave: _____
 Predhodne citološki in histološki izvidi (št., datum, ustave): _____
 Preglone gin. bolezni: _____

Partus: _____
 Abortus: ? _____
 Menstruacija (ZM, ciklus, trajanje): _____
 Hom, zdravljenje: _____
 Datum testa HPV: _____
 o pozitiven
 o negativen

Podatki o posegu:

| POSEG | VZOREC ? | Namen posega: |
|---------------------------|-------------|------------------------------|
| | 1 2 3 4 5 6 | o diagnostika |
| kolposkopija | | o zdravljenje |
| abrazija cerviksa | | o diagnostika in zdravljenje |
| konizacija - skalpel | | Kolposkopski izvid: |
| LEEP | | o normalen |
| konizacija | | o atipiden |
| trahlektomija | | o ni potrebna/mišna |
| intravaginalna keratoliza | | Skupno število |
| histeroskopska | | pozitivnih koščkov |

ali cervični izid iz maternice

P Odd. za patologijo: _____
 Datum sprejema: _____

Številka preparata: _____

MAKROSKOPSKI OPIS:
 o Histo in imunohisto kem. se tjema z zgornj navednimi

19993174 | 109337 | mm x mm x mm dolžina | dolžina | POKOUBE

P Odd. za patologijo: _____
 Datum sprejema: _____ Številka preparata: _____

MAKROSKOPSKI OPIS:
 o imenu sprejetih koščkov se tjema z zgornj navedilami

| VZOREC | MEKE (mm x mm x mm debelina globine) | OPOMBE |
|--------|--------------------------------------|--------|
| 1 | | |
| 2 | | |
| 3 | | |
| 4 | | |
| 5 | | |
| 6 | | |

Histerektomija:
 Dolžina maternice: _____ mm, prečno _____ mm, anteroposteriorno _____ mm
 o vaginalna matrišta, dolžina _____ mm, premer _____ mm
 o adhezije normalna, o adhezije spremenjeni: _____ (navedite spremembe)
 o videz tumor, maksimalni premer: _____ mm x _____ mm
 o v parametrih
 o v paracervikalnem tkivu
 o v cerviksu, lokalizacija:
 o desno o levo
 o spretno utra o zadnja utra o cirkularno
 o anteriorno o posteriorno

MIKROSKOPSKA DIAGNOZA:

| MATERIČNI VRAT | VZOREC | | | | | |
|----------------|--------|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

NI MOGOČE OPREDeliti

NORMALNEN
 normalni ploščati/škvalni epitelij
 ploščatočelična metaplazija
 atrofija

BENIČNE SPREMEMBE
 endometrioidna hiperplazija
 hiperplazija
 atrofija
 druge:

HPV SPREMEMBE
 koloidna
 atrofični epitelij
 kondilom

PATOLOŠKE SPREMEMBE
 intraepitelijska lezija
 CIN 1
 CIN 2
 CIN 3
 COIN niske stopnje
 COIN visoke stopnje
 Ektocervikalni resekcijski rob: Z N NHO
 Endocervikalni resekcijski rob: Z N NHO
 Globok lateralni resekcijski rob: Z N NHO

Injektivni malignom
 ploščatočelični karcinom
 adenokarcinom
 adenoskvalni karcinom
 nevendokalni karcinom
 drugi:
 gradus: _____ dobnost/1 amemo/2 slabost/3
 Maksimalen horizontalni premer: _____ mm
 Maksimalna globina invazije: _____ mm

BEZGAVKE

| DESNE | skupno št./št. pozitivnih | skupno št./št. pozitivnih | LEVE |
|-------|---------------------------|---------------------------|------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

PERIARTERNE:
 skupno št./št. pozitivnih: _____
 o preračajo kapsulo (periarterne bezgavke)

DRUGA TKIVA

| | Normalno | Spremembe (navedite) |
|----------------|--------------------------|----------------------|
| Endometrij | <input type="checkbox"/> | |
| Miometrij | <input type="checkbox"/> | |
| Desni adheziji | <input type="checkbox"/> | |
| Levi adheziji | <input type="checkbox"/> | |

STADIJ MALIGNOMA

FIGO stadij: _____
pTNM stadij: pT _____ pN _____ M _____
SNOMED kode: T _____ M _____

Opombe patologa:

MIKROSKOPSKA DIAGNOZA:

| MATERIČNI VRAT | VZOREC | | | | | |
|----------------|--------|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

NI MOGOČE OPREDeliti

NORMALNEN
 normalni ploščati/škvalni epitelij
 ploščatočelična metaplazija
 atrofija

BENIČNE SPREMEMBE
 endometrioidna hiperplazija
 hiperplazija
 atrofija
 druge:

HPV SPREMEMBE
 koloidna
 atrofični epitelij
 kondilom

PATOLOŠKE SPREMEMBE
 intraepitelijska lezija
 CIN 1
 CIN 2
 CIN 3
 COIN niske stopnje
 COIN visoke stopnje
 Ektocervikalni resekcijski rob: Z N NHO
 Endocervikalni resekcijski rob: Z N NHO
 Globok lateralni resekcijski rob: Z N NHO

Injektivni malignom
 ploščatočelični karcinom
 adenokarcinom
 adenoskvalni karcinom
 nevendokalni karcinom
 drugi:
 gradus: _____ dobnost/1 amemo/2 slabost/3
 Maksimalen horizontalni premer: _____ mm
 Maksimalna globina invazije: _____ mm

BEZGAVKE

| DESNE | skupno št./št. pozitivnih | skupno št./št. pozitivnih | LEVE |
|-------|---------------------------|---------------------------|------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

PERIARTERNE:
 skupno št./št. pozitivnih: _____
 o preračajo kapsulo (periarterne bezgavke)

DRUGA TKIVA

| | Normalno | Spremembe (navedite) |
|----------------|--------------------------|----------------------|
| Endometrij | <input type="checkbox"/> | |
| Miometrij | <input type="checkbox"/> | |
| Desni adheziji | <input type="checkbox"/> | |
| Levi adheziji | <input type="checkbox"/> | |

STADIJ MALIGNOMA

FIGO stadij: _____
pTNM stadij: pT _____ pN _____ M _____
SNOMED kode: T _____ M _____

Opombe patologa:

HPV SPREMEMBE
 koloidna
 atrofični epitelij
 kondilom

PATOLOŠKE SPREMEMBE
 intraepitelijska lezija
 CIN 1
 CIN 2
 CIN 3
 COIN niske stopnje
 COIN visoke stopnje
 Ektocervikalni resekcijski rob: Z N NHO
 Endocervikalni resekcijski rob: Z N NHO
 Globok lateralni resekcijski rob: Z N NHO

Injektivni malignom
 ploščatočelični karcinom
 adenokarcinom
 adenoskvalni karcinom
 nevendokalni karcinom
 drugi:
 gradus: _____ dobnost/1 amemo/2 slabost/3
 Maksimalen horizontalni premer: _____ mm
 Maksimalna globina invazije: _____ mm
 Minimalna debelina strome brez tumorja: _____ mm
 Maksimalna debelina:
 Najbližji radialni resekcijski rob: _____ mm
 Mesto najbližjega radial. res. robu: _____ mm
 Razdalja do dist. vaginalnega spt. robu: _____ mm
 Mesto dist. vaginalnega spt. robu: _____ mm
 o tumor vrašča v vagino
 o tumor v paracervikalnem tkivu LEVO
 o tumor v paracervikalnem tkivu DESNO
 o tumor v parametriju LEVO
 o tumor v parametriju DESNO
 o limfovaskularna invazija

BEZGAVKE

| | Normalno | Spremembe (navedite) |
|----------------|--------------------------|----------------------|
| Endometrij | <input type="checkbox"/> | |
| Miometrij | <input type="checkbox"/> | |
| Desni adheziji | <input type="checkbox"/> | |
| Levi adheziji | <input type="checkbox"/> | |

STADIJ MALIGNOMA


FIGO stadij: _____
pTNM stadij: pT _____ pN _____ M _____
SNOMED kode: T _____ M _____

Opombe patologa:

Končna diagnoza:

Datum krvida: _____
Podpis patologa: _____

Register ZORA
histopatološki izvidi – DANES → JUTRI




- standardizirati in informatizirati histološke izide
- računalniški program za sprotno vnašanje histoloških izvidov
- računalniški program v obliki, ki bo skladna z obstoječimi programi po bolnišnicah
- → računalniško obdelavo

- olajšati vsakodnevno delo patologa in ginekologa

1. Zorini dnevi, 9. april, 2010Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

ZAKLJUČEK




Standardiziran in informatiziran histopatološki izvid

- **boljša učinkovitost DP ZORA** (↑ popolnost in kakovost podatkov v registru, poenotena terminologija, lažje spremljanje in nadzor kakovosti v skladu z Evropskimi smernicami)

↓

- **prispevek k izboljšanju zdravja žensk** (↓ zbolevanje in umrljivost, ↑ kakovost življenja žensk)


1. Zorini dnevi, 9. april, 2010Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010


Državna agencija za zdravila in medicinske pripomočke
ZORA

UVEDBA TRIAŽNEGA TESTA HPV

M. Uršič Vrščaj, M. Primic Žakelj,
U. Ivanuš, A. Možina

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010



Državna agencija za zdravila in medicinske pripomočke
ZORA

Humani virusi papiloma (HPV)

Po letu 2000

- HPV so ključni dejavnik pri nastanku predrakavih sprememb in RMV.
- Onkogene ali visokorizične HPV ugotovimo pri več kot 99% RMV.
- 90% okužb s HPV spontano izzveni v enem do dveh letih.
- Perzistentna ali kronična okužba z onkogenimi HPV (~10%) je ključna za nastanek predrakavih sprememb in RMV (skvamoznega in žleznega raka).

