

Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja
predrakavih sprememb
materničnega vratu



Koraki mojega življenja

ZBORNİK

Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije

4.

IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA

Brdo pri Kranju, 26. april 2013



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

Onkološki inštitut Ljubljana
in
Ministrstvo za zdravje republike Slovenije

4. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA

Brdo pri Kranju, 26. april 2013

ZBORNİK PREDAVANJ

Založnik: Onkološki inštitut Ljubljana, 2013

4. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA

Brdo pri Kranju, 26. april 2013

ZBORNİK PREDAVANJ

Založnik

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana
<http://zora.onko-i.si>
01/58 79 606
zora@onko-i.si

Uredniki

Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj, Alenka Repše Fokter

Znanstveni svet

Maja Primic Žakelj, Ana Pogačnik, Alenka Repše Fokter, Margareta Strojman Fležar, Špela Smrkolj, Tatjana Kodrič, Tadeja Štrumbelj

Recenzenti

Maja Primic Žakelj, Alenka Repše Fokter, Margareta Strojman Fležar, Špela Smrkolj

Organizatorja izobraževalnega dne

Onkološki inštitut Ljubljana in Ministrstvo za zdravje RS

Organizacijski odbor

Urška Ivanuš, Mojca Florjančič, Mojca Kuster, Blanka Mikl Mežnar, Mojca Gobec

Leto izida: 2013

Število izvodov: 450

Oblikovanje in tisk: FOTA-COP d.o.o.

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

618.146-006(497.4)(083.97)
618.146-076.5(082)

IZOBRAŽEVALNI dan programa ZORA (4; 2013; Predoslje)
Zbornik predavanj / 4. izobraževalni dan programa ZORA, Brdo pri Kranju, 26. april 2013; [organizatorja] Onkološki inštitut Ljubljana [in] Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije; [uredniki Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj, Alenka Repše Fokter]. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2013

ISBN 978-961-6071-80-2
1. Ivanuš, Urška 2. Onkološki inštitut (Ljubljana) 3. Slovenija. Ministrstvo za zdravje 266599424

Kazalo

Uvodnik	5
<i>Maja Primic Žakelj, vodja Državnega programa ZORA</i>	
Deset let delovanja programa ZORA	7
<i>Maja Primic Žakelj</i>	
Zunanja kontrola kakovosti pregledovanja BMV v okviru programa ZORA, petletne izkušnje	12
<i>Ana Pogačnik, Alenka Repše Fokter, Margareta Strojani Fležar, Vivijana Snoj</i>	
Ponovni pregled brisov pri ženskah, ki so zbolele za RMV, s prikazom primera	16
<i>Alenka Repše Fokter, Ana Pogačnik, Margareta Strojani Fležar, Vivijana Snoj</i>	
Mikroinvazivni ploščatocelični karcinom materničnega vratu: rezultati ponovnega svetlobnomikroskopskega pregleda vzorcev materničnega vratu (obdobje 2001–2007)	20
<i>Helena Gutnik, Margareta Strojani Fležar</i>	
Uporaba triažnega testa HPV v programu ZORA v letu 2012	27
<i>Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj</i>	
Pomen kakovosti kolposkopije za preprečevanje prekomerne diagnostike in zdravljenja ter preprečevanje spregledanih patoloških sprememb materničnega vratu	35
<i>Špela Smrkolj, Nina Jančar, Urška Ivanuš</i>	
Pomen kakovosti histološke diagnostike za preprečevanje prekomernega zdravljenja in preprečevanje spregledanih patoloških sprememb materničnega vratu	45
<i>Margareta Strojani Fležar, Urška Ivanuš</i>	
Diagnostični postopki in potek zdravljenja pri bolnici s pozitivnim testom HPV in citološkim izvidom PIL nizke stopnje	51
<i>Tadeja Štrumbelj, Margareta Strojani Fležar, Snježana Frković Grazio</i>	
Potek zdravljenja bolnice s patološkim brisom in negativnim testom HPV	54
<i>Tatjana Kodrič, Kristina Gornik Kramberger, Simona Hutter Čelik, Helena Gutnik, Rajko Kavalari, Alenka Repše Fokter</i>	
Adenokarcinom in situ	57
<i>Urška Ferletič, Sabrina Zajec, Jadranka Vrh Jermančič, Dušan Deisinger</i>	
Pomen komunikacije v odnosu med zdravstvenim osebjem in ženskami v državnem presejalnem programu ZORA	60
<i>Amela Duratović</i>	
Potek bolezni pri bolnici s CIN in začetnim karcinomom, ki se ni želela zdraviti	66
<i>Uršula Salobir Gajšek, Filip Simoniti, Simona Šramek Zatlari, Alenka Repše Fokter</i>	
Spontana regresija CIN 2 pri bolnici, ki se ni želela zdraviti	69
<i>Urška Gašper Oblak, Helena Gutnik, Snježana Frković Grazio</i>	
Sodelovanje Registra ZORA in ginekoloških timov v skupni skrbi za ženske s patološkimi izvidi	74
<i>Mojca Florjančič, Mojca Kuster</i>	

Cervical screening in England: the past, present, and future.	79
<i>Ponatis članka z dovoljenjem avtorjev: Albrow R, Kitchener H, Gupta N, Desai M. Cervical screening in England: the past, present, and future. Cancer Cytopathol. 2012 Apr 25; 120(2): 87–96.</i>	

Prilogi:

1. Kazalo avtorjev	89
2. Program izobraževalnega dne	90

Uvodnik

Spoštovane udeleženke in cenjeni udeleženci Četrtega izobraževalnega dne programa ZORA,

vesela sem, da ste se – sodelavke in sodelavci programa ZORA različnih strok in vsi, ki vas program kako drugače zanima – v velikem številu odzvali tudi vabilu na naše, že četrto srečanje. Dosedanja srečanja so namreč tudi z rezultati potrdila pravilnost našega izhodiščnega prepričanja, da formalna in neformalna izmenjava izkušenj sodelavcev multidisciplinarnega tima, ki delujejo v programu ZORA, in predstavnikov širše strokovne javnosti pripomore k boljši obravnavi žensk, ki jim je program ZORA namenjen. Utemeljeno torej pričakujem, da bo tudi tokratno srečanje imelo enak učinek, in se vam za odziv zahvaljujem, saj dokazujete, da si tudi vi želite program še izboljšati in mu s svojo prizadevnostjo pomagati doseči še boljše rezultate.

Veseli me tudi, da naše prizadevanje iskreno podpirajo izkušeni strokovnjaki iz tujine, ki so pripravljeni z nami deliti svoje pozitivne in tudi negativne izkušnje. Letos je to vlogo rada prevzela profesorica Julietta Patnick, direktorica angleških presejalnih programov za raka. Z organiziranjem tovrstnih programov in zagotavljanjem njihove kakovosti ima bogate izkušnje: pred 25 leti je začela vzpostavljati presejalni program za raka materničnega vratu, deset let zatem za raka dojk, v zadnjih letih pa deluje pri presejalnem programu za raka debelega črevesa in danke. Angleški program velja v Evropi za enega najbolje organiziranih, poleg tega pa izjemno pozornost posveča kakovosti dela. Prav ta je še toliko pomembnejša v presejalnih programih, v katere vstopajo navidezno zdravi ljudje, ki jim program ne sme z nepotrebni preiskavami in posegi po eni strani in z napačno negativnimi izvidi po drugi povzročiti več škode kot koristi. Ker bo velik del našega srečanja posvečen kakovosti vseh postopkov, od presejalnih do diagnostičnih in terapevtskih, bodo gotovo vsem dobrodošle tudi angleške izkušnje s tega področja. Zato izrekam profesorici Patnick iskreno dobrodošlico.

Tudi pri sestavljanju programa letošnjega srečanja smo upoštevali predloge, ki ste nam jih dali na lanskem srečanju. Tako vas bomo najprej seznanili s kazalci uspešnosti delovanja programa ZORA v prvih desetih letih, potem pa govorili o:

- kakovosti dela na področju citopatologije;
- triaznem testu HPV v Veliki Britaniji in v Sloveniji;
- pomenu kakovosti kolposkopije in histološke diagnostike za preprečevanje čezmerne diagnostike in zdravljenja;
- pomenu komunikacije med zdravstvenim osebjem in ženskami za uspeh programa Zora.

Predavanja bodo popestrili prikazi zanimivih primerov, ki kažejo, da se prav vseh obravnav ne da umestiti v algoritme smernic, ki so le splošna vodila, nikakor pa ne smejo in ne morejo nadomestiti lastne strokovne presoje.

Kot vsa dosedanja srečanja sta tudi letošnje finančno omogočila Ministrstvo za zdravje in Onkološki inštitut Ljubljana, ki je sedež DP ZORA. Kljub splošnemu pomanjkanju denarja v državi nam je tako tudi letos uspelo zagotoviti, da je udeležba na tem srečanju lahko brezplačna in je posvet hkrati zaščiten pred očitki, da so v njegovem ozadju komercialni interesi.

Vsem, ki so nam omogočili tako organizirati to prireditev, izrekam zahvalo, vam – udeleženkam in udeležencem – pa se zahvaljujem za zanimanje, za morebitno aktivno sodelovanje in vam želim, da bi vam srečanje dalo novega znanja in novih moči za nadaljnje sodelovanje v programu. Želim si, da bi vam ta dan ostal tudi v prijetnem spominu.

Maja Primic Žakelj,
vodja Državnega programa Zora

Deset let delovanja programa ZORA

Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

V Sloveniji imamo organizirani populacijski presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu (DP ZORA) že od leta 2003. Slovenske ženske so presejalni program ZORA dobro sprejele in več kot 70 % se jih redno udeležuje presejalnih pregledov. Slovenija se lahko pohvali, da se je v desetih letih delovanja DP ZORA incidenca raka materničnega vratu znižala za skoraj 40 %, kar je tudi v evropskem merilu velik uspeh. Prispevek prikazuje osnovne kazalnike delovanja programa ZORA v letih 2003–2012 in izzive za naslednje desetletje delovanja programa.

Ključne besede: presejanje za raka materničnega vratu, organiziran presejalni program, pregledanost, izvidi citoloških brisov

Uvod

Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (ZORA) je organizirani presejalni program, ki smo ga v Sloveniji vzpostavili leta 2003. Od leta 1960 je pri nas sicer teklo priložnostno presejanje v okviru ginekološke dejavnosti, vendar se učinkovitost tako organizirane preventivne ni več odražala v incidenci raka materničnega vratu.

Z uvedbo presejalnega programa je na Onkološkem inštitutu Ljubljana začel delovati tudi koordinacijski center s centralnim informacijskim sistemom, Register ZORA. V Registru ZORA se iz citoloških in histoloških laboratorijev mesečno zbirajo podatki o izvidih brisov materničnega vratu (BMV) in o izvidih histoloških preiskav zaradi cervikalne patologije, od leta 2010 tudi izvidi triažnega testa HPV. Citološki izvidi in izvidi triažnega testa HPV so poenoteni in prihajajo v elektronski obliki, med tem ko za poročanje histoloških izvidov enotna shema še ni določena, večino izvidov prispe v Register ZORA v papirni obliki. Še vedno čakamo na nadaljnjo informatizacijo programa, ki bi morala nujno v zaključen krog zbiranja podatkov povezati kolposkopski in histološki izvid, izvid testa HPV ter podatke o zdravljenju.

Povezava izvidov BMV s Centralnim registrom prebivalstva (CRP) in Registrom prostorskih enot omogoča spremljanje stopnje pregledanosti ciljne skupine (ženske stare 20 do 64 let) ter identifikacijo tistih, ki v zadnjih štirih letih nimajo zabeleženega izvida BMV. Tem pošljemo na naslov stalnega prebivališča vabilo na preventivni ginekološki pregled

z odvzemom BMV. Letno tako iz Registra ZORA pošljemo okrog 60.000 vabil, manj kot en odstotek vabil se zaradi neustreznega podatka o stalnem prebivališču ali vitalnem stanju iz CRP vrne. Zaradi posebnosti primarnega zdravstvenega varstva ženk pri nas (izbrani ginekolog), se ženske namreč na presejalne preglede v določenih intervalih lahko naročijo tudi same ali pa jih je po 3 letih od zadnjega pregleda dolžan povabiti ginekolog.

Pomembna naloga koordinacijskega centra od vsega začetka je tudi priprava in izdajanje strokovnih smernic v sodelovanju s strokovnjaki za posamezna področja. V začetku je bilo največ pozornosti posvečene ureditvi citopatološke dejavnosti. Področje citologije je tisto področje v programu ZORA, ki ima najbolj dodelan sistem za zagotavljanje in nadzor kakovosti. Elementi tega sistema so enotna citološka napotnica in izvid s poenoteno terminologijo, centralna registracija podatkov v Registru ZORA, standardi in navodila za delo v citopatoloških laboratorijih, vsakoletna revizija brisov materničnega vratu tistih žensk, ki so na novo zbolele za RMV in redna, sistematična izobraževanja. Uvedba teh elementov je nujna tudi na drugih področjih delovanja programa ZORA, kot sta npr. kolposkopija in histopatologija, katerih kakovost je skupaj z uvedbo triažnega testa HPV v obravnavo žensk s predrakavimi spremembami pomembna za to, da bo prekomerna invazivna diagnostika čim manjša.

Na področju ginekološke citopatologije je bila z letom 2006 opuščena stara klasifikacija izvida po Papanicolaou in uvedena nova, ki se je približala klasifikaciji Bethesda. Glavna sprememba je bila raz-

delitev izvoda v dve kategoriji: negativen bris in patološki bris. Negativen bris vsebuje samo normalne celične elemente, brez neoplastičnih sprememb, ali pa reaktivne spremembe, ki so benigne narave in lahko nastanejo iz različnih vzrokov (pri vnetjih, vstavljenem materničnem vložku, po obsevanjih in kot posledica drugih nespecifičnih povzročiteljev). V letu 2011 je bila v citologiji dokončno sprejeta izvorna klasifikacija po Bethesda 2002. Tako je po novem uporabnost brisa razdeljena le v dve skupini, in sicer na uporabni in neuporabni bris. Med patološkimi spremembami ploščatih celic je nova skupina APC-VS (atipične ploščate celice, pri katerih ni mogoče zanesljivo izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje – PIL-VS). Pri žleznihih spremembah je nova delitev atipičnih žleznihih sprememb na AŽC-N (atipične žlezne celice, neopredeljene) in na AŽC-VN (atipične žlezne celice, verjetno neoplastične).

Glede na to, da mora posameznim spremembam slediti tudi pravilno ukrepanje ginekologa, so bile v času delovanja programa večkrat posodobljene smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami, zadnjič leta 2011. Prenovljene smernice priporočajo triažni test HPV, ki je z dodatnimi indikacijami v letu 2011 postal del diagnostičnega postopka pri ženskah z neopredeljenimi atipičnimi ploščatimi in žleznihih celicami, s CIN 1 in po zdrav-

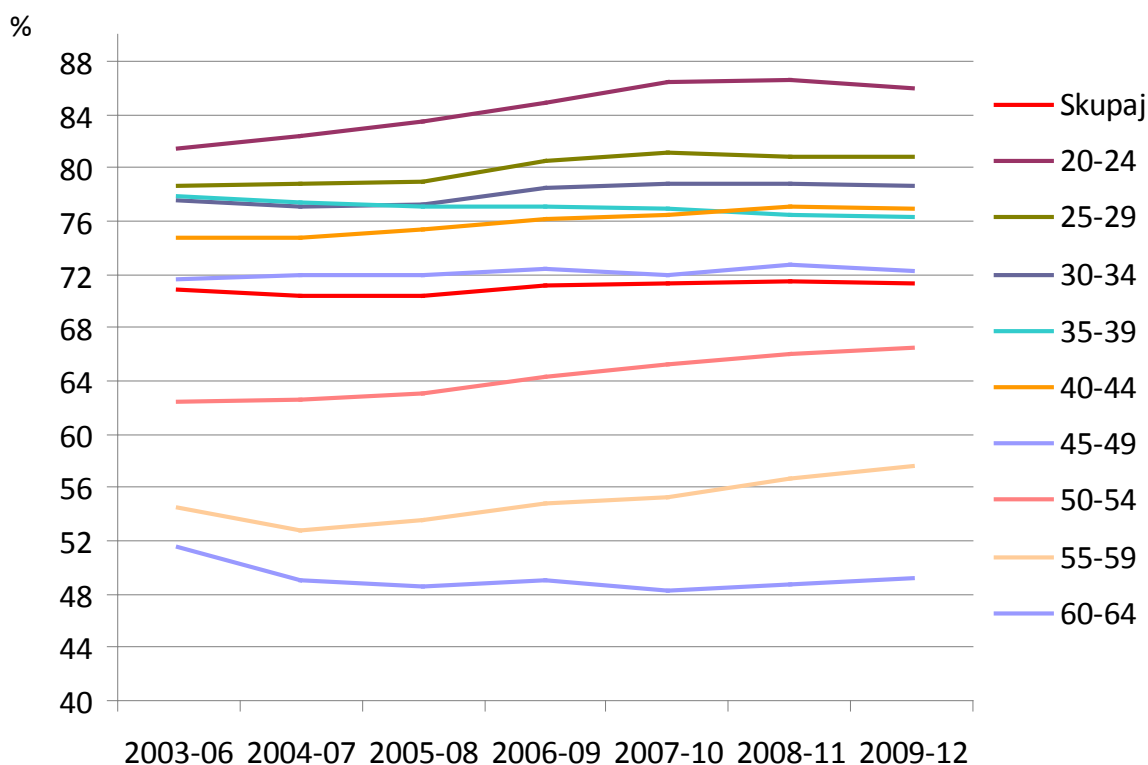
vljenju CIN ter pri ploščatih intraepitelijskih lezijah nizke stopnje pri ženskah, starih 35 let in več. Poleg tega pa nove Smernice že vključujejo dodatne celične spremembe v brisu, kot jih vsebuje klasifikacija po Bethesda.

Pregledanost žensk po starosti in po regiji stalnega bivališča

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 (2009–2012) je stopnja pregledanosti pri nas 71,3-odstotna (slika 1).

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; razveseljivo je, da se vsaj v starosti 50–59 let postopno veča. Pregledanost v zadnjem triletju dosega 70 % v vseh slovenskih zdravstvenih regijah, razen v murskosoboški, mariborski in koprski.

Po evidenci registra ZORA so bile vse ženske v starosti 20–64 let od začetka programa ZORA bodisi vsaj enkrat na preventivnem pregledu ali pa so vsaj prejele naše vabilo, kar pomeni, da so o programu obveščene.



Slika 1. Triletna pregledanost ciljne populacije programa ZORA (v %) po starostnih skupinah v sedmih, prekrivajočih se triletnih obdobjih (1.7. do 30.6.).

Izvidi citoloških brisov

Od leta 2003 smo v registru ZORA zabeležili več kot 2,5 milijona BMV, letno je imelo vsaj 1 BMV pregledano v povprečju po 228.000 žensk. Povprečno število BMV na žensko v enem letu se je v tem obdobju postopno manjšalo, iz 1,15 na 1,08.

Število vseh registriranih BMV po letih in odstotno porazdelitev po razlogu odvzema prikazuje tabela 1. Od leta 2003 se zmeroma več 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. Pričakujemo, da se bo s širšo rabo triažnega testa HPV število nepotrebnih kontrolnih pregledov BMV še manjšalo.

Več kot tri četrtine BMV je pregledanih v ciljni skupini programa (starost 20–64 let). Kljub priporočilom, da presejanje ni potrebno pri mlajših od 20 let, pa še vedno registriramo tudi presejalne BMV pri mlajših od 20 let; število teh BMV se sicer manjša, iz 4.669 v letu 2003 na okrog 2.000 v letu 2012.

Izvidi presejalnih BMV pri ženskah, starih 20–64 let

V starostni skupini 20–64 let, ki je ciljna skupina programa, je bilo v desetletnem obdobju odvzetih in pregledanih blizu 1,8 milijona presejalnih BMV. Na vrsto izvida sta po eni strani vplivali obe spremembi klasifikacij, pa tudi boljše usposobljenost presejalcev in citopatologov, saj je bila prav kakovosti dela na temu področju od začetka programa posvečena največja pozornost. Večji kakovosti odvzema brisa in njegovi fiksaciji pa lahko pripišemo vztrajno večanje deleža uporabnih, kakovostnih BMV. Med patološkimi spremembami, ki jih je od leta 2011 že manj kot 5 %, so vsa leta prevladovale spremembe ploščatih celic, predvsem atipije in lezije nizke stopnje (tabela 2). Ker je teh sprememb več v primerjavi z ostalimi in ker so prav zaradi teh

potrebni pogostejši kontrolni pregledi, manjšanje njihovega deleža pomeni tudi manjšo obremenitev ginekologov zaradi kontrolnih pregledov. Predvidevamo, da bo k temu še dodatno prispevala širša raba triažnega testa HPV v skladu z indikacijami.

Rak materničnega vratu v Sloveniji do leta 2011 in pregled zgodovine BMV bolnic, zbolelih v letih 2006–2011

Incidenca raka materničnega vratu, kot jo spremlja Register raka RS, se je od uvedbe organiziranega državnega presejalnega programa zmanjšala za dobro tretjino (34 %) z 210 novih primerov leta 2003 na 139 novih primerov leta 2011 (slika 2). To je tudi za evropska merila odličen dosežek.

Pregled zgodovine BMV pri bolnicah, zbolelih v letih 2006–2008 in 2009–2011 kaže, da je od zbolelih v zadnjem obdobju več kot polovica takih, ki se presejalnih pregledov niso udeleževale. Te bolnice so v povprečju starejše, bolezen pa jim je odkrita v bolj napredovali obliki, zato se ob manjšanju incidence RMV več delež bolnic, diagnosticiranih s stadijem FIGO 2 ali več. Bolnice, ki so v obdobju 6 do 42 mesecev pred diagnozo imele pregledan vsaj 1 BMV in jih je iz drugega obdobja le dobra tretjina, so izživ stroki; brez natančnega pregleda citoloških izvidov in njihove klinične obravnave je težko ugotoviti, ali in kje je pri njih presejanje zatajilo. Spodbudno pa je, da je pri več kot 80 % bolezen odkrita v stadiju FIGO 1, pri 50 % pa FIGO 1a.

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.

Tabela 1. Brisi materničnega vratu v Registru ZORA po letih in po razlogu odvzema.

Razlog odvzema BMV	Leto									
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Vsi BMV (100 %)	239.366	269.985	271.170	246.351	260.701	258.304	250.941	249.535	246.850	229.341
Presejanje (preventiva +ZORA) (%)	70,7	77,4	76,6	75,0	76,8	77,3	76,3	76,5	77,5	78,4
Kurativa (%)	5,4	6,4	8,3	9,8	10,0	9,6	9,7	9,6	8,9	8,8
Kontrola (%)	12,7	12,6	12,4	11,4	9,6	9,2	9,3	9,3	9,5	9,1
Drugo (%)	2,4	2,6	2,7	3,8	3,5	4,0	4,8	4,5	4,1	3,6
Ni podatka (%)	8,9	1,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0

- Deset let po začetku delovanja pa nas še vedno čaka vrsta izzivov. Najpomembnejši med njimi so:
1. povečati pregledanost ženskami, starejših od 50 let z boljšo promocijo programa, pa tudi boljše dostopnostjo presejalnih pregledov;
 2. zagotoviti dolgoročno vzdržnost sistema, za kar bo treba pregledati in prenoviti dolgoročno strategijo umeščenosti programa v primarno zdravstveno varstvo žensk;
 3. dopolniti in prenoviti informacijski sistem programa ZORA;
 4. še povečati kakovost dela na vseh ravneh, od laboratorijske dejavnosti do obravnave žensk na primarni, sekundarni in terciarni ravni. Ne nazadnje tudi kakovost podatkov, ki vstopajo v informacijski sistem; če smo v teh letih uspeli zmanjšati delež pomanjkljivih podatkov, pa ostaja problem vsebina, predvsem pri opredelitvi vrste pregleda, saj je še vedno preveč pregledov opredeljenih za preventivne, čeprav gre za kontrole;
 5. pridobiti dodatna finančna sredstva za delovanje koordinacijskega centra in za vse aktivnosti, ki smo jih v desetletju delovanja programa dodajali, zanje pa nismo dobili dodatnih sredstev.

Tabela 2. Ocena presejalnih BMV (pri ženskah, starih 20–64 let) in vrsta patoloških sprememb po letih odvzema.

Ocena BMV	Leto									
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012*
Vsi presejalni BMV										
SKUPAJ (100 %)	155.671	194.398	193.893	172.079	186.724	185.634	178.157	178.762	178.797	168.023
Uporabni BMV (%)	93,1	94,4	94,4	94,1	93,9	93,6	94,8	94,8	96,4	99,8
Normalen BMV	87,7	89,4	88,7	84,6	87,6	87,6	88,3	88,3	89,7	90,3
Reaktivne/ neneoplastične spremembe	2,5	2,2	3,2	7,7	5,4	6,0	5,4	5,6	5,3	4,6
Patološke spremembe	9,5	8,1	7,7	7,3	6,7	6,2	6,1	5,9	4,8	4,9
Brisa ni mogoče oceniti/ Ni podatka	0,3	0,3	0,4	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Patološke spremembe ploščatih celic (%)	8,3	7,3	7,0	6,7	6,4	6,0	5,9	5,6	4,6	4,7
APC-N ₁	3,1	3,2	3,5	3,5	3,9	3,9	3,8	3,7	2,8	2,7
APC-VS ₂	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,3
PIL-NS ₃	4,6	3,4	2,8	2,4	1,8	1,4	1,4	1,3	1,2	1,2
PIL-VS ₄	0,7	0,6	0,7	0,8	0,7	0,6	0,7	0,6	0,6	0,5
P-CA ₅	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Patološke spremembe žleznih celic (%)	1,3	0,9	0,8	0,6	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1
AŽC-N ₆	1,3	0,9	0,7	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1
AŽC-VN ₇	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
AIS/A-CA ₈	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Drugo (%)	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Sumljive celice, neopredeljene	-	-	-	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Druge maligne celice	-	-	-	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

1 = APC, APM, APC-N

2 = APC-VS

3 = blaga diskarioza, PIL-NS

4 = zmerna diskarioza, huda diskarioza, PIL-VS

5 = ploščatocelični karcinom

6 = AŽC, AŽC-N

7 = AŽC-VN

8 = huda atipija žleznih celic, AIS, adenokarcinom

- = še ni v uporabi

* = preliminarni podatki

Zaključek

Pomembna naloga Registra ZORA je tudi povratno obveščanje izvajalcev. Enkrat letno na podlagi podatkov v Registru ZORA pripravimo pregled rezultatov delovanja programa ZORA. Laboratorijem letno pošljemo pregled kazalnikov kakovosti lastnega dela in primerjavo teh kazalnikov z drugimi laboratoriji. Podoben pregled pošljemo ginekologom, dodatno pa jim pripravimo tudi seznam njihovih pacientk, ki so imele v zadnjih devetih mesecih patološki BMV, a kontrolnega BMV oziroma histološkega izvida v Registru ZORA nismo zabeležili.

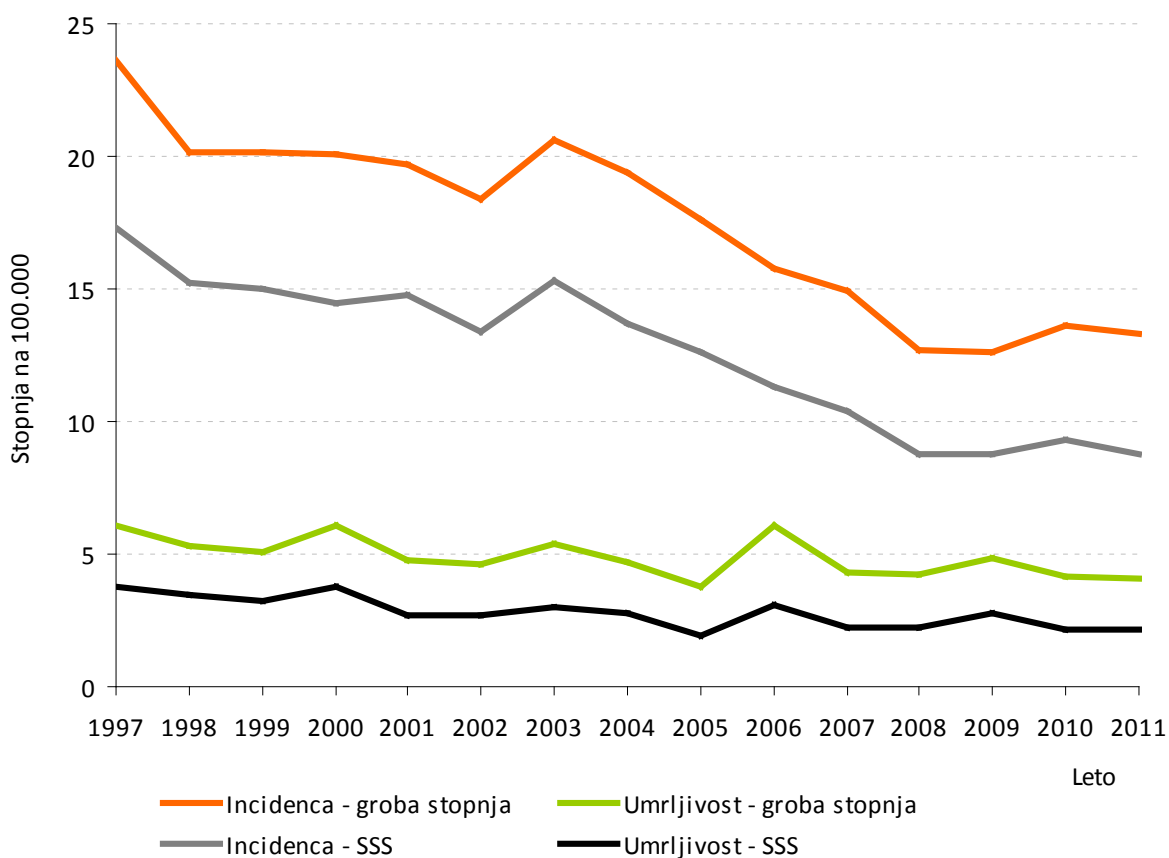
Zbrani podatki o citoloških izvidih, presejalnih in vseh drugih, histoloških izvidih in izvidih triažnega testa HPV omogočajo tudi številne statistične analize, s katerimi je mogoče ocenjevati kakovost dela na vseh ravneh, od odvzema in odčitavanja BMV do zdravljenja patoloških sprememb. Nekatere od teh bodo prikazali kolegi citologi, patologi in ginekologi v nadaljevanju.

Viri

Objavljeni in še neobjavljeni podatki Registra ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana.

Zadnik V, Primic Žakelj M. SLORA: Slovenija in rak. Epidemiologija in register raka. Onkološki inštitut Ljubljana. www.slora.si (1. 4. 2011).

Objavljeni in neobjavljeni podatki Registra raka RS.



Slika 2. Groba in starostno standardizirana (svetovni standard) incidenčna in umrljivostna stopnja RMV v Sloveniji, 1997–2011.

Zunanja kontrola kakovosti pregledovanja BMV v okviru programa ZORA, petletne izkušnje

Ana Pogačnik¹, Alenka Repše Fokter^{2,3}, Margareta Strojman Fležar⁴, Vivijana Snoj⁵

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

²UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

³Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, Celje

⁴Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, Ljubljana

⁵Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, Izola

Povzetek

S citološkim pregledom brisa materničnega vratu (BMV, test PAP) uspešno odkrivamo predrakave spremembe na ploščatem epiteliju materničnega vratu, vendar je ocenjevanje BMV v veliki meri subjektivno in interpretacija ni vedno enostavna. Ker občutljivost testa ni 100 %, lahko ženske kljub rednim preventivnim BMV zbolijo za rakom materničnega vratu (RMV). Zato je kontrola kakovosti pregledovanja BMV in analiza postopkov glede na citološki izvid sestavni del vsakega presejalnega programa. Strokovni svet Onkološkega inštituta Ljubljana je v skladu s Pravilnikom za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni imenoval strokovno komisijo in jo zadalžil, da ponovno pregleda in oceni brise materničnega vratu bolnic, ki so zbolele za RMV in ugotovi, ali so bili BMV pravilno ocenjeni. V prispevku so predstavljeni rezultati revizije BMV in ugotovitve komisije.

Ključne besede: test Pap, kontrola kakovosti, revizija BMV, RMV

Uvod

Test Pap je krajše ime za bris materničnega vratu (BMV), barvan po Papanicolaou. Je učinkovit presejalni test (z znanimi prednostmi in omejitvami) za odkrivanje predrakavih sprememb na ploščatem epiteliju materničnega vratu. Manj učinkovit in zanesljiv je pri odkrivanju predrakavih sprememb in karcinoma žleznega epitelija materničnega vratu, neuporaben pa je za odkrivanje žleznega karcinoma endometrija. Kljub temu presejalci in citopatologi ocenjujemo spremembe tako na ploščatih kot tudi žleznih celicah, ki so zajete v pravilno odvzetem BMV iz transformacijske cone kot je to opredeljeno v slovenskih in evropskih strokovnih smernicah (1, 2).

Občutljivost BMV pri odkrivanju predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu je glede na različne raziskave od 29 do 80 %, povprečno pa okoli 60 % (3, 4). Ocenjevanje BMV je v veliki meri subjektivno in interpretacija ni vedno enostavna. V literaturi opisani vzroki za napačno interpretacijo so pogosto drobno-celična diskarioza, krvavi in debeli brisi, napačno ocenjene sincicijske skupine in pri žlezem karcinomu neprepoznane maligne celice dobro-diferenciranega adenokarcinoma (5).

Prav zaradi tega smo se v okviru Programskega sveta (PS) ZORA odločili, da bomo revidirali BMV tistih

žensk, ki so redno hodile na ginekološke preglede, pa so kljub temu zbolele za rakom materničnega vratu. Strokovni svet Onkološkega inštituta Ljubljana, ki je zadolžen za vodenje programa ZORA in upravljanje njegove podatkovne zbirke, je imenoval delovno skupino citopatologinj v sestavi dr. Ana Pogačnik, dr. med., prim. doc. dr. Alenka Repše-Fokter, dr. med., izr. prof. dr. Margareta Strojman-Fležar, dr. med. in Vivijana Snoj, dr. med., in jo zadalžil, da ponovno pregleda in oceni brise materničnega vratu bolnic, ki so zbolele za RMV. S tem se je Slovenija pridružila državam z organiziranimi presejalnimi programi, ki na ta način izvajajo zunanji nadzor kakovosti dela laboratorijev. S ponovnim pregledom brisov ugotavljajo ali je bila prvotna citološka diagnoza postavljena pravilno. Delovna skupina je najprej izdelala protokol in se nato lotila dela.

Material in metode

Do sedaj je komisija izvedla pet revizij BMV, v katere so bile vključene bolnice, ki so zbolele v letih 2006 do 2010. V revizijo BMV so bile vključene ženske, ki so imele v času 6 do 42 mesecev pred histološko diagnozo RMV negativen bris ali ugotovljeno atipijo ploščatih celic, atipijo žleznih celic, ploščatocelično intraepitelisko lezijo nizke stopnje ali Pap II (v letih 2004 in 2005, po stari klasifikaciji). Ženske so bile izbrane v revizijo ne glede na to ali je bil zadnji BMV pred histološko diagnozo rak

ocenjen kot intraepitelijska lezija (ploščatocelična ali žlezna) visoke stopnje ali celo rak materničnega vratu. Izbor žensk je opravilo osebje centralnega Registra ZORA. Za vsak citopatološki laboratorij so posebej pripravili seznam vprašljivih BMV, to je tistih BMV, ki smo jih hoteli revidirati in dodali še dvakratno število naključno izbranih (kontrolnih) BMV žensk enake starosti, odvzetih pri istem ginekologu v istem letu. Kontrolne BMV so izbrali zato, da bi bil ponoven pregled objektiven in čim bolj podoben primarnemu presejanju, kajti citopatologinje tako ne vedo, kateri BMV so vprašljivi in kateri kontrolni.

Predsednica PS ZORA je poslala vodjem citoloških laboratorijev dopis, s katerim jih je obvestila o izvedbi kontrole kakovosti dela v citoloških laboratorijih. V dopisu je zaprosila, da za revizijo izbrane preparate BMV pošljejo v centralni Register ZORA. Vodje laboratorijev so se brez izjeme odzvali vabilu. V revizijo nismo vključili BMV žensk, ki so jih pregledovali laboratoriji SIZE in privatni laboratorij Radmile Obradovič, ker ta dva laboratorija od leta 2010 nista več sodelovala v programu ZORA.

Prispele preparate so v centralnem Registru ZORA zakodirali in med seboj pomešali vprašljive in kontrolne BMV iz različnih laboratorijev. Preparate so opremili s seznamom kod in dodali letnice rojstva žensk. Tako so bili izpolnjeni pogoji, da citopatologinje, ki smo ponovno pregledale BMV, nismo mogle prepoznati vprašljivih BMV in smo lahko vse BMV neobremenjeno ocenile.

Vsaka članica delovne skupine je ločeno pregledala vse BMV v celoti, izvide ponovnega pregleda je zabeležila na obrazec in svoje ocene poslala v centralni Register ZORA, kjer so jih vnesli v skupen obrazec. BMV, pri katerih so se ocene razlikovale, smo pogledale skupaj na večglavem mikroskopu in se s konsenzom odločile za skupno oceno. Šele potem smo preparate ponovno odkodirale in ločile vprašljive BMV od kontrolnih, nakar je sledila analiza rezultatov. Namen ponovnega pregleda BMV je bil na čim bolj objektiven način ugotoviti, ali so bili prvotni citološki izvidi pravilno ocenjeni ali podcenjeni. Za pisanje končnega poročila smo podatke revizije povezali s podatki Registra raka RS in Registra ZORA.

Rezultati

V petletnem obdobju smo skupaj pregledale 1078 BMV, od teh 359 vprašljivih in 719 kontrolnih. Po mnenju delovne skupine citopatologinj v večini preparatov ni sprememb, ki bi zahtevale histopatološko preiskavo. V prvem letu revizije (2006) je bil delež podcenjenih BMV največji, v naslednjih letih

se je delež zmanjševal in je zadnja 3 leta podoben. Večina podcenjenih BMV (91%) je iz let 2003–2008 in samo 8 % BMV je iz kasnejšega obdobja (2009–2010).

70 % žensk s podcenjenim BMV je imelo ploščatocelični karcinom, 28,8 % adenokarcinom in ena adenoskvamoznim karcinom. Pri ženskah s podcenjenimi BMV je bil RMV v 82,2 % odkrit v stadiju IA ali IB, kljub temu, da je bil 1 ali največ 2 BMV pri teh ženskah prenizko ocenjen. V 78 % je bil zadnji BMV ocenjen kot intraepitelijska lezija visoke stopnje (ploščatocelična ali žlezna) in zaradi tega je bila ženska poslana na biopsijo, ki je odkrila RMV.

Med ploščatoceličnimi karcinomi so glavni razlog za podcenjevanje BMV sincicijske skupine diskariotičnih celic v atrofičnih brisih, slabo pregledni brisi zaradi vnetja ali krvi, v katerih so skrite neprepoznane skupine diskariotičnih celic, ali pa spregledane posamezne blede pobarvane diskariotične celice. Med žleznimi karcinomi je glavni razlog za podcenjene brise brez dvoma neprepoznavanje žleznih atipij pri dobro diferenciranih adenokarcinomih, razen tega so bile v nekaterih BMV skupine celic adenokarcinoma zasušene zaradi česar so se osnovne značilnosti atipičnih celic (kot je hiperkromazija) zbrisale.

Razpravljanje

V Sloveniji smo leta 2003 uvedli državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb na materničnem vratu – ZORA. Analiza primerov RMV pri ženskah, ki so redno hodile na ginekološke preglede in odvzeme BMV mora biti sestavni del vsakega presejalnega programa. Analiza mora biti celovita in mora izključiti napake pri odvzemu BMV, ugotoviti mora pravilnost citološke ocene in seveda tudi preveriti pravilnost postopkov glede na citološki izvid (2). V letih 2008–2012 je strokovna komisija pet let zaporedoma izvajala revizijo oz. ponovni pregled negativnih BMV in BMV, ki so bili ocenjeni kot patološke spremembe nizke stopnje, da bi ugotovili ali so bili BMV pri ženskah, ki so zbolele za RMV v letih 2006–2010, prenizko ocenjeni.

Zelo je pomembno, da je komisija pregledovala BMV neobremenjeno, kar pomeni, da citopatologinje nismo vedele kateri BMV so vprašljivi in kateri kontrolni (6-8). Delež podcenjenih kakor tudi absolutno število podcenjenih BMV po letih pada skladno s padanjem incidence RMV. V letu 2006 je sicer manjše absolutno število podcenjenih BMV, vendar v letu 2006 v revizijo ni bil vključen laboratorij SB Celje, ker so sami opravili revizijo na podoben način še predno je začela z delom komisija,

zato ponovna revizija s strani delovne skupine citopatologinj ni bila smiselna.

Sorodni podatki iz literature so zelo različni, saj je ugotavljanje napačno negativnih izvidov različno. V meta-analizi 28 objavljenih študij je bilo povprečno 47 % (0–85,7 %) BMV podcenjenih (9). Slovenska komisija je računala podcenjenost glede na število BMV, ki smo jih uvrstili v ponoven pregled, kar predstavlja enega od načinov ocenjevanja podcenjenosti. Odstotek podcenjenih BMV bi lahko računali na vse brise, ki so jih imele ženske, ki so zbolele za RMV v določenem obdobju, ali pa na vse presejalne BMV v istem letu. Ne glede na to pa so naši rezultati primerljivi ali celo boljši kot jih najdemo v literaturi (9).

Namen revizije ni bil samo odkriti napake, pomembno je, da se na napakah učimo in skušamo preprečiti ponovne napačne ocene. Zato komisija vsako leto po opravljeni reviziji BMV obvesti vodje laboratorijev o oceni njihovih BMV, nakar v laboratoriju sami ponovno pregledajo BMV in analizirajo napake. V letu 2009 smo organizirali tudi posebno delavnico, v katero smo vključili vse člane Sekcije za citopatologijo, na delavnici so presejalci in patologi pregledovali in ocenjevali BMV, ki smo jih ocenile kot podcunjene.

Ob analizi vzrokov za podcenjenost BMV pri ploščatoceličnem karcinomu so v zadnjem letu na prvem mestu neprepoznane slabo pregledne sincicijske skupine diskariotičnih celic in redkeje posamezne diskariotične celice, ki so skrite med krvjo in vnetnimi elementi. Ostali razlogi za podcenjenost, opisani v literaturi (10) – kot so debeli in zaradi vnetja nepregledni brisi, so bili zadnjih letih manj pogosti kot v prejšnjih. Pomembno vlogo ima tudi število abnormalnih celic v BMV. Po podatkih iz literature je v brisih, ki vsebujejo manj kot 50 patoloških celic, možnost napačno negativnega izvida 23,7-krat večja kot v brisih, ki vsebujejo več kot 200 patoloških celic (11). Pri žlezem karcinomu pa se rakaste celice težko luščijo, ker so globoko v cervikalnem kanalu, po drugi strani pa so dobro diferencirani žlezni karcinomi težko prepoznavni v BMV.

Vredno je omeniti, da je pri 71 (78,8 %) od skupno 90 žensk, pri katerih smo ugotovili podcenjenost BMV imelo zadnji bris pred diagnozo RMV ocenjen kot zmerna ali huda diskarioza oziroma huda atipija žleznih celic, zaradi katerih je bila indicirana histopatološka preiskava. Predvidevamo, da je bil razlog za napotitev na histopatološko preiskavo citološki izvid pri asimptomatskih pacientkah, medtem ko so bili pri 19 (21%) ženskah razlogi drugi. Zanimivo je spremljati razmerje podcenjenih BMV

med ploščatoceličnimi in žleznimi karcinomi. Odstotek podcenjenih BMV v naši skupini se nekoliko razlikuje od razmerja med incidenco ploščatoceličnih (74,5%) in žleznih (16,1%) rakov vratu maternice za isto obdobje, kar se dobro ujema s podatki iz literature. V literaturi najdemo podatek, da je manjši odstotek podcenjenih brisov pri žleznih RMV, ker je adenokarcinom, ki nastane v žlezah visoko v cervikalnem kanalu, težje odkriti z običajnim brisom (12, 13).

Analizirali smo tudi razporeditev podcenjenih BMV po stadiju obolenja. Ugotovili smo, da je bil RMV pri 74 (82,2%) bolnicah kljub temu, da je bil v preteklosti njihov BMV podcunjen, odkrit v stadiju IA ali IB, kar se ujema z nizko umrljivostjo za RMV v Sloveniji.

Z analizo smo tudi ugotovili, da je 91 % BMV, ki so bili podcunjeni, iz začetnega obdobja po uvedbi programa ZORA (2003–2008) in samo 8 % BMV iz kasnejših let (2009–2010). Prvo revizijo BMV smo opravili pri ženskah, ki so za RMV zbolele leta 2006, kar pomeni, da smo revidirali BMV odvzete in interpretirane v letih 2003–2005. V naslednjih revizijah smo pregledovali BMV vse do leta 2010. V prvem obdobju še nismo imeli organizirane šole za presejalce, prvič smo jo organizirali leta 2006. V šoli smo v letih 2006–2009 izobrazili 15 presejalcev začetnikov. Ti presejalci so nadomestili tiste, ki so se upokojili, oziroma so prenehali delati v privatnih laboratorijih brez nadzora, to je v laboratorijih, ki niso dobili dovoljenja za delo v programu ZORA. V okviru šole za presejalce smo dodatno organizirali 3 enotedenske tečaje z zaključnim izpitom. Tečajev se je udeležilo 14 presejalcev, ki so že delovali na področju presejanja, vendar niso imeli opravljene šole za presejalce. Tako imamo v Sloveniji po letu 2009 novo generacijo presejalcev z enotno izobrazbo. Zato smatramo, da bi se morala kakovost presejanja po letu 2009 še izboljšati in odražati tudi na manjšem odstotku podcenjenih izvidov.

V drugi izdaji Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu iz leta 2008, so objavljena posodobljena in razširjena navodila o poteku presejalnih programov v državah Evropske unije. Obširno so zajete tudi smernice za delovanje citoloških laboratorijev in opisana navodila za kontrola kakovosti na različnih ravneh citoloških laboratorijev, prav tako pa so opisana tudi navodila za kontrolo postopkov pri ženskah s patološkimi BMV. Citopatologi smo se vestno lotili odkrivanja napak pri pregledovanju BMV in ugotovili, da so podobni rezultati objavljeni v literaturi. V letu 2009 se je prvič izvajala tudi revizija postopkov pri bolnicah, ki so hodile na preglede in kljub temu zbolele za RMV. Žal ta analiza iz objektivnih razlogov ni bila dokončana, zaradi pomanj-

kanja kadra in volje pa začeto delo ni nadaljevano. Zelo pomembno je, da skušamo pomanjkljivosti odkriti, se iz njih učiti in jih nato v čim večji možni meri odpraviti.

