

Cervikalna patologija: posodobljena klasifikacija in smernice, informatizacija

Margareta Strojan Fležar¹, Snježana Frković Grazio², Helena Gutnik¹ (strokovna skupina za patologijo DP ZORA)

¹ Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Inštitut za patologijo, Korytkova 2, Ljubljana

² UKC Ljubljana, Oddelek za patologijo, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

Povzetek

Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije za cervikalno neoplazijo je v letu 2013 pripravila delovna skupina v RSK za patologijo in sodno medicino. Po izidu nove klasifikacije tumorjev ženskih reproduktivnih organov Svetovne zdravstvene organizacije v letu 2014 smo smernice posodobili. Najpomembnejša novost je uvedba dvotirnega sistema za histopatološko ocenjevanje predrakavih sprememb na ploščatem epitelu, ki razlikuje med intraepitelijskimi lezijami nizke in visoke stopnje. Ob novi oceni ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (PIL-VS) moramo ob diagnozi PIL-VS obvezno opredeliti tudi stopnjo po CIN (CIN2 ali CIN3), ker so mlajše bolnice s CIN2 lahko deležne konzervativne obravnave, po drugi strani pa v Registru raka RS ločeno beležijo izvide s CIN3. V smernice smo dodali še priporočila za uporabo imunohistokemičnega barvanja p16 na tkivnih vzorcih materničnega vratu in komentar o povrhnje invazivnem ploščatoceličnem karcinomu po priporočilih projekta LAST. ZORA pripravlja tudi informatizacijo standardiziranega histopatološkega izvida za cervikalno patologijo, s katero bomo v histopatološkem izvidu zagotovili enake podatke (standardni nabor podatkov), na enak način (standardni zapis), v enakem obsegu (brez manjkajočih ali odvečnih podatkov) za celo Slovenijo.

Ključne besede: ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje, ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje, povrhnje invazivni ploščatocelični karcinom, p16

Uvod

V lanskem letu (2014) je izšla nova klasifikacija tumorjev ženskih reproduktivnih organov SZO (Svetovne zdravstvene organizacije), v kateri je na področju patologije materničnega vratu nekaj pomembnih novosti. V poglavju ploščatoceličnih tumorjev in predstopenj so svetovno priznani strokovnjaki uvedli dvotirni sistem, ki ga že več let uporabljamo v citoloških izvidih za brise materničnega vratu in razlikuje med intraepitelijskimi lezijami nizke in visoke stopnje. Avtorji poudarjajo, da tak sistem bolje odraža biološko naravo lezij in je tudi bolj ponovljiv za histopatološko oceno.

Novosti smo privzeli tudi v posodobljenih »Smernicah za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije – cervikalna neoplazija« (v nadaljevanju Smernice), ki jih je prvič pripravila delovna skupina v RSK za patologijo in sodno medicino in so postale veljavne konec l. 2013 (1). Smernice smo podrobno predstavili na 5. Zorinem dnevu (2). Novosti so vključene v poglavju »Histopatološki izvid«, ostali deli Smernic ostajajo zaenkrat nespremenjeni. V isto poglavje smo dodali tudi priporočila za uporabo imunohistokemičnega določanja p16 po projektu LAST (angl. *The lower anogenital squamous termi-*

nology standardization project for HPV-associated lesions) in komentar za povrhnje invazivni ploščatocelični karcinom.

Novosti v histopatološkem izvidu cervikalne patologije

V Smernicah smo predvideli, da naj histopatološki izvid obvezno vsebuje makroskopski opis vzorca in v standardiziranem protokolu za izvid navedli nabor najosnovnejših podatkov v makroskopskem opisu, pri čemer nabor podatkov ostaja enak (pri manjših vzorcih je to število in velikost koščkov, pri resektatih pa navedemo vse organe v vzorcu, jih izmerimo, opišemo vidne tumorje, njihovo oddaljenost od reseksijskih robov, posebej zabeležimo podatke o bezgavkah) (1). Sledi izvid svetlobno-mikroskopske preiskave, nato navedemo rezultate imunohistokemičnih barvanj (tudi specialnih, če so bila izvedena).

