

**UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO**

BRIGITA MEDLE

**PONOVNI PREGLED IN ANALIZA BRISOV MATERNIČNEGA
VRATU PRI BOLNICAH, KI SO ZBOLELE ZA RAKOM
MATERNIČNEGA VRATU**

**REVIEW AND ANALYSIS OF CERVICAL SMEARS IN
PATIENTS WITH CERVICAL CANCER**

Ljubljana, 2009

Diplomsko nalogo sem opravljala na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, na Oddelku za citopatologijo.

Mentorica: izr. prof. dr. Nina Zidar, dr. med.

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patologijo

Somentorica: doc. dr. Margareta Strojan Fležar, dr. med.

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za patologijo

Komisija za oceno in zagovor:

Predsednica: prof. dr. Jana Lukač Bajalo, spec. med. biokem.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za klinično biokemijo

Član: izr. prof. dr. Darko Černe, spec. med. biokem.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za klinično biokemijo

Zahvala

Na tem mestu bi se rada zahvalila mentorici izr. prof. dr. Nini Zidar, dr. med. in somentorici doc. dr. Margareti Strojan Fležar, dr. med. Zahvalila bi se še predstojniku sektorja za radioterapijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana prof. dr. Primožu Strojani, dr. med. ter vsem zaposlenim na Oddelku za citopatologijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana, ki so veliko pripomogli k nastajanju diplomske naloge.

Zahvalo pa dolgujem tudi svoji družini, ki mi ves čas stoji ob strani, me podpira in spodbuja.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Nine Zidar, dr. med. in somentorstvom doc. dr. Margarete Strojan Fležar, dr. med.

Diplomantov lastnoročni podpis

VSEBINA

POVZETEK	v
ABSTRACT	vii
SEZNAM OKRAJŠAV	viii
1. UVOD	1
1.1 ZGODNJE ODKRIVANJE PREDRAKAVIH SPREMEMB IN RAKA MATERNIČNEGA VRATU	2
Kratek zgodovinski pregled	3
Presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka materničnega vratu	3
Klasifikacija predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu	5
Citopatološko ocenjevanje brisov materničnega vratu	7
<i>Terminologija in klasifikacija citopatološkega ocenjevanja BMV v Sloveniji</i>	<i>9</i>
1.2 PROBLEMI PRI OCENJEVANJU BRISOV MATERNIČNEGA VRATU.....	11
Lažno pozitivni izvidi	11
Lažno negativni izvidi	11
1.3 ZAGOTAVLJANJE IN KONTROLA KAKOVOSTI DELA CITOLOŠKEGA LABORATORIJA	12
<i>Merilci kakovosti dela v citoloških laboratorijih v Sloveniji</i>	<i>12</i>
<i>Merilci kakovosti dela v citoloških laboratorijih v tujini</i>	<i>14</i>
2. NAMEN DELA	15
2.1 DELOVNA HIPOTEZA	15
2.2 KLINIČNA UPORABNOST RAZISKAVE	15

3. MATERIALI IN METODE	16
3.1 PREISKOVANKE	16
3.2 ZBIRANJE PODATKOV	16
3.3 USMERJENO PONOVRNO PREGLEDOVANJE BMV	16
3.4 STATISTIČNE METODE	17
4. REZULTATI	18
4.1 ŠTEVILO BOLNIC, KI SO V SLOVENIJI V LETIH OD 1999 DO 2003 ZBOLELE ZA RMV IN ŠTEVILO BOLNIC, KI SO IMELE BMV PREGLEDANE NA ODDELKU ZA CITOPATOLOGIJO ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA LJUBLJANA	18
4.2 STAROST BOLNIC OB ČASU UGOTOVLJENE BOLEZNI	18
4.3 USMERJENO PONOVRNO PREGLEDOVANJE BMV	19
4.3.1 Rezultati usmerjenega ponovnega pregledovanja BMV	21
<i>Število bolnic glede na tip karcinoma</i>	21
<i>Število bolnic glede na stadij bolezni</i>	21
<i>Starost bolnic in stadij bolezni</i>	21
<i>Število bolnic glede na čas odvzema zadnjega BMV pred diagnozo</i>	22
<i>Ocena zadnjega BMV pred diagnozo</i>	22
<i>Kakovost zadnjega BMV pred diagnozo</i>	28
<i>Napačno ocenjeni/podcenjeni brisi in stadij bolezni</i>	28
<i>Povezava med stadijem bolezni in izvidi BMV</i>	29
<i>Povezava med kolposkopijo in izvidi BMV</i>	30
5. RAZPRAVA	31
6. SKLEP	38
7. LITERATURA	40

POVZETEK

Problem Rak materničnega vratu je eden redkih rakov, ki ga je mogoče preprečiti s presejanjem, torej s pregledovanjem brisov materničnega vratu – s testom po Papanicolaou (test Pap) - pri navidezno zdravih ženskah. Invazijski rak materničnega vratu pa se še vedno pojavlja tudi v populaciji žensk, ki so zajete v presejalni program in se odzivajo na poslana vabila. Razlogi za to so različni: neustrezni brisi, neustrezna interpretacija brisov v citološkem laboratoriju ter neustrezno sledenje ali zdravljenje bolnic. V Sloveniji se je po podatkih Registra raka letna incidenca zmanjšala od leta 1962 (34/100.000 žensk) do leta 1979, ko je bila najnižja doslej (14/100.000 žensk). Leta 1994 se je začela incidenca ponovno večati in je dosegla vrh leta 1997 (23,1/100.000 žensk), nekaj let kasneje, leta 2001, je bila še vedno med najvišjimi v Evropi (19,7/100.000 žensk). Incidenca se je večala predvsem med ženskami mlajšimi od 54 let.

Metode V naši nalogi smo z usmerjenim ponovnim pregledovanjem zadnjih brisov materničnega vratu pred histološko diagnozo rak materničnega vratu želeli ugotoviti pravilnost citoloških ocen. V ta namen smo ponovno pregledali in analizirali brise 30 žensk, ki so v letih 1999 do 2003 zbolele za rakom materničnega vratu in so imele pred histološko diagnozo raka materničnega vratu bris pregledan na Oddelku za citopatologijo Onkološkega inštituta Ljubljana.

Rezultati Ugotovili smo, da je polovica žensk, zajetih v naši analizi, zbolela v starosti do 40 let. Z usmerjenim ponovnim pregledom tridesetih brisov materničnega vratu smo ugotovili, da smo 25 brisov (83,3%) ocenili pravilno. Med njimi jih je bilo 8 pravilno negativnih, saj v zadnjem brisu pred histološko diagnozo nismo našli jasno diskariotičnih celic, ki bi po morfoloških kriterijih ustrezale zmerni ali hudi diskariozi, ali rakavih celic. Pri petih brisih materničnega vratu (16,7%) pa smo pri prvem rutinskem pregledu diskariotične celice našli in prepoznali kot atipične, vendar smo stopnjo diskarioze ocenili prenizko (napačno ocenjeni oz. podcenjeni brisi).

Zaključki Kljub svojim pomanjkljivostim, ki jih je potrdila tudi pričujoča analiza, je test Pap še vedno učinkovit presejalni test za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in v naši analizi tudi za odkrivanje zgodnjih, ozdravljivih oblik raka materničnega vratu. Morda se bo ob dodatnih postopkih kontrole kakovosti dela delež lažno negativnih ali podcenjenih brisov materničnega vratu še zmanjšal in bodo spremembe odkrite še v predrakavi fazi. Svoj prispevek k znižanju pogostosti zbolevanja za rakom materničnega vratu pa

strokovnjaki napovedujejo tudi v povezavi testa Pap s testiranjem na visokorizične humane papilomske viruse (HPV).

ABSTRACT

Background Cervical cancer is one of the rare cancers that can be prevented by cervical smear screening – Papanicolaou (Pap) test - of apparently healthy women. However, some women develop cervical cancer even though they attended the screening program and have been screened. Limitations of Pap screening include problems with sampling, cytology interpretation and clinical follow-up. According to the Slovenian national cancer registry the incidence of cervical cancer had been decreasing since 1962 (34/100.000 women) until 1979 when it was the lowest (14/100.000 women). The incidence started increasing in 1994 and reached its peak in 1997 (23,1/100.000 women), and few years later, in 2001, it was still among the highest in Europe (19,7/100.000 women). The most significant increase in the cervical cancer incidence was observed among women less than 54 years old.

Methods In our study we have conducted a targeted review of the last Pap smear before histopathological diagnosis of cervical cancer in order to assess the reliability of primary cytological evaluation of the smear. We reviewed and analyzed Pap smears of 30 women that were diagnosed with cervical cancer between 1999 and 2003 and had their Pap smear evaluated before histopathological diagnosis of cervical cancer at the Department of cytology at the Institute of Oncology Ljubljana.

Results Our analysis showed that half of the women that were included in the study developed cervical cancer before the age of 40. The targeted review of the thirty cervical smears showed that the primary evaluation was correct in 25 smears (83,3%). Eight of these were truly negative because we found no dyskaryotic cells of moderate or severe dyskaryosis or even cancer on the review. In 5 smears (16,7%) the atypical cells were found in the primary cytological evaluation, however the grade of dyskaryosis was underscored (false negative or underestimated smears).

Conclusions Pap test remains a valuable screening test for early detection of precancerous lesions and also for the detection of early cervical cancer in spite of its known limitations as was shown also in our study. Additional quality control measures could possibly reduce the fraction of false negative or underestimated cervical smears so the epithelial changes would be detected in the precancerous phase. The cervical cancer incidence could possibly be decreased in combination of Pap test with the testing for high risk human papilloma viruses (HPV).

SEZNAM OKRAJŠAV

BMV	bris materničnega vratu
CIN	cervikalna intraepitelijska neoplazija
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
FIGO	International Federation of Gynecologists and Obstetricians
HPV	humani papiloma virusi
IARC	International Agency for Research on Cancer
Pap test	test po Papanicolaou
PIL	ploščato-celična intraepitelijska lezija
RMV	rak materničnega vratu
ZORA	Zgodnje Odkrivanje predRAkavih sprememb

1. UVOD

S svetlobnomikroskopskim pregledom brisa materničnega vratu (BMV) ali testom Pap so presejalci in citopatologi od začetkov testa Pap v 50-tih letih prejšnjega stoletja pa do danes pomagali rešiti mnogo življenj (1, 2). V številnih deželah po vsem svetu jemljejo bris materničnega vratu zdravim ženskam, da bi pri njih odkrili morebitne predrakave spremembe. Zdravljenje predrakavih sprememb prepreči njihovo napredovanje v invazijski rak materničnega vratu (RMV), ki povzroča znatno obolevnost, lahko pa tudi smrt (3).

Primarna preventiva raka zajema ukrepe za spremembo načina življenja, kar zmanjšuje tveganje za obolevnost. Presejanje zdravih ljudi z namenom zgodnjega odkrivanja raka oziroma predrakavih sprememb, kamor štejemo tudi test Pap, pa je sekundarna preventiva. To pomeni, da bolezen s presejanjem odkrijemo v zgodnji fazi, ko so možnosti za ozdravitev največje oziroma odkrivamo predrakave spremembe, ki jih odstranimo, in zato ne napredujejo v invazijsko obliko RMV (2).

Po začetnem velikem navdušenju nad testom Pap in zmanjševanju pogostosti pojavljanja (incidence) in umrljivosti zaradi RMV v razvitem svetu, so v 80-tih letih prejšnjega stoletja vedno pogosteje poročali, da test Pap ni povsem zanesljiv in da obolevajo za RMV tudi ženske, pri katerih je bil BMV citološko pregledan, vendar spremenjenih celic v BMV niso našli. Sledile so številne natančnejše raziskave občutljivosti in specifičnosti testa, ki so potrdile, da test ni 100% zanesljiv. Da bi izboljšali rezultate citopatološkega pregledovanja BMV, so začeli vpeljevati različne sisteme za kontrolo kakovosti dela v citoloških laboratorijih (CLIA) (4). Uvajali so novo terminologijo in klasifikacijo citoloških sprememb, ki naj bi bolje odražala biološki potencial spremenjenih celic (The Bethesda System) (5). Vzporedno je potekalo tudi iskanje novih načinov priprave in analize vzorcev BMV ter raziskovanje dodatnih preiskav, ki bi preprečile, da obolevajo ženske, ki pridejo na preventivne preglede oziroma se udeležijo presejalnih programov. Tako se je v nekaterih zahodnih državah uveljavil odvzem BMV v komercialno pripravljene tekočinski medij (Thin Prep, SurePath) (6, 7). Sledi avtomatizirana priprava vzorcev na objektiva stekelca v napravi istega proizvajalca (8). V številnih državah uvajajo tudi testiranje na prisotnost humanih papiloma virusov (HPV) v BMV, ki naj bi pomagalo najti ženske, ki so bolj ogrožene za nastanek predrakavih sprememb oz. RMV (9, 10). V novejšem času pa mnogo obeta cepljenje proti visokorizičnim virusom HPV, ki so povezani z nastankom RMV. Raziskave so namreč pokazale, da je visokorizične HPV mogoče najti pri več kot

99% primerov RMV, persistentna okužba z njim pa je pogoj za nastanek invazivnega RMV (3, 11, 12).