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010


Državna agencija za zdravila in medicinske pripomočke
ZORA

Test HPV

Po letu 2000

- Negativna napovedna vrednost testa HPV.
Če s testom HPV (test HPV DNA, po metodi HC2) ne ugotovimo okužbe z enim od 13. onkogenih HPV, lahko z več kot 99% verjetnostjo trdimo, da hujših predrakavih sprememb ali RMV pri preiskovani ženski ni.
- Negativna napovedna vrednost testa HPV je > kot 99%.

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

Zora
Ustanova za strokovno izobraževanje
predrakavih sprememb
materničnega vratu

Sekundarna preventiva RMV in test HPV

- Presejanje z brisom materničnega vratu in učinkovito odkrivanje predrakavih sprememb – triažiranje in sledenje bolnic s testom HPV v primeru začetno patoloških brisov materničnega vratu, raziskave o samoodvzemu testa HPV.
- Učinkovito zdravljenje predrakavih sprememb.
- Sledenje po zdravljenju - bris materničnega vratu in test HPV.

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

Zora
Ustanova za strokovno izobraževanje
predrakavih sprememb
materničnega vratu

Strokovne podlage za Smernice, 2006

- Posodobitev in dopolnitev Smernic iz leta 2000.
- Upoštevana najnovejša strokovna literatura, izhodišče (strokovno in oblikovno) NCCN in predlogov NHS.
- Ključna novost: triažni test HPV pri ženskah z drugim, začetno patološkim brisom materničnega vratu (APC, AMC, BD – 35. let ali več), po ugotovljenem CIN 1 in po zdravljenju predrakavih sprememb.

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

Smernice za celostno obravnavo žensk s
predrakavimi spremembami materničnega vratu

Januar, 2006

Smernice so v celoti objavljene na spletni strani DP ZORA - <http://www.onko-i.si/>



Slovenske Smernice so skladne z Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti pri presejanju RMV



2008

Pravne podlage za uvedbo triažnega testa HPV v Sloveniji

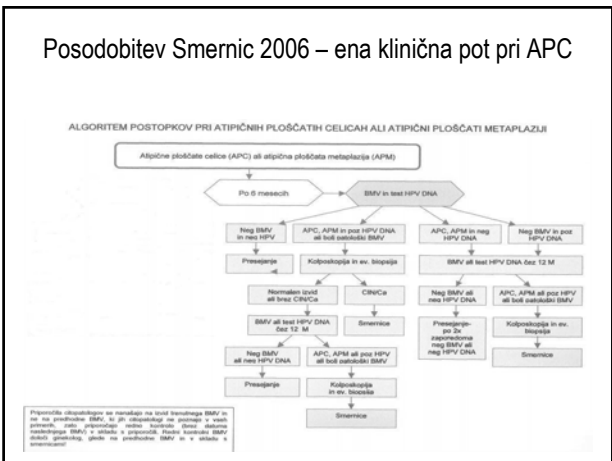
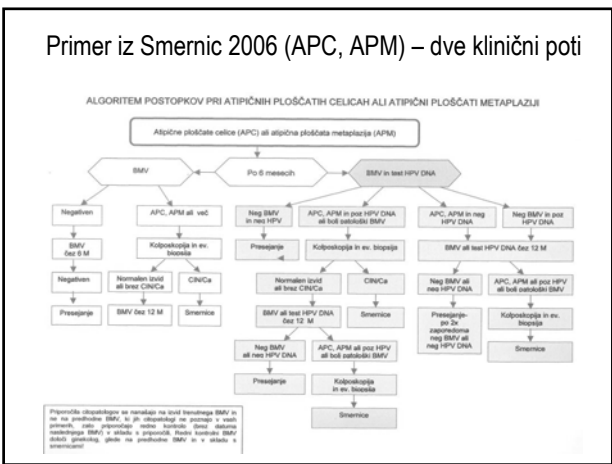


- Predstavitve, pridobivanje mnenj, razprave, upoštevanje predlogov in soglasij med kolegi
- Potrditve članov Razširjenih strokovnih kolegijev:
 - RSK za onkologijo – november 2006
 - RSK za ginekologijo in porodništvo – februar 2009
 - RSK za patologijo in sodno medicino – junij 2009
 - RSK za javno zdravje – junij 2009

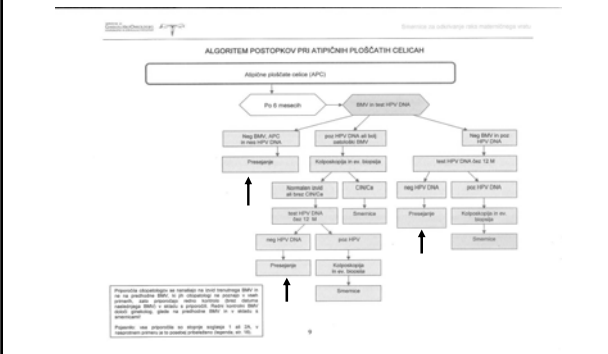
Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010

- RSK za ginekologijo in porodništvo – februar 2009 – predlog za ZS pripravilo: prof. dr. Žakelj, prim. dr. Možina, prof. dr. Vrščaj
- Predlog na Zdravstveni svet – december 2009, 53 strani, ob sodelovanju – Urška Ivanuš, dr. med. in ostali sodelavci DR ZORA

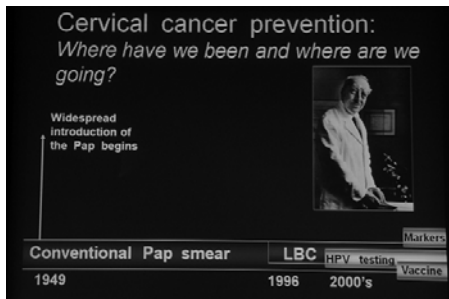
Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Ljubljana, april 2010



Posodobitev Smernic 2006 – ena, nova klinična pot pri APC, predlog



Preprečevanje RMV nekoč, danes, jutri



Cox, Eurogin, 2010

The future of cervical cancer screening

Pekka Nieminen, MD, PhD,
Associate Professor
Dept. Obst. & Gyn., Helsinki University
Hospital, Finland

Contents of this presentation

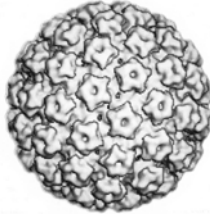
- Prevention of cervical cancer
- HPV vaccines
 - principles
 - results of vaccine studies
- HPV primary screening
- Policy for HPV vaccination and screening in Finland

Prevention of cervical cancer

- Primary prevention is usually better than secondary prevention
- Cervical cancer screening is considered as secondary prevention, although the cancer itself can be prevented by treating the precancerous lesions
- Well organised screening can reduce cancer incidence and mortality about 80%

Primary prevention

- Deals with the causal factors
- HPV -infection prevention
- Immunizing with virus like particles (VLP)
- The structure is identical with real HPV
- Good antibody response