Literatura

1. Pogačnik A, Stojan Fležar M, Repše-Fokter A, Snoj V, Kirbiš Srebotnik I, Primic-Žakelj M. Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu – klasifikacija po Bethesda. (Instructions for cytological records of cervical smears – the Bethesda classification). Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
2. Wiener HG, Klinkerkhamer P, Schenck U, et al. Laboratory guidelines and quality assurance practices for cytology. In: Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. International Agency for research on cancer; 2008:153-172.
3. Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Sufihara K, Kashimura M. Early cervical neoplasia confirmed by conisation: diagnostic accuracy of cytology, colposcopy and punch biopsy. *Acta Cytol* 1996; 40: 241-246.
4. Tabara S, Saleh AD, Andersen WA, Barber SR, Taylor PT, Crum CP. The Bethesda classification for squamous intraepithelial lesions: histologic, cytological and viral correlates. *Obstet Gynecol* 1992;79:338-346.
5. Frable WJ. Error reduction and risk management in cytopathology. *Semin Diagn Pathol* 2007; 24(2):77-88.
6. Coleman DV, Poznansky JJR. Review of cervical smears from 76 women with invasive cervical cancer: cytological findings in medicolegal implication. *Cytopathology* 2006;17:127-136.
7. Renshaw AA, Young ML, Holladay BE. Blinded review of Papanicolaou smears in context of litigation. *Cancer (Cancer cytopathol)* 2004;102:136-141.
8. Austin RM, Holladay BE. Lesson from litigation. In: *The pap Test*. deMay RM (ed), Chicago, American Society of Clinical Pathology, 2005:250-252.
9. DeMay RM. Failure of the Pap test. In: *The Pap test*. DeMay RM, Chicago, American Society of Clinical Pathology, 2005:250-252.
10. Hock YL, Ramaiah S, Wall ES et al. Outcome of women with inadequate cervical smears followed up for five years. *J Clin Pathol* 2003;56:592-595
11. Davey DD. Quality and liability issues with the Papanicolaou smear. The problem of definition of errors and false-negative smears. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 267-269.
12. Renshaw AA, Mody DR, Lozano RL et al. Detection of adenocarcinoma in situ of the cervix in Papanicolaou tests: Comparison of diagnostic accuracy with other high grade lesions. *Arch pathol Lab Med* 2004;128: 153-157.
13. Kallir T, Simsir A, Dermopoulos HB, Dermopoulos RI. Obstacles to the early detection of endocervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol pathol* 2005; 24: 399-403.

Analiza primera

Ponovni pregled brisov pri ženskah, ki so zbolele za RMV, s prikazom primera

Alenka Repše Fokter^{1,2}, Ana Pogačnik³, Margareta Strojman Fležar⁴, Vivijana Snoj⁵

¹UKC Maribor, Ljubljanska 5, Maribor

²Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, Celje

³Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

⁴Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, Ljubljana

⁵Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, Izola

Povzetek

Kontrola kakovosti je pomemben sestavni del presejalnega programa za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA. Vključuje tudi ponovni pregled brisov materničnega vratu (BMV) pri ženskah, ki so zbolele za rakom materničnega vratu. Ponovno se pregledajo predhodni BMV z izvidom negativno, atipične ploščate celice – neopredeljene (APC-N) ali ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS) kot tudi neuporabni brisi. Tako kontrolo kakovosti v Sloveniji izvajamo citopatologinje že pet let in v prispevku predstavljamo enega izmed primerov z revizije BMV.

Ključne besede: rak materničnega vratu, bris materničnega vratu, zunanja kontrola kakovosti

Uvod

Množično presejanje žensk s pregledom brisa materničnega vratu (BMV) je najdlje uveljavljen javnozdravstveni ukrep v sekundarni preventivi raka, ki smo ga v Sloveniji v obliki neorganiziranega (priložnostnega) presejanja uvedli že leta 1960, nekaj desetletij po revolucionarnem odkritju Georgea Papanicolaoua in komaj dve desetletji po začetku presejanja v ZDA (1). Sekundarna preventiva je utemeljena le, če je bolezen pogosta, smrtnost visoka, zdravljenje zgodnjih stadijev uspešnejše od zdravljenja napredovale bolezni, in če vemo, kje in kako bomo bolezen iskali. Metoda, ki jo pri tem uporabljamo, mora biti enostavna, sprejemljiva za preiskovance in poceni (2). V prvih dveh desetletjih priložnostnega presejanja se je incidenca raka materničnega vratu (RMV) pomembno zmanjšala, nakar se je v drugi polovici devetdesetih let prejšnjega stoletja ponovno začela večati, zato smo leta 2003 pričeli z organiziranim državnim presejalnim programom za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu ZORA. Uvedba vsakega presejalnega programa zahteva dosledno upoštevanje vseh nacionalnih in mednarodnih strokovnih smernic: od nabora populacije, načrtovanja kadra, ustrezne strokovne izvedbe, presejanja in zdravljenja ugotovljenih bolezenskih sprememb, kadar je to potrebno, do učinkovite

kontrole kakovosti (3–5). V 10 letih izvajanja presejalnega programa smo dosegli zelo dobre rezultate (6–8). Le-ti se med drugim kažejo v boljši pregledanosti populacije in manjši incidenci RMV. Tri- in petletna pregledanost sta med najvišjimi v državah Evropske Unije, prav tako pa so naši rezultati revizije BMV pri ženskah, ki so zbolele za RMV, primerljivi ali celo nekoliko boljši od večine doslej objavljenih (9–15). Kljub naporom vseh, ki sodelujemo v presejalnem programu, iz objektivnih in subjektivnih razlogov nikoli ne bomo mogli odkriti in pravočasno zdraviti prav vseh invazivnih rakov.

Predstavitev primera

V prispevku predstavljamo primer 76-letne bolnice, ki je v letu 2009 zbolela za invazivnim ploščatoceličnim karcinomom materničnega vratu. Ker je imela v treh letih pred diagnozo dva negativna citološka izvida, smo njena BMV ponovno pregledali po ustaljenem protokolu. V istem letu je po podatkih Registra raka imelo histološko potrjenega RMV 130 žensk, med njimi je bilo pri 44 bolnicah 73 BMV takih, da so izpolnjevali kriterije za ponovni pregled. Skupno s kontrolnimi BMV smo torej ponovno pregledale 219 BMV, med njimi tudi dva vprašljiva brisa naše bolnice. Pri ponovnem pregledu (razen datuma rojstva) nismo imele nobenih

drugih podatkov, ki so sicer napisani na napotnici za citološki pregled.

Bris, ki je bil odvzet leta 2006, je bil v primarnem presejanju ocenjen kot negativen – neneoplastične spremembe (hiperkeratoza). Komisija, ki je bris ponovno ocenjevala, ga je ocenila kot negativnega. Slike 1, 2 in 3 prikazujejo BMV, ki je bil odvzet leta 2006. Leta 2009 je bil pri bolnici ponovno odvzet bris, ki je bil tokrat v primarnem presejanju ocenjen kot normalen, pri reviziji pa je bil ocenjen kot PIL-NS. Bris, odvzet leta 2009, prikazujejo Slike 4, 5 in 6.

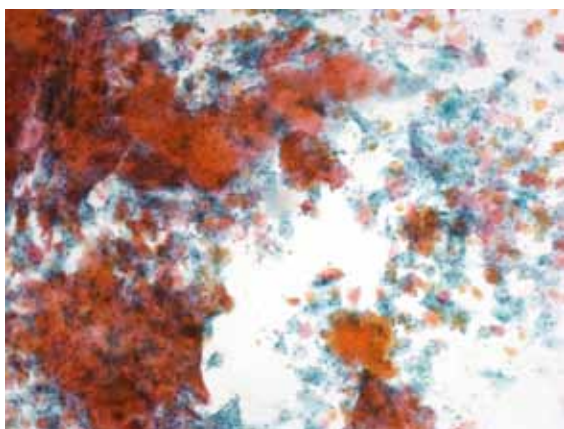
Delo naše komisije je bilo glede na protokol revizije, sprejet v skladu z evropskimi smernicami (4), s ponovno oceno obeh brisov zaključeno. Vendar pa je potrebno pri vsaki bolnici z RMV temeljito analizirati tudi vse druge postopke v procesu presejanja in šele potem soditi o njihovi ustreznosti. V zgornjem primeru se je ginekolog, ki je bolnico obravnaval, takoj po znani histološki diagnozi povezal z laboratorijem, kjer sta bila brisa pregledana. Ob tem je povedal, da je bila pri pregledu leta

2006 porcija gladka, nesumljiva, ni pa je mogel v celoti prikazati. Leta 2009 je bolnica navajala krvavkast izcedek in razjedo v levem fornixu, vendar kolposkopija tudi tokrat ni bila optimalna. Kljub negativnemu citološkemu izvidu je bolnico zato poslal v nadaljnjo diagnostično obdelavo v bolnišnico, kjer je bila na osnovi histološkega pregleda bioptičnega vzorca postavljena diagnoza invazivnega ploščatoceličnega karcinoma v stadiju IIIB. Kljub obsevanju, ki je sledilo, je bolnica zaradi bolezni umrla.

Razprava

Za zagotavljanje učinkovitosti presejalnega programa je izjemno pomembna kontrola kakovosti vseh faz v procesu presejanja, med drugim je potrebno celostno analizirati tudi vse primere RMV (redna udeležba, pravilno spremljanje pri patoloških BMV, kakovost dela laboratorijev...).

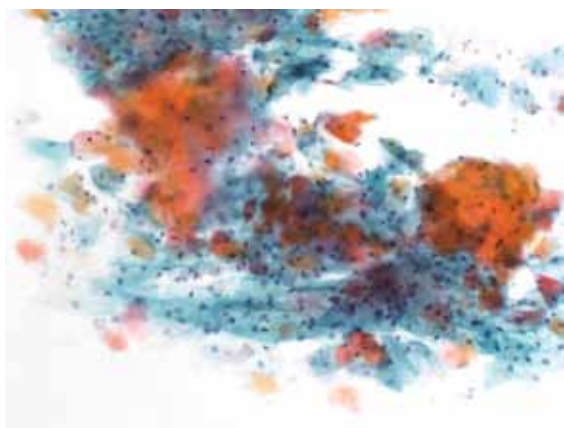
Glede na podatke iz literature je nekatere RMV kljub rednemu in organiziranemu presejanju težko ali celo nemogoče preprečiti. K sreči se ti RMV



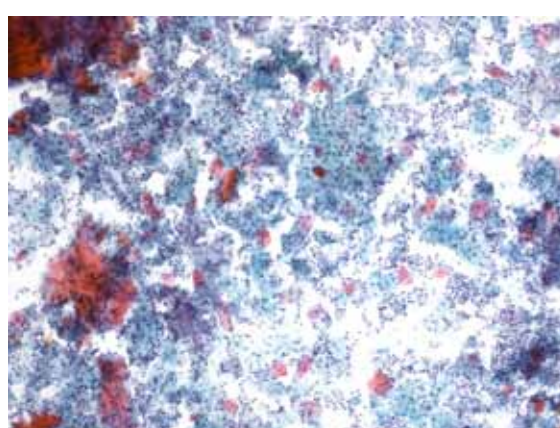
Slika 1. BMV 2006 (Papanicolau, x10)



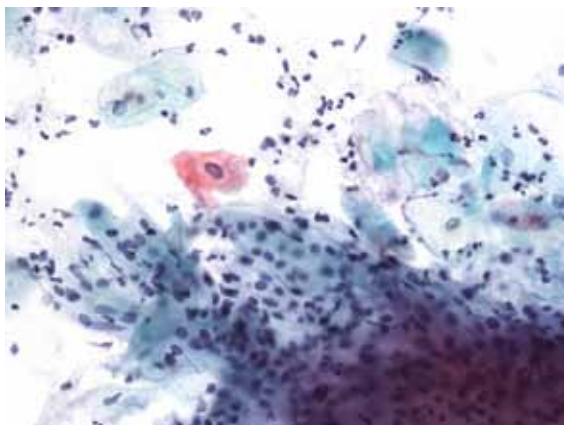
Slika 3. BMV 2006 (Papanicolau, x40)



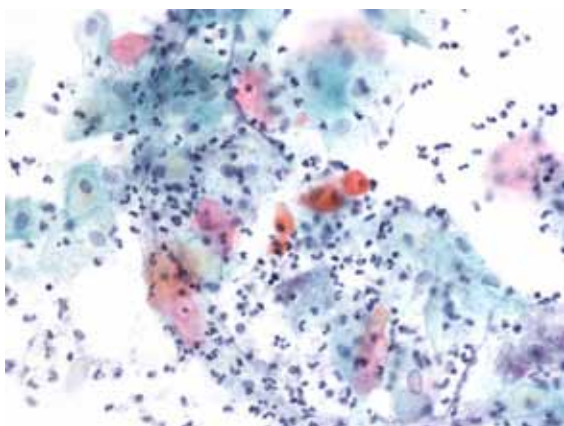
Slika 2. BMV 2006 (Papanicolau, x20)



Slika 4. BMV 2009 (Papanicolau, x10)



Slika 5. BMV 2009 (Papanicolau, x40)



Slika 6. BMV 2009 (Papanicolau, x40)

pojavljajo redko, mednje pa sodijo hitro rastoči RMV, nekateri RMV pri mlajših ženskah, žlezni karcinomi in RMV pri starejših ženskah (16). Slabšo učinkovitost presejanja pri starejših lahko delno pripišemo slabši odzivnosti na vabila, kar opažamo tudi v Sloveniji (8). V pomenopavzalnem obdobju se transformacijska cona fiziološko pomakne globoko v endocervikalni kanal in je pravo mesto odvzema BMV, pa tudi tkivne biopsije ginekologu včasih zelo težko dostopno ali celo nedostopno. Pogostejše so tudi stenoze cervikalnega kanala, zaradi katerih je nemogoče odvzeti optimalen vzorec za citološko ali histološko preiskavo. V teh primerih je zelo pomembna komunikacija med ginekologom in citologom, ne pa podajanje pacientke kot teniške žoge (ni endocervikalnih celic (ECC) – bris ponoviti, ni ECC – bris ponoviti...), čeprav leži končna odločitev o nadaljnjih postopkih vedno na plečih ginekologa. Ne nazadnje imamo težave z ocenjevanjem brisov z atipičnimi celicami pri atrofiji ploščatega epitelija tudi citologi, saj je včasih tudi najbolj izkušenim nemogoče ločiti atipijo zaradi atrofije ploščatega epitelija od klinično pomembnih patoloških sprememb na materničnem vratu.

Ob vsakem primeru RMV smo zaskrbljeni vsi, ki smo udeleženi v presejalnem programu, še posebno pa je tak dogodek stresen za ginekologa, ki je bolnico obravnaval in za laboratorij, v katerem so bili predhodni brisi pregledani. Pri večini žensk, ki kljub rednemu presejanju zbolijo za RMV, je karcinom odkrit v stadiju I, pri mnogih celo v stadiju IA (9, 10, 17). Žal pa se včasih ne moremo izogniti pojavu RMV v višjih, prognostično manj ugodnih stadijih. Program zgodnjega odkrivanja RMV je presejalni, ne diagnostični in po definiciji imajo vsi presejalni programi določen delež napačno negativnih in napačno pozitivnih rezultatov. Tega dejstva se moramo zavedati in ga sprejeti, vendarle pa vse primere temeljito analizirati. Kljub vsem težavam in občasnim neuspehom moramo slediti cilju, ki smo ga zastavili z uvedbo DP ZORA, saj vsi kazalniki kažejo, da smo v desetih letih delovanja vendarle dosegli bistven napredek.

Zaključek

1. Ponovni pregled negativnih in neuporabnih BMV ter brisov s prvotno diagnozo APC-N ali PIL-NS so izjemno pomembni za zagotavljanje kakovosti presejalnega programa, vendar morajo postati del celovite analize vseh postopkov pri ženskah, ki so zbolele za RMV.
2. O rezultatih ponovnega pregleda brisov je potrebno obveščati vse laboratorije, morebitne ugotovljene napake pa skupaj analizirati in jih poskušati odpraviti.
3. Kljub organiziranemu presejalnemu programu ne moremo povsem odpraviti RMV.
4. Posebno ogrožene skupine, pri katerih lahko kljub rednemu presejanju pride do nastanka RMV, so starejše ženske, zelo mlade ženske, ženske z žleznimi atipijami in ženske s hitro rastočimi karcinomi.

Literatura

1. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus, 1941. Arch Pathol Lab Med 1997; 121:211–24.
2. Us-Krašovec M, Rainer S. Sekundarna preventiva raka materničnega vratu. Zdrav Vestn 1991; 60:419–21.
3. Pogačnik A, Stojan Fležar M, Repše-Fokter A, Snoj V, Kirbiš Srebotnik I, et.al. Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu – klasifikacija po Bethesda. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
4. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. Laboratory guidelines and

- quality assurance practices for cytology. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Office for Official Publications of the European Communities. Luxembourg (Grand-Duchy of Luxembourg); 2008:153–170.
5. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
 6. ZORA. Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu. Onkološki inštitut Ljubljana. Dostopno na: <http://zora.onko-i.si>
 7. Primic-Žakelj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2006 in 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2008.
 8. Primic-Žakelj M, et al. Poročilo o rezultatih državnega programa Zora v letih 2007 in 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2009.
 9. Herbert A, Anshu, Gregory M, Gupta SS, Singh N. Screen-detected invasive cervical carcinoma and its clinical significance during the introduction of organized screening. *BJOG* 2009; 116:854–859.
 10. Herbert A, Anshu, Culora G, et al. Invasive cervical cancer audit: why cancers developed in a high-risk population with an organized screening programme. *BJOG* 2010; 117:736–745.
 11. Bofin AM, Nygard JF, Skare GB, Dybdahi BM, Westenhagen U, Sauer T. Papanicolaou Smear History in Women With Low-Grade Cytology Before Cervical Cancer Diagnosis. *Cancer Cytopathology* 2007; 47:504–507.
 12. DeMay RM. Failure of the Pap test. In: The Pap Test. DeMay RM, (ed.) Chicago, American Society of Clinical Pathology, 2005:203–212.
 13. Coleman DV, Poznansky JJR. Review of cervical smears from 76 women with invasive cervical cancer: cytological findings and medicolegal implications. *Cytopathology* 2006; 17:127–136.
 14. Renshaw AA, Young ML, Blair Holladay E. Blinded review of Papanicolaou smears in the context of litigation. *Cancer Cytopathol* 2004; 102:136–141.
 15. Austin RM, Holladay BE. Lessons from litigation. In: The Pap Test. DeMay RM, (ed.) Chicago, American Society of Clinical Pathology, 2005:250–252.
 16. Austin RM, Zhao C. Type 1 and type 2 cervical carcinomas: some cervical cancers are more difficult to prevent with screening. *Cytopathology* 2012; 23:6–12.
 17. Repše Fokter A, Pogačnik A, Snoj V, Primic Žakelj M, Strojjan Fležar . Review of negative and low-grade cervical smears in women with invasive cervical cancer after the first 3 years of the national cervical screening programme in Slovenia. *Cytopathology*, 2012; 23:23–29.

Mikroinvazivni ploščatocelični karcinom materničnega vratu: rezultati ponovnega svetlobnomikroskopskega pregleda vzorcev materničnega vratu (obdobje 2001–2007)

Helena Gutnik¹, Margareta Strojan Fležar¹

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

Izvleček

Ozadje in namen raziskave: V Sloveniji mikroinvazivni ploščatocelični karcinom (MIPK) predstavlja znaten delež v incidenci raka materničnega vratu (RMV). Zaradi obstoja patoloških sprememb, ki lahko posnemajo morfologijo MIPK, je ocenjevanje zgodnje karcinomske invazije zahtevno. V naši raziskavi smo želeli ugotoviti zanesljivost svetlobnomikroskopske histopatološke ocene MIPK v Sloveniji v obdobju 2001 do 2007.

Materiali in metode: Podatke o bolnicah s histopatološko diagnozo MIPK za obdobje 2001–2007 smo pridobili iz Registra raka Republike Slovenije. Iz laboratorijev za patologijo smo pridobili histološke preparate biopsij materničnega vratu. Za ponovni pregled je bilo primernih 250 biopsij (69 % vseh MIPK v obdobju 2001–2007). Dodali smo 30 kontrolnih vzorcev, histološke preparate anonimizirali in jih znova pregledali.

Rezultati: Večino od 250 primerov s primarno diagnozo MIPK smo ponovno ocenili kot MIPK z izrazito prevladujočim FIGO-stadijem IA1 in velikim deležem zgodnje stromalne invazije znotraj tega stadija. Najpogostejša histopatološka sprememba, ki lahko posnema MIPK v precenjenih vzorcih, pa je obsežen CIN 3 z vraščanjem v kripte endocervikalnih žlez.

Ugotovitve: Ponovni pregled biopsij materničnega vratu z diagnozo MIPK (2001–2007) je pokazal, da je delež precenjenih vzorcev primerljiv s podatki drugih raziskav. Izstopa velik delež primerov z zgodnjo stromalno invazijo v sicer ustrezno ocenjenih MIPK.

Ključne besede: MIPK, RMV, incidenca RMV, CIN 3

Uvod

Slovenija se je še pred nekaj leti uvrščala med države z veliko incidenco raka materničnega vratu (RMV). V 90. letih prejšnjega stoletja se je incidenca RMV v Sloveniji začela povečevati in je incidenčna stopnja celo preseгла vrednost 20 novih primerov na 100.000 prebivalk. V istem obdobju se je močno povečala tudi incidenca najzgodnejšega stadija ploščatoceličnega karcinoma materničnega vratu – mikroinvazivnega ploščatoceličnega karcinoma (MIPK), ki je v obdobju 2001–2006 v starostni skupini 20–49 let preseğala 40 % vseh RMV, ugotovljenih v tej starostni skupini (1). Po klasifikaciji kliničnih stadijev RMV Mednarodne zveze za ginekologijo in porodništvo se MIPK nadalje deli v dva stadija, FIGO-stadij IA1 in IA2. Iz podatkov za obdobje 2004–2006, ko je Register raka Republike Slovenije začel sistematično zbirati vse histopatološke izvide tkivnih vzorcev materničnega vratu, je razvidno, da v MIPK izrazito prevladuje FIGO-stadij IA1, delež stadija IA2 pa je zelo majhen (2, 3). Glede na veliko incidenco RMV pa je bila stopnja umrljivosti zaradi RMV nenavadno nizka, kar je najverjetneje

tudi povezano z velikim deležem ploščatoceličnega karcinoma (PK) materničnega vratu, odkritega v FIGO-stadiju IA1 (4).

Od leta 2004 opažamo znatno zmanjšanje incidence RMV, zlasti na račun zmanjšanja incidence MIPK (FIGO-stadij IA1 in IA2) ter ploščatoceličnega karcinoma FIGO-stadija IB, medtem ko ni opaznega zmanjšanja incidence višjih stadijev (1, 2, 5). Zmanjšanje incidence RMV pripisujemo predvsem delovanju presejalnega programa zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb na materničnem vratu (ZORA), ki je bil uveden leta 2003.

Termin »mikroinvazivni ploščatocelični karcinom materničnega vratu« je leta 1947 uvedel Mestwerdt (6). Definiral ga je kot karcinom z maksimalno globino invazije 5 mm in za to kategorijo predlagal tudi manj invazivno zdravljenje. Od tedaj smo pričča številnim predlogom klasifikacije MIPK. Mednarodna zveza za ginekologijo in porodništvo (FIGO) je leta 1961 vpeljala klinični stadij IA in ga poimenovala zgodnja stromalna invazija brez opredelitve globine invazije (7). Leta 1985 je stadij IA razdelila

na stadija IA1 in IA2, pri čemer je prvi stadij opredelila kot minimalno mikroskopsko stromalno invazijo brez navedene globine invazije, drugi stadij pa kot tumor z globino invazije do 5 mm in širino invazije do 7 mm. Po zadnji klasifikaciji FIGO iz leta 1994 je stadij IA1 prvič jasno opredeljen kot tumor z globino invazije do 3 mm in širino invazije do 7 mm, stadij IA2 pa kot tumor z globino invazije do 5 mm in širino invazije do 7 mm (7).

Nekateri avtorji so skušali definirati tudi zgodnjo stromalno invazijo (ZSI), in sicer kot izolirane tumorske brstiče z globino invazije do 1 mm, v nasprotju z MIPK, ki naj bi bil konfluenten tumor z globino invazije do 5 mm in širino do 10 mm (8). Klasifikacija FIGO ZSI nikoli ni opredelila kot ločene kategorije (vključena je v FIGO-stadij IA1), kar so nekateri avtorji kritizirali (9, 10). Danes je splošno sprejeta klasifikacija FIGO in večina strokovnjakov se strinja, da je stadij IA1 (ob odsotnosti karcinomske limfangioze) prognostično ugodnejši od stadija IA2 in ga je mogoče zdraviti s konizacijo kot CIN 3 (9–14).

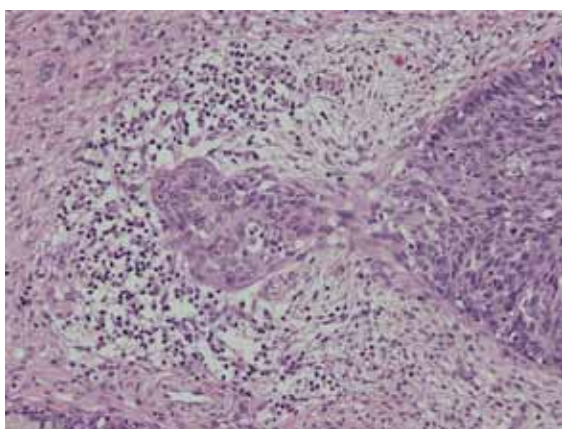
Poleg globine in širine invazije ter karcinomske limfangioze so številni avtorji vrednotili tudi druge parametre, ki naj bi imeli napovedno vrednost za potek bolezni, npr. obliko invazivnih tumorskih brstičev, diferenciacijo tumorskih celic, število mitoz v MIPK (11, 12). Po izsledkih številnih drugih študij pa je obveljalo, da imata zanesljivo napovedno vrednost za potek bolezni le globina tumorske invazije in karcinomska limfangioza (7, 11, 13).

Svetlobnomikroskopska ocena MIPK je pogosto težavna, kar je posledica posebnosti v anatomske in histološki zgradbi materničnega vratu ter izrazite tendence displastičnega (CIN) epitelija, da vrašča v kripte endocervikalnih žlez. Žarišča MIPK navadno

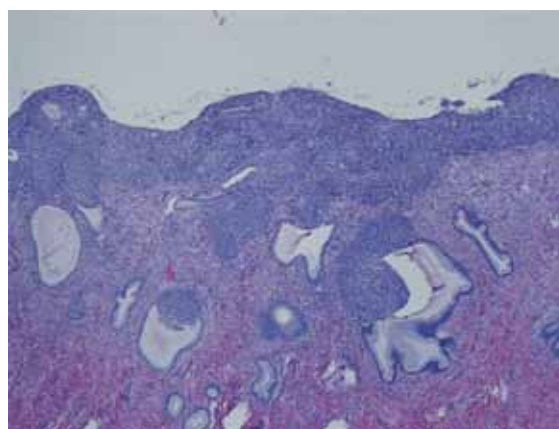
izvirajo iz CIN 3, neoplastične celice začnejo vraščati skozi bazalno membrano, pri čemer izgubijo polarnost, spremeni se celična diferenciacija (15, 16). Patolog mora z uporabo morfoloških histopatoloških meril za oceno invazije ovrednotiti, ali se je pojavila začetna invazija, hkrati pa izključiti histopatološke spremembe, ki invazijo posnemajo. To je posebno težavno v nekaterih primerih ZSI z globino invazije do 1 mm (15, 16, 17). Najpogosteje uporabljena zanesljiva merila za oceno začetne invazije so: dozorevanje neoplastičnega epitelija s ploščatocelično diferenciacijo in poudarjenimi nukleoli, izguba jedrne polarnosti in značilnega palisadenja jeder CIN 3 na epiteljsko-stromalni meji, nazobčan epiteljski rob in zabrisana epiteljsko-stromalna meja, dezmodoplastični odgovor okolne strome (16) (Slika 1).

Spremembe, ki posnemajo MIPK je potrebno dobro poznati in pri vrednotenju biopsij previdno izključiti, kar potrjujejo tudi rezultati ponovnega pregleda večjih serij biopsij, pri katerih avtorji ugotavljajo precenjenost celo tretjine in več vseh primerov MIPK (18, 19). Spremembe, ki invazijo posnemajo, so: nanos epitelija v tkivo (normalnega ali displastičnega), tangencialno rezan epitelij, spremembe na mestu predhodne biopsije, reaktivne spremembe v epiteliju, vnetne spremembe, obsežno vraščanje CIN v žleze, termične poškodbe tkiva pri konizaciji z električno zanko (LLETZ) (16).

Nekateri avtorji opisujejo tudi histološke značilnosti CIN 3, ki napovedujejo večjo verjetnost začetne invazije (vendar moramo le to dokazati s prej navedenimi merili). Te značilnosti so: CIN 3, ki obsežno zajema povrhnji epitelij in žlezne kripte, luminalne nekroze v CIN 3, intraepiteljsko ploščatocelično dozorevanje v CIN 3, poudarjeni nukleoli in celični pleomorfizem, periglandularna fibroplazija ob endocervikalnih žle-



Slika 1. Mikroinvazivni ploščatocelični karcinom z izraženim celičnim dozorevanjem in dezmodoplastično reakcijo okolne vezivne strome (barvanje po hematoksilinsko-eozinski metodi, x200).



Slika 2. cervikalna intraepiteljska neoplazija stopnje 3 (CIN 3), ki vrašča v kripte endocervikalnih žlez (barvanje po hematoksilinsko-eozinski metodi, x100).

zah in vnetni infiltrat (20). Opisane spremembe so pomembne tudi zato, ker lahko ob njihovi prisotnosti v pregledovanem vzorcu intenzivneje iščemo MIPK, nikakor pa jih ne smemo zamenjati z merili za oceno invazije, ki so jasno definirana. Nekaj avtorjev nekatere od zgoraj navedenih značilnosti CIN 3 navaja tudi kot spremembe, ki invazijo lahko posnemajo. Zlasti to velja za obsežno vraščanje CIN 3 v žlezne kripte (16, 20). Opisana je celo psevdoinvazija benignega ploščatoceličnega epitelija na mestu predhodne biopsije, ki jo ima avtor za artefakt oz. implantacijo normalnega ploščatoceličnega epitelija v subepitelijsko vezivno stromo, do česar pride zaradi ponavljajočih se biopsij (21).

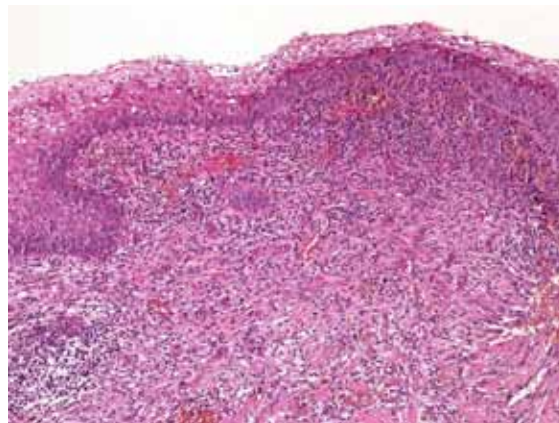
Materiali in metode

Podatke o bolnicah smo pridobili iz Registra raka Republike Slovenije (Onkološki inštitut Ljubljana). Zbrali smo bolnice s histopatološko diagnozo MIPK materničnega vratu (FIGO-stadija IA1 in IA2) za obdobje 2001–2007; bolnic oz. biopsijskih vzorcev je bilo 363. Na podlagi podatkov iz Registra raka smo nato iz arhivov različnih patoloških laboratorijev v Sloveniji dobili biopsijske histološke preparate (preparati) konusov materničnega vratu (ekscizija s klasično metodo ali z LLETZ) in resektatov maternice (histerektomij). Vseh poslanih vzorcev je bilo 285, kar predstavlja 78,5 % vseh MIPK v Sloveniji v obdobju 2001–2007. Po pregledu smo 35 vzorcev izločili zaradi manjkajočih ali poškodovanih preparatov. Ostalo je 250 vzorcev, ki smo jih vključili v študijo (69 % vseh MIPK v Sloveniji v obdobju 2001–2007).

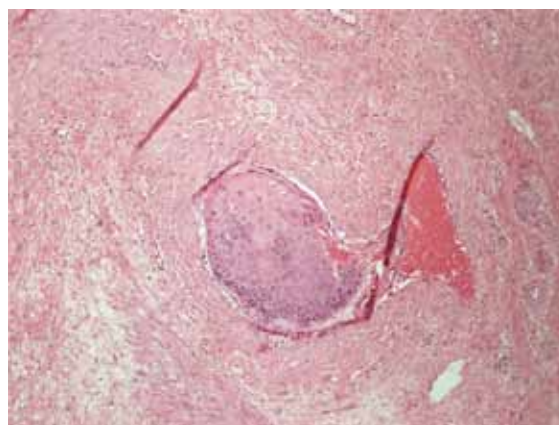
Originalne diagnoze 250 vzorcev, vključenih v študijo, so bile: 230 MIPK, FIGO-stadij IA1; 16 MIPK, FIGO-stadij IA2; 4 MIPK brez opredeljenega stadija. Da bi preprečili pristransko ocenjevanje MIPK, smo v študijo vključili tudi 30 kontrolnih biopsij, in sicer vzorce konusov materničnega vratu s histopatološkima diagnozama CIN 3 (iz arhiva Inštituta za patologijo, Medicinske fakultete, Univerze v Ljubljani) in ploščatocelični karcinom FIGO-stadija IB (iz arhiva Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani). Preparate smo anonimizirali in opremili z zaporednimi številkami.

Preparate so nato neodvisno in slepo, ne vedoč za prvotne diagnoze, ocenili trije patologi z izkušnjami pri svetlobnomikroskopski histopatološki diagnostiki sprememb na materničnem vratu in postavili histopatološke diagnoze. Eden od patologov je bil konzultant iz tujine z dolgoletnimi izkušnjami pri histopatološki diagnostiki sprememb materničnega vratu. Histopatološke diagnoze ponovnega pregleda vzorcev vseh treh patologov smo vnesli v datoteko, jih primerjali med seboj (variabilnost med ocenjevalci) in s prvotnimi histopatološkimi

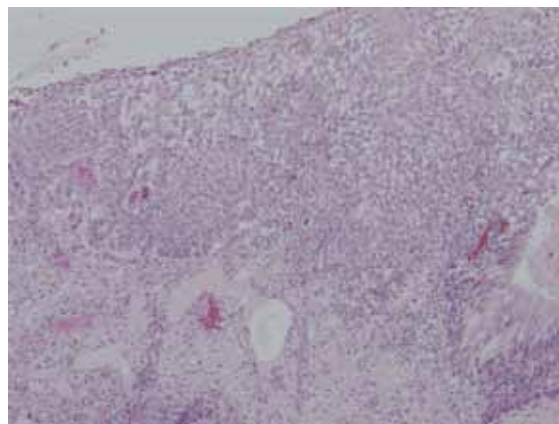
diagnozami. Nato smo biopsije razdelili v dve časovni obdobji, in sicer 2001–2003 (skupina 1 – pred uvedbo Presejalnega programa ZORA) in 2004–2007 (skupina 2 – po uvedbi Presejalnega programa ZORA). Med obema skupinama smo primerjali deleža precenjenih diagnoz.



Slika 3. Spremembe na mestu predhodne biopsije (vnetje, zabrisana epitelijsko-stromalna meja, otočki displastičnega epitelija) (barvanje po hematoksilinsko-eozinski metodi, x100).



Slika 4. Nanos drobca ploščatoceličnega epitelija v svetlino krvne žile (barvanje po hematoksilinsko-eozinski metodi, x100).



Slika 5. Termične poškodbe tkiva v vzorcu konizacije z električno zanko (LLETZ) (barvanje po hematoksilinsko-eozinski metodi, x100).

Pri ocenjevanju vzorcev smo uporabili uveljavljena svetlobnomikroskopska merila za oceno invazije: ploščatocelična diferenciacija (dozorevanje citoplazme) in poudarjeni nukleoli, nepravilni robovi epitelijsko-stromalne meje in zabrisana epitelijsko-stromalna meja, dezmozoplastični odgovor okolne vezivne strome (15, 16) (Slika 1). Za oceno globine in širine invazije smo uporabili merila klasifikacije FIGO kliničnih stadijev MIPK (17). Posebej smo vrednotili spremembe, ki posnemajo invazijo.

Statistično analizo smo izvedli na osebнем računalniku s statističnim paketom SPSS (Statistical Package for Social Sciences), verzija 12. Za prikaz rezultatov smo uporabili metode deskriptivne statistike. Za prikaz ujemanja med posameznimi ocenjevalci smo uporabili statistično metodo kapa (Cohenov količnik kapa). Za ugotavljanje razlik med kategoričnimi značilnostmi smo uporabili Fisherjev ekzaktni test. Razlike pri $p < 0,05$ smo označili kot statistično pomembne.

Rezultati

Povprečna starost bolnic z diagnozo MIPK je bila 41,1 leta (razpon 22–74 let, mediana 40). Povprečna starost bolnic kontrolne skupine z diagnozo CIN 3 (15 vzorcev) je bila 35,9 leta (razpon 24–55 let, mediana 40), povprečna starost bolnic kontrolne skupine z diagnozo invazivnega ploščatoceličnega karcinoma, stadija IB (15 vzorcev) pa je bila 39,5 leta (razpon 31–51 let, mediana 40). Izmed vseh 280 pregledanih vzorcev jih je bilo 196 (70 %) odvzetih s klasično konizacijo, 78 (28 %) z LLETZ, 6 (2 %) je bilo vzorcev histerektomije.

Končni rezultat ponovnega pregleda vseh treh patologov je pokazal, da so bili vsi kontrolni vzorci z diagnozo CIN 3 in večina kontrolnih vzorcev z diagnozo ploščatocelični karcinoma, stadij IB znova ocenjeni s prvotno diagnozo. Od 250 vzorcev s primarno diagnozo MIPK je bila večina vzorcev znova ocenjenih kot MIPK, z izrazitim prevladovanjem FIGO-stadija IA1 in velikim deležem zgodnje stromalne invazije znotraj tega stadija.

S statistično metodo kapa smo preverili ujemanje med vsemi tremi patologi (patolog A, patolog B, patolog C). Vrednost Cohenovega količnika kapa je bila pri primerjavi ocen patologov A in B 0,80, pri patologih A in C 0,80, pri patologih B in C pa 0,88.

Pri končnih rezultatih smo kot potrjeno diagnozo MIPK po ponovnem pregledu upoštevali tiste primere, pri katerih so se glede diagnoze strinjali vsi trije ali vsaj dva patologa. Kot vzorce brez MIPK smo upoštevali ravno tako primere s trojnim ali dvojnim ujemanjem v oceni.

Primerjali smo še deleža vzorcev, ki po ponovnem pregledu niso vsebovali MIPK in so bili iz dveh časovnih obdobij: iz obdobja 2001–2003 in iz obdobja 2004–2007. V prvem obdobju je bilo prece-njenih več vzorcev, vendar razlika med deležema prece-njenih vzorcev v obeh obdobjih ni bila stati-stično značilna.

Invazijo smo vrednotili v vzorcih, ki so bili po ponovnem pregledu ocenjeni kot MIPK. Ploščatocelično diferenciacijo z dozorevanjem citoplazme smo ugotovili v vseh vzorcih. Nepravilne robove epitelijsko-stromalne meje smo ugotovili v 85 % vzorcev. Jasno izražen dezmozoplastični odgovor vezivne strome (dezmozoplastična reakcija) smo ugotovili pri 71 % vzorcev; v ostalih vzorcih zaradi močno izraženega vnetnega infiltrata v stromi dezmozoplastične reakcije ni bilo mogoče oceniti.

V vzorcih s prvotno diagnozo MIPK, za katere je bilo po ponovnem pregledu ocenjeno, da ne vsebujejo MIPK, smo vrednotili verjetne vzroke za precenjene diagnoze. Vzroke smo razvrstili v osem skupin: nanos ploščatoceličnega epitelijskega tkiva; tangencialno rezan ploščatocelični epitelij (normalen ali displastičen) in subepitelijski brstiči CIN; spremembe na mestu predhodne biopsije; reaktivne spremembe v ploščatoceličnem epiteliju (psevdoepiteliomatozna hiperplazija, regeneracija); vnetne spremembe v ploščatoceličnem epiteliju in zabrisana epitelijsko-stromalna meja; kompleksen CIN 3 z vraščanjem v kripte endocervikalnih žlez; termične poškodbe tkiva; normalen ploščatocelični epitelij brez CIN ali MIPK. Najpogostejši posamezni vzrok je bil kompleksen CIN 3 z vraščanjem v kripte endocervikalnih žlez, sledile so mu vnetne spremembe, na tretjem mestu je bil tangencialno rezan epitelij. V večini vzorcev je bilo hkrati prisotnih več sprememb, ki lahko posnemajo MIPK, najpogostejša kombinacija vzrokov je bila: tangencialno rezan epitelij, spremembe na mestu predhodne biopsije in vnetne spremembe v ploščatoceličnem epiteliju z zabrisano epitelijsko-stromalno mejo.

Razprava

Svetlobnomikroskopska ocena MIPK je lahko za patologa zelo zahtevna naloga. Merila za oceno začetne invazije so sicer v literaturi jasno opredeljena, v ocenjevanju posameznih primerov MIPK pa jih pogosto težko uporabimo, ker so spremembe lahko nejasno izražene ali pa posnemajo druge patološke spremembe. Po drugi strani pa obstajajo patološke spremembe, ki lahko posnemajo spremembe, značilne za MIPK (15, 16).

Epidemiološki podatki o deležu MIPK med vsemi invazivnimi ploščatoceličnimi karcinomi materničnega vratu za druge države niso dostopni. Po podatkih nekaj objavljenih študij, v katerih so znova vrednotili primere RMV, pa večinoma ne dosegajo deleža, ki je značilen za Slovenijo; po eni od študij je bilo MIPK med vsemi karcinomi materničnega vratu 15 %, po podatkih druge študije pa 19 % (22, 23). V naši študiji smo po ponovnem pregledu vzorcev materničnega vratu s prvotno diagnozo MIPK ugotovili, da je delež precenjenih diagnoz primerljiv z rezultati posameznih, sicer redkih podobnih študij (18, 19). V obeh študijah avtorji tudi ugotavljajo, da je precenjenost diagnoz dosti pogostejša kot podcenjenost (pri ponovnem vrednotenju so pri dosti manj primerih ocenili, da gre za karcinome, ki so višjega stadija kot IA) (18, 19). V literaturi pa nismo zasledili podatkov o ujemanju med patologi pri ponovnem ocenjevanju MIPK. V nekaj študijah smo našli podatke o ujemanju med patologi pri ponovnem ocenjevanju različnih patoloških sprememb na materničnem vratu, ki zajemajo reaktivne spremembe ploščatoceličnega epitelija, vse stopnje CIN in invazivne karcinome. Avtorji ugotavljajo, da je ujemanje med patologi najslabše pri razločevanju med reaktivnimi spremembami in CIN 1 ter med CIN 1 in 2, zmerno pa pri ocenjevanju CIN 3 in invazivnih karcinomih, pri čemer pa MIPK ni izpostavljen kot ločena kategorija (24, 25, 26, 27).

Naši rezultati glede deleža precenjenih primerov so primerljivi z rezultati drugih študij, kar kaže, da so se patologi pri nejasno izraženih merilih za oceno invazije raje odločili za višjo oceno, kar pa vpliva na incidenco MIPK in pri bolnikih povzroča nepotrebne psihološke in socialne obremenitve (18, 19, 28). Po podatkih Registra raka se je incidenca RMV in MIPK po letu 2004 začela zmanjševati, zato smo primerjali deleža precenjenih vzorcev v dveh ločenih obdobjih, ki ju zajema naša študija: 2001–2003 in 2004–2007. Zanimalo nas je, ali lahko zmanjševanje incidence MIPK po letu 2004 pripišemo zanesljivejšemu ocenjevanju patologov ali večjemu deležu odkritih in zdravljenih CIN 3. Pri primerjavi precenjenih vzorcev v obeh obdobjih (2001–2003 in 2004–2007) smo ugotovili razliko, ki pa ni bila statistično značilna. Upadanje incidence RMV in znotraj te tudi incidence MIPK po letu 2004 tako pripisujemo predvsem uspešnemu delovanju presejalnega programa ZORA in posledično večjega števila odkritih in zdravljenih predrakavih sprememb. V manjši meri pa to pripisujemo zanesljivejšemu ocenjevanju patologov, kar potrjujejo tudi epidemiološki podatki (2, 3).

Med primeri, ki smo jih v naši študiji ponovno ocenili kot MIPK, smo ugotovili velik delež ZSI (63,6 % znotraj stadija FIGO-IA1), ki pa po klasifikaciji FIGO

ni opredeljena kot posebna kategorija (17). Postavlja se vprašanje, ali bi bilo treba primere ZSI glede na njihov velik delež šteti kot ločeno kategorijo. Glede na dostopne podatke nismo uspeli ugotoviti, ali je po katerem od registrov v Evropski uniji ZSI ločena kategorija, ali te primere štejejo k invazivnim karcinomom. Kljub številnim revizijam klasifikacije FIGO, ki so večinoma spreminjale ravno opredelitev stadija IA, pa ZSI nikoli ni bila vključena kot ločena kategorija znotraj stadija IA (7, 13, 14, 29). Histopatološko vrednotenje ZSI kot najzgodnejše oblike MIPK je nasploh težavno. Po naših izkušnjah v ZSI nekatere spremembe, ki kažejo na invazijo, lahko niso izražene – npr. nepravilni robovi epitelijaskostromalne meje, dezmodoplastična reakcija. Po drugi strani pa se nekateri avtorji sprašujejo, ali je primer z ZSI sploh smiselno obravnavati kot MIPK, saj je napoved poteka bolezni enaka kot pri CIN 3 (9).