V Sloveniji je incidenca RMV še vedno visoka v primerjavi z ostalimi evropskim državami (3, 13, 14). Vzroke, ki bi pojasnili tako visoke številke, lahko iščemo na vsakem nivoju izvajanja presejalnega programa, od pošiljanja vabil, udeleževanja žensk v presejalnem programu, kakovosti jemanja in pregledovanja vzorcev, do postopkov zdravljenja in sledenja odkritih sprememb. Presejalci in citopatologi lahko preverimo kakovost svojega dela s povezovanjem citoloških ocen BMV s histološkimi diagnozami na tkivnih vzorcih, ki še vedno veljajo za »zlati standard«. Prav gotovo pa je najzanesljivejši pokazatelj uspešnosti vseh postopkov klinični potek bolezni, na podlagi katerega ugotavljamo skupno incidenco in umrljivost zaradi RMV.

V slovenskem prostoru je raziskav o uspešnosti testa Pap malo (15, 16). Sistem kontrole kakovosti jemanja in citopatološkega ocenjevanja BMV je naveden v »Pravilniku o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje BMV« (17, 18), njegovo izvajanje je prepuščeno posameznemu citološkemu laboratoriju, nadzor nad izvajanjem pa ni dorečen.

1.1 ZGODNJE ODKRIVANJE PREDRAKAVIH SPREMEMB IN RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Osnovni namen pregledovanja celic v brisu materničnega vratu je odkrivanje predrakavih sprememb (ali v najslabšem primeru zgodnjega invazijskega raka) pri navidezno zdravih ženskah in s tem zmanjševanje obolenja za invazijskim rakom materničnega vratu. V tej fazi lahko bolezen zdravimo z lokalno odstranitvijo obolelega tkiva in v večini primerov ohranimo maternični vrat in rodnost ženske (19).

Kratek zgodovinski pregled

RMV je bil spoznan kot posebna bolezen konec 19. stoletja. Zaradi lahke dosegljivosti materničnega vratu za klinični pregled so se kmalu zatem začele študije o kliničnem, mikroskopskem in epidemiološkem vidiku te bolezni (1). Citološke in kolposkopske tehnike so bistveno pripomogle k spoznavanju razvoja in zdravljenja predrakavih sprememb in s tem k znižanju pogostnosti pojavljanja invazijskega raka pri presejani populaciji (1).

Osnovna preiskava za uspešno in množično odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu je enostaven in neboleč odvzem brisa celic z materničnega vratu pri ginekološkem pregledu. Svetlobnomikroskopski pregled brisa materničnega vratu imenujemo tudi »test po Papanicolaou« ali na kratko test Pap. Test Pap sta, od tod tudi ime, leta 1941 vpeljala Papanicolaou in Traut. Dr. Papanicolaou je že leta 1928 poročal o najdbi rakavih celic v vaginalni sluzi. Na rakave celice je naletel po naključju, ko je raziskoval vpliv hormonov na celice v vaginalnih izločkih. Istega leta sta avtorja objavila zgodovinski članek »The Diagnostic Value of Vaginal Smears in Carcinoma of Uterus«, v katerem sta opozorila, da je mogoče z mikroskopskim pregledom te sluzi odkrivati raka materničnega vratu v zgodnji fazi in njegove predstopnje. Ker je bila metoda zelo uspešna in preprosta, so jo začeli uporabljati za množično iskanje in odkrivanje predrakavih sprememb (presejanje) pri zdravih odraslih ženskah. Z nekaterimi pomembnimi prilagoditvami, kot je jemanje brisa z anatomsko prilagojenim lesenim loparčkom neposredno z materničnega vratu, se kot najenostavnejša in splošno priznana presejalna metoda uporablja še danes (20).

Presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in raka materničnega vratu

RMV je eden redkih rakov, ki ga je mogoče preprečiti s presejanjem, torej s pregledovanjem navidezno zdravih žensk. Z odkrivanjem in zdravljenjem predrakavih sprememb lahko zmanjšamo obolevnost in tudi umrljivost za invazijskim rakom materničnega vratu. Kot pri vsaki presejalni preiskavi, ki mora biti preprosta, poceni in za

preiskovance sprejemljiva, morajo tudi sumljivemu ali pozitivnemu citološkemu izvidu brisa materničnega vratu slediti natančnejše diagnostične preiskave.

Množično presejanje žensk s pregledom BMV je najdlje uveljavljen javnozdravstveni ukrep v sekundarni preventivi raka. Učinkovitost presejanja, ki se pokaže tako, da se zmanjša incidenca raka materničnega vratu, je po svetu različna in je odvisna od deleža redno presejanih žensk in kakovosti postopkov, od odvzema brisa, citološke interpretacije oz. izvida do zdravljenja in kasnejšega spremljanja zdravljenih žensk (21, 22).

Raziskave so pokazale, da se predrakave spremembe praviloma razvijajo v rak postopno več let, nekatere celo same izginejo. Zato je za pravočasno odkritje predrakavih sprememb dovolj, če ženske prihajajo na preventivne preglede na 3-5 let. Primeri hitro potekajoče bolezni so namreč redki in zanje bi bili tudi letni obdobji pregledi prerediti (21, 22).

V Sloveniji so začeli na območju Ljubljane, Kranja in Maribora že pred letom 1960 uvajati preventivne ginekološke preglede, kasneje pa v vsej takratni republiki. Učinkovitost preventivnih pregledov z odvzemom BMV se je pokazala z zmanjševanjem obolevnosti in umrljivosti za RMV. Po podatkih Registra raka se je letna incidenca zmanjšala od leta 1962 (34/100.000 žensk) do leta 1979, ko je bila najnižja doslej (14/100.000 žensk). Od takrat do leta 1993 v grobi incidenci ni bilo pomembnejših sprememb, leta 1994 pa se je začela incidenca ponovno večati in je dosegla vrh leta 1997 (23,1/100.000 žensk), leta 2001 je bila 19,7/100.000 žensk. Incidenca se je večala predvsem med ženskami mlajšimi od 54 let (13).

Da bi znižali visoko stopnjo zbolevanja za RMV, smo v Sloveniji uvedli organiziran presejalni program, ki smo ga poimenovali ZORA (**Z**godnje **O**dkrivanje pred**RA**kavih sprememb). Program se je začel kot pilotni projekt leta 1998 v ljubljanski regiji, v letu 2001 pa tudi v obalnih občinah Izola, Piran in Koper, kjer so beležili incidenco višjo od povprečne v Sloveniji. V letu 2003 se je ZORA kot državni program razširil na vso Slovenijo. Cilj programa je doseči, da bo vsaj 70% žensk v starosti 20-64 let enkrat v 3 letih opravilo ginekološki pregled z odvzemom in citološkim pregledom BMV (13, 21, 22).

Klasifikacija predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu

V prvi polovici 20. stoletja so vse po naključju odkrite intraepitelijske lezije materničnega vratu enotno poimenovali »karcinom in situ« in so jih zdravili s histerektomijo. Citološko presejanje in študije v 50. letih 20. stoletja pa so pokazale, da se predrakave spremembe razlikujejo od invazijskega raka. Ugotovili so, da se predrakave spremembe običajno pojavijo pri mlajših ženskah kot invazijski rak, da je odstotek odkritih predrakavih sprememb mnogo višji, kot pa izračunano tveganje za razvoj raka, da nezdravljene predrakave spremembe ne napredujejo nujno do raka, in da nekatere od njih celo izginejo. Ta spoznanja so vodila do nastanka histološke in citološke klasifikacije predrakavih sprememb (histološko intraepitelijske lezije) in raka (histološko karcinoma) materničnega vratu (1, 23).

Preglednica 1. Histološka klasifikacija predrakavih sprememb in raka materničnega vratu (24)

Ploščatocelične intraepitelijske lezije in tumorji	Žlezne intraepitelijske lezije in tumorji
Benigne ploščatocelične spremembe	Benigne žlezne spremembe
Cervikalna intraepitelijska neoplazija stopnje 1, 2 in 3 (CIN 1, CIN 2, CIN 3/ karcinom in situ)	Žlezna displazija Adenokarcinom in situ
Mikroinvazijski (zgodnji invazijski) ploščatocelični karcinom	Mikroinvazijski (zgodnji invazijski) žlezni karcinom
Ploščatocelični karcinom	Žlezni karcinom (adenokarcinom)

Znano je, da je potek bolezni (prognoza) in preživetje pri bolnicah z rakom materničnega vratu odvisno od razširjenosti bolezni ob prvi diagnozi, ki jo opredeljujemo kot stadij po FIGO (International Federation of Gynecologists and Obstetricians).

Preglednica II. FIGO stadij bolezni pri raku materničnega vratu (25)

Stadij	Opis	
Stadij 0	Karcinom in situ (intraepitelijski karcinom).	
Stadij I	Invazijski karcinom cerviksa, omejen na uterus.	
	Stadij IA	Invazijski karcinom, diagnosticiran mikroskopsko.
	Stadij IA1	Globina stromalne invazije je manjša od 3 mm in manjša kot 7 mm v širino.
	Stadij IA2	Globina stromalne invazije je med 3 mm in 5 mm, širina manjša kot 7 mm.
	Stadij IB	Klinično viden tumor, omejen na cerviks in mikroskopsko najdeni invazijski raki z globino stromalne invazije več kot 5 mm ali širši od 7 mm.
	Stadij IB1	Klinično viden tumor, velikosti do 4 cm.
	Stadij IB2	Klinično viden tumor, večji od 4 cm.
Stadij II	Karcinom se širi izven maternice, vendar ne vrašča v medenično steno ali v spodnjo tretjino nožnice.	
	Stadij IIA	Karcinom ne vrašča v parametrije.
	Stadij IIB	Karcinom vrašča v parametrije.
Stadij III	Karcinom vrašča v spodnjo tretjino nožnice ali v medenično steno. Karcinom lahko povzroči zaporo sečevodov.	
	Stadij IIIA	Karcinom vrašča v spodnjo tretjino nožnice, ne pa v medenično steno.
	Stadij IIIB	Karcinom vrašča v medenično steno in/ali povzroči zaporo sečevodov.
Stadij IV	Napreovali stadij raka materničnega vratu. Karcinom vrašča v okolne organe in v druge dele telesa.	
	Stadij IVA	Karcinom vrašča v sosednje organe, sečni mehur ali danko.
	Stadij IVB	Karcinom zaseva v oddaljene organe izven medenice (npr. pljuča).

(Opomba: Sistem stadija po Joint Committee on Cancer, opredeli stadij IIIB pri širjenju karcinoma v bezgavke v medenici.)

Citopatološko ocenjevanje brisov materničnega vratu

Komunikacija med citopatologom, ki pregleduje BMV, in ginekologom, ki zdravi, je bistvenega pomena za ustrezno oskrbo ženske. Ta komunikacija poteka na osnovi ustrezne terminologije in klasifikacije. Za razumevanje le-te moramo poznati osnovne citološke značilnosti predrakavih in rakavih sprememb.

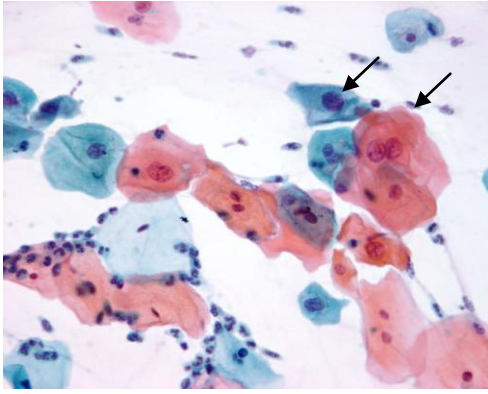
Citološki pojem diskarioza opisuje zgodnje predrakave spremembe na ploščatih in endocervikalnih - žleznih celicah (1). Diskariotične celice so opredeljene z nepravilnostjo jeder, citoplazma pa je več ali manj normalna. Jedro je povečano, nepravilnih oblik in hiperkromno. Razmerje med jedrom in citoplazmo je porušeno v korist jedra.

Koilociti (iz grške besede *koilos*=votel) so posebna oblika diskariotičnih celic, ki kažejo na prisotnost infekcije s humanim papiloma virusom (HPV). To so intermediarne ali superficialne ploščate celice s povečanim hiperkromnim, pogosto homogenim jedrom oziroma z več jedri. Jedro je obkroženo s halojem oziroma votlino v citoplazmi.