V diagnozi navedemo:

- anatomsko lokalizacijo odvzetega vzorca / vrsto tkiva in način odvzema,
- histopatološko diagnozo.

Predrakave spremembe

Med pripravo prve izdaje Smernic smo se patologi strinjali, da moramo v diagnozi uporabljati klasifikacijo po SZO. Do letošnjega leta je bila v uporabi tritirna klasifikacija za diagnozo predrakavih sprememb na ploščatem epiteliju: cervikalna intraepitelijska neoplazija stopnje 1, 2 ali 3 (CIN1, CIN2, CIN3) (3). Aprila 2014 je izšla nova klasifikacija tumorjev ženskega reprodukativnega trakta SZO, v kateri so uvedli dvotirno klasifikacijo: ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS) in ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS), ki je podobna citološki klasifikaciji brisov materničnega vratu po Bethesda. Avtorji navajajo, da je dvotirna klasifikacija biološko pomembnejša in bolj ponovljiva za histopatološko oceno (4). Do nadaljnjega za PIL-VS obvezno navedemo tudi prejšnjo klasifikacijo SZO, ki je opredelila predrakave spremembe na ploščatem epiteliju kot CIN2 ali CIN3 (3, 4). Razlog za dodatno navajanje CIN2 je, da se ginekolog pri mlajših bolnicah s to diagnozo lahko odloči za spremljanje in odloži kirurško zdravljenje. Enako priporočilo navajajo tudi v projektu LAST (5). CIN3 pa zaenkrat še vedno beležijo kot ločeno entiteto tudi v Registru raka RS in ne samo v Registru ZORA, zato potrebujejo v izvidu tudi ta podatek.

PIL-NS je širša kategorija kot CIN1 in vključuje tudi condyloma accuminatum, koilocitozo in koilocitno atipijo; te specifične diagnoze lahko navedemo ob PIL-NS v oklepaju (3, 4).

Edina predrakava sprememba žleznega epitelija je po novi klasifikaciji SZO endocervikalni adenokarcinom in situ (AIS) (6). V nekaterih državah uporabljajo terminologijo cervikalna glandularna (žlezna) intraepitelijska neoplazija (CGIN), ki je v primeru AIS enaka CGIN visoke stopnje (CGIN-VS). Glede kategorije CGIN nizke stopnje navajajo, da kriteriji niso ponovljivi in dorečeni, zato ni navedena kot posebna entiteta. (6). V novi klasifikaciji SZO uvrščajo stratificirano mucin-producirajočo intraepitelijsko lezijo (SMILE) v endocervikalni AIS in ni več posebna entiteta (6).

Ponovno moramo poudariti, da je izvid za resekcijske robove pri konizaciji obvezen del histopatološkega izvida za predrakave spremembe, saj pomembno vpliva na odločitev o nadaljnjem spremljanju bolnice.

Invazivni karcinom

Histološki tip in diferenciacijo navedemo po novi klasifikaciji SZO, ki sicer ostaja podobna prejšnji (4, 6). Ostale zahteve za histopatološki izvid so nespre-

menjene: navedemo globino in širino invazije ter morebitno limfovaskularno invazijo, izvid resekcijskih robov, bezgavk in drugih organov. Navedemo oceno FIGO stadija in TNM stadija, vendar končnega stadija patolog iz operativno odstranjenega tumorja oz. organov ne more zanesljivo določiti. Pomembni so tudi izvidi drugih preiskav, zato se končni stadij določi na multidisciplinarnem konziliju.

Navedemo šifro histopatološke diagnoze po ICD/SNOMED.

Povrhnje invazivni ploščatocelični karcinom

V novi klasifikaciji SZO ne najdemo več mikroinvazivnega karcinoma (tako ploščatoceličnega kot žleznega) kot posebne, od drugih, bolj napredovalih invazivnih karcinomov ločene kategorije (4). V knjigi ni pojasnila za to odločitev, morda je umik zgodnje oblike ploščatoceličnega karcinoma posledica tega, da kljub široki uporabi tega termina v stroki glede njegove enotne, standardne definicije ni bilo konsenza. Mikroinvazivni karcinom (tumor v stadiju IA) je po kriterijih FIGO karcinom, ki je razpoznaven le mikroskopsko (vsak makroskopsko viden karcinom je že po definiciji vsaj v stadiju IB), meri v premeru do vključno 7 mm, globina invazije v stromo pa ni večja od 5 mm, ne glede na morebitno prisotnost limfovaskularne invazije. Po FIGO se sicer stadij IA dodatno, le na podlagi globine invazije, razdeli na podstadija IA1 (globina invazije $\leq$ 3 mm) in IA2 (globina invazije $>$ 3 mm in $\leq$ 5 mm). Kriteriji Združenja ginekoloških onkologov (*Society of Gynecologic Oncologists*, SGO) so drugačni – mikroinvazivni karcinom je karcinom, ki v globino invadira stromo cerviksa na enem ali več mestih do vključno 3 mm in pri katerem ni invazije tumorja v limfne ali krvne žile. Glede na to, da so v primeru diagnoze mikroinvazivnega karcinoma v izvidu patologa pogosto manjkale ostale značilnosti tumorja, je umik ločene kategorije iz klasifikacije morda logična rešitev – mikroinvazivni karcinom je le invazivni karcinom v določenem stadiju, zato je smiselno, da se diagnoza invazivnega karcinoma tudi v primerih tako zgodnje invazije zapiše po enakem protokolu, kot velja za vse invazivne karcinome in zajema vse potrebne podatke (lokacija, tip tumorja, gradus, največji premer tumorja, največja globina invazije, morebitna multifokalnost, predstopnje, robovi...). Menimo, da je smiselno uporabiti termin povrhnje invazivni ploščatocelični karcinom (angl. *superficially invasive squamous cell carcinoma*), ki je povzet po projektu LAST, v primerih pT1a1 oz. FIGO 1A1 tumorja, ki je v celoti ekscidiran, in je bolnica, glede na biološko naravo tumorja, lahko le konzervativno zdravljena.

Imunohistokemično barvanje na p16

Biološki označevalec p16, ki je povezan s transformirajočo okužbo s HPV in odraža aktivacijo celične proliferacije po aktivaciji HPV onkogenega E6/7, je uporaben v diagnostiki ploščatoceličnih lezij materničnega vratu (4, 5). Imunohistokemično barvanje na p16 ocenimo kot pozitivno samo v primerih, ko je obarvanje celic močno in difuzno pozitivno v bloku (v jedrih ali v jedrih in citoplazmi) v 2/3 ali celotni debelini epitelija, ki morfološko lahko ustreza PIL-VS. Neenakomerna (heterogena) in šibka obarvanost jeder je nespecifična in jo lahko najdemo v reaktivni ploščatocelični metaplaziji ali spremembah nizke stopnje (PIL-NS).

- Imunohistokemično barvanje na p16 je posebej pomembno pri ocenjevanju sprememb, ki so morfološko podobne CIN2, vendar priporočila vključujejo še nekaj drugih pomembnih primerov. Priporočila so v celoti povzeta po projektu LAST in so vključena v posodobljene Smernice (5). Imunohistokemično barvanje na p16 priporočajo za razlikovanje PIL-VS (CIN2 ali CIN3) od morfološko podobnih sprememb ploščatega epitelija (spremembe, za katere vemo, da nimajo neoplastičnega potenciala: npr. nezrela ploščatocelična metaplazija, atrofija, reparativne spremembe epitelija, tangencialno rezan epitelij),
- za oceno diagnostično težavnega CIN2: močna difuzna pozitivna reakcija v bloku je značilna za predrakave spremembe visoke stopnje, negativna ali fokalno neenakomerno pozitivna reakcija pa za spremembe nizke stopnje ali spremembe, ki niso povezane s HPV,
- kot dodatno metodo, kadar se ocene diagnostično težavnih ploščatoceličnih sprememb med različnimi patologi ne ujemajo in je v diferencialni diagnozi PIL-VS (CIN2 ali CIN3),
- izjemoma v vzorcih, v katerih morfološko nismo našli PIL-VS (ocenjeni manj kot ali enako CIN1), vendar obstaja tveganje, da bomo spregledali morebitne spremembe visoke stopnje; tvegani primeri so tisti, ki imajo predhodno citološko oceno PIL-VS, APC-VS, APC-N/ HPV16+, AŽC-N.

Imunohistokemično barvanje na p16 pomaga prikazati displastičen epitelij v zgornjih primerih, ko bi lahko spregledali PIL-VS, zlasti v pičlih in poškodovanih vzorcih (npr. v abradatu cervikalnega kanala) – pri tem pa priporočila poudarjajo, da mora pri ponovnem pregledu HE preparata pozitivni segment epitelja za diagnozo PIL-VS izpolnjevati tudi morfološke kriterije.

Z izjemo zgornjih primerov praviloma velja, da imunohistokemično barvanje na p16 ni potrebno

za histopatološko diagnozo ploščatoceličnih lezij, ki morfološko ustrezajo CIN1 ali CIN3, ali pa ne ustrezajo kriterijem za PIL (negativne).

Informatizacija histopatoloških izvidov

Namen standardiziranega informatiziranega histopatološkega izvida je, da vsi oddelki za patologijo v Sloveniji ginekologom posredujejo enake podatke (standardni nabor podatkov), na enak način (standardni zapis), v enakem obsegu (brez manjkajočih ali odvečnih podatkov) in posebna opažanja napišejo pod »Opombe.« Protokol za standardiziran histopatološki izvid za patologijo materničnega vratu, ki je del Smernic, vsebuje osnovni nabor podatkov in je osnova za pripravo informatiziranega izvida. Pri izvajanju informatizacije bomo upoštevali zahteve stroke, da se histopatološki izvid z vsemi potrebnimi podatki vnese v (prilagojen) informacijski sistem samo enkrat. S strani patologov pripravljen nabor podatkov v histopatološkem izvidu bomo uskladili še z ginekologi, ki se glede na histopatološki izvid odločajo o nadaljnji obravnavi ženske, in upoštevali Register ZORA, ki spremlja in nadzira kakovost na tem področju. Predvidevamo, da bo do vzpostavitve e-ZORA ostal izvid za ginekologa v tiskani obliki, podatki v e-obliki pa se pošljejo v Register ZORA.

Zaključek

Histopatološka diagnoza, ki jo postavimo na tkivnem vzorcu materničnega vratu, pomembno vpliva na nadaljnjo obravnavo bolnic s predrakavimi spremembami in rakom materničnega vratu. Upamo, da bodo standardizirani in informatizirani histopatološki izvidi materničnega vratu omogočili tudi lažje zbiranje izvidov, na podlagi katerih bodo mogoče bolj zanesljive epidemiološke analize patologije materničnega vratu kot tudi bolj zanesljive analize primerjave citologije, izvidov HPV testov in kolposkopije v Državnem presejalnem programu zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (ZORA) z namenom zagotavljanja in nadzora kakovosti dela vseh izvajalcev programa.

Literatura

1. Strojman Fležar M, Frković Grazio S, Gutnik H, Gašljević G, Glumčić I, Bračko M. Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije – cervikalna neoplazija. Dosegljivo na: <http://www.zpsm.si/normativi-in-smernice/>
2. Strojman Fležar M. Nove smernice in obrazec za cervikalno patologijo. V: Ivanuš U (ur.), et al. Zbornik predavanj. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2014, str. 73–76.

3. Wells M, Östor AG, Crum CP. Tumors of the uterine cervix. In: Tavassoli FA, Devilee P. Eds. WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003. p. 260–289.
4. Stoler M, Bergeron C, Colgan TJ, Ferenczy AS, Herrington CS, Kim K-R, et al. Squamous cell tumours and precursors. Tumours of the uterine cervix. In: WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. Lyon: IARC Press; 2014. p. 169–182.
5. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendation from the College of American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Arch Pathol Lab Med 2012; 136: 1266–97.
6. Wilbur DC, Colgan TJ, Ferenczy AS, Hirschowitz I, Loening T, McCluggage WG, et al. Glandular tumors and precursors. Tumours of the uterine cervix. In: WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. Lyon: IARC Press; 2014. p. 183–194.