V vzorcih, ki smo jih po ponovni oceni opredelili kot precenjene (ne vsebujejo MIPK) smo vrednotili spremembe, ki posnemajo MIPK in se ujemajo s spremembami navedenimi v literaturi (15, 16). Dodali smo še skupino z normalnim ploščatoceličnim epitelijem brez CIN ali MIPK, ker v nekaj primerih patoloških sprememb v vzorcih nismo našli. V literaturi smo zasledili opise sprememb, ki lahko posnemajo invazijo, ni pa podatkov o tem, katere spremembe so v precenjenih vzorcih najpogostejše (15, 16). Po izsledkih naše študije je najpogostejša posamezna sprememba, ki posnema invazijo, obsežno vraščanje CIN 3 v žlezne kriptе. Te so lahko povsem izpolnjene s CIN 3, ki se vriva med žlezni epitelij in bazalno membrano, vendar nikjer ni jasnih sprememb, ki kažejo na invazijo. Obsežno vraščanje CIN 3 v žlezne kriptе je po drugi strani opisano tudi kot napovedni dejavnik za večjo verjetnost prisotnosti MIPK v vzorcu (20) (Slika 2). Po naših izsledkih nas ta sprememba torej opozarja, da je potrebna previdna in natančna ocena vzorca, hkrati pa je ne smemo zamenjati z jasno definiranimi spremembami prave invazije, kot so celično dozorevanje, nazobčanost invazivskih robov, dezmodoplastična reakcija (15, 16). Izmed drugih sprememb, ki posnemajo invazijo, so najpogostejše vnetne spremembe, tangencialno rezan epitelij in spremembe na mestu predhodne biopsije. Te so tudi najpogostejše hkrati prisotne v istem vzorcu, njihove morfološke značilnosti pa se prepletajo. Na mestu predhodne biopsije je vedno prisotna določena stopnja vnetja, pogost pa je tudi nepravilno orientiran tangencialno rezan epitelij ali otočki epitelija v globini, kar vse lahko posnema MIPK (Slika 3). Tudi reaktivne in vnetne spremembe v ploščatoceličnem epiteliju se pogosto prekrivajo oz. so prisotne istočasno; v konusih jih najdemo na mestu predhodne biopsije – odščipov sluznice. Te spremembe zajemajo regenerativne spremembe z

atipijami v epiteliju, zabrisano epiteljsko-stromalno mejo z vnetnim infiltratom v epiteliju in pod njim, kar lahko posnema začetno invazijo. Nanos ploščatoceličnega epitelija v tkivo (v svetlino krvne žile) smo našli le v enem primeru, pri katerem poleg CIN 3 ni bilo drugih patoloških sprememb (Slika 4). Nanos ploščatoceličnega epitelija lahko posnema videz žarišč MIPK, ki so ločeni od osnovnega žarišča, ki izvira iz CIN, in jih nekateri avtorji opisujejo kot kapljičasto invazijo; nanos v svetlino krvne žile pa lahko posnema karcinomsko limfangiozo (12, 15, 16). Tangencialno rezan ploščatocelični epitelij lahko posnema MIPK, še posebej, če je hkrati prisotno tudi vnetje z zabrisano epiteljsko-stromalno mejo. Pri tangencialnih rezih je bazalni sloj epitelija poudarjen, epitelij je videti neenakomerno zadebeljen, včasih pa so prisotni tudi brstiči bazalnega sloja, ki so ločeni od epitelija. Termične poškodbe tkiva pri LLETZ povzročijo celične poškodbe, otočki CIN 3 postanejo razvlečeni, nepravilno oblikovani, zabriše se epiteljsko-stromalna meja, kar tudi lahko vodi v precejšnjo diagnozo MIPK (Slika 5).

Zaključki

Histopatološka ocena MIPK je pogosto težavna, ker obstaja mnogo histopatoloških sprememb, ki invazijo lahko posnemajo, zato je ocena MIPK za patologe zahteven izziv. Število primerov MIPK na patologa je v večini slovenskih laboratorijev majhno. Izsledki naše študije kažejo, da v Sloveniji potrebujemo uvedbo postopkov za kontrolo kakovosti dela pri obdelavi tkivnih vzorcev in diagnostičnih morfoloških sprememb, značilnih za MIPK. Priporočljivo bi bilo tudi dvojno pregledovanje vzorcev z diagnostično zahtevnejšimi primeri MIPK. Smiselna bi bila priprava nacionalnih smernic za obdelavo biopsij materničnega vratu in njihova usklajitev z Evropskimi smernicami za zagotavljanje kakovosti v presejalnih programih za RMV (30).

Literatura

1. Primic Žakelj M, Kirar Fazarinc I, Zadnik V. Epidemiologija raka materničnega vratu v Sloveniji v letih 1990–2003 [internet]. Dosegljivo na: <http://www.onko-i.si/zora/epidemiologija.html>.
2. Primic Žakelj M, Pogačnik A, Uršič Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2006 in 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2008.
3. Primic Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Uršič Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut 2009.
4. Arbin M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. *Ann Oncol* 2007;18:1718–1715.
5. SLORA (Register raka Republike Slovenije): Podatki o incidenci RMV [internet]. Dosegljivo na: <http://www.slora.si>.
6. Mestwerdt G. Die Frühdiagnose des Collumcarzinoms (The early diagnosis of cervical carcinomas). *Zentralbl Gynakol* 1947;69:198–202.
7. Sevin BU. Management of Microinvasive Cervical Cancers. *Semin Surg Oncol* 1999; 16:228–231.
8. Lohe KJ. Early squamous cell carcinoma of the uterine cervix. I. Definition and histology. *Gynecol Oncol* 1978;6:10–30.
9. Burghardt E, Ostör A, et al. The new FIGO definition of cervical cancer stage IA: a critique. *Gynecol Oncol* 1997;65:1–5.
10. Östor AG. Studies on 200 Cases of Early Squamous Cell Carcinoma of the Cervix. *Intern J Gynecol Pathol* 1993;12:193–207.
11. Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B, et al. Tumor size, depth of invasion and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;74:245–251.
12. Eržen M, Rakar S. Prognostic factors in microinvasive cervical carcinoma. *CME J Gynecol Oncol* 2001;6:307–323.
13. Mota F. Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: treatment modalities. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:505–509.
14. Burghardt E, Girardi F, et al. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1991;67:1037–45.
15. Wright TC, Ferenczy A, Kurman RJ. Carcinoma and Other Tumors of the Cervix. In: Kurman RJ, TeLinde RW. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 5th ed. New York: Springer Verlag;2002.p.326–331.
16. Crum CP, Rose PG. Cervical squamous neoplasia. In: Crum CP, Lee KR. *Diagnostic and Obstetric Pathology*. 1st ed. Elsevier Inc.;2006 p.320–334.
17. Tavassoli FA, Devilee P. Tumors of the Breast and Female Genital Organs. *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon: IARC Sci Publ;2003.
18. Morgan PR, Anderson MC, Buckley CH, et al. The Royal College of Obstetricians and Gynecologists micro-invasive carcinoma of cervix study: results. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:664–668.
19. Ebeling K, Bilek K, Johannsmeyer D, et al. Microinvasive stage IA cancer of the uterine cervix—results of a multicenter clinic based analysis. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1989; 49:776–781.
20. Nafussi A, Hughes DE. Histological features of CIN 3 and their value in predicting invasive microinvasive squamous carcinoma. *J Clin Pathol* 1994; 47:799–804.
21. Boyle DP, McCluggage WG. Pseudoinvasion of benign squamous epithelium following cervical biopsy: a pseudoneoplastic phenomenon mimicking invasive squamous carcinoma. *J Clin Pathol* 2011;64:1093–1096.
22. Raspagliesi F, Ditto A, Solima E, et al. Microinvasive squamous cell cervical carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48:251–261.
23. Hasumi K, Sakamoto A, Sugano H. Microinvasive Carcinoma of the Uterine Cervix. *Cancer* 1980;45:928–931.
24. Ismail SM, Colclough AB, Dinnen JS, et al. Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia. *BMJ* 1989;298:707–710.

25. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285:1500–1505.
26. Malpica A, Matisic JP, Niekerk DV, et al. Kappa statistics to measure interrater and intrarater agreement for 1790 cervical biopsy specimens among twelve pathologists: qualitative histopathologic analysis and methodologic issues. *Gynecol Oncol* 2005; 99:38–52.
27. Cai B, Ronnett BM, Stoler M, Stoler M, et al. Longitudinal Evaluation of Interobserver and Intraobserver Agreement of Cervical Intraepithelial Neoplasia Diagnosis Among an Experienced Panel of Gynecologic Pathologists. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1854–1860.
28. Cairns M, Gray NM, Cruickshank ME. The impact of microinvasive cancer of the cervix on women during follow – up. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1289–1293.
29. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105:107–108.
30. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. International Agency for Research on Cancer;2008.

Uporaba triažnega testa HPV v programu ZORA v letu 2012

Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Leto 2012 je bilo prvo leto, ko so bile v Sloveniji vse leto v uporabi posodobljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Zanimalo nas je, ali uporaba testa HPV v Sloveniji sledi posodobljenim smernicam in ali so slovenski rezultati testiranja skladni s tujimi. Analiza podatkov iz Registra ZORA je pokazala, da so izvidi triažnega testa HPV pri posameznih indikacijah podobni kot v preteklih letih. Ženske z indikacijo APC-N, PIL-NS \geq 35 let, CIN 1 in po zdravljenju CIN, ki so imele test HPV opravljen v ustreznem časovnem intervalu (+/- 2 meseca), so imele pozitiven izvid prvega triažnega testa HPV v 32 %, 51 %, 40 % in 17 %. Triažni test HPV je imelo opravljen le 48 % žensk z indikacijo, najpogosteje ženske z indikacijo PIL-NS \geq 35 let (55 %), najmanj pa ženske po zdravljenju CIN (38 %). Kljub priporočilu, da se testa HPV ne dela pri ženskah s presejalnim izvidom PIL-NS, ki so mlajše od 35 let, je 15 % teh žensk imelo test narejen, pri njih je bil delež pozitivnih izvidov pomembno večji kot pri starejših ženskah (72 % in 53 %). Podobno kot v tujih raziskavah se je tudi pri nas izkazalo, da triažni test HPV odkrije več CIN 2+ kot kontrolni BMV; pri ženskah z APC-N je bil CIN 2+ odkrit v 3,9 in 2,3 %, pri ženskah s PIL-NS \geq 35 let pa v 10,2 in 6,9 %. Ženska z negativnim izvidom testa HPV ima majhno tveganje za CIN 2+, povprečen delež HPV-negativnih izvidov s CIN 2+ je okoli 0,3 % (3 ženske na 1000 žensk z negativnim testom), pri čemer po negativnem izvidu testa HPV nismo zasledili nobenega RMV. Kljub prednostim, ki jih ima triažni test pred kontrolnim BMV in kljub vključitvi testa v smernice ter urejenemu plačilu testiranja iz obveznega zdravstvenega zavarovanja, se test HPV v Sloveniji premalo uporablja. Kadar pa se uporabi, se pogosto uporabi prehitro po postavljeni indikaciji, zaradi česar zazna več prehodnih okužb, ki bi spontano izzvenele. Nekritična uporaba testa HPV, ki prinaša ženskam več škode kot koristi, je najverjetneje povezana z neznanjem ali nezaupanjem v sodobna dognanja o etiološki povezavi okužbe s HPV in nastankom RMV ali v nove tehnologije na področju dokazovanja okužb s HPV. Vsebine, vezane na naravni potek okužbe s HPV in razvoja RMV ter uporabe testa HPV v presejalnih programih, je treba vključiti v redna izobraževanja vseh strokovnih sodelavcev programa ZORA, prav tako pa je na tem področju treba osveščati ženske. Čim prej je treba raziskati vzroke tako za premajhno kot prehitro uporabo triažnega testa HPV v programu ZORA ter nato ciljno ukrepati.

Ključne besede: presejalni program ZORA, triažni test HPV, upoštevanje smernic

1 Uvod

Leto 2012 je bilo prvo leto, ko so bile v Sloveniji vse leto v uporabi posodobljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (1). Posodobljeni algoritmi smernic upoštevajo klasifikacijo izvidov citoloških brisov materničnega vratu (BMV) po Bethesda in uporabo triažnega testa za določanje okužb s humanimi virusi papiloma (test HPV). V skladu s smernicami se kot dopolnilo za ocenjevanje tveganja cervikalne intraepitelijske neoplazije visoke stopnje ali hujših patoloških sprememb materničnega vratu (CIN 2+) uporablja triažo s testom HPV (Hybrid Capture 2) pri naslednjih indikacijah:

- atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N);
- ploščatocelična intraepitelijska neoplazija nizke stopnje (PIL-NS), pri ženskah starih 35 let ali več;

- atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N),
- spremljanje žensk s CIN 1;
- CIN - po zdravljenju.

V zadnjih letih so številne velike raziskave in metaanalize potrdile, da ima uporaba triažnega testa HPV (ob navedenih indikacijah in ob upoštevanju priporočenih časovnih intervalov za testiranje) naslednje prednosti pred kontrolnim BMV (2–5):

- je bolj občutljiv, saj z njim prepoznamo več žensk, ki rabijo zdravljenje zaradi CIN 2+ kot s pregledom BMV;
- ima večjo negativno napovedno vrednost (verjetnost, da ženska z negativnim izvidom nima bolezni ali, da ne bo zbolela v kratkem) kot BMV (ženske z negativnim testom HPV se lahko bolj varno vrnejo v presejanje kot ženske z negativnim BMV);

- ima primerljivo specifičnost (z njim je mogoče prepoznati enak delež žensk, ki ne potrebujejo zdravljenja) kot BMV;
- izvid testa HPV je bolj ponovljiv (primerljiv med različnimi laboratoriji), ker ne gre za subjektivno oceno vzorca kot pri BMV;
- delež neuporabnih vzorcev je manjši.

Uporaba testa HPV v presejalnih programih prinaša spremembe v obravnavi žensk – tudi glede na izvid BMV. To lahko v vsakdanje delo v ginekoloških ambulantah vnaša veliko nezaupanja in dvoma, saj je bilo odločanje za nadaljnjo obravnavo ženske na podlagi izvida BMV več desetletij temelj številnih dobro organiziranih presejalnih programov v različnih delih sveta. Rezultati tovrstne obravnave žensk so bili zelo dobri, incidenca RMV se je v teh državah (tudi Sloveniji) pomembno zmanjšala. Vendar podatki iz raziskav in tujih presejalnih programov kažejo, da prinaša test HPV v obravnavo žensk pomembne prednosti. Bolje opredeli ženske, ki rabijo zdravljenje, v določenih primerih pa tudi tiste, ki se kljub začetnim patološkim spremembam v BMV lahko varno vrnejo v presejanje. Ženske z negativnim BMV ali APC-N imajo namreč pomembno različno tveganje CIN 3+ glede na to, ali je pri njih test HPV pozitiven ali negativen:

- Petletno tveganje CIN 3+ pri ženski z APC-N in negativnim testom HPV (hc2) je okoli 0,5 % in je primerljivo tveganju ženske, ki ima negativen izvid presejalnega BMV (0,4 %) ali dvojno negativen izvid (negativen BMV in test HPV, 0,2 %). Zato je žensko z APC-N ob negativnem testu HPV varno vrniti v presejanje (6).
- Čeprav imajo HPV-pozitivne ženske z negativnim BMV veliko manjše tveganje, da imajo ali bodo v prihodnjih nekaj letih zbolele za RMV kot ženske z obema pozitivnima testoma (5-letno kumulativno tveganje CIN 3+ je okoli 6 % in 12 %), je to tveganje še vedno preveliko, da bi te ženske lahko varno vrnil v presejanje (6). Zato ženske s pozitivnim testom HPV kljub negativnemu BMV ni varno vrniti v redno presejanje. Pogosto so to ženske v rodni dobi, informacija o tem, da so okužene s HPV in da imajo zato povečano tveganje CIN v naslednjih nekaj letih, pa je za njih obremenjujoča. Še posebej, ker jim zaenkrat ne moremo ponuditi drugega kot spremljanje in čakanje, ali se bo okužba očistila ali postala produktivna. Strokovnjaki zato iščejo nove možnosti za triažo HPV-pozitivnih žensk z negativnim BMV na tiste z večjim (dolgotrajna okužba) in manjšim tveganjem (prehodna okužba). Najbolj raziskana metoda je triaža z genotipizacijo, ki je namenjena prepoznavi žensk, okuženih s HPV 16 in 18 in bolj intenzivni obravnavi v tem primeru (7). Vendar tudi genotipizacija ne reši problema v celoti, saj se ženske, ki imajo negativen izvid BMV in so

okužene z drugimi onkogenimi genotipi HPV kot 16 in 18, ne morejo varno vrniti v presejanje, ker je tveganje pri njih kljub vsemu povečano. Mednarodna stroka še ni dosegla soglasja o najbolj optimalni obravnavi teh žensk.

Večja prevalenca okužb s HPV v primerjavi s prevalenco patoloških izvidov presejalnih BMV (in zato večji delež žensk, ki po presejanju rabijo dodatno diagnostiko) ter nejasnosti glede optimalne obravnave HPV-pozitivnih žensk z negativnim BMV sta (zaenkrat) dva izmed najbolj pomembnih zadržkov pred uvedbo primarnega presejanja s testom HPV v državah z dobro organiziranim presejalnim programom, kot je tudi Slovenija. V zadnjem času se je razmahnil razvoj novih metod, ki naj bi med vsemi HPV-pozitivnimi ženskami prepoznale tiste z dolgotrajno in/ali transformirajočo okužbo. Kot najbolj obetavne tovrstne metode se kažejo analiza metilacije virusne ali človeške DNK in imunohistokemično barvanje p16^{INK4a} (7).

Ena izmed pomembnih omejitev triaznega testa HPV je nizka specifičnost, če s testom odkrijemo preveč prehodnih okužb – bodisi klinično nemih (brez prisotnega CIN) ali produktivnih (s prisotnim CIN). Prekomerno odkrivanje klinično nemih okužb poveča število kontrolnih pregledov in po nepotrebnem spravlja ženske v duševno stisko, tako zaradi skrbi za lastno zdravje kot zavedanja, da imajo spolno prenosno okužbo. Pojavijo se lahko dvomi o partnerjevi zvestobi, kar lahko razdiralno vpliva na partnersko zvezo. Prekomerno odkrivanje prehodnih produktivnih okužb poveča število kolposkopij, biopsij in zdravljenj pri ženskah, pri katerih bi CIN (če ga ne bi zdravili) nazadoval in ženski nikoli ne bi povzročal težav (8). Dodatno zdravljenje pomeni tudi več zapletov po zdravljenju (9). Da ne bi odkrivali preveč CIN, ki bi nazadovali, se testiranja na okužbo s HPV ne sme izvajati prepogosto ali brez indikacij, pri katerih uporaba testa HPV dokazano prinese ženskam več koristi kot škode. Prav tako se ne sme uporabljati testov, ki niso klinično preverjeni za namen uporabe. V prekomerno odkrivanje prehodnih okužb vodi nekritična uporaba testa, še posebej pri mladih ženskah, pri katerih je prevalenca okužb in spontano nazadovanje CIN največje. Prav tako v nizko specifičnost vodi uporaba analitično visoko občutljivih metod. Z njimi sicer odkrijemo v populaciji več klinično nemih in produktivnih okužb (v primerjavi z analitično srednje občutljivimi metodami, kot je npr. hc2), ki pa so večini prehodne in ne doprinesejo k večjemu preprečevanju RMV (10). Samo večje odkrivanje žensk, okuženih s HPV in zdravljenje CIN 2+ ne zadostujeta za uspešno zmanjševanje incidence RMV. Povečano odkrivanje CIN 2+ gre lahko na račun odkrivanja tistih CIN, ki bi brez zdravljenja

spontano nazadovali in nikoli ne bi privedli do RMV (2). Zato je nujno, da se poleg večjega odkrivanja in zdravljenja CIN 2+ ob prvi uporabi testa HPV v populaciji, ob naslednjih pregledih zmanjša incidenca RMV. Čeprav imamo danes na razpolago več klinično preverjenih testov za ugotavljanje okužbe s HPV (primerljiva klinična občutljivost in specifičnost novega testa s hc2 za detekcijo CIN 2+), poznamo trenutno le dva testa, ki v primarnem presejanju dokazano bolje zmanjšujeta incidenco CIN 3+ in celo RMV pri naslednjih presejalnih pregledih kot citologija, to sta hc2 in GP5+/6+ PCR-EIA (11–13).

Prekomernemu odkrivanju prehodnih okužb se je mogoče izogniti :

- z uporabo ustrezne metode testiranja, ki ima dobro klinično občutljivostjo in specifičnostjo (hc2);
- s časovnim zamikom prvega triažnega testiranja (ki se opravi 6–12 mesecev po diagnozi, ki je indikacija za testiranje);
- s ponavljanjem testa HPV v primernih časovnih intervalih (ne prehitro);
- z uvedbo starostne omejitve za triažni test HPV pri ženskah s PIL-NS.

Ta priporočila upoštevajo tudi navodila slovenskih smernic. Zanimalo nas je, ali uporaba testa HPV v Sloveniji sledi posodobljenim smernicam in ali so slovenski rezultati testiranja skladni s tujimi. Z analizo podatkov Registra ZORA smo želeli ugotoviti (a) kakšni so izvidi triažnega testa HPV pri posameznih indikacijah, (b) kolikšen delež žensk z indikacijo za triažni test HPV je imel test v resnici opravljen v priporočenem intervalu, (c) ali je bilo pri ženskah, ki so imele opravljen triažni test HPV, odkritih več CIN kot pri ženskah, ki so imele samo kontrolni BMV in (d) kako pogosto se zgodi, da ima ženska z negativnim izvidom triažnega testa HPV prisoten CIN 2+. Preverili smo tudi, kako je z upoštevanjem starostne meje pri uporabi triažnega testa HPV pri ženskah s PIL-NS.

2 Metode

V analizo smo vključili podatke iz Registra ZORA (register), v katerega v e-obliki podatke mesečno posreduje tudi oba laboratorija, ki sodelujeta v programu ZORA z analizo testov HPV, to sta laboratorij Inštituta za mikrobiologijo Medicinske fakultete v Ljubljani in laboratorij Onkološkega inštituta Ljubljana. Nabor podatkov predpisujejo Metodološka navodila za informacijski sistem triažnih testov HPV (14). Podatki o triažnih testih HPV in drugih presejalnih, diagnostičnih in terapevtskih pregledih in postopkih, ki se izvajajo v programu ZORA, se v registru zbirajo personalizirano, zato jih lahko povežemo med seboj.

V analizo števila in izvidov triažnih testov HPV ter analizo upoštevanja starostne meje pri PIL-NS smo vključili vse triažne teste HPV, ki so bili opravljeni v letu 2012. Kot indikacija je bila upoštevana tista, ki jo je na napotnico za triažni test HPV napisal ginekolog in je zabeležena tudi v registru ZORA.

V analizo izvidov prvih triažnih testov HPV po indikaciji, analizo deleža žensk z indikacijo, pri katerih je bil opravljen test HPV ter analizo detekcije CIN 2+ in deleža žensk s CIN 2+ ob z negativnim izvidu testa HPV smo vključili le tiste ženske, pri katerih je bila iz Registra ZORA razvidno, da so imele indikacijo za test HPV, to je presejalni izvid APC-N ali PIL-NS (pri ženskah starih 35 let in več), CIN 1 ali konizacija z izvidom CIN. Datumi odvzema presejalnega BMV oz. diagnoze CIN 1 ali konizacije se med analizami razlikujejo, odvisno od priporočenega časovnega intervala za triažni test pri posamezni indikaciji. Datumi so prilagojeni tako, da omogočajo zajem priporočenih triažnih testov HPV in morebitnih kasnejših histopatoloških izvidov, ki so posledica pozitivnega izvida triažnega testa HPV. Žensk z AŽC-N zaradi majhnega števila nismo vključili v podrobnejše analize. Prav tako v analize, kjer izvide testov HPV povezujemo s histopatološko diagnozo, nismo vključili žensk s CIN 1 in konizacijo zaradi CIN, saj je število CIN pri teh indikacijah (zaradi priporočenega 12-mesečnega zamika od indikacije do testa HPV) še premajhno za analizo.

3 Rezultati

3.1 Število in izvidi triažnih testov HPV v letu 2012

V letu 2012 je bilo opravljenih 12.218 triažnih testov HPV pri 12.014 ženskah. Več kot 80 % vseh testov je bilo opravljenih zaradi indikacije CIN – po zdravljenju (48,9 %; 5.977/12.228) in APC-N (34,4 %; 4.204/12.228). Pri 1,4 % (166/12.228) izvidov ni zabeleženega podatka o indikaciji za test. Največji delež triažnih testov HPV je imelo negativen izvid (72,7 %), pozitivnih je bilo 24,9 % vseh testov. Neuporabnih je bilo manj kot 0,1 % vzorcev, pri 2,3 % testov pa ni bilo podane privolitve za zapis izvida v Register ZORA (Tabela 1).

V Tabelo 1 so zajeti vsi triažni testi HPV, ne glede na to, koliko časa po indikaciji so bili opravljeni, zajeti so tako prvi kot kontrolni triažni testi HPV, za indikacijo pa je upoštevan podatek, ki ga je na napotnico napisal ginekolog.

Ker zaradi naravnega poteka okužbe s HPV pričakujemo, da bodo testi, opravljeni dlje časa po postavljeni indikaciji, v večji meri negativni in ker časovni interval opravljenega testa v praksi ne ustre-

za vedno priporočilom smernic, pričakujemo, da se bodo izvidi prvih triažnih testov HPV razlikovali od vseh izvidov v enem letu. Zato smo opravili dodatno še analizo prvih triažnih testov, glede na časovni zamik od postavljene indikacije (Tabela 2). Deleži posameznih izvidov triažnega testa HPV se med obema analizama pričakovano razlikujejo (Slika 1).

Ženske z indikacijo APC-N, PIL-NS \geq 35 let, CIN 1 in po zdravljenju CIN, ki so imele test HPV opravljen v ustreznem časovnem intervalu (+/- 2 meseca od priporočenega časovnega intervala), so imele pozitiven izvid prvega triažnega testa HPV v 32 %, 51 %, 40 % in 17 %.

Tabela 1: Izvidi in število testov HPV po indikacijah kot jih zabeleži ginekolog, vsi testi HPV, leto 2012. Vir: Register ZORA, marec 2013.

Indikacija	HPV+		HPV –		Neuporaben		Ni privolitve		Skupaj	
	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%
APC-N	1.544	36,7	2.587	61,5	2	0,0	71	1,7	4.204	100,0
PIL-NS>35 let	414	55,6	323	43,4	1	0,1	6	0,8	744	100,0
CIN 1	265	27,0	692	70,5	0	0,0	24	2,4	981	100,0
AŽC - N	44	28,2	112	71,8	0	0,0	0	0,0	156	100,0
CIN - po zdravljenju	724	12,1	5.077	84,9	3	0,1	173	2,9	5.977	100,0
Ni podatka	58	34,9	98	59,0	0	0,0	10	6,0	166	100,0
Skupaj	3.049	24,9	8.889	72,7	6	0,0	284	2,3	12.228	100,0

Tabela 2: Izvidi in število testov HPV po indikacijah iz Registra ZORA, prvi testi HPV po postavljeni indikaciji, datum odvzema BMV (pri indikaciji APC-N in PIL-NS \geq 35 let) od 1. 10. 2011 do 30. 6. 2012, datum histološke diagnoze (CIN 1 in konizacija) 1. 4. 2011 do 31. 12. 2011. Ustrezen časovni interval je priporočen interval v smernicah +/- 2 meseca (4–8 mesecev pri APC-N in PIL-NS \geq 35 let, 10–14 mesecev pri CIN 1 in konizaciji zaradi CIN). Vir podatkov: Register ZORA, marec 2013.

Izvid	APC-N		PIL-NS>35 let		CIN 1		CIN - po zdravljenju		Skupaj	
	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%

Triažni test HPV v skladu z navodili

Povprečen zamik (meseci)	6,2		6,1		12,0		11,8		/	
HPV+	434	31,9	118	51,3	33	39,8	31	17,0	616	33,2
HPV –	925	68,1	112	48,7	50	60,2	151	83,0	1238	66,8
Skupaj	1359	100,0	230	100,0	83	100,0	182	100,0	1854	100,0

Triažni test več kot 2 meseca pred priporočenim intervalom

Povprečen zamik (meseci)	1,7		1,5		4,5		6,6		/	
HPV+	92	38,8	34	60,7	73	48,3	27	21,8	226	39,8
HPV –	145	61,2	22	39,3	78	51,7	97	78,2	342	60,2
Skupaj	237	100,0	56	100,0	151	100,0	124	100,0	568	100,0

Triažni test več kot 2 meseca po priporočenem intervalu

Povprečen zamik (meseci)	9,7		9,8		16,1		16,1		/	
HPV+	63	32,0	21	51,2	5	20,8	16	21,6	105	31,3
HPV –	134	68,0	20	48,8	19	79,2	58	78,4	231	68,8
Skupaj	197	100,0	41	100,0	24	100,0	74	100,0	336	100,0

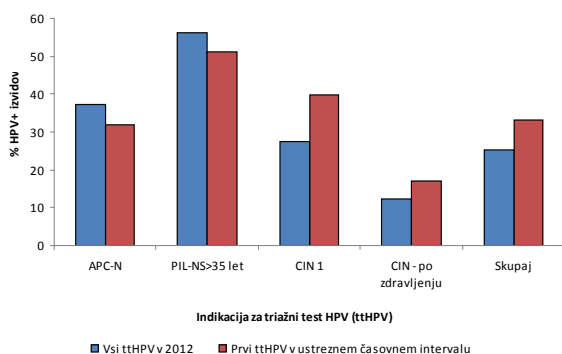
SKUPAJ

S triažnim testom HPV*	1820	50,1	331	55,1	268	43,4	387	38,2	2806	47,8
Brez triažnega testa HPV	1814	49,9	270	44,9	359	58,2	625	61,8	3068	52,2
brez kontrolnega BMV**	485	26,7	81	30,0	52	14,5	66	10,6	684	22,3
s kontrolnim BMV	1329	73,3	189	70,0	307	85,5	559	89,4	2384	77,7
Skupaj	3634	100,0	601	100,0	627	101,6	1012	100,0	5874	100,0

* število žensk s triažnim testom HPV je večje kot v tabeli zgoraj, ker so šteti tudi neuporabni testi in testi brez privolitve

** vsaj 1 BMV po indikaciji za triažni test HPV

/ ni bilo vključeno v analizo



Slika 1: Delež HPV-pozitivnih izvidov triažnih testov HPV. Primerjava vseh testov v letu 2012 (modra) in prvih triažnih testov pri posamezni indikaciji, ki so odvzeti v ustreznem časovnem intervalu (priporočen interval +/- 2 meseca) (rdeča). Vir podatkov: Register ZORA, marec 2013.

3.2 Skladnost uporabe triažnega testa HPV v praksi s priporočili smernic

V analizo kako ginekologi uporabljajo triažni test HPV, smo vključili 5.874 žensk, ki so v obdobju 1. 10. 2011 do 30. 6. 2012 imele v registru ZORA zabeležen presejalni izvid APC-N (ne glede na starost) ali PIL-NS (in so bile starejše od 35 let), ali pa so v obdobju 1. 4. 2011 do 31. 12. 2011 imele diagnozo CIN 1 oz. so bile zdravljene zaradi CIN (Tabela 2). Do konca februarja 2013 je imelo triažni test HPV 48 % v analizo vključenih žensk. Najpogosteje so imele triažni test HPV opravljen ženske z indikacijo PIL-NS \geq 35 let (55 %), najmanj pa ženske po zdravljenju CIN (38 %).

Pri tistih ženskah, ki so imele triažni test HPV, je bil test opravljen v ustreznem časovnem intervalu v okoli 67 % (1854/2758). Okoli 21 % (568/2758) žensk je imelo test HPV opravljen prehitro, okoli 12 % (336/2758) pa prepozno glede na priporočila smernic. Testi, opravljeni pred priporočenim intervalom, so bili pri vseh indikacijah v večjem deležu pozitivni kot testi, opravljeni kasneje (Tabela 2). Največ testov je bilo opravljenih v priporočenem intervalu pri indikacijah APC-N in PIL-NS \geq 35 let (76 % in 70 %, 1359/1793 in 230/327), najmanj pa pri CIN 1, kjer je bilo kar 59 % (151/258) vseh testov opravljenih prehitro glede na priporočila.

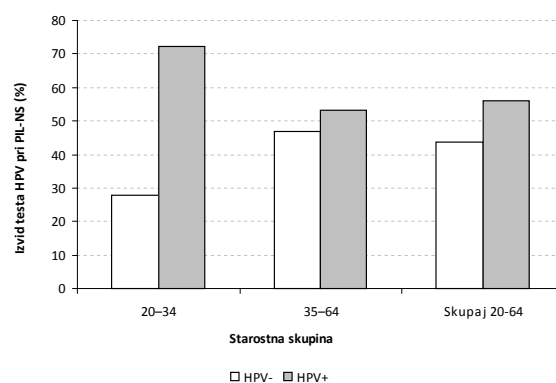
Brez triažnega testa je bilo 52 % žensk z indikacijo. Od tega jih je imelo okoli 78 % vsaj en kontrolni BMV, kar pomeni, da so bile na kontrolnem pregledu pri ginekologu, ki pa jim ni opravil triažnega testa HPV (Tabela 2). Ker se po zdravljenju CIN triažni test praviloma opravi na drugem kontrolnem pregledu je možno, da se del žensk, ki so opravile prvi kontrolni pregled, na drugega

ni vrnil, vendar tudi to ne more v celoti pojasniti velikega deleža žensk brez triažnega testa HPV pri tej indikaciji.

Z dodatno analizo smo preverili, v kolikšni meri je bila upoštevana starostna meja pri indikaciji PIL-NS in kakšni so bili izvidi triažnega testa HPV pri tej indikaciji glede na starost ženske. Triažni test HPV je imelo opravljenih 15 % žensk, mlajših od 35 let s presejalnim izvidom PIL-NS, pri njih je bil delež pozitivnih izvidov okoli 72 % (Slika 2). Od žensk, starih 35 let ali več, jih je imelo test HPV 55 %, pri njih je bil delež pozitivnih izvidov pomembno nižji in je znašal okoli 53 % (Slika 2).

3.3 Primerjava učinkovitosti triažnega testa HPV in kontrolnega BMV pri odkrivanju CIN 2+

S posebno analizo smo primerjali detekcijo CIN 2+ pri ženskah z indikacijo za triažni test HPV, ki so ta test imele, in ženskami, ki kljub indikaciji triažnega testa HPV niso imele, imele pa so kontrolni BMV (Slika 3). Pri ženskah, ki so imele triažni test HPV, je bilo v obdobju sledenja (7–12 mesecev po patološkem presejalnem izvidu) v povprečju odkritih več CIN 2+ kot pri ženskah, ki so bile spremljane samo s kontrolnim BMV. Pri ženskah z APC-N je bil CIN 2+ odkrit v 3,9 in 2,3 %, pri ženskah s PIL-NS, ki so bile stare 35 let in več, pa v 10,2 in 6,9 %.



Slika 2: Delež pozitivnih in negativnih izvidov triažnih testov HPV pri indikaciji PIL-NS \geq 35 let glede na starost ženske ob testiranju, leto 2012. Indikacijo zabeleži ginekolog ob odvzemu testa. Zajeti so vsi testi, ne glede na to ali je šlo za prvi ali ponovni test HPV. Vir: Register ZORA, marec 2013.

3.4 Pogostost CIN 2+ po negativnem izvidu triažnega testa HPV

S posebno analizo smo želeli ugotoviti, kako pogosto se zgodi, da je izvid triažnega testa HPV negativen, histopatološka diagnoza pa je CIN 2 ali več. Povprečen delež HPV-negativnih izvidov s CIN 2+ je bil v letih 2011 in 2012 okoli 0,3 % (3 ženske na

1000 žensk z negativnim testom HPV) (Tabela 3), pri čemer po negativnem izvidu testa HPV ni bilo nobenega RMV. Deleži so bili pri različnih indikacijah nekoliko različni (razpon od 0,1–1,6 %), vendar je ta razlika lahko tudi posledica majhnega števila odkritih CIN 2+, saj že en CIN 2+ več ali manj pomembno vpliva na rezultat.

Tabela 3: Delež žensk s CIN 2+ po negativnem izvidu triažnega testa HPV. V analizo so vključene vse ženske, ki so imele presejalni izvid BMV APC-N ali PIL-NS \geq 35 let (datum odvzema 1. 10. 2011 do 30. 6. 2012) ter CIN 1 ali konizacijo zaradi CIN (datum diagnoze/posega 1. 4. 2011 do 30. 6. 2012) in triažni test HPV. Vir: Register ZORA, marec 2013.

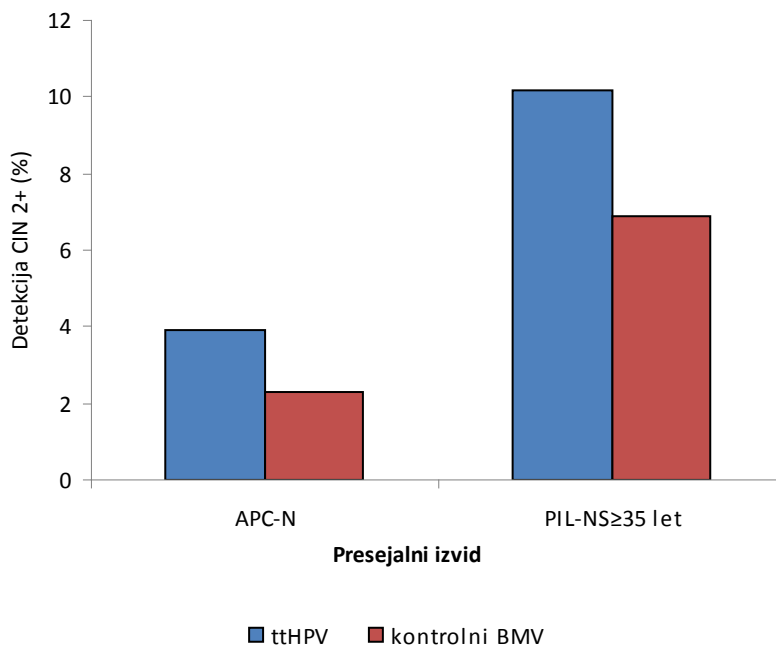
Indikacija	Št. HPV –	CIN2+ (št.)	CIN 2+ (%)
APC-N	1301	1	0,1
PIL-NS	206	2	1,0
CIN 1	129	2	1,6
CIN - po zdravljenju	430	2	0,5
Skupaj	2066	7	0,3

4 Razprava

Izvidi triažnih testov HPV so bili v letu 2012 primerljivi rezultatom v preteklem letu. Izvidi vseh triažnih testov (tako prvih kot kontrolnih) se nekoliko razlikujejo od rezultatov prvih triažnih testov HPV, ki so opravljeni v ustreznem časovnem intervalu. Pri indikacijah, kjer je po negativnem izvidu triažnega

testa HPV priporočen še vsaj en kontrolni test HPV (CIN 1 in po konizaciji zaradi CIN), je delež HPV-pozitivnih izvidov vseh testov v letu 2012 pričakovano manjši kot pri prvih triažnih testih, opravljenih v ustreznem časovnem intervalu po indikaciji (Slika 1). Pri indikacijah, kjer se v skladu s smernicami ženska z negativnim izvidom triažnega testa HPV (in kontrolnega BMV) lahko takoj vrne v presejanje (APC-N in PIL-NS \geq 35 let), pa je v povprečju delež vseh HPV-pozitivnih izvidov v letu 2012 večji kot pri samo prvih testih, ki so opravljeni v ustreznem časovnem intervalu (Slika 1). To je najverjetneje posledica tega, da se okoli 13–17 % teh testov naredi prej kot v štirih mesecih po presejalnem pregledu. Prej kot se opravi test, večji je delež HPV-pozitivnih izvidov (Tabela 2), kar lahko pojasnimo z naravnim potekom (očiščenjem) okužbe s HPV v času. Predčasna uporaba triažnega testa HPV (razen v izjemnih situacijah) ni smiselna, saj ne poveča pomembno detekcije CIN 2+, ki bi napredovali v RMV, po nepotrebnem pa obremenjuje pomembno več žensk, ki prebolejajo prehodno okužbo s HPV (1).

Analiza slovenskih podatkov je ponovno potrdila, da uporaba triažnega testa HPV pri mlajših ženskah s PIL-NS ni smiselna, ker je večina mlajših žensk s to citološko diagnozo HPV-pozitivna (Slika 2). V skladu s smernicami pri teh ženskah privzamemo, da so HPV-pozitivne in jih napotimo v kolposkopsko ambulantno brez testa HPV, le glede na izvid kontrolnega BMV (1). Kljub temu je imelo v letu 2012



Slika 3: Delež žensk s presejalnim izvidom APC-N in PIL-NS \geq 35 let (datum odvzema 1. 10. 2011 do 29. 2. 2012), pri katerih je bil v obdobju 7–12 mesecev po presejalnem testu odkrit CIN 2+. Primerjava dveh skupin žensk: pri eni skupini je bil v poteku spremljanja opravljen triažni test HPV s pozitivnim izvidom (modra, $N_{APC-N}=985$, $N_{PIL-NS\geq 35 \text{ let}}=147$), druga pa samo kontrolni BMV s patološkim izvidom (APC-N ali več) (rdeča, $N_{APC-N}=741$, $N_{PIL-NS\geq 35 \text{ let}}=101$). Vir: Register ZORA, marec 2013.

test HPV opravljen okoli 15 % žensk s presejalnim izvidom PIL-NS, ki so bile mlajše od 35 let.

Naša analiza potrjuje ugotovitve iz tujih raziskav, da je v primeru negativnega izvida triažnega testa HPV verjetnost, da ima ženska CIN 2+, izjemno majhna (3 ženske na 1000 žensk z negativnim testom HPV) (15). Prav tako smo potrdili, da je s triažnim testom HPV mogoče prepoznati več žensk s CIN 2+ kot s kontrolnim BMV. Pri ženskah z APC-N je bil CIN 2+ odkrit v 3,9 in 2,3 %, pri ženskah s PIL-NS, ki so bile stare 35 let in več, pa v 10,2 in 6,9 %.

Kljub temu, da tako tuji kot tudi slovenski rezultati kažejo, da s triažnim testom HPV v primerjavi s kontrolnim BMV prepoznamo več žensk, ki potrebujejo zdravljenje in da je vrnitev HPV-negativne ženske v presejanje varna, je bil v letu 2012 triažni test HPV uporabljen le pri slabi polovici žensk, ki so imele indikacijo za test. Najpogosteje je bil triažni test HPV opravljen pri ženskah z indikacijo PIL-NS \geq 35 let (55 %), najbolj poredko pa pri ženskah po zdravljenju CIN (38 %).

Razlogi za premajhno uporabo testa HPV v programu ZORA so najverjetneje večplastni. Koncept RMV kot spolno prenosne bolezni (SPB) je v temeljih zamajal dosedanje dojetanje raka kot ene izmed kroničnih nenalezljivih bolezni – tako pri strokovnjakih kot laični javnosti. HPV je prvi mikrobiološki dejavnik, ki je nujen za razvoj določene vrste raka (16). Odkritje vzročne povezave okužbe s HPV in RMV ter posledičen hiter razvoj nove tehnologije za preprečevanje RMV sta odprla številna vprašanja, na katera še ne poznamo vseh odgovorov. Neznana je še veliko, tako na področju epidemiologije in etiopatogeneze, kot na področju varnosti in učinkovitosti uporabe novih tehnologij za preprečevanje, odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb in RMV v vsakodnevni praksi. Število raziskav in spoznanj na tem področju se veča iz dneva v dan. Učbenikov s tega področja skorajda še ni, študentje se o novostih učijo na fakulteti, starejši zdravniki pa se seznanjajo z novostmi samoiniciativno ali v okviru obveznega sprotne strokovnega izobraževanja. V strokovnih revijah in na strokovnih konferencah skušajo slediti novim raziskavam, ki pa imajo včasih tudi nasprotujoče si rezultate, kar v praksi lahko vnese veliko zmede, še posebej če se zdravnik zanese na rezultate le ene raziskave in pri tem nima pregleda nad drugimi, sorodnimi raziskavami in njihovimi rezultati. Šele z natančnimi sistematičnimi pregledi posameznih raziskav (ko je le teh dovolj) in metaanalizami lahko znanstveniki raziščejo razloge za te razlike in oblikujejo nova znanstvena spoznanja. Vse to lahko vnaša med strokovno in laično javnost nezaupanje

do novih spoznanj in novih tehnologij. Nezaupanje je najverjetneje prisotno tudi v Sloveniji in se kaže s tem, da je (kljub dobri dostopnosti do cepljenja in testiranja na HPV) precepljenost slovenskih deklic le okoli 50 % (17), prav tako pa je tudi test HPV uporabljen le pri okoli 50 % žensk z indikacijo. In to ob tem, da sta tako cepivo kot test HPV za uporabnika brezplačna. Nezaupanje je lahko med drugim posledica dvoma v pravilnost spoznanja o etiološki povezavi okužbe s HPV in nastanka RMV ali dvoma v varnosti in učinkovitosti novih tehnologij.

Zaključki

- V Sloveniji se test HPV preredko uporablja v skladu s priporočili smernic. V letu 2012 je bil triažni test HPV uporabljen le pri okoli 50 % žensk z indikacijo, od tega v okoli 67 % v priporočenem časovnem intervalu, v 21 % pa več kot dva meseca prej.
- Nekritična uporaba testa HPV prinaša ženskam več škode kot koristi. Sem sodi tako prepogosta uporaba kot neuporaba triažnega testa HPV.
- Vsebine, vezane na naravni potek okužbe s HPV in RMV ter uporabe testa HPV v presejalnih programih, je treba vključiti v redna izobraževanja vseh strokovnih sodelavcev programa ZORA, prav tako pa je na tem področju treba osveščati ženske.
- Čim prej je treba raziskati vzroke tako za premajhno kot prehitro uporabo triažnega testa HPV v programu ZORA ter nato ciljno ukrepati.

Literatura

1. Uršič Vrščaj M RS, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
2. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F88–99.
3. Moss S, Kelly R, Legood R, Sadique Z, Canfell C, Lew J, et al. Evaluation of sentinel sites for HPV triage and test of cure. Report to the NHS Cancer Screening Programmes. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/sentinelfinalreport.pdf>: NHS Cancer Screening Programmes; 2011.
4. Cuzick J, Thomas Cox J, Zhang G, Einstein MH, Stoler M, Trupin S, et al. Human papillomavirus testing for triage of women with low-grade squamous intraepithelial lesions. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2012;117(10):2775. Arbyn M, Roelens J, Simoons-Schouten C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch PP, et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of mi-

- nor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3: CD008054.
6. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *The lancet oncology.* 2011;12(7):663–72.
 7. Cuzick J, Bergeron C, von Knebel Doeberitz M, Gravitt P, Jeronimo J, Lorincz AT, et al. New technologies and procedures for cervical cancer screening. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F107–16.
 8. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *The lancet oncology.* 2010;11(3):24–57.
 9. Bevis KS, Biggio JR. Cervical conization and the risk of preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2011;205(1):19–27.
 10. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *Journal of the National Cancer Institute.* 2010;102(5):315–24.
 11. Arbyn M, de Sanjose S, Saraiya M, Sideri M, Palefsky J, Lacey C, et al. EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 2012;131(9):1969–82.
 12. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 2009;124(3):516–20.
 13. Poljak M, Cuzick J, Kocjan BJ, Iftner T, Dillner J, Arbyn M. Nucleic acid tests for the detection of alpha human papillomaviruses. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F100–6.
 14. Florjančič M, Noč G, Primic Žakelj M, Ivanuš U. Informacijski sistem izvidov triažnih testov HPV. Metodološka navodila 2011: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
 15. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F24–33.
 16. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of clinical pathology.* 2002;55(4):244–65.
 17. Inštitut za varovanje zdravja RS [29.3.2013]; Dostopno na: http://www.ivz.si/cepljenje/strokovna_javnost/cepljenje_proti_hpv.