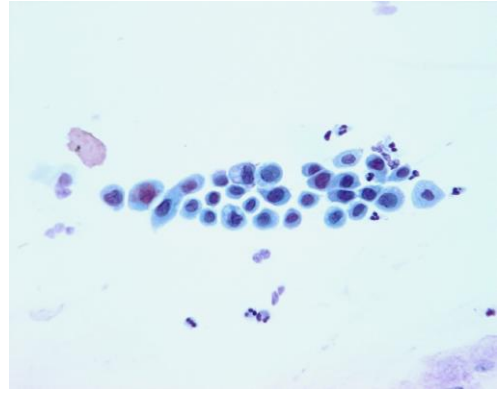
Diskarioza superficialnih in intermediarnih ploščatih celic je običajno prisotna pri ploščato-celičnih intraepitelijskih lezijah (PIL) nizke stopnje, diskarioza parabazalnih ali metaplastičnih ploščatih celic pa je običajno povezana s PIL visoke stopnje.

Diskarioza se lahko pojavi tudi pri endocervikalnih – žleznih celicah.

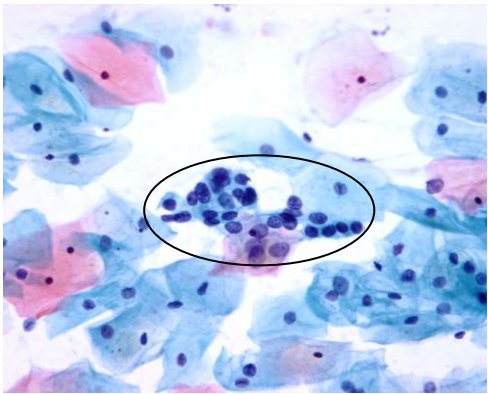
Pri rakavi celici so, za razliko od diskarioze, spremembe prisotne v jedru in citoplazmi (1). Vendar pa razlika med diskariotično celico in dobro diferenciranim rakom ni vedno ostro definirana. Jedro rakave celice kaže spremembe, ki so podobne, vendar običajno bolj izražene kot tiste pri diskariozi. Citoplazma teh celic je nepravilnih oblik in velikosti. Rakave celice lahko variirajo po velikosti od zelo majhnih do zelo velikih, lahko so nenavadne ali celo bizarne oblike.



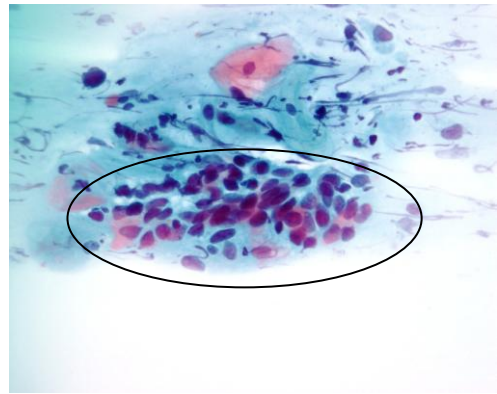
Slika 1. Blago diskariotične ploščate celice



Slika 2. Zmerno diskariotične ploščate celice



Slika 3. Hudo diskariotične ploščate celice



Slika 4. Hudo diskariotične ploščate celice

Terminologija in klasifikacija celičnih sprememb se spreminjata z novimi spoznanji o naravi bolezni in s spremembami zdravljenja. Od začetka ginekološke citologije pa do danes sta terminologija in klasifikacija doživeli številne spremembe, od začetne klasifikacije po Papanicolaou do Bethesda sistema, ki ga danes uporabljajo v številnih državah sveta (23).

Terminologija in klasifikacija citopatološkega ocenjevanja BMV v Sloveniji

Pri vsakem BMV moramo oceniti kakovost brisa, floro (prisotnost mikroorganizmov) in stopnjo patoloških sprememb ter napisati priporočilo ginekologu. Po kakovosti bris ocenimo kot uporaben, manj uporaben ali neuporaben glede na kriterije, ki so določeni v Navodilih za poenotenje izvidov BMV (26, 27).

Terminologija in klasifikacija citoloških sprememb v BMV do 31.12.2005 (26)

Pred letom 2006 smo stopnjo odstopanja celičnih sprememb od normale ocenjevali z razredi po Papanicolaou, od I do V:

Preglednica III. Terminologija in klasifikacija citoloških sprememb v BMV do 31.12.2005 (26)

RAZRED PO PAPANICOLAOU	SPREMEMBE NA CELICAH
Negativen bris - Pap I	Ni sprememb na celicah
Negativen bris - Pap II	Vnetje
	Regenerativne spremembe
	Para-hiperkeratoza
	Mehanski vpliv materničnega vložka
	Vpliv zdravljenja
	Atipija ploščatega in žleznega epitelija (nenormalne ploščate in žlezne celice)
	Blaga diskarioza
	Spremembe zaradi okužbe s humanim papilomskim virusom (HPV)
Sumljiv bris - Pap III	Zmerna diskarioza ploščatih celic
	Huda diskarioza ploščatih celic
	Huda diskarioza žleznih celic
Pozitiven bris - Pap IV in V	Ploščate karcinomske celice
	Žlezne karcinomske celice
	Druge maligne celice

Terminologija in klasifikacija citoloških sprememb v BMV od 1.1.2006 (27)

Z novim posodobljenim načinom ocenjevanja smo se želeli približati vedno bolj uveljavljenemu sistemu ocenjevanja po Bethesda. Stopnjo odstopanja celičnih sprememb od normale ocenjujemo po naslednji terminologiji in klasifikaciji:

Preglednica IV. Terminologija in klasifikacija citoloških sprememb v BMV od 1.1.2006 (27)

OCENA BRISA		SPREMEMBE NA CELICAH
Negativen bris	Normalen bris	Ni sprememb na celicah
	Reaktivne spremembe	Vnetje
		Regeneracija
		Hiper/parakeratoza
		Žlezne celice po histerektomiji
		Vpliv terapije
		Drugo
Patološki bris	Patološke spremembe na ploščatih celicah	Atipične ploščate celice
		Atipična ploščatocelična metaplazija
		Ploščato-celična intraepitelijska lezija (PIL) nizke stopnje: Blago diskariotične ploščate celice
		Ploščato-celična intraepitelijska lezija (PIL) visoke stopnje: Zmerno diskariotične ploščate celice Hudo diskariotične ploščate celice/karcinom in situ
		Ploščatocelični karcinom
		Patološke spremembe na žlezni celicah
	Patološke spremembe na žlezni celicah	Huda atipija žlezni celic/adenokarcinom in situ
		Adenokarcinom

1.2 PROBLEMI PRI OCENJEVANJU BRISOV MATERNIČNEGA VRATU

Test Pap je presejalni test in ne diagnostični test in na žalost ni povsem zanesljiv. S testom Pap lahko odkrijemo od 50 % do 90% predrakavih sprememb, kar pomeni, da je mogoče, da vseh pomembnih celičnih sprememb ne najdemo. Test Pap lahko odpove na več nivojih. Prvi nivo je napaka pri vzorčenju, kar pomeni, da v BMV ni diagnostičnih celic (če ni celic – ni diagnoze) (2). Naslednji nivo so diagnostične napake, bodisi pri presejanju (celic ne najdemo), ali pa pri ocenjevanju (celice najdemo, vendar jih prenizko ocenimo).

Pri ocenjevanju BMV se pojavljata dva tipa napak: lažno pozitivni izvidi in lažno negativni izvidi.

Lažno pozitivni izvidi

Definirani so kot diagnoza raka ali predrakavih sprememb, ki z nadaljnjimi diagnostičnimi preiskavami oziroma sledenjem ni potrjena. Takšni brisi običajno nimajo večjih posledic za zdravje ženske (1).

Lažno negativni izvidi

Definirani so kot diagnoza »negativno« ali »benigna atipija« pri ženskah pri katerih se kasneje izkaže, da je šlo za predrakave spremembe ali RMV (1).

Če presejalec oziroma citopatolog, ki gleda bris pod mikroskopom, ne prepozna predrakavih sprememb ali rakavih celic v brisu, sledi lažno (napačno) negativen izvid. V tem primeru v testu Pap predrakavih sprememb ne odkrijemo in ne zdravimo pravočasno. Zaskrbljujoče je, da lažno negativni izvidi lahko ostanejo neopaženi več let in v tem času se pri ženski razvije invazijski RMV, zaradi katerega ženska lahko celo umre (1, 19).

Retrospektivne študije so pokazale, da bi morala biti približno polovica lažno negativnih izvidov označenih kot neustrezni (neuporabni, manj uporabni) oziroma nereprezentativni. Pri ostalih pa je šlo za napako pri pregledovanju ali pri ocenjevanju (1).

Neustrezni brisi (neuporabni, manj uporabni)

Ocenjevanje kakovosti brisa je izrednega pomena. Pičel BMV z maloštevilnimi celicami, slabo fiksiran (zasušen pred fiksacijo ali fiksiran premalo časa), slabo razmazan ali debel bris je neustrezen za oceno. Enako velja, če je večina BMV prekrita z vnetnimi elementi ali krvjo. Bris je potrebno ponoviti. Neustrezno obarvane brise moramo razbarvati in ponovno pobarvati (1).

Nereprezentativni brisi

Pri ponovnem pregledu BMV potrdimo, da spremenjenih (diskariotičnih ali rakavih) celic v BMV ni, torej celice niso bile zajete pri odvzemu BMV – vzorec BMV ni reprezentativen za kasneje odkrito predrakavo spremembo ali RMV.

Podcenjeni (napačno ocenjeni) brisi

Gre za brise, pri katerih atipične celice najdemo, vendar je bila stopnja atipije podcenjena s strani presejalca in/ali citopatologa.

O podcenjenih brisih govorimo, če so v brisu prisotne celice z višjo stopnjo diskarioze (zmerna, huda diskarioza) ali celo rakave celice, ki pa so bile ocenjene nižje (blaga diskarioza, atipija) (25). Ker je ocena nižja, takšnemu brisu sledi drugačno priporočilo - citološka kontrola namesto histološka verifikacija.

1.3 ZAGOTAVLJANJE IN KONTROLA KAKOVOSTI DELA CITOLOŠKEGA LABORATORIJA

Pomemben del vsakega organiziranega presejalnega programa so enotni in kakovostni postopki (13, 22).

Da bi zagotovili ustrezno kakovost dela v citološkem delu presejalnega programa, potrebujemo usposobljene presejalce in citopatologe, primeren prostor, kakovostne pripomočke (mikroskop), kakovostno metodo barvanja ter ustrezen program za zagotavljanje kontrole kakovosti dela (17, 18, 23).

Namen kontrole kakovosti dela je zagotoviti visok nivo kakovosti dela laboratorija in zmanjšati možnost napak.

Merilci kakovosti dela v citoloških laboratorijih v Sloveniji

V Sloveniji je sistem kontrole kakovosti dela v citoloških laboratorijih opredeljen v »Pravilniku o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje BMV« (17, 18) ter v Navodilih za poenotenje izvidov BMV (26, 27).

Pregledovanje BMV lahko opravljajo le citološki laboratoriji, ki izpolnjujejo strokovne, tehnične in druge pogoje, ki jih določa »Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje BMV«. Pravilnik predvideva, da morajo biti v laboratoriju zaposleni ustrezno usposobljeni presejalci in citopatologi (17, 18). Od leta 2005 morajo

kandidati za presejalce (VI. ali VII. stopnja izobrazbe ustrezne usmeritve) opraviti 6-mesečno osnovno izobraževanje iz ginekološke citopatologije – Šolo za presejalce, ki se izvaja na Onkološkem inštitutu Ljubljana. V okviru osnovnega izobraževanja morajo pod nadzorom pregledati najmanj 2000 BMV in opraviti zaključni izpit iz ginekološke citopatologije.

V Sloveniji naj bi presejalci dnevno pregledali do 50 BMV (17, 18). Pomemben ukrep za zagotavljanje kakovosti dela je **notranji nadzor kakovosti dela**, ki obsega preverjanje tehnične kakovosti in preverjanje strokovne kakovosti. Nadzor tehnične kakovosti izvajamo s preverjanjem ujemanja podatkov na napotnici in preparatu pri vsaki preiskovanki ter stalnim preverjanjem kakovosti barvanja in menjave barvil. Nadzor strokovne kakovosti pa izvajamo z dvojnimi pregledovanjem vseh brisov, ki odstopajo od normalnega, kar pomeni, da mora poleg presejalca pregledati takšne BMV še citopatolog. Dvojno pregledujemo tudi vse BMV s sumljivo anamnezo ali sumljivim kliničnim izvidom ali sumljivim kolposkopskim izvidom, kar mora biti ustrezno opisano in označeno na napotnici. Ob neskladju ocene BMV, ki ga pregledujemo s predhodnim izvidom BMV ali histopatološko diagnozo izvajamo ponovni pregled prejšnjih BMV iste osebe iz arhiva. O omenjenih dvojnih pregledih vodimo dodatno evidenco.

Citološke laboratorije zavezuje tudi **zunanji nadzor kakovosti**; citološki laboratorij je dolžan enkrat mesečno posredovati predpisan nabor podatkov o vseh izvidih pregledanih BMV (v računalniškem zapisu) Registru ZORA. Na osnovi analiz podatkov iz Registra ZORA naj bi se dvakrat letno preverjala kakovost dela, še posebej na podlagi povezovanja citoloških in histoloških izvidov v Registru ZORA.