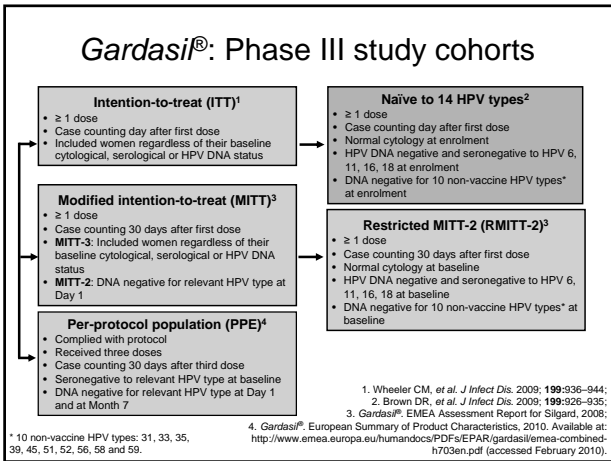
HPV vaccines

- Prophylactic (preventive)
 - two commercial vaccines
 - Gardasil, designed to be active against the high-risk HPV types 16 and 18, and low-risk types 6 and 11
 - Cervarix, designed to be active against the high-risk HPV types 16 and 18
- HPV 16 and 18 account for about 70% of all high-risk HPV type caused cervical cancers
- Possibly therapeutic vaccines in the future

Vaccine efficacy

- To prevent the development of cancer caused by high-risk HPV types (virus types contained in the vaccine), prophylactic vaccinations against HPV should be administered to adolescents before their exposure to HPV, i.e. before they become sexually active.
- No effect, if the woman has already that certain HPV infection
- Thus the real impact will happen 20-40 years after the vaccine is administered (Cx Ca peak at 30-50 years)

Results with the quadrivalent vaccine (Gardasil)



Gardasil®: efficacy (modified ITT population-2) – Phase III trial (1.4 years)

| Endpoint | Vaccine efficacy, % (95% CI) |
|--------------------|------------------------------|
| HPV 16/18 CIN2/3+ | 97.2 (83.4–100.0) |
| HPV 16/18 CIN2 | 96.3 (77.4–100.0) |
| HPV 16/18 CIN3/AIS | 100.0 (85.2–100.0) |

Modified ITT population-2: women naïve to vaccine HPV types who received at least one vaccination. n = 6,082 (vaccine group); 6,075 (placebo).

EMEA. Gardasil Scientific Discussion. Available at: <http://www.emea.europa.eu/> (accessed February 2010).

Gardasil®: overall vaccine efficacy against CIN2+ irrespective of HPV type in lesion (FUTURE I/II studies)

| Endpoint | Cohort | Vaccine efficacy, % | 95% CI |
|--|--------------------------|---------------------|-----------|
| CIN2+ irrespective of HPV type in lesion, DNA negative for all oncogenic HPV types at baseline | Generally naïve RMITT-2* | 42.7 ^{1,2} | 23.7–57.3 |

* RMITT-2 = at least one dose of vaccine, normal cytology, seronegative to vaccine HPV types and DNA negative for 14 oncogenic HPV types at baseline; case counting starts 30 days after first dose.

Estimated worldwide prevalence of HPV 16/18 in CIN2/3 is 52%^{1,3}

¹ Prevalence varies by region: Asia 45%, Europe 53%, North America 55%, Central America 44%.⁴

- Overall efficacy is aligned with what would be expected from a vaccine that protects against HPV 16/18

1. EMEA. *Silgard Assessment Report*. London: EMEA, July 2008;
 2. Gardasil® Summary of Product Characteristics, February 2010;
 3. Smith JS, et al. *Int J Cancer* 2007; 121: 621–632;
 4. WHO/ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cervical Cancer. Available at: <http://www.who.int/hpvcentre/statistics> (accessed February 2010).

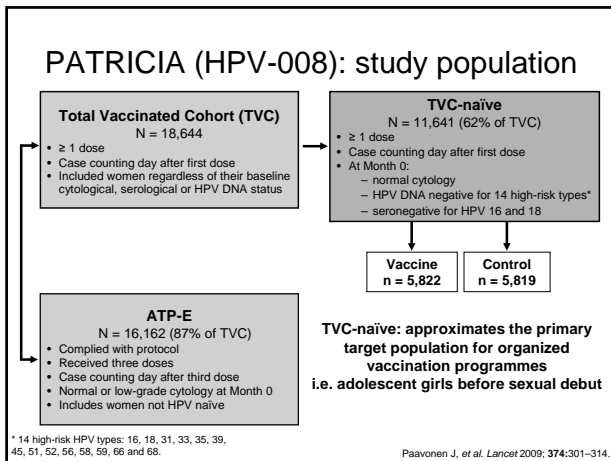
Gardasil®: efficacy against CIN2–3 or AIS associated with the most frequent non-vaccine oncogenic HPV types (subjects naïve to 14 HPV types, FUTURE I/II studies)

| HPV type | Group | N | n | Vaccine efficacy, % | 96.1% CI |
|--|---------|-------|----|---------------------|--------------|
| HPV 31/45 <i>2 most frequent non-vaccine types</i> | Vaccine | 4,616 | 11 | 58.7 | (14.1–81.5) |
| | Control | 4,680 | 27 | | |
| HPV 31/33/45/52/58 <i>5 most frequent non-vaccine types</i> | Vaccine | 4,616 | 44 | 32.5 | (-0.3–55.0) |
| | Control | 4,680 | 66 | | |
| HPV 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59 <i>10 most frequent non-vaccine types</i> | Vaccine | 4,616 | 62 | 32.5 | (6.0–51.9) |
| | Control | 4,680 | 93 | | |
| A9 species (HPV 31/33/35/52/58) | Vaccine | 4,616 | 44 | 35.4 | (4.4–56.8) |
| | Control | 4,680 | 69 | | |
| A7 species (HPV 39/45/59/68) | Vaccine | 5,449 | 11 | 47.0 | (-15.0–76.9) |
| | Control | 5,436 | 21 | | |

Subjects naïve to 14 HPV types; women received at least one dose of vaccine, had normal cytology, and were seronegative for vaccine HPV types and DNA negative for 14 oncogenic HPV types at baseline.

Brown DR, et al. *J Infect Dis* 2009; 199:929–935.

Results with the bivalent vaccine (Cervarix®)



Cervarix®: efficacy in TVC-naïve – final analysis of Phase III trial (39.4 months post-dose 1)

Primary analysis (TVC-naïve)

| Endpoint | Group | N | n | Vaccine Efficacy (96.1%CI) | | | |
|------------------------|---------|-------|----|----------------------------|------|-------|----------|
| | | | | % | LL | UL | p-value |
| CIN2+ HPV 16/18 | Vaccine | 5,449 | 1 | 98.4 | 90.4 | 100.0 | < 0.0001 |
| | Control | 5,436 | 63 | | | | |

| Endpoint | Group | N | n | Vaccine Efficacy (96.1%CI) | | | |
|------------------------|---------|-------|----|----------------------------|------|-------|----------|
| | | | | % | LL | UL | p-value |
| CIN3+ HPV 16/18 | Vaccine | 5,449 | 0 | 100.0 | 64.7 | 100.0 | < 0.0001 |
| | Control | 5,436 | 13 | | | | |

The TVC-naïve approximates adolescent girls pre-exposure

Paavonen J, et al. Lancet 2009; 374:301-314.

Cervarix®: efficacy in final analysis of Phase III trial (39.4 months post-dose 1)

TVC-naïve

| Reduction in | Vaccine N = 5,449 | Control N = 5,436 | Vaccine efficacy, % (96.1% CI) | p-value |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|----------|
| Colposcopy referrals | 354 | 476 | 26.3 (14.7-36.4) | < 0.0001 |
| Cervical excision procedures | 26 | 83 | 68.8 (50.0-81.2) | < 0.0001 |

TVC

| Reduction in | Vaccine N = 8,667 | Control N = 8,682 | Vaccine efficacy, % (96.1% CI) | p-value |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|---------|
| Colposcopy referrals | 1,107 | 1,235 | 10.4 (2.3-17.8) | 0.0055 |
| Cervical excision procedures | 180 | 240 | 24.7 (7.4-38.9) | 0.0035 |

Paavonen J, et al. Lancet 2009; 374:301-314.

Overall vaccine efficacy of Cervarix[®] against CIN2+ irrespective of HPV type in the lesion

TVC-naïve¹

| | Vaccine, n | Control, n | Vaccine efficacy, % (96.1% CI) | p-value |
|-------|------------|------------|-----------------------------------|---------|
| CIN2+ | 33 | 110 | 70.2 (54.7–80.9) | <0.0001 |

Statistically significant

Estimated worldwide prevalence of HPV 16/18 in CIN2/3 is 52%^{2*}

* Prevalence varies by region: Asia 45%, Europe 53%, North America 55%, Central America 44%.³

- Efficacy beyond what would be expected from a vaccine that protects against HPV 16/18 alone

1. Paavonen J, et al. Lancet 2009; 374:301–14; 2. Smith JS, et al. Int J Cancer 2007; 121: 621–632; 3. WHO/ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cervical Cancer. Available at: <http://www.who.int/hpvc/centre/statistics> (accessed February 2010).