Pomen kakovosti kolposkopije za preprečevanje prekomerne diagnostike in zdravljenja ter preprečevanje spregledanih patoloških sprememb materničnega vratu

Špela Smrkolj¹, Nina Jančar¹, Urška Ivanuš²

¹ Ginekološka klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, Ljubljana

² Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Kolposkopija je vizualna diagnostična preiskava, ki omogoča prepoznavanje sicer nevidnih predrakavih sprememb materničnega vratu, nožnice in zunanlega spolovila. Pod njenim imenom danes ne pojmujejo zgolj preiskave kot take, pač pa celovitost znanj na področju zgodnjega odkrivanja in zdravljenja predstopenja raka materničnega vratu. Kolposkopija je sestavni del državnega presejalnega programa za odkrivanje in zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu (ZORA), zato zahteva temeljito poznavanje citologije, patohistologije in epidemiologije. Medsebojna odvisnost in usklajenost teh medicinskih znanj je sinonim za uspešnost presejalnega programa.

Ključne besede: Kolposkopija, kakovost, prekomerno zdravljenje, spregledani patološki primeri

1 Uvod

Kolposkopija in ciljana biopsija imata pomembno vlogo pri obravnavanju žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Skladno s Smernicami za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu iz leta 2011 se kolposkopija pri nas uporablja kot sekundarni diagnostični postopek pri patoloških citoloških izvidih ter pri ženskah s predrakavimi spremembami nizke stopnje ali po zdravljenju predrakavih sprememb, pri katerih je bila s triažnim testom na okužbo z onkogenimi humanimi papiloma virusi (HPV) ugotovljena okužba s HPV (1). V presejalnih programih za raka materničnega vratu (RMV) je kolposkopija pomemben sestavni del diagnostičnih postopkov

pri ženskah s patološkimi spremembami visoke stopnje v brisu materničnega vratu (BMV), pozitivnim triažnim testom HPV in v obdobju sledenja po zdravljenju predrakavih sprememb. Podatki kažejo, da tudi do 10 % RMV nastane po predhodnem zdravljenju predrakavih sprememb (8,9). Kolposkopijo uporabimo tudi pri makroskopsko sumljivi leziji materničnega vratu ali nožnice, pri postkoitalnih in izvencikličnih krvavitvah, ponavljajočih kolpitisih ter pruritusu ali makroskopsko vidnih spremembah zunanlega spolovila (7).

Kolposkopija je subjektivna metoda, s katero ugotavljamo s prostim očesom nevidne, zgodnje spremembe na materničnem vratu (2). Pri kolposkopiji s posebnim binokularnim mikroskopom (kolpo-



Slika 1 prikazuje kolposkopijo in kolposkop. Vir: internet.

skopom) opazujemo maternični vrat z delom cervikalnega kanala, nožnico in zunanje spolovilo (Slika 1). V kolposkop je vgrajen sistem leč s 3 do 15-kratno povečavo, izvor svetlobe, zelen in moder svetlobni filter, lahko pa tudi kamera. Maternični vrat med preiskavo najprej tuširamo s 3 % očetno kislino, ki obarva patološke spremembe belo, nato z razredčeno jodovo raztopino, ki pobarva normalen epitelij rjavo, in opazujemo značilnosti epitela. Po pregledu ocenimo transformacijsko cono za normalno ali atipično (Slika 2). S pojmom atipična transformacijska cona opredelimo spremembe epitelijske (levkoplakija, bel epitelij) in spremembe žilja (punktacije, mozaik, atipično žilje), kar še podrobneje opišemo z Reidovim kolposkopskim indeksom (3,4). Kolposkopija skupaj s citologijo omogoča v idealnih razmerah do 90 % zanesljivost pri detekciji predrakavih sprememb materničnega vratu. Če pri kolposkopiji ugotovimo sumljive lezije, potem na teh delih materničnega vratu z biopsijskimi kleščicami odvzamemo košček tkiva in ga pošljemo na histološko preiskavo (2,5,6).

2 Zanesljivost in pogoji za kakovostno kolposkopijo

Občutljivost in specifičnost kolposkopije, kot samostojne preiskave, sta okoli 80 % in 60 %. Zaradi napačno pozitivnih izvidov lahko kolposkopski pregled pri ženski povzroči nepotreben strah in vodi v nepotrebne ter velikokrat škodljive operativne posege. Prav zaradi tega se kolposkopija ne uporablja pri vsakem ginekološkem pregledu, temveč le v skladu s Smernicami za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (1).

Tako za citologijo, kolposkopijo in patologijo velja, da so zaradi subjektivnosti podvržene razlikam v ocenjevanju enakih morfoloških sprememb v celicah ali tkivu:

- Zavedanje, da je citologija subjektivna metoda in da je izvid lahko tudi napačno negativen ali patološki, nas vodi v previdnost pri kakovostnem odvzemu brisa materničnega vratu (BMV) in v upoštevanje opredeljenih intervalov za odvzem brisa. Ženske ne obravnavamo samo na podlagi enega izvida, ampak celostno, glede na izvide, klinično sliko in težave, ki jih ženska navaja.
- Zavedanje, da je tudi kolposkopija subjektivna metoda, in kot taka podvržena napačno pozitivnim in negativnim izvidom, nas svari tako pred nepotrebni invazivni diagnostični posegi in zdravljenjem, ki lahko usodno zaznamuje izhod nosečnosti, kot tudi pred spregledanimi spremembami in vzorčenjem z napačnih mest.
- Čeprav je tudi histopatologija subjektivna metoda, predstavlja zlati standard, na podlagi katerega se ginekolog odloči za zdravljenje. V skladu s smernicami je zdravljenje priporočeno pri vseh ženskah, pri katerih je potrjen CIN 2 ali več in to ne glede na ostale izvide.

Tako citologija kakor patologija se v ključnih trenutkih podrejata koordinatorju procesa – kolposkopistu oz. ginekologu, ki nosi najtežje breme odločitev, saj se prav on glede na različne izvide, klinični sliko in težave ženske odloči za ukrepanje. Kolposkopist mora razumeti ter ustrezno vrednotiti izsledke tako citologije kot kolposkopije in histologije. V začaranem krogu pravilno in napačno negativnih in pozitivnih izvidov subjektivnih preiskav mora priti z največjo mero zanesljivosti do končnega cilja t.j. postaviti pravilno diagnozo. To je še posebej težko, kadar se različni izvidi med seboj ne ujemajo. Kolposkopist nosi največjo odgovornost za končni izhod diagnostike in zdravljenja, saj je v neposrednem stiku z bolnico.



Slika 2 prikazuje normalno (Tz, levo) in atipično transformacijsko cono (Atz, desno).

Kolposkopist mora biti seznanjen z osnovami citopatologije in tveganji, ki jih opredeljujejo posamezne citopatološke diagnoze. Vedeti mora, da patološke spremembe v BMV nizke stopnje v 20–30 % predstavljajo tveganje za CIN 3, kakor tudi, da patološke spremembe v BMV visoke stopnje le v 70 % predstavljajo CIN 3 (5). Bolj kot podatki mednarodnih študij, so za vsakega kolposkopista pomembni lastni podatki in podatki njegovega laboratorija ter interdisciplinarnih kazalcev kakovosti.

Ker imamo v presejalnih programih opraviti pretežno z zdravo populacijo, je ob uporabi subjektivnih metod še posebej pomembno, da so v programu vzpostavljeni ukrepi za zagotavljanje in nadzor kakovosti na vseh ravneh. Pomemben del nadzora kakovosti so tudi revizije preparatov in postopkov obravnave ženske, ki so več kot dobrodošli pri zagotavljanju optimalne diagnostike in terapije (5,10–18).

Vsi v presejalnem programu RMV se moramo zavedati, da je vsaka zbolela ženska naš poraz, a hkrati tudi, da z danes znanimi metodami za preprečevanje RMV nikoli ne bomo mogli preprečiti vseh rakov. Nekatere ženske se na vabilo na presejalni ali kontrolni pregled ne odzovejo, nekatere uspešno privabiti s ponovnimi vabili ali osebnim pogovorom, vendar ne vseh. Tudi v dobro organiziranih presejalnih programih se kljub dodatnim naporom okoli 20–30 % žensk presejanja ne udeležuje (redno) in te ženske so bolj ogrožene za RMV kot ženske, ki se presejanja udeležujejo redno, podobno je tudi v Sloveniji. Pri ženskah, ki so zbolele kljub temu, da so se redno udeleževale presejalnih pregledov, pa lahko rečemo, da je zatajil vsaj en člen v presejalnem procesu. Pomembno omejitev pri tem predstavljajo tudi metode, ki jih uporabljamo tako v presejanju in diagnostiki – ker so povečini subjektivne, imajo svojo zgornjo mejo občutljivosti, ki je ne preseže tudi najbolj izkušen strokovnjak. V želji, da bi čim bolj uspešno preprečili zbolevanje za RMV pri ženskah, ki se redno udeležujejo pregledov, nastajajo v bolnišnicah konziliji za predrakave spremembe, kjer vsi strokovnjaki, ki sodelujejo pri obravnavi iste ženske, po načelu kliničnih konferenc soočajo stališča pri obravnavi zapletenih primerov (5).

Zaradi subjektivne narave kolposkopije so za zagotavljanje kakovosti obravnave ženske zelo pomembna tudi redna izobraževanje kolposkopistov.

Poleg izobrazbe je pomembno tudi kontinuirano delo na tem področju, kar potrjuje tudi praksa medicinsko razvitih držav, kjer kolposkopijo opravljajo tudi sestre in splošni zdravniki. Napovedne vredno-

sti kolposkopije se bistveno povečujejo tudi s številom opravljenih preiskav in vrednotenjem kazalcev kakovosti lastnega dela. Tudi najbolj izkušeni kolposkopisti v idealnih razmerah dosegajo do 90 % skladnost kolposkopije s histološkimi izvidi in še to pri prepoznavanju visokorizičnih displazij (VRD). V nekaterih državah to dejavnost licencirajo, v drugih stavijo na redno izobraževanje in priporočila, v vseh pa poudarjajo pomen spremljanja in analiziranja kazalcev kakovosti pri zdravljenju in odkrivanju predrakavih sprememb (10,11,13,17).

Razširjeni strokovni kolegij za ginekologijo in perinatologijo je v letih 2003–2004 potrdil priporočila Združenja za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo pri Slovenskem zdravniškem združenju (ZGO-SZD), ki opredeljujejo optimalne pogoje za kakovostne postopke pri obravnavi bolnic s patološkimi brisi materničnega vratu (10).

V Sloveniji smo že pred leti začutili potrebo po rednem zbiranju, spremljanju in posredovanju podatkov o kolposkopskih preiskavah. Pod okriljem ZGO-SZD je bil leta 2001 vzpostavljen Register cervikalne patologije. Vanj so se stekali izvidi iz različnih kolposkopskih ambulant po Sloveniji, zato je register omogočal spremljanje zastavljenih ciljev na področju odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu. Register je v preteklosti pomembno doprinesel k zagotavljanju in nadzoru nad kakovostjo kolposkopije in postavil prve usmeritve na tem področju (5). Ob uvedbi organiziranega, populacijskega presejalnega programa ZORA je bil kasneje na Onkološkem inštitutu Ljubljana poleg registra raka Republike Slovenije vzpostavljen še centralni presejalni register ZORA, ki v skladu z Zakonom o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (Ur. l. RS, št. 65/2000) od leta 1998 (za ljubljansko in koprsko regijo) oz. od leta 2003 (za področje cele Slovenije) beleži vse citološke in tiste kolposkopske izvide (normalna, atipična kolposkopska slika), ki so opravljeni ob odvzemu BMV. Od leta 2004 se v Registru ZORA zbira tudi histološki izvidi s podatki o posegih na materničnem vratu, od leta 2010 pa tudi izvidi triažnih testov HPV. V skladu z zakonom podatke v Register ZORA pošiljajo vsi citološki in histološki laboratoriji, ki sodelujejo v programu ZORA. Del podatkov v laboratorijih pridobijo iz napatnice ginekologa, podatke za izvid pa generirajo sami. Glavni izziv za celostno in kakovostno spremljanje kakovosti delovanja programa ZORA je pomanjkljiva registracija kolposkopskih izvidov pri kolposkopijah, ki jim ni pridružen odvzem BMV, in pomanjkljiva registracija destruktivnih posegov na materničnem vratu, pri katerih ni odvzet vzorec za histološko preiskavo. Prav tako predstavlja poseben izziv nestandardizirani

ran zapis kolposkopskega in histološkega izvida, zaradi česar se izvidi med seboj razlikujejo tako po naboru informacij, ki jih vsebujejo, kot po terminologiji. Zato se, v skladu z evropskimi priporočili in slovensko zakonodajo, v okviru programa ZORA in v sodelovanju s strokovnimi združenji, pripravljajo standardizirani obrazci, ki bodo omogočali popolno in enotno registracijo izvidov tudi na področju kolposkopije in histopatologije.

Dodatno beleženje kolposkopskih preiskav bo omogočilo realen in celovit vpogled v kakovost postopkov diagnostike in zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu, kar bo omogočilo nadgrajevanje in izboljševanje procesa. Beleženje kolposkopske preiskave v kolposkopski karton je potrebno tako v okviru dobre klinične prakse in iz raziskovalnega vidika, kot tudi iz pravnega vidika. V ta namen je Razširjena delovna skupina za pripravo pilotnega preverjanja standardiziranega kolposkopskega obrazca v sodelovanju programa ZORA in ZGO-SZD pripravila kolposkopski karton, ki je bil v letu 2012 pilotno preizkušen v treh specialističnih kolposkopskih ambulantah v Ljubljani, Kranju in Mariboru (2).

Kolposkopski karton vsebuje podatke bolnice, vključno z EMŠO, pomembne podatke iz ginekološke anamneze, napotno diagnozo, rezultate predhodnih citoloških, HPV in histoloških izvidov. Opredeljena je zadovoljivost kolposkopije, vrsta transformacijske cone in morebitne patološke spremembe kot nizkorizična ali visokorizična displazija (NTD ali VTD). Spremembe se tudi grafično zabeležijo v slikovni diagram. S križcem se na sliki označi mesto morebitne biopsije z biopsijskimi kleščicami in vpiše končni histološki izvid. Na koncu kolposkopist poda še mnenje in priporočila za nadaljnjo obravnavo (Slika 3) (2).

Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu so popotnica vsem, ki se podajajo na pota zahtevne in pogostokrat nezanesljive diagnostike RMV oz. njegovih predstopenj. Temeljijo na spoznanjih najvarnejše poti do končnega cilja, kar pa še vedno ne pomeni, da ne bomo v določenih trenutkih ravnali po svoji presoji in mimo njih. Novelirane smernice 2011 prinašajo v prakso najnovejša spoznanja uporabe učinkovitega HPV testa v sekundarni diagnostiki (1).

3 Nekateri kazalci kakovosti slovenske kolposkopije

Z namenom, da bi ocenili kakovost slovenske kolposkopske diagnostike na področju materničnega vratu, smo si za cilj zadali analizirati histološke izvi-

de konizacij, zbrane v Registru ZORA v letu 2012. Izvidi se zbirajo v registru od leta 2004 in zajemajo vse diagnostične in terapevtske posege na materničnem vratu ter vse histerektomije, ne glede na razlog za odstranitev maternice. Histološki laboratoriji v Register ZORA pošiljajo papirnate kopije izvidov. Osebe registra izvide šifrira in ročno vnese podatke v informacijski sistem.

V analizo smo vključili vse konizacije (s skalpelom, električno zanko (LLETZ) in rekonizacije), ki so bile opravljene v letu 2008 in 2012 in registrirane v Registru ZORA do marca 2013. Konizacije iz leta 2012 smo pri vsaki ženski dodatno povezali s predhodnimi histološkimi izvidi v obdobju 0–6 mesecev pred konizacijo. Zanimalo nas je v kolikšnem deležu konusov ni bilo CIN 2+ in kaj so bili glavni vzroki za negativne konizacije ter v kolikšnem deležu se izvidi predhodne histologije in konizacije niso ujemali in zakaj. Skladno z navodili za zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu, smo za pozitiven histološki izvid konizacije ali predhodnega posega šteli CIN 2, CIN 3, CGIN, adenokarcinome in ploščatocelične karcinome (CIN 2+). Za negativni izvid konizacije smo šteli vse normalne izvide, patološke spremembe druge kot CIN (koilocitoza, polipi, kondilomi, cervicitisi...) in CIN 1.

Kakovost kolposkopske diagnostike je iz rutinsko zbranih podatkov histoloških izvidov težko ocenjevati, saj so rezultati histopatologije odvisni tako od kakovosti kolposkopske (pravilno vzorčenje med kolposkopijo in pravilna fiksacija) kot histopatološke diagnostike (pravilna ocena morfoloških sprememb v vzorcu), kot tudi od smernic za zdravljenje predrakavih sprememb in upoštevanja teh smernic s strani ginekologa (pravilna izbira žensk, ki rabijo kolposkopsko in histopatološko diagnostiko ter zdravljenje) ter od postopkov obdelave vzorcev v histopatološkem laboratoriju. Zaradi načina pošiljanja in vnosa histoloških izvidov v Register Zora podatki v času analize za leto 2012 še niso bili popolni. Število histoloških izvidov se bo še povečalo, predvsem na račun dodatnih izvidov iz meseca novembra in decembra 2012. Kljub temu ocenjujemo, da je vzorec izvidov, ki so vključeni v analizo, reprezentativen za leto 2012 in da dodatni izvidi ne bodo bistveno spremenili rezultatov analize.

V letu 2012 je imelo po podatkih Registra ZORA konizacijo 1711 žensk. Ker ginekolog obravnava žensko kot celoto, smo podatke analizirali po ženskah; če je imela ženska več konizacij, smo v analizo vključili konizacijo, pri kateri je bil izvid najbolj patološki. 25 žensk smo iz analize naknadno izključili zaradi nejasne histološke diagnoze konizacije ali predhodnega posega (ocena vzorca ni bila mogoča ali pa je ni bilo mogoče razbrati iz izvida), v ana-

lizo je bilo tako vključenih 1686 žensk. Povprečna starost žensk ob konizaciji je bila 38 let, polovica žensk pa je bila mlajša od 36 let. Histološke preparate so pregledovali v devetih različnih histopatoloških laboratorijih.

3.1 Pomen potrditve histološke diagnoze pred konizacijo

CIN 2+ je bil prisoten pri 74 % (1241/1686) ženskah. Če je bila pred konizacijo opravljena predhodna histološka diagnostika (59 % vseh konizacij) je bil delež CIN 2+ v konizaciji 81 %, če pa je bila predhodna histološka diagnoza pozitivna, je ta delež znašal 87 % (Slika 4). Analiza je pokazala, da predhodna histološka diagnostika klinično pomembno in statistično značilno poveča verjetnost, da bo izvid konizacije pozitiven (χ^2 ; $p < 0,05$).

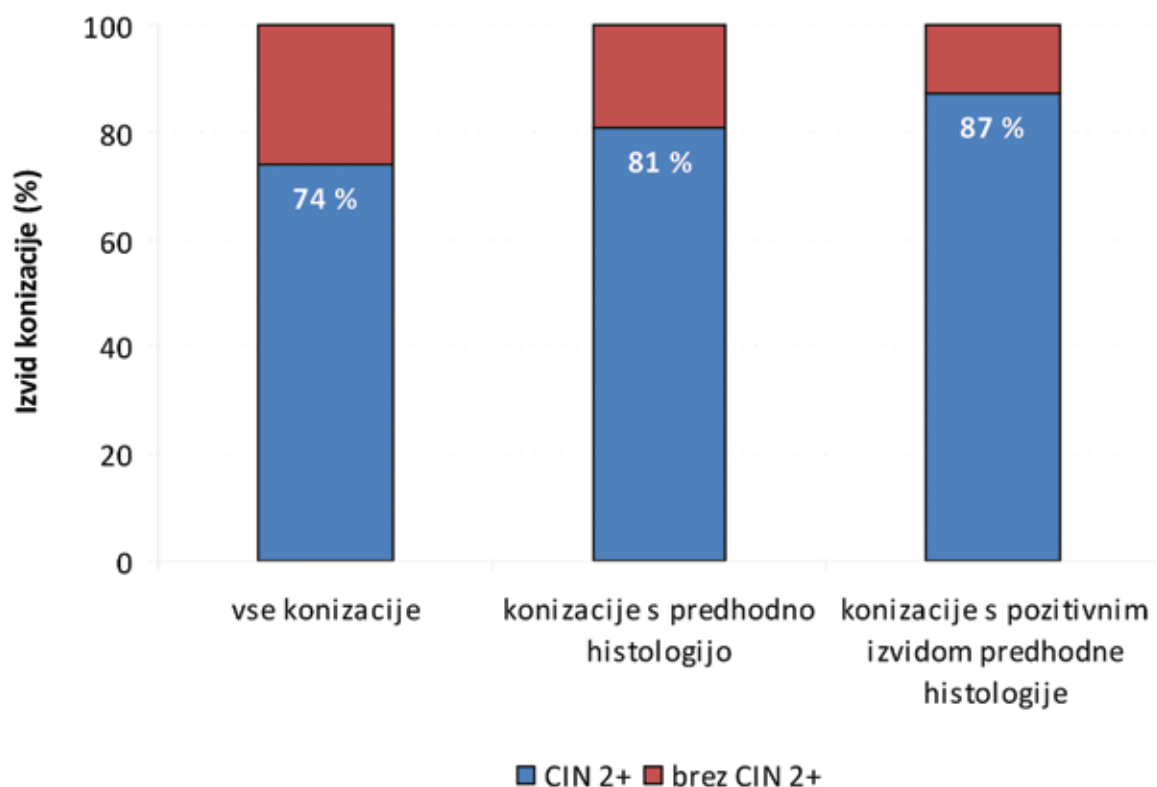
3.2 Konizacije brez CIN 2+

Dobra četrtina vseh konizacij je bila negativna oz. brez prisotnega CIN 2+ (26 %). Povprečna starost žensk z negativno konizacijo je bila 41 let (razpon od 19 do 84 let). Sliki 5 in 6 prikazujeta značilnosti teh konizacij glede na predhodno histologijo:

- Pri večini negativnih konizacijah predhodna histološka diagnostika ni bila opravljena (58 %), povprečna starost teh žensk je bila 43 let (razpon od 19 do 84 let).

- Pri slabi petini negativnih konizacij je bila predhodna histološka diagnoza negativna (18 %), od tega je bila predhodna histološka diagnoza v 69 % CIN 1. Povprečna starost teh žensk je bila 42 let (razpon od 21 do 75 let).
- Redko se zgodi, da v konusu ni prisotnega CIN 2+, čeprav je nanj kazal predhodni histološki izvid. V letu 2012 je bilo takih 13 % vseh konizacij po predhodno pozitivni histologiji, kar predstavlja 24 % vseh negativnih konizacij. Najpogostejši predhodni histološki izvid v tem primeru je bil CIN 2 (65 %), nato je sledil CIN 3 (34 %) in CGIN (1 %). Negativnega izvida konizacije po predhodno histološko potrjenem RMV v letu 2012 ni bilo. Povprečna starost teh žensk je bila 38 let (razpon od 19 do 64 let). Povprečna razlika med datumom konizacije in predhodne histologije je bila 70 dni.

Več kot polovico žensk brez CIN 2+ v konusu torej ni imela predhodne histološke diagnoze, kar se ujema z ugotovitvijo o pomenu predhodne histologije v prejšnji analizi. Slaba petina vseh žensk, pri katerih v konusu ni bilo CIN 2+, je imela predhodno histologijo brez CIN 2+, od tega je bil v okoli 70 % prisoten CIN 1. To ni presenetljivo, saj (čeprav CIN 1 praviloma opazujemo) smernice narekujejo zdravljenje, če CIN 1 vztraja, če ima ženska težave ipd. Slaba četrtina žensk je imela pred konizacijo potrjen CIN 2+, vendar v konusu le ta ni bil (več

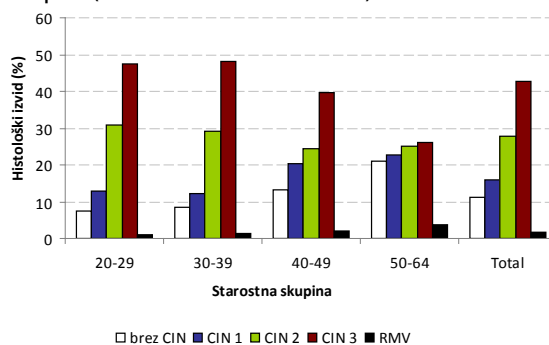


Slika 4: Izvid konizacij glede na predhodni histološki izvid, konizacije v letu 2012, predhodni histološki izvid 0–6 mesecev pred konizacijo, N = 1686. Vir: Register ZORA, 2013.

prisoten. Možno je, da je ginekolog med predhodnim posegom v celoti odstranil lezijo ali pa je le ta nazadovala, kar pa je zaradi kratke časovne razlike med konizacijo in predhodno biopsijo sicer manj verjetno. Ker je bil največji delež teh predhodnih izvidov CIN 2, ki je dokaj slabo ponovljiva histološka diagnoza, je možno tudi, da je bila predhodna histološka diagnoza precenjena.

Ženske z negativno konizacijo, ki niso imele predhodnega histološkega izvida, so bile v povprečju stare okoli 43 let in so bile v povprečju za 5 let starejše kot ženske s predhodno diagnozo CIN 2+ (Slika 5). To najverjetneje kaže na bolj konzervativen pristop ginekologov pri mlajših ženskah, ki so še v rodni dobi, v primerjavi s starejšimi – najverjetneje zaradi zapletov po konizaciji, ki so vezane na reproduktivno funkcijo žensk. Vprašanje pa je, ali starejšim ženskam manj konzervativen pristop prinaša dodatne koristi, ali pa bi bilo tudi pri njih tako s strokovnega kot etičnega vidika pred konizacijo bolje potrditi histološko diagnozo s predhodnim, diagnostičnim posegom. Dodatna analiza je pokazala, da je pri starejših ženskah skoraj enak delež konizacij brez CIN kot s CIN 3 (Slika 6). Verjetno je razlog tudi v tem, da pri starejših ženskah zdravljenje ni tako konzervativno kot pri mlajših. Pri starejših tudi hitreje indiciramo histerektomijo, kar pa v analizo ni zajeto. Še vedno pa je bilo okoli

20 % konizacij brez CIN 2+ tudi v najmlajši starostni skupini (ženskah starih 20–29 let).

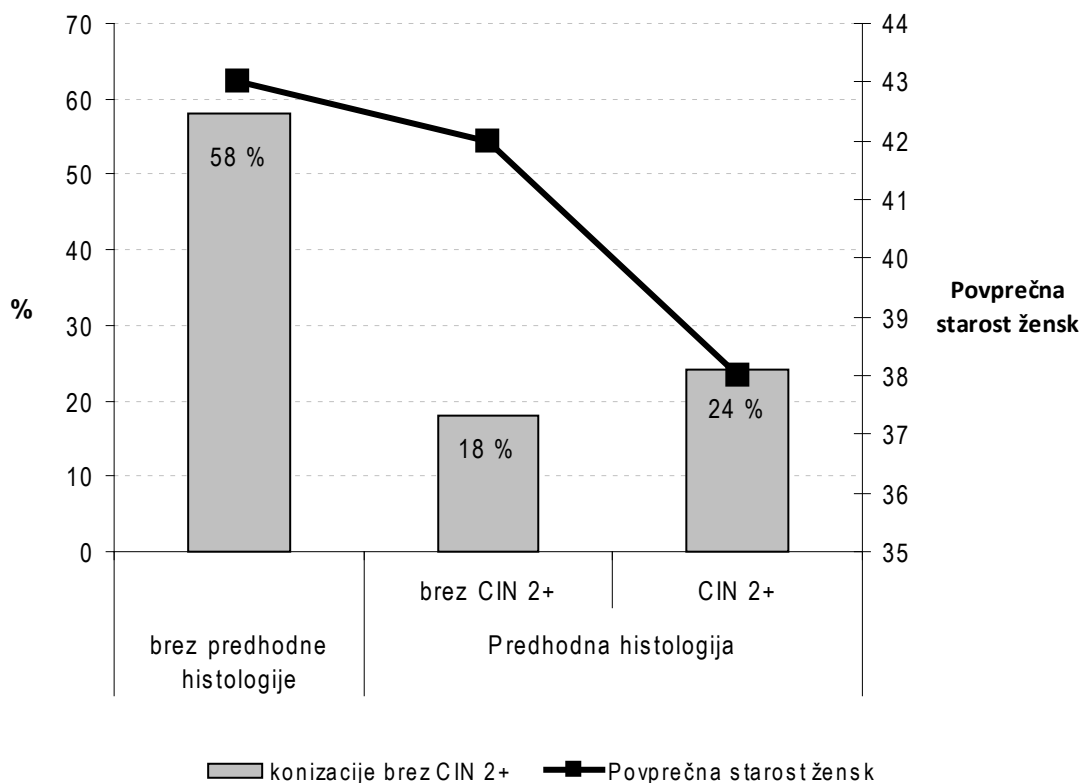


Slika 6: Histološki izvidi konizacij, po starostnih skupinah žensk, leto konizacije 2012. Vir: Register ZORA, 2013.

3.3 Konizacije s CIN 2+

Ženske s CIN 2+ oz. s pozitivno konizacijo so bile v povprečju štiri leta mlajše kot ženske z negativno konizacijo, stare so bile povprečno 37 let (razpon od 19 do 85 let):

- Največ jih je imelo predhodno pozitiven histološki izvid (60 %). Povprečna starost teh žensk je bila 35 let, polovica jih je bila mlajša od 33 let (razpon od 19 do 79 let).
- V 5 % je bila predhodna histologija negativna; najpogostejši predhodni histološki izvid je bil v

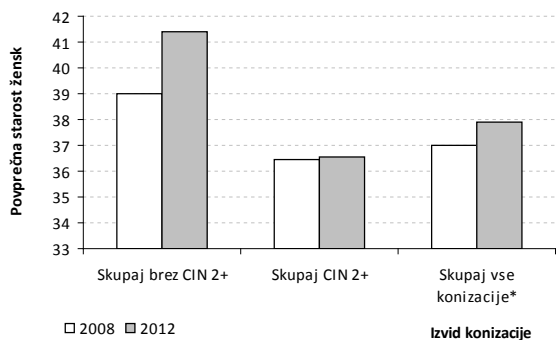


Slika 5: Značilnosti negativnih konizacij (brez CIN 2+) glede na predhodno histologijo in starost žensk, leto konizacije 2012, predhodni histološki izvid 0–6 mesecev pred konizacijo, N = 445. Vir: Register ZORA, 2013.

tem primeru CIN 1 (53 %). Povprečna starost teh žensk je bila 38 let (razpon od 21 do 74 let).

- Brez predhodne histologije je bilo 35 % žensk, povprečna starost teh žensk je bila 39 let (razpon od 20 do 85 let).

Okoli dve tretjini žensk, ki so v konusu imele CIN 2+, je imelo predhodno histološko diagnozo. Ženske brez predhodne histologije so bile v povprečju ponovno starejše (za štiri leta) kot ženske s predhodno histološko diagnozo (Slika 7).



Slika 8. Povprečna starost žensk glede na histološki izvid, 2008–2012. Vir: Register ZORA, 2013.

3.4 Razlika v konizacijah med leti 2008 in 2012

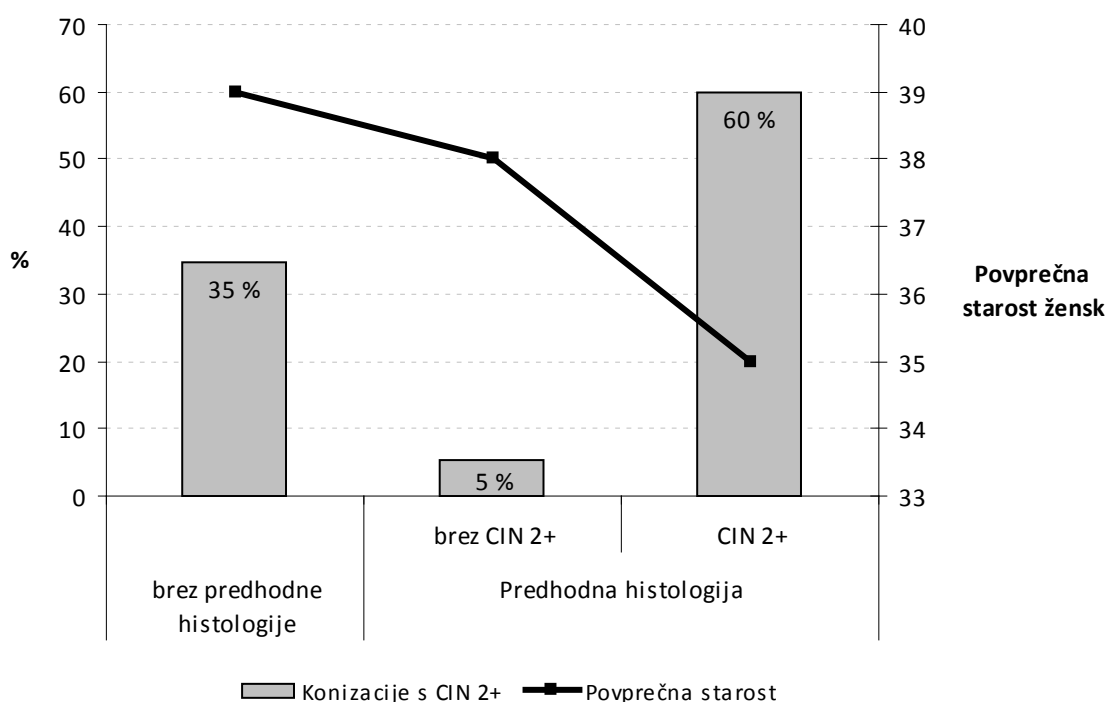
V letu 2008 je bilo v registru ZORA zabeleženih najmanj negativnih konizacij od leta 2004 naprej. V primerjavi s tem letom je bilo v letu 2012 negativnih konizacij za 6,6 % več (27,2 % v letu 2012 v primerjavi z 20,6 % v letu 2008). Analiza izvidov

konizacij po starosti žensk je pokazala, da je bila povprečna starost žensk ob konizaciji pri pozitivnih konizacijah v obeh letih okoli 36,5 let, medtem ko je bila starost žensk pri negativnih konizacijah v letu 2012 za povprečno 2,5 let večja kot leta 2008.

Ti rezultati, skupaj z velikim deležem žensk z negativno konizacijo brez predhodne histološke diagnoze in večjo povprečno starostjo teh žensk (Slika 8) nakazujejo, da je bil delež negativnih konizacij v letu 2012 v primerjavi z letom 2008 z vidika ginekologije večji predvsem na račun konizacij brez predhodne biopsije pri starejših ženskah.

Zaključki

Kolposkopska preiskava se večinoma uporablja skladno z indikacijami, redkeje po presoji oz. zaradi kliničnih simptomov. Število presejanih žensk, ki potrebujejo kolposkopsko preiskavo se giblje od 1 % (Finska) do 3–4 % (Anglija, Italija, Nizozemska) (19). V Sloveniji se je delež žensk, ki po presejalnem pregledu rabijo takojšnjo kolposkopijo (ženske s presejalno diagnozo APC-VS, PIL-VS, ploščatoceličnim ali žleznim karcinomom in patološkimi spremembami žlezni celic) v zadnjih letih pomembno zmanjšal in je bil v letu 2012 nekaj manj kot 1 % (20). Prav tako se je v zadnjih letih zmanjšal delež žensk, ki po presejalnem testu rabijo dodatno diagnostiko (kontrolni BMV, triažni test HPV ali kolposkopijo) in se ne vrnejo takoj nazaj v presejanje; v letu 2012 je nadaljnjo diagnostiko zaradi patolo-



Slika 7: Značilnosti pozitivnih konizacij (CIN 2+) glede na predhodno histologijo in starost. Leto konizacije 2012, predhodni histološki izvid 0–6 mesecev pred konizacijo, N = 1241. Vir: Register ZORA, 2013.

škega izvida presejalnega BMV rabilo nekaj manj kot 5 % žensk (20).

Kolposkopija ni le vizualna metoda, pač pa pod imenom moderna kolposkopija razumemo celovitost znanj s področja citologije, kolposkopije, patologije in epidemiologije. Za vse discipline je značilna omejena zanesljivost, kar utrjuje pomen medsebojne komunikacije in rednih revizij. Ta se izvaja v bolnišnicah v sklopu kliničnih konferenc oz. konzilijev za predrakave spremembe MV.

Kolposkopist je praviloma seznanjen s tveganji oz. z verjetnostjo, da se pri določenih kategorijah BMV pojavljajo NRD/VRD oz. invazivni procesi materničnega vratu v bistveno različnih deležih.

Kolposkopija je subjektivna preiskava in kot ostale subjektivne preiskave (citologija in histologija) podvržena razlikam v ocenjevanju enakih morfoloških sprememb med različnimi ocenjevalci. Metoda je na splošno 80 % občutljiva, njena specifičnost je le okoli 60 %. Bolj ko je lezija napredovala, večja je napovedna vrednost kolposkopske diagnoze. Zanesljivost kolposkopije narašča z velikostjo sprememb, številom opravljenih preiskav in rednim izobraževanjem. Skladnost med kolposkopisti pri napovedi VRD je dobra (angl. fair), pri napovedi NRD je nizka. Zanesljivost kolposkopije pri ločevanju NRD : VRD je 80—97 %, zanesljivost kolposkopije pri izključitvi invazivne bolezni pa teoretičnih 100 %.

Uvedba kolposkopskega kartona bo še dodatno prispevala k izboljšanju kakovosti obravnave žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, predvsem pa nam bo pomagala uvesti enotne standarde za kolposkopsko preiskavo in njeno dokumentiranje.

Pogoji za izvajanje kakovostne kolposkopije so opredeljeni v Standardih in kazalcih kakovosti pri odkrivanju in zdravljenju predrakavih sprememb MV, potrjeni s sklepi RSK za ginekologijo in porodništvo, Priporočilih ZGO-SZD za kolposkopsko izobraževanje in Priporočilih EFC v katalogu znanj, ki jih mora kolposkopist preverljivo obvladati.

Smernice za celostno obravnavo žensk z predrakavimi spremembami materničnega vratu nakazujejo najvarnejšo pot in tako tudi podlago za doseganje postavljenih standardov in kazalcev kakovosti (1,5).

Prav tako je za zagotavljanje kakovosti v presejalnem programu pomembna revizija vseh preparatov žensk, ki so zbolele za RMV in tudi pregled postopka obravnave teh žensk, preden so zbolele.

Namen presoje kakovosti obravnave je odkriti šibke točke v sistemu in jih nato z ukrepi popraviti ter s tem zagotoviti še boljše rezultate v prihodnje. Tako Priporočilo Evropske komisije o presejanjih za raka iz leta 2003 kot Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu iz leta 2008 presojo kakovosti obravnave bolnic z RMV prepoznavajo kot obvezen element organiziranih, populacijskih presejalnih programov, v Sloveniji pa ji zakonsko podlago daje Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (Ur. l. RS, št. 19/1998 z dopolnitvami, zakonska osnova za presojo kakovosti pri bolnicah z RMV je v dopolnitvi 22/2009).

Ker so v presejalne programe vključene pretežno zdrave ženske, ki jim s pregledom predvsem ne smemo škodovati (lahko pa jim koristimo), je še posebej v presejalnih programih treba natančno spremljati in analizirati tudi morebitno prekomerno diagnostiko in zdravljenje. Udeležba v presejalnem programu ženskam ne sme preveč povečati tveganja, da bodo podvržene nepotrebni dodatni diagnostiki ali zdravljenju. Analiza podatkov registra Zora je pokazala, da je bilo v Sloveniji v letu 2012 okoli 27 % vseh konizacij negativnih (brez prisotnega CIN 2+). Največji del teh konizacij je bil narejen pri starejših ženskah, brez predhodne histološke diagnoze. Predhodna histološka diagnostika klinično pomembno in statistično značilno poveča verjetnost, da bo izvid konizacije pozitiven (χ^2 ; $p < 0,05$). S strokovnega vidika je predhodna histološka diagnoza pomembna zato, ker zmanjšuje verjetnost konizacije pri ženski brez CIN 2+ in s tem nepotrebne zaplete po zdravljenju. Z etičnega vidika je predhodna histološka diagnostika pomembna predvsem zato, da zagotovimo enako kakovostno obravnavo vseh žensk v presejalnem programu, ne glede na starost ali druge razlike med njimi.

Standardizacija kolposkopskega izvida, enotna terminologija, redna izobraževanja, beleženje kolposkopskih izvidov v centralnem presejalnem Registru Zora in redno spremljanje postopkov in rezultatov bodo omogočili slovenskim ženskam bolj kakovostno obravnavo, zdravstvenemu osebju, ki v tej obravnavi sodeluje, pa boljši vpogled v lastno delo in še večje uspehe pri preprečevanju tako RMV kot nepotrebne prekomerne diagnostike in zdravljenja.

Literatura

1. Uršič-Vrščaj M., et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana:2011. Dostopno na: <http://zora.onko-i.si/>.

2. Smrkolj Š, Jančar N, Možina A. Kolposkopski karton. In: Smrkolj Š. Obnovitveni kolposkopski tečaj. Zbornik. 2012, Ljubljana, Slovenija.
3. Kodrič T. Terminologija in indikacije za kolposkopski pregled. In: Smrkolj Š. Obnovitveni kolposkopski tečaj. Zbornik. 2013, Ljubljana, Slovenija.
4. Reid R, Campion MJ. HPV – associated lesions of the cervix: Biology and colposcopic features. *Clin Obstet Gynecol* 1989; 32: 157–79.
5. Smrkolj Š, Možina A. Zanesljivost in pogoji za kakovostno opravljeno kolposkopijo. In: Smrkolj Š. Obnovitveni kolposkopski tečaj. Zbornik. 2013, Ljubljana, Slovenija.
6. Smrkolj Š. Citološke in biopsijske tehnike in kolposkopija v ginekologiji. *Med Razgl* 2011; 50(2) 45–54.
7. Marčec M. Kolposkopija zunanjega spolovila. In: Smrkolj Š. Obnovitveni kolposkopski tečaj. Zbornik. 2013, Ljubljana, Slovenija.
8. Takač I. Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu in sledenje. In: Smrkolj Š. Obnovitveni kolposkopski tečaj. Zbornik. 2013, Ljubljana, Slovenija.
9. Ferris DG, Hainer BL, Pfenninger JL, Zuber TJ. See and treat electrosurgical loop excision of cervical transformation zone. *J Fam Pract*, 1996.
10. Možina A, Uršič-Vrščaj M, Rakar S, et al. Kazalniki kakovosti in standardi na področju odkrivanja in zdravljenja prekancerov materničnega vratu. *Zdravn Vestn* 2003;72:49–53.
11. Benedet JL, Anderson GH, Maticic JP, Miller DM. A quality control program for colposcopic practice. *Obstet Gynecol*, 1991.
12. Davey DD, Woodhouse S, Styer P, Mody D. Atypical epithelial cells and specimen adequacy: recent laboratory practices of participants in the college of American pathologists interlaboratory comparison. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 12.
13. Ferris DG, Miller MD. Colposcopic accuracy in a residency training program: Defining competency and proficiency. *J Fam Pract* 1993; 36: 515–20.
14. Fina BA, Feinstein GI, Sabella V. The pre- and post-operative value of endocervical curettage in the detection of cervical neoplasia and invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 46–9.
15. Genest DR, Stein L, Cibas E, Sheets E, Fitz JC, Crum CP. A binary system for classifying cervical cancer precursors: criteria, reproducibility, and viral correlates. *Hum Pathol* 1993;24:730–6.
16. Lenart M, Simerl J, Košorok I, Puhan N, Zabukovnik P, M Koželj. Zanesljivost diagnostičnih postopkov pri žleznih spremembah. I. Slovenski kongres o cervikalni patologiji s kolposkopskim tečajem, Zbornik, 2006, 106–108.
17. Možina A, Meglič L, Šinkovec J, Lenart M. Zanesljivost diagnostičnih postopkov. I. Slovenski kongres o cervikalni patologiji s kolposkopskim tečajem, Zbornik, 2006.
18. Možina A, Rakar S, Vrščaj Uršič M. Katalog znanj in izobraževanje iz kolposkopije. I. Slovenski kongres o cervikalni patologiji s kolposkopskim tečajem, Zbornik, 2006, 68–70.
19. Talaat A, Brinkmann D, Dhundee J, Hana Y, Bevan J, Irvine R, Bailey S, Woolas R. Risk of significant gynaecological pathology in women with glandular neoplasia on cervical cytology. *Cytopathology*. 2012 Dec;23(6):371-7.
20. Primic-Žakelj M, Ivanuš U. Deset let delovanja programa Zora. In Ivanuš U, Primic Žakelj M, Repše Fokter A, editors. 4. izobraževalni dan programa Zora. Zbornik; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2013 (v tisku).

Pomen kakovosti histološke diagnostike za preprečevanje prekomernega zdravljenja in preprečevanje spregledanih patoloških sprememb materničnega vratu

Margareta Strojan Fležar¹, Urška Ivanuš²

¹Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

²Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Histopatološka diagnoza patoloških sprememb materničnega vratu ostaja ključna za odločitev o morebitnem zdravljenju in tudi »zlati standard« za primerjavo s citološkimi in/ali kolposkopskimi izvidi in za ocenjevanje kontrole kakovosti obeh postopkov. Histopatološke izvide vseh biopsij materničnega vratu zbirajo in beležijo v registru ZORA, kar omogoča spremljanje pojavnosti raka materničnega vratu (RMV) in predrakavih sprememb v Sloveniji. To je tudi pomemben kazalnik kakovosti in uspešnosti presejalnega programa ZORA. Analiza histopatoloških izvidov iz registra ZORA in primerjava med letoma 2008 in 2012 je pokazala, da se je povečalo tako absolutno število kot delež konizacij brez cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN), kar pomeni, da se je v tem obdobju povečalo prekomerno zdravljenje sprememb na materničnem vratu za okoli 5 odstotnih točk. V istem času se je najbolj zmanjšal delež CIN 2 (za okoli 5 odstotnih točk), za katerega podatki iz tuje literature navajajo, da je najbolj variabilna diagnoza med vsemi CIN. Izsledki naše analize kažejo, da je pri tej histopatološki diagnozi največja variabilnost v njenem deležu med laboratoriji. Zaradi pomembne vloge histopatološke diagnoze v postopkih obravnave bolnic s spremembami materničnega vratu, moramo stremeti za zagotavljanjem kakovosti tudi na področju histopatološke diagnostike, ki zajema vse postopke od odvzema tkivne biopsije do končne histopatološke diagnoze.