Z uvedbo nove terminologije in klasifikacije v Sloveniji v letu 2006 so se spremenila tudi nekatera priporočila o nadaljnjih postopkih. Tako po novem velja, da priporočimo takojšnjo histopatološko preiskavo, če v razmazu najdemo zmerno ali hudo diskariozo ploščatih celic, hudo atipijo žleznih celic ali pa maligne celice kateregakoli porekla (27). Prejšnja navodila, ki so veljala do leta 2006 (26), so bila manj zahtevna, saj smo npr. pri zmerni diskariozi priporočili ponovno citološko kontrolo čez 3 mesece, ne pa takojšnjega nadaljnega ukrepanja s histopatološko preiskavo.

Merilci kakovosti dela v citoloških laboratorijih v tujini

Poleg tega, kar predvideva slovenski »Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje BMV«, so za zagotavljanje kakovosti dela v citološkem laboratoriju možni še drugi ukrepi, ki jih uporabljajo v tujini.

V Združenih državah Amerike so leta 1988 zaradi dvoma v test Pap, ki se je širil v medijih in pritiska javnosti sprejeli nove ukrepe za delo citoloških laboratorijev t.i. CLIA '88 (Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988). Zadnji ukrepi so bili objavljeni leta 1992. CLIA '88 ureja standarde za zagotavljanje kakovosti dela, kontrolo kakovosti dela, za ravnanje z izvidi, ureja kadrovske zahteve, itd (2, 4, 28).

Med drugim priporoča tudi (1):

- *Obvezen ponovni pregled izbranih negativnih BMV*
Ponovni pregled naključno izbranih 10% vseh negativnih BMV, ki jih je pregledal posamezen presejalec ponovno oceni druga ustrezno usposobljena oseba.
- *Petletni retrospektivni ponovni pregled*
Ponovni pregled vseh prejšnjih BMV pri ženskah, katerih sedanji BMV kaže predrakave spremembe.

V Veliki Britaniji so za zagotavljanje kakovosti dela razvili metodo »30-sekundnega hitrega ponovnega pregleda BMV« (angl. *rapid rescreening*). Gre za hiter ponovni pregled BMV po določenem vzorcu (horizontali, vertikalni in diagonalni), s katerim skušajo preprečiti lažno negativne izvide (1).

Tudi IARC (International Agency for Research on Cancer) je pripravil navodila za citološke laboratorije, v katerih opredeljuje kadrovske in organizacijske zahteve, pripravo in analizo vzorcev, beleženje rezultatov, komunikacijo z ginekologom in ostalimi laboratoriji ter določa zahteve za zagotavljanje kakovosti dela (29).

Kot možne načine za zniževanje deleža lažno negativnih BMV predvideva ob že naštetem *hitrem ponovnem pregledu negativnih BMV* ali *ponovnem pregledu 10% naključno izbranih negativnih BMV*, še:

- *hitri predogled vseh BMV pred rutinskim pregledom*
- *ponovni pregled BMV pri določenih skupinah žensk* (ženske s krvavitvami izven ciklusa, s krvavitvami po spolnih odnosih ali v menopavzi, ženske, ki so imele predhodno atipične BMV, ženske z atipičnim kolposkopskim oz. kliničnim izvidom).

2. NAMEN DELA

Invazijski RMV se še vedno pojavlja tudi v populaciji žensk, ki so zajete v presejalni program in se odzivajo na poslana vabila. Razlogi za to so različni: neustrezni brisi, neustrezna interpretacija brisov v citološkem laboratoriju ter neustrezno sledenje ali zdravljenje bolnic.

Namen naloge je ugotoviti, koliko žensk, ki so v letih 1999 do 2003 v Sloveniji zbolele za rakom materničnega vratu, je imelo pred histološko diagnozo raka materničnega vratu bris pregledan na Oddelku za citopatologijo Onkološkega inštituta Ljubljana ter s ponovnim pregledom in analizo teh brisov ugotoviti, ali so bili le-ti ustrezno ocenjeni.

2.1 DELOVNA HIPOTEZA

Predvidevamo, da bomo ugotovili, da test Pap ni povsem zanesljiv in da se bo pravilnost ocene BMV gibala med 50% do 90%, podobno kot navajajo v študijah iz tujine.

2.2 KLINIČNA UPORABNOST RAZISKAVE

Upamo, da bodo spoznanja naše raziskave spodbudila k uvajanju dodatnih standardov za zagotavljanje in kontrolo kakovosti dela v citopatoloških laboratorijih, ki pregledujejo BMV. Ponovno pregledovanje vseh BMV pri bolnicah, ki so zbolele za rakom materničnega vratu naj bi postalo uveljavljen standarden postopek. Vzporedno naj bi strokovnjaki različnih strok vršili pregled in nadzor vseh ostalih diagnostičnih in terapevtskih postopkov pri vsaki bolnici in iskali morebitne šibke člene v presejalnem programu. Sledili naj bi postopki za odpravo pomanjkljivosti programa, kar bi posledično pripomoglo k zniževanju obolevanja za RMV.

3.0 MATERIALI IN METODE

3.1 PREISKOVANKE

Podatke o bolnicah, ki so zbolele za rakom materničnega vratu, smo dobili iz Registra raka RS na Onkološkem inštitutu Ljubljana, iz informacijskega sistema Oddelka za citopatologijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana ter iz Oddelka za patomorfologijo na Ginekološki kliniki Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani.

3.2 ZBIRANJE PODATKOV

S pomočjo zgoraj navedenih virov smo zbrali podatke:

- 1) o številu bolnic, ki so v letih od 1999 do 2003 v Sloveniji zbolele za rakom materničnega vratu,
- 2) o njihovi starosti,
- 3) o vseh izvidih BMV za obdobje zadnjih 5 let pred boleznijo,
- 4) o kolposkopskih izvidih (kliničnih podatkih) (iz napotnice za citološki pregled)
- 5) o histoloških izvidih bioptičnih vzorcev oziroma resektatov maternice po kirurškem posegu

3.3 USMERJENO PONOVRNO PREGLEDOVANJE BMV

Pri 30 bolnicah, ki so imele BMV arhivirane na Oddelku za citopatologijo Onkološkega inštituta Ljubljana, smo zbrali BMV za obdobje zadnjih 5 let pred boleznijo. Na Oddelku za citopatologijo Onkološkega inštituta Ljubljana smo jih ponovno pregledali pod svetlobnim mikroskopom in ocenili (en presejalec in en citopatolog). Želeli smo ugotoviti, ali so bili prvotno pravilno ocenjeni in ali so med njimi lažno negativni izvidi. Oba ocenjevalca sta vedela, da ponovno pregledujeta BMV bolnic, ki so zbolele za RMV in pregledovala sta samo njihove BMV brez morebitnih dodatnih negativnih/kontrolnih BMV. Pri ponovnem pregledovanju nista imela časovnih omejitev za pregled enega BMV.

Po mednarodnih priporočilih (1, 2, 30) smo smatrali za *lažno negativne* BMV tiste, ki so bili primarno ocenjeni negativno, pri ponovnem pregledu pa smo našli celice, ki ustrezajo morfološkim kriterijem zmerne in/ali hude diskarioze (prej Pap III). Ta stopnja sprememb namreč po sodobnih priporočilih zahteva zdravljenje. Pri tej citološki diagnozi se torej nadaljnji postopki spremenijo in ponavljanje odvzemov BMV ni več smiselno. Zato morajo takemu izvidu slediti nadaljnje diagnostične preiskave, najprej kolposkopija in glede na kolposkopski izvid biopsija in histološki pregled odvzetega tkiva.

Kot *napačno ocenjene (podcenjene)* smo opredelili tiste BMV, pri katerih smo pri primarnem rutinskem pregledu diskariotične celice našli in prepoznali kot atipične, vendar smo stopnjo diskarioze ocenili prenizko (Pap II namesto Pap III ali Pap IV/V).

3.4 STATISTIČNE METODE

Statistično analizo smo izvedli na osebem računalniku z računalniškim paketom SPSS (Statistical Package for Social Sciences), verzija 12 (SPSS Inc., Chicago, IL, ZDA). Za ugotavljanje razlik med kategoričnimi značilkami smo uporabili Fisherjev test, za zvezne spremenljivke pa Mann-Whitneyev test. Razlike pri $p \leq 0,05$ smo označili kot statistično pomembne (31).

4. REZULTATI

4.1 ŠTEVILO BOLNIC, KI SO V SLOVENIJI V LETIH OD 1999 DO 2003 ZBOLELE ZA RMV IN ŠTEVILO BOLNIC, KI SO IMELE BMV PREGLEDANE NA ODDELKU ZA CITOPATOLOGIJO ONKOLOŠKEGA INŠTITUTA LJUBLJANA

S pomočjo Registra raka RS smo dobili podatek, da je v letih od 1999 do 2003 v Sloveniji za RMV zbolelo 991 bolnic. S pomočjo informacijskega sistema Oddelka za citopatologijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana smo ugotovili, da je imelo 30 od 991 bolnic BMV pregledane na Onkološkem inštitutu.

V našo študijo je bilo tako zajetih 30 bolnic, ki so zbolele za rakom materničnega vratu v letih od 1999 do 2003 in so imele BMV pregledane na Oddelku za citopatologijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

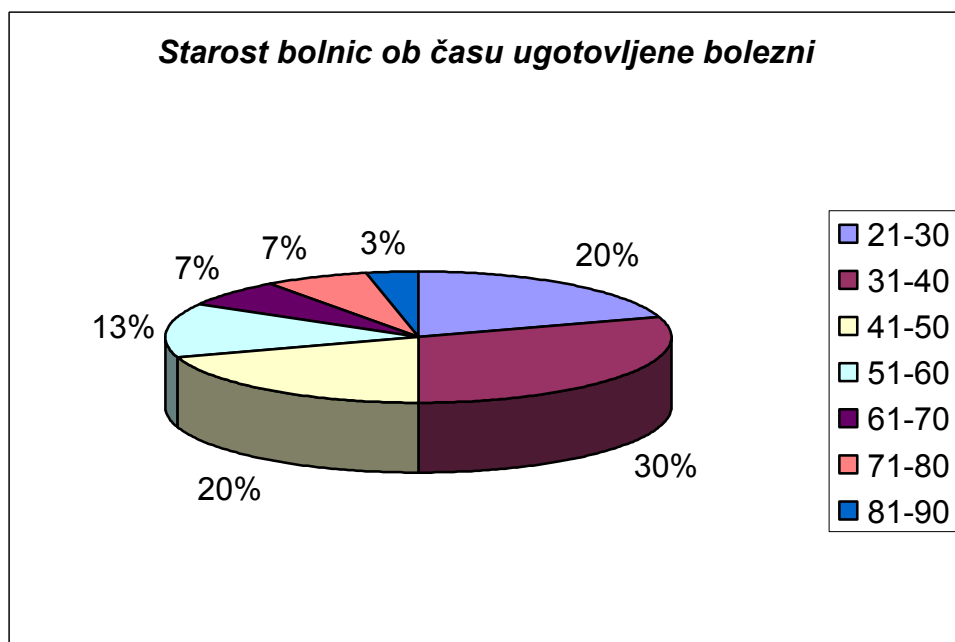
V *Preglednici V* so podatki prikazani s številom bolnic po posameznih letih.

Preglednica V. Število bolnic z RMV v Sloveniji in število bolnic z BMV na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Leto	Št. bolnic v Sloveniji	Št. bolnic z BMV na OI
1999	206	8
2000	204	3
2001	200	8
2002	187	3
2003	194	8
skupaj	991	30

4.2 STAROST BOLNIC OB ČASU UGOTOVLJENE BOLEZNI

Starost 30 bolnic, ki so zbolele za rakom materničnega vratu v letih od 1999 do 2003 in so imele BMV pregledane na Oddelku za citopatologijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana, je bila od 25 do 87 let, povprečna starost je bila 45,1 let.



Slika 5. Starost bolnic ob času ugotovljene bolezni

Iz **Slike 5** je razvidno, da je bilo največ bolnic (30%) starih od 31-40 let, v starosti 21-30 let in v starosti 41-50 let jih je zbolelo po 20%, 13% v starosti 51-60 let, po 7% v starosti 61-70 let in 71-80 let ter 3% po 81. letu starosti.

4.3 USMERJENO PONOVRNO PREGLEDOVANJE BMV

Pri vsaki od 30 bolnic smo ponovno pregledali in ocenili vse BMV v letu, ko so zbolele za RMV ter v obdobju 5 let pred boleznijo. Skupno smo ponovno pregledali in ocenili 95 BMV.

Pri podajanju rezultatov smo se osredotočili le na zadnji BMV pred boleznijo. Rezultate prikazuje **Preglednica VI**.

Preglednica VI. Rezultati usmerjenega ponovnega pregledovanja BMV

zap. št.	tip karcinoma	stadij	leto dg	starost ob dg	zadnji BMV					
					interval med zadnjim BMV in dg (mes)	primarna ocena	ponovna ocena	napačno ocenjen (podcenjen)	kolposkopi ja	kakovost brisa
1	ploščatocelični	IA2	2003	36	0	Pap I	Pap II	ne	ne	manj upor.
2	ploščatocelični	IB1	2003	55	1,5	Pap V	Pap V	ne	ne	uporaben
3	ploščatocelični	IVA	2003	66	67	Pap II	Pap III	da	ne	manj upor.
4	ploščatocelični	IA1	2003	29	0,5	Pap III	Pap III	ne	normalna	uporaben
5	ploščatocelični	IA1	2003	34	2,5	Pap III	Pap III	ne	ne	uporaben
6	ploščatocelični	IB	2003	27	35	Pap I	Pap II	ne	ne	uporaben
7	ploščatocelični	IA1	2003	42	0,5	Pap III	Pap III	ne	atipična	uporaben
8	ploščatocelični	IB1	2003	46	0,5	Pap V	Pap V	ne	atipična	uporaben
9	ploščatocelični	IA1	2002	38	3	Pap III	Pap III	ne	normalna	uporaben
10	ploščatocelični	IB1	2002	60	11	Pap III	Pap III	ne	normalna	uporaben
11	ploščatocelični	IB1	2002	35	0	Pap II	Pap III	da	atipična	manj upor.
12	ploščatocelični	IB1	2001	40	1,5	Pap II	Pap III	da	atipična	manj upor.
13	ploščatocelični	IA	2001	38	1	Pap III	Pap III	ne	atipična	uporaben
14	ploščatocelični	IIIB	2001	77	0	Pap V	Pap V	ne	ne	uporaben
15	žlezni	IB1	2001	38	48	Pap I	Pap I	ne	ni podatka	manj upor.
16	ploščatocelični	IIA	2001	44	0	Pap III	Pap III	ne	atipična	manj upor.
17	ploščatocelični	IA	2001	30	6	Pap II	Pap II	ne	normalna	manj upor.
18	ploščatocelični	IB1	2001	51	2	Pap V	Pap V	ne	ne	uporaben
19	ploščatocelični	IA1	2001	38	11	Pap II	Pap III	da	normalna	uporaben
20	ploščatocelični	IB	2000	38	1	Pap III	Pap III	ne	atipična	uporaben
21	ploščatocelični	IB	2000	44	1	Pap III	Pap III	ne	normalna	uporaben
22	ploščatocelični	IB	2000	54	24	Pap I	Pap I	ne	ne	manj upor.
23	ploščatocelični	IA1	1999	72	1	Pap II	Pap III	da	atipična	uporaben
24	mešani	IB	1999	66	36	Pap I	Pap I	ne	ni podatka	uporaben
25	ploščatocelični	IIIB	1999	87	10,5	Pap V	Pap V	ne	atipična	uporaben
26	ploščatocelični	IB	1999	29	17	Pap I	Pap II	ne	ne	manj upor.
27	ploščatocelični	IA	1999	41	1	Pap III	Pap III	ne	normalna	uporaben
28	mešani	IA	1999	25	48	Pap I	Pap II	ne	ni podatka	uporaben
29	ploščatocelični	IA	1999	45	1	Pap III	Pap III	ne	atipična	uporaben
30	mešani	IB1	1999	28	0	Pap V	Pap V	ne	ne	uporaben

4.3.1 Rezultati usmerjenega ponovnega pregledovanja BMV

Število bolnic glede na tip karcinoma

Kot je prikazano v *preglednici VII*, smo ugotovili, da je imelo 26 bolnic (86,7%) ploščatocelični (skvamozni) tip karcinoma, ena bolnica (3,3%) je imela žlezni (adeno) karcinom, 3 (10,0%) pa so imele mešani tip karcinoma (adenoskvamozni).

Preglednica VII. Število bolnic glede na tip karcinoma

Tip karcinoma	Št.bolnic	% bolnic
Ploščatocelični (skvamozni) karcinom	26	86,7
Žlezni (adeno) karcinom	1	3,3
Mešani (adenoskvamozni) karcinom	3	10,0
Skupaj	30	100

Število bolnic glede na stadij bolezni

Dvanajst bolnic (40,0%) je imelo bolezen v stadiju IA (mikroinvazijski karcinom), pri 14 bolnicah (46,7%) je bila bolezen odkrita v stadiju IB, pri eni bolnici (3,3%) v stadiju IIA, pri dveh (6,7%) v stadiju IIIB in pri eni (3,3%) v stadiju IVA (*preglednica VIII*).

Preglednica VIII. Število bolnic glede na stadij bolezni

Stadij bolezni	Št.bolnic	% bolnic
IA	12	40,0
IB	14	46,7
IIA	1	3,3
IIIB	2	6,7
IVA	1	3,3
Skupaj	30	100

Starost bolnic in stadij bolezni

Preglednica IX prikazuje starost bolnic in stadij bolezni. Polovica žensk (15) je zbolela v starosti 21 do 40 let. Pri vseh je bila bolezen odkrita v stadiju I in sicer pri osmih v stadiju IA in pri sedmih v stadiju IB. Ko smo primerjali ženske z mikroinvazijskim karcinomom glede na starost ob diagnozi (mlajše oz. starejše od 40 let), nismo našli statistično pomembnih razlik (Fisherjev test, $p=0,26$). Vse ženske z napredovalim stadijem bolezni (stadij II do IV) so bile starejše od 40 let (Fisherjev test, $p=0,10$).

Preglednica IX. Starost bolnic in stadij bolezni

Stadij bolezni	Starost							Skupaj
	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	
IA	3	5	3	0	0	1	0	12
IB	3	4	2	4	1	0	0	14
IIA	0	0	1	0	0	0	0	1
IIIB	0	0	0	0	0	1	1	2
IVA	0	0	0	0	1	0	0	1
Skupaj	6	9	6	4	2	2	1	30

Število bolnic glede na čas odvzema zadnjega BMV pred diagnozo

Triindvajset bolnic (76,7%) je imelo zadnji BMV pregledan v istem letu, ko so zbolele za RMV, ena bolnica (3,3%) je imela zadnji BMV pregledan 1 leto pred diagnozo, ena bolnica (3,3%) 2 leti pred diagnozo, 5 bolnic (16,7%) pa je imelo zadnji BMV 3 do 5 let pred diagnozo (**preglednica X**).

Preglednica X. Število bolnic glede na čas odvzema zadnjega BMV pred diagnozo

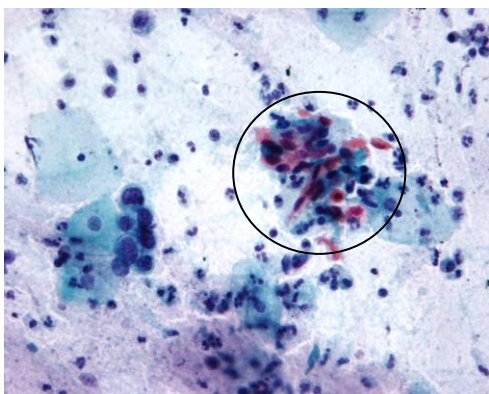
	Št.bolnic	% bolnic
Zadnji BMV v letu, ko so zbolele	23	76,7
Zadnji BMV 1 leto preden so zbolele	1	3,3
Zadnji BMV 2 leti preden so zbolele	1	3,3
Zadnji BMV 3-5 let preden so zbolele	5	16,7
Skupaj	30	100

V vsaki od obeh starostnih skupin (mlajše oz. starejše od 40 let) je bil pri 10 bolnicah RMV ugotovljen manj kot 6 mesecev po zadnjem BMV in pri 5 več kot 6 mesecev po zadnjem BMV (Fisherjev test, $p=1,00$).

Ocena zadnjega BMV pred diagnozo

Pri 6 bolnicah smo zadnji BMV tako primarno kot ponovno ocenili kot Pap V.

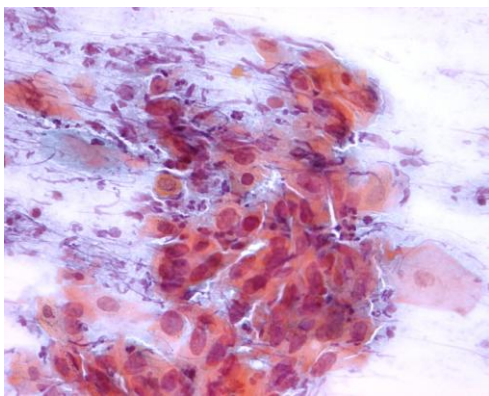
Slika 6 prikazuje enega od brisov, ki smo ga pravilno ocenili kot Pap V.



Slika 6. Primer BMV s karcinomskimi celicami, ki smo ga pravilno ocenili kot Pap V

Pri 11 bolnicah smo zadnji BMV primarno in ponovno ocenili kot Pap III.

Primer brisa, ki je bil primarno in ponovno ocenjen kot Pap III prikazuje *slika 7*.



Slika 7. Primer brisa s hudo displastičnimi celicami, ki je bil primarno in ponovno ocenjen kot Pap III

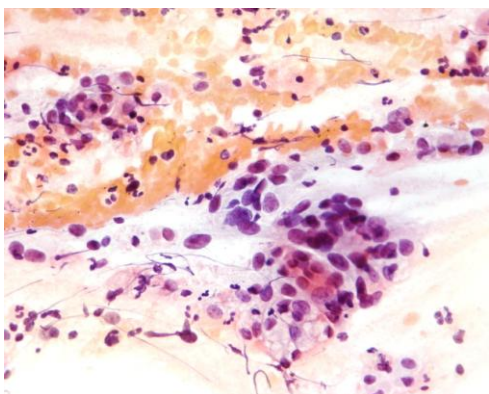
Pri 6 bolnicah je bil zadnji BMV primarno ocenjen kot Pap II. Pri ponovnem pregledu smo pri 1 bolnici BMV ponovno ocenili kot Pap II (pravilno negativen bris), pri 5 bolnicah pa smo diskariotične celice ocenili višje - Pap III zmerna ali huda diskarioza (podcenjeni brisi).

Na *sliki 8* je prikazan primer pravilno negativnega brisa, v katerem smo tudi pri ponovnem pregledu našli le atipične ploščate celice.

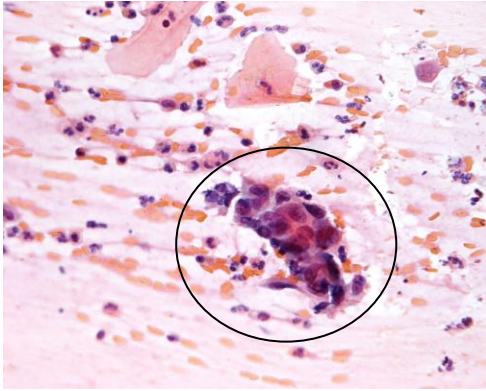


Slika 8. Primer BMV z atipičnimi celicami, ki smo ga primarno in ponovno ocenili kot Pap II

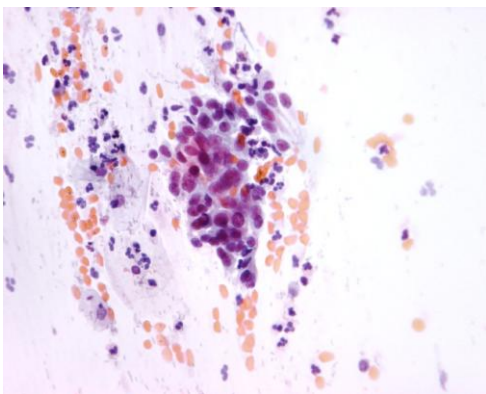
Na *slikah 9, 10, 11, in 12* pa so prikazani primeri bolnic, pri katerih smo brise napačno ocenili oz. podcenili. V nekaterih primerih (*slika 9, 10 in 11*) smo našli posamezne gostocelularne hiperkromne skupine hudo diskariotičnih celic, ki so bile deloma slabo pregledne. V drugih primerih pa le maloštevilne posamično ležeče majhne hudo diskariotične celice (*slika 12*).



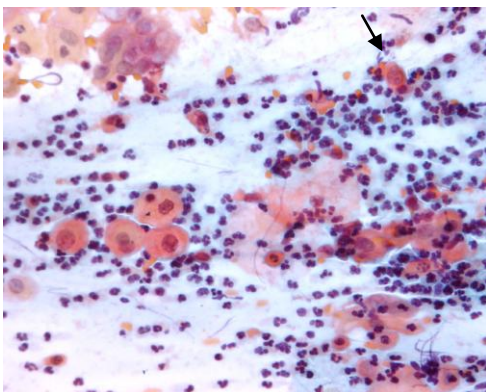
Slika 9. Primer podcenjenega BMV, v katerem so hiperkromne skupine hudo diskariotičnih celic in veliko krvi



Slika 10. Primer podcenjenega BMV: krvav bris, s posameznimi gostocelularnimi, hiperkromnimi skupinami hudo diskariotičnih celic, ki so slabo pregledne



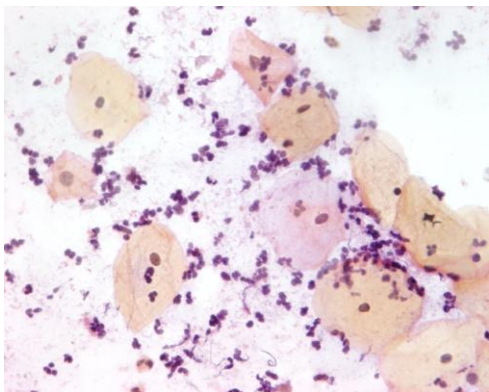
Slika 11. Primer podcenjenega BMV s posameznimi gostocelularnimi, hiperkromnimi skupinami hudo diskariotičnih celic



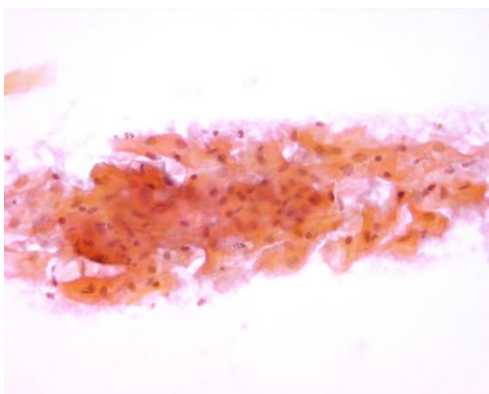
Slika 12. Primer podcenjenega BMV, v katerem so le maloštevilne posamično ležeče majhne hudo diskariotične celice

Pri 7 bolnicah je bil zadnji BMV primarno ocenjen kot Pap I. Pri ponovnem pregledu smo pri 3 bolnicah BMV ponovno ocenili kot Pap I, pri 4 bolnicah pa smo BMV ocenili kot Pap II - atipične ploščate celice (pravilno negativni brisi).

Na *slikah 13 in 14* sta prikazana primera brisov, ki smo jih primarno in ponovno ocenili kot Pap I, saj tudi pri ponovnem pregledu nismo našli atipičnih celic.

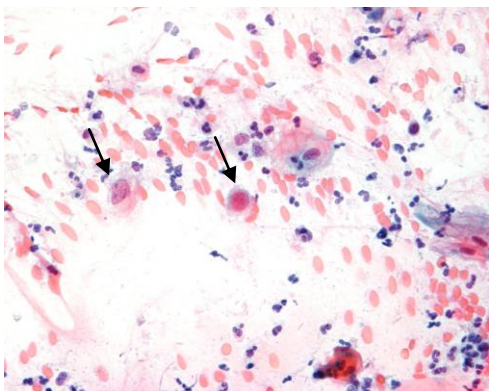


Slika 13. Normalne ploščate celice v BMV pri bolnici z RMV



Slika 14. Normalne ploščate celice v BMV pri bolnici z RMV

Na *sliki 15* je prikazan eden od primerov, kjer smo bris primarno ocenili kot Pap I, pri ponovni oceni pa smo našli nekaj atipičnih ploščatih celic in ga ocenili kot Pap II.



Slika 15. BMV s posameznimi atipičnimi ploščatimi celicami

Skupaj smo torej 25 BMV (83,3%) ocenili pravilno. Med njimi je bilo 8 BMV pravilno negativnih. Pet BMV (16,7%) pa je bilo napačno ocenjenih oziroma podcenjenih.

Preglednica XI. Število pravilno ocenjenih in napačno ocenjenih (podcenjenih) zadnjih BMV pred boleznijo

	Št.bolnic	% bolnic
Pravilno ocenjeni BMV	25	83,3
Napačno ocenjeni/podcenjeni BMV	5	16,7
Skupaj	30	100

Kakovost zadnjega BMV pred diagnozo

Pri 21 bolnicah (70%) je bil zadnji BMV uporaben, pri 9 bolnicah (30%) pa je bil zadnji BMV manj uporaben (*preglednica XII*).

Med 5 bolnicami, ki so imele zadnji BMV napačno ocenjen oz. podcenjen, so imele kar 3 bolnice BMV manj uporaben, pri 2 bolnicah pa je bil zadnji BMV uporaben.

Preglednica XII. Število uporabnih in manj uporabnih zadnjih BMV pred boleznijo

	Št.bolnic	% bolnic
BMV uporaben	21	70
BMV manj uporaben	9	30
Skupaj	30	100

Napačno ocenjeni/podcenjeni brisi in stadij bolezni

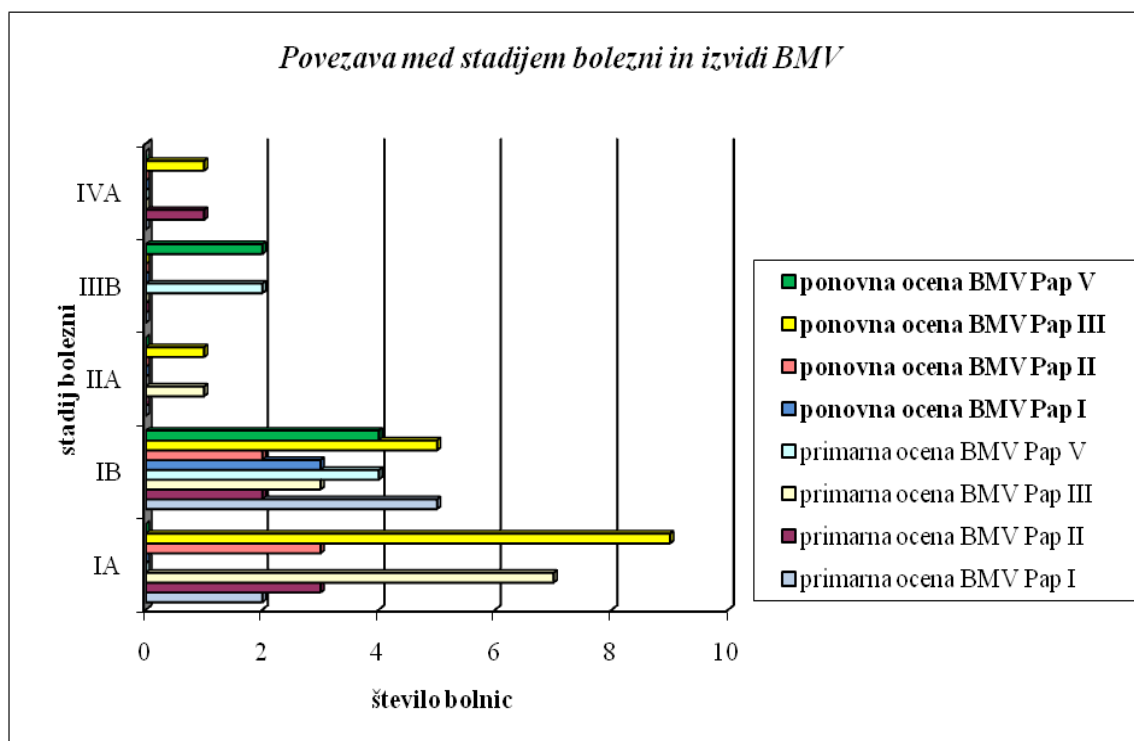
Od petih bolnic, pri katerih je bil zadnji BMV podcenjen, je bila pri dveh bolezen odkrita v stadiju IA1, pri dveh v stadiju IB1 in pri eni v stadiju IVA. Ko smo primerjali pravilnost ocene BMV (pravilno ocenjeni v primerjavi s podcenjenimi) glede na stadij bolezni (mikroinvazijski v primerjavi z ostalimi stadiji in stadij bolezni I v primerjavi višjimi stadiji), nismo našli statistično pomembnih razlik (Fishejev test, $p=1,00$ in $p=0,53$).

Preglednica XIII. Napačno ocenjeni/podcenjeni BMV in stadij bolezni

Stadij bolezni	Št.bolnic
IA1	2
IB1	2
IVA	1
Skupaj	5

Povezava med stadijem bolezni in izvidi BMV

Na *sliki 16* je prikazana povezava stadija bolezni s primarno in ponovno oceno zadnjega BMV pred diagnozo.

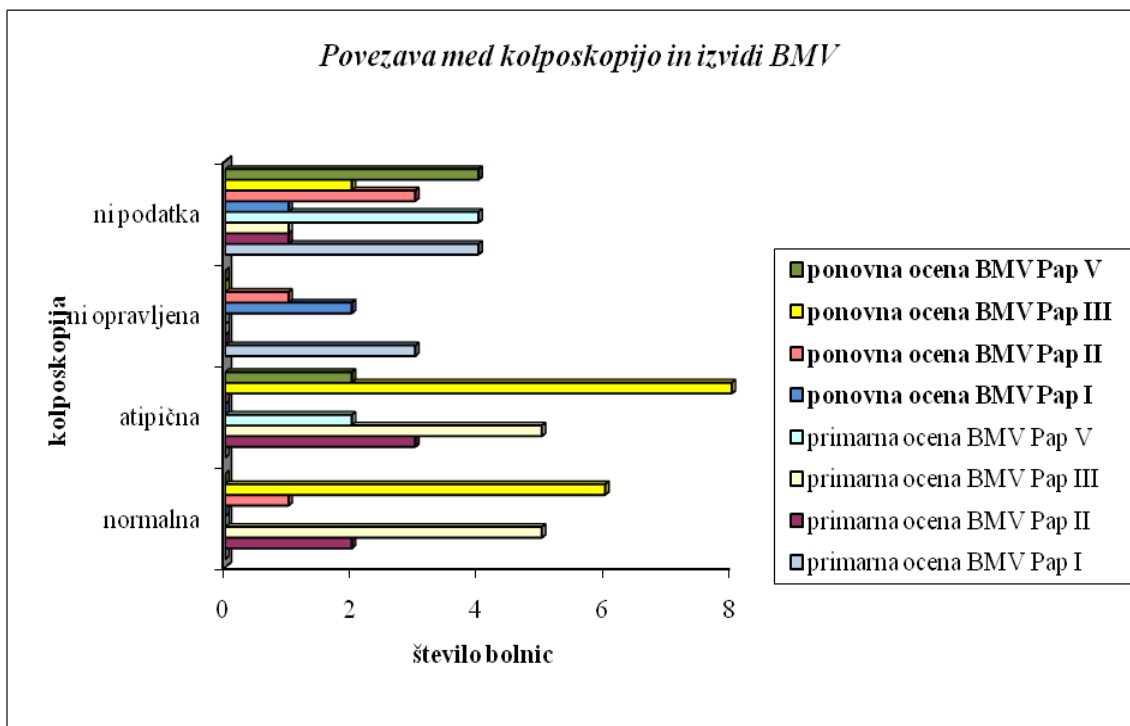


Slika 16. Povezava med stadijem bolezni in izvidi BMV

Primerjava porazdelitve stadijev bolezni (mikroinvazijski karcinom v primerjavi z višjimi stadiji ter stadij I v primerjavi z višjimi stadiji) med pravilno negativnimi BMV in pravilno pozitivnimi BMV ni pokazala statistično pomembnih razlik (Fisherjev test, $p=1,00$ in $p=0,52$).

Povezava med kolposkopijo in izvidi BMV

Slika 17 prikazuje povezavo med kolposkopskim izvidom, ki ga je ginekolog zabeležil ob odvzemu BMV, in primarno ter ponovno oceno zadnjega BMV pred diagnozo.



Slika 17. Povezava med kolposkopskim izvidom in izvidi BMV

Primerjava kolposkopskega izvida (normalen v primerjavi z atipičnim) glede na pravilnost ocene BMV ni pokazala statistično značilnih razlik med obema izvidoma (Fisherjev test, $p=0,60$). Tudi ko smo primerjali samo pravilnost ocene $\text{BMV Pap} \geq \text{III}$ s kolposkopskim izvidom, nismo našli statistično pomembnih razlik (Fisherjev test, $p=0,10$).

5. RAZPRAVA

Zaradi izjemnega uspeha testa Pap pri preprečevanju razvoja RMV izgleda, da je ocenjevanje BMV enostavno, vendar to ne drži, saj zanesljiva analiza več sto tisoč celic, ki se nahajajo v brisu, ni vedno možna. V tuji literaturi poročajo, da je občutljivost testa Pap od 50% do 90%. Tako na žalost nekatere ženske zbolijo za RMV, čeprav redno hodijo na preglede in opravijo test Pap (2). Vzrokov za to je lahko več. Lahko gre za napake pri vzorčenju (ni celic, ni diagnoze). Naslednji nivo so diagnostične napake, bodisi pri presejanju (celic ne najdemo), ali pa pri ocenjevanju (celice najdemo, vendar jih prenizko ocenimo) (2). Veliko žensk, ki zbolijo za RMV, pa se preventivnih ginekoloških pregledov z odvzemom BMV sploh ne udeležuje (2).

Analiza rezultatov usmerjenega ponovnega pregledovanja BMV

V našo analizo smo zajeli 30 bolnic, ki so zbolele za rakom materničnega vratu v letih od 1999 do 2003 in so imele v zadnjih petih letih pred histološko diagnozo vsaj en BMV pregledan na Oddelku za citopatologijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana.

Ugotovili smo, da je kar polovica žensk, zajetih v naši analizi, zbolela v starosti do 40 let. Da za RMV zboleljajo predvsem mlajše ženske, je že znano dejstvo, saj je RMV v skupini mlajših žensk (starih od 20 do 34 let) po pogostosti na prvem mestu med vsemi raki (14). Na to najverjetneje vplivajo spremenjene življenjske navade mlajše populacije, saj se je zaradi večje razširjenosti kontracepcije bolj zgodaj pričelo spolno življenje, pogostejše pa je tudi menjavanje spolnih partnerjev. Posledica tega je večja okuženost s HPV, ki je ključni dejavnik pri nastanku predrakavih sprememb in RMV (13, 16).

Vse ženske, mlajše od 40 let, so imele v času postavitve diagnoze RMV v stadiju I, tiste z višjim stadijem pa so bile starejše, vendar primerjava ni pokazala statistično pomembne razlike. Ženske v rodni dobi (mlajše od 40 let) večkrat obišejo ginekologa zaradi nosečnosti ali zdravstvenih težav vezanih na reprodukcijo. Ginekolog jim torej lahko odvzame BMV glede na priporočila presejalnega programa. Starejše ženske dostikrat pridejo na pregled šele, ko imajo resne ginekološke težave. Podobno kot drugi raki povzroča RMV ženski težave šele, ko vrašča v okolico, kar je skladno z napredovalim

stadijem bolezni. Vse tri bolnice, ki so imele v naši skupini stadij III in več, so bile starejše od 65 let in jih običajni presejalni program ne zajame več (32).

V naši nalogi smo z usmerjenim ponovnim pregledovanjem zadnjih BMV pred histološko diagnozo RMV želeli ugotoviti pravilnost citoloških ocen Pap testa na Oddelku za citopatologijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Pri 8 od 30 žensk v zadnjem BMV pred histološko diagnozo nismo našli jasno diskariotičnih celic, ki bi po morfoloških kriterijih ustrezale zmerni ali hudi diskariozi, ali rakavih celic (pravilno negativni brisi). Pri treh ženskah nismo našli v BMV nobenih spremenjenih celic, pri ostalih petih pa le atipične ploščate celice (blage celične spremembe, ki morfološko niso ustrezale niti blagi diskariozi). Štiri od 8 žensk so imele zadnji BMV odvzet tri ali štiri leta pred histološko diagnozo RMV, 2 ženski eno ali dve leti pred diagnozo in 2 ženski do 6 mesecev pred histološko diagnozo RMV. V teh BMV torej neoplastično spremenjene celice niso bile zajete. Raziskave kažejo, da se predrakave spremembe razvijajo v rak postopoma več let in da je dovolj, če ženske prihajajo na pregled na 3-5 let (22). Glede na ta dejstva bi lahko sklepali, da je šlo pri teh BMV za napako pri vzorčenju (odvzemu) brisa.

Vzrokov za to, da neoplastične celice v BMV niso bile zajete, je lahko več. Večina teh brisov (5 BMV) je bilo ocenjenih kot manj uporabni, ker v njih ni bilo endocervikalnih celic, ali pa so bili redkocelularni oz. slabo fiksirani. Takšnim brisom mora slediti citološka kontrola čez 6 mesecev. V naših primerih temu ni bilo tako. Le dve ženski sta bili obravnavani v obdobju 6 mesecev in sicer sta bili poslani na histološko preiskavo brez ponovnega odvzema BMV. Zakaj se je ginekolog tako odločil, ne vemo, morda zaradi klinično sumljivega izgleda. Pri ostalih pa je preteklo tudi do 4 leta, nato pa so bile napotene brez ponovnega odvzema BMV neposredno na histološko preiskavo. Podatkov, ki bi pojasnili, zakaj ponoven BMV ni bil odvzet, nimamo. Morda so imele BMV pregledan v drugih laboratorijih, saj ženske menjavajo ginekologe, ginekologi pa laboratorije. Druga možnost pa je, da so se te ženske nekako »izgubile«, saj je ZORA kot državni program začela delovati v celotni Sloveniji šele leta 2003, do takrat pa vabljenje žensk na odvzem BMV ni bilo posebej urejeno.

Poudariti moramo tudi, da je bil pri eni ženski diagnosticiran žlezni (adeno) karcinom, pri dveh pa mešani (adenoskvamozni) karcinom, vse pa so imele zadnji BMV pregledan 3 ali 4 leta pred histološko diagnozo. V literaturi lahko zasledimo, da Pap test ni najbolj primeren za odkrivanje žleznih displastičnih sprememb in žleznega karcinoma na

materničnem vratu in da imajo ženske z žleznimi karcinomi pogosteje negativne izvide BMV (2, 33, 34). Prav tako je možno, da je tumor rasel višje v cervikalnem kanalu ali da je rasel v stromo - navznoter - in zato neoplastične spremembe v BMV niso bile zajete.

Vseh 8 žensk je imelo bolezen odkrito v stadiju I (3 v stadiju IA, 5 pa v stadiju IB), kjer je petletno preživetje več kot 90% (*preglednica XIV*).

Pri usmerjenem ponovnem pregledu smo odkrili 5 BMV (16,7%), pri katerih smo pri prvem rutinskem pregledu diskariotične celice našli in prepoznali kot atipične, vendar smo stopnjo diskarioze ocenili prenizko (napačno ocenjeni oz. podcenjeni brisi).

Vseh 5 BMV je bilo primarno ocenjenih kot Pap II, označene pa so bile atipične ploščate celice, atipične žlezne celice in blago diskariotične ploščate celice. Pri ponovnem pregledu smo vseh 5 BMV ocenili kot Pap III. Spremembe, ki smo jih primarno našli v brisih, smo torej napačno interpretirali. V literaturi poročajo, da ravno interpretacija citoloških vzorcev pogosto povzroča veliko težav. Brisi, ki so najpogosteje podcenjeni, so tisti, v katerih so prisotne goste skupine hiperkromnih celic, ki se prekrivajo, ali pa brisi, v katerih najdemo le posamezno ležeče diskariotične celice. Nadalje lahko težave povzročajo posamezno ležeče, drobne poroženele celice, ali pa skupine atipičnih metaplastičnih celic, ki jih pogosto opredeljujemo kot regeneracijo. Pomembno vlogo pa ima tudi ustreznost vzorca. Brise, ki so slabo fiksirani, prekriti s krvjo ali številnimi vnetnimi elementi, je vsekakor težko pravilno oceniti (2, 5, 25).

Med našimi petimi napačno ocenjenimi BMV so bili trije manj uporabni, saj so bili slabo fiksirani in krvavi, kar je prav gotovo pripomoglo k težji oceni brisa. Večinoma so bile v teh brisih prisotne goste, nepregledne skupine hiperkromnih celic, v enem brisu pa smo pri ponovnem pregledu med blago diskariotičnimi ploščatimi celicami našli posamezno ležeče celice s hudo diskariozo.

Pri vseh 5 ženskah, pri katerih smo BMV napačno ocenili, je bil histološko diagnosticiran ploščatocelični karcinom. Primarno smo pri 4 ženskah spremenjene celice označili kot atipične žlezne celice. V literaturi lahko zasledimo, da v primerih, ko neoplastične spremembe segajo v endocervikalne žleze, pogosto hudo diskariozo ploščatih celic napačno interpretiramo kot atipijo na žleznih celicah. V takšnih primerih moramo pozorno pogledati značilnosti jeder, saj kromatin pri displastičnih spremembah na ploščatih celicah ni tako grobo zrnat kot pri atipiji žleznih celic oz. adenokarcinomu (5, 25). Razlikuje pa se

tudi zgradba skupin. Pri hudi atipiji žleznih celic se jedra palisadijo, odcepljajo iz robov skupin, nastajajo rozete, acinarne strukture. Po drugi strani pa opazujemo pri skupinah s hudo diskariozo ploščatih celic kompaktnost skupin, vrtinčenje celic (2). Kljub zapisanim kriterijem pa je v vsakdanji diagnostiki dostikrat težko ločevati med obema vrstama celic s hudimi atipijami. Predvsem je pomembno, da oboje spoznamo kot spremembo hude stopnje, pri kateri je potrebna nadaljnja diagnostika in zdravljenje.

Štiri ženske so imele BMV odvzet v istem letu kot je bila postavljena diagnoza RMV. Brisi so bili ocenjeni kot Pap II, priporočena je bila ponovna citološka kontrola. Tri ženske so imele ob odvzemu označeno atipično kolposkopijo, pri eni pa so se atipični brisi ponavljali. Verjetno so bile zato vse napotene neposredno na histološko preiskavo. Vse 4 ženske so imele stadij bolezni I (2 stadij IA – mikroskopsko odkrit rak, 2 stadij IB1 – tumor manjši od 4cm, omejen na maternični vrat), ki ima dobro prognozo - petletno preživetje je več kot 90% (*preglednica XIV*). Ena ženska je imela zadnji BMV odvzet več kot pet let pred histološko diagnozo RMV. Primarno smo spremenjene celice označili kot atipične ter pripisali, da je bris tehnično slab in slabo fiksiran, zato ocena ni zanesljiva. Priporočili smo čimprejšnjo ponovitev BMV, kar pa se ni zgodilo. Podatkov, ki bi pojasnili, zakaj ponoven BMV ni bil odvzet, tudi v tem primeru nimamo. Morda je tudi v tem primeru del krivde mogoče pripisati dejstvu, da takrat program ZORA še ni deloval po vsej Sloveniji. Pri tej ženski je bil RMV odkrit v stadiju IVA, ki ima slabo prognozo, saj je petletno preživetje le 20-30% (*preglednica XIV*).

Preglednica XIV. Stadij bolezni in preživetje pri bolnicah z RMV (37, 38)

Stadij	5-letno preživetje
IA	več kot 95%
IB1	približno 90%
IB2	približno 80%-85%
IIA/B	približno 75%-78%
IIIA/B	približno 47%-50%
IV	približno 20%-30%

Primerjava kolposkopskih izvidov in BMV

Kolposkopija je diagnostični test, ki usmerja odvzem biopsije tkiva materničnega vratu za histopatološki pregled. Od 5 bolnic s podcenjenimi BMV so imele 3 atipičen kolposkopski izvid ob odvzemu BMV, ki je pripomogel tudi k pravilnemu odvzemu biopsije, ena bolnica pa je imela ob mikroinvazijskem RMV normalen izvid. Po drugi strani pa je imel znaten delež bolnic (5 od 12) s pravilno pozitivnim citološkim izvidom (Pap III in več) normalen izvid kolposkopskega pregleda ob odvzemu zadnjega BMV, preostalih 7 pa je imelo atipičen izvid. Navedene ugotovitve nakazujejo, da kolposkopija ob odvzemu zadnjega BMV pred diagnozo RMV v naši analizi ni bila zanesljiva metoda.

Primerjava naših rezultatov z drugimi analizami

V slovenskem prostoru je podobnih raziskav, kot je naša, malo.

Smrkoljeva je v svoji magistrski nalogi (16) prikazala revizijo 201 BMV žensk, ki so zbolele za RMV v letih od 1995 do 2000 in ugotovila, da je bilo med njimi 15,8% lažno negativnih. Od tega je šlo za napačno oceno pri dobrih 12%, v ostalih primerih pa so ugotovili napako pri odvzemu (manj uporabni brisi).

Uršič Vrščajeva in sodelavci so v svoji analizi (15) ugotovili, da je nekaj let pred histološko diagnozo RMV najpogostejši patološki izvid Pap II (atipične ploščate celice, atipične žlezne celice, blaga diskarioza). Njihova analiza, tako kot že nekatere podobne, kaže, da je občutljivost testa Pap za odkrivanje CIN zmerna (med 50 in 70%) zato kljub ponavljajočim se odvzemom BMV lahko zgrešimo 20-25% CIN 2 in 3. Priporočajo, da je pri začetnih patoloških BMV smiselno določanje visokorizičnih onkogenih HPV.

V tujini obstajajo številne podobne raziskave (19, 33, 34, 35, 36).

Tako kot v naši analizi so tudi v tujih raziskavah ugotovili, da lažno negativni izvidi obstajajo. Poročajo, da odstotek lažno negativnih izvidov variira od 1,1% pa vse do 69,0% (36). S podrobnejšimi analizami so prišli do zaključkov, da gre lahko za napačno oceno pri presejanju, pogosto pa so pri lažno negativnih izvidih vzorci neustrezni (manj uporabni in neuporabni) ter nereprezentativni, saj v njih displastične celice niso zajete.

Ugotavljajo tudi, da je Pap test učinkovit pri odkrivanju ploščatoceličnih lezij, manj primeren pa je za odkrivanje endocervikalnih (žleznih) karcinomov (33, 34) ter, da je največ karcinomov odkritih v FIGO stadiju I (35).

Zaključimo lahko, da so izsledki slovenskih in tujih raziskav podobni ugotovitvam naše raziskave.

Omejitve raziskave

V literaturi opozarjajo, da je usmerjeno ponovno pregledovanje BMV pristransko, če ponovnega pregledovanja ne izvajamo pod enakimi pogoji kot se izvaja osnovno rutinsko pregledovanje BMV. Najnovejše ameriške smernice za ponovno pregledovanje BMV skušajo preprečiti izrabo in zlorabo ponovnega pregledovanja BMV za dobivanje tožb z velikimi finančnimi posledicami v primerih napačno ocenjenih testov Pap. Ponovno pregledovanje bi moralo potekati:

- 1) slepo, kar pomeni, da presejalec in citopatolog ne veda, kakšna je bila končna klinična in histološka diagnoza;
- 2) moralo bi biti časovno omejeno – porabljeni čas za ponovni pregled ne bi smel presežati časa, ki ga potrebujemo za običajni pregled BMV, kar pomeni, da morebitnih spremenjenih celic ne smemo počasi iskati v BMV;
- 3) BMV za ponoven pregled bi morali biti pomešani med rutinske BMV pri vsakodnevem delu in zato bi morali biti pripravljeni na enak način kot rutinski BMV, tako presejalec ali citopatolog ne veda za problem (2).

V naši raziskavi smo bili pred ponovnim pregledovanjem BMV seznanjeni s končno diagnozo RMV pri vseh ženskah, nismo imeli časovnih omejitev za pregledovanje in preiskovani BMV niso bili pomešani z drugimi rutinskimi BMV. Zato je mogoče, da smo odkrili več napačno negativnih BMV, kot bi jih v primeru, da bi bili izpolnjeni pogoji za neobremenjeno slepo ponovno pregledovanje BMV, saj smo spremenjene celice v BMV podrobno »iskali«.

Zaključki

Vsi, lečeči zdravniki in celotna javnost, se moramo zavedati, da se napake v presejanju BMV dogajajo v vseh citoloških laboratorijih, tudi v najboljših na svetu, o čemer obstajajo v strokovni in laični literaturi številna poročila (2). Poročajo celo, da z usmerjenim ponovnim pregledovanjem, ki je primerljivo z našim načinom pregledovanja, najdemo spremenjene celice, ne pa morfološko jasno malignih celic, kar v 50% vseh primerov, v smislu – kdor išče, ta najde! Dostikrat se izkaže, da so dejansko ti BMV neuporabni, manj

uporabni ali celo nereprezentativni. Neželeni artefakti med postopki priprave v takšnih BMV povzročijo, da so celice napihnjene. Takšne celice so povečane, povečana so tudi jedra in zlahka jih previsoko ocenimo kot atipične v želji, da bi našli spremenjene celice pri ženski, ki je zbolela za RMV (2).

Čeprav se zdi, da je v naši raziskavi delež lažno negativnih BMV visok, če jih primerjamo samo s pravilno pozitivnimi BMV, se moramo zavedati, da je ta delež, če ga primerjamo z vsemi odkritimi predrakavimi spremembami, majhen. Vsako leto v Sloveniji s presejanjem odkrijemo več tisoč predrakavih sprememb hude stopnje, ki jih zdravimo in zato ne napredujejo v invazijski rak. Pomembno je, da ima večina bolnic z lažno negativnimi BMV RMV v začetnem stadiju bolezni, ki je v večini primerov ozdravljiv. Če se ženska udeležuje presejalnega programa, v večini primerov predrakave spremembe prej ali slej zajamemo v BMV in jih prepoznamo. V najslabšem primeru pa s presejanjem odkrijemo že invazijski rak, ki pa je večinoma v zgodnjem stadiju bolezni, ko je ozdravljiv.

Kljub pomanjkljivostim, ki jih je potrdila tudi pričujoča analiza, je test Pap še vedno učinkovit presejalni test za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb in v naši analizi tudi za odkrivanje zgodnjih, ozdravljivih oblik RMV. Morda se bo ob dodatnih postopkih kontrole kakovosti dela delež lažno negativnih ali podcenjenih BMV še zmanjšal in bodo spremembe odkrite še v predrakavi fazi.

6. SKLEP

Test Pap z odvzemom in svetlobnomikroskopskim pregledom celic v BMV je uveljavljena presejalna preiskava pri ženskah. Z njim je mogoče odkriti različne stopnje bolezenskih sprememb na celicah materničnega vratu, med katerimi so najpomembnejše predrakave, torej spremembe pred razvojem invazijskega raka. Z zdravljenjem predrakavih sprememb, odkritih s testom Pap, je mogoče razvoj RMV preprečiti.

V naši analizi smo z usmerjenim ponovnim pregledom 30 BMV pri ženskah, ki so zbolele za RMV ugotovili, da je bilo 25 BMV (83,3%) pravilno ocenjenih, od tega 8 BMV pravilno negativnih, 5 BMV (16,7%) pa jih je bilo napačno ocenjenih oziroma podcenjenih.

Ker se zavedamo, da napačno ocenjeni BMV obstajajo, smo v zadnjem času na področju citologije že uvedli nekatere izboljšave. Eden pomembnih dosežkov je uvedba enotne napotnice z novo terminologijo in klasifikacijo ter centralna registracija citoloških in histoloških izvidov. Skrbimo za redno izobraževanje presejalcev in citopatologov, ustanovljena je bila tudi »Šola za presejalce«.

Velikega pomena je, da dosledno izpolnjujemo že uveljavljen sistem kontrole kakovosti citopatološkega ocenjevanja BMV, ki je opredeljen v »Pravilniku o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje BMV«.

V prihodnje bi bilo potrebno doreči nadzor nad izvajanjem »Pravilnika o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje BMV«. Hkrati pa bi bilo smiselno v citoloških laboratorijih uvesti še nekatere nove postopke za zagotavljanje kakovosti dela, npr. hitri ponovni pregled negativnih BMV ali ponovni pregled 10% naključno izbranih negativnih BMV – t.i. rescreening, ki ga že uspešno uporabljajo v tujini. Tudi ponovno pregledovanje BMV pri bolnicah, ki so zbolele za RMV naj bi postalo uveljavljen standard kontrole kakovosti dela v citoloških laboratorijih.

K izboljšanju rezultatov pri ocenjevanju BMV lahko veliko pripomorejo tudi ginekologi. Na področju izboljšanja kakovosti jemanja brisov je v zadnjem času že viden precejšen napredek. Podobno kot že velja v citologiji, pa bi morali tudi za področje kolposkopije

verjetno uvesti merila za kakovost in nadzor kolposkopskih pregledov, ki jih zaenkrat v slovenskem prostoru še ni.

Svoj prispevek k znižanju pogostosti zbolevanja za RMV pa strokovnjaki napovedujejo tudi v povezavi testa Pap s HPV testiranjem.

V dobi velikega znanstvenega in strokovnega preskoka na področju preprečevanja RMV z uvajanjem cepljenja proti HPV nekateri črnogledci napovedujejo konec testu Pap. Kaj se bo resnično zgodilo, pa ostaja odprto vprašanje.

7. LITERATURA

1. Koss LG, Gompel C: Introduction to gynecologic cytopathology with histologic and clinical correlations. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1999: 79-191
2. DeMay RM: The Pap Test, American Society of Clinical Pathology, Chicago, 2005
3. <http://screening.iarc.fr/htm>
4. <http://dhi.health.state.nm.us/linkout/o.php?out=http://www.cms.hhs.gov/clia>, html
5. Solomon D, Nayar R: The Bethesda System For Reporting Cervical Cytology, 2nd Edition, New York, Springer-Verlang, 2004
6. <http://www.thinprep.com.html>
7. <http://www.bd.com/tripath/physicians/surepath.asp.html>
8. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/lbc-imp.html>
9. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/hpv-sentinel-sites.html>
10. <http://www.bccancer.bc.ca/PPI/Screening/Cervical/hpvfocal/default.htm>
11. <http://www.nhs.uk/Conditions/HPVvaccination/Pages/Introduction.aspx?url=Pages/What-is-it.aspx.html>
12. Primic Žakelj M, Pogačnik A, Uršič Vrščaj M: Poročilo o rezultatih javnega programa ZORA v letih 2006 in 2007, Epidemiologija in register raka, Register ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, 2007
13. Kirar Fazarinc I, Pogačnik A, Primic Žakelj M, Fokter Repše A, Obersnel Kveder D, Ilijaš Koželj M: Poročilo o poteku državnega programa ZORA v letih 2003 in 2004, Onkološki inštitut Ljubljana, 2004
14. Incidenca raka v Sloveniji 2005, Onkološki inštitut, Epidemiologija in register raka, Register raka za Slovenijo, Ljubljana 2008
15. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Takač I, Šubic Z, Kodrič T, Smrkolj Š: Rak materničnega vratu pri ženskah, ki so hodile na ginekološke preglede, analiza podatkov, zbranih v Sloveniji v letu 2003, Onkologija 2004, 2, 54-58
16. Smrkolj Š: Ali obstoja hitro rastoči rak materničnega vratu, magistrsko delo, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Ljubljana, 2001
17. Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu, Uradni list RS, št. 68/2001
18. Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu, Uradni list RS, št. 128/2004

19. 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
20. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Kovačič J, Kralj B, Možina A: Priporočila za odkrivanje, zdravljenje in nadzor bolnic s predrakavimi spremembami materničnega vratu, Ljubljana, 2000
21. Uršič Vrščaj M, Primic-Žakelj M, Kirar Fazarinc I, Pogačnik A, Obersnel-Kveder D: Navodila za izvajanje programa ZORA, 3. prenovljena izdaja, Ljubljana, 2003
22. Kirar Fazarinc I, Uršič Vrščaj M, Pogačnik A, Obersnel-Kveder D, Ilijaš-Koželj M, Jemec M, Primic-Žakelj M: Navodila za odvzem brisa materničnega vratu in za izvajanje programa ZORA, 4. prenovljena izdaja, Onkološki inštitut Ljubljana, 2005
23. Meisels A, Morin C: *Cytopathology of the uterus*, 2nd edition, American Society of Clinical Pathologists, Chicago, 1991
24. Tavassoli FA, Devilee P: *WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs*, IARC Press, Lyon, 2003
25. Koss LG, Melamed MR: *Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases*, 5th edition, Lippincot Williams & Wilkins, 2006
26. Pogačnik A, Kirbiš Srebotnik I, Pohar Marinšek Ž, Noč G, Primic-Žakelj M: Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu in informacijskega sistema ginekološke citopatologije, Zdravniška zbornica Slovenije, Ljubljana, 2002
27. Pogačnik A, Kirbiš Srebotnik I, Repše-Fokter A, Pohar Marinšek Ž, Snoj V, Kirar Fazarinc I, Primic-Žakelj M: Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu, 2. prenovljena izdaja, Onkološki inštitut Ljubljana, 2005
28. Kurtycz DFI, Shalkham JE: Recent Developments in Cervical Cancer Control, *Wisconsin Medical Journal* 2003; 102, 6: 51-55
29. Arbyn M, Antilla A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herber A, Daniel J, von Karsa L: *European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening*, Second Edition, IARC, 2008: 153-172
30. <http://www.bccancer.bc.ca/PPI/Screening/Cervical/professionals.html>
31. Adamič Š. *Temelji biostatistike*, Ljubljana, Medicinska fakulteta, 1995.
32. <http://www.onko-i.si/zora/presejanje.html>

33. Pak SC, Martens M, Bekkers R, Chandon AJ, Land R, Nicklin JL, Perrin LC, Obermair A: Pap smear screening history of women with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix, *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007; 47: 504-507
34. Raab SS, Grzybicki DM, Zarbo RJ, Jensen C, Geyer SJ, Janosky JE, Meier FA, Vrbic CM, Carter G, Geisinger KR: Frequency and Outcome of Cervical Cancer Prevention Failures in the United States, *Am J Clin Pathol.* 2007; 128(5): 817-824
35. Mofin AM, Nygard JF, Skare GB, Dybdahi BM, Westerhagen U, Sauer T: Papanicolaou Smear History in Women With Low-Grade Cytology Before Cervical Cancer Diagnosis, *Cancer Cytopathology*, American Cancer Society, 2007
36. Pairwuti S: False-Negative Papanicolaou Smears from Women with Cancerous and Precancerous Lesions of the Uterine Cervix, *Acta Cytologica* 1991; 35(1)
37. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Eisner MP, Horner MJ, Howlander N, Hayat M, Hankey BF, Edwards BK (eds): *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2003*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, Accessed 21 Nov 2006
38. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Benulič T, Volk N, Škrk J: *Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990*, Ljubljana, Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 1995