Cervarix[®] efficacy against CIN2+ associated with non-vaccine oncogenic HPV types

| Endpoint | Vaccine efficacy | | P-value |
|--|------------------|------------------|---------|
| | % | 96.1% CI | |
| HPV-31/45 | 100 | 82.2–100 | <0.0001 |
| HPV-31/33/45/52/58 | 68.2 | 40.5–84.1 | <0.0001 |
| HPV-31/33/35/39/45/52/51/56/58/59 | 68.4 | 45.7–82.4 | <0.0001 |
| A9 species (HPV-31/33/35/52/58) | 66.1 | 37.3–82.6 | <0.0001 |
| A7 species (HPV-39/45/59/68) | 77.3 | 36.0–93.7 | 0.0009 |
| 14 oncogenic HPV types (HPV-16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68) | 77.7 | 63.5–87.0 | <0.0001 |

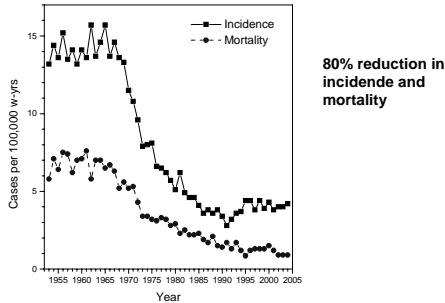
• **TVC-naïve cohort**

Paavonen J et al. Lancet 2009; 374 (9696): 301 - 314; Adapted from Skinner SR et al. 25th International Papillomavirus Conference (Abstract O-29.01), 2009.

Cervical cancer screening

- Organised screening gives the best results
- Only proven method yet

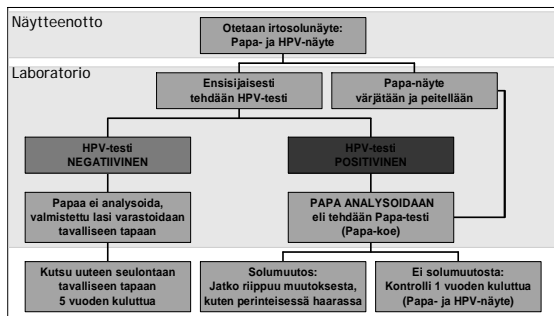
Cervical cancer incidence and mortality rates in Finland in 1953-2004, age-standardised (WSP), Finnish Cancer Registry

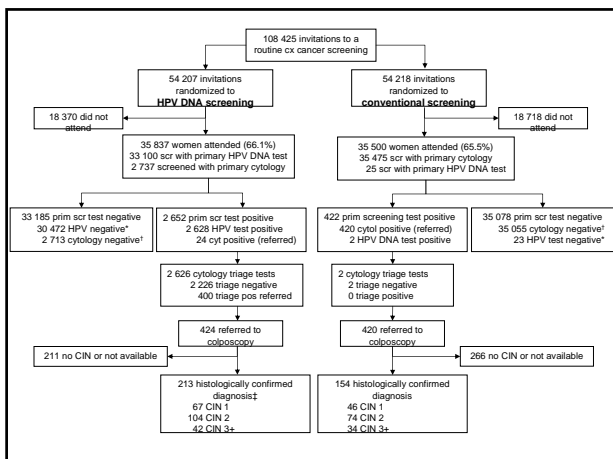


Organised screening in the future

- HPV based screening
 - sole HPV testing
 - combined HPT test and Pap smear
 - HPV test with triage
 - Pap
 - molecular markers
 - HPV typing
- Trials ongoing

Primary screening with HPV-test in Finland





Frequency of recommendations for intensified screening (Leinonen et al. JNCI 2009)

- 2581 recommendations in the HPV arm, 2340 in the conventional arm
- 9% more recommendations in the HPV arm overall (95% CI 3-15%)
- From age 40 onwards, rate was constantly lower in HPV arm
- The rate was modified by age in both arms (p-value for age, and for the interaction term 'age x arm' < 0.001)

| Age (years) | HPV screening, follow-up (%) | Conventional screening, follow-up (%) |
|-------------|------------------------------|---------------------------------------|
| 25 | 21.0 | 10.0 |
| 30 | 14.0 | 7.0 |
| 35 | 8.0 | 6.0 |
| 40 | 8.0 | 7.0 |
| 45 | 7.0 | 7.0 |
| 50 | 7.0 | 6.0 |
| 55 | 5.0 | 5.0 |
| 60 | 5.0 | 4.0 |
| 65 | 4.0 | 4.0 |

Frequency of referral to colposcopy (Leinonen et al. JNCI 2009)

- Rate of referral was 1.2% overall, no difference between arms (RR 1.00; 95% CI 0.87-1.14)
- Among women < 35 years, slightly more referrals in the HPV arm?
- P-value for age < 0.001, no systematic interaction over age

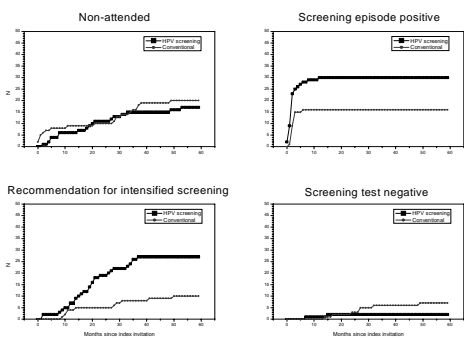
| Age (years) | HPV screening, referral (%) | Conventional screening, referral (%) |
|-------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| 25 | 3.5 | 3.5 |
| 30 | 2.5 | 2.5 |
| 35 | 1.8 | 1.8 |
| 40 | 1.2 | 1.2 |
| 45 | 1.2 | 1.2 |
| 50 | 0.8 | 0.8 |
| 55 | 0.8 | 0.8 |
| 60 | 0.8 | 0.8 |
| 65 | 0.8 | 0.8 |

HPV screening: N of women and woman-years at risk during first round (maximal follow-up 5 years during 2003-2007; Anttila, Nieminen, BMJ in press)

| Screening group | HPV screening | | | Conventional screening | | |
|--|---------------|-------------|-------|------------------------|-------------|-------|
| | Women | Woman-years | % | Women | Woman-years | % |
| Invitees | 29037 | 95553 | 100.0 | 29039 | 95666 | 100.0 |
| Attendees | 19449 | 64025 | 67.0 | 19221 | 63396 | 66.3 |
| Non-attendees | 9588 | 31528 | 33.0 | 9818 | 32270 | 33.7 |
| Among attendees: | 19449 | 64025 | 100.0 | 19221 | 63396 | 100.0 |
| Screening test positive | 1334 | 4544 | 7.1 | 1125 | 2766 | 6.0 |
| Screening episode positive | 110 | 370 | 0.6 | 72 | 235 | 0.4 |
| Recommendation for intensified screening | 1244 | 4174 | 6.5 | 1053 | 3531 | 5.6 |
| Screening test negative | 18095 | 59480 | 92.9 | 18096 | 59630 | 94.1 |

Screening test negative: HPV test negative, or cytology normal (Papanicolaou class I)

Cumulative number CIN3+ cases by months since invitation, screening result groups and study arm (Anttila, Nieminen et al. BMJ in press)



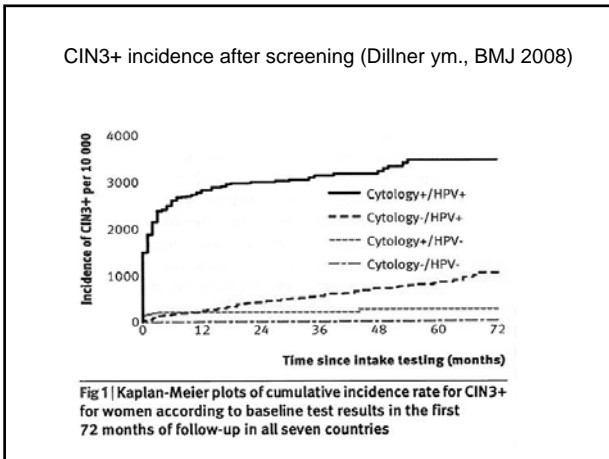
Number of CIN3+ cases and RR with 95% CI

(Anttila, Nieminen et al., BMJ in press)

| Cervical cancer, CIN3 or AIS | Number of cases | | Comparison between arms | |
|------------------------------|-----------------|------------------------|-------------------------|-----------|
| | HPV screening | Conventional screening | RR | 95% CI |
| Invitees | 76 | 53 | 1.44 | 1.01-2.05 |
| Attendees | 59 | 33 | 1.77 | 1.16-2.74 |

Number of cervical cancer, CIN3 and AIS cases with RR and 95% CI, (Anttila, Nieminen et al., BMJ, in press).

| Study group | Number of cases | | Comparison between arms | |
|--|-----------------|------------------------|-------------------------|-----------|
| | HPV screening | Conventional screening | RR | 95% CI |
| Screening test positive | 57 | 26 | 2.17 | 1.38-3.51 |
| Screening episode positive | 30 | 16 | 1.86 | 1.03-3.49 |
| Recommendation for intensified screening | 27 | 10 | 2.67 | 1.34-5.80 |
| Screening test negative | 2 | 7 | 0.28 | 0.04-1.17 |



Conclusions

- HPV primary testing with cytology triage is better than conventional Pap-smear screening in women 35 years and older
- Among women under 35 years HPV screening is unspecific and causes adverse effect.
- Triage may solve the problem.