Ključne besede: ZORA, histopatološki izvid, maternični vrat, CIN.

1 Uvod

V zadnjih letih se na področju odkrivanja predrakavih sprememb in raka materničnega vratu (RMV) z uporabo komercialno dostopnih testov za humane papiloma viruse (HPV) odpirajo nove možnosti v postopkih presejanja (1, 2). Nadaljnji postopki po odkritju sprememb v brisu materničnega vratu bodisi s svetlobno mikroskopsko preiskavo celic ali s pozitivnim testom HPV so predvideni v algoritmihih Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (2). Metode diagnostičnih postopkov ostajajo enake in predvidevajo kolposkopijo in histopatološko preiskavo tkivnih vzorcev, odvzetih iz materničnega vratu. Histopatološka diagnoza ostaja ključna za odločitev o morebitnem zdravljenju oziroma »zlati standard«, kar pomeni, da je histopatološki izvid referenca za primerjavo s citološkimi in/ali kolposkopskimi izvidi in ocenjevanje kontrole kakovosti obeh postopkov (3). Histopatološki izvidi vseh biopsij materničnega vratu (MV) se zbirajo in beležijo v Registru ZORA (za vse patološke spremembe in tudi normalno tkivo MV) in Registru raka RS (za CIN3 in RMV), kar omogoča spremljanje pojavnosti

RMV in predrakavih sprememb v Sloveniji in omogoča nadzor nad kakovostjo presejalnega programa ZORA (1).

Zaradi pomembne vloge histopatološke diagnoze v postopkih obravnave bolnic s spremembami materničnega vratu, moramo stremeti za zagotavljanjem kakovosti tudi na področju histopatološke diagnostike, ki zajema vse postopke od odvzema tkivne biopsije do končne histopatološke diagnoze.

2 Zagotavljanje kakovosti dela na področju histopatološke diagnostike neoplastičnih sprememb materničnega vratu

2.1 Odvzem biopsije – ginekolog

Zanesljivost histopatološke diagnoze je najprej odvisna od reprezentativnosti in kakovosti kolposkopsko odvzetih odščipov MV ali ekscizije transformacijske cone ali konizacije. Vzorčenje je ključnega pomena; če lezija v tkivni biopsiji ni zajeta ob odvzemu, je s histopatološkim pregledom ne moremo diagnosticirati. Za odščipe je nujna takojšnja

fiksacija v kakovostnem formalinu (4 % pufranem formalinu), ki ohrani tkivo za nadaljnjo obdelavo (3, 4). Z drobnimi vzorci (velikosti nekaj mm), ki so prekriti s tankim epitelijem, moramo ravnati previdno, da preprečimo odlusčenje in mehansko poškodbo epitelija s potencialnimi diagnostičnimi spremembami že med odvzemom. Večje tkivne vzorce ekscizije transformacijske cone ali konizacije lahko pošljemo v laboratorij sveže ali ustrezno fiksirane, odvisno od dogovora z laboratorijem (3, 4).

2.2 Postopki obdelave tkivnih vzorcev materničnega vratu – laboratorij

Ob sprejemu tkivnega vzorca v laboratorij za patologijo sledimo standardnim operativnim postopkom. Preverjamo podatke o naročniku in ujemanje identifikacijskih podatkov bolnice in oznak na napotnici z oznakami na posodah s tkivnimi vzorci. Sledi makroskopski opis in izmera vzorcev, nato pa standardni postopki obdelave tkiva (3, 4). Pri majhnih tkivnih vzorcih kot so odščipi MV je ključnega pomena pravilna orientacija tkivnega vzorca pri vklapljanju v parafin, saj le-ta zagotavlja, da bo pri kasnejšem rezanju na mikrotomu v 5 mikronov debeli tkivni rezini zajet epitelij na površini odvzema, kjer pričakujemo patološke spremembe. Tkivne vzorce MV režemo na več (npr. 5) različnih globlinah v razmaku vsaj 50 mikronov, kar zagotavlja, da pregledamo več nivojev globine odvzetega tkiva. Dodatno rezanje globljih nivojev je še posebej nujno v primerih, če stopnja bolezenskih sprememb v bioptičnem vzorcu ni skladna s kolposkopskim ali citološkim izvidom (5, 6). Tkivne rezine standardno obarvamo s hematoksilinom in eozinom.

2.3 Histopatološka diagnoza – patolog

Po evropskih priporočilih za zagotavljanje kakovosti v presejalnih programih za RMV priporočajo, da predrakave spremembe in RMV ocenjujemo skladno s klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije (SZO), kar je praksa tudi v Sloveniji (3, 7). Kriteriji za ocenjevanje treh stopenj cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) in različnih histoloških tipov RMV so opisani in slikovno predstavljeni v knjigi SZO in mnogih strokovnih knjigah s področja ginekološke patologije in so uveljavljeni tudi v uspešnih presejalnih programih v Evropi (7, 8, 9, 10). Patologi usvojijo ocenjevanje teh sprememb v programu specializacije. Vendar vsakodnevna praksa kakor tudi izsledki objavljenih študij kažejo, da je ocenjevanje različnih stopenj CIN slabo ponovljivo (3, 9, 11).

Zadnja obsežna multicentrična študija, v kateri so ponovno ocenili več kot 1000 primerov različnih stopenj CIN, je potrdila prej objavljene izsledke,

da je najslabše ponovljiva diagnoza CIN 2 (strinjane samo v 50 % primerov), navajajo tudi visoko variabilnost v deležu CIN2 med različnimi (centri) laboratoriji, ki so bili vključeni v študijo (11). CIN 2 morfološko lahko posnema nekatere reaktivne ali reparativne atipije ploščatega metaplastičnega epitelija, nezrelo ploščatocelično metaplazijo, težavno je tudi ocenjevanje atipij v atrofičnem ploščatem epiteliju (9).

Zanimivo je, da so se patologi v tej študiji slabo ujemali tudi glede razlikovanja med CIN 1 in negativnimi primeri (brez CIN ali RMV), podobno kot v drugi znani študiji ALTS (12). Najbolj ponovljivi diagnozi sta bili sicer CIN 1 in CIN 3, variabilnost pa je bila spet večja pri mikroinvazivnem ploščatoceličnem karcinomu (11).

3 Analiza histopatoloških izvidov vzorcev materničnega vratu, zbranih v registru ZORA

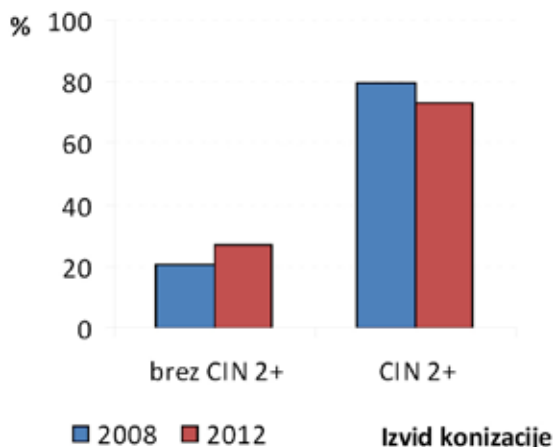
Kakovost histopatoloških izvidov, ki so končni rezultat ne le histopatološke preiskave, ampak tudi drugih, zgoraj navedenih, diagnostičnih in laboratorijskih postopkov, lahko ocenjujemo s ponovnim pregledovanjem histopatoloških vzorcev po vnaprej dogovorjenem protokolu, ki zagotavlja objektivnost ponovnega ocenjevanja, in omogoča primerjavo histopatoloških diagnoz istih preparatov med različnimi patologi ali laboratoriji. V Sloveniji je bila nedavno v okviru doktorske naloge opravljena raziskava, v kateri so bili ponovno ocenjeni mikroinvazivni ploščatocelični karcinomi materničnega vratu, drugih podobnih raziskav pa na področju patologije materničnega vratu ni bilo (13).

Nekatere kazalce kakovosti histopatološke diagnostike CIN in RMV v Sloveniji lahko ocenimo na podlagi podatkov zbranih v registru ZORA. Zakonska osnova za zbiranje histopatoloških izvidov v Registru ZORA je Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (Ur. l. RS, št. 65/2000). Izvidi se zbirajo v registru od leta 2004 in zajemajo izvide vseh diagnostičnih in terapevtskih posegov na materničnem vratu ter vse histerektomije, ne glede na razlog za odstranitev maternice. Kakovost histopatološke diagnostike je iz rutinsko zbranih podatkov težko ocenjevati, saj so končni rezultati histopatološke preiskave odvisni tako od kakovosti kolposkopske (pravilno vzorčenje med kolposkopijo in pravilna fiksacija) kot histopatološke diagnostike (pravilna ocena morfoloških sprememb v vzorcu), kot tudi od smernic za zdravljenje predrakavih sprememb in upoštevanja teh smernic s strani ginekologa (pravilna izbira žensk, ki potrebujejo kolposkopsko in histopatološko diagnostiko ter zdravljenje) ter od postopkov obdelave vzorcev v histopatološkem laboratoriju. Poleg tega oceno

otežuje tudi dejstvo, da histopatološki laboratoriji v Register ZORA večinoma pošiljajo papirnate kopije izvidov, nabor podatkov in terminologija na izvidih pa se med laboratoriji razlikujejo, zato je popolnost in kakovost podatkov slabša kot pri citoloških izvidih, kjer je nabor podatkov standardiziran, terminologija enotna, izvidi pa se stekajo v register v elektronski obliki. Histopatološke izvide šifrira osebe registra in ročno vnese podatke v informacijski sistem.

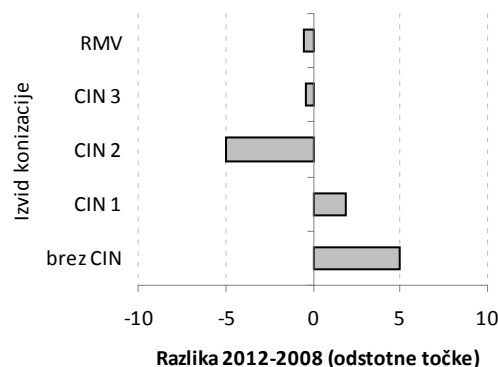
3.1 Razlike v histopatoloških izvidih konizacij med letoma 2008 in 2012

Za oceno stabilnosti celotnega sistema, ki vpliva na histopatološke izvide in je opisan zgoraj, smo primerjali deleže histopatoloških izvidov konizacij (s skalpelom, LLETZ, rekonizacije) v letih 2008 in 2012. V letih 2008 in 2012 (januar do oktober) je bilo po podatkih Registra ZORA v Sloveniji opravljenih 2057 in 1783 konizacij pri 1982 in 1711 ženskah. V analizi smo vsak histopatološki izvid konizacije upoštevali kot en primer, ne glede na to, če je imela ena ženska več izvidov konizacij oziroma rekonizacije. Po izločitvi konizacij z nejasno histopatološko diagnozo (ocena vzorca ni bila mogoča ali pa je ni bilo mogoče razbrati iz izvida) (19 in 10 konizacij), je bilo v analizo vključenih 2038 in 1773 konizacij. Povprečna starost žensk je bila 37 in 38 let. Zaradi načina pošiljanja in vnosa histopatoloških izvidov v Register ZORA podatki v času analize za leto 2012 še niso bili popolni, število histopatoloških izvidov se bo še povečalo, predvsem na račun dodatnih izvidov iz meseca novembra in decembra 2012. Kljub temu ocenjujemo, da je vzorec izvidov iz leta 2012, ki so vključeni v analizo, reprezentativen in da dodatni izvidi ne bodo bistveno spremenili rezultatov pričujoče analize. Skladno z navodili za zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu, smo kot pozitiven histopatološki izvid (pozitivna konizacija, CIN 2+) šteli CIN 2, CIN 3, CGIN,



Slika 1: Izvidi konizacij v letih 2008 in 2012. Vir: Register ZORA, marec 2013.

adenokarcinome in ploščatocelične karcinome. Za negativni izvid (negativna konizacija, brez CIN 2+) pa smo šteli vse normalne izvide, patološke spremembe, ki niso CIN (koilocitoza, polipi, kondilomi, cervicitisi...) in CIN 1.

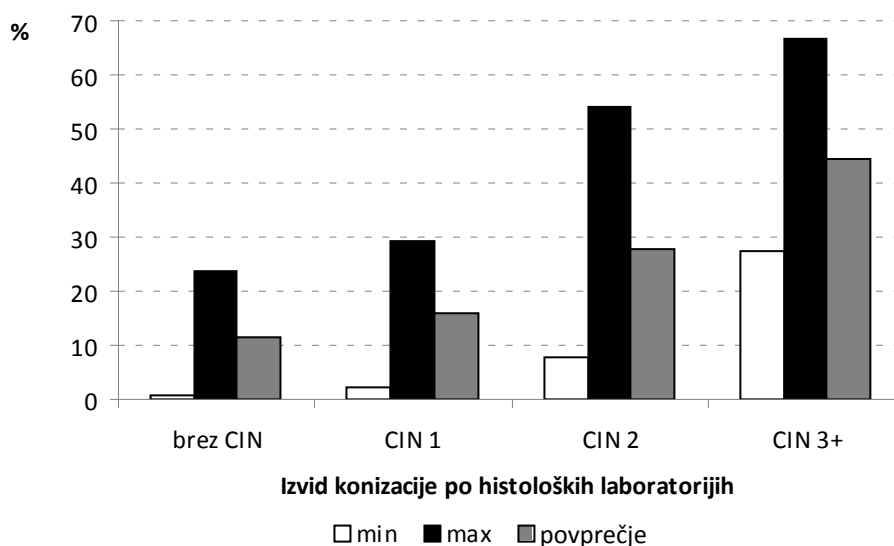


Slika 2: Razlika v izvidih konizacije med leti 2008 in 2012 (odstotne točke). Vir: Register ZORA, marec 2013.

V letu 2012 je bil delež konizacij z izvidom CIN 2+ za 6,6 % manjši kot v letu 2008 (79,4 %; 1618/2038 in 72,8 %; 1290/1773) (Slika 1). Podobno, neugodno razliko je opaziti tudi pri diagnostičnih posegih na materničnem vratu (biopsije, ekscizije), kjer se je delež pozitivnih izvidov zmanjšal za 3 %, in sicer s 33 % na 30 % (podatki niso prikazani).

Podrobnejša analiza je pokazala, da se je delež pozitivnih konizacij zmanjšal predvsem na račun manjšega deleža CIN 2 (676/2038 in 494/1773), delež negativnih konizacij pa se je povečal tako na račun konizacij brez CIN (127/2038 in 198/1773) kot konizacij s CIN 1 (293/2003 in 285/1773) (Slika 2). Podobno sliko, čeprav nekoliko manj izrazito, je opaziti tudi pri diagnostičnih posegih (podatki niso prikazani).

Povečanje deleža in absolutnega števila konizacij brez CIN (kljub temu, da leto 2012 še ni zaključeno) je neugodno, ker pomeni, da je bilo v letu 2012 po nepotrebnem narejenih več konizacij kot štiri leta poprej. Iz prikazanih podatkov ni jasno, ali je razlika posledica sprememb na področju kakovosti kolposkopije, histopatologije, subjektivne obravnave žensk s strani ginekologa, ali pa gre za sistematičen premik deleža posameznih histopatoloških izvidov zaradi sprememb, ki smo jih uvedli v program ZORA v letu 2010 in 2011 (triazni test HPV, prehod citološke klasifikacije na Bethesda, dodatna usposabljanja citologov in presejalcev, posodobljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami). Zmanjšanje deleža CIN 2 v letu 2012, ki je najslabše ponovljiva histopatološka diagnoza, nakazuje možnost, da je razlika v izvidih med obema letoma lahko med drugim tudi posledica sprememb v kakovosti histopatološke

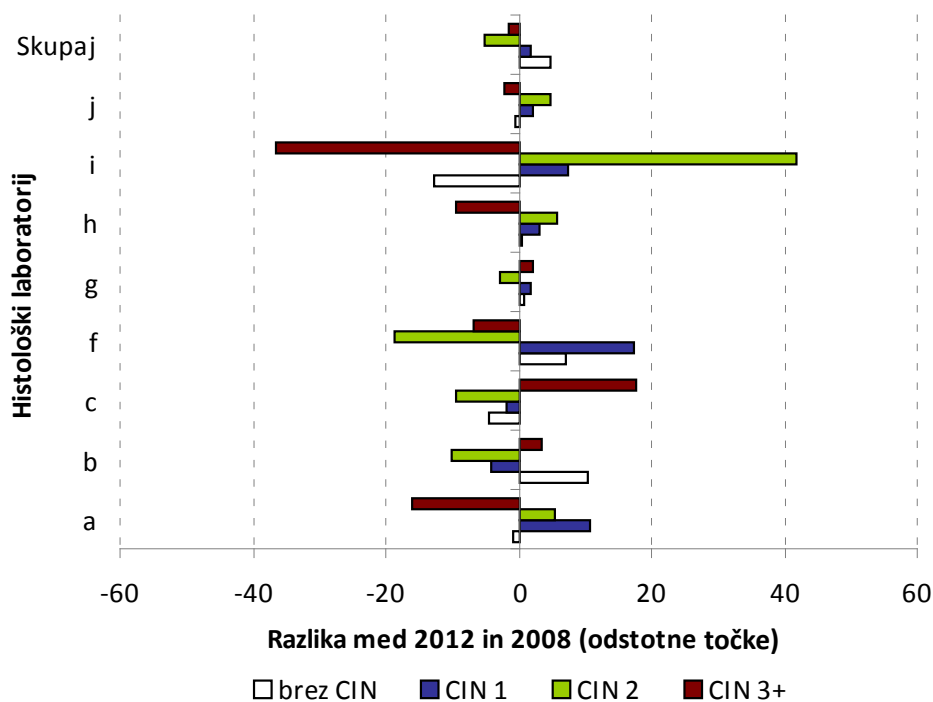


Slika 3: Deleži posameznih izvidov konizacij v letu 2012 po histopatoloških laboratorijih. Prikazan je le izvid iz laboratorija z najmanjšim, največjim in povprečnim deležem posameznega histopatološkega izvida. V analizo so bili vključeni le laboratoriji, ki so v letu 2012 pregledali več kot 50 konizacij. Vir: Register ZORA, marec 2013.

diagnostike. Če bi šlo za sistemske spremembe, potem bi pričakovali, da bodo razlike v posameznih diagnozah med laboratoriji podobne. Zato smo v nadaljevanju analizirali med-laboratorijske razlike v deležih posameznih histopatoloških izvidov konizacij 2012 in razlike v deležih posameznih histopatoloških diagnoz v letih 2008 in 2012 med posameznimi histopatološkimi laboratoriji.

3.2 Razlike v histopatoloških izvidih konizacij med histopatološkimi laboratoriji

Analiza histopatoloških izvidov konizacij opravljenih leta 2012 po histopatoloških laboratorijih je pokazala variabilnost v deležih posameznih izvidov konizacij med laboratoriji (Slika 3). Razpon deležev posameznih histopatoloških izvidov brez CIN, CIN



Slika 4: Razlika v izvidih konizacije med leti 2008 in 2012 (odstotne točke) znotraj posameznih histopatoloških laboratorijev (a-j). V analizo so vključeni le histopatološki laboratoriji, v katerih so v posameznem letu pregledali več kot 50 konizacij. Vir: Register ZORA, 2013.

1, CIN 2 in CIN 3+ je bil med laboratoriji 0,8–23,9%; 2,3–29,2 %; 7,7–54,2 % in 27,2–66,7 %. Največja med-laboratorijska razlika med največjim in najmanjšim deležem je pri histopatološki diagnozi CIN 2. Ni jasno, koliko te razlike je posledica različnega ocenjevanja enakih morfoloških sprememb med laboratoriji (subjektivnost histopatološke ocene) in koliko posledica različnega dela ginekologa (subjektivna obravnava bolnic pri ginekologu).

Analiza razlik v deležu posameznih izvidov konizacij med leti 2012 in 2008 v posameznem histopatološkem laboratoriju je prav tako pokazala veliko variabilnost v vseh histopatoloških diagnozah (Slika 4). Nekateri laboratoriji kažejo bolj ugodne premike (npr. zmanjšanje deleža konizacij brez CIN in povečanje deleža konizacij s CIN 3 – laboratorij c), drugi manj (npr. zmanjšanje deleža konizacij s CIN 3 na račun povečanja drugih diagnoz – laboratoriji a, i, f, h). Nekateri laboratoriji so dokaj stabilni, pri njih ni opaziti večjih razlik v histopatoloških diagnozah med obema leti (npr. laboratorija g in j).

Velika med-laboratorijska variabilnost v razliki deležev posameznih histopatoloških diagnoz med leti 2008 in 2012 nakazuje, da razlog za te razlike ni enoten v vseh laboratorijih, in ni nujno posledica novosti v programu ZORA, ki so bile uvedene v letih 2010 in 2011. Po letu 2008 so nekateri laboratoriji začeli uvajati dodatne diagnostične metode (imunohistokemično določanje nadomestnih bioloških označevalcev okužbe s HPV z visokim tveganjem, predvsem p16) za ocenjevanje CIN v dvomljivih primerih, vendar zaenkrat vpliva novih bioloških označevalcev na spremembe ocenjevanja ne moramo analizirati. V tem obdobju se je spremenila tudi kadrovska zasedba patologov, ki pregledujejo tkivne vzorce materničnega vratu, kar zaradi znane variabilnosti zlasti pri ocenjevanju CIN 2 prav tako lahko vpliva na rezultate, ki smo jih dobili v tej analizi.

Ugotovljena razlika v histopatoloških diagnozah je torej lahko posledica sprememb v ocenjevanju morfoloških sprememb znotraj laboratorijev in/ali razlik v obravnavi bolnic s strani ginekologov, najverjetneje pa je vzrokov še več oziroma je ugotovljeni problem večplasten.

4 Povzetek ugotovitev in razprava

V primerjavi z letom 2008 se je v letu 2012 povečalo tako absolutno število kot delež konizacij brez CIN, kar pomeni, da se je v tem obdobju povečalo prekomerno zdravljenje sprememb na materničnem vratu za okoli 5 odstotnih točk. V istem času se je najbolj zmanjšal delež CIN 2 (za okoli 5 odstotnih točk), za katero podatki iz tuje literature kažejo, da

je najmanj ponovljiva diagnoza med vsemi CIN. Tudi izsledki naše analize potrjujejo, da je pri tej histopatološki diagnozi največja variabilnost v njenem deležu med laboratoriji. Ker med histopatološkimi laboratoriji ni opaziti sistematičnega vzorca v razlikah pri posameznih histopatoloških diagnozah, jih ne moremo v celoti pojasniti s sistemskimi novostmi, ki smo jih v program Zora uvedli v letih 2010 in 2011. Z analizo nismo mogli dokončno določiti vzroka za spremembe v deležu posameznih histopatoloških izvidov med leti 2008 in 2012 ali med histopatološkimi laboratoriji, smo pa dokazali, da obstajajo pomembne razlike v obravnavi in zdravljenju žensk z enakimi patološkimi spremembami. Te razlike v obravnavi žensk je treba vzeti resno ter v prihodnosti vzpostaviti mehanizme (nadgradnja programa ZORA) za zagotavljanje in nadzor kakovosti tako na področju ginekološke obravnave in kolposkopske diagnostike kot histopatološke preiskave.

Literatura

1. ZORA. Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu [internet]. Onkološki inštitut Ljubljana. Dosegljivo na: <http://zora.onko-i.si/>
2. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
3. Horvat R, Herbert A, Jordan J, Bulten J, Wiener HG. 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. International Agency for research on Cancer; 2008. p. 173–189.
4. Hirschowitz L, Ganesan R, Singh N, McCluggage WG. Dataset for histological reporting of cervical neoplasia [RCPath Web site] April 2011. Dosegljivo na: <http://www.rcpath.org/publications-media/publications/datasets/dataset-for-histological-reporting-of-cervical-neoplasia-3rd-edition.htm>
5. Salman W, Al-Dawoud A, Twaij Z, Howat A. Are levels on cervical specimens necessary? *J Clin Pathol* 2008;61:1230.
6. Heatley MK. How many histological levels should be examined from tissue blocks originating in cone biopsy and large loop excision of the transformation zone specimens of cervix? *J Clin Pathol* 2001; 54: 650–651.
7. 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.
8. Wright TC, Ferenczy A, Kurman RJ. Carcinoma and Other Tumors of the Cervix. In: Kurman RJ, TeLin-

- de RW. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5th ed. New York: Springer Verlag; 2002. p. 326–331.
9. Crum CP, Rose PG. Cervical squamous neoplasia. In: Crum CP, Lee KR. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. 1st ed. Elsevier Inc; 2006. p.267–354.
 10. Histopathology reporting in cervical screening – an integrated approach. 2nd edition. NHSCSP Publication No 10. Sept 2012.
 11. Palma PD, Rossi PG, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Gilioli E et al. The reproducibility of CIN diagnoses among different pathologists. Data from histology reviews from multicenter randomized study. *Am J Clin Pathol* 2009; 132:125–132.
 12. Stoler MH, Schiffman M, ALTS Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL triage study. *JAMA* 2001; 21:1500–5.
 13. Gutnik H. Morfološke, epidemiološke in antigenske značilnosti mikroinvazivnega ploščatoceličnega carcinoma materničnega vratu v Sloveniji v obdobju 2001–2007 [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2012.

Analiza primera

Diagnostični postopki in potek zdravljenja pri bolnici s pozitivnim testom HPV in citološkim izvidom PIL nizke stopnje

Tadeja Štrumbelj¹, Margareta Strojman Fležar², Snježana Frković Grazio³

¹Zdravstveni dom Ljubljana, Metelkova 9, Ljubljana

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

³Ginekološka klinika Ljubljana, Univezitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

Povzetek

Po podatkih Registra ZORA se od leta 2008 do 2012 delež konizacij z izvidom cervikalna intraepitelijska neoplazija (CIN) stopnje 2 ali več (CIN 2+; kategorija zajema vse histopatološke izvide z diagnozami CIN 2, CIN 3, karcinoma materničnega vratu) zmanjšal za 6 %. Vzroki, ki bi pojasnili to razliko so verjetno večplastni. Vpleteni so lahko vsi, ki sodelujejo v obravnavi predrakavih sprememb: ginekolog (sledenje novim Smernicam, kakovost kolposkopije), patolog (kakovost histopatološke diagnostike, novi biološki označevalci CIN) in ne nazadnje ženska z odločitvijo o svojem zdravljenju. V prispevku prikazujemo primer ženske, pri kateri so nadaljnji diagnostični postopki in zdravljenje sledili ponavljajočim citološkim izvidom ploščatocelične intraepitelijske lezije nizke stopnje (PIL-NS) in pozitivnemu testu HPV v brisu materničnega vratu (BMV). V diagnostičnih odščipih s porcije materničnega vratu so potrdili CIN 1, v vzorcu konizacije materničnega vratu CIN ni bil prisoten.

Ključne besede: cervikalna intraepitelna neoplazija, zdravljenje, spontana regresija, prikaz primera

Uvod

Namen konizacije je zdravljenje predrakavih sprememb z visokim tveganjem za nastanek raka materničnega vratu (RMV) in izjemoma tudi začetnih oblik RMV. S skalpelom ali termično zanko (LLETZ) odstranimo transformacijsko cono porcije materničnega vratu, kjer najdemo neoplastične spremembe. Glede na Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu naj bi večina konizacij sledila histopatološko potrjeni cervikalni intraepitelijski neoplaziji stopnje 2 (CIN 2) ali hujšim neoplastičnim spremembam, izjemoma v drugih primerih (1, 2). Po podatkih Registra ZORA se je od leta 2008 do 2012 delež konizacij z izvidom CIN 2+ (kategorija zajema vse histopatološke izvide z diagnozami CIN2, CIN3, karcinoma materničnega vratu) zmanjšal za 6 %, in sicer z 79 % (1618/2038) na 73 % (1290/1773). Vzroki, ki bi pojasnili to razliko so verjetno večplastni in jih iz analize histopatoloških izvidov, zbranih v Registru ZORA, težko pojasnimo. Vpleteni so lahko vsi, ki sodelujejo v obravnavi predrakavih sprememb: ginekolog (sledenje novim Smernicam, kakovost kolposkopije), patolog (kakovost histopatološke

diagnostike, novi biološki označevalci CIN) in ne nazadnje ženska z odločitvijo o svojem zdravljenju.

V prispevku prikazujemo primer ženske, pri kateri so nadaljnji diagnostični postopki in zdravljenje sledili ponavljajočim citološkim izvidom ploščatocelične intraepitelijske lezije nizke stopnje (PIL-NS) in pozitivnemu testu HPV v brisu materničnega vratu (BMV).

Predstavitev primera z vidika ginekologa

36-letna poročena pacientka je štirikrat rodila, nazadnje julija 2010. V tretji in četrti nosečnosti je imela težave z depresijo, zaskrbljena je bila za svoje zdravje in zdravje svojih otrok. Ves čas je bila brez ginekoloških težav. Od septembra 2010 je imela vstavljen maternični vložek Mirena. Citološki bris materničnega vratu (BMV) aprila 2009 je bil negativen – normalen.

Ob rednem preventivnem pregledu aprila 2012 je bil citološki BMV označen kot PIL-NS (blago diskariotične ploščate celice). Po smernicah je bil citološki BMV ponovljen oktobra 2012 in hkrati odvzet

bris materničnega vratu na visokorizične humane papiloma viruse (HPV). Citološka ocena je bila ponovno PIL-NS, HPV je bil pozitiven. Pacientka je bila novembra 2012 povabljen na kolposkopski pregled, a je bil ob pregledu ugotovljen kolpitis, ki je bil zdravljen z vaginalno kremo s klindamicinom. Ob kontroli decembra 2012 je bilo vnetje pozdravljeno in opravljena je bila kolposkopija. Vidna je bila eritroplakična porcija, po tuširanju z očetno kislino pa na zgornji ustni na 11. uri blag mozaik in punktacije, na spodnji ustni pa med 4. in 6. uro nežen bel epitel. Biopsiji sta bili odvzeti na 11. in 5. uri. Histološki izvid je pokazal drobce cervikalne sluznice, področja transformacijske cone z nezrelo in zrelo ploščatocelično metaplazijo povrhnjega epitelija, ki je kazala reaktivne in vnetne spremembe ter blago displazijo (CIN 1) s koilocitnimi atipijami.

Pacientka je bila januarja 2013 povabljen na posvet. Pojasnjena ji je bila narava sprememb, pomen pozitivnega izvida HPV. Razložena je bila potreba po rednem spremljanju ter možnost napredovanja ali spontanega izginitja sprememb.

Pacientka se je odločila za kirurško zdravljenje, želela ni nikakršnega tveganja za morebitno napredovanje bolezni, nobene negotovosti in ponavljajočih preiskav. Zato je bila januarja 2012 narejena LLETZ konizacija.

Histološki izvid ni pokazal prepričljivih histoloških značilnosti za cervikalno epiteljsko neoplazijo, temveč folikularni cervicitis, mikroglandularno hiperplazijo in ploščatocelično metaplazijo z reaktivnimi atipijami.

Pacientka je zadovoljna, ker je zdrava. Skrbi jo le še, ali je z zdravljenjem izzvenel tudi HPV.

Predstavitev primera z vidika patologa

Pri ponovnem pregledu obeh brisov iz leta 2012 smo ugotovili, da so bili v obeh vzorcih le maloštevilni, posamični koilociti, vendar to zadošča za citološko oceno PIL-NS. V brisih pred letom 2012 pri bolnici nismo našli morebitnih spremenjenih celic in so bili ocenjeni negativno – normalen bris.

Tudi ponovna ocena bioptičnih vzorcev s porcije materničnega vratu je potrdila prvotno diagnozo CIN 1 s koilocitozo ob reaktivnih in vnetnih spremembah ploščatega metaplastičnega epitelija. V histopatološko preiskavo je bil poslan ovalen, nakazano stožčasto oblikovan izrez porcije materničnega vratu. Zunanji izrez je meril 19x11 mm, višina konusa je bila 13 mm. Napravili smo vzporedne serijske reze in tkivo v celoti obdelali za svetlobno-

mikroskopsko preiskavo. Ponovni pregled s hematoksilinom in eosinom obarvanih tkivnih rezin ni potrdil CIN, potrdili pa smo benigne spremembe (mikroglandularno hiperplazijo) in reaktivne atipije v ploščatem metaplastičnem epiteliju ob folikularnem cervicitisu, ki so bile deloma zajete že v odščipih.

Razprava

Glede na maloštevilne koilocite v dveh zaporednih BMV v razmaku 6 mesecev lahko morda sklepamo, da je bila PIL-NS prisotna na zelo majhnem predelu transformacijske cone, ki pa je bil pravilno zajet v odščipu s porcije materničnega vratu in potrjen s histopatološko preiskavo kot CIN 1 s koilocitozo. V prvem delu diagnostične obravnave sta citološki in histopatološki izvid torej skladna. V kasnejšem vzorcu konizacije histoloških sprememb, ki bi bile skladne s CIN 1 nismo našli. Različne študije so pokazale določeno variabilnost v citološkem ocenjevanju BMV kot tudi v histopatološkem ocenjevanju različnih stopenj CIN, zato smo vse vzorce ponovno pregledali in se posvetovali s kolegi (3, 4). Diagnoza je pri vseh vzorcih ostala enaka prvotni, kar je skladno z navedbami v literaturi, da je diagnoza koilocitov v BMV ali CIN1 v bioptičnih vzorcih dovolj dobro ponovljiva (3, 4).

V primeru predstavljene bolnice je CIN 1 s koilocitozo, ki odraža razmeroma svežo okužbo s HPV, morda dokončno izzvenel v času pred konizacijo, saj je znano, da večina svežih okužb spontano izzveni v 6 do 12 mesecih (5). Ker pa je bila konizacija opravljena v manj kot 2 mesecih po diagnozi CIN 1, je bolj verjetno, da je bil CIN 1 v celoti odstranjen z odščipom porcije materničnega vratu.

Zdravljenje CIN 1 zaradi visokega odstotka spontanega regresije ni potrebno. Potrebno je sodelovanje bolnice in kakovostno sledenje. Pa vendar lahko ginekologi pacientkam s postavljeno diagnozo CIN 1 (ob zadovoljivi in kakovostni kolposkopiji z ustreznimi odvzeti biopsijo) ponudimo zdravljenje, kadar si ga le te ob polnem razumevanju bolezni in vseh postopkov želijo ter tistim, pri katerih, ne glede na vzrok ne moremo zagotoviti ustreznega sledenja. Morda bi delež teh dveh skupin po nepotrebnem zdravljenih žensk lahko zmanjšali z ustrežnejšimi oblikami komunikacije.

Literatura

1. ZORA. Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu [internet]. Onkološki inštitut Ljubljana [dostop 23. marec, 2013]. Dosegljivo na: <http://zora.onko-i.si/>

2. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
3. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001; 285: 1500–5.
4. Cai B, Ronnett BM, Stoler M, Stoler M, et al. Longitudinal evaluation of interobserver and intraobserver agreement of cervical intraepithelial neoplasia diagnosis among an experienced panel of gynecologic pathologists. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1854–60.
5. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007; 370 (9590): 890–907.

Analiza primera

Potek zdravljenja bolnice s patološkim brisom in negativnim testom HPV

Tatjana Kodrič¹, Kristina Gornik Kramberger², Simona Hutter Čelik², Helena Gutnik³, Rajko Kavalar², Alenka Repše Fokter^{2,4}

¹Zdravstveni dom Lenart, Maistrova ulica 22, Lenart v Slovenskih goricah

²UKC Maribor, Ljubljanska 5, Maribor

³Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, Ljubljana

⁴Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, Celje

Povzetek

Presejalni program zgodnjega odkrivanja raka materničnega vratu temelji v Sloveniji na citološkem pregledu brisov materničnega vratu. V primeru patološkega citološkega izvida je potrebno opraviti tudi dodatne diagnostične preiskave in načrtovati ustrezno zdravljenje. Čeprav je velika večina predrakavih in rakavih bolezenskih sprememb na materničnem vratu pogojena s HPV-okužbo, pa se je potrebno zavedati, da obstoja možnost bolezni redko tudi pri populaciji z negativnim izvidom testa HPV.

Ključne besede: patološki bris BMV, negativni test HPV, VTD-CIN3, AIS, LLETZ

Uvod

Rak materničnega vratu preprečujemo s pravočasnim odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb. Cervikalno intraepitelijsko neoplazijo (CIN) v brisih materničnega vratu (BMV) odkrivamo z dobro organiziranim presejalnim programom ZORA (1). Incidenca CIN je večja v reproduktivnem obdobju (2). Po Bethesda klasifikaciji BMV razvrščamo v negativne in patološke (3). Preiskovanke s patološkimi brisi, ki so opredeljeni kot atipične ploščate celice neopredeljene (APC-N), spremljamo konzervativno s citologijo in triažnim testom za dokaz onkogenih genotipov humanih papiloma virusov (HPV), Hybrid Capture 2 (hc2). Pri BMV, kjer ugotavljamo ploščatocelično intraepitelijsko lezijo visoke stopnje (PIL-VS), je priporočena kolposkopija in ciljana biopsija (4). Z biopsijo potrjene CIN zdravimo z uporabo ablativne ali ekscizijske metode. V prispevku je predstavljeno zdravljenje bolnice s patološkim brisom ob negativnem triažnem testu HPV.

Prikaz primera

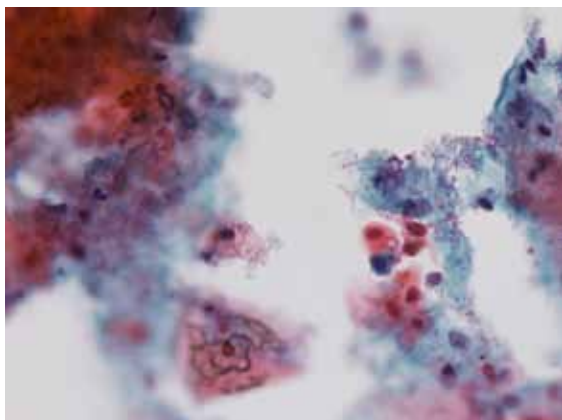
Sedeminštiridesetletna bolnica je redno opravljala triletno preventivne preglede z odvzemom brisa materničnega vratu (BMV). Rodila je dvakrat, splavila ni. Menstruacije so bile redne, kontracepcije ni uporabljala. Ob rednem ginekološkem pregledu je

bil odvzet BMV. V brisu so bile vidne atipične celice, ki smo jih opredelili kot APC-N. Ponovni kontrolni bris, odvzet po dveh mesecih, je bil patološki z zmerno diskariozo celic ploščatega epitela. Bolnica je bila povabljena na ponovni odvzem brisa in kolposkopsko preiskavo. Ob odvzemu tretjega BMV je bila opravljena kolposkopija, ki ni potrdila visokotvegane displazije (VTD). V tretjem odvzetem BMV so bile prisotne hudo diskariotične celice, citolog je priporočal ciljano biopsijo (Slika 1).

Bolnica je bila ponovno povabljena na kolposkopsko preiskavo, ki je bila opravljena devet mesecev po prvem patološkem citološkem izvidu. Ob ponovni kolposkopski preiskavi so bile vidne patološke spremembe na materničnem vratu. Kolposkopija je bila ustrezna, transformacijska cona vidna v celoti (TZ tip 1). Lezija je bila na ektocerviksu, viden je bil grob mozaik, z jodom se sprememba ni obarvala. Ocenjena je bila kot VTD (Slika 2).

Opravili smo biopsijo, histološka preiskava tkivnega vzorca pa je potrdila CIN 2 in CIN3, koilocitozo, opisane so bile tudi celice z znaki izrazite celične in jedrne atipije. Pri bolnici je bil odvzet tudi bris za dokaz onkogenih HPV, ki pa je bil negativen. Bolnica je bila napotena na operativno zdravljenje. Izvršena je bila konizacija po Scottu. V konusu je patolog v področju transformacijske cone (TZ) opisal CIN 2 in CIN 3 ter adenokarcinom in situ – AIS (Slika

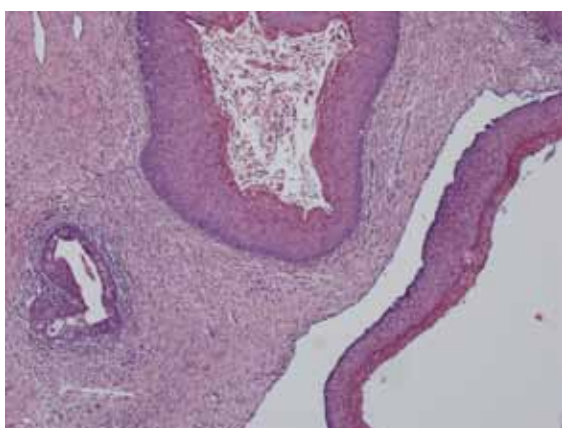
3, Slika 4). Imunohistokemična reakcija na p16, ki smo jo opravili naknadno, je bila pozitivna na displastičnem ploščatem in žleznem epiteliju (Slika 5).



Slika 1. Hudo diskariotične ploščate celice (Papaničolaou, x40)



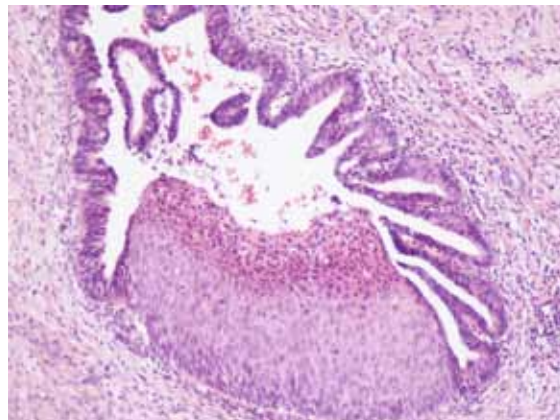
Slika 2. Kolposkopska slika VTD (grob mozaik)



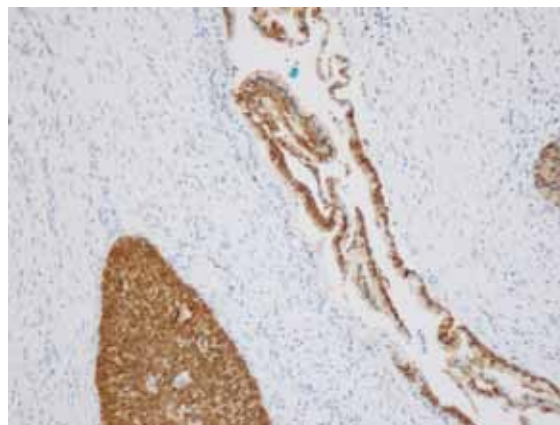
Slika 3. CIN 2 in CIN 3 (HE, x20)

Konus ni bil izrezan v zdravo, zato je bila bolnica ponovno operirana. Opravljena je bila vaginalna histerektomija z levostransko odstranitvijo adneksov. Histološka preiskava je na materničnem vratu v področju TZ pokazala večslojni epitel z znaki CIN 2, endocervikalno pa materničnem vratu v področju TZ pokazala večslojni epitel z znaki CIN 2, endo-

cervikalno pa je bila na žleznem epitelu vidna displazija. Po operaciji ni bilo zapletov, kontrolne preglede opravlja bolnica pri izbranem ginekologu.



Slika 4. CIN 3 v žlezi in displazija žleznega epitelija visoke stopnje (HE, x 40)



Slika 5. Pozitivna reakcija na p16 pri displastičnih spremembah, normalen endocervikalni epitel je p16 negativen (p16, x40)

Razprava

Rak materničnega vratu se razvija postopoma iz predrakavih sprememb. Citolška preiskava je temeljna presejalna metoda. Njena napovedna vrednost za CIN 2+ je okoli 53%. V primeru patološkega citološkega izvida dokazujemo še okužbo z onkogenimi genotipi HPV. V »Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu« so navedene indikacije za uporabo triažnega test HPV (4). S testom HPV ocenjujemo tveganje za CIN2+. Test HPV je bolj občutljiv, njegova negativna napovedna vrednost je 99%. Tudi ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) priporoča test HPV (5). Tveganje za pojav visoko tvegane displazije je pri HPV negativnih ženskah enako kot pri negativni citologiji (6, 7). Ženske z negativnim testom HPV lahko varno vrnemo v presejanje. Pri tem pa je potrebno upoštevati dejstvo, da obstoja tudi redka možnost

HPV-negativnega izvida pri ženski s citološkim izvidom PIL-VS (8), zato je seveda potrebno pri načrtovanju zdravljenja upoštevati vse algoritme in zdravo kmečko logiko.

Zaključki

1. Strokovne smernice so izjemno pomembne in jih je potrebno upoštevati, vendar nikoli ne morejo odgovoriti na vse dileme, s katerimi se srečuje lečeči zdravnik/ginekolog, ki je odgovoren za vse diagnostične in terapevtske postopke.
2. Pri odkrivanju in zdravljenju pacientk s CIN je potrebno upoštevati vse klinične znake in vse diagnostične metode, ki so na razpolago.
3. Zavedati se moramo, da obstoja možnost bolezni tudi pri HPV negativnih ženskah in ukrepati v skladu s patološkim citološkim izvidom.

Kolposkopija je subjektivna diagnostična metoda, njena občutljivost je 80%. Zelo je pomembna pri načrtovanju in izbiri zdravljenja. Uporabljamo jo v skladu s strokovnimi smernicami (4). S kolposkopsko preiskavo ocenjujemo stopnjo predrakave spremembe, velikost, lokalizacijo in izberemo mesto za odvzem tkivnega vzorca (9, 10). ASCCP priporoča odvzem dveh ali več vzorcev tkiva za histološko preiskavo in endocervikalno kiretažo, če transformacijska cona TZ ni vidna v celoti (5). Za opis sprememb in ločevanje različnih stopenj displazij uporabljamo terminologijo IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy)(11). Dokončno diagnozo CIN potrdimo z ekscizijo celotne površine materničnega vratu in histološko preiskavo (12). Izbira načina zdravljenja in tehnike je individualna. Pri višji stopnji CIN uporabljamo ekscizijsko metodo (LLETZ, konizacija), pri nižjih stopnjah CIN pa ablacijsko. Patolog oceni velikost vzorca, robove konusa in določi stopnjo displazije. Če je po zdravljenju CIN3 in AIS konus izrezan v zdravo, opravljamo pregled v razmiku 6 mesecev z odvzemanom BMV in testa HPV. Histerektomija je priporočena pri bolnicah z AIS, ki niso več v rodnem obdobju. Pri konusih, kjer robovi niso izrezani v zdravo, je priporočena histerektomija (13, 14, 15).

Literatura

1. ZORA. Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu. Onkološki inštitut Ljubljana. Dostopno na: <<http://zora.onko-i.si>>
2. Wright TC Jr., Massad LS, Dunton CJ et al. American

Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference: 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening test. *Am J Obstet-Gynecol* 2007; 197(4): 346–355.

3. Solomon D, Nayar R. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definitions, criteria and explanatory notes. 2nded. New York: Springer Verlag 2004.
4. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
5. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology <<http://www.asccp.org>>
6. Arbyn H, Ronco G, Antilla A, Meier CJ, Poljak M, Ogilvie G et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012; 30 suppl.5: 88–99.
7. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J et al. Human papilloma virus and cervical cancer. *Lancet*. 2007; 370 (9590): 890–907.
8. Tarkkanen J, Auvinen E, Nieminen P, et al. HPV DNA testing as an adjunct in the management of patients with low grade cytological lesions in Finland. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2007; 86: 367–72.
9. Girardi F. Treatment of preinvasive cancer lesions. *Recent Advances in Cervical Cancer*. 2012: 153–165; Transworld Research Network.
10. Wright TC Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J ObstetGynecol* 2007; 197: 340–345.
11. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendville M, Russell P, Sideri M, Strander B, Torne A, Walker P. 2011. I.F.C.P Nomenclature Committee. World Congress of Cervical Pathology and Colposcopy Rio de Janeiro, July 5th 2011.
12. American College of Obstetricians and Gynecologist, ACOG Practice Bulletin No. 99: Management of abnormal Cytology and histology. *Obstet. Gynecol*. 2008; 112 (6): 1419–1444.
13. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit. Tract Dis* 2008. Jan; 12 (1): 63.
14. Bentley J. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. *J Obstet. Gynaecol. Can*. 2012 Dec; 34 (12): 1188–202.
15. Takač I. Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu in sledenje. Obnovitveni kolposkopski tečaj (2012; Ljubljana), marec 2012: Ljubljana. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, 2012.

Analiza primera

Adenokarcinom in situ

Urška Ferletič¹, Sabrina Zajec¹, Jadranka Vrh Jermančič¹, Dušan Deisinger²

1 Splošna bolnišnica Izola, Dejavnost patologije in citologije, Polje 40, Izola

2 Splošna bolnišnica Izola, Oddelek za ginekologijo in porodništvo, Polje 40, Izola

Povzetek

Adenokarcinom in situ pri 36-letni ženski, redno spremljani z brisi materničnega vratu (BMV), ki so bili vedno negativni. Zaradi dvakrat pozitivnega testa HPV je bila opravljena kolposkopija, kjer so bile odkrite spremembe na transformacijski coni. Narejen je bil diagnostični LLETZ, v katerem je bil ugotovljen adenokarcinom in situ na površini porcije v predelu ektopičnega cerviksa. Adenokarcinom in situ je segal do periferne resekcijskega roba, zato bo sledila rekonizacija.

Ključne besede: cerviks, adenokarcinom in situ, ektopija, kolposkopija, atipična, bris materničnega vratu.

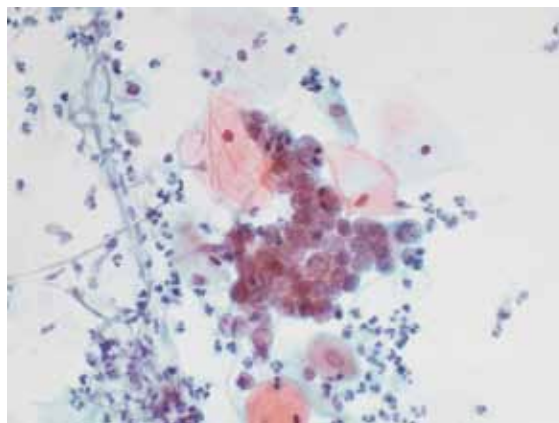
Uvod

V prispevku obravnavamo primer 36-letne ženske, obolele za adenokarcinomom in situ (AIS). AIS je predrakava sprememba na žleznih celicah, ki lahko, če ni ustrezno zdravljena, vodi v invazivni adenokarcinom (1). Kljub temu, da je bila gospa letno spremljana z BMV (zadnji je bil 6 mesecev pred histopatološko diagnozo), so bili ti vedno negativni. Zaradi dvakrat pozitivnega testa na humani papiloma virus (HPV) in atipične kolposkopske slike je bila narejena ekscizija transformacijske cone z električno zanko (LLETZ), kjer je bil ugotovljen adenokarcinom in situ (AIS).

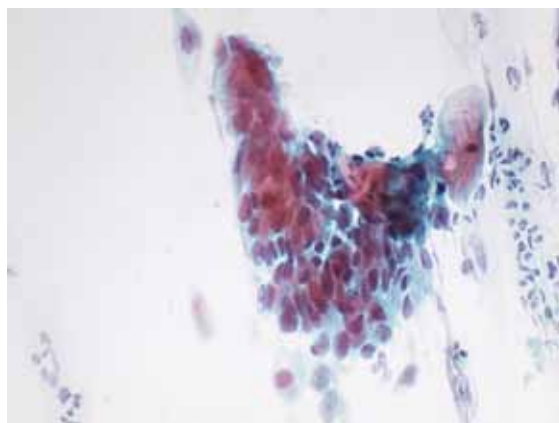
Predstavitev primera

Žensko smo začeli spremljati leta 2004, v njeni prvi nosečnosti. V letih 2004–2012 ji je bilo odvzetih 9 BMV. Šest brisov je bilo ocenjenih kot normalni, trije od teh so bili brez endocervikalnih celic in/ali z malo celicami (2008, 2011 in 2012). Ostali trije brisi so bili ocenjeni kot reaktivno spremenjene žlezne celice (Slika 1), vnetje in tubarna metaplazija (Slika 2).

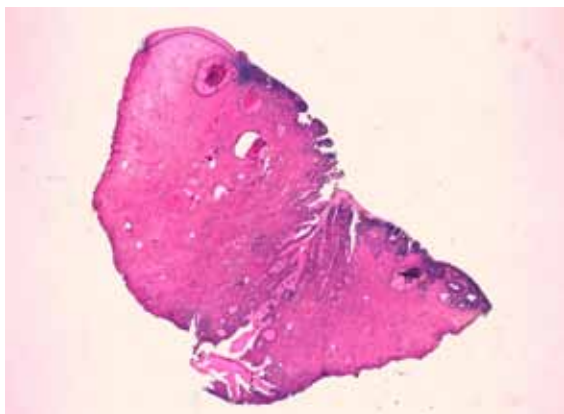
Leta 2010 in 2012 je bil opravljen test HPV, ki je bil obakrat pozitiven. Pri kolposkopskem pregledu so bile na porciji vidne spremembe – vnetje, kondilom in izrazita transformacijska cona. Zaradi tega se je ginekolog odločil za diagnostični LLETZ. Subjektivno je bila sicer pacientka brez težav.



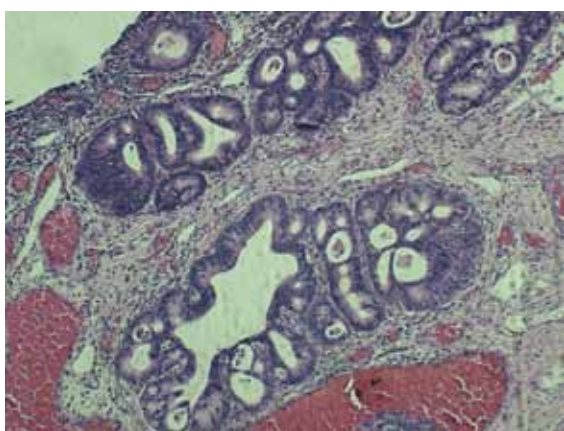
Slika 1: Reaktivno spremenjene žlezne celice



Slika 2: Tubarna metaplazija



Slika 3: Adenokarcinom in situ na površini cerviksa, konus



Slika 4: Adenokarcinom in situ, histološka slika

Pri makroskopskem pregledu konusa je patologinja opazila spremembe na površini porcije, skladne z diagnozo kondiloma. Histološki pregled serije tkivnih vzorcev pa je pokazal AIS na eni od ustn in ob periferiji ter na drugi ustni evertiran endocerviks (cervikalna ektopija) z obsežnim vnetjem in reaktivnimi spremembami žleznega epitela (Sliki 3 in 4). AIS ni bil odstranjen v zdravo, zato je indicirana rekonizacija.

Razprava

Kriteriji za določitev AIS v BMV (1) so:

- arhitektura:
 - urejanje celic v krpe, tridimenzionalne skupke, tračke ali rozete;
 - posamezne celice izrazito visokoprizmatske;
 - grmadenje in prekrivanje jeder, izguba strukture satovja, žlezne odprtine; psevdostatifikacija, perjenje jeder;
- jedra:
 - povečana, različno velika, ovalna ali podolgovata, hiperkromna;
 - kromatin je fino zrnat, enakomerno razporejen;

- neopazni ali majhni nukleoli;
 - povečano jedrno-citoplazemsko razmerje, zmanjšana količina citoplazme in mucina;
- lahko prisotne mitoze, apoptotska telesca;
- ozadje čisto, brez tumorske diateze in znakov vnetja.

Pri ponovnem pregledu BMV, ocenjenih kot neneoplastične spremembe (reaktivne žlezne spremembe in tubarna metaplazija), nismo našli zanesljivih kriterijev za AIS. Pri prvem je bila delno ohranjena struktura satovja, prekrivanje jeder je bilo minimalno, žlezni odprtini in perjenja ni bilo, jedra so bila približno enako velika, hipokromna, nukleoli so bili izraziti (Slika 1).

V drugem brisu je bila prisotna tubarna metaplazija, ki je najpogostejša benigna diferencialna diagnoza za AIS (2). Najbolj zanesljiv pokazatelj tubarne metaplazije so cilije ali terminalne plošče na celicah, oboje smo v brisu tudi potrdili. Če jih ne bi bilo, bi lahko celice opredelili kot atipične (Slika 2).

Onkogeni HPV so prisotni pri večini adenokarcinoma (3). V našem primeru je bila ženska dvakrat testirana, obakrat je bil test pozitiven. Čeprav je bila sprememba na porciji klinično in kolposkopsko značilna za kondilom, so bile spremembe žlezne narave.

Zadnjih nekaj brisov je bilo brez endocervikalnih celic, čeprav se je pri histološkem pregledu izkazalo, da je bil cerviks ektopičen in je žlezni epitelij prekrival velik del površine porcije. Različne študije različno poudarjajo pomembnost prisotnosti endocervikalnih celic v BMV za detekcijo ploščato-celičnih lezij na transformacijski coni (4), nujna pa je za zgodnje odkrivanje žleznih lezij, kar se je potrdilo tudi v tem primeru.

Kaj smo se naučili

1. Citološki kriteriji med benignimi in malignimi spremembami na žleznih celicah so lahko zabrisani.
2. Pomembna je uporabnost brisa z vidika prisotnosti endocervikalnih celic.
3. Ob pogosto prisotni ektopiji cerviksa moramo pričakovati citološke, klinične in kolposkopske dileme povezane z žleznim epitelijem, kot tudi primere adenokarcinoma na površini cerviksa.

Literatura

1. Jimenez-Ayala M, Jimenez-Alaya Portillo B. Cytopathology of the glandular lesions of the female genital tract. Madrid: Karger; 2011.
2. Kindelberger DW, Krane JF, Lee KR. Glandular neoplasia of the cervix. In: Crum CP, Nucci MR, Lee KR. Diagnostic gynecologic and obstetric pathology. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p.328–378.
3. DeMay RM. The Pap test. Chicago: American Society for Clinical Pathology; 2005.
4. Birdsong GG, Davey DD, Darragh TM, Elgert PA, Henry M. Specimen adequacy. In: Solomon D, Nayar R. The Bethesda system for reporting cervical cytology. New York: Springer Science+Business media; 2004. p.1–20.

Pomen komunikacije v odnosu med zdravstvenim osebjem in ženskami v državnem presejalnem programu ZORA

Amela Duratović

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

Komunikacija je poleg diagnostike in zdravljenja temeljni element v procesu zdravstvene obravnave bolnika, zato je bila v zadnjih desetletjih predmet številnih razprav in raziskav. Rezultati teh študij so omejeni, saj je odnos med bolnikom in zdravnikom eden najbolj kompleksnih med vsemi medosebnimi odnosi. Kljub temu pa danes vemo, da dobra komunikacija vpliva na ugodnejši izid zdravljenja, zato je neizogibno, da ima zdravstveno osebje znanje tudi s tega področja. V članku bomo razpravljali o pomenu komunikacije med zdravstvenim osebjem in ženskami v državnem presejalnem programu ZORA. Na osnovnem modelu komuniciranja bomo prikazali potek komuniciranja v zdravstvu in dejavnike vpliva. Pri tem bomo izpostavili pomen znanja psihologije pri učenju komunikacijskih veščin. Zagovarjamo stališče, da zaradi kompleksnosti odnosa med zdravstvenim osebjem in bolnikom ni enoznačnega odgovora na vprašanje, kaj je dobra komunikacija. Če pa naj bo komunikacija uspešna, se mora prilagajati individualnim potrebam bolnika. Predstavili bomo tudi specifične komunikacijske veščine, katerih uporaba lahko pripomore k temu, da bosta odnos in posledično komunikacija boljša. To vodi k zadovoljnejšemu bolniku, boljšemu poteku zdravljenja in posledično k boljšemu zdravstvenemu izidu, kar je tudi skupni in glavni cilj tako bolnika kot zdravstvenega osebja.

Ključne besede: komunikacija v zdravstvu, odnos zdravstveni delavec-bolnik, presejalni program

1 Uvod

V zadnjih desetletjih so se v naši družbi in v sami medicini zgodile številne spremembe, ki so vplivale tudi na odnos med zdravstvenim osebjem, še posebej zdravnikom, in bolnikom. Razmah sodobne informacijske tehnologije je bolnikom omogočilo lahek in hiter dostop do številnih zdravstvenih informacij, tudi strokovnih, kar je posledično vodilo k večji informiranosti in ozaveščenosti bolnikov. Skladno s tem bolniki od zdravstvenega osebja poleg strokovnega znanja pričakujejo tudi korekten odnos in dobro komunikacijo. Na ta način želijo zvišati nivo aktivnega sodelovanja pri odločitvah o zdravljenju in poznejši rehabilitaciji. Zdravstveno osebje pa se na drugi strani mora zavedati, da z ustrezno komunikacijo in vzpostavitvijo medsebojnega zaupanja z bolnikom bistveno vpliva na bolnikovo sodelovanje in končni uspeh zdravljenja.

2 Pomen komuniciranja v zdravstvu

Predstava o dobrem zdravniku zelo močno temelji na predstavi o zaupanju, občutku, da lahko spregovoriš o intimnem počutju in strahovih, da ti zdravnik razloži problem na razumljiv način, da si vzame čas za pogovor in te posluša, da te spoštuje in komunicira s teboj kot osebo [1, 2, 3, 4]. Zaupanje se po mnenju bolnikov zgradi na komuniciranju in pristnem odnosu, ki ne zadeva samo obravnavo simptomov,

ampak upošteva in nudi podporo tudi psihični stiski bolnika (in svojcev) ob fizični bolezni [1, 4, 5].

Koristi dobrega odnosa in komuniciranja med bolnikom in zdravnikom oz. drugim zdravstvenim osebjem so za oba številne, naj jih naštejemo le nekaj: večje zadovoljstvo bolnika in zdravnika s posvetom in potekom obravnave, bolnikovo boljše razumevanje podanih informacij in predlaganih načinov zdravljenja, večje upoštevanje in sprejemanje zdravnikovih priporočil in, najpomembneje, boljši izid zdravstvene obravnave, pa tudi manj stresno sodelovanje in manj možnosti za (pri)tožbe [1, 5, 6, 7, 8, 9].

Velik pritok novih znanj na področju medicine je to kompleksno področje naredil še težje za razumevanje in obvladovanje. Medicinska obravnava bolnika se je poglobljeno osredotočila na obravnavo posameznih specifičnih sprememb na nivoju organov ali celo celic. Pri takšni obravnavi so in še vedno prevladujejo z objektivnimi meritvami potrjena dejstva, ki so nesporna in na osnovi katerih se poskuša bolnikom čim bolj prilagoditi zdravljenje, ki je zato tudi uspešnejše. Manj pozitivna posledica takega pristopa je potreba po zelo specializiranem znanju posameznega zdravnika ter potreba po vključitvi več različnih profilov zdravstvenega osebja v zdravljenje bolnika, kar velikokrat pripelje do razosebljenih odnosov med zdravstvenimi delavci in bolnikom. Če ob tem upoštevamo, da so

tudi bolniki zaradi lažje dostopnosti do strokovnih informacij in uzakonjenih bolnikovih pravic postali mnogo bolj zahtevni, pridemo do jasne ugotovitve, kako pomembna je ustrezna komunikacija med zdravstvenim osebjem in bolnikom [1, 3, 10, 11].

Da je dobra komunikacija med zdravnikom in bolnikom brez dvoma temelj dobre, celostne oskrbe bolnika, so potrdile številne študije [1, 5, 6, 7, 12]. Prav tako so številne študije pokazale jasno povezavo med kakovostno komunikacijo zdravstvenega osebja in bolnikovim zadovoljstvom, razumevanjem ter upoštevanjem priporočil in rezultati zdravstvene oskrbe [2, 6, 7, 8]. Posledično se je komunikacija uveljavila kot bistven vidik medicinske izobrazbe in postaja sestavni del učnih načrtov na področju zdravstva [6, 12, 13]. Pred štirimi leti (v študijskem letu 2009/2010) je tudi Medicinska fakulteta v Ljubljani uvedla v študijski program nov predmet "Sporazumevanje". Cilj predmeta je bodočim zdravnikom pomagati razumeti, da je dober medsebojni odnos med bolnikom in zdravnikom ključnega pomena za uspešno obravnavo bolnika, za vzpostavitev dobrega odnosa pa je ključno ustrezno sporazumevanje [10].

3 Komuniciranje v (zdravstveni) praksi

Kljub naraščajočemu zavedanju o pomenu dobre komunikacije v zdravstvu in učenju komunikacijskih in medosebnih veščin pri zdravstvenem osebju pa so težave v komuniciranju še vedno eden najpogostejših vzrokov za pritožbe bolnikov [8, 9, 10, 14], tudi v Sloveniji [1, 4]. Razloge za takšno stanje, ki so številni in različni, skušamo združiti v tri skupine:

- kompleksnost odnosa in komunikacije med bolnikom in zdravstvenimi delavci;
- neustrezno razumevanje komunikacije in komunikacijskih veščin;
- organizacijske in sistemske ovire.

3.1 Kompleksnost odnosa in komunikacije med bolnikom in zdravstvenim osebjem

O komuniciranju med ljudmi govorimo, ko med partnerji v socialnem odnosu teče nepretrgan tok sporočil. Partnerji morajo pri tem imeti enak ali vsaj podoben znakovni sistem sporočanja, ki omogoča prenašanje pomena sporočila (npr. obvladati morajo isti jezik ali določenim gestam podeljevati enake socialne pomena). Komuniciramo na jezikovni ravni in tudi s celim telesom (neverbalno), ter tudi s samim odnosom in socialno situacijo [1, 15]. Pri tem je odnos med zdravnikom ter bolnikom eden od najbolj kompleksnih med vsemi medosebnimi odnosi. Pomeni odnos med dvema osebam v nenakoprnem položaju, ki je največkrat neprosto-

voljen in zadeva življenjsko pomembna vprašanja. Je torej čustveno obremenjen odnos, ki zahteva tesno sodelovanje [7], če naštejemo le nekaj izmed pomembnih značilnosti tega odnosa. Na komunikacijo med zdravstvenim delavcem in bolnikom poleg dejavnikov bolezni, značilnosti bolnika in zdravstvenega osebja in konteksta komunikacije vplivajo tudi številni širši socialni dejavniki (Slika 1) [5, 7, 15, 16].

3.2 Neustrezno razumevanje komunikacije in komunikacijskih veščin - pomen psihologije za uspešno komunikacijo

Vedno bolj se v medicini govori o komuniciranju med bolnikom in zdravstvenim osebjem, vendar se komuniciranje pogosto razume napačno in, kar je še bolj problematično, tudi učenje komuniciranja temelji na teh napačnih predpostavkah. Komuniciranje med bolnikom in zdravstvenim osebjem mnogi še vedno vidijo kot neke vrste mazilo za lažji potek medicinskih postopkov. Komuniciranje je v učnih načrtih omejeno zgolj na komunikacijske veščine, ki poudarjajo predvsem spretnost podajanja informacij, brez upoštevanja psihologije. Ta pa je temelj medosebnih spretnosti komunikacije [1, 12]. Te ugotovitve podpira tudi poročilo Slovenskega zdravniškega društva (SZD), kjer poudarjajo, da osnovna pravila psihologije zdravnikom ne bi smela biti tuja, njihova uporaba pa bi morala biti osnova za vse ostale postopke zdravljenja. Pri tem izpostavljajo pomen korektnega odnosa, ki upošteva psihično stisko zaradi bolezni [4].

Glede na zgoraj opisano stanje bomo v nadaljevanju pojasnili nekaj osnovnih psiholoških pojmov, vezanih na uporabo psihologije v procesu komuniciranja.

Intrapsihični elementi in samozavedanje

Kot je razvidno tudi iz slike 1, je komunikacija širok pojem, ki zajema tako procese med ljudmi (zunanjjo komunikacijo) kot procese v nas samih (notranjo komunikacijo) [15]. In ravno ti intrapsihični elementi so gonilna sila medosebne komunikacije. Dejanja posameznika postanejo bolj razumljiva, če raziščemo njihov pomen. Da bi lahko razumeli druge ter resnično komunicirali z njimi, pa moramo najprej razumeti sebe. Začetna točka tega procesa je samozavedanje. Ljudje namreč lahko izboljšamo svoje vedenje le, če smo sposobni samozavedanja in samorefleksije [8, 13]. To je še posebej pomembno pri nujenju zdravstvene oskrbe [12]. Zato mnogi predlagajo, da se v komunikacijsko izobraževanje vključi samoocenjevanje in ocenjevanje znotraj zdravstvenega tima o odnosu in zaupanju v lastne komunikacijske veščine [8, 10, 17].

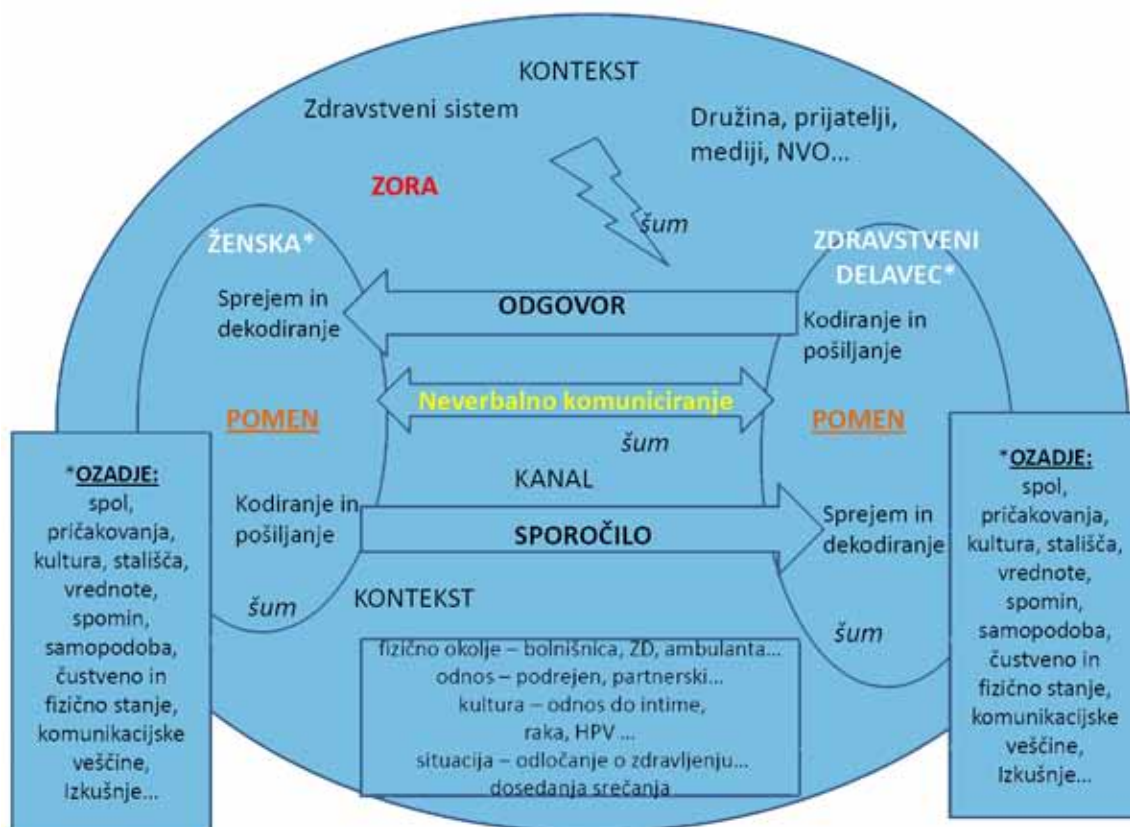
Subjektivno dojetanje komunikacije

Komunikacija vedno poteka v nekem socialnem kontekstu in je določena z njim [15], svoj pomen pa dobi šele s subjektivno interpretacijo posameznika [13]. Pomen subjektivnega dojetanja je pogosto podcenjen [17], vendar je ravno to vzrok, da imajo iste komunikacijske veščine različne učinke. Kaj bo prejemnik slišal, ni odvisno le od tega, kaj govorec govori, ampak tudi od poslušalčevih subjektivnih procesov, družbenih kontekstov in od njunih dosedanjih izkušenj (Slika 1) [13]. Kompleksne komunikacije, kakršna poteka npr. med obiskom bolnika v ambulanti, zato ne moremo razdeliti na objektivne komunikacijske veščine. Zato je tudi težko definirati splošne principe za dobro vodenje komunikacije - enega pristopa komunikacije ne moremo uporabiti pri vseh bolnikih, pa tudi ne v vseh situacijah pri enem bolniku [13].

Vodilo zdravstvenemu osebju za dobro komuniciranje bi zato morala biti originalnost, ki naj se prilagaja bolnikovi individualnosti in njegovemu trenutnemu psihofizičnemu stanju. S tem namenom bi šolanje zdravstvenih strokovnjakov moralo omogočati sledeče: da znajo dobro presojati posameznega bolnika in njegove (trenutne) potrebe ter da se zavedajo lastnih prednosti in po-

manjkljivosti in to upoštevajo pri komuniciranju z bolnikom [13]. Pomen takšnih fleksibilnih pristopov, ki temeljijo na uporabi specifičnih komunikacijskih veščin, potrjujejo tudi želje bolnikov, da bi jih zdravstveni strokovnjaki obravnavali kot osebe in ne kot »primer« ali številko... Pričakujejo, da bodo zdravstveni delavci prepoznali njihovo individualnost in ustvarjali občutek partnerstva [2]. Za vzpostavitev takšne komunikacije bo treba v prihodnosti uskladiti izobraževanje in klinično prakso komuniciranja. S tem bi izkoristili psihološke teorije komuniciranja in orodja komunikacijskih veščin, vendar na način, ki daje poudarek kreativnosti zdravstvenega osebja pri oblikovanju izvornih rešitev za edinstvene komunikacijske potrebe [13].

Vzporedno s prav tako vedno bolj individualiziranim medicinskim zdravljenjem lahko zdravstveno osebje na tak način uspešno sledi potrebam in zahtevam današnjega bolnika po celostni obravnavi, s čimer večajo tudi lastno zadovoljstvo na delovnem mestu. Če povzamemo, prilagojeno izobraževanje, ki omogoča individualen pristop komuniciranja z bolnikom, predstavlja nadgradnjo znanja zdravstvenega osebja in nesporno pomeni dodano vrednost za kvaliteto obravnave bolnikov.



Slika 1: prilagojen osnovni model procesa komuniciranja po Schrammu

3.3 Organizacijske in sistemske ovire za uspešno komunikacijo

Poleg zgoraj naštetih možnih ovir za uspešno komunikacijo v zdravstvenem okolju so ovire lahko tudi sistemske in organizacijske narave. Kot sistemsko oviro vidimo sedanjo prakso umeščenosti učenja komunikacijskih veščin, ki je večinoma (in v omejenem obsegu) del dodiplomskega medicinskega izobraževanja. Le redko so tovrstne vsebine del podiplomskega študija, kjer se zdravstveni delavci izobražujejo neposredno v kliničnem okolju. Našo tezo potrjujejo raziskave, ki so pokazale močno potrebo samih strokovnjakov po komunikacijskem izobraževanju na podiplomskem nivoju, saj menijo, da so nepripravljeni na velike čustvene zahteve bolnikov [14]. Da bi naučeno komunikacijsko znanje uspešno postalo del rutinskega vedenja zdravstvenih delavcev, pa bi se morale zgoditi tudi spremembe na nivoju oddelka ali cele organizacije. Te spremembe so pogoj za pozitiven vpliv komunikacijskih izobraževanj. V nasprotnem pa ob številnih delovnih obveznostih in pomanjkanju časa zdravstvenih delavcev težko pričakujemo prepoznano dodano vrednost komunikacije kot osrednje klinične veščine [14]. Zato mnogi menijo, da bi morale biti učenje komunikacijskih veščin kontinuirano in sestavni del medicinske ter nadaljnje izobrazbe, tudi v samih zdravstvenih organizacijah [14, 16] in ob sodelovanju tudi s strokovnjaki drugih strok [4].

Kljub razširjenemu prepričanju, da učinkovito komuniciranje ni možno predvsem zaradi pomanjkanja časa [17], pa so nekatere študije pokazale, da ustrezno zastavljena komunikacija ni podaljšala posveta [6]. Pri tem ne smemo pozabiti na zelo pomemben dejavnik, ki lahko vodi v neučinkovito komunikacijo, to je čustvena obremenitev zdravstvenega osebja. Zdravstveni delavec se velikokrat znajde v situaciji, ko mora podati slabo novico, ko se srečuje z bolnikovimi strahovi, jezo... pa tudi s svojo nemočjo. Zato je zelo pomembna možnost razreševanja tudi teh čustvenih stisk na delovnem mestu in podpora sodelavcev ter organizacije [5].

4 Komuniciranje v presejalnem programu

Z vidika komuniciranja so organizirani presejalni programi poseben primer. Tu je naloga sodelujočih v programu (tako medicinskega kot administrativnega podpornega osebja), da pristopijo k navidezno zdravi populaciji brez vidnih simptomov bolezni in posameznike prepričajo, da se udeležijo preventivnega pregleda. V primeru presejalnega programa za rak materničnega (RMV) vratu ZORA je to ginekološki pregled z odvzemom brisa materničnega vratu na vsake tri leta. Prvi cilj takšne-

ga programa je, da prepriča vsaj 70 % povabljenih žensk, da se povabilu odzove. Pri tem bo le nekaj med njimi v svojem življenju zbolelo za RMV, prav vsaka pa se bo soočila s stresno situacijo pregleda in čakanja na rezultat testa. Presejalni program je tako izrazit primer, kjer je neposredno od načina komuniciranja odvisna kakovost zdravstvenih storitev. Na primeru presejalnega programa lahko vidimo, kako pomembno komuniciranje vpliva na kakovost zdravstvenih storitev. Številne raziskave so namreč potrdile, da je način komuniciranja enako pomemben kot sama vsebina sporočanja in da vpliva na to, kako ženske upoštevajo priporočila glede presejanja [9, 18, 19, 20, 21]. Zato je izjemnega pomena točno, razumljivo in celostno informiranje žensk: o bolezni, tveganjih za nastanek bolezni, presejalnem testu (prednosti, slabosti) in o postopkih v morebitni nadaljnji obravnavi [9, 18, 21].

4.1 Kaj ženske pričakujejo od zdravstvenega osebja v presejalnem programu?

Raziskave v tujini so pokazale, da ženske od izvajalcev v presejalnem programu pričakujejo, da se bodo z njimi pogovarjali z občutkom empatije in izkazano skrbjo, brez medicinskih izrazov in prevelikega obsega tehničnih informacij [21, 23]. Komunikacija bo imela večji vpliv, če ženska občuti, da zdravstveno osebje nedvoumno podpira presejanje, in če ženska natančno pozna bolezni in delovanje programa [9, 22]. Ravno zmote o RMV in namenu presejalnega testa, ki v ženskah vzbujajo strah in nelagodje, so največje ovire, da se ženske ne udeležujejo pregledov ali se ne odzivajo na povabila na dodatne preiskave. Večina žensk navaja strah pred postopki v obravnavi, rakom, nezmožnostjo zanositve v prihodnje, stigmatizacijo in občutek krivde in sramu zaradi spolno prenosljivega virusa. Vsi ti strahovi izhajajo iz napačnih prepričanj: v presejanje so vključene le ženske s simptomi bolezni; presejanje je namenjeno le (zgodnjemu) iskanju raka (nepoznavanje pomena presejanja za odkrivanje predrakavih sprememb); nepoznavanje tveganj v presejanju (vključno s psihološko obremenitvijo ob napačno pozitivnih/negativnih rezultatih, ob čakanju na rezultat, ob dodatnih diagnostičnih postopkih), nepoznavanje povezave med okužbo s humanimi papiloma virusi (HPV) in RMV in na splošno slabo poznavanje HPV. Ta vprašanja je treba pojasniti vsaki udeleženci na način, ki ga bo razumela [18, 23, 24, 25].

4.2 Učinkovita komunikacija zdravstvenega osebja v presejalnem programu

S primernim komuniciranjem lahko zmanjšamo ovire za udeležbo v presejanju, zmanjšamo psihično obremenjenost žensk in izboljšamo spopri-

jemanje z negotovostjo zaradi bolezni [9, 21, 22, 23, 24]. Ženske že samo informiranje razumejo kot podporo s strani zdravstvenega osebja [23]. Zdravstveno osebje pa lahko ženskam nudi podporo tudi z uporabo specifičnih komunikacijskih veščin, kot so: i) pozorno poslušanje, ii) postavljanje odprtih vprašanj, iii) spodbujanje izražanja čustev in iv) izražanje empatije [5, 23, 26, 27, 28, 29]. Priporočljivo je, da zdravstveno osebje upošteva tudi druga načela dobre komunikacije: izogibanje uporabi strokovnih izrazov, uporaba preprostega in razumljivega jezika, strokovna dejstva naj bodo opremljena z razumljivimi in pomirjujočimi razlagami, količina informacij v enem obisku naj bo omejena in prilagojena zmožnostim ženske za razumevanje povedanega, vseskozi je treba ohranjati spoštljiv in skrben odnos [18, 23].

4.3 Drugi pomembni dejavniki pri komuniciranju v presejalnem programu

Pri uspešnem komuniciranju z ženskami v presejalnem programu je izvajalcem lahko v veliko pomoč tudi sodelovanje z nevladnimi organizacijami (NVO) in mediji. NVO pomagajo osveščati laično populacijo o pomenu presejalnega programa in RMV in nudijo podporo ženskam med obravnavo v programu ali med zdravljenjem in po njem. Mnogi mediji imajo prav tako velik vpliv na mnenje javnosti o sodelovanju v presejalnem programu. Izvajalci bi zato morali sodelovati z njimi in jim redno zagotavljati aktualne, točne in razumljive informacije [18]. Na učinkovito izvajanje presejalnega programa vpliva tudi komunikacija med izvajalci – tako v posamezni ginekološki ambulanti kot tudi s citologi, presejalci in drugimi specialisti, ki so vključeni v nadaljnjo obravnavo. Pomembno je tudi zagotavljanje povratnih informacij s strani centralnega registra (v Sloveniji Registra ZORA) izvajalcem in odločevalcem o delovanju programa. Register predstavlja most, ki lahko izboljša komunikacijo med izvajalci in ženskami, saj ženske podrobnejše informacije lahko dobijo tudi tam, kar lahko nekoliko razbremeni izvajalce v presejalnem programu [18, 19, 21].

5 Namesto zaključka

Na odločitve žensk glede sodelovanja v presejalnem programu vplivajo med drugim individualne značilnosti, družina in širše družbeno okolje, nara-va in stopnja bolezni, vrsta zdravstvene obravnave ter odnos in komunikacija z zdravstvenim osebjem. Večina žensk ob prvem soočenju z boleznijo ali patološkim izvidom ne razume v celoti svoje bolezni. Nekatere potrebujejo več mesecev ali celo let, da se ob podpori svojcev in ustrezni komunikaciji zdravstvenega osebja soočijo z vsemi dejstvi in svojimi

občutki in da popolnoma sprejmejo bolezen. Nekatere pa zaradi različnih razlogov, ki se skrivajo v zgoraj omenjenih dejavnikih, tega ne zmorejo nikoli. To se pogosto kaže v odklanjanju zdravnikovih priporočil ali iskanju rešitev v komplementarnem ali alternativnem zdravljenju. Za zdravstveno osebje je pomembno, da se teh izjem zaveda in da njihove odločitve spoštuje, saj je tudi to sestavni del uspešne komunikacije [20, 23, 30].

Literatura

1. Ule M. Spregledana razmerja: o družbenih vidikih sodobne medicine. Maribor: Aristej; 2009.
2. Deledda G, Moretti F, Rimondini M, Zimmermann C. How patients want their doctor to communicate. A literature review on primary care patients' perspective. *Patient Education and Counseling* 2013; 90:297-306.
3. Butalid L, Verhaak M F P, Boeije R H, Bensing M J. Patients' views on changes in doctor-patient communication between 1982 and 2001: a mixed-methods study. *BMC Family Practice* 2012; 13:80.
4. Poročilo o posvetu "Zakaj se bolniki pritožujejo nad zdravnikovim delom" (Delo SZD). *Zdrav Vestn* 2003; 194; 3-5: 312-325.
5. Škufca Smrdel A. C. Veščine komunikacije v odnosu zdravstveni delavec – bolnik. In Matković M, Petrijevcčanin B, eds. *Komunikacija in njene vrzeli pri delu z onkološkim pacientom*. Maribor: Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji pri Zbornici zdravstvene in babiške neg – Zvezi strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije; 2011. p. 7-16.
6. Harrington J, Noble M. L, Newman P. S. Improving patients' communication with doctor: a systematic review of interventions studies. *Patient Education and Counseling* 2004; 52:7-16.
7. Ong L. M. L, de Haes M. J. C. J, Hoos M. A, Lammes B. F. Doctor-Patient Communication: A review of the Literature. *Soc. Sci. Med.* 1995; 40:903-918.
8. Ammentorp J, Sabroe S, Kofoed P, Mainz J. The effect of training in communication skills on medical doctors' and nurses' self-efficacy. A randomized controlled trial. *Patient Education and Counseling* 2007; 66:270-277.
9. Fox A. S, Heritage J, Stockdale E. S, Asch M. Steven, Duan N, Reise P. S. Cancer screening adherence: Does physician-patient communication matter? *Patient Education and Counseling* 2009; 75:178-184.
10. Šter Petek M, Švab I, Zalar B, Tomori M. Spoznanje – nov predmet na Medicinski fakulteti v Ljubljani. *Zdrav Vestn* 2011; 80: 865-72.
11. Reddy K M C. The Doctor:patient Relations & Art of Practice of Medicine. *Indian J Surg* 2011; 73:321-323.
12. Rungapadiachy M. D. Medosebna komunikacija v zdravstvu. Ljubljana: Educy; 2003.
13. Salmon, P, Young B. Creativity in clinical communication: from communication skills to skilled communication. *Medical Education* 2011; 45:217-226.
14. van den Eertwegh, van Dulmen S, van Dalen J, Scherpier A. J. J. A, van der Vleuten P. M. C. Learn-

- ing in context: Identifying gaps in research on the transfer of medical communication skills to the clinical workplace. *Patient Education and Counseling* 2013; 90:184-192.
15. Ule M, Kline M. Psihologija tržnega komuniciranja. Ljubljana: Fakulteta za družbene vede; 1996.
 16. Street R L JR, Gordon H, Haidet P. Physician' communication and perception of patients: Is it how they look, how they talk, or is it just the doctor? *Social Science and Medicine* 2007; 65:586-598.
 17. Ferrario S R, Cremona G. Communication in a medical setting: can standards be improved? *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2013; 8:1.
 18. Giordano L, Webster P, Anthony C, Szarewski A, Davies P, Arbyn M e tal. Improving the quality of communication in organised cervical cancer screening programmes. *Patient and Education Counseling* 2008; 72:130-136.
 19. www.zora.onko-i.si
 20. Coker LA, Eggleston SK, Meyer TE, Luchok K, Das Prabhu I. What predicts adherence to follow-up recommendations for abnormal Pap test among odler women? *Gynecology Oncology* 2007; 105:74-80.
 21. Simon MA, Cofta-Woerpel L, Randhawa V, John P, Makoul G, Spring B. Using the word 'cancer' in communication about an abnormal pap test: finding common ground with patient-provider communication. *Patient Education and Counseling* 2010; 81:106-112.
 22. Denberg DT, Wong, S, Beattie A. Woimen+s misconceptions about cancer screening: implications for informed decision-making. *Patient Education and Counseling* 2005; 57:280-285.
 23. Bertram C. C., Magnussen L. Informational needs and experiences of women with abnormal papanicolaou smears. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners* 2008; 20:455-462.
 24. Waller J, McCaffery K, Nazroo J, Wardle J. Making sense of information about HPV in cervical screening: a qualitative study. *Brtsih Journal of Cancer* 2005; 92:265-270.
 25. Goldsmith M R, Bankhead C R, Kehoe S T, Marsh G, Austoker J. Information and cervical screenig: a qualitative study of women's awareness, understanding and information needs abouth HPV. *Journal of Medical Screening* 2007; 14:29-33.
 26. Turan S, Elcin M, Odabasi O, Sayek I, Senemoglu N. The impact of clinical visits on communication skills training. *Patient Education and Counseling* 2009; 77:42-47.
 27. Benedik J, Červek J. Komunikacija na prehodu v paliativno zdravljenje. In Matković M, Petrijevčanin B, eds. Komunikacija in njene vrzeli pri delu z onkološkimi pacientom. Maribor: Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v onkologiji pri Zbornici zdravstvene in babiške nege – Zvezi strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije; 2011. p. 50-59.
 28. Rosenberg S, Gallo-Silver L. Therapeutic communication skills and student nurses in the clinical stting. *Teaching and Learning in Nursing* 2011; 6:2-8.
 29. Maguire P, Pitceathy C. Key communication skills and how to acuire them. *BMJ* 2002; 325:697-700.
 30. Verhoef M.J., Boon H.S., Page S.A. Talking to cancer patient about complementary therapies: is it the physician's responsibility? *Curr Oncolo.*2008; 15:88-93.

Analiza primera

Potek bolezni pri bolnici s CIN in začetnim karcinomom, ki se ni želela zdraviti

Uršula Salobir Gajšek¹, Filip Simoniti², Simona Šramek Zatler¹, Alenka Repše Fokter^{1,3}

¹Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, Celje

²Zasebna ginekološka ordinacija Simmed, Ul. Dušana Kvedra 27, Šentjur

³UKC Maribor, Ljubljanska 5, Maribor

Povzetek

Biologija predrakavih in začetnih rakavih bolezni materničnega vratu (MV) in preprosta metoda odvzema brisa materničnega vratu (BMV) je omogočila razvoj organiziranih presejalnih programov z namenom zgodnjega odkrivanja in zmanjšanja obolevnosti in umrljivosti za rakom materničnega vratu (RMV). Letos mineva 10. leto od uvedbe organiziranega presejalnega programa ZORA v Sloveniji. Na to so se nadgradili standardni postopki onkološkega zdravljenja. Redko se bolnice odločajo za ne-zdravljenje ali alternativno zdravljenje. Z odločitvijo za ne-zdravljenje in poseganje po alternativnem zdravljenju, ki ne temelji na z raziskavami podprtimi dejstvi in zdravljenju, bo bolezen šla svojo pot in končala v metastatsko razširjeni bolezni in smrti. Primer alternativnega zdravljenja predrakave in začetne rakave bolezni MV nas opozarja, da je nujno standardno onkološko zdravljenje, da je nujno izobraževanje žensk in da alternativni načini zdravljenja niso na mestu.

Ključne besede: patološki bris materničnega vratu, rak materničnega vratu, odklanjanje zdravljenja

Uvod

Pravočasno odkrivanje in zdravljenje predrakavih in začetnih rakavih obolenj materničnega vratu (RMV) je tako pri nas kot v svetu prineslo zmanjšano obolevnost in umrljivost za RMV. V te namene so bili uvedeni številni presejalni programi, v Sloveniji je bil pred desetimi leti uveden organiziran presejalni program ZORA. Pravilno zdravljenje, ki danes pomeni standardne postopke zdravljenja glede na stadij bolezni, lahko prepreči razvoj cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) visoke stopnje in napredovanje CIN 3 v RMV, ter s tem pomembno vpliva na zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti zaradi RMV. Redko se zgodi, da se bolnica ne odloči za standarden način zdravljenja, se ne zdravi ali se celo odloči za alternativno zdravljenje. Naš namen je prikazati potek bolezni CIN 3 in začetnega RMV pri bolnici, ki se je odločila za alternativni način zdravljenja.

Prikaz primera

Štiriinpetdesetletna bolnica se je po desetih letih 6. julija 2005 zglasila na ginekološki pregled zaradi vabila ZORA. Odvzet PAP bris je bil patološki: PAP IV do V. Do takrat je bila zdrava, dvakrat je rodila in dvakrat splavila, zadnje perilo je imela pred dvema

letoma, v družinski anamnezi ni bilo rakavih obolenj. Izbrani ginekolog jo je poslal v bolnišnico na odščip in abrazijo endocervikalnega kanala.

Kolposkopsko so bile vidne punktacije in mozaik. Histološki izvid je pokazal CIN 3 površine porcije (Sliki 1 in 2), v endocervikalnem kanalu pa je bil v fragmentu strome infiltrat zmerno diferenciranega skvamoznega karcinoma (Sliki 3 in 4). Ginekološko onkološki konzilij UGK v Ljubljani je predvidel zdravljenje. Pri izbranem ginekologu se je oglasila z izvidom in odločitvijo, da se ne bo zdravila, odločila se je za alternativno zdravljenje. Izbrani ginekolog ji je po telefonu ponovno svetoval zdravljenje, a ga je zavrnila. Čez eno leto ji je ponovno poslal dopis o potrebnem zdravljenju.