Policy for HPV vaccination and screening in Finland

Situation in Finland

- HPV-vaccines are **not** yet in the National Vaccination Programme
- Only spontaneous vaccination activities in Finland (few thousand vaccines given)
- Together 6500 finnish girls vaccinated in phase III trials
- Large phase IV study ongoing in Finland involving 45 000 young girls and boys

What is happening?

- National Public Health Institute of Finland (KTL) appointed in May 2008 a national expert group.
- Aims of the group:
 - To review and evaluate the role of screening and vaccination together, for the national decision making on control of cervical cancer
 - To make proposals for national action for KTL and Ministry of Health.
 - The proposal should be given by October 2010
 - The chair of this group is P Nieminen.

To be considered within the group

- Screening and vaccination together, not independently
 - pros and cons, e.g.
 - vaccine effects
 - screening effects with present and novel methods
 - total cost-efficiency
 - organisation
 - target age groups
 - girls and boys?
 - etc.

If vaccination is included into the programme

- National vaccination programme
 - free for the participants
 - coverage ~100 %
 - state funded

Why not in programme yet?

- We are not in a hurry in Finland
- Good screening results, 80% reduction in incidence and mortality already
- Theoretically max. 70-80% reduction with vaccines!
- Vaccination benefits fully only after 30 years
- Impact on cytological abnormalities and CIN quite modest
- Over 99% of imminent cervical cancers prevented by treating of CIN (Kalliala et al, BMJ 2005)

Screening & vaccination

- No changes yet in the organised screening programme, except trials on new screening techniques incorporated in the routine (automation, primary HPV screening)
- HPV primary screening with cytology triage is probably the future in the screening era
 - promising results
 - with vaccination the PPV and sensitivity decreases
- Screening has to exist and be of high quality at least for 50 years

Colposcopy- treatment and follow-up of cervical lesions

Pekka Nieminen, MD, PhD,
Associate Professor
Dept. Obst & Gyn, Helsinki University Hospital,
Finland

Colposcopy

- The nature and severity of a lesion cannot be reliably determined on the basis of cytological findings alone
- Diagnosis and treatment are based on cytology, colposcopy and the histopathological examination of the tissue samples taken in connection with it
- If different methods yield clearly contradictory results, the patient should be monitored or the diagnostic procedures repeated.

Diagnosis and treatment

- Always based on a histological examination of the tissue samples
- Normally, tissue samples should always be taken in connection with a colposcopy
- In extensive lesions multiple punch biopsies are recommended

Colposcopy

- It has been shown that conducting a colposcopy alone, without taking any tissue samples, has resulted in up to 56% of microinvasive lesions and 30% of invasive lesions going unnoticed
- If a severe lesion (CIN 2 – 3) or a glandular atypia is suspected in the colposcopy and the lesion reaches the endocervical canal, LLETZ is recommended instead of biopsies

Colposcopy

http://www.kaypahoito.fi/kotisivut/sivut.koti?p_sivusto=640&p_navi=58212&p_sivu=44935

Treatment

- On the whole, the histopathological diagnosis should be ready before treatment.
- The purpose of the treatment is to remove the transformation zone completely.
 - The tissue removed is sent for histological assessment.
 - Ablative therapies, such as laser vaporisation or cryotherapy, are only used when justified.
- Treatment can only be performed safely by an experienced colposcopist working through colposcopy

Treatment

- The so-called *see-and-treat* method may **only** be used by experienced colposcopists provided that a high-grade lesion has been diagnosed cytopathologically and colposcopically.
- The treatment of teenagers and women under 30 years requires particular consideration.
- The high rate of regression and slow progression favours more conservative treatment choices than in older age groups.

Indications for treatment

- Condyloma planum or condylomatous atypia (HPV lesions without CIN):
 - are not treated as these lesions have a spontaneous regression rate of about 90%

CIN 1 (mild dysplasia)

- Women with CIN 1 lesion are not generally treated.
 - CIN 1 lesions have a high regression rate, especially in young patients (A).
- If the compliance of the woman is not good, CIN 1 may be treated
- If the patient is not treated, her follow-up should be arranged
- If CIN 1 persists for more than 24 months, it should be treated.
- If the colposcopic examination has been unsatisfactory (the squamocolumnar junction is not visible), CIN 1 should be treated with LLETZ to exclude higher-grade lesions.

CIN 2 – 3 (moderate and severe dysplasia, carcinoma in situ)

- Treatment is indicated as the spontaneous regression rate is lower and progression is more likely (possible exception young women)
- If the colposcopic examination has been unsatisfactory (the squamocolumnar junction is not visible), excision is the only acceptable treatment method and should preferably be carried out using LLETZ.

Glandular epithelial lesions

- Adenocarcinoma in situ
 - Should always be treated (A).
- High-grade, histopathologically confirmed glandular cell abnormality (CIGN 2 – 3):
 - should be treated with LLETZ (B).
- Atypical glandular endocervical cells and suspected neoplasia (AGC-FN) in a cervical smear, but no specific findings detected in a colposcopy:
 - These are treated with diagnostic LLETZ (B).

- Atypical glandular endocervical cells of unclear significance (AGC-NOS) in a cervical smear, and no abnormal findings are detected in a colposcopy
 - Follow-up with repeat cervical smears every six months for two years is recommended
 - If the lesion persists for 24 months, it is treated with LLETZ.

Epithelial cell abnormalities recurring after treatment

- Recidives and recurrences should be managed according to the same principles as the primary lesions
- At 12 months after treatment, the proportion of histopathologically confirmed treatment failures (residuals and recidives) should not exceed 5 per cent

Choice of treatment method

- All surgical treatment methods are equally effective
- LLETZ (LEEP) is the recommended choice of excision procedure (A) and essential if the lesion extends to the endocervical canal.

Treatment technique

http://www.kaypahoito.fi/kotisivut/sivut.koti?p_sivusto=640&p_navi=58212&p_sivu=44935

- When a CIN lesion extends to the margins of a LLETZ preparation,
 - there is an increased risk of residuals and recidives (A).
 - the patient should be followed up with cytological and colposcopic examinations instead of immediate retreatment (A)
- If the patient is aged over 50 and repeat LLETZ samples show CIN 2 – 3 lesions extending to the margins of the sample, hysterectomy should be considered

Laser vaporisation and cryotherapy

- May be used to treat selected cases
- This is only appropriate when:
 - the examination and treatment are carried out by an experienced colposcopist
 - the entire transformation zone is visible a tissue sample is taken from the lesion that appears to be the worst colposcopically
 - treatment is only carried out when histopathological results have been obtained
- Cytopathological and histopathological examinations have not indicated the presence of atypical glandular cells, microinvasions or invasions

Glandular epithelial lesions

- High-grade glandular cell lesions where neoplasia cannot be excluded; and adenocarcinoma *in situ* (AIS)
 - Diagnosis is confirmed with LLETZ (B).
 - Hysterectomy is the treatment method of choice (B).
- If the woman's fertility should be preserved, AIS may be treated with LLETZ conisation (B) or trachelectomy

**Epithelial cell abnormalities
recurring after treatment**

- The need for treatment is determined on the basis of the severity of the lesion
- Excision is the only acceptable treatment method in recurrent cases, and should preferably be carried out with LLETZ.
- If the patient has previously undergone laser vaporisation or cryotherapy, LLETZ should be the method subsequently chosen

Unacceptable treatment methods

- The see-and-treat method should not be used as a routine treatment method as it results in too many unnecessary treatments (B).
- Ablative therapies (laser vaporisation and cryotherapy) cannot be considered if the colposcopic results are not satisfactory.
- Podophyllin and podophyllotoxin should not be used in vaginal and cervical therapies.
- Hysterectomy should not be used as the first-line treatment of choice unless it is also supported by other reasons.

Follow-up - Treated patients

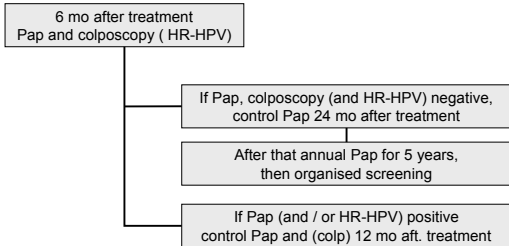
- All treated patients should be followed up
- The length of intensified follow-up is determined by the severity of the lesion.

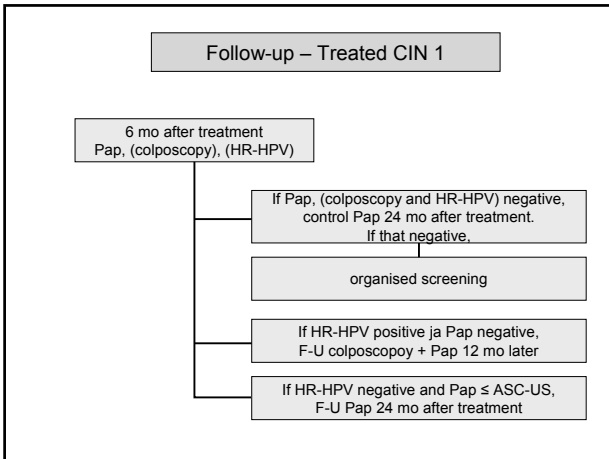
Treated women have a 2–3-fold risk of developing cervical cancer compared with the population

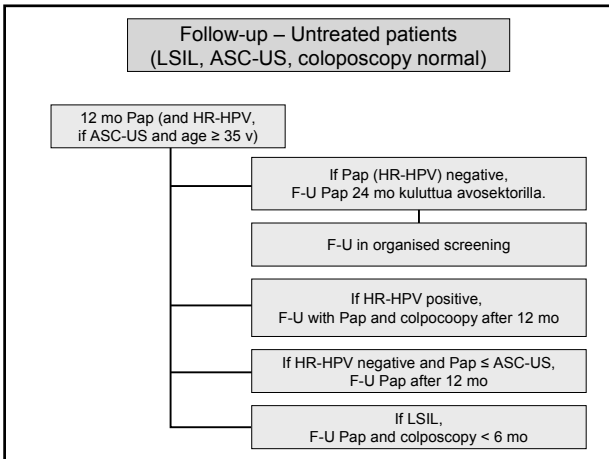
- The risk is still significantly increased even 20 years after treatment (B).
- The risk of recurrences increases with age.
- The risk of residuals is higher if the atypical area was not completely removed (5% for ectocervical lesions, 12% for endocervical ones)

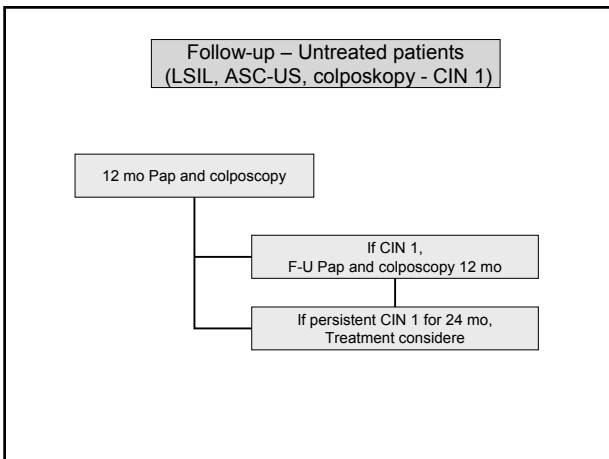
- The majority of persisting lesions and recurrences are detected within the first 24 months after treatment.
- Treated endocervical glandular abnormalities have a slightly higher risk of recurrence than high-grade squamocellular lesions
- The recurrence of these lesions is also more difficult to detect cytologically than that of squamocellular lesions.
- Women treated for a CIN lesion have an increased risk of vulvovaginal carcinoma, RR 4-8 x.

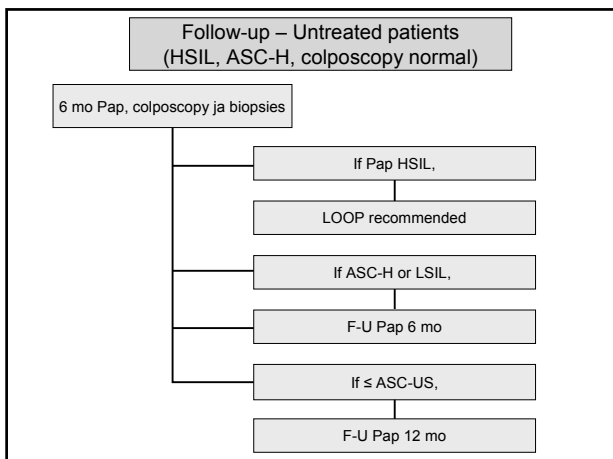
Follow-up – Treated CIN 2-3

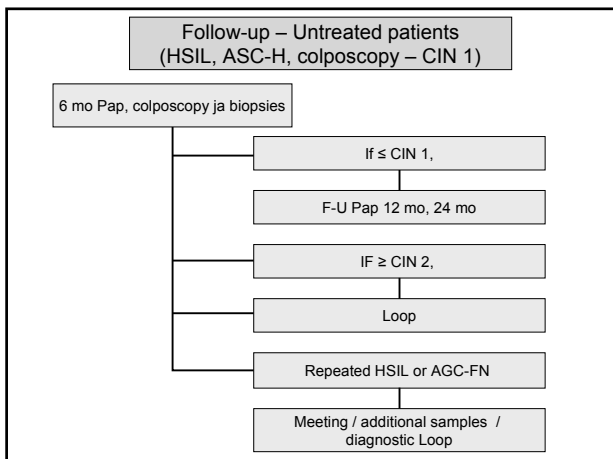












SODOBNO ZDRAVLJENJE PREDRAKAVIH SPREMEMB IN ZAČETNEGA RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Branko Cvjetičanin, Andrej Možina
GINEKOLOŠKA KLINIKA UKC LJUBLJANA

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo Ljubljana 2010

ALGORITEM POSTOPKOV PRI CIN 2, 3 - VISOKORIZIČNA DISPLAZIJA

VRD - visokorizična displazija

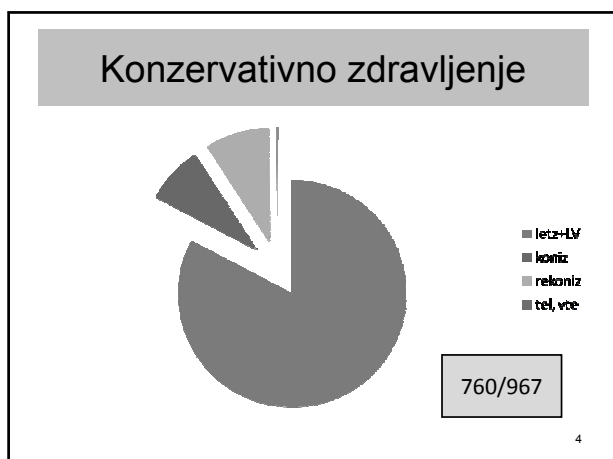
V primeru opravljenega LLETZ -> in slučajno odkritem AIS v patohistološkem preparatu (okulni AIS), ki je odstranjen v zdravem, dodatno kirurško zdravljenje ni potrebno.

Pojasnilo: vsa priporočila so stopnje soglasja 1 ali 2A. V nasprotnem primeru je to posebej prileženo.