Po skoraj sedmih letih, dne 26. 5. 2012, je bila bolnica sprejeta v bolnišnico. Ugotovljen je bil razširjen tumor v mali medenici, ki je infiltriral steno vagine in mehurja, obojestranska hidronefroza III do IV stopnje s postrenalno ledvično insuficienco, povečane metastatske bezgavke periferno in retroperitonealno, generaliziran edem telesa, plevralni izliv in metastaze v obeh dojkah. Želela se je zdraviti! Onkološki konzilij je pri bolnici ugotovil terminalno fazo raka materničnega vratu, ki je zaradi zavrnitve standardnega zdravljenja po sedmih letih napre-

doval kljub alternativnem zdravljenju. Specifično onkološko zdravljenje ni bilo več mogoče! Ob simptomatski terapiji je umrla tri tedne po sprejemu v bolnišnico.

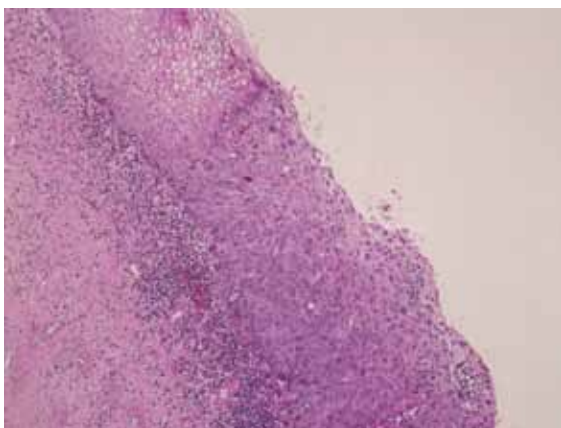
S primeri, ki so podobni zgornjemu, se srečujemo v naši vsakdanji praksi, čeprav so k sreči redki, še bolj redki pa so dokumentirani zapisi o njih (1).

Razprava

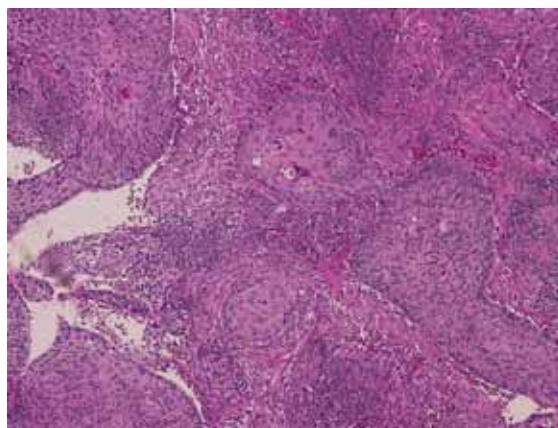
Z napredkom medicine se spreminjajo načini zdravljenja, mnogi malignomi, ki so še pred kratkim veljali za neozdravljive, pa so bodisi zaradi sodobnih zdravil bodisi zaradi zgodnjega odkrivanja postali v veliki meri ozdravljivi. Slednje še posebno velja za RMV, ki ga z organiziranim presejanjem in citološkim pregledom brisa materničnega vratu vse pogosteje ozdravimo, večinoma pa z zdravljenjem predrakavih sprememb celo preprečimo. Znano je namreč, da je tveganje za razvoj invazivnega karcinoma pri ženskah z nezdravljenim CIN 3 pomembno večje kot pri tistih, ki so bile zaradi CIN 3 ustrezno zdravljene (2, 3). Onkologija sodi med medicinske vede, ki so v zadnjih letih najbolj napredovale. Najbolj optimalen način zdravljenja predlaga zdravnik, vendar je končna odločitev o tem, ali se bo za zdravljenje

odločil, bolnikova. Večina študij se še vedno osredotoča na najboljše možne načine onkološkega zdravljenja in paliativne oskrbe (4), manjša pozornost pa je namenjena razumevanju kdaj in zakaj nekateri bolniki zavračajo zdravljenje. Zdi se, da se bolniki najpogosteje bojijo stranskih učinkov zdravljenja, slabe kakovosti življenja ob zdravljenju ali pa imajo negativne izkušnje v krogu svoje družine, prijateljev ali znancev (5–7). Pri odločitvi za zdravljenje imajo odločilno vlogo tudi različni politični in ekonomski sistemi v svetu ter dostop do zdravstvene oskrbe, ki je najslabša v nerazvitih državah, po drugi strani pa je tudi v nekaterih najbolj razvitih državah bolj privilegij kot pravica (8). Mnoge raziskave navajajo, da je pomemben neodvisni dejavnik tveganja za izid zdravstvenega stanja zdravstvena pismenost (»health literacy«), ki je neodvisna od rase in celo izobrazbene strukture (9–13).

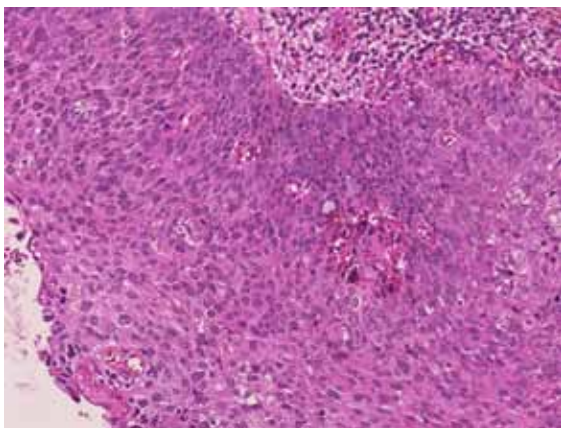
V našem zdravstvenem sistemu imajo vsi bolniki enake možnosti, kar še posebno velja za tiste iz presejalnih programov. Razlogi za odklanjanje zdravljenja so, poleg nekaterih zgoraj naštetih, morda povsem osebne narave, s katerimi se strokovnjaki premalo ukvarjamo predvsem iz objektivnih razlogov. V skopo odmerjenem času, ki ga ima zdravnik na voljo za eno bolnico, ji težko razloži že samo di-



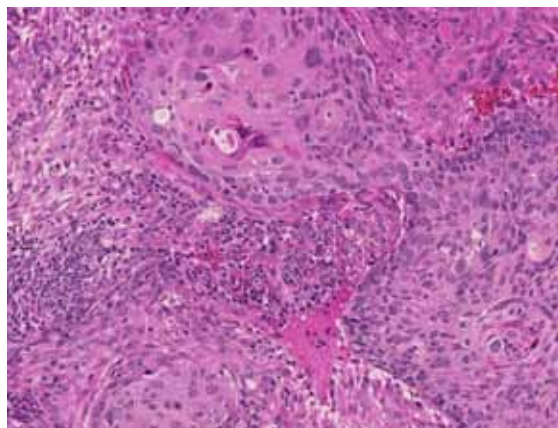
Slika 1. Porcija, ekscizija (HE, x10)



Slika 4. Kiretaža (HE, x20)



Slika 2. Porcija, ekscizija (HE, x20)



Slika 3. Kiretaža (HE, x40)

Zaključki

1. Tudi v našem okolju nekatere bolnice še vedno odklanjajo zdravljenje zgodnjih oblik RMV in predrakavih sprememb, ki jih odkrijemo v presejalnem programu.
2. Vzroki za odklanjanje terapije so različni in jih ni mogoče vedno argumentirano ovreči.
3. Zdravniki in ostalo zdravstveno osebje zaradi normativov in drugih objektivnih okoliščin ne more posvečati dovolj časa tej populaciji bolnic.
4. Kljub objektivnim preprekam je potrebno iskati načine, da bomo te bolnice prepričali o potrebnosti ustreznega zdravljenja.
5. Še vedno ostaja naša naloga in naloga celotne družbe vzgajati in naučiti ženske o bolezni materničnega vratu, da bodo postale prosvetljene!

agnozo in primeren način zdravljenja, dodatne razlage in prepričevanje pa bi šle v škodo naslednjih pacientk, ki jih mora isti dan pregledati. DP ZORA ima spletno stran, ki je dostopna tako izvajalcem programa kot uporabnicam (<http://zora.onko-i.si>), vendar se ga ženske v zvezi z dilemami glede zdravljenja redko poslužujejo, čeprav zaposleni kljub izraziti kadrovski podhranjenosti vestno odgovarjajo na zastavljena vprašanja. Tako so bolnice pogosto prepuščene same sebi. Bolj osveščene se morda zatekajo k raznim spletnim klepetalnicam, kjer pa neredko dobivajo informacije o negativnih izkušnjah in nasvete za različna alternativna zdravljenja.

Literatura

1. Braun S, Reimer D, Strobl I, Wieland U, Wiesbauer P, Müller-Holzner E, et al. Fatal invasive cervical cancer secondary to untreated cervical dysplasia: a case report. *Pathologie*. 2009; 30 Suppl 2: 128–35.
2. McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Skegg DCG. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 425–34.
3. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 368–383.
4. Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ, Peterson LM, Wenger N, Reding D, et al. Relationship between cancer patients' predictions of prognosis and their treatment preferences. *Journal of the American Medical Association* 1998; 279: 1709–14.
5. Brock DW, Wartman SA. Sounding board. When competent patients make irrational choices. *New England Journal of Medicine* 1990; 322: 1595–9.
6. McKenna RJ. Clinical aspects of cancer in the elderly. Treatment, decisions, treatment choices and follow-up. *Cancer suppl*. 1994; 74: 2107–16.
7. Jolley MG. Ethics of cancer management from the patient's perspective. *Journal of medical ethics*, 1988; 14: 188–90.
8. Westin SN, et al. Social factors affecting treatment of cervical cancer: ethical issues and policy implications. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 747–51.
9. Nielsen-Bohlman L, Panzer AM, Kindig DA. *Health Literacy: a prescription to end confusion*. Washington, DC: National Academy Press; 2004.
10. Baker DW, Parker RM, Williams MV, Clark WS. Health literacy and the risk of hospital admission. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 791–8.
11. Baker DW, Gazmararian JA, Williams MV, Scott T, Parker RM, Green D, et al. Functional health literacy and the risk of hospital admission among Medicare managed care enrollees. *Am J Public Health* 2002; 92: 1278–83.
12. Paasche-Orlow MK, Jacob DM, Powell JN. Notices of Privacy Practices: a survey of the Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 documents presented to patients at US hospitals. *Med Care* 2005; 43: 558–64.
13. Sudore RL, Yaffe K, Satterfield S, Harris TB, Mehta KM, Simonsick EM, et al. Limited literacy and mortality in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 806–12.

Analiza primera

Spontana regresija CIN 2 pri bolnici, ki se ni želela zdraviti

Urška Gašper Oblak¹, Helena Gutnik², Snježana Frković Grazio³

¹Zdravstveni dom Ljubljana, Metelkova 9, Ljubljana

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

³Ginekološka klinika Ljubljana, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šljajmerjeva 3, Ljubljana

Povzetek

Prikazan je primer 49-letne bolnice s patološkim brisom materničnega vratu (BMV) in histološkim izvidom z oceno cervikalna intraepiteljska neoplazija stopnje 1 do 2 (CIN 1 do 2), ki se ni želela zdraviti, ampak je obiskala zdravlilca. Ob nadaljnjem spremljanju so se v naslednjih letih citološki brisi materničnega vratu normalizirali, kar nakazuje možnost spontane regresije CIN, bolnica pa je menila, da gre za uspeh alternativnega zdravljenja. Spontana regresija cervikalne intraepiteljske neoplazije (CIN) je, po podatkih iz literature, pogosta. Delež spontane regresije CIN je večji pri nižjih stopnjah CIN. Potrebna pa je previdnost pri interpretaciji spontane regresije glede na podatke o variabilnosti histopatološkega vrednotenja CIN in razločevanja med CIN in reaktivnimi spremembami ploščatega epitelija. V članku poudarjamo potrebo po ustrezni komunikaciji z bolnicami, ki jim je potrebno predstaviti možen razvoj patoloških sprememb bodisi v težje stopnje displazije ali invazivni rak oziroma možnost regresije sprememb. V primeru odklanjanja zdravljenja ali slabe odzivnosti bolnice bi morali ponovno pregledati vse citološke in histološke vzorce ter v dvomljivih primerih diagnoze potrditi tudi z uporabo dodatnih metod (p16, triažni test HPV).

Ključne besede: BMV, CIN, spontana regresija CIN, p16

Uvod

Večina bolnic se odziva na vabila svojega ginekologa in sledi njegovim priporočilom glede spremljanja oziroma zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu. Pri ugotovljeni cervikalni intraepiteljski neoplaziji druge stopnje (CIN 2) ali tretje stopnje (CIN 3) so bolnice zdravljene praviloma s konizacijo. Včasih pa se bolnice bodisi ne odzivajo na vabila ginekologa, ne sledijo priporočilom glede zdravljenja oziroma zdravljenje displastičnih sprememb materničnega vratu celo zavrnejo.

Po podatkih iz literature je spontana regresija cervikalne intraepiteljske neoplazije (CIN) pogosta. Delež spontane regresije CIN je dosti večji pri nižjih stopnjah CIN (90-odstoten pri CIN 1 in 60 do 70-odstoten pri CIN 2) (1, 2). V starostni skupini pod 25 let je spontana regresija CIN 2 še večja in avtorji študije se sprašujejo, ali je zdravljenje CIN 2 s konizacijo pri mladih ženskah sploh smiselno (1). Po drugi strani pa je potrebna previdna interpretacija spontane regresije CIN glede na dobro znane podatke o variabilnosti histopatološkega vrednotenja CIN, še posebej pa v razločevanju med CIN 1 in 2 in reaktivnimi spremembami (3–7).

Predstavitev primera z vidika ginekologa

49-letna bolnica je bila v začetku septembra 2004 prvič pregledana v naši ambulanti. Po njenih besedah je od predhodnega pregleda minilo okoli deset let. Bolnica ni nikoli rodila, trikrat je splavila. Razlog pregleda so bile neredne krvavitve, na 15 do 60 dni, ki so se pojavljale že nekaj mesecev in jih je povezovala s predhodnim padcem na ledu. V ginekološkem statusu je bila vidna gladka, bolj trda porcija, ultrazvočno (UZ) pa so bile v cerviksu vidne številne cistične votlinice in 1 cm velika ehogena lisa, v steni normalno velikega uterusa pa posamezni drobni miomi. Endometrij je bil tanek, v levem jajčniku sta bili dve anehogeni cisti premera po 27 mm.

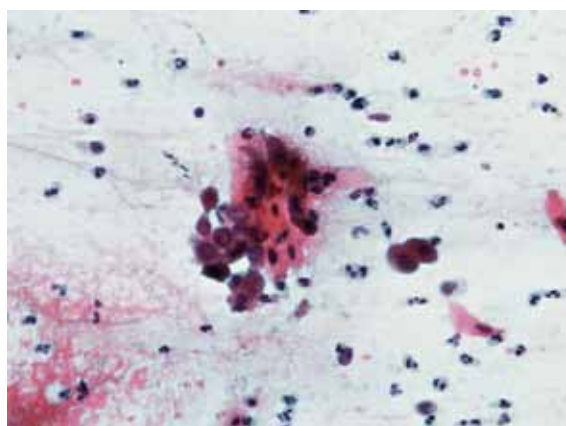
Odvzet je bil bris materničnega vratu (BMV). Citološka ocena je bila PAP III, zmerno diskariotične ploščate celice, v posameznih huda diskarioza, obsežna atipična metaplazija, EC celice so bile normalne; priporočena histopatološka preiskava (Sliki 1 in 2). Ob koncu septembra 2004 smo opravili kolposkopijo in biopsijo porcije. Vidna je bila gladka porcija z liso belega, jod negativnega epitelija na 5. uri; biopsiji porcije sta bili odvzeti na 5. in 12. uri. Histološka diagnoza je bila blaga do zmerna displazija ploščatega epitelija (CIN 1 do CIN 2) in

bolnica je bila napotena v kolposkopsko ambulanto. Obravnava v kolposkopski ambulanti obsega pregled, poseg in nato še kontrolni pregled pri operaterju. Na kontrolnem pregledu bolnice praviloma osebno prejmejo tudi histopatološki izvid konizacije, če je le ta bila narejena. V napotni ambulanti dobimo izvid konizacije, ko ga bolnica sama prinese k nam.

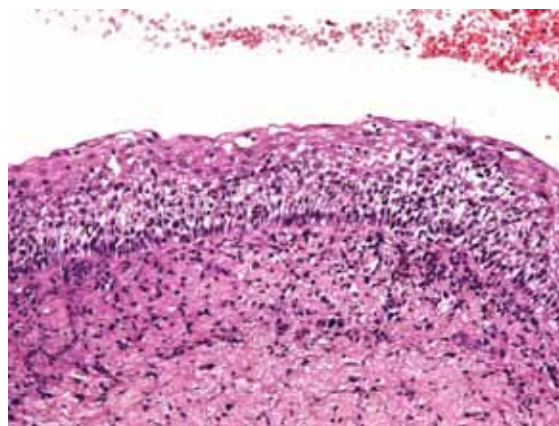
V naslednjem letu smo ugotovili, da bolnice ni bilo na kontrolni pregled po obravnavi na kliniki. Poleg tega se je preselila. A ker je imela nespremenjeno telefonsko številko, smo jo uspeli telefonsko povabiti na obisk. Že v telefonskem pogovoru je omenila, da v kolposkopsko ambulanto ni šla, a je vseeno ozdravljena. Ker se je spet pojavila izvenciklična krvavitve, je pristala na ponovni pregled. Pri pregledu septembra 2005 razen blage krvavitve iz cervikalnega kanala ni bilo posebnosti,

UZ je bil endometrij spet povsem tanek, jajčnika pa brez foliklov. Bolnica je razložila, da hodi k zdravilcu na Kurešček, da si je nabrala novo energijo in uredila mnoge neurejene stvari s svojem življenju. Povedala je, kako čuti, da je ozdravljena. Nikakor ni želela na zdravljenje na kliniko in je tudi podpisala izjavo, da razume pomen možnih sprememb na materničnem vratu ob citološki oceni PAP III.

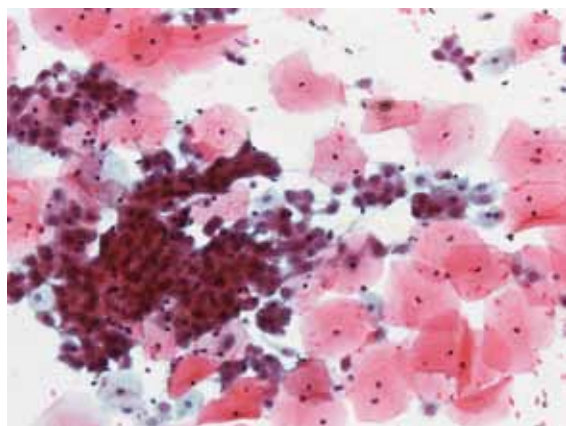
Pristala je, bolj nam na ljubo, na ponovni odvzem BMV, ki je bil odvzet ločeno iz ekto in endocerviksa v dveh ločenih preparatih. Citološka ocena obeh BMV je bila **PAP II**, blago diskariotične ploščate celice, s pripisom, da je vidna obsežna atipična metaplazija, hujše stopnje diskarioze pa v teh brisih ni vidne. Priporočena je bila kontrola BMV po 3 mesecih. Bolnica ni prišla na pregled ob dogovorjenem datumu, odzvala pa se je na ponovno vabilo.



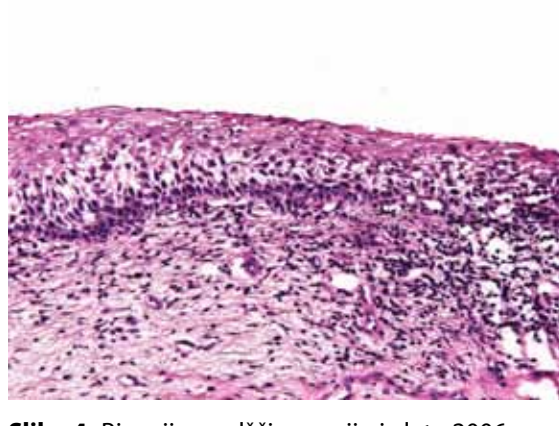
Slika 1. Bris materničnega vratu iz leta 2004, ocenjen kot PAP III: zmerno diskariotične ploščate celice (barvanje po Papanicolaou, x400).



Slika 3. Biopsija – odščip porcije iz leta 2004, ocenjen kot cervikalna intraepitelijska neoplazija stopnje 1 do 2 (CIN 1 do 2) (barvanje po hematoksilinsko eozinski metodi, x200).



Slika 2. Bris materničnega vratu iz leta 2004, ocenjen kot PAP III: številne metaplastične celice (barvanje po Papanicolaou, x200).



Slika 4. Biopsija – odščip porcije iz leta 2006, ocenjen kot cervikalna intraepitelijska neoplazija stopnje 1 (CIN 1) (barvanje po hematoksilinsko eozinski metodi, x200).

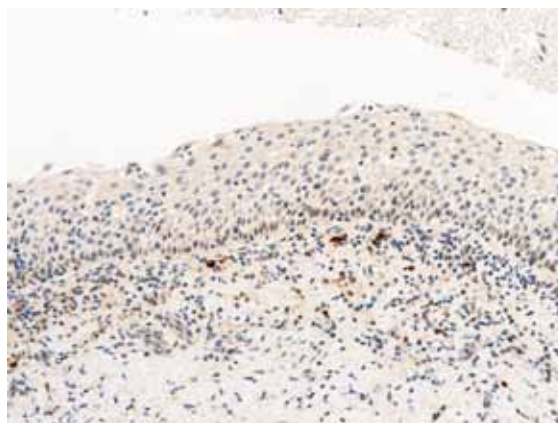
Sledili so pregledi:

- Marca 2006, odvzem BMV v dveh ločenih preparatih, patološki bris z blago diskariozo ploščatih celic, priporočena kontrola čez 6 mesecev.
- Septembra 2006, odvzem BMV v dveh ločenih preparatih, patološki bris z atipično ploščato-celično metaplazijo, kontrola čez 6 mesecev.
- Kolposkopija: obsežnejše področje nežnega belega epitela, ki sega do cervikalnega kanala, biopsija porcije na treh mestih in abrazija cervikalnega kanala. Histološka diagnoza je bila v odščipih porcije blaga displazija s koilocitnimi atipijami in fokalno parakeratozo (CIN 1), v abradatu cervikalnega kanala pa epidermiziran fibroadenomatozni cervikalni polip.
- Aprila 2007, odvzem BMV, citološka ocena bris negativen, uporaben. Bolnica tudi na preventivni pregled v ambulantno za boleznj dojk ni želela; svetovane so bile redne, vsaj letne kontrole BMV.
- Oktobra 2009, odvzem BMV, citološka ocena **bris patološki, atipične ploščate celice**, svetovana ponovitev po estrogenskem testu.
- Sledila je vrsta vabil, telefonska številka je bila spremenjena.
- Junija 2010, odvzem BMV, citološka ocena **bris negativen, manj uporaben, brez EC celic**, tudi v kliničnem zapisu je omenjena stenozna cervikalnega kanala.
- Decembra 2010 odvzem BMV, citološka ocena **bris negativen, uporaben**.
- Januarja 2012 odvzem BMV, citološka ocena **bris negativen, uporaben. HPV test je negativen**.

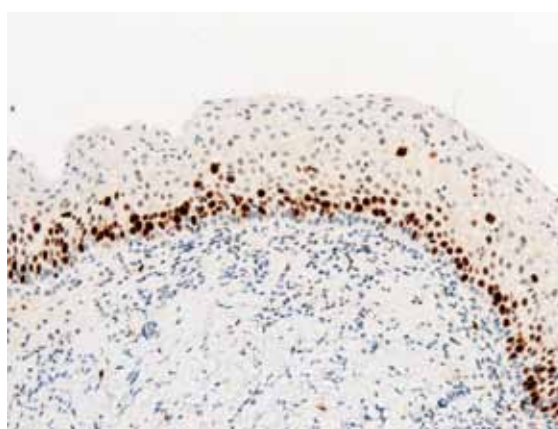
Predstavitev primera z vidika patologa

Ob pripravi primera za prikaz na srečanju smo ponovno pregledali vse BMV in pridobili histološke preparate obeh tkivnih biopsij (iz leta 2004 in 2006). Prvi odvzeti BMV, ki je bil ocenjen kot **PAP III, bi ponovno ocenili** kot zmerno diaskariozo ploščatih celic (po novi klasifikaciji ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (**PIL-VS**)) (Slika 1). V BMV je prisotna tudi zelo obsežna ploščatocelična metaplazija, ki smo jo v izvidu omenili že ob prvem pregledu (Slika 2).

Ob ponovnem pregledu obeh tkivnih biopsij (odščipov porcije) pa smo ugotovili, da v histopatološki sliki **ni jasno izraženih kriterijev za CIN 1 ali CIN 2**, pač pa je izraženo **hudo kronično vnetje z reaktivno atipijo ploščatega epitelijskega** (Sliki 3 in 4). Za zanesljivo izključitev CIN smo na obeh vzorcih izvedli še imunohistokemični reakciji na biolo-



Slika 5. Biopsija – odščip porcije iz leta 2004: negativna imunohistokemična reakcija na p16 (x200).



Slika 6. Biopsija – odščip porcije iz leta 2004: imunohistokemična reakcija na Ki-67, pozitivna v spodnji tretjini epitelijskega (x200).



Slika 7. Biopsija – odščip porcije iz leta 2006: negativna imunohistokemična reakcija na p16 (x200).

ška označevalca **p16** in **Ki-67**. V obeh vzorcih sta bili reakciji na p16 v ploščatem epiteliju negativni, s proliferacijskim označevalcem Ki-67 pa so se pozi-

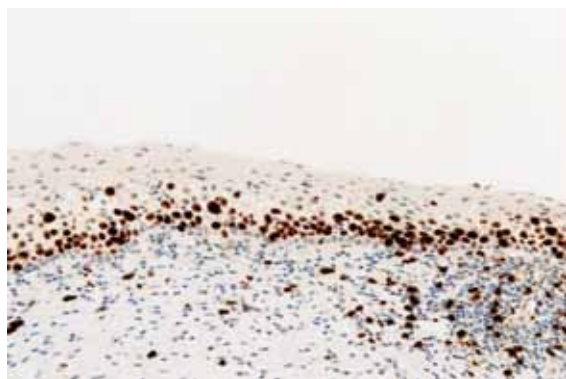
tivno obarvala le jedra parabazalnega sloja oz. spodnje tretjine ploščatega epitelija (Slike 5–8).

Razprava

Bolnica je vsekakor prepričana, da je izbrala pravo pot zdravljenja in izboljšanje citoloških in histopatoloških izvidov pripisuje uspešnemu zdravlilcu s Kureščka. V resnici pa si ginekologi in citopatologi lahko zastavimo ob takem primeru več vprašanj.

Kaj bi pričakovali, če bi bila opravljena konizacija?

Ob patološkem citološkem izvidu pričakujemo v večini primerov patološki histološki izvid. Pri histološkem izvidu CIN 2 je bila v Sloveniji že pred uvedbo posodobljenih smernic večina bolnic zdravljena, vsekakor pa ob oceni citološkega brisa PAP III, kjer bi bila tudi ob nižji histološki oceni v biopsiji indicirana diagnostična konizacija. Le-ta bi tudi z večjo verjetnostjo kot biopsija prikazala naravo in obsežnost patoloških sprememb.



Slika 8. Biopsija – odščip porcije iz leta 2006: imunohistokemična reakcija na Ki-67, pozitivna v spodnji tretjini epitelija (x200).

Kaj lahko pričakujemo, če spremembe niso zdravljene?

Praviloma bi pričakovali vztrajanje ali napredovanje patoloških sprememb, še posebej, ker je bila bolnica starejša in nismo imeli podatka o izvidih predhodnih ginekoloških pregledov. Manj verjetno bi lahko pričakovali izboljšanje. Pa vendar, novejši študije kažejo, da je regresija CIN 2 pri mladih ženskah (mlajših od 25 let) visoka, kar 70-odstotna; celo ob prisotnosti HPV 16 je regresija skoraj 50% - odstotna (1,2,8,9). Pri starejših ženskah je regresija redkejša, okoli 30 do 50-odstotna v dveh letih (10,11). Za vse starostne skupine je regresija CIN 2 redkejša kot regresija CIN 1, kjer je blizu 90-odstotna in pogostejša kot pri CIN 3, kjer je bliže 20 do 30-odstotna (1,2).

Kakšne so ob tem primeru ugotovitve in dileme patologa?

Ob histopatološki oceni CIN 2 v odščipih sluznice porcije bi pričakovali potrditev diagnoze v konizacijskem vzorcu materničnega vratu. Po naših izkušnjah v takih primerih v konusu neredko najdemo ob CIN 2 tudi CIN 3, ki pogosto leži globlje v endocervikalnem delu materničnega vratu in ni nujno zajet v predhodnih odščipih sluznice. Zelo redko pa se zgodi, da v konusu ne ugotovimo CIN. V takih primerih, če je le mogoče, ponovno pregledamo BMV in vzorce predhodnih biopsij. V primeru predstavljene bolnice, ki je odklonila konizacijo, potrebe po reviziji BMV in biopsij ni bilo, ker sta se citološka in histopatološka slika ujemali, normaliziranje citološke slike v številnih kasneje odvzetih BMV pa bi upravičeno lahko pripisali spontani regresiji CIN. Ob ponovnem pregledu biopsij pa smo presenečeni ugotovili, da histopatološka slika ne izpolnjuje kriterijev CIN, kar smo potrdili tudi z dodatnimi imunohistokemičnimi preiskavami (Slike 3–8).

Po podatkih iz literature je variabilnost v histopatološkem ocenjevanju sprememb na materničnem vratu največja pri nižjih stopnjah CIN in v razločevanju med CIN in reaktivnimi spremembami ploščatega epitelija (3–7). V zadnjem času nam je v dvomljivih primerih v pomoč imunohistokemična preiskava z biološkim označevalcem p16, ki ga v večini primerov kombiniramo s proliferacijskim označevalcem Ki-67. Pozitivna reakcija na p16 v večini primerov zanesljivo potrdi CIN, negativna reakcija pa izključi primere z reaktivnimi atipijami ploščatega epitela, ki morfološko lahko posnemajo spremembe značilne za CIN (12–14). V času odvzema obeh biopsij preiskave p16 v slovenskih patoloških laboratorijih še nismo izvajali.

Zaključki – kako spremljati takšno bolnico?

Smernic za takšne primere ni. Vsekakor je smiselna revizija izvidov predhodnih preiskav in pogostejši odvzemi BMV. Dobro bi bilo tudi, če bi lahko v nejasnih primerih opravili triažni test HPV. Ob tem pa je pomembno, da bolnici, ki se za zdravljenje ne odloči, razložimo naravo bolezenskih sprememb ter tveganje za razvoj invazivnega raka materničnega vratu. Razložiti moramo, kakšna so slovenska priporočila za zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu ter kolikšna je zanesljivost izvidov. Pojasnimo lahko tudi možnost spontane regresije sprememb, a ob tem poudarimo potrebo po pogostejših odvzemih BMV oziroma rednem spremljanju bolnice.

Kaj smo se naučili?

1. Kljub našemu trudu ne moremo v zdravljene pritegniti vseh žensk s sumom na resne predrakave spremembe materničnega vratu.
2. Bolnica, ki se ne želi zdraviti, potrebuje razlago o naravnem poteku predrakavih sprememb materničnega vratu in spremljanje s pogostejšimi odvzemi BMV.
3. V primeru izboljševanja izvidov je smiselna revizija izvidov predhodnih preiskav.

Literatura

1. McAllum B, Sykes PHH, Sadler L, et al. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:478.e1–7.
2. Discacciati MG, de Souza CA, d'Otavianno MG, et al. Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women followed for 12 months. *Eur J Obstet Gyn RB* 2011;155:204–8.
3. Ismail SM, Colclough AB, Dinnen JS, et al. Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia. *BMJ* 1989;298:707–10.
4. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285:1500–5.
5. Malpica A, Matisic JP, Niekerk DV, et al. Kappa statistics to measure interrater and intrarater agreement for 1790 cervical biopsy specimens among twelve pathologists: qualitative histopathologic analysis and methodologic issues. *Gynecol Oncol* 2005;99:38–52.
6. Cai B, Ronnett BM, Stoler M, Stoler M, et al. Longitudinal Evaluation of Interobserver and Intraobserver Agreement of Cervical Intraepithelial Neoplasia Diagnosis Among an Experienced Panel of Gynecologic Pathologists. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1854–60.
7. Robertson AJ, Anderson JM, Beck JS, et al. Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1989;42:231–8.
8. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the natural history of Human papillomaviruses and anogenital cancers. *Vaccine* 2012; 30 Supplement 5: 24–33.
9. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S, et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2010; 116(6):1373–80.
10. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia – grade 2. *Obstet Gynecol* 2009; 113:18–25.
11. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda N, Yasugi T, Takatsuka N, et al. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *In J Cancer* 2011; 128(12):2898–90.
12. Shi J, Liu H, Wilkerson M, et al. Evaluation of p16INK4a, minichromosome maintenance protein 2, DNA topoisomerase II α , ProEx C, and p16INK4a/ProEx C in cervical squamous intraepithelial lesions. *Hum Pathol* 2007;38:1335–44.
13. Pinto AP, Schlecht NF, Woo TYC, et al. Biomarker (ProExTMC, p16^{INK4A} and MIB-1) distinction of high grade squamous intraepithelial lesions from its mimics. *Mod Pathol* 2008;21:1067–74.
14. Van Niekerk D, Guillaud M, Matisic J, et al. p16 and MIB1 improve the sensitivity and specificity of the diagnosis of high grade squamous intraepithelial lesions: Methodological issues in a report of 447 biopsies with consensus diagnosis and HPV HCII testing. *Gynecol Oncol* 2007;107:233–40.

Sodelovanje Registra ZORA in ginekoloških timov v skupni skrbi za ženske s patološkimi izvidi

Mojca Florjančič, Mojca Kuster

Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

Povzetek

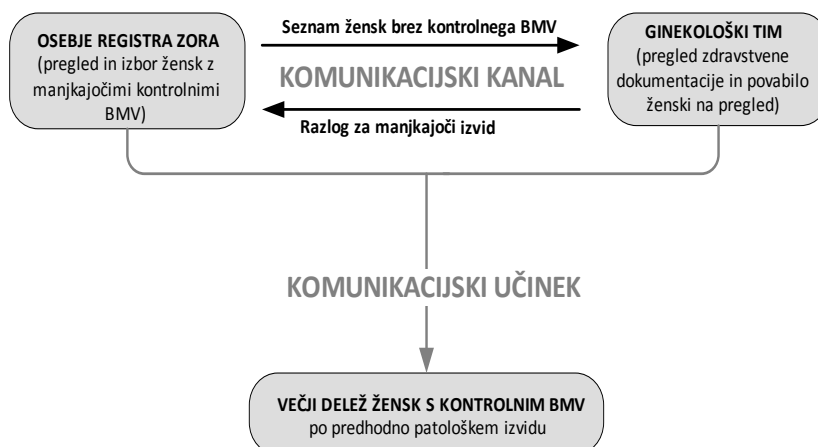
Pravočasna kakovostna obravnava žensk s patološkimi izvidi je pravica vseh žensk v Sloveniji in hkrati dolžnost izvajalcev zdravstvenega varstva na primarni, sekundarni in terciarni ravni, saj lahko le ustrezno obravnavanim ženskam nudimo najboljše možnosti za spremljanje, obravnavo in obvladovanje predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu. V Registru ZORA je zabeleženo veliko število podatkov o izvidih BMV, histopatoloških izvidih in izvidih triažnih testov HPV, ki so lahko v pomoč pri obravnavi žensk. Register ZORA od leta 2007 izvajalcem zdravstvenega varstva žensk pošilja poizvedbe oziroma sezname žensk, pri katerih eno leto po patološkem izvidu brisa materničnega vratu še ni evidentiran kontrolni izvid. Večini izvajalcev (90 %) so sezname v pomoč, saj je skoraj tretjina žensk vabljen na kontrolni pregled po prejemu tega seznama. Glede na rezultate ankete bi bil izvajalcem zdravstvenega varstva žensk v pomoč tudi enoten obrazec »Vabilo na kontrolni pregled«, ki je trenutno še v pripravi.

Ključne besede: Register ZORA, patološki izvidi, poizvedbe o manjkajočih kontrolnih izvidih, komunikacija

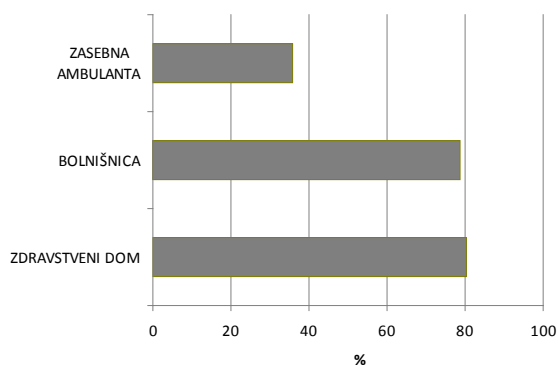
1 Uvod

Register ZORA (RZ) na Onkološkem inštitutu Ljubljana od leta 2003 evidentira vse citološke izvide brisov materničnega vratu (BMV), od leta 2004 vse histopatološke izvide, od leta 2010 pa tudi izvide triažnih testov HPV, opravljenih pri ženskah v Sloveniji. Podatki RZ kažejo na to, da se je zmanjšalo število BMV z neneoplastičnimi in patološkimi spremembami (1), zaradi česar vedno manj žensk potrebuje kontrolne preglede. Ženske z neneoplastičnimi in patološkimi spremembami v BMV potrebujejo strokovno obravnavo, skladno s Smerni-

cam za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, ki priporočajo ponovni odvzem BMV, triažni test HPV ali pa kolposkopski pregled z odvzemom tkiva za histopatološko preiskavo (3, 4). Obveščanje in vabljenje teh žensk na ustrezno obravnavo je delno prepuščeno tudi iznajdljivosti ginekoloških timov, ki so že večkrat izpostavili težave pri naročanju žensk na ginekološke preglede. Predvsem so težave vezane na nepopolne sezname žensk za preventivne ali kontrolne preglede, ki jih dobijo iz obstoječih informacijskih sistemov. RZ zato v pomoč ginekološkim timom pošilja poizvedbe o ženskah, pri katerih



Slika 1: Komunikacijski kanal med Registrom ZORA in izvajalci zdravstvenega varstva žensk.



Slika 2: Odstotek ginekoloških ambulant, ki so vrnile izpolnjeno anketo Registra ZORA, marec 2013.

eno leto po patološkem izvidu BMV ni evidentiran kontrolni izvid. V skladu z Evropskimi priporočili za zagotavljanje kakovosti v presejalnih programih za RMV (4) RZ skupaj z ginekološkimi timi preko vzpostavljenega komunikacijskega kanala skrbi za ženske s patološkimi izvidi (Slika 1).

V prispevku so prikazani rezultati poizvedb o ženskah, za katere RZ eno leto po patološkem izvidu BMV nima evidentiranega kontrolnega izvida. Predstavljeni so tudi rezultati ankete, s katero smo želeli oceniti odziv izvajalcev na poizvedbe in identificirati težave, ki jih imajo pri naročanju žensk na kontrolne in preventivne ginekološke preglede.

2 Poizvedbe o manjkajočih kontrolnih izvidih

Zaposleni v RZ smo leta 2007 zaznali potrebo po boljši komunikaciji z ginekološkimi timi, saj je v registru že bilo zbranih dovolj podatkov za povratno informacijo. Od leta 2007 RZ zato ginekološkim ambulantam pošilja poizvedbe o ženskah, za katere eno leto po patološkem izvidu BMV nima evidentiranega kontrolnega izvida (2, 5). Seznam poizvedb vsebuje identifikacijske podatke ginekologa (ime in priimek ginekologa, naziv napotne ambulante), identifikacijske podatke ženske (ime in priimek ženske, datum rojstva, naslov prebivališča), podatke o zadnjem patološkem BMV (datum odvzema, ocena, priporočilo citopatologa) in prostor za odgovor ginekologa. Ginekologi, ki delajo v več različnih ambulantah, za vsako ambulanto prejmejo poseben seznam. Vse vrnjene odgovore v RZ ustrezno kodiramo in vnesemo v podatkovno bazo registra. Število poslanih poizvedb in odziv nanje za BMV, odvzete v letih 2006 do 2010, sta prikazana v Tabeli 1.

Na prvo poizvedbo (BMV v letu 2006) se je odzvalo 42,6 % vseh ginekoloških timov, na zadnjo poizvedbo pa že dvakrat toliko (84,3 %). Iz odgovorov na poizvedbe je razvidno, da je bil kontrolni pregled

z odvzedom BMV že opravljen v 31,6 % (najpogosteje v obdobju tik pred pošiljanjem poizvedbe ali po njem), v 18,7 % je bila opravljena histopatološka preiskava, kar 27,8 % žensk pa je bilo povabljenih po prejemu seznama. Razveseljiv je tudi podatek, da se je v petih letih odstotek žensk, ki se ne odzivajo na povabilo na kontrolni pregled, zmanjšal za 8,9 odstotnih točk, in sicer s 15,7 % na 6,8 %. To kaže, da je tovrstno sodelovanje RZ in izvajalcev zdravstvenega varstva žensk učinkovito in da prispeva k zmanjšanju deleža žensk, ki po patološkem izvidu nimajo kontrolnega pregleda.

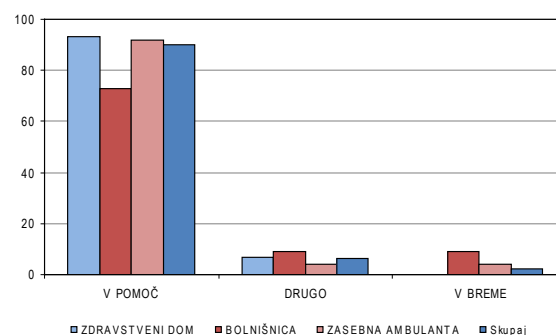
3 Anкета za izvajalce zdravstvenega varstva žensk

V marcu 2013 smo iz RZ vsem ginekološkim ambulantam v zdravstvenih domovih, zasebnih ambulantah in bolnišnicah poslali dopis z anketo (Priloga 1), s katero smo želeli oceniti mnenje ginekoloških timov o koristnosti poizvedb in ustreznosti obstoječih praks komunikacije ginekoloških ambulant z ženskami. Na anketo se je odzvalo 65 % ambulant, največjo odzivnost smo zabeležili v ambulantah zdravstvenih domov (80,4 %) (Slika 2).

3.1 Poizvedbe o ženskah brez kontrolnega pregleda v enem letu po patološkem BMV

Ginekološki timi poizvedbe dobro sprejemajo. Seznam poizvedb je v pomoč preko 90 % ambulantam v zdravstvenih domovih in zasebnim ambulantam, nekaj manj pa ginekološkim ambulantam v bolnišnicah (Slika 3).

Najpogosteje na poizvedbe odgovori zdravnik (75 %), odgovarjajo pa tudi medicinske sestre in drugo zdravstveno osebje. V zasebnih ambulantah odgovori na poizvedbe zdravnik v 84 %, v zdravstvenih domovih v 73 % in v bolnišnicah v 64 %. Sklepamo lahko, da tako zdravniki kot ostalo zdravstveno osebje poizvedbe ocenjuje kot pomembne in jim zato namenja ustrezno pozornost.

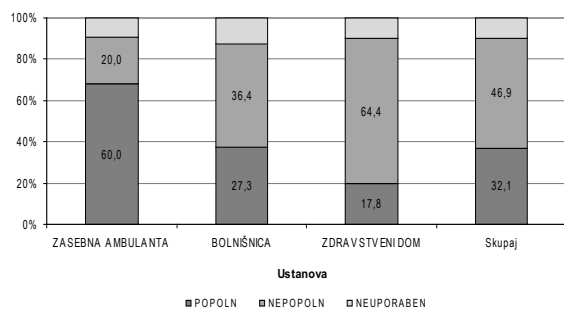


Slika 3: Uporabnost seznama žensk s patološkim BMV brez kontrolnega izvida v enem letu. Vir: Anкета Registra ZORA, marec 2013.

3.2 Vabljenje na ginekološke preglede

V 80 % ginekološkim ambulantam na različnih ravneh informacijsko podpora pri vodenju evidenc nudijo trije večji izvajalci. Več kot polovico ambulant v zdravstvenih domovih in bolnišnicah pokriva isti izvajalec.

Osebe lahko pripravi sezname žensk, ustreznih za vabljenje, s pomočjo računalniškega programa (elektronski seznam) ali ročnih evidenc (v zvezkih). Rezultati ankete kažejo, da se izvajalci na informacijsko podpora ne morejo popolnoma zanesti, zato polovico vabil na ginekološke preglede še vedno pripravijo na podlagi ročnih evidenc. Vabljenje žensk na ginekološke preglede le v 40 % poteka povsem s pomočjo informacijskega sistema, v 24 % ročno in v 36 % kombinirano. Najbolj je z informacijskim sistemom podprto vabljenje na preventivne preglede v zasebnih ambulantah (64 %), najmanj pa vabljenje na kontrolne preglede v zdravstvenih domovih (22 %). Zasebne ginekološke ambulante se lahko veliko bolj zanesejo na popolnost elektronskih seznamov kot ambulante v bolnišnicah in zdravstvenih domovih (Slika 4).



Slika 4: Zanesljivost elektronskih seznamov za vabljenje žensk. Vir: Anketa Registra ZORA, marec 2013.

Iz rezultatov ankete in pogostih telefonskih in osebnih pogovorov z ginekološkimi ambulantami in informacijskimi hišami sklepamo, da bi bilo nujno, da informacijske hiše ambulantam posredujejo pisna navodila za uporabo programa za vabljenje in izvajajo dodatna izobraževanja za uporabo programske opreme.

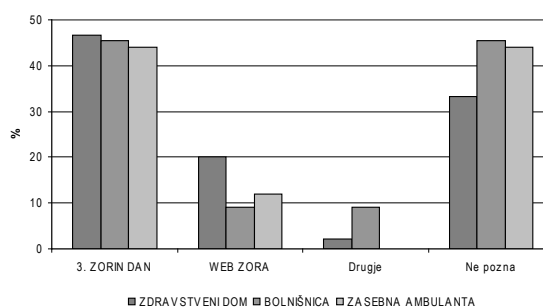
Na ginekološke preglede večina izvajalcev vabi pisno (78 %), 9 % telefonsko, ostali pa kombinirano. Opazna je razlika pri vabljenju na preventivne preglede, kjer v 84 % vabijo pisno, medtem ko na kontrolne preglede vabijo pisno v 73 %. Kar 21 % žensk je na kontrolne preglede vabljenih pisno in telefonsko, kar kaže na skrbno delo ginekoloških timov pri obravnavi žensk s patološkimi izvidi.