Naraščanje odkritih in zdravljenih CIN Ginekološka klinika 1996-2008

| Year | Coniz. | L.V. LLETZ | Wertheim |
|------|--------|------------|----------|
| 1996 | 170 | 71 | 0 |
| 1999 | 189 | 55 | 0 |
| 2001 | 220 | 58 | 0 |
| 2004 | 305 | 50 | 0 |
| 2006 | 330 | 1010 | 0 |
| 2008 | 45 | 1220 | 0 |

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo Ljubljana 2010



- ### ZDRAVLJENJE PREDRAKAVIH SPREMEMB MATERNIČNEGA VRATU
- A. DESTRUKTIVNE TEHNIKE – metode zdravljenja z uničevanjem epitela TZ
 1. LASERSKA VAPORIZACIJA EPITELA (S KOLPOSKOPIJO)
 2. ELEKTROKOAGULACIJA EPITELA
 3. KRIOTERAPIJA IN HLADNA KOAGULACIJA
 - B. EKSCIZIJSKE TEHNIKE – diagnostične in metode zdravljenja z izrezovanjem TZ oz. porcije
 1. DIATERMIJSKA (ELEKTRO) ZANKA (LLETZ,LEETZ,LETZ)
 2. KONIZACIJA : 2a) klasična – hladna s skalpelom
2b) s harmoničnim skalpelom
2c) laserska konizacija
 - C. EKSTIRPACIJSKE TEHNIKE - HISTEREKTOMIJA –radikalna terapija
 1. VAGINALNA (VTE;TVE)
 2. LAVH
 3. ABDOMINALNA
- Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo Ljubljana 2010
- 5

- ### INDIKACIJE ZA IZBIRO TEHNIKE ZDRAVLJENJA
- 1. HISTOLOŠKA DIAGNOZA
 - 2. CITOLOŠKI IZVID (PAP)
 - 3. KOLPOSKOPSKI IZVID
 - 4. FERTILNOST oz. želja po ohranjanju reproduktivne funkcije
 - 5. STAROST
 - 6. SOČASNE BOLEZNI
- Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo Ljubljana 2010
- 6

PREDNOSTI IN SLABOSTI POSAMEZNIH TEHNIK

• **DESTRUKTIVNE TEHNIKE:**

PREDNOSTI :

natančna destrukcija (kolposkopija-LV), minimalno invazivne, ambulantno ali dnevna bolnica, brez anestezije ali lokalno Xylocaine sprej, redke komplikacije, kratkotrajen bolniški stalež (1dan), ni pomembnega vpliva na fertilitnost in izid nosečnosti, uspešnost okoli 90%

SLABOSTI :

ni tkiva za histološko preiskavo, dolgotrajno celjenje (tudi 3 tedne) z izcedkom, drage aparature (laser, izolirana spekula, odvod dima)

PREDNOSTI IN SLABOSTI POSAMEZNIH TEHNIK

• **EKSCIZIJSKE TEHNIKE:**

LETZ

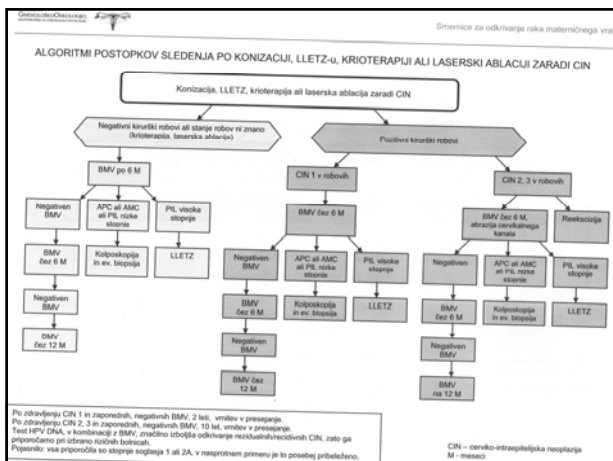
PREDNOSTI : hitra, v lokalni anesteziji (subepitelno ali paracervikalni blok 6-15 ml Xylocain 1%), dnevna bolnica, kratek bolniški stalež (do 3 dni), tkivo (minikonus) za HP, klinično nepomemben vpliv na fertilitnost in izid nosečnosti

SLABOSTI : velikost ekscizije omejena z velikostjo zanke, termična poškodba robov tkiva za HP, dolgotrajno celjenje z izcedki in krvavitve (tudi do 3 tedne)

KLASIČNA KONIZACIJA

PREDNOSTI: velikost konusa odvisna le od kirurga, večja možnost izreza v zdravo, gladki nepoškodovani robovi

SLABOSTI: hospitalizacija 2 dni, splošna anestezija, daljši bolniški stalež (7-14 dni), slab vpliv na izid nosečnosti (več prezgodnjih porodov)

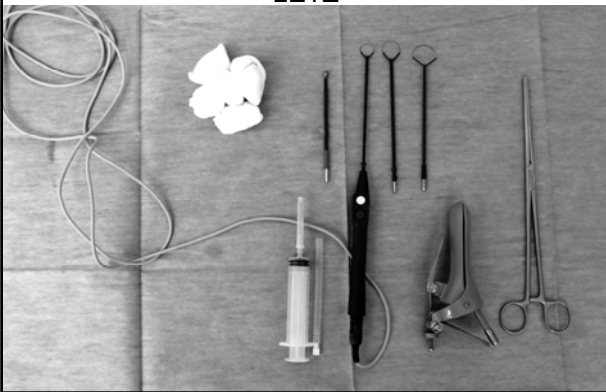


LASER ZA VAPORIZACIJO (CO2)



10

LETZ



LETZ



LETZ



LETZ- MINIKONUS



SODOBNO ZDRAVLJENJE ZAČETNEGA
RAKA MATERNIČNEGA VRATU

- Incidenca RMV v Sloveniji :1997 23/100.000; 2008 14/100.000
- Začetni stadiji : 1A1 - brez limfovaskularne invazije
- z limfovaskularno invazijo
- 1A2 - globina invazije 3-5mm
- 1B1 - začetni, velikost tumorja do 2cm

IZBIRA TEHNIKE IN METODE ZDRAVLJENJA ZAČETNEGA RMV

- ODVISNA OD:
1. HISTOLOŠKEGA IZVIDA (planucelularni karcinom, adeno karcinom)
 2. CITOLOŠKEGA(PAP)IN KOLPOSKOPSKEGA IZVIDA
 3. STAROSTI PACIJENTKE IN FERTILNOSTI oz. ŽELJE PO OHRANITVI REPRODUKTIVNE FUNKCIJE

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo Ljubljana 2010

16

ZDRAVLJENJE ZAČETNEGA RMV

- STADIJ 1A1 BREZ LIMFOVASKULARNE INVAZIJE : KONIZACIJA, VTE, LAVH, TEL
- STADIJ 1A1 Z LIMFOVASKULARNO INVAZIJO : KONIZACIJA, TRAHELEKTOMIJA(amputacija cerviksa) Z LAPAROSKOPSKO PELVIČNO LIMFADENEKTOMIJO(LPL), LAVH z LPL, TEL z PL
- STADIJ 1A2: TRAHELEKTOMIJA ali RADIKALNA TRAHELEKTOMIJA z LPL, LAVH z LPL, TEL z PL
- STADIJ 1B1 < 2 cm : RADIKALNA TRAHELEKTOMIJA z LPL, RADIKALNA VAGINALNA HISTEREKTOMIJA (sec.Schauta-Amreich) z LPL, LAVRH z LPL, RADIKALNA HISTEREKTOMIJA (sec.Wertchaim Maigs Novak) z nerv sparing in PL

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo Ljubljana 2010

17

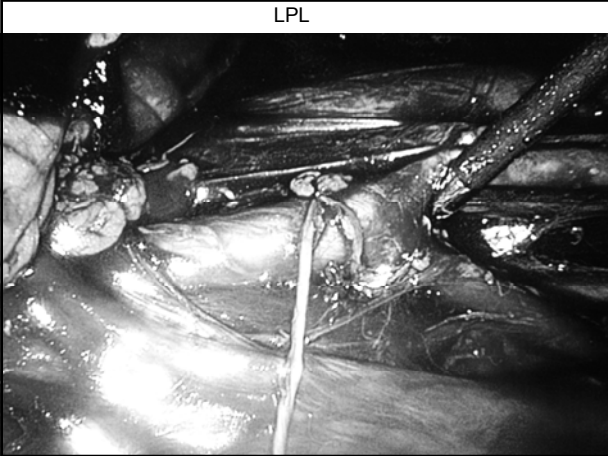
NOSEČNOST PO ZDRAVLJENJU ZAČETNEGA RMV

- SPONTANA ZANOSITEV?
 - ZANOSITEV IVF-ET
 - SPLAVI, PREZGODNJI PORODI.
 - POROD SC
1. KONIZACIJA : REDNE KONTROLE, pp CERCLAGE
 2. TRAHELEKTOMIJA : CERCLAGE OB POSEGU
 3. RADIKALNA TRAHELEKTOMIJA : CERCLAGE OB POSEGU, LPSC CERCLAGE ? - OB POSEGU ? - PRED ZANOSITVIJO? – OB NOSEČNOSTI?

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo Ljubljana 2010

18

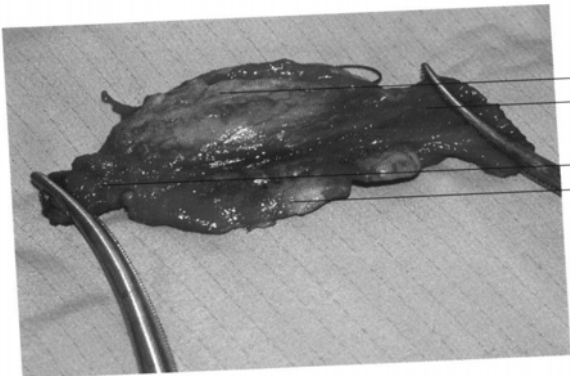
LPL



TRAHELEKTOMIJA



RADIKALNA TRAHELEKTOMIJA



HVALA ZA POZORNOST

Prvi izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo Ljubljana 2010

22

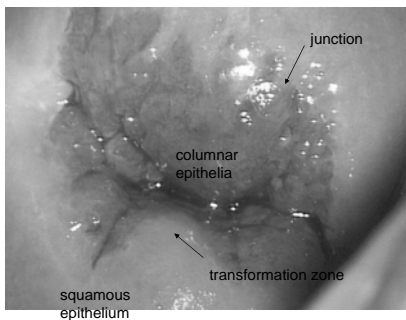
Colposcopy workshop intro Ljubljana 9.4.2010

Associate professor Pekka Nieminen M.D. Ph.D
Dept. Obst & Gyn, Helsinki University Hospital

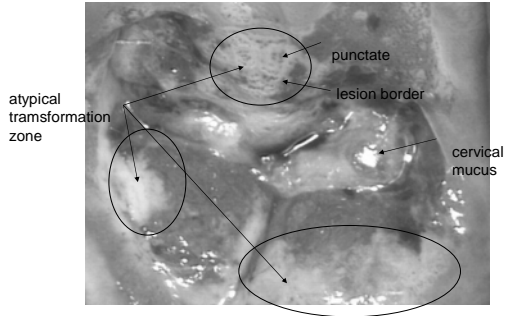
Aims

- To learn and evaluate colposcopy techniques as well as findings
- To adapt Reid Colposcopy Index (RCI) into routine colposcopy and teaching

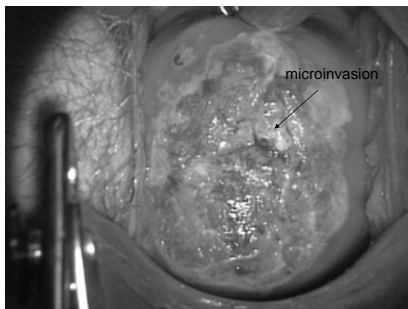
Normal colposcopic findings and nomenclature



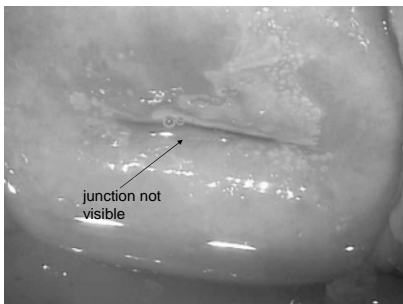
Atypical transformation zone



Invasive carcinoma, suspicion



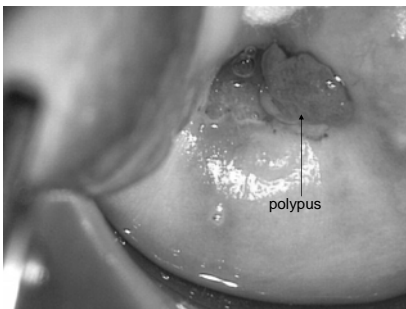
Undiagnostical colposcopy



Ovula Nabothii



Cervical polyp



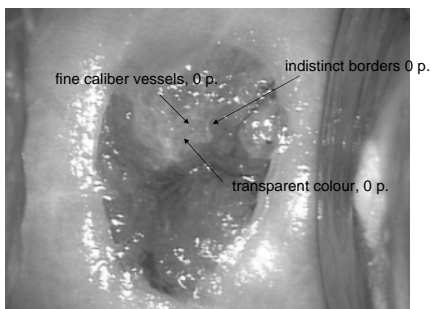
Reid Colposcopic index

| | 0 points | 1 point | 2 points |
|-----------------------|---|--------------------------------------|---|
| Borders of the Lesion | Flat lesion, indistinctive borders, feathe rlike, angular, geographic, satellites | Regular, symmetric, straight borders | Peeling, lesion indide lesion |
| Color | Transparent whiteness, snow white | Intermediate whiteness | Opaque, strong whiteness, yellowish, grey |
| Vessels | Fine caliber punctation, mosaicism | No vessels | Coarse caliber punctation, mosaicism |

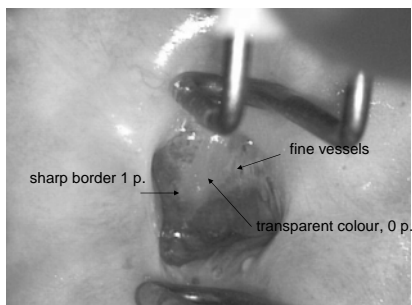
Reid Colposcopic index

| RCI points | Histology |
|------------|---|
| 0-2 | Normal, immature metaplasia, HPV atypia |
| 3-4 | CIN 1/dysplasia levis, CIN 2/dysplasia moderata |
| 5-6 | CIN 2, CIN 3, Ca in situ |

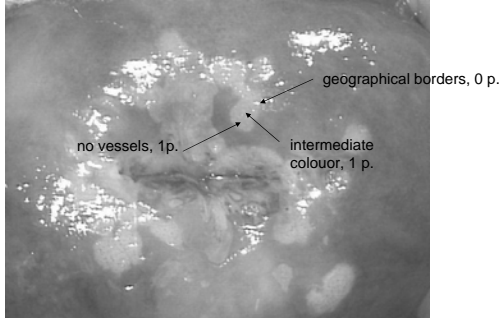
RCI 0 points, immature metaplasia



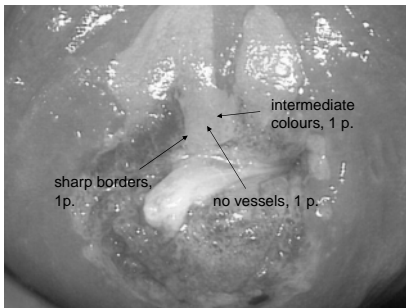
RCI 1 point, immature metaplasia



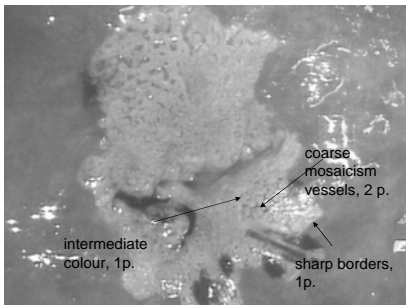
RCI 2 points, atypia condylomatosa/CIN1



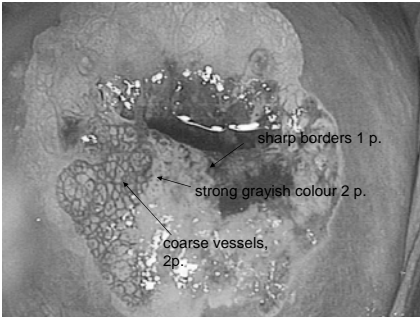
RCI 3 points, mild dysplasia/ CIN1



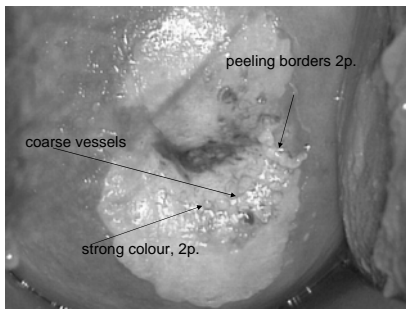
RCI 4 points, dysplasia moderata/ CIN 2



RCI 5 points, dysplasia gravis/CIN3



RCI 6 points, dysplasia gravis/CIN3



Kazalo avtorjev

po abecednem vrstnem redu

Predavanja:

Branko Cvjetičanin
Urška Ivanuš
Veronika Kloboves-Prevodnik
Andrej Možina
Pekka Nieminen
Ana Pogačnik
Maja Primic-Žakelj
Alenka Repše-Fokter
Vivijana Snoj
Margareta Strojjan-Fležar
Marjetka Uršič-Vrščaj

Prikaz primerov:

Julija Blatnik
Branko Cvjetičanin
Urška Ferletič
Kristina Gornik-Kramberger
Helena Gutnik
Helena Istenič-Pikl
Rajko Kavalarič
Veronika Kloboves-Prevodnik
Tatjana Kodrič
Jakob Koren
Marja Lenart
Alenka Repše-Fokter
Vivijana Snoj
Margareta Strojjan-Fležar
Jasna Šinkovec
Simona Šramek-Zatler
Zdenka Šubic