4 Zaključki

1. Komunikacijski kanal med Registrom ZORA in izvajalci zdravstvenega varstva žensk je zelo dobro vzpostavljen.
2. Poizvedbe o ženskah brez kontrolnega izvida v enem letu po patološkem BMV so izvajalci dobro sprejeli.
3. Enoten informacijski sistem bi najverjetneje omogočil bolj zanesljivo in uporabnikom prijaznejše spremljanje in vabljenje žensk tako na preventivne kot kontrolne ginekološke preglede v okviru programa ZORA.
4. Varna povezava med registrom ZORA, laboratoriji in izvajalci zdravstvenega varstva žensk bi optimizirala postopke pri obravnavi žensk.

3.3 Obrazec »Vabilo na kontrolni pregled«

V letu 2012 smo iz RZ vsem izvajalcem zdravstvenega varstva žensk v oceno in dopolnitev poslali osnutek enotnega obrazca »Vabilo na kontrolni pregled«, ki naj bi ga uporabljali ginekološki timi za sporočanje izvidov ženskam in naročanje na kontrolni pregled. Obrazec je bil predstavljen tudi na 3. izobraževalnem dnevu programa ZORA in na spletnem mestu programa. Na poizvedbo o vsebini in primernosti vabila RZ ni prejel nobenega dodatnega predloga, glede na podatke, ki smo jih prejeli z anketo, pa obrazec pozna 62 % anketiranih ustanov, v največjem odstotku ginekološke ambulante v zdravstvenih domovih. Večina se je seznanila z obrazcem na 3. izobraževalnem dnevu programa ZORA (Slika 5).



Slika 5: Kje so se izvajalci seznanili z obrazcem »Vabilo na kontrolni pregled«, ki je še v pripravi. Vir: Anketa Registra ZORA, marec 2013.

Enoten obrazec »Vabilo na kontrolni pregled« bi bil glede na rezultate ankete v pomoč 88 % ambulantam v zdravstvenih domovih, v zasebnih ambulantah pa je ta odstotek nižji (60 %).

Tabela 1: Število poslanih poizvedb in odziv nanje za BMV, odvzetih v letih 2006 do 2010. Vir: Register ZORA, marec 2013.

Leto	2006			2007			2008			2009			2010		
	Število poizvedb	Število odgovorov	%	Število poizvedb	Število odgovorov	%	Število poizvedb	Število odgovorov	%	Število poizvedb	Število odgovorov	%	Število poizvedb	Število odgovorov	%
Število ginekologov	249	106	42,6	252	135	53,6	268	169	63,1	283	210	74,2	239	186	77,8
Število napotnih ambulant	125	69	55,2	122	66	54,1	125	83	66,4	128	110	85,9	127	107	84,3
Število poizvedb za posamezno žensko	2.291	1.058	46,2	2.471	1.359	55,0	3.723	2.711	72,8	4.278	3.023	70,7	2.394	1.834	76,6

Literatura

1. Primic-Žakelj M, Ivanuš U. Deset let delovanja programa Zora. In Ivanuš U, Primic Žakelj M, Repše Fokter A, editors. 4. izobraževalni dan programa Zora. Zbornik; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2013 (v tisku).
2. Primic Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Uršič Vrščaj M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2009.
3. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
4. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al., editors. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2 ed. Luxembourg: Office of Official Publications of the European Union, European Communities; 2008.
5. Florjančič M, Kuster M. Delo medicinske sestre v registru ZORA. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, Florjančič M, Kuster M, editors. 3. izobraževalni dan programa ZORA. Zbornik; Brdo pri Kranju: Onkološki inštitut Ljubljana; 2012. p. 73-84, 139-142.

Priloga 1

ANKETA

Pri vsakem vprašanju obkrožite en odgovor.

1. Ustanova, kjer ste zaposleni:

1. zdravstveni dom 2. bolnišnica 3. zasebna ambulanta s koncesijo

2. Seznam žensk za preventivne preglede pripravite s pomočjo:

1. računalniškega programa 2. ročnih evidenc 3. kombinirano 4. drugo _____

3. Seznam žensk za kontrolne preglede pripravite s pomočjo:

1. računalniškega programa 2. ročnih evidenc 3. kombinirano 4. drugo _____

4. Računalniški program, ki ga uporabljate pri svojem delu, je pripravila programerska hiša:

1. Infonet 2. List 3. Marand 4. drugi _____

5. Če uporabljate računalniški program, je elektronski seznam žensk za vabljenje:

1. popoln 2. nepopoln 3. neuporaben 4. drugo _____

6. Ženske na preventivne preglede vabite:

1. pisno 2. telefonsko 3. drugo _____

7. Ženske na kontrolne preglede vabite:

1. pisno 2. telefonsko 3. drugo _____

8. Naslove žensk na ovojnico:

1. pišete ročno 2. natisnete na nalepke 3. natisnete na ovojnico 4. drugo _____

9. Seznam žensk brez kontrolnega BMV po patološkem izvidu BMV, ki vam ga posreduje Register ZORA, vam je:

1. v pomoč 2. v breme 3. drugo _____

10. Seznam žensk brez kontrolnega BMV po patološkem izvidu BMV pregleda in dopolni:

1. zdravnik 2. medicinska sestra 3. drugi _____

11. Kje ste se seznanili z obrazcem 'Vabilo na kontrolni pregled', ki je še v pripravi:

1. na 3. Zorinem dnevu 2. na spletni strani DP ZORA 3. ne poznam obrazca

12. Ali bi vam bil enoten obrazec 'Vabilo na kontrolni pregled' (še v pripravi):

1. v pomoč 2. v breme 3. drugo _____

Dodatni predlogi in komentarji:

Hvala za sodelovanje!

Cervical Screening in England: The Past, Present, and Future

Rebecca Albrow, MPH¹; Henry Kitchener, MD, FRCOG¹; Nalini Gupta, MD, DNB²; and Mina Desai, CBE, FRCPath^{3*}

Cervical screening in England commenced in a disorganized fashion in 1964. The flaws of this approach became apparent in the mid-1980s and led to the inception of the National Health Service Cervical Screening Programme (NHSCSP). The main features of this program are its population-based registry, accessibility to all women within the screening age range, its systematic process of call and recall, national coordination, and quality assurance. Its success is in part based on its ability to evolve as evidence necessitates, and throughout the period of 2000-2010, it embarked upon a series of developments involving liquid-based cytology, which also provided the means to conduct reflex high-risk human papillomavirus (HR-HPV) testing and the potential to automate the screening process. As a result of evidence acquired since 2000, the NHSCSP is currently based on a system of primary cytology with HPV triage for low-grade abnormalities combined with cytology plus a HR-HPV “test of cure” for women who have received treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Future challenges for the program will involve finding solutions to increasing screening uptake among women <30 years of age—a problem that may be exacerbated when vaccinated women reach the screening age, while making plans to accommodate HPV primary screening. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2012;120:87–96. © 2012 American Cancer Society.

KEY WORDS: cervical intraepithelial neoplasia, mass screening, vaginal smears, papillomavirus infections.

1964-1999

Cervical screening was introduced in 1964 in England in a haphazard way. Cervical smears were taken from many women, with most taken opportunistically; however, the women at greatest risk and women with positive results were frequently inadequately followed up.¹ There was inadequate policy regarding which women ought to be screened, poor evidence for how often women should be screened, and a tendency to treat cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with either a cone biopsy or hysterectomy.² These treatment modalities, coupled with the lack of a classification system for cellular changes, increased the

Corresponding author: Mina Desai, CBE, FRCPath, Consultant Cytopathologist, Manchester Cytology Centre, Clinical Sciences Building 2, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester Royal Infirmary, Oxford Road, Manchester, M13 9WL, United Kingdom; mina.desai@cmft.nhs.uk

¹School of Cancer and Enabling Sciences, The University of Manchester, Manchester Academic Health Sciences Centre, Manchester, United Kingdom; ²Department of Cytology and Gynaecologic Pathology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India; ³Manchester Cytology Centre, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester, United Kingdom.

See accompanying commentaries on pages 97-101, 102-104, and 105-107, this issue.

The views expressed in this article are those of the authors and in no way represent the views of the Advisory Committee in Cervical Screening or the Department of Health.

Received: May 19, 2011; **Revised:** July 29, 2011; **Accepted:** August 5, 2011

Published online February 24, 2012 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)

DOI: 10.1002/cncy.20203, wileyonlinelibrary.com

Review Article

likelihood of women being overdiagnosed and over-treated, creating a situation where screening was potentially causing more harm than good.

An alarming rise in mortality from cervical cancer in women <35 years of age led to increased awareness of the shortcomings of cervical screening among women as well as medical professionals. By the mid-1980s, there was a major increase in cytological abnormalities, which resulted in backlogs of unreported smears in cytology laboratories, exacerbating public dissatisfaction with the screening service. The situation was brought to wider attention in 1985, when *The Lancet* ran an editorial on the problems that were being encountered by the screening service. It noted that Aberdeenshire had successfully reduced mortality from cervical cancer by running an organized, public health-centered screening program that used a population-based registry to recall women deemed to be at greatest risk at regular intervals, and most importantly had a named individual who was responsible for overseeing the delivery of the service.³

The UK government decided to act, and a centrally organized National Health Service (NHS) cervical screening program was launched in 1988,⁴ central to which was an agreed-upon policy regarding who to screen and treat.⁵ The Department of Health issued a circular requiring district health authorities to start a computerized call/recall system. Women aged 20-64 years are invited by a computerized call/recall process to participate in cervical cancer screening every 3-5 years.⁶ The cervical cytology call/recall system is operated at a local level by health authorities in compliance with national policy. The system relies on call and recall notifications to guarantee that all women in the screening age range are offered cervical screening. Prior notification of the women due to receive an invitation is given to general practitioners to ensure that their details are correct and they are currently eligible for screening. The system also contains an electronic letter library within the database that allows call/recall offices to produce invitation and results letters that are compliant with national standards. The system also facilitates the production of a reminder letter for women who fail to respond to their invitation letter and allows them to be marked as nonresponders 6 months after their test due date, prompting their general practitioner to send at least 1 further reminder for their overdue test. Nonresponders are then not contacted again by the screening agencies until the

next screening cycle commences (ie, in 3 or 5 years). Once a test result has been entered into the system, the next test due date is recorded, and the recall process continues until the women can safely cease participation in the cervical screening program.⁷

The 1988 health circular and all subsequent guidelines emphasized the importance of quality assurance at all stages of the cervical screening program, such as cytology smear taking, interpretation in the laboratory, follow-up, and organization of the screening program. A national coordinating team was appointed that continued to produce documents on all aspects of the screening program. Cervical screening at that time was based on the conventional Papanicolaou smear test.

By 1991, 39% of health authorities were operating a 3-year cervical cancer screening interval that rose to 60% in 1996-1997.^{9,10} General practitioners were given financial incentives to achieve 80% coverage from 1990,¹¹ with a resultant increase in coverage from approximately 40% in the 1980s to more than 80% between 1991 and 1999.^{12,13} Inadequate samples comprised approximately 7%-9% of all the smears, and these required immediate repeat samples. After 3 consecutive inadequate smears, the woman was referred to a colposcopist. Between 5% and 10% of all smears were categorized as borderline nuclear changes or mild dyskaryosis, approximately 1% showed moderate dyskaryosis, and 0.6% had severe dyskaryosis. Although the treatment options for moderate and severe dyskaryosis to identify cervical pathology were clear (using colposcopy), the treatment options for low-grade abnormality was less clear (whether to keep women under surveillance or refer them for colposcopy).

By the mid-1990s, the screening program had become embedded into routine public health practice. Professionals began to acknowledge the program's limitations as well as its benefits. Raffle et al¹⁴ suggested that population screening for a cancer could engender harm alongside the benefits. The main drawbacks to the National Health Service Cervical Screening Programme (NHSCSP) included too many low-grade abnormalities, interobserver variability in interpreting the cervical smears, and large numbers of women undergoing colposcopy.¹⁴ Acknowledging the limitations of the screening program was coupled with the need to improve its effectiveness while accepting that screening may not be able to prevent all cases of cervical cancer.

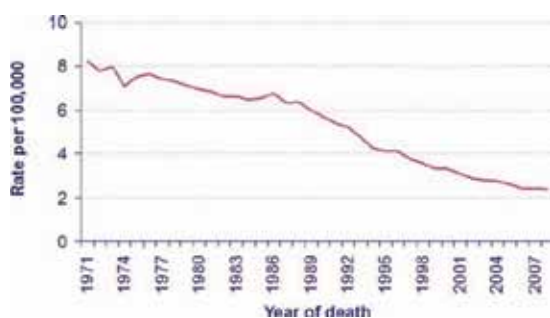


FIGURE 1. Age-standardized (European) mortality rates for cervical cancer in the United Kingdom are shown for the period 1971-2008. Reprinted from Cancer Research UK. Cervical Cancer—UK mortality statistics. Available at: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/cervix/mortality/>

The NHSCSP introduced an information leaflet to explain the benefits and limitations of cervical screening. This leaflet was sent to all women in England with their invitation for cervical screening.

The need for external quality assurance and proficiency testing had arisen because of the need for uniform standards of good practice, as a direct result of a series of errors within the cervical screening program.¹⁸⁻²⁰ One of the widely publicized failures was the case of Kent and Canterbury Hospitals NHS Trust, where concerns over the inadequate training provided for cytoscreeners and poor supervision had been raised and ignored on several occasions. These concerns were eventually acknowledged in 1996 and led to 90,000 women having samples reexamined, of which 47 received compensation for misdiagnoses. A public inquiry into these failings, chaired by Sir William Wells, took place in 1997 and included a review of all local cervical screening programs in England and Wales. The findings of this inquiry led to recommendations for strengthening the quality assurance procedures within the NHSCSP and placed responsibility for screening with the Regional Directors of Public Health across England.² These in turn led to the Government requiring mandatory accreditation of all cervical screening laboratories in the UK. It has been estimated that the incidence of cervical cancer has fallen dramatically due to the organized cervical screening program since its inception,^{21,22} and the significant impact of the UK's screening programs on cervical cancer mortality rates is depicted in Figure 1. An accelerated reduction in mortality in 1993 and 1994 was due largely to the striking increase in coverage achieved by

the organized national screening program between 1988 and 1992.^{1,15,16} It was estimated that in 1992, there would have been 57% more cases of cervical cancer had women not been screened previously.¹⁷

Cervical Cytology Terminology

Terminology of cervical cytology varies in different countries. The British Society of Clinical Cytology (BSCC) terminology was originally published in 1986 for cervical cytology and was endorsed by the NHSCSP.²³ Dyskaryotic cells were classified as mild, moderate, or severe according to the diversity of abnormal nuclear characteristics and the degree of morphological abnormality, as well as the cytoplasmic characteristics, which included quantity, density, shape, and staining quality.²³

The BSCC terminology was further revised after a Terminology Consensus Conference in 2002,²⁴ but this was not approved for national use because of the need for major IT changes and complicating clinical algorithms. The revision took account of developments and improvements in understanding of morphology and disease process and was compatible with other terminologies in use elsewhere. The main differences between the Bethesda 2001 System, the BSCC 1986 terminology, and the changes proposed by the BSCC in 2002 are shown in Table 1.

According to a recent BSCC code of practice, cytoscreeners can safely undertake primary and rapid screening for up to 5 hours in any 24-hour period with at least 1 break from continuous screening of at least 20 minutes duration. The code also suggests that a suitable target would be 1000 slides per annum for each day worked.²⁵

2000-2010

During the decade of 2000-2010, the NHSCSP entered a period of sustained service development as the advent of liquid-based cytology (LBC) presented opportunities to evaluate both the role of HR-HPV testing and the potential to automate the screening process. Any tests introduced into the NHSCSP are identified as candidate interventions using evidence gained from randomized controlled trials and are subjected to rigorous evaluation within the program before they can be considered for national rollout.

Review Article

Table 1. Comparison of the Bethesda (2001) System, the BSCC (1986) Terminology, and the Proposed BSCC (2002) Terminology

Bethesda 2001	BSCC 1986	Proposed BSCC Changes
Unsatisfactory for evaluation Negative for intraepithelial lesion or malignancy	Inadequate Negative	Inadequate Negative
1. Atypical squamous cells of undetermined significance (cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion)	Borderline nuclear changes (includes koilocytosis)	Borderline change: 1. Endocervical cells 2. Squamous, but not otherwise specified
2. Atypical endocervical/endometrial/glandular cells: not otherwise specified or favor neoplastic		
Low-grade squamous intraepithelial lesion	Mild dyskaryosis	Low-grade dyskaryosis (to include borderline nuclear changes with koilocytosis)
High-grade squamous intraepithelial lesion	Moderate to severe dyskaryosis	High-grade dyskaryosis
Squamous cell carcinoma	Severe dyskaryosis? invasive	High-grade dyskaryosis? invasive
1. Endocervical carcinoma in situ	Glandular neoplasia	Glandular neoplasia
2. Adenocarcinoma: endocervical, endometrial, extrauterine, not otherwise specified		1. Endocervical 2. Noncervical

BSCC, British Society for Clinical Cytology.

Introduction of LBC and the Pilot Sites

A systematic review, published in 2000, had concluded that there was some evidence to suggest that LBC may reduce the proportion of inadequate specimens, improve sensitivity, and reduce the time taken to screen a sample.²⁶ With this evidence in mind, the Liquid Based Cytology/ Human Papillomavirus Cervical Pilot Studies Group was formed to oversee the evaluation of both LBC and HPV triage of low-grade abnormalities within 3 designated pilot sites in England. The group involved representatives from different disciplines within the screening program and comprised pathologists, biomedical scientists, colposcopists, virologists, epidemiologists, service managers, and health economists. The pilot sites ran for 12 months between 2001 and 2002. The independent evaluation of the project concluded that LBC was of comparable sensitivity and specificity to conventional cytology, led to far fewer samples receiving an inadequate or unsatisfactory result with the need for fewer repeat samples, and was cost-effective.²⁷ The Advisory Committee for Cervical Screening recommended rollout, and this was endorsed by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in 2003.²⁸ Rollout of LBC across the program in England was completed by 2008.

LBC provided the means for reflex tests for HR-HPV and facilitated the evaluation of HPV triage as a means of identifying women with low-grade abnormalities who warranted referral to colposcopy. During the

LBC pilot project, triaging low-grade abnormalities by HR-HPV status was found to reduce rates of repeat smears, but it increased colposcopy referral rates,²⁹ as women with underlying disease were identified and referred earlier in the screening process compared with standard practice. Women had been referred previously only after 3 consecutive borderline results or after 1 or 2 mild dyskaryosis results, but in the HPV triage pilot studies, women with borderline changes who were HR-HPV-positive (45.6%) and women with mild dyskaryosis who were HR-HPV-positive (82.6%) were referred for colposcopy. This led to rates of repeat smears decreasing by 70% and 87% for borderline changes and mild dyskaryosis, respectively, with corresponding increases in colposcopy referral rates of 29% and 43%.²⁹ Lifetime modeling of the results predicted that HPV triage of low-grade abnormalities would cost £3735 per life year saved for women >35 years of age and an additional £4233 per life year saved for women 25-34 years of age, compared with a strategy involving repeat LBC testing. Although slightly more expensive, HPV triage is more effective in terms of the number of lives saved.²⁷

Further Evaluation of HPV Triage and the Introduction of HPV as a Test of Cure

The success of the Pilot Site project led to an expansion of the triage protocol to the NHSCSP Sentinel Sites Implementation Project, in which HPV triage was further

evaluated at 6 sites across the country, between January 2008 and April 2009, using a refined protocol to inform a decision on national rollout. The principles of the protocol were 1) that both borderline and mild dyskaryosis should be included, 2) that the same protocol apply to the entire screening age range, and 3) that HR-HPV-negative women be returned to routine recall. The reports of this evaluation are currently in press, but based upon the results, the Advisory Committee for Cervical Screening recommended to the government that triage and test of cure be rolled out nationally beginning in Autumn 2011. This decision was confirmed in the Improving Outcomes cancer strategy,³⁰ and the triage protocol has been recommended in the Operating Framework for the NHS in England 2011/2012³¹ as triage leads to a “more patient centred service and major cost saving”.³⁰ The triage protocol includes all women of screening age with a borderline or mild dyskaryosis cytology result. Although approximately 80% of women with mild dyskaryosis are HR-HPV-positive, in older women the proportion is smaller, and being HR-HPV-negative allows avoidance of colposcopy with associated anxiety and physical discomfort. It also includes HR-HPV as a test of cure for posttreatment follow-up to identify HR-HPV-negative women who can safely be returned to routine recall, negating the need for 10 years of annual cytological follow-up. The rationale of using HR-HPV as a test of cure is to utilize the high negative predictive value of HR-HPV testing to identify women at negligible risk of CIN2 or worse. A large prospective study had found that treated women who were cytologically negative and HR-HPV-negative at 6 months posttreatment can be safely rescreened in 3 years time.³² The NHSCSP test of cure protocol will refer women who have high-grade cytology or negative/low grade cytology combined with a positive HR-HPV test back to colposcopy to identify those with residual abnormalities requiring further treatment or surveillance, whereas the large majority of those who are cytologically and HR-HPV-negative at 6 months are returned to routine recall.

Independent Assessment of the Role of Automation-Assisted Cytology Screening

With the advent of LBC also came the potential to improve the efficiency of laboratories by incorporating automation in the screening process using technology that had been developed to assist primary screeners in identify-

ing abnormal cells. Similar technologies had been developed in the 1990s but had not been considered for widespread use in the NHSCSP until the early 2000s. Several companies had marketed machines in the 1990s, including the PapNet system and the AutoPap 300QC, but they quickly lost popularity due to liquidation or mergers of manufacturers. A systematic review commissioned by the UK's Health Technology Assessment program to assess the potential role of automation in cervical screening concluded that there was a lack of high-quality evidence in the published literature to determine either the effectiveness or cost-effectiveness of the technique.³³ Due to rapid developments in the field, the review included only studies using technology that was obsolete or no longer being marketed. The review criticized many of the studies for not employing prospective randomized designs or verifying abnormal cytology results with a gold standard of histological reporting of colposcopically directed biopsies. An earlier review on a similar topic by the New Zealand Health Technology Assessment program also discovered similar problems and reached similar conclusions.³⁴ In response to the inconclusive evidence, the Health Technology Assessment commissioned research to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of primary automated screening with regard to the UK and the NHSCSP.

The MAVARIC trial was designed with the aim of conducting an unbiased evaluation of automation-assisted cytology screening compared with current manual practice in an unbiased fashion. Beginning in 2006, this prospective randomized controlled trial involved cervical cytology samples from primary care across Greater Manchester, England. Both LBC systems in use in the NHSCSP (ThinPrep and SurePath) were evaluated using their respective automated location-guided screening systems: the ThinPrep Imaging System and the BD Focal-Point GS Imaging System.

The study utilized a randomized design that comprised a paired reading arm (automated plus manual) and a manual-only arm to conceal the allocation of slides from laboratory staff. Slides were randomized at a ratio of 2:1 in favor of the paired reading arm. In total, 72,837 slides were included in the study, with 24,566 randomized to the manual-only arm and 48,271 randomized to the paired reading arm.³⁵ HPV triage of low-grade abnormalities (borderline and mild dyskaryosis) was included in the

Review Article

trial protocol to expedite the colposcopy referral process and ensure maximum ascertainment of underlying CIN2+ in women with abnormal cytology results. Overall, automated cytology screening was found to be 8% less sensitive relative to manual reading for the detection of CIN2+ and 5% less sensitive relative to manual for the detection of CIN3+. In terms of specificity, automated cytology screening was 0.6% more specific relative to manual-only screening for the detection of CIN1 or less and 0.7% for CIN2 or less.³⁵ The economic evaluation concluded that manual screening was slightly more expensive and effective than automation-assisted screening and could be considered cost-effective at a willingness-to-pay threshold of £5000 for each additional case of CIN2+ detected. Cost savings were made with automation-assisted screening due to a 60%-80% increase in the number of slides primary screened per day. The overall conclusion of the study was that the reduced sensitivity of automation assisted reading relative to manual did not warrant the investment needed to introduce automated primary screening to the program.³⁶ A Scottish cluster randomized study that randomly allocated automation-assisted and manual reading to create 2 cohorts for comparison in each of 6 laboratories found that automation identified similar proportions of high-grade cytology and achieved higher throughput; on this basis, implementation of automation-assisted reading was recommended in Scotland.³⁷

Key Policy Changes

In addition to activity relating to the rollout of LBC and evaluating HPV triage, several decisions were made that affected the organization of the program. The decision to raise the age at which screening commences to 25 was made in 2003. This was based on new evidence suggesting that screening is not as effective at preventing cervical cancer in women <25 years of age, because invasive cancer is rare, but the risk of detecting cytological abnormalities that would otherwise have regressed is high.³⁸ This decision was reviewed by the Advisory Committee for Cervical Screening in May 2009, in response to increasing public pressure to lower the age back to 20. The committee reached a unanimous decision not to lower the age based on updated evidence that supported and expanded upon previous data showing that screening was of little or no benefit in women <25 years of age.³⁹ The evidence

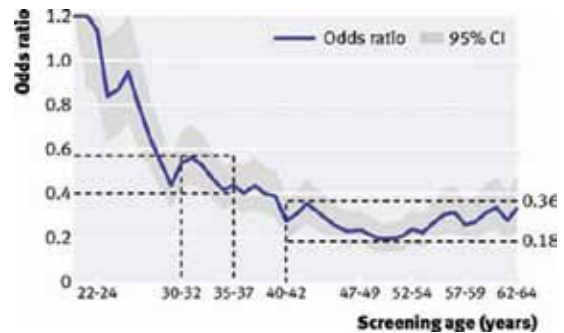


FIGURE 2. Chart shows odds ratios for developing invasive cervical cancer stage 1A or worse (in the next 5-year interval) in those screened in a given (3-year) age band compared with those not screened in that age band (or in previous 2 years). Reprinted from Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ*. 2009;339:b2968.

heard at this meeting included a paper analyzing English cervical cancer rates as well as screening program data indicating that there was no evidence to suggest that women who are screened at age 22-24 have a reduced incidence of cervical cancer at age 25-29 (odds ratio, 1.11; 95% CI, 0.83-1.50)⁴⁰ (Figure 2). The committee also considered evidence that excisional treatment is associated with an increased risk of premature birth in subsequent pregnancies.⁴¹ Taken together, the overall view was that screening under the age of 25 years may do more harm than good.

In 2003, it was also decided that the frequency of screening should be standardized across the program with women aged 25-49 years invited every 3 years, and women aged 50-64 years invited every 5 years. This decision was based on an audit of the effectiveness of the frequency of screening conducted in 2003, which concluded that 5-year screening provided considerable protection from cervical cancer in women aged 55-69, whereas 3-year screening provided additional protection compared with 5-year screening among younger women³⁸ (Figure 3). This policy brought an end to the practice of allowing areas to set their routine recall interval as either 3 or 5 years across the age range, reducing inequalities in availability of screening across England.

In 2007, it was announced in the Cancer Reform Strategy⁴² that all women should receive the results of their cervical screening test within 2 weeks of the sample being taken by 2010, and this was consequently included

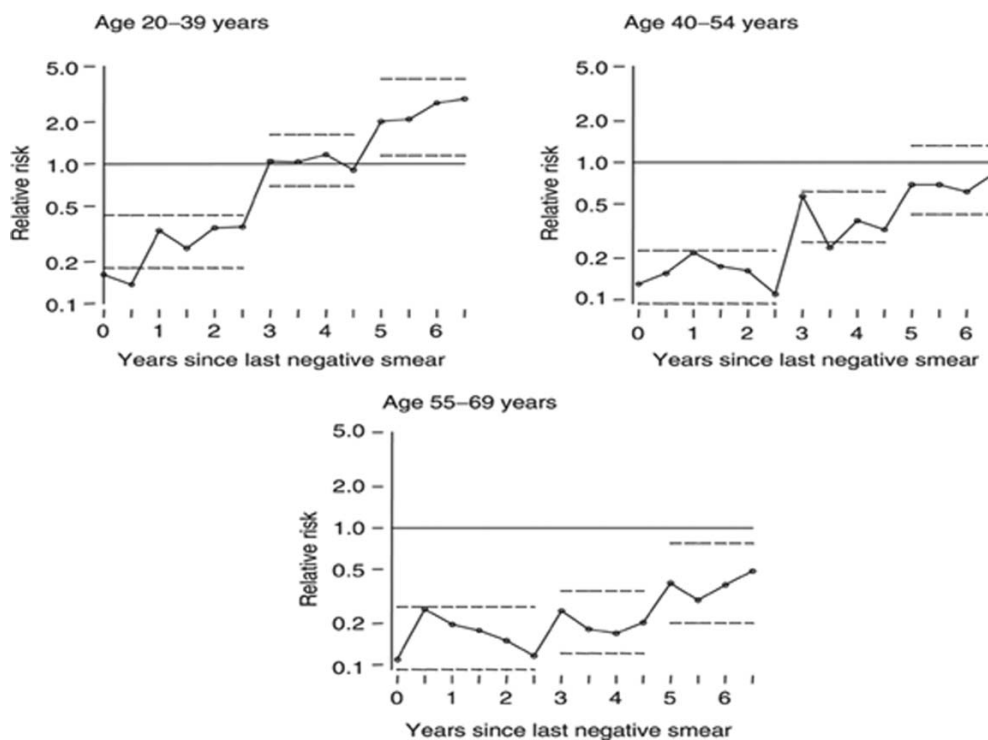


FIGURE 3. Relative risk of cervical cancer as a function of time since the last operationally negative smear is shown. The risks are calculated in 6-month intervals. The horizontal dotted lines mark the 95% confidence interval bands on the relative risks for 0-3, 3-5, and 5+ years. All estimates are relative to the risk in women who never had a negative smear. Reprinted from Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer*. 2003;89:88-93.

as a vital sign in the operating framework for the NHS in England 2010/2011.⁴³ To achieve this goal, laboratory reconfiguration was recommended to create larger and more efficient laboratories alongside larger call/recall offices. These recommendations were mirrored in Lord Carter of Coles' independent review of NHS pathology services, which recommended more centralized laboratories and faster turnaround times for sample reporting.⁴⁴ For tests taken in 2009/2010, 44.6% of samples were reported within 2 weeks and 71.7% were reported within 4 weeks⁴⁵; however, work performed with NHS Improvement using lean methodology in 10 pilot sites across England has shown that meeting the 2-week turnaround time is achievable.⁴⁶

LOOKING TO THE FUTURE

As of 2011, the current status of the NHSCSP in England is that of a very well-established program underpinned by

high-quality LBC and colposcopy. The full implementation of HPV triage and test of cure is to be completed by 2012. The next 5 years will be a time of further developments that will be driven by the following considerations:

1. In approximately 5 years in England, teenage girls who were vaccinated in the national catch-up campaign will have reached 25 years of age and will receive their first screening invitation.
2. There is an expectation of adopting HPV primary screening by the time the vaccinated population reaches screening.
3. During the past 5 years, 5-year coverage has fallen from just over 80% to just under 80%, and more so in 25- to 30-year-olds.⁴⁷

Over the next 5 years there will be a need to embed HPV triage and test of cure and to develop proposals for

Review Article

HPV primary screening that will be effective and acceptable to women, will be cost-effective, and will manage a difficult transition from a cytology-based program to one in which cytology volumes would drop by at least 80%. There had been some anticipation that cytology automation could play a role; however, as previously described, the recently published MAVARIC trial indicated that automation-assisted reading of cytology was almost 9% less sensitive than manual reading for routine screening, which does not suggest that investment in this technology would either be effective or cost-effective. The exception from MAVARIC is that the BD FocalPoint “no further review” category had a very reliable negative predictive value, which will merit consideration,³⁵ and further evaluation will occur once young women who have been offered the HPV vaccination begin to enter the screening program in 2015.

There is a need to increase uptake of screening in younger women, in particular.⁴⁸ There appears to be a view among young women that screening is not particularly important to them,⁴⁹ and this may be accentuated in vaccinated women who feel they are adequately protected and do not need to be screened. Initiatives to increase uptake will need to be research-led, because there have not been convincingly effective strategies identified to date. Candidate initiatives include self-sampling for HR-HPV, text messaging, and other forms of help for women. The problem is that women who have not taken up invitations for screening constitute a difficult-to-reach group, and it would seem that there is no “one size fits all” solution to this problem. Different women require different strategies to encourage increased uptake.

As far as triage and test of cure is concerned, implementation should not present any significant difficulties. The protocols have been road-tested in the sentinel sites framework and have been found to be resilient. There are refinements to be made with respect to which HR-HPV tests may be best suited to triage and test of cure, and the NHSCSP is currently evaluating newly marketed tests in comparison with HC2 (Digene Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA Test, Qiagen Corporation) to identify tests that will be suitable for use in the program.

The major issues in considering a transition to HPV primary screening include the following: defining the potential benefits for women by HPV replacing cytology in a program that is already functioning well (eg, increased

screening intervals),⁵⁰ demonstrating that a switch to HR-HPV testing would be cost-effective and cost-saving, and addressing the significant manpower issues in such a transition.

Over the past 20 years, the NHSCSP has acquired several major strengths; it is trusted by women, it is accessible free of charge by all women who are of screening age, it involves nationally adhered-to quality assurance, and it evolves when scientific evidence requires it to undergo change. These characteristics combined with the national program of vaccination should hopefully result in cervical cancer becoming a thing of the past, but we are not there yet.

FUNDING SOURCES

Henry Kitchener is supported by the Manchester Biomedical Research Centre, National Institute for Health Research.

CONFLICT OF INTEREST

Henry Kitchener is Chair of the Advisory Committee in Cervical Screening. The views expressed in this article are those of the author(s) and in no way represent the views of the ACCS or the Department of Health.

REFERENCES

1. Farmery E, Gray JAM. Report of the First Five Years of the NHS Cervical Screening Programme. Oxford, United Kingdom: National Co-ordinating Network; 1994.
2. Raffle A, Gray M. Screening: Evidence and Practice. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2007.
3. Anonymous. Cancer of the cervix: death by incompetence. *Lancet*. 1985;326:363-364.
4. Herbert A. Is cervical screening working? A cytopathologist's view from the United Kingdom. *Hum Pathol*. 1997;28: 120-126.
5. Wilson JMG, Jungner G. The Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.
6. Department of Health and Social Services. Health Services Management: Cervical Cancer Screening in Health Circular HC (88) 1. London, United Kingdom: Department of Health and Social Services; 1988.
7. National Health Service. NHS Connecting for Health. The Cervical Screening Call/Recall System. Available at: <http://www.connectingforhealth.nhs.uk/systemsandservices/ssd/downloads/cervical/contents/1-intro#callrecall>. Accessed March 3, 2011.
8. Denton KJ, Desai M. Cervical screening programmes. In: Gray W, Kocjan G, eds. *Diagnostic Cytopathology*. 3rd ed. London, United Kingdom: Churchill Livingstone Elsevier; 2010.

9. National Audit Office. Cervical and Breast Screening in England: A Report by the Controller and Auditor General. London, United Kingdom: National Audit Office; 1992.
10. National Audit Office. The performance of the NHS cervical screening programme in England: a report by the Controller and Auditor General. London, United Kingdom: National Audit Office; 1998.
11. Anderson CM, Nottingham J. Bridging the knowledge gap and communicating uncertainties for informed consent in cervical cytology screening; we need unbiased information and a culture change. *Cytopathology*. 1999;10:221-228.
12. Department of Health. Cervical Cytology (1989-90, 1994-95): Summary Information From Form KC53, England. London, United Kingdom: Department of Health Statistics Division 2B; 1995.
13. Cancer Research Campaign. Cervical Cancer Screening. Factsheet No. 13. London, United Kingdom: Cancer Research Campaign; 1994.
14. Raffle AE, Alden B, Mackenzie EFD. Detection rates for abnormal cervical smears: what are we screening for? *Lancet*. 1995;345:1469-1473.
15. Department of Health. Cervical Cytology 1992-93: Summary Information From Form KC53, England. London, United Kingdom: Department of Health Statistics Division 2B; 1994.
16. Feichtinger W, Obrura A, Brunner M. Accelerated decline in cervical cancer mortality in England and Wales. *Lancet*. 1995;346:1566-1567.
17. Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E, The National Coordinating Network for Cervical Screening Working Group. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. *Br J Cancer*. 1996;73:1001-1005.
18. Scottish Office. Report of the Inquiry Into Cervical Cytopathology at Inverclyde Royal Hospital, Greenock. Edinburgh, United Kingdom: HMSO; 1993.
19. Patnick J. NHS Cervical Screening Programme Position Statement on the Findings of the Inquiry Into Cervical Cytology Services at the James Paget Hospital NHS Trust, Gorleston: NHSCSP; 1997.
20. Wells W. Review of Cervical Screening Services at Kent and Canterbury Hospitals NHS Trust. London, United Kingdom: NHS Executive South Thames; 1997.
21. Herbert A, Bryant TN, Campbell MJ, Smith J. Investigation of the effect of occult invasive cancer on progress towards successful cervical screening. *J Med Screen*. 1998;5:92-98.
22. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet*. 2004;364:249-256.
23. Evans DMD, Hudson EA, Brown CL, et al. Terminology in gynaecological cytopathology: report of the Working Party of the British Society for Clinical Cytology. *J Clin Pathol*. 1986;39:933-944.
24. Denton KJ, Herbert A, Turnbull LS, et al. The revised BSCC terminology for abnormal cervical cytology. *Cytopathol*. 2008;19:137-157.
25. British Society for Clinical Cytology. Recommended Code of Practice for Laboratories Participating in the UK Cervical Screening Programmes 2010. Available at: http://www.clinicalcytology.co.uk/resources/cop/BSCC_COP_2010.pdf. Accessed July 27, 2011.
26. Payne N, Chilcott J, McGoogan E. Liquid-based cytology in cervical screening: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess*. 2000;4:1-73.
27. Moss SM, Gray A, Marreau T, Legood R, Henstock E, Maissi E. Evaluation of HPV/LBC Cervical Screening Pilot Studies—Report to the Department of Health. Sutton, United Kingdom: Institute of Cancer Research; 2004.
28. National Institute for Clinical Excellence. Technology Appraisal Guidance 69: Guidance on the Use of Liquid-Based Cytology for Cervical Screening. London, United Kingdom: National Institute for Clinical Excellence; 2003.
29. Moss S, Gray A, Legood R, Vessey M, Patnick J, Kitchener H. Effect of testing for human papillomavirus as a triage during screening for cervical cancer: observational before and after study. *BMJ*. 2006;332:83-85.
30. Department of Health. Improving Outcomes: A Strategy for Cancer. London, United Kingdom: Department of Health; 2011.
31. Department of Health. The Operating Framework for the NHS in England 2011/2012. London, United Kingdom: Department of Health; 2011.
32. Kitchener HC, Walker PG, Nelson L, et al. HPV testing as an adjunct to cytology in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG*. 2008;115:1001-1007.
33. Willis BH, Barton P, Pearmain P, Bryan S, Hyde C. Cervical screening programmes: can automation help? Evidence from systematic reviews, an economic analysis and a simulation modelling exercise applied to the UK. *Health Technol Assess*. 2005;9(13).
34. Broadstock M. Effectiveness and cost effectiveness of automated and semi-automated cervical screening devices: a systematic review of the literature. *New Zealand Health Technology Assessment Report*. 2000;3(1).
35. Kitchener H, Blanks R, Dunn G, et al. Automation-assisted versus manual reading of cervical cytology (MAVARIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:56-64.
36. Kitchener HC, Blanks R, Cubie H, et al. MAVARIC—a comparison of automation-assisted and manual cervical screening: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2011;15:1-176.
37. Scottish Cervical Review Group Feasibility Sub Group. Cervical Cytology ThinPrep Imager (TIS) Feasibility Study—Report from the Feasibility Sub Group to Cervical Cytology Review Group. Edinburgh: Scottish Pathology Network; 2004.

Review Article

38. Sasieni P, Adams J, Cuzick J. Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories. *Br J Cancer*. 2003;89:88-93.
39. Advisory Committee on Cervical Screening. Extraordinary Meeting to Re-examine Current Policy on Cervical Screening for Women Aged 20-24 Years Taking Account of Any New Evidence and Make Recommendations to the National Cancer Director and Ministers held on 19th May 2009. Advisory Committee on Cervical Screening; 2009.
40. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ*. 2009;339:b2968.
41. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367:489-498.
42. Department of Health. Cancer Reform Strategy. London, United Kingdom: Department of Health; 2007.
43. Department of Health. The Operating Framework for the NHS in England 2010/11. London, United Kingdom: Department of Health; 2009.
44. Lord Carter of Coles. Report of the Review of NHS Pathology Services in England. London, United Kingdom: Department of Health; 2006.
45. The Health and Social Care Information Centre. Cervical Screening Programme England 2009-10. London, United Kingdom: The Health and Social Care Information Centre; 2010.
46. NHS Improvement. NHS Cervical Screening Programme (NHSCSP) Cytology Improvement Guide—Achieving a 14 Day Turnaround Time in Cytology. Leicester, United Kingdom: NHS Improvement; 2009.
47. NHS Health and Social Care Information Centre. Cervical Screening Programme England, 2009-10. London, United Kingdom: NHS Health and Social Care Information Centre; 2010.
48. Lancucki L, Fender M, Koukari A, et al. A fall-off in cervical screening coverage of younger women in developed countries. *J Med Screen*. 2010;17:91-96.
49. Blomberg K, Widmark C, Ternstedt B-M, Tornberg S, Tishelman C. Between youth and adulthood: focus group discussions with 30-year old women about cervical cancer and its prevention in Sweden. *Cancer Nurs*. 2011;34:E11-E20.
50. Kitchener HC, Gilham C, Sargent A, et al. A comparison of HPV DNA testing and liquid based cytology over three rounds of primary cervical screening: extended follow up in the ARTISTIC trial. *Eur J Cancer*. 2011;47:864-871.

Priloga 1

Kazalo avtorjev (po abecednem vrstnem redu)

Dušan Deisinger
Amela Duratović
Urška Ferletič
Mojca Florjančič
Snježana Frković Grazio
Urška Gašper Oblak
Kristina Gornik Kramberger
Helena Gutnik
Simona Hutter Čelik
Urška Ivanuš
Nina Jančar
Rajko Kavalarič
Tatjana Kodrič
Mojca Kuster
Ana Pogačnik
Maja Primic Žakelj
Alenka Repše Fokter
Uršula Salobir Gajšek
Filip Simoniti
Špela Smrkolj
Vivijana Snoj
Margareta Strojani Fležar
Simona Šramek Zatlner
Tadeja Štrumbelj
Jadranka Vrh Jermančič
Sabrina Zajec

Priloga 2

Program 4. izobraževalnega dne programa ZORA

Brdo pri Kranju, 26. april 2013

8.00 – 9.00 Registracija udeležencev

9.00 – 9.20 Pozdravni nagovori

UVODNO PREDAVANJE

9.20 – 10.10 **Deset let delovanja programa ZORA**
Maja Primic Žakelj, vodja Državnega programa ZORA

1. SKLOP

Moderatorice: Maja Primic Žakelj, Margareta Strojan Fležar, Tatjana Kodrič

10.10 – 11.00 **Zagotavljanje in nadzor kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu v Veliki Britaniji**

Julietta Patnick, direktorica angleških presejalnih programov za raka pri NHS UK

11.00 – 11.15 **Zunanja kontrola kakovosti pregledovanja BMV v programu ZORA, petletne izkušnje**

Ana Pogačnik, Alenka Repše Fokter, Margareta Strojan Fležar, Vivijana Snaj

11.15 – 11.25 **Ponovni pregled brisov pri ženskah, ki so zbolele za RMV s prikazom primera**

Alenka Repše Fokter, Ana Pogačnik, Margareta Strojan Fležar, Vivijana Snaj

11.25 – 11.40 **Mikroinvazivni ploščatocelični karcinom materničnega vratu: rezultati ponovnega svetlobnomikroskopskega pregleda vzorcev materničnega vratu (obdobje 2001-2007)**

Helena Gutnik

11.40 – 11.50 Razprava

11.50 – 12.45 Odmor s kosilom

2. SKLOP

Moderatorice: Alenka Repše Fokter, Špela Smrkolj, Veronika Kloboves Prevodnik

12.45 – 13.10 **Uvedba triažnega testa HPV v državnem programu za presejanje za raka materničnega vratu v Veliki Britaniji**

Julietta Patnick

13.10 – 13.25 **Uporaba triažnega testa HPV v programu ZORA v letu 2012**

Urška Ivanuš

13.25 – 13.40 **Pomen kakovosti kolposkopije za preprečevanje prekomerne diagnostike in zdravljenja ter preprečevanje spregledanih patoloških sprememb materničnega vratu**

Špela Smrkolj

13.40 – 13.55 **Pomen kakovosti histološke diagnostike za preprečevanje prekomernega zdravljenja in preprečevanje spregledanih patoloških sprememb materničnega vratu**

Margareta Strojan Fležar

Pomen celostne obravnave žensk v presejalnem programu ZORA

- 13.55 – 14.05 **Diagnostični postopki in potek zdravljenja pri bolnici s pozitivnim testom HPV in citološkim izvidom PIL nizke stopnje**
Tadeja Štrumbelj, Margareta Strojjan Fležar, Snježana Frković Grazio
- 14.05 – 14.15 **Potek zdravljenja bolnice s patološkim brisom in negativnim testom HPV**
Tatjana Kodrič, Kristina Gornik Kramberger, Simona Hutter Čelik, Helena Gutnik, Rajko Kavalar, Alenka Repše Fokter
- 14.15 – 14.25 **In situ adenokarcinom materničnega vratu – prikaz primera**
Dušan Deisinger, Jadranka Vrh Jermančič, Sabrina Zajec, Urška Ferletič
- 14.25 – 14.35 Razprava
- 14.35 – 15.00 Odmor

3. SKLOP

Moderatorice: Amela Duratović, Urška Ivanuš, Alenka Repše Fokter

- 15.00 – 15.30 **Pomen komunikacije med zdravstvenim osebjem in ženskami za uspeh programa ZORA**
Amela Duratović, svetovalka za odnose z javnostmi na Onkološkem inštitutu Ljubljana
- Delavnica: problemi v komunikaciji, s katerimi se srečujejo sodelavci programa ZORA
- 15.30 – 15.40 **Potek bolezni pri bolnici s CIN in začetnim karcinomom materničnega vratu, ki se ni želela zdraviti**
Uršula Salobir Gajšek, Filip Simoniti, Simona Šramek Zatler, Alenka Repše Fokter
- 15.40 – 15.50 **Spontano nazadovanje CIN 2 pri bolnici, ki se ni želela zdraviti**
Urška Gašper Oblak, Helena Gutnik, Snježana Frković Grazio
- 15.50 – 16.00 **Sodelovanje Registra ZORA in ginekoloških timov v skupni skrbi za ženske s patološkimi izvidi**
Mojca Florjančič, Mojca Kuster
- 16.00 – 16.55 **Razprava**
Amela Duratović
- 16.55 – 17.00 **Zaključek**

Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja
predrakavih sprememb
materničnega vratu



Onkološki inštitut Ljubljana, Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije

4. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA

Brdo pri Kranju, 26. april 2013



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE