



Univerza v Ljubljani
Fakulteta za *farmacijo*

ZANESLJIVOST DIAGNOSTICIRANJA PATOLOŠKIH SPREMEMB NA ŽLEZNIH CELICAH V BRISIH MATERNIČNEGA VRATU

Simona Uhan Kastelic

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

SIMONA UHAN KASTELIC

**ZANESLJIVOST DIAGNOSTICIRANJA
PATOLOŠKIH SPREMEMB NA ŽLEZNIH
CELICAH V BRISIH MATERNIČNEGA VRATU**

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2014

KAZALO VSEBINE

POVZETEK	8
SEZNAM OKRAJŠAV	10
1. UVOD	12
1.1 OBOLEVNOST IN UMRLJIVOST ZA RAKOM MATERNIČNEGA VRATU	12
1.2 HISTOLOŠKA SLIKA PATOLOŠKIH SPREMEMB NA ŽLEZNEM EPITELU MATERNIČNEGA VRATU	14
1.2.1 Reaktivne žlezne spremembe.....	15
1.2.2 Predrakave spremembe na žleznem epitelu.....	16
1.2.3 Adenokarcinom in situ (AIS).....	17
1.2.4 Invazivni adenokarcinom.....	17
1.3 KLASIFICIRANJE IN CITOLOŠKA SLIKA PATOLOŠKO SPREMENJENIH ŽLEZNIH CELIC V BRISIH MATERNIČNEGA VRATU	20
1.3.1 Klasificiranje patoloških sprememb na žlezni celicah v BMV.....	20
1.3.2 Morfološke značilnosti patoloških sprememb na žlezni celicah.....	25
1.3.3 Morfološke značilnosti ne-neoplastičnih patoloških sprememb na žlezni celicah.....	25
1.3.4 Morfološke značilnosti neoplastičnih patoloških sprememb na žlezni celicah.....	29
2. NAMEN DELA	38
2.1 DELOVNE HIPOTEZE	38
3. MATERIALI IN METODE	39
3.1 PREISKOVANKE	39
3.2 PRIMARNO PRESEJANJE	40
3.3 PONOJNI PREGLED BMV	40
3.4 PRIMERJAVA MED CITOLOŠKIMI OCENAMI BMV IZ PRIMARNEGA PRESEJANJA IN OCENAMI PONOJNEGA PREGLEDA	41
3.5 KORELACIJA CITOLOŠKIH OCEN PRIMARNEGA PRESEJANJA IN PONOJNEGA PREGLEDA BMV, S KONČNO DIAGNOZO	42
3.6 OBČUTLJIVOST, SPECIFIČNOST, POZITIVNA NAPOVEDNA VREDNOST IN NEGATIVNA NAPOVEDNA VREDNOST BRISA MATERNIČNEGA VRATU ZA ODKRIVANJE NEOPLASTIČNIH SPREMEB NA ŽLEZNEM EPITELU VRATU MATERNICE	44
3.7 STATISTIČNE METODE	46
4. REZULTATI	48
4.1 OCENA PATOLOŠKIH SPREMEMB NA ŽLEZNIH CELICAH V PRIMARNEM PRESEJANJU	48
4.2 OCENA PATOLOŠKIH SPREMEMB NA ŽLEZNIH CELICAH PRI PONOJNEM PREGLEDU BM	50
4.3 PRIMERJAVA REZULTATOV OCENJEVANJA PATOLOŠKIH SPREMEMB NA ŽLEZNIH CELICAH V PRIMARNEM PRESEJANJU Z REZULTATI PONOJNEGA PREGLEDA BMV	52

4.4	SKLADNOST CITOLOŠKIH OCEN PRIMARNEGA PRESEJANJA IN PONOVNEGA PREGLEDA BMV S KONČNIMI DIAGNOZAMI.....	54
4.4.1	Končne diagnoze.....	54
4.4.2	Skladnost rezultatov pregleda BMV v primarnem presejanju s končno diagnozo	58
4.4.3	Skladnost citopatoloških ocen in ponovnega pregledu BMV s končno diagnozo.....	60
4.4.4	Primerjava skladnosti citopatoloških ocen primarnega presejanja in ponovnega pregleda BMV s končnimi diagnozami.....	65
4.5	ZANESLJIVOST BRISA MATERNIČNEGA VRATU ZA ODKRIVANJE ADENOKARCINOMA IN SITU IN INVAZIVNEGA ADENOKARCINOMA.....	66
4.5.1	Primarno presejanje	66
4.5.2	Ponovni pregled BMV	68
4.6	MORFOLOŠKE ZNAČILNOSTI POMEMBNE ZA RAZLIKOVANJE MED PREDRAKAVIMI IN/ALI RAKAVIMI SPREMEBAMI NA PLOŠČATIH IN ŽLEZNIH CELICAH.....	69
5.	<i>DISKUSIJA</i>	78
5.1	OCENA PATOLOŠKIH SPREMEMB NA ŽLEZNIH CELICAH V PRIMARNEM PRESEJANJU IN KORELACIJA S KONČNO DIAGNOZO	78
5.1.1	Atipične žlezne celice.....	79
5.1.2	Huda atipija žleznih celic/AIS.....	81
5.1.3	Invazivni adenokarcinom.....	82
5.2	PRIMERJAVA REZULTATOV PRIMARNEGA PRESEJANJA S KONČNO DIAGNOZO.....	84
5.3	OCENA PATOLOŠKIH SPREMEMB NA ŽLEZNIH CELICAH PRI PONOVNEM PREGLEDU BMV IN PRIMERJAVA S KONČNO DIAGNOZO.....	85
5.3.1	Atipične žlezne celice.....	86
5.3.2	AIS.....	87
5.3.3	Invazivni adenokarcinom.....	89
5.3.4	Patološke spremembe na ploščatih celicah.....	89
5.4	ZANESLJIVOST BRISA MATERNIČNEGA VRATU ZA ODKRIVANJE ADENOKARCINOMA IN SITU IN INVAZIVNEGA ADENOKARCINOMA NA VRATU MATERNICE.....	90
5.4.1	Primarno presejanje	90
5.4.2	Ponovni pregled BMV	91
5.5	MORFOLOŠKI KRITERIJI ZA RAZLIKOVANJE MED PREDRAKAVIMI IN/ALI RAKAVIMI SPREMEBAMI NA ŽLEZNEM IN PLOŠČATEM EPITELU VRATU MATERNICE.....	93
6.	<i>SKLEP</i>	96
7.	<i>REFERENCE</i>	97

KAZALO SLIK

Slika 1: Obolevnost in umrljivost za RMV v Sloveniji od leta 1954 do 2011 (4,5,6,7,8,,,,,,).	13
Slika 2: Citološke klasifikacije patoloških sprememb na epitelijskih celicah vratu maternice	21
Slika 3: Reaktivno spremenjene endocervikalne žlezne celice (Papanicolaou, x40), vir: CD-Učna delavnica iz ginekološke citopatologije. Ljubljana: Onkološki inštitut, Oddelek za citopatologijo, 2007.....	25
Slika 5: Tubarna metaplazija (Papanicolaou, 60x).....	27
Slika 6: Endometrijske celice po 40. letu starosti, (Papanicolaou, x 60), vir: CD-Učna delavnica iz ginekološke citopatologije. Ljubljana: Onkološki inštitut, Oddelek za citopatologijo, 2007.....	28
Slika 7: Normalne endometrijske celice odvzete s krtačko iz spodnjega dela maternične votline (Papanicolaou, 20x), vir: CD- Učna delavnica iz ginekološke citopatologije. Ljubljana: Onkološki inštitut, Oddelek za citopatologijo, 2007.....	29
Slika 8: Atipične žlezne celice neopredeljene, endocervikalnega porekla, (Papanicolaou, 60x), vir: CD-Atlas sprememb žleznih celic v brisih materničnega vratu. Ljubljana: Inštitut za patologijo Medicinske fakultete, 2010.	30
Slika 9: Atipične žlezne celice, verjetno neoplastične (Papanicolaou, 40x), vir: CD-Atlas sprememb žleznih celic v brisih materničnega vratu. Ljubljana: Inštitut za patologijo Medicinske fakultete, 2010.	31
Slika 10: Atipične endometrijske celice (Papanicolaou, 60x), vir: CD-Atlas sprememb žleznih celic v brisih materničnega vratu. Ljubljana: Inštitut za patologijo Medicinske fakultete, 2010.....	31
Slika 11: Endocervikalni adenokarcinom in situ (Papanicolaou, 40x), vir: CD-Atlas sprememb žleznih celic v brisih materničnega vratu. Ljubljana: Inštitut za patologijo Medicinske fakultete, 2010.	32
Slika 12: Endocervikalni adenokarcinom (Papanicolaou, 40x), vir: CD-Atlas sprememb žleznih celic v brisih materničnega vratu. Ljubljana: Inštitut za patologijo Medicinske fakultete, 2010.....	33
Slika 13: Endometrijski adenokarcinom (Papanicolaou, 60x).....	34
Slika 14: Metastaza seroznega ovarijskega adenokarcinoma (Papanicolaou, 40x), vir: CD-Učna delavnica iz ginekološke citopatologije. Ljubljana: Onkološki inštitut, Oddelek za citopatologijo, 2007.....	34
Slika 15: Trend pogostnosti ocen atipične žlezne celice, hudo atipične žlezne celice/AIS, invazivnega adenokarcinoma in vse PSŽC v obdobju od 2005 do 2009.	49
Slika 16: Trend pogostnosti končne diagnoze CIN2,3 v obdobju 2005 do 2009.....	57
Slika 17 A-B: Rozete lahko najdemo pri tubarni metaplaziji ali pri AIS (Papanicolaou (60x). A: Tubarna metaplazija. B: AIS	61
Slika 18 A-B: Perjenje lahko najdemo pri spremembah zaradi odvzema BMV s krtačko ali pri AIS (Papanicolaou (60x). A: Sprememba zaradi odvzema BMV s krtačko. B: AIS	61
Slika 19 A-B: Žlezne odprtine lahko najdemo pri cervicitisu ali pri invazivnem adenokarcinomu (Papanicolaou (60x). A: Cervicitis. B: Invazivni adenokarcinom	62
Slika 21: Trend napačno pozitivnih in pravilno pozitivnih citopatoloških ocen za odkrivanje AIS in invazivnega adenokarcinoma za preiskovano obdobje od 2005 do 2009.....	66

Slika 22: Trend pozitivne napovedne vrednosti BMV za odkrivanje AIS in invazivnega adenokarcinoma v preiskovanem obdobju od 2005 do 2009.	67
Slika 23: Morfološke značilnosti, ki se statistično značilno pogosteje pojavljajo v skupini ...	72
BMV s končno diagnozo CIN2,3 ali invazivni ploščatocelični karcinom ($p < 0,05$).	72
Slika 24: Morfološke značilnosti, ki se statistično značilno pogosteje pojavljajo v skupini BMV s končno diagnozo AIS ali invazivni adenokarcinom ($p < 0,05$).	72
Slika 25 A-B: Morfološke značilnosti, ki najbolj zanesljivo napovedo, da gre za predrakave in/ali rakave spremembe na ploščatem epitelu (Papanicolaou, 60x). A: Vrtinčenje. B: Posamezne diskariotične ploščate celice.	76
Slika 26A-F: Morfološke značilnosti, ki najbolj zanesljivo napovedo, da gre za predrakave in/ali rakave spremembe žlezem epitelu (Papanicolaou, 60x). A: Kombinacija ozadij. B: Makronukleoli. C: Okrogla jedra. D: Perjenje. E: Grobozrnat tip kromatina. F: Zaobljenost skupin.	77

KAZALO TABEL

Tabela I: Najnovejša klasifikacija epiteljskih tumorjev materničnega vratu, ki jo je izdala SZO	19
Tabela II: Klasifikacija po Papanicolaou	22
Tabela III: Citološka klasifikacija, ki je bila prirejena po zgledu klasifikacije po Bethesda in smo jo uporabljali od januarja 2006 do novembra 2011 ter klasifikacija po Bethesda	24
Tabela IV: Morfološke značilnosti, ki smo jih iskali pri ponovnem pregledu BMV.	41
Tabela V: Usklajene citopatološke ocene, ki smo jih uporabljali za ocenjevanje PSŽC v primarnem presejanju in pri ponovnem pregledu BMV.	42
Tabela VI: Citopatološke ocene usklajene s končnimi diagnozami.	43
Tabela VII: Pravilno pozitivne, in napačno pozitivne citopatološke ocene za odkrivanje neoplastičnih sprememb na žlezem epitelu v primarnem presejanju.	45
Tabela VIII: Pravilno pozitivne, pravilno negativne, napačno pozitivne in napačno negativne citopatološke ocene pri ponovnem pregledu BMV.	45
Tabela IX: Citopatološka ocena BMV v primarnem presejanju za obdobje od 2005 do 2009	48
Tabela X: Pogostnost ocenjevanja PSŽC v primarnem presejanju za posamezna leta od 2005 do 2009.	49
Tabela XI: Rezultati ponovnega pregleda 573 BMV, kjer smo patološke spremembe na žleznih in ploščatih celicah opredelili v skladu s klasifikacijo po Bethesda.	51
Tabela XII: Skladnost citopatoloških ocen primarnega presejanja z ocenami ponovnega pregleda BMV. Osnova za izračun deležev skladnosti so vsi ponovno pregledani BMV.	53
Tabela XIII: Skladnost citoloških ocen primarnega presejanja z ocenami ponovnega pregleda BMV izračunano za posamezne kategorije PSŽC.	54
Tabela XIV: Končne diagnoze za 573 bolnic, ki so imele v primarnem presejanju BMV ocenjen kot <i>atipične žlezne celice, huda atipija žleznih celic/AIS</i> ali <i>invazivni adenokarcinom</i>	55
Tabela XV: Združene končne diagnoze	56
Tabela XVI: Pogostnost in trend spreminjanja končnih diagnoz za obdobje 2005 do 2009. ...	57

Tabela XVII: Skladnost citopatoloških ocen primarnega presejanja BMV s končnimi diagnozami. Osnova za izračun deležev skladnosti so vsi BMV vključeni v raziskavo.....	59
Tabela XVIII: Skladnost med citopatološkimi ocenami primarnega presejanja in končnimi diagnozami posameznih skupin PSŽC.....	60
Tabela XIX: Skladnost med citološkimi ocenami ponovnega pregleda 573 BMV in končnimi diagnozami.	63
Tabela XX: Korelacija med citopatološkimi ocenami ponovnega pregleda 573 BMV s končno diagnozo posameznih skupin patoloških sprememb na žlezni in ploščatih celicah.	64
Tabela XXI: Skladnost citopatoloških ocen primarnega presejanja in ponovnega pregleda BMV s končnimi diagnozami.	65
Tabela XXII: Pravilnost citopatoloških ocen za 573 BMV, ki so bili v primarnem presejanju ocenjeni kot patološko spremenjene žlezne celice.....	66
Tabela XXIII: Pozitivna napovedna vrednost BMV za odkrivanje AIS in invazivnega adenokarcinoma v primarnem presejanju.....	67
Tabela XXIV: Pravilnost citopatoloških ocen 573 BMV, ki smo jih ponovno pregledali.	68
Tabela XXV: Občutljivost, specifičnost, pozitivna napovedna vrednost in negativna napovedna vrednost za BMV, ki smo jih ponovno pregledali.	68
Tabela XXVI: Morfološke značilnosti pomembne za razlikovanje med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na žlezni in ploščatih celicah, p-vrednosti za hi-kvadrat test in količnik K.....	70
Tabela XXVII: Morfološke značilnosti in test test univariantne logistične regresije, s katerim preverjamo povezanost s predrakavimi in/ali rakave spremembe na ploščatem oziroma na žleznem epitelu vratu maternice.....	73
Tabela XXVIII: Morfološke značilnosti in test test univariantne logistične regresije, s katerim preverjamo povezanost s predrakavimi in/ali rakave spremembe na žleznem epitelu vratu maternice.	73
Tabela XXIX: Morfološke značilnosti za katere smo z multivariantno logistično regresijo ugotovili, da najbolj zanesljivo napovedo, da gre za predrakave in/ali rakave spremembe na ploščatem oziroma na žleznem epitelu vratu maternice.....	75

Magistrsko delo sem opravljala na Oddelku za citopatologijo na Onkološkem inštitutu Ljubljana, pod mentorstvom prof. dr. Zorana Grubiča in somentorstvom doc. dr. Veronike Prevodnik Kloboves dr.med, spec. citopatologije.

ZAHVALA

*Beseda **HVALA** je premalo....*

Iskrena hvala mentorju za vse sugestije pri usmerjanju naloge. Hvala Vam za ves trud.

Prav posebna zahvala pa namenjam somentorici doc.dr. Veroniki Prevodnik Kloboves, dr.med, spec.citopatologije, ki mi je pri nastajanju naloge ves čas stala ob strani, me usmerjala in vodila, da sem jo lahko pripeljala do konca. Tudi Vam iskrena hvala za nesebično pomoč in podporo, tudi takrat, ko sem za trenutek izgubila zagnanost in motivacijo. Z vašo toplino in strokovnostjo ste mi vlili voljo in željo po nadaljnjem raziskovanju.

Nenazadnje gre zahvala (in hkrati opravičilo) mojim najbližjim, ki so me ves čas spodbujali ter razumeli, zakaj so nekatere trenutke preživeli brez mene. Hvala Vam.

Zahvala gre tudi mojemu bratu Gregorju Uhanu, univ. dipl. ing. živilske tehnologije, ki mi je vedno ob vsakem trenutku priskočil na pomoč. **HVALA TI**, sem prav ponosna na to kar gradiva v življenju.

Zahvalila bi se rada tudi vsem tistim, ki so mi kakorkoli pomagali pri izdelavi naloge, Tini Žagar, oddelek za epidemiologijo raka Republike Slovenije ter vodji Oddelka za citopatologijo na Onkološkem inštitutu doc. dr. Živi Pohar Marinšek, dr.med. spec. citopatologije, za vse nasvete in pomoč pri izdelavi naloge. **HVALA**.

IZJAVA

Izjavljam, da sem magistrsko delo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Zorana Grubiča, dr.med. in univ.dipl.kem., in somentorstvom doc. dr. Veroniki Prevodnik Kloboves, dr. med., spec.citopatologije.

Mentor magistrske naloge: prof. dr. Zoran Grubič, dr. med. in univ. dipl. kem.

Somentorica magistrske naloge: doc. dr. Veroniki Prevodnik Kloboves, dr. med. spec. citopatologije

Predsednik magistrske komisije: prof. dr. Darko Černe, mag. farm., spec. med. biokem.

Član magistrske komisije: doc. dr. Simon Žakelj, mag. farm.

POVZETEK

Uvod:

Občutljivost brisa materničnega vratu za odkrivanje žleznega raka na materničnem vratu je po podatkih iz literature nizka. Prav tako je razlikovanje med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na žlezem in ploščatem epitelu v brisih materničnega vratu nezadovoljivo. Ker sta se v Sloveniji obolevnost in umrljivost za rakom materničnega vratu od začetka izvajanja organiziranega presejalnega programa za Zgodnje odkrivanje predRAkavih sprememb na materničnem vratu pa do danes zmanjšali, nas je zanimalo kakšni so učinki presejalnega programa na odkrivanje žleznega raka.

Namen dela:

1. ugotoviti, kako pogosto smo v obdobju od 2005 do 2009 na Onkološkem inštitutu v Ljubljani v primarnem presejanju brisov materničnega vratu diagnosticirali patološke spremembe na žleznih celicah, 2. preveriti, kako zanesljivo smo z brisi materničnega vratu odkrili predrakave in/ali rakave spremembe na žlezem epitelu in 3. poiskati morfološke značilnosti za uspešnejše razlikovanje med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na žlezem in ploščatem epitelu.

Materiali in metode:

Iz Registra državnega programa ZORA smo dobili seznam 577 preiskovank pri katerih smo na Oddelku za citopatologijo Onkološkega inštituta Ljubljana v pet letnem obdobju od 2005 do 2009 ocenili, da so v brisih materničnega vratu prisotne *atipične žlezne celice, huda atipija žleznih celic/adenokarcinom in situ ali invazivni adenokarcinom*. Za vse brise materničnega vratu smo poiskali podatke o kontrolnih brisih materničnega vratu in histoloških diagnozah, da smo postavili končne diagnoze. Zanesljivost diagnosticiranja patoloških sprememb žleznih celic v brisih materničnega vratu smo preverili s korelacijo med citopatološko oceno in končno diagnozo in z izračunom pozitivne napovedne vrednosti brisov materničnega vratu za odkrivanje adenokarcinoma in situ in invazivnega adenokarcinoma na vratu maternice. Brise materničnega vratu smo tudi ponovno pogledali, jih ocenili v skladu s klasifikacijo po Bethesda in poiskali morfološke lastnosti, ki so značilne za patološko spremenjene žlezne celice in patološko spremenjene ploščate celice. S pomočjo multiple logistične regresije smo poiskali tiste morfološke kriterije, ki nam najbolj zanesljivo ločijo med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na žleznih in ploščatih celicah.

Rezultati:

V obdobju od 2005 do 2009 smo na Onkološkem inštitutu Ljubljana v primarnem presejanju brise materničnega vratu ocenili, da je 0,40% vzorcev vsebovalo patološko spremenjene žlezne celice. Pogostnost citopatološke ocene patološko spremenjene žlezne celice se je v tem obdobju statistično značilno zmanjšala ($p=0,03$). Pri 27,9% ženskah, ki so imele v primarnem presejanju bris materničnega vratu ocenjen kot patološko spremenjene žlezne celice, je histološka preiskava potrdila predrakave in/ali rakave spremembe na žlezem ali ploščatem epitelu, samo na žlezem epitelu pa le pri 12,2% žensk. Pozitivna napovedna vrednost presejalnega testa brisov materničnega vratu za odkrivanje adenokarcinoma in situ in invazivnega adenokarcinoma je bila v primarnem presejanju 14,5%. Pri ponovnem pregledu brisov materničnega vratu je bila pozitivna napovedna vrednost 3,8 krat višja. Rezultati ponovnega pregleda brisa materničnega vratu so tudi pokazali, da smo z uporabo morfoloških diagnostičnih kriterijev, ki so priporočeni v klasifikaciji po Bethesda izboljšali zanesljivost diagnosticiranja patološke spremenjene žlezne celice v brisih materničnega vratu ($p<0,05$). Poleg tega smo izboljšali tudi zanesljivost razlikovanja med patološkimi spremembami na žleznih in ploščatih celicah. Kot najboljši kriteriji za razlikovanje med patološkimi spremembami na žleznih in ploščatih celicah so se izkazali vrtnčenje, posamezne diskariotične ploščate celice, kombinacija ozadij, makronukleoli, okrogla jedra, perjenje in grobozrnat tip kromatina.

Zaključki:

Pogostnost citopatološke ocene patološko spremenjene žlezne celice je bila v preiskovanem obdobju na Onkološkem inštitutu Ljubljana nizka in se je v tem obdobju ves čas zmanjševala. Na podlagi citopatološke ocene patološko spremenjene žlezne celice smo odkrili 27,9% predrakavih in/ali rakavih sprememb na žlezem in ploščatem epitelu vratu maternice, vendar je bilo razlikovanje med spremembami na žlezem in ploščatem epitelu slabo. Pozitivna napovedna vrednost brisov materničnega vratu za diagnosticiranje patoloških sprememb na žleznih celicah je bila kar 3,8 krat boljša pri ponovnem pregledu kot v primarnem presejanju. Z novimi morfološki diagnostičnimi kriteriji smo pri ponovnem pregledu brisov materničnega vratu bolj zanesljivo razločevali med patološkimi spremembami na žleznih in ploščatih celicah.

SEZNAM OKRAJŠAV

A-CA	invazivni adenokarcinom
AIS	adenokarcinom in situ
APC-N	atipične ploščate celice neopredeljene
APC-VS	atipične ploščate celice, pri katerih ne moremo izključiti PIL-VS
AŽC-N	atipične žlezne celice neopredeljene
AŽC-VN	atipične žlezne celice verjetno neoplastične
BMV	bris materničnega vratu
CIN 1	cervikalna intraepitelijska neoplazija stopnje 1 (nizke stopnje)
CIN 2, 3	cervikalna intraepitelijska neoplazija stopnje 2,3 (visoke stopnje)
GSI	groba stopnja incidence
GSU	groba stopnja umrljivosti
H-CGIN	cervikalna žlezna intraepitelijska neoplazija visoke stopnje
HPV	humani papiloma virus
L-CGIN	cervikalna žlezna intraepitelijska neoplazija nizke stopnje
NN	napačno negativni
NP	napačno pozitivni
NNV	negativna napovedna vrednost
OIL	Onkološki inštitut Ljubljana
PP	pravilno pozitivni
PN	pravilno negativni
PNV	pozitivna napovedna vrednost
PSŽC	patološko spremenjene žlezne celice

PIL-NS	ploščatointraepitelijska lezija nizke stopnje
PIL-VS	ploščatointraepitelijska lezija visoke stopnje
RMV	rak materničnega vratu
SZO	Svetovna Zdravstvena Organizacija
ZORA	Državni presejalni program za <u>z</u> godnje <u>o</u> dkrivanje <u>p</u> redrakavih sprememb na materničnem vratu

1. UVOD

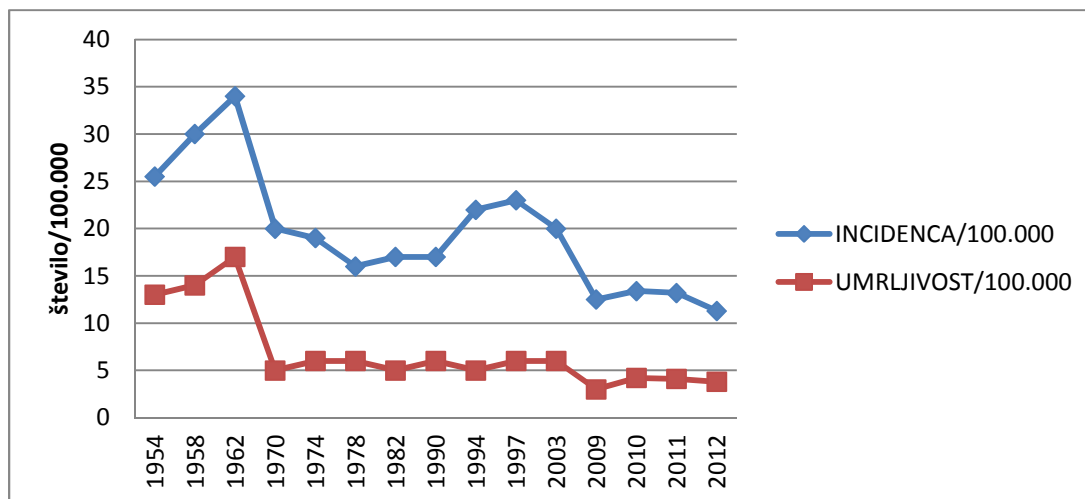
1.1 OBOLEVNOST IN UMRLJIVOST ZA RAKOM MATERNIČNEGA VRATU

Rak materničnega vratu (RMV) je v svetu tretji najpogostejši rak pri ženskah oziroma na sedmem mestu med vsemi raki za oba spola. Po podatkih projekta Globocan, ki poteka pod okriljem International Agency for Research on Cancer, je v letu 2008 za RMV zbolelo 15,2/100.000 žensk in umrlo 7,8/100.000 žensk (groba stopnja incidence (GSI) in groba stopnja umrljivosti (GSU)). Obolevnost je najvišja v nerazvitem svetu, predvsem v podsaharski in južni Afriki, srednji in južni Ameriki, Indiji, jugovzhodni Aziji, Mongoliji in Romuniji. O najvišji GSI 56,3 poročajo iz afriške države Gvineje, o najnižji, manj kot 6,0 pa iz Združenih držav Amerike, Avstralije, Nove Zelandije in nekaterih Evropskih držav (1).

RMV ostaja tudi v Evropi velik javnozdravstveni problem, kjer je sedmi najpogostejši rak pri ženskah (2). Po podatkih European Cancer Observatory je bila leta 2008 GSI 13,4 in GSU 4,9. GSI je bila najvišja v Romuniji in sicer 29,0. Zelo nizka je bila na Malti, na Finskem, v Švici in v Grčiji, kjer je bila GSI manj kot 5,0. Obolevajo predvsem mlade ženske v starosti od 30-50 let (2,3).

Po zadnjih podatkih Registra raka Republike Slovenije za leto 2009 je bila v Sloveniji GSI za RMV 12,6 in GSU 3,1. V tem letu je za RMV zbolelo 130 in umrlo 56 žensk. Slovenija sodi med tiste Evropske države, ki imajo srednje visoko obolevnost in umrljivost za RMV (4).

Vendar pa temu ni bilo vedno tako. Leta 1962 smo v Sloveniji zabeležili najvišjo GSI za RMV, zbolelo je kar 34,0/100.000 žensk. Po uvedbi oportunističnega presejalnega programa za odkrivanje RMV se je do leta 1979 GSI zmanjšala na 14,0. Leta 1994 se je GSI znova začela večati in je leta 1997 dosegla nov vrh 23,0 (slika 1) (5). V tem obdobju se je obolevnost za RMV izrazito povečala tako v starosti 30-39 let, kot tudi od 45-54 let (6). Epidemiološke raziskave so pokazale, da oportunistični presejalni program ni bil dovolj učinkovit. Zato smo leta 1997 v Sloveniji začeli pripravljati organiziran državni program za odkrivanje RMV, poimenovan ZORA (**Z**godnje **O**dkrivanje pred**RA**kavih sprememb materničnega vratu) (5). Leta 2003 je bil program ZORA vzpostavljen na območju celotne Slovenije (7). Javnozdravstveni učinki uvedbe programa ZORA so že vidni, saj se je GSI za RMV od leta 2003 do 2010 zmanjšala za dobro tretjino, z 20,0 na 12,5 (slika 1) (8).



Slika 1: Obolevnost in umrljivost za RMV v Sloveniji od leta 1954 do 2012 (4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15).

Ploščatocelični karcinom je najpogostejši histološki tip RMV. Po podatkih International Agency for Research on Cancer se približno 85% rakavih sprememb na vratu maternice pojavlja na ploščatem epiteliju, na žlezem epiteliju okrog 10-15%, 3-5% pa odpade na druge redke histološke tipe karcinoma, kot so adenoskvamozni karcinom, adenoidno cistični karcinom in metastatski karcinom (16,17).

V številnih državah po svetu zadnje čase opažajo povečano obolevnost za adenokarcinomom materničnega vratu predvsem pri ženskah mlajših od 40 let. O porastu obolevnosti poročajo tako iz razvitih držav kot so Kanada, Avstralija in Japonska kot tudi iz dežel v razvoju, kot sta Kitajska in Indija (16). V Evropi obolevnost za adenokarcinomom v nekaterih državah narašča, v drugih upada. V obdobju od 1973 do 1997 se je v Angliji GSI za adenokarcinoma na vratu maternice povečala iz 1,7 na 3,2 na Norveškem iz 2,5 na 3,8 v Nemčiji iz 3,5 na 4,2 in v Švici iz 1,7 na 2,9 (18,19). Največji porast adenokarcinoma so v letih 1970 do 1982 zabeležili v nordijskih državah. V tem obdobju se je obolevnost za adenokarcinomom zvišala kar za 38% in sicer pri izredno mladih ženskah starih 20-34 let. Nasprotno pa v zadnjem desetletju iz Italije, Finske, in Francije poročajo o znižanju obolevnosti za adenokarcinomom materničnega vratu (19). V Sloveniji je bila leta 2009 GSI za adenokarcinom materničnega vratu 0,51. Povprečna starost žensk, ki so zbolele je bila 51 let (15).

1.2 HISTOLOŠKA SLIKA PATOLOŠKIH SPREMEMB NA ŽLEZNEM EPITELU MATERNIČNEGA VRATU

Maternica je hruškast organ, sestavljen iz telesa (corpus uteri), svoda (fundusa) in vratu (cervix uteri). Maternični vrat je najnižji, podolgovat, fibromuskularni del maternice, ki se boči v zgornji del nožnice. Po histološki zgradbi se maternični vrat razlikuje od ostalih delov maternice. Zunanji del materničnega vratu (eksocerviks), ki moli v nožnico, je pokrit z večskladnim, neporoženevajočim ploščatim epitelom. V področju zunanjega materničnega ustja preide večskladni, neporoženevajoč ploščati epitelij v enoslojni, žlezni cilindrični epitel in se nadaljuje v endocervikalni kanal (endocerviks), ki povezuje zunanje maternično ustje z maternično votlino (20). Področje, kjer se obe vrsti epitela prepletata, imenujemo transformacijska cona. Epitelij v transformacijski coni je zelo občutljiv in ranljiv. Prav v tem predelu nastane največ nepravilnosti pri dozorevanju in oblikovanju celic in je najbolj dovzeten za neoplastično transformacijo, ki jo najpogosteje povzročajo humani papiloma virusi (HPV). Transformacijska cona je najpogostejša lokacija predrakavih in/ali rakavih sprememb na materničnem vratu (21).

Zadnjih 20 let patologi poskušajo točno definirati morfološke, imunofenotipske in molekularne značilnosti reaktivnih, predrakavih in/ali rakavih sprememb, ki se pojavljajo v žleznem epiteliju materničnega vratu ter tako izboljšati razlikovanje med njimi. Na ta način je bil že dosežen napredek, vendar se morfološke značilnosti omenjenih sprememb prekrivajo. Zato je v nekaterih primerih še vedno težko ločiti med reaktivnimi spremembami, žlezno displazijo, adenokarcinomom in situ (AIS) in invazivnim adenokarcinomom (17,22,23).

Vseh patoloških sprememb na žleznem epitelu vratu maternice, ki jih lahko diagnosticiramo s histopatološko preiskavo, z mikroskopskim pregledom brisa materničnega vratu (BMV) ne moremo prepoznati. Številne morfološke značilnosti, ki so pomembne za diagnozo v patologiji, v BMV niso ohranjene. S pregledom BMV zato ne moremo postaviti tako natančnih diagnoz kot v histopatologiji. Patološke spremembe na žleznih celicah v citopatologiji lahko uvrstimo le v večje diagnostične skupine, posameznih podskupin pa večinoma ne moremo prepoznati. Kljub temu je pomembno, da citopatologi in presejalci poznamo patohistološke značilnosti različnih podskupin, ker nam to znanje lahko pomaga prepoznati, da izgled BMV odstopa od običajnega .

1.2.1 *Reaktivne žlezne spremembe*

Med reaktivne žlezne spremembe spadajo: žlezne hiperplazije, metaplazije in žlezne atipije.

Žlezne hiperplazije histološko razdelimo na mikroglandularno, mezonefrično, lobularno in laminarno. Vsem podtipom hiperplazije je skupno, da se večja število žlez. Značilna je tudi hipersekrecija sluzi, ki se kaže z različno količino sluzi v citoplazmi. Žlezne celice nimajo jedrnih značilnosti, ki so značilne za predrakave in/ali rakave spremembe, tudi apoptotska telesca in mitoze so redko prisotne. Poseben izziv predstavlja diagnosticiranje mikroglandularne hiperplazije, saj lahko posnema dobro diferenciran adenokarcinom tako klinično kot histološko. Značilne so goste gruče malih žlez, ki v cervikalnem kanalu lahko tvorijo polipoidne izrastke in povzročajo krvavitve. Zato je pri diagnosticiranju dobro diferenciranega adenokarcinoma iz malih biopsij vedno treba misliti tudi na mikroglandularno hiperplazijo, da preprečimo lažno pozitivne diagnoze in nepotrebno zdravljenje (24,25).

Metaplazija je fiziološki, reverzibilen proces, kjer se manj odporen epitelij zamenja z bolj odpornim. Poznamo ploščatocelično, prehodnocelično, intersticijsko, oksifilno in tubarno metaplazijo. Ocenjujejo, da ima ena tretjina žensk tubarno metaplazijo. Zaradi stratifikacije podolgovatih jeder, jedrne hiperkromazije in prisotnosti jedrc, jo lahko zamenjamo za AIS. Prisotnost cilij in odsotnost mitoz nam pomaga, da te histološke spremembe opredelimo kot metaplastične (24,25,26).

Žlezna atipija je najpogosteje posledica vnetij, tkivne reparacije in obsevanj. Atipične žlezne celice imajo podolgovata, zelo povečana jedra s prominentimi jedrci, ki izgubijo polarnost. Prisotne so tudi posamezne večjedrne celice. Prisotnost gostega vnetnega infiltrata, ki se pogosto razširi na celoten epitel ter celic z obilno, gosto, poligonalno citoplazmo, nakazuje, da gre za reaktivne spremembe in ne-neoplastične spremembe. Po obsevanju pa so žlezne celice povečane, kolumnarne ali kuboidne oblike, imajo povečana, hiperkromna jedra, z zabrisano strukturo kromatina. Mitoze so redko prisotne (22,23,24).

Med reaktivne žlezne spremembe prištevamo tudi *Arias-Stella reakcijo*, ki je opisana na vratu maternice v približno 10% žensk, pri katerih je bila napravljena histerektomija med nosečnostjo. Histološko gre za morfološke spremembe, ki so enake Arias-Stella reakciji v endometriju. Od svetloceličnega adenokarcinoma jih ločimo na podlagi podatka o nosečnosti, ter odsotnosti mitoz, invazije, tubulocističnega in solidnega tipa rasti (17,23).

1.2.2 Predrakave spremembe na žleznem epitelu

Predrakave spremembe na žleznem endocervikalnem epitelu zajemajo cel spekter patoloških sprememb, ki so morfološko lahko zelo podobne. Ker so meje med reaktivnimi in predrakavimi spremembami ter AIS zabrisane, je diagnosticiranje teh sprememb v histologiji zahtevno in težavno, ponovljivost diagnoz pa je slaba (24,26,27). Terminologija in klasifikacija predrakavih sprememb na žleznem epitelu vratu maternice se zato še vedno spreminjata. V zadnji klasifikaciji tumorjev materničnega vratu, ki jo je izdala svetovna zdravstvena organizacija (SZO), so predrakave spremembe na žleznem epitelu razdeljene na žlezno displazijo in AIS (17). Ker je ponovljivost diagnoz različnih stopenj žlezni displazij majhna, se v zadnjem času vse bolj pogosto uporablja klasifikacija, ki predrakave spremembe na žleznem epitelu razdeli na cervikalno žlezno intraepitelijsko neoplazijo nizke (L-CGIN) in visoke stopnje (H-CGIN). Ta klasifikacija je zelo podobna klasifikaciji, ki se uporablja za diagnosticiranje predrakavih sprememb na ploščatem epitelu, kjer tudi govorimo o cervikalni intraepitelijski neoplaziji (CIN) različnih stopenj in sicer CIN nizke stopnje (CIN1), ki vključuje blago displazijo ter CIN visoke stopnje (CIN 2 in CIN3), ki vključuje zmerno ter hudo displazijo in karcinom in situ (17,23,25).

L-CGIN je slabo definirana entiteta, ki vključuje žlezne displazije, ki ne izpolnjujejo kriterijev za diagnozo hude žlezne displazije ali AIS. Značilna je predvsem jedrna hiperkromazija, ki jo spremlja blaga anizonukleozna, povečanje jeder in izguba jedrne polarnosti. Narašča tudi število mitoz vendar v manjšem obsegu kot pri AIS. Te spremembe so običajno omejene na spodnji dve tretjini žleznega epitela in jih lahko najdemo ob H-CGIN ali pa neodvisno od teh sprememb (17,22,23,24).

H-CGIN vključuje hudo žlezno displazijo in AIS. Žleze značilne za H-CGIN so lahko enostavne ali kompleksne zgradbe. Opete so z atipičnim žleznim epitelom. Celična in jedrna atipija je izražena v celotni debelini epitela. Jedra so atipična, povečana, podolgovata, hiperkromna in imajo jedrca. Pogosto opazimo stratifikacijo jeder. Mitoze so prisotne skoraj v celotni debelini epitela, prav tako narašča število apoptotskih telesc. Prav številne mitoze in apoptotska telesca nam pomagajo pri ločevanju H-CGIN od reaktivnih sprememb (23,26).

1.2.3 Adenokarcinom in situ (AIS)

Histološko AIS razdelimo na naslednje morfološke tipe: endocervikalni, endometrioidni, intestinalni, mešani adenoskvamozni in tubarni tip. Žleze značilne za AIS so praviloma kompleksne zgradbe. Opete so z več slojnim neoplastičnim žleznim epitelom in običajno obdane s kompaktno stromo. Bazalna membrana je intaktna. Jedra v neoplastičnem epitelu so podolgovata, hiperkromna in imajo jedrca. Značilna je stratifikacija jeder. Mitoze so prisotne skoraj v celotni debelini epitela. Vidna so številna apoptotska telesca (17,23). Ker je razlikovanje med hudo žlezno displazijo in AIS nezadovoljivo, se v zadnjem času vse pogosteje uporablja klasifikacija CGIN, kjer AIS skupaj z hudo displazijo žleznega epitela uvrščamo v H-CGIN (22,23,24). Ena od težjih nalog patologa je tudi razlikovanje AIS od invazivnega adenokarcinoma z začetno invazijo, saj je v 10-15% primerih tako razlikovanje nezanesljivo (27).

AIS se večinoma pojavlja pri mladih ženskah v reproduktivni dobi. Povprečna starost žensk z AIS je 38 let. Skoraj vedno vznikne iz transformacijske cone, redko ga odkrijemo v endocerviksu, še redkeje pa je razširjen v spodnjem uterinem segmentu in endometriju (25). Kliničnih znakov, ki bi nakazovali na AIS ne prepoznamo, zato ga običajno odkrijemo slučajno pri citološkem pregledu BMV, kljub temu, da ima ta test nizko specifičnost za odkrivanje AIS (27).

1.2.4 Invazivni adenokarcinom

V kolikor AIS ne zdravimo, po 10 do 15 letih nastane invazivni adenokarcinom (17). Invazivne adenokarcinome na podlagi klasifikacije tumorjev materničnega vratu, ki jo je izdala SZO, razdelimo na več histoloških tipov (tabela I) (17).

Endocervikalni tip mucinoznega adenokarcinoma predstavlja 70% vseh cervikalnih adenokarcinomov. Neoplastične celice so podobne normalnim endocervikalnim celicam, le da imajo jasno izražene vse znake malignosti. Urejene so v kompleksne žlezne strukture, prisoten je intracelularni mucin, jedra so stratificirana, ležijo bazalno in so hiperkromna. Prisotne so tudi številne mitoze. V 40% primerov endocervikalni adenokarcinom spremljata še AIS in CIN. Preostali tipi mucinoznega adenokarcinoma se redko pojavljajo. Intestinalni tip adenokarcinom je morfološko podoben adenokarcinomom debelega črevesja. Intestinalne

spremembe lahko najdemo difuzno ali le fokalno. Ta tip adenokarcinoma najpogosteje vsebujejo čašaste celice, bolj poredko pa endokrine ali Panethove celice. Čisti pečatnocelični tip adenokarcinoma je izjemno redek. Pečatnocelično diferenciacijo pogosto najdemo fokalno v slabo diferenciranih adenokarcinomih in adenoskvamoznih karcinomih. Pomembno je da jih ločimo od metastatskega pečatnoceličnega karcinoma. Adenokarcinom tipa minimalne deviacije je zelo dobro diferenciran mucinozni adenokarcinom. Neoplastične žleze so morfološko podobne normalnim endocervikalnim žlezam. Ker adenokarcinoma tipa minimalne deviacije ne moremo zanesljivo ločiti od normalnih endocervikalnih žlez je glavni diagnostični kriterij za postavitev pravilne diagnoze le globina invazije neoplastičnih žlez v miometriju. Viloglandularni tip adenokarcinoma posnema viloglandularni adenom kolona. Pojavlja se pri mladih ženskah, najverjetneje v povezavi z uživanjem oralnih kontracepcijskih tablet. Invazijo najdemo na bazi tumorja, le ta je minimalna ali celo odsotna. V kolikor invazije ne najdemo, gre lahko tudi za papilarni adenokarcinom in situ (17,23,24,26).

Endometrioidni tip adenokarcinoma predstavlja 30% vseh cervikalnih adenokarcinomov. Histološko je neločljiv od endometrioidnega adenokarcinoma endometrija, zato je včasih težko opredeliti ali gre za primarni tumor materničnega vratu ali za vraščanje tumorja iz telesa maternice. *Svetlocelični tip adenokarcinoma* je redek tumor in je histološko podoben svetloceličnemu adenokarcinomu ovarija, endometrija in vagine. Za *serozni tip adenokarcinoma* so značilne kompleksne papile in pogosta prisotnost psamomskih teles. Histološko je identičen ovarijskemu seroznemu adenokarcinomu. Preden postavimo diagnozo moramo izključiti serozni ovarijski karcinom ovarija, endometrija in peritoneja. *Mezonefrični tip adenokarcinoma* vznikne iz mezonefričnih ostankov in je običajno lociran na lateralni ali posteriorni strani endocerviksa. Povprečna starost žensk, ki zbolijo za tem adenokarcinomom je 52 let (17,22,23,24,25,26,27).

Tabela I: Najnovejša klasifikacija epiteljskih tumorjev materničnega vratu, ki jo je izdala SZO

PLOŠČATOCELIČNE NEOPLAZME IN PREDRAKAVE SPREMEMBE
1.) <i>Ploščatocelični karcinom</i>
a) poroženevajoči
b) neporoženevajoči
c) bazaloidni
d) verukozni
e) papilarni
f) limfoepiteliomu podobni
g) ploščatocelični-urotelijski
2.) <i>Mikroinvazivni ploščatocelični karcinom</i>
3.) <i>Ploščatocelična intraepitelijska neoplazija</i>
a) cervikalna intraepitelijska neoplazija
b) ploščatocelični karcinom in situ
4.) Benigne ploščatocelične spremembe
a) kondilom, papilom, fibroepitelijski polip
ŽLEZNE NEOPLAZME IN PREDRAKAVE SPREMEMBE
1) <i>Adenokarcinom</i>
a) mucinozni adenokarcinom :
- endocervikalni
- intestinalni
- pečatnocelični
- tip minimalne deviacije
- viloglandularni
b) endometrioidni adenokarcinom
c) svetlocelični adenokarcinom
d) serozni adenokarcinom
e) mezonefrični adenokarcinom
2.) <i>Mikroinvazivni adenokarcinom</i>
3.) <i>Adenokarcinom in situ</i>
4.) Žlezna displazija
5.) Benigne žlezne spremembe
a.) Papilom Müllerjevih vodov
b.) Endocervikalni polip
OSTALE EPITELJSKE NEOPLAZME
1.) Adenoskvamozni karcinom
2.) Adenoidnocistični karcinom
3.) Adenoidno bazalno celični karcinom
4.) Nevroendokrini tumorji
5.) Nediferencirani karcinomi

1.3 KLASIFICIRANJE IN CITOLOŠKA SLIKA PATOLOŠKO SPREMENJENIH ŽLEZNIH CELIC V BRISIH MATERNIČNEGA VRATU

Za odkrivanje predrakavih sprememb in RMV že vrsto let uspešno uporabljamo citološki pregled BMV. Z BMV uspešno odkrivamo predvsem predrakave in/ali rakave spremembe na ploščatem epitelu vratu maternice, v zadnjem času, pa tudi na žleznem. Pap test, kot ga imenujejo v svetu, je presejalni in ne diagnostični test. Z njim lahko odkrijemo od 50% do 90% predrakavih sprememb, pri zdravih ženskah, ki so brez znakov bolezni (28). Zgodnje, predrakave spremembe je mogoče uspešno pozdraviti in tako preprečiti razvoj invazivnega raka (29,30). Kljub temu, da v zadnjem času Pap test v nekaterih državah nadomeščajo s testiranjem prisotnosti humanega papiloma virusa (HPV test), je Pap test še vedno najbolj množično uporabljen presejalni test za odkrivanje RMV (31).

Pap test je dobil ime po dr. George Nicholas Papanicolaou, ki je ugotovil, da v vaginalnih brisih lahko najdemo karcinomske celice in svoje izsledke objavil leta 1928 v znanstvenem članku z naslovom "New cancer diagnosis" (32).

1.3.1 Klasificiranje patoloških sprememb na žleznih celicah v BMV

Od začetka pregledovanja BMV pa do danes sta terminologija in klasifikacija patoloških sprememb na epiteljskih celicah materničnega vratu doživeli številne spremembe. V uporabi so bile klasifikacija po Papanicolaou, Reaganova klasifikacija, Richardsonova klasifikacija in klasifikacija po Bethesda (slika 2). Skupna značilnost vseh klasifikacij je, da so patološke spremembe na epiteljskih celicah materničnem vratu razdeljene na ne-neoplastične, predrakave in/ali rakave spremembe. Zato so klasifikacije med seboj bolj ali manj primerljive.

Klasifikacija po Papanicolaou					
I		II	III	IV	V
Negativno			Sumljivo	Pozitivno	

Klasifikacija po Reaganou				
DISPLAZIJA				
blaga	zmerna	huda	CIS	Invazivni karcinom

Klasifikacija po Richardsonu				
	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Invazivni karcinom

Klasifikacija po Bethesda				
	APC-N	PIL-NS	PIL-VS	Invazivni karcinom

CIS...karcinom in situ, CIN...cervikalna intraepitelijska neoplazija, APC-N...atipične ploščate celice, neopredeljene PIL-NS...ploščata intraepitelijska neoplazija nizke stopnje, PIL-VS...ploščata intraepitelijska neoplazija visoke stopnje vijolična polja...predrakavew spremembe in karcinom in situ

Slika 2: Citološke klasifikacije patoloških sprememb na epitelijskih celicah vratu maternice

Danes je najpogosteje v rabi klasifikacija po Bethesda. Imenuje se po kraju Bethesda v Marylandu v Združenih državah Amerike, kjer se je leta 1988 pod okriljem Nacionalnega inštituta za raka sestala skupina vodilnih strokovnjakov iz področja citologije, histologije in klinične obravnave bolnic s predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na vratu maternice. Skupina se je sestala z namenom, da bi vzpostavila enotno terminologijo in klasifikacijo patoloških sprememb v BMV, ki bi bila enostavna, ponovljiva in razumljiva tako citologom in patologom kot tudi klinikom (33). Klasifikacija je bila do danes dvakrat posodobljena in sicer leta 1991 in 2001. V številnih državah po svetu danes uporabljajo posodobljeno klasifikacijo po Bethesda iz leta 2001. Uporabo klasifikacije po Bethesda priporočajo tudi Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti presejalnih programov za odkrivanje raka na vratu maternice iz leta 2008 (34,35).

V Sloveniji smo do leta 2006 uporabljali klasifikacijo po Papanicolaou. Od januarja 2006 do novembra 2011 smo uporabljali klasifikacijo, ki je bila prirejena po zgledu klasifikacije po Bethesda, od novembra 2011 pa uporabljamo nespremenjeno klasifikacijo po Bethesda (tabela II in III). V klasifikaciji po Papanicolaou je bila ocena morfoloških sprememb na ploščatih in žleznih celicah razdeljena v 5 razredov, od Pap I do Pap V. Razred Pap I je označeval BMV, kjer morfoloških sprememb na celicah ni bilo. Razred Pap II je označeval negativen bris v katerem so bile celice z morfološkimi spremembami zaradi različnih ne-neoplastičnih procesov, kot tudi celice s spremembami, ki bi lahko bile posledica začetnih predrakavih sprememb. Pap III in IV sta označevala brise s celicami, ki so bile sumljive za raka. Razlika

med obema razredoma je bila samo v stopnji zanesljivosti. S Pap IV smo označevali brise, ki so nam bili zelo sumljivi in smo jih zato že uvrščali med pozitivne skupaj z brisi iz razreda Pap V. V tabeli II so prikazane diagnostične kategorije, ki smo jih uporabljali v klasifikaciji po Papanicolaou (36).

Tabela II: Klasifikacija po Papanicolaou

Citološka klasifikacija po Papanicolaou
NEGATIVEN BRIS-PAP I
<i>Normalne ploščate celice</i>
<i>Normalne endocervikalne celice</i>
<i>Normalne endometrijske celice</i>
<i>Atrofija</i>
NEGATIVEN BRIS-PAP II
<i>Vnetje</i>
<i>Regenerativne spremembe</i>
<i>Hiper/parakeratoza</i>
<i>Mehanski vpliv IUD</i>
<i>Vpliv zdravljenja</i>
<i>Atipične ploščate celice</i>
Atipične žlezne celice
<i>Blago diskariotične ploščate celice</i>
<i>Spremembe zaradi okužbe z humanim papiloma virusom</i>
SUMLJIV BRIS-PAP III
<i>Zmerna diskarioza ploščatih celic</i>
<i>Huda diskarioza ploščatih celic</i>
Huda diskarioza žleznih celic
POZITIVEN BRIS-PAP IV in V
<i>Celice ploščatoceličnega raka</i>
Celice žleznega raka
<i>Druge maligne celice</i>

Za uspešnost presejalnega programa ZORA je bilo med drugim potrebno izostriti diagnostične kriterije in jih poenotiti med laboratoriji ter tako dvigniti raven zanesljivosti citopatološke ocene sprememb v BMV. V okviru presejalnega programa so bila organizirana predavanja in mikroskopske delavnice za presejalce BMV in citopatologe. Na OIL je začela delovati šola za izobraževanje bodočih presejalcev BMV (37). Tri leta po uvedbi presejalnega programa v celotni državi smo uvedli enotno napotnico s klasifikacijo, ki je bila prirejena po zgledu klasifikacije po Bethesdi (38). Poleg tega so bile izdelane smernice za ginekologe, ki so določale kako postopati pri posameznih vrstah citološkega izvida (39). Vse to je pripomoglo,

da se je ocenjevanje predrakavih in/ali rakavih sprememb v BMV izboljšalo. Posledično pa se je izboljšala tudi ponovljivost citoloških ocen med laboratoriji. Vsebinsko najpomembnejša novost, ki jo je prinesla nova klasifikacija je bila, da so se BMV razdelili v skupino negativnih BMV, kamor uvrščamo normalni BMV in BMV z reaktivnimi spremembami ter skupino patoloških BMV, kamor uvrščamo BMV s predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na žlezem in ploščatem epitelu (tabela III) (38,40).

Upoštevajoč priporočila Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti presejalnih programov za odkrivanje raka na materničnem vratu smo v Sloveniji začeli uporabljati klasifikacijo po Bethesda (tabela III) novembra 2011 (38). Vsebinsko najpomembnejše spremembe so bile uvedba nekaterih novih diagnostičnih kategorijev in opustitev kategorije atipična ploščatocelična metaplazija. Poleg tega smo številne diagnostične kategorije preimenovali. Nove diagnostične kategorije v skupini reaktivnih sprememb so *endometrijske celice po 40. letu starosti*, *tubarna metaplazija in folikularni cervicitis*. V skupino neoplastičnih sprememb smo uvedli štiri nove kategorije: *atipične ploščate celice, pri katerih ne moremo izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (APC-VS)* je povsem nova kategorija; *ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS)* je nova kategorija, ki združuje zmerno in hudo diskariozo; *atipične žlezne celice verjetno neoplastične (AŽC-VN)* in AIS sta sedaj dve ločeni kategoriji, ki sta bili v prejšnji klasifikaciji združeni v kategorijo hudo atipične žlezne celice/AIS. Štiri kategorije smo preimenovali: reaktivne spremembe smo preimenovali v ne-neoplastične spremembe, atipične ploščate celice v *atipične ploščate celice neopredeljene (APC-N)*, blago diskariozo v *ploščatocelično intraepitelijsko lezijo nizke stopnje (PIL-NS)* in atipične žlezne celice v *atipične žlezne celice neopredeljene (AŽC-N)* (38). V priporočilih ginekologom je natančno navedeno kako je potrebno ukrepati pri določenih citoloških izvidih BMV. Tako je na primer pri citoloških diagnozah *AŽC-N*, *AŽC-VN*, *AIS in invazivni adenokarcinom* predvidena kirurška biopsija in histološki pregled (41).

Tabela III: Citološka klasifikacija, ki je bila prirejena po zgledu klasifikacije po Bethesda in smo jo uporabljali od januarja 2006 do novembra 2011 ter klasifikacija po Bethesda

Citološka klasifikacija prirejena po zgledu klasifikacije po Bethesda	Citološka klasifikacija po Bethesda
NORMALEN BRIS	NORMALEN BRIS
<i>Normalne ploščate celice</i>	<i>Normalne ploščate celice</i>
<i>Normalne metaplastične celice</i>	<i>Normalne metaplastične celice</i>
<i>Normalne endocervikalne celice</i>	<i>Normalne endocervikalne celice</i>
<i>Normalne endometrijske celice</i>	<i>Normalne endometrijske celice</i>
<i>Atrofija</i>	<i>Atrofija</i>
REAKTIVNE SPREMEMBE	NENEOPLASTIČNE SPREMEMBE
<i>Vnetje</i>	<i>Vnetje</i>
<i>Regeneracija</i>	<i>Regeneracija</i>
<i>Hiper/parakeratoza</i>	<i>Hiper/parakeratoza</i>
<i>Mehanski vpliv IUD</i>	<i>Mehanski vpliv IUD</i>
<i>Žlezne celice po histerektomiji</i>	<i>Žlezne celice po histerektomiji</i>
<i>Vpliv terapije</i>	<i>Vpliv terapije</i>
/	<i>Endometrijske celice po 40. letu starosti</i>
/	<i>Tubarna metaplazija</i>
/	<i>Folikularni cervicitis</i>
PATOLOŠKE SPREMEMBE	PATOLOŠKE SPREMEMBE
PLOŠČATE CELICE	PLOŠČATE CELICE
<i>Atipične ploščate celice</i>	<i>Atipične ploščate celice neopredeljene</i>
<i>Atipična ploščatocelična metaplazija</i>	/
/	<i>Atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti PIL visoke stopnje</i>
<i>Blago diskariotične ploščate celice</i>	<i>PIL nizke stopnje (blago diskariotične celice)</i>
<i>Zmerno diskariotične ploščate celice</i>	<i>PIL visoke stopnje (zmerno/hudo diskariotične celice)</i>
<i>Hudo diskariotične ploščate celice/karcinom in situ</i>	
<i>Ploščatocelični karcinom</i>	<i>Ploščatocelični karcinom</i>
ŽLEZNE CELICE	ŽLEZNE CELICE
<i>Atipične žlezne celice</i>	<i>Atipične žlezne celice, neopredeljene</i>
<i>Huda atipija žleznih celic/adenokarcinom in situ</i>	<i>Atipične žlezne celice, verjetno neoplastične</i>
	<i>Endocervikalni adenokarcinom in situ</i>
<i>Adenokarcinom</i>	<i>Adenokarcinom</i>
<i>Poreklo žleznih celic</i>	<i>Poreklo žleznih celic</i>
<i>Endocervikalne</i>	<i>Endocervikalne</i>
<i>Endometrijske</i>	<i>Endometrijske</i>
<i>Metastatske</i>	<i>Metastatske</i>
<i>Neopredeljene</i>	<i>Neopredeljene</i>
DRUGE CELICE	DRUGE CELICE
<i>Sumljive celice, neopredeljene</i>	<i>Sumljive celice, neopredeljene</i>
<i>Druge maligne celice</i>	<i>Druge maligne celice</i>

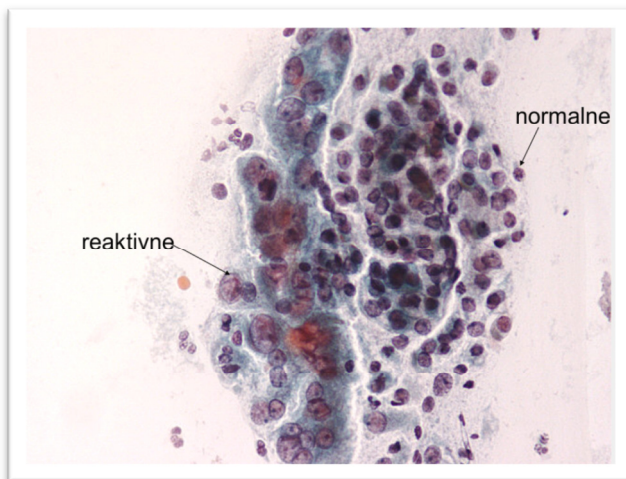
1.3.2 Morfološke značilnosti patoloških sprememb na žleznih celicah

V literaturi najdemo številne zapise o morfoloških značilnostih predrakavih in/ali rakavih sprememb na žleznih celicah v BMV. Vendar pa so razlike med reaktivnimi in neoplastičnimi spremembami pogosto tako neizrazite, da so si opisi njihovih značilnosti zelo podobni (42).

1.3.3 Morfološke značilnosti ne-neoplastičnih patoloških sprememb na žleznih celicah

Reaktivno spremenjene endocervikalne žlezne celice

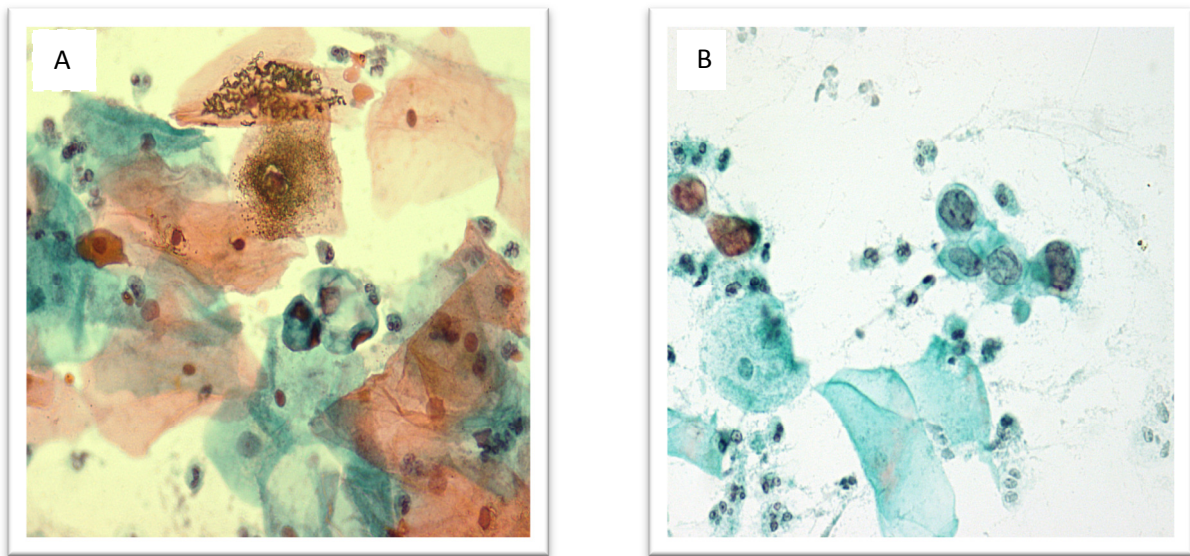
Reaktivno spremenjene endocervikalne žlezne celice so običajno urejene v enoslojne krpe, ohranjeni sta satasta struktura in polarnost celic. Mestoma se celice minimalno prekrivajo. Nekatere celice ležijo posamezno, lahko so dvo ali več jedrne. Velikost jedra je tudi 3-5 krat večja od jeder intermediarnih celic, oblika jedra je okrogla do ovalna. Jedrna membrana je gladka, kromatin je drobnozrnat in enakomerno razporejen, vidna so jedrca. Citoplazma je dobro razmejena, bleda, cianofilna, lahko vsebuje vakuole. V BMV reaktivno spremenjene endocervikalne žlezne celice najpogosteje najdemo pri vnetju, zaradi konstantnega mehanskega draženja ali po poškodbi tkiva (38,43).



Slika 3: Reaktivno spremenjene endocervikalne žlezne celice (Papanicolaou, x40), vir: CD-Učna delavnica iz ginekološke citopatologije. Ljubljana: Onkološki inštitut, Oddelek za citopatologijo, 2007

Reaktivne žlezne celice pri materničnem vložku (IUD)

Maternični vložek povzroča mehansko draženje, zato v BMV najdemo reaktivno spremenjene endocervikalne in/ali endometrijske celice, ki jih lahko zamenjamo za celice PIL-VS. Zato je podatek o ustavljenem materničnem vložku za citopatološki pregled BMV nujno potreben (38). Žlezne celice so prisotne posamično ali v tridimenzionalnih skupinah, ki vsebujejo od 5 do 15 celic. Jedra so povečana, jedrno citoplazmatsko razmerje je porušeno v korist jedra in citoplazma je lahko pičla in podobna kot pri PIL-VS. V jedru so lahko prisotna jedrca. Kadar je citoplazma zmerno obilna je pogosto vakuolizirana. Velike vakuole v citoplazmi lahko potisnejo jedra na rob celice in ustvarjajo videz pečatnic. Ozadje brisa je čisto (43).

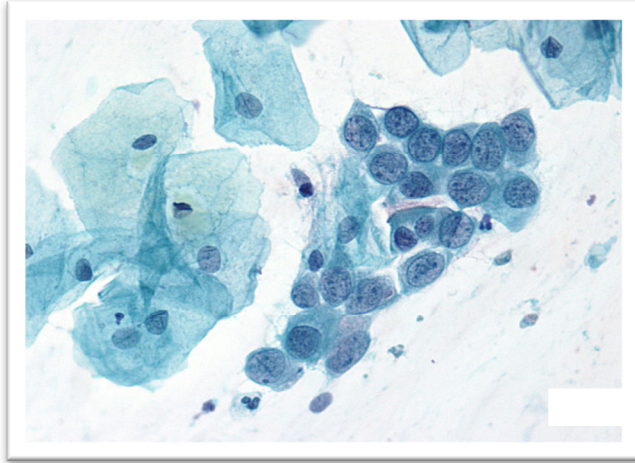


Slika 4: Reaktivne žlezne celice pri materničnem vložku (Papanicolaou, x 60). A: Skupek celic z obilno vakuolizirano citoplazmo in drobnimi normokromnimi jedri. B: Posamezno ležeče celice s pičlo citoplazmo in hipokromnimi, iregularnimi jedri, ki nas spominjajo na celice PIL-VS

Tubarna metaplazija

V BMV, ki vsebujejo tubarno metaplazijo vidimo cilindrične endocervikalne celice v majhnih skupkih, prisotna je psevdostatifikacija in grmadenje celic. Jedra so okrogla ali ovalna, povečana, različno velika in pogosto hiperkromna. Kromatin je enakomerno razporejen, jedrc običajno ne vidimo. Jedrno citoplazmatsko razmerje je povečano v korist jedra. V citoplazmi so včasih vidne drobne vakuole. Prisotnost terminalnih plošč in cilij je značilna za tubarno metaplazijo. Ker pa imajo tudi normalne endocervikalne celice lahko cilije, moramo za diagnozo tubarne metaplazije cilije najti v več celičnih skupinah. Kadar cilije pri tubarni

metaplaziji niso vidne je težko ločiti metaplazijo od neoplastično spremenjenih žlezni celic (38,43).



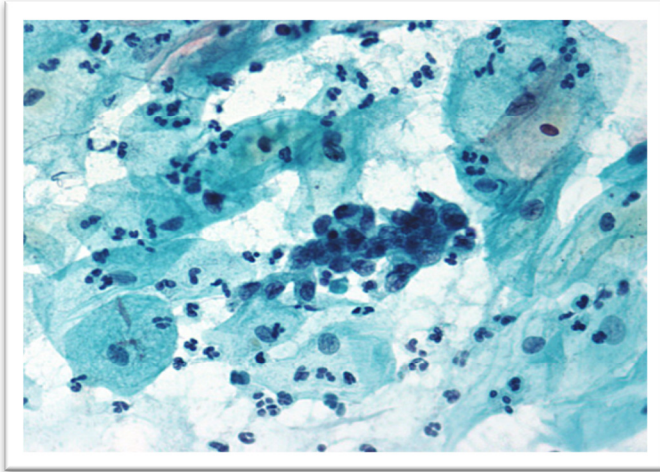
Slika 5: Tubarna metaplazija (Papanicolaou, 60x)

Endometrijske celice po 40. letu starosti

Spontano odluščene endometrijske celice, ki jih vidimo v BMV v sekrecijski fazi menstruacijskega ciklusa po 40. letu starosti ali v postmenopavzi so lahko znak ne-neoplastičnih in neoplastičnih procesov. Ker imajo mikroskopske značilnosti normalnih endometrijskih celic s citopatološko preiskavo ne moremo ločiti ali gre za benigne ali maligne celice. Zato jih uvrstimo v diagnostično kategorijo endometrijske celice po 40. letu. Na ta način opozorimo ginekologa, da smo v BMV našli endometrijske celice, ki so lahko posledica anovulatornega ciklusa, atrofije, materničnega vložka, endometrioze, hiperplazije endometrija, endometrijskega polipa, poroda, splava ali pa celo dobro diferenciranega endometrioidnega adenokarcinoma. Endometrijske celice lahko vidimo tudi v BMV, ki so odvzeti v času proliferativne faze menstruacijskega ciklusa (do 12 dne menstruacijskega ciklusa) ali med menstruacijo. Ker je prisotnost endometrijskih celic v teh primerih posledica njihovega luščenja zaradi normalnih fizioloških procesov, jih uvrstimo v kategorijo normalnih endometrijskih celic.

Spontano odluščene endometrijske celice vidimo v tridimenzionalnih skupkih v obliki žogice, redkeje jih vidimo posamezno. Jedra endometrijskih celic so majhna, okrogla, njihova velikost je primerljiva z jedri intermediarnih celic. Kromatin je slabo pregleden. Citoplazma je pičla, bazofilna, lahko je drobno vakuolizirana. Celične meje so slabo vidne. Med

menstruacijo lahko v BMV najdemo kroglaste skupke endometrijskih celic, ki imajo zunanji in notranji sloj («eksodus»). V zunanjem sloju so epiteljske celice, notranji sloj pa je slabo pregleden in vsebuje tudi številne nevtrofilce (43).



Slika 6: Endometrijske celice po 40. letu starosti, (Papanicolaou, x 60), vir: CD-Učna delavnica iz ginekološke citopatologije. Ljubljana: Onkološki inštitut, Oddelek za citopatologijo, 2007.

Z začetkom uporabe endocervikalne krtačke smo v BMV začeli opazovati žlezne celice, ki jih pred uporabo krtačk nismo videvali. Zaradi odvzema BMV s krtačko iz globljega dela cervikalnega kanala ali celo iz maternične votline, vidimo endometrijske žlezne in stromalne celice spodnjega uterinega segmenta (19). Značilni so gostocelični drobci, ki vsebujejo enostavne, razvejane tubularne žleze, ki so obdane z endometrijskimi stromalnimi celicami. Pogosto najdemo tudi številne histiocite. Žlezne in stromalne celice, ki so odvzete v proliferacijski fazi lahko vsebujejo mitoze. Stromalne celice so okrogle do vretenaste oblike, jedra so majhna in ovalnih oblik, citoplazma je pičla (38,43).

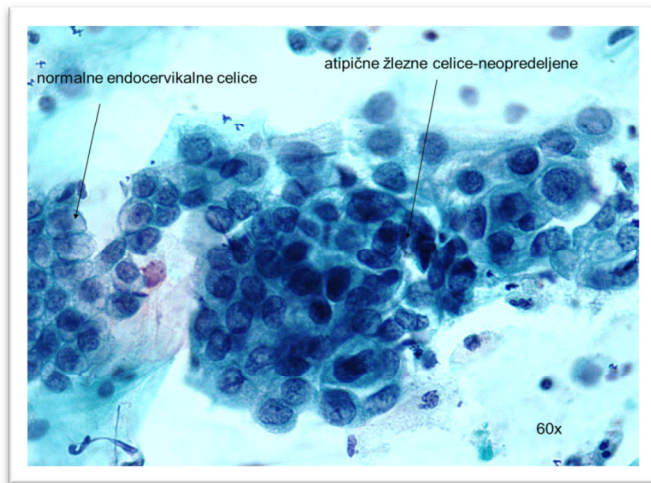


Slika 7: Normalne endometrijske celice odvzete s krtačko iz spodnjega dela maternične votline (Papanicolaou, 20x), vir: CD- Učna delavnica iz ginekološke citopatologije. Ljubljana: Onkološki inštitut, Oddelek za citopatologijo, 2007.

1.3.4 Morfološke značilnosti neoplastičnih patoloških sprememb na žleznih celicah

Atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N)

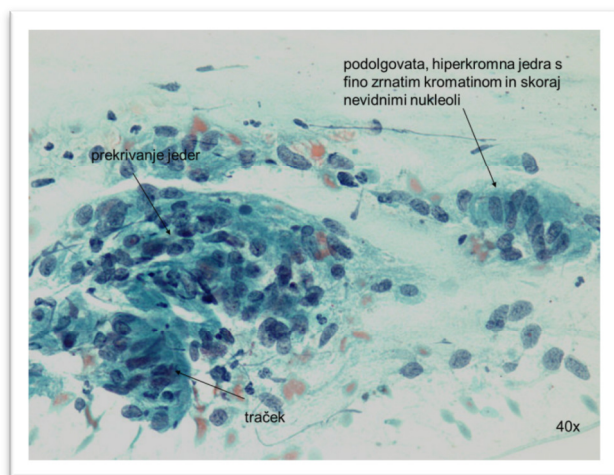
Za skupino AŽC-N se odločimo kadar sta celična in jedrna atipija bolj izraženi kot pri reaktivnih spremembah, vendar pa te celice nimajo morfoloških značilnosti AIS ali *invazivnega adenokarcinoma*. Atipične celice se pojavljajo v skupinah in bolj poredko v trakovih, kjer se jedra grmadijo in rahlo prekrivajo. Jedra so lahko tudi do 3x večja od jeder normalnih endocervikalnih celic in lahko varirajo po velikosti in obliki. Prisotna je blaga hiperkromazija. Jedrca so lahko prisotna, mitoze so redke. Citoplazma je še zmerno obilna, vendar je jedrno citoplazmatsko razmerje porušeno v korist jedra. Meje med celicami so ohranjene. Atipija je bolj verjetno reaktivne narave vendar z gotovostjo tega ne moremo trditi (43).



Slika 8: Atipične žlezne celice neopredeljene, endocervikalnega porekla, (Papanicolaou, 60x), vir: CD-Atlas sprememb žleznih celic v brisih materničnega vratu. Ljubljana: Inštitut za patologijo Medicinske fakultete, 2010.

Atipične žlezne celice, verjetno neoplastične (AŽC-VN)

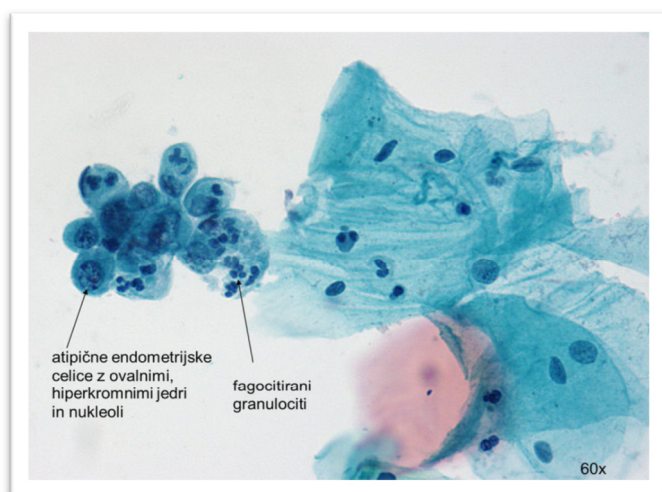
Za opredelitev skupine AŽC-VN se odločimo kadar morfološka slika atipičnih žleznih celic spominja na AIS ali celo na *invazivni adenokarcinom*, vendar niso izpolnjeni vsi diagnostični kriteriji ali pa je spremenjenih celic premalo, da bi lahko postavili diagnozo AIS ali *invazivnega adenokarcinoma*. Atipične žlezne celice ležijo v krpah ali trakovih. Le v maloštevilnih celičnih skupinah vidimo žlezne odprtine, rozete in perjenje. Jedra so nagrnjena druga čez drugo in se prekrivajo. Jedrno citoplazemsko razmerje je porušeno v korist jedra, količina citoplazme je zmanjšana. Celične meje so zabrisane. Jedra so povečana, okrogla, ovalna ali podolgovata nekatera lahko hiperkromna. Kromatin je drobnozrnat, jedrca niso vidna ali pa so zelo majhna. Mitoze so redko prisotne (43).



Slika 9: Atipične žlezne celice, verjetno neoplastične (Papanicolaou, 40x), vir: CD-Atlas sprememb žleznih celic v brisih materničnega vratu. Ljubljana: Inštitut za patologijo Medicinske fakultete, 2010.

Atipične endometrijske celice

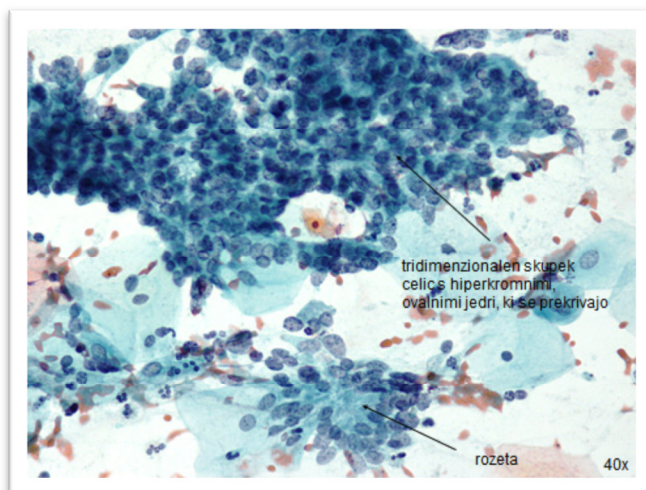
Atipične endometrijske celice ležijo v majhnih skupinah, ponavadi je v skupinah od 5 do 10 celic. Jedra so v primerjavi z normalnimi endometrijskimi celicami rahlo povečana. Prisotna je lahko blaga hiperkromazija, vidni so majhni nukleoli. Citoplazma je pičla, običajno slabo omejena, lahko vakuolizirana. Včasih lahko v citoplazmi vidimo fagocitirane granulocite. Atipične endometrijske celice po Bethesda ni klasifikaciji ne razvrščamo v skupine kot so AŽC-N ali v AŽC-V, ampak so samostojna kategorija. V Sloveniji, nimamo posebne kategorije za atipične endometrijske celice. Zato jih običajno razvrstimo v AŽC-VN in v rubriki »poreklo« označimo endometrijske celice (38,43).



Slika 10: Atipične endometrijske celice (Papanicolaou, 60x), vir: CD-Atlas sprememb žleznih celic v brisih materničnega vratu. Ljubljana: Inštitut za patologijo Medicinske fakultete, 2010

Endocervikalni adenokarcinom in situ (AIS)

Celice se urejajo v krpe, neurejene tridimenzionalne skupke in trakove. Satasta struktura, značilna za normalne endocervikalne celice, je popolnoma zabrisana. V številnih celičnih skupinah vidimo rozete, žlezne odprtine in perjenje. V BMV, ki jih uvrstimo v skupino AIS vidimo rozete, žlezne odprtine in perjenje bolj pogosto kot v BMV, ki jih uvrstimo v kategorijo AŽC-VN. Posamezne atipične žlezne celice le redko najdemo. Žlezne celice so lahko izrazito visokoprizmatske. Značilno je grmadenje, prekrivanje in palisadiziranje jedr. Jedra so povečana, različnih velikosti, ovalna do podolgovata, hiperkromna. Kromatin je drobnozrnat in enakomerno razporejen. Jedrca so običajno majhna ali celo neopazna. Mitoze in apoptotska telesa so pogosto vidne. Porušeno je jedrno citoplazmatsko razmerje v korist jedra. Količina citoplazme je zmanjšana. Ozadje je tipično čisto, brez znakov vnetja in tumorske diateze (28,42,43).

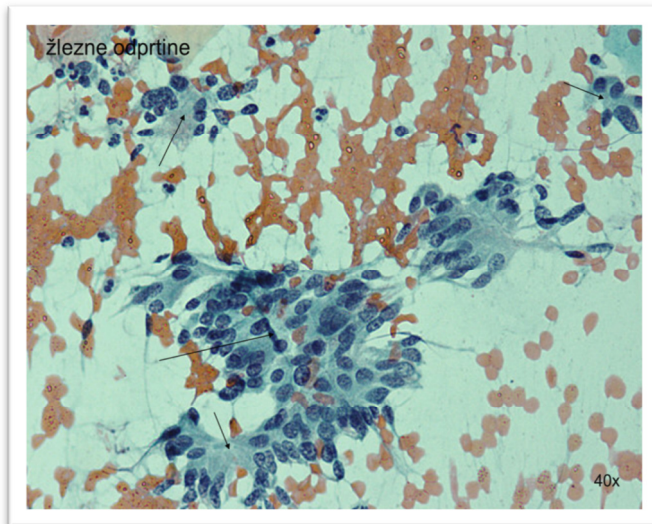


Slika 11: Endocervikalni adenokarcinom in situ (Papanicolaou, 40x), vir: CD-Atlas sprememb žleznih celic v brisih materničnega vratu. Ljubljana: Inštitut za patologijo Medicinske fakultete, 2010.

Endocervikalni adenokarcinom (A-CA)

Pri A-CA je celična morfolologija odvisna od stopnje diferenciacije. Pri dobro diferenciranem adenokarcinomu so celice zelo podobne normalnim žleznim celicam. Ker so znaki malignosti na celicah slabo izraženi, te celice v BMV lahko spregledamo. Zato moramo biti v BMV posebej pozorni na številne skupke blago atipičnih cilindričnih žleznih celic, ki so lahko edini znak dobro diferenciranega adenokarcinoma. Pri slabše diferenciranem adenokarcinomu opazimo sincicijske skupine ali posamezne celice. Žlezne celice lahko tvorijo dvo ali

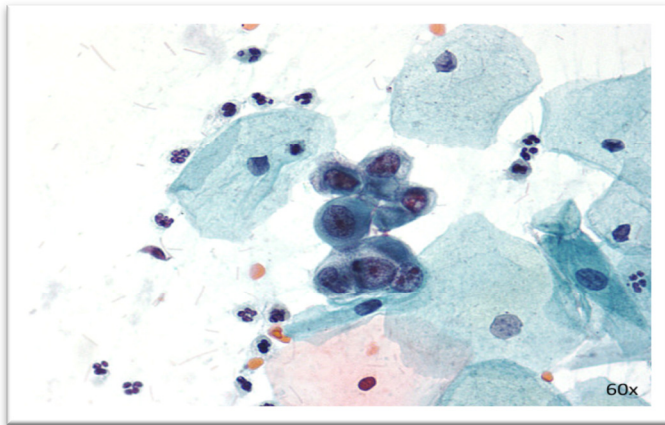
trodimenzionalne strukture. Vidne so žlezne odprtine in psevdostatifikacija jeder. Jedra so različnih oblik, povečana, z neenakomerno razporeditvijo kromatina, jedrna membrana je nepravilna, najdemo lahko mitoze. Prisotna so velika jedrca. Citoplazma je blede bazofilna, včasih vakuolizirana. V ozadju opazimo tumorsko diatezo z znaki vnetja (28,43).



Slika 12: Endocervikalni adenokarcinom (Papanicolaou, 40x), vir: CD-Atlas sprememb žleznih celic v brisih materničnega vratu. Ljubljana: Inštitut za patologijo Medicinske fakultete, 2010.

Endometrijski adenokarcinom

Za endometrijski adenokarcinom je značilno, da so celice stisnjene v naključnih skupinah, tridimenzionalnih kroglicah, opazimo lahko tudi posamezne atipične endometrijske celice. Pri dobro diferenciranem tumorju so jedra nekoliko povečana v primerjavi z normalnimi endometrijskimi celicami, zato dobro diferenciranega endometrijskega karcinoma v BMV večinoma ne moremo prepoznati. Velikost jeder se povečujejo glede na stopnjo diferenciacije tumorja. Jedra varirajo po velikosti in izgubljajo polarnost. Prisotna je rahla hiperkromazija, kromatin je neenakomerno razporejen. Vidna so velika jedrca. Citoplazme je malo, je bazofilna, pogosto vakuolizirana, v njej opazimo fagocitirane nevtrofilne granulocite. Ozadje je vodeno, prisotna je tumorska diateza (43).

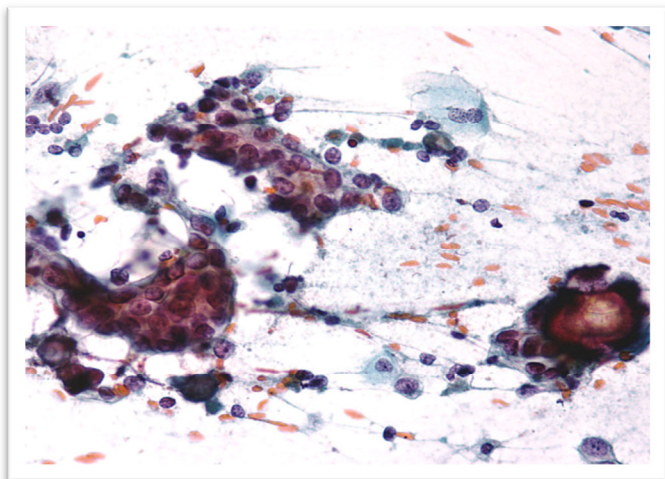


Slika 13: Endometrijski adenokarcinom (Papanicolaou, 60x)

Metastatski adenokarcinom

V BMV lahko najdemo metastatske celice adenokarcinoma znanega ali neznanega izvora. Metastatske celice ležijo večinoma v skupinah, ločenih od ostalih celic in izgledajo kot tujek v razmazu. V vratu maternice najpogosteje zasevajo ali direktno vraščajo, rak dojke, jajčnikov in endometrija (18,19).

Za zanesljivo diagnozo metastatskega adenokarcinoma in drugih metastatskih tumorjev je izjemnega pomena podatek o osnovni bolezni, ki ga mora ginekolog napisati na napotnico za odvzem BMV. Na napotnico je potrebno jasno napisati, kje je izvor tumorja in histološki tip (adenokarcinom, ploščatocelični karcinom, melanom, sarkom ali limfom) (43).



Slika 14: Metastaza seroznega ovarijskega adenokarcinoma (Papanicolaou, 40x), vir: CD-Učna delavnica iz ginekološke citopatologije. Ljubljana: Onkološki inštitut, Oddelek za citopatologijo, 2007.

1.4 ZANESLJIVOST CITOPATOLOŠKE DIAGNOSTIKE PREDRAKAVIH IN/ALI RAKAVIH SPREMEMB NA ŽLEZNIH CELICAH

Zanesljivost citopatološke diagnostike predrakavih in/ali rakavih sprememb na vratu maternice je odvisna od pravilnega odvzema vzorca in od usposobljenosti presejalcev in citopatologov za prepoznavanje patoloških sprememb v BMV. Zato se podatki o občutljivosti in specifičnosti Pap testa v literaturi razlikujejo. Primerjava rezultatov 94 študij, ki so bile objavljene do oktobra 1999 je pokazala, da se je občutljivost Pap testa za odkrivanje predrakavih in/ali rakavih sprememb na vratu maternice gibala od 18 do 98% in specifičnost od 17 do 99% (44). Tako velika variabilnost ocene senzitivnosti in specifičnosti Pap testa je bila posledica slabe kvalitete podatkov, slabe zasnove študij in pristranskosti pri interpretaciji rezultatov. Da bi avtorji čim bolj zanesljivo ocenili senzitivnost in specifičnost Pap testa, so izbrali 12 študij s kvalitetnimi podatki, ki niso bili pristransko interpretirani. Na podlagi rezultatov teh študij so ocenili, da se občutljivost Pap testa najverjetneje giblje od 30% do 87%, specifičnost pa od 86% do 100% (44). Podobna, novejša raziskava, ki je primerjala rezultate 15 študij objavljenih v obdobju od 1996 do 2006, je pokazala, da se je občutljivost Pap testa gibala od 6,7% do 100%, specifičnost od 65,8% do 98,8%, pozitivna napovedna vrednost (PNV) od 7,2 do 94,8% in negativna napovedna vrednost (NNP) od 59,9% do 100% (45). Tako velika variabilnost rezultatov je posledica dejstva, da so bile v raziskavo vključene študije iz razvitih in nerazvitih držav. V razvitih državah so bili rezultati boljši kot v nerazvitih. Tako se je v razvitih državah senzitivnost gibala od 36% do 100% in specifičnost od 92% do 98%, v nerazvitih pa od 6,7% do 81,5% in 65,3% do 98,2%. Za Slovenijo podatka o občutljivosti in specifičnosti Pap testa nimamo. Imamo le podatek o PNV, ki je 68,8% kar nas uvršča med države z dobrimi rezultati (14). Kljub razlikam v zanesljivosti Pap testa po svetu pa vsi podatki kažejo, da je Pap test učinkovit predvsem pri odkrivanju ploščatoceličnega raka, žal pa ni učinkovit pri preprečevanju invazivnega adenokarcinoma, saj njegova incidenca narašča (28). Kljub temu je Pap test trenutno edini presejalni test, s katerim lahko odkrijemo predrakave in/ali rakave spremembe na žleznem epitelu vratu maternice (46).

V literaturi je malo zanesljivih podatkov o občutljivosti in specifičnosti Pap testa za odkrivanje predrakavih in/ali rakavih sprememb na žleznem epitelu. Avtorji uporabljajo različne načine izračunavanja diagnostične zanesljivosti ali pa metode izračuna niso navedene, kar onemogoča primerjanje rezultatov. Občutljivost Pap testa za odkrivanje žleznihih sprememb je na splošno precej nižja od občutljivosti za odkrivanje ploščatoceličnih

sprememb in se po podatkih iz nekaterih študij giblje od 29% do 89,6% (47). Občutljivost je boljša za odkrivanje endocervikalnega tipa žleznega raka kot za odkrivanje endometrijskega tipa žleznega raka. Za endocervikalni tip žleznega raka se giblje od 38,9 do 83,3%, za endometrijski tip je nizka in je ocenjena na 28% (48). Občutljivost Pap testa za odkrivanje AIS se giblje od 47,6% do 54,3% (48, 49). Poleg tega so številne študije pokazale, da se za citopatološko oceno atipije žleznih celic skrivajo spremembe na ploščatem epitelu. Po nekaterih podatkih naj bi histološka preiskava za BMV, ki so bili ocenjeni kot atipične žlezne celice kar v 13,2% do 80,0% primerih pokazala, da gre za predrakave in/ali rakave spremembe na ploščatem epitelu (50).

Vzroki za tako nizko občutljivost in specifičnost BMV za spremembe na žleznih celicah temeljijo na napakah, ki se lahko pojavijo v posameznih fazah izvajanja Pap testa. Prva napaka lahko nastane že pri vzorčenju, če v BMV niso zajete diagnostične celice. Sledijo napake, ki nastanejo pri pregledovanju BMV, če diagnostične celice spregledamo ter napake pri ocenjevanju BMV, ko diagnostične celice najdemo, vendar njihovo stopnjo atipije napačno ocenimo (28,51). Pogosta napaka v ocenjevanju je zamenjava ploščatoceličnih atipij z atipijami žleznih celic. Podatki iz literature navajajo, da histopatološka preiskava dokaže ploščatocelične predrakave in/ali rakave spremembe v 13,2 do 80,0 % sprememb, ki so citološko ocenjene kot spremembe žleznih celic (50). Zaradi slabe prepoznavnosti žleznih atipij je v literaturi vedno več poročil različnih avtorjev, ki poskušajo opredeliti citološke kriterije, po katerih bi lahko ločili reaktivne žlezne spremembe od atipičnih ter benigne atipije žleznih celic od neoplastičnih (52,53). Vendar pa izkušnje drugih ni mogoče vselej uspešno prenesti v domačo prakso. Zato smo se na Oddelku za citopatologijo OIL odločili, da analiziramo lastne rezultate, saj smo pred letom 2006 opažali velik delež citopatoloških ocen patoloških sprememb na žleznih celicah (PSŽC) v BMV, ki jih pogosto težko opredelimo. Delež citopatoloških ocen PSŽC, pa ni bil velik le v našem laboratoriju ampak tudi v drugih laboratorijih po Sloveniji, ki so bili v tem obdobju vključeni v državni program ZORA. V obdobju od 2003 do 2006 se je delež citopatoloških ocen PSŽC v BMV na ozemlju cele Slovenije gibal od 0,71 do 1,6%. Čeprav je bil delež PSŽC zaradi učinkov presejalnega programa ZORA v tem obdobju že v upadanju, je bil v primerjavi s podatki iz literature, kjer je bil ocenjen na 0,05-2,1%, še vedno visok (50). Leta 2012 so bili v Sloveniji objavljeni rezultati dveh raziskav, ki so pokazali, da je delež pogostnosti diagnosticiranja PSŽC v njihovih laboratorijih upadel. Planinc A. s sodelavci je ugotovila, da je bil delež pogostnosti diagnosticiranja PSŽC v Splošni bolnišnici Celje 0,4 % (54). Žerovnik V. pa je ugotovila da

je bil ta delež na Inštitutu za patologijo na Medicinski fakulteti v Ljubljani še nižji in sicer 0,23% (55). S histološko preiskavo so v obeh raziskavah našli klinično pomembne spremembe v 45,9% in 30,7% (54,55). Ti rezultati so skladni z rezultati v literaturi (50).

2. NAMEN DELA

Občutljivost BMV za odkrivanje žleznega raka na materničnem vratu je po podatkih iz literature nizka. Prav tako je razlikovanje med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na žlezem in ploščatem epitelu v BMV nezadovoljivo (47,49). Podatkov o občutljivosti in specifičnosti BMV za odkrivanje žleznega raka za Slovenijo nimamo. Ker sta se v Sloveniji obolevnost in umrljivost za RMV od začetka izvajanja organiziranega presejalnega programa ZORA pa do danes zmanjšali (14,15), nas je zanimalo kakšni so učinki presejalnega programa na odkrivanje žleznega raka.

Namen naše naloge je:

- ❖ Ugotoviti kako pogosto smo na Oddelku za citopatologijo OIL diagnosticirali PSŽC v BMV v obdobju od 2005 do 2009.
- ❖ Ugotoviti kako zanesljivo smo z BMV odkrili neoplastične spremembe na žleznih celicah.
- ❖ Pri ponovnem pregledu BMV poiskati morfološke značilnosti na podlagi katerih bi v BMV lahko bolj zanesljivo razlikovali med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na žleznih in ploščatih celicah.

2.1 DELOVNE HIPOTEZE

1. Število BMV s citološko oceno *atipične žlezne celice, huda atipija žleznih celic/AIS in invazivnega adenokarcinoma* se je v obdobju od 2005 do 2009 zmanjšalo.
2. Zanesljivost odkrivanja predrakavih in/ali rakavih sprememb na žleznih celicah s primarnim presejanjem BMV je bila nizka, v obdobju med letoma 2005 in 2009.
3. Med BMV, ki so bili citološko ocenjeni kot atipične žlezne celice različnih stopenj, bo večji delež predrakavih in/ali rakavih sprememb na ploščatem epitelu in manjši delež na žlezem epitelu.
4. Pozitivna napovedna vrednost BMV za diagnosticiranje PSŽC (AIS in invazivni adenokarcinom) bo boljša pri ponovnem pregledu BMV, kot v primarnem presejanju.
5. Z novimi morfološkimi diagnostičnimi kriteriji bomo v BMV bolj zanesljivo razlikovali med patološkimi spremembami na žleznih in ploščatih celicah.

3. MATERIALI IN METODE

3.1 PREISKOVANKE

Iz Registra državnega programa ZORA smo dobili seznam 577 preiskovank z arhivskimi številkami BMV, pri katerih smo na Oddelku za citopatologijo OIL v pet letnem obdobju od 2005 do 2009 ocenili, da so v BMV prisotne *atipične žlezne celice, huda atipija žleznih celic/AIS ali invazivni adenokarcinom*. BMV smo poiskali v arhivu našega oddelka, kot tudi podatke o številu vseh BMV, ki smo jih pregledali v posameznih letih zgoraj omenjenega pet letnega obdobja. Poleg tega smo iz Registra državnega programa ZORA dobili tudi podatke o številu BMV, ki smo jih v tem obdobju ocenili kot predrakave in/ali rakave spremembe na ploščatem epitelu. Za vse preiskovanke smo pridobili tudi podatke o kontrolnih BMV. Število kontrolnih BMV se je gibalo od 1 do 15.

111 od 116 preiskovank, ki so imele citopatološko oceno *huda atipija žleznih celic/AIS in invazivni adenokarcinom* so imele narejeno biopsijo in histološko preiskavo. Le 146 od 457 preiskovank s citopatološko oceno *atipične žlezne celice* je imelo biopsijo in histološko preiskavo. S pomočjo podatkov iz Registra ZORA in Oddeleka za patomorfologijo Ginekološke klinike Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani smo pridobili podatek o histoloških izvidih za 247 preiskovank. Iz računalniške podatkovne baze Webdoctor na OIL smo za 10 preiskovank s histološko potrjenim invazivnim adenokarcinomom pridobili podatke o kliničnem poteku bolezni.

Podatke smo spremljali do aprila 2012. Povprečno spremljanje preiskovank je bilo 67 mesecev, (razpon: 28-87 mesecev). Pravilnost citopatoloških ocen primarnega presejanja in ponovnega pregleda BMV smo izračunali s pomočjo končne diagnoze, ki je bila bodisi histopatološka diagnoza ali citopatološka ocena zadnjega kontrolnega pregleda BMV v povezavi s kliničnimi podatki o preiskovanki.

Ker za tri preiskovanke podatkov o histološki preiskavi, kontrolnih BMV ali poteku bolezni nismo uspeli pridobiti, in ker enega BMV v arhivu Oddelka za citopatologijo OIL nismo našli, smo štiri preiskovanke izključili iz študije. Povprečna starost preiskovank, ki smo jih vključili v študijo je bila 45,9 let (razpon od 20 do 86 let).

3.2 PRIMARNO PRESEJANJE

Za BMV, ki smo jih v primarnem presejanju ocenili kot PSŽC, smo najprej ugotovili kakšen je bil delež citopatoloških ocen *atipične žlezne celice, huda atipija žleznih celic/AIS in invazivni adenokarcinom*. Nato smo preverili ali se je pogostnost citopatoloških ocen PSŽC v preiskovanem obdobju od 2005 do 2009 spreminjala. Za vseh 573 BMV smo postavili končne diagnoze. Preverili smo tudi ali se je v naši študijski skupini pogostnost končnih diagnoz AIS, invazivni adenokarcinom, CIN2,3 in ploščatocelični karcinom v preiskovanem obdobju spreminjala.

3.3 PONOVNI PREGLED BMV

Ponovno smo pregledali 573 BMV. BMV je najprej pregledal presejalec in jih nato skupaj pogledal s citopatologom. Za primere, kjer se presejalčeva in citopatologova ocena BMV nista skladali, smo diagnozo postavili na podlagi konsenza. Citopatološke ocene BMV, ki smo jih ponovno pregledali, so temeljile na morfoloških diagnostičnih kriterijih, ki jih navaja najnovejša strokovna literatura (43). Presejalec in citopatolog, ob ponovnem pregledu BMV nista imela podatkov o oceni BMV iz primarnega presejanja, menstruacijskem ciklusu, kontracepciji ter prejšnjih patoloških BMV in histoloških biopsijah. Pri pregledovanju brisov nismo imeli časovnih omejitev. Za vsak pregledan BMV smo opredelili ali so bile prisotne morfološke značilnosti, ki so prikazane v tabeli IV.

Tabela IV: Morfološke značilnosti, ki smo jih iskali pri ponovnem pregledu BMV.

Morfološke značilnosti
Hiperkromne tridimenzionaln skupine
Tip kromatina (drobnozrnat, grobozrnat, temen- neprosojen)
Oblika jeder (okrogla, ovalna, podolgovata)
Zašiljena jedra
Nukleoli (normalni, makronukleoli, ni nukleolov)
Mitoze
Gola jedra
Ozadje (kri-sveža, stara, ozadje-nekroza, vodeno, vnetje, brez ozadja, kombinacija ozadij)
Vrtinčenje
Poroženevanje citoplazme
Posamezne diskariotične ploščate celice
Posamezne atipične žlezne celice
Rozete
Trakovi
Žlezne odprtine
Perjenje
Psevdostratifikacija
Zaobljenost skupin

Morfološke značilnosti BMV s končno diagnozo AIS in invazivni adenokarcinom smo primerjali z značilnostmi BMV s končno diagnozo CIN 2,3 in invazivni ploščatocelični karcinom.

3.4 PRIMERJAVA MED CITOLOŠKIMI OCENAMI BMV IZ PRIMARNEGA PRESEJANJA IN OCENAMI PONOVNEGA PREGLEDA

Ker smo v primarnem presejanju za ocenjevanje PSŽC leta 2005 uporabljali klasifikacijo po Papanicolaou, od 2006 do 2009 pa klasifikacijo, ki je bila prirejena po zgledu klasifikacije po Bethesda, smo morali najprej uskladiti citopatološke ocene. Citopatološke ocene iz primarnega presejanja smo morali uskladiti tudi s citološkimi ocenami, ki smo jih postavili s ponovnim pregledom BMV in so bile v skladu s klasifikacijo po Bethesda (tabela V).

Tabela V: Usklajene citopatološke ocene, ki smo jih uporabljali za ocenjevanje PSŽC v primarnem presejanju in pri ponovnem pregledu BMV.

Klasifikacija po Papanicolaou	Klasifikacija, ki je bila prirejena po zgledu klasifikacije po Bethesda	Klasifikacija po Bethesda
Atipične žlezne celice (PAPII)	Atipične žlezne celice	AŽC-N
Huda diskarioza žleznih celic (PAP III)	Hudo atipične žlezne celice/AIS	AŽC-VN AIS
Invazivni adenokarcinom (PAP V)	Invazivni adenokarcinom	Invazivni adenokarcinom

AŽC-N...atipične žlezne celice, neopredeljene, AŽC-VN...atipične žlezne celice verjetno neoplastične, AIS...adenokarcinom in situ

Skladnost med citopatološkimi ocenami primarnega presejanja in ponovnega pregleda BMV smo razdelili v tri stopnje:

1. popolna skladnost
2. zadovoljiva skladnost
3. neskladnost.

Ocene so bile popolnoma skladne, če so bile v primarnem presejanju enake kot pri ponovnem pregledu BMV.

Ocene so bile zadovoljivo skladne, če smo v primarnem presejanju in pri ponovnem pregledu BMV spremembe ocenili kot predrakave in/ali rakave na žleznih celicah, vendar stopnji atipije nista bili skladni ali pa atipiji nista bili ocenjeni na isti vrsti celic.

Ocene so bile neskladne, če smo v primarnem presejanju ocenili atipijo na žleznih celicah, pri ponovnem pregledu pa smo BMV ocenili kot negativen.

3.5 KORELACIJA CITOLOŠKIH OCEN PRIMARNEGA PRESEJANJA IN PONOVSKEGA PREGLEDA BMV, S KONČNO DIAGNOZO

Zaradi primerjave citopatoloških ocen s končno diagnozo, smo morali citopatološke ocene najprej uskladiti s končnimi diagnozami (tabela VI). V skupino negativnih citopatoloških ocen smo pri ponovnem pregledu BMV vključili primere, kjer je bil kontrolni BMV normalen ali pa je pokazal le ne-neoplastične spremembe, APC-N ali PIL-NS. V skupino negativnih

končnih diagnoz smo vključili primere, kjer je histološka preiskava pokazala normalen žlezni ali ploščat epitelij na vratu maternice, ne-nenoplastične spremembe ali CIN1. Diagnoze CIN1, APC-N in PIL-NS smo vključil v skupino negativnih ocen zato, ker, večina teh sprememb spontano izgine (56).

Tabela VI: Citopatološke ocene usklajene s končnimi diagnozami.

Citopatološke ocene v primarnem presejanju	Citopatološke ocene pri ponovnem pregledu BMV	Končne diagnoze
/	Negativno	Negativno
Atipične žlezne celice	AŽC-N	Atipija žleznega epitela
Huda atipija žleznih celic/AIS	AŽC-VN	AIS
	AIS	
Invazivni adenokarcinom	Invazivni adenokarcinom	Invazivni adenokarcinom
/	APC-VS, PIL-VS	CIN2,3
/	Invazivni ploščatocelični karcinom	Invazivni ploščatocelični karcinom
/	AIS in PIL-VS	AIS in CIN2,3

AŽC-N...atipične žlezne celice neopredeljene, AŽC-VN...atipične žlezne celice verjetno neoplastične, AIS...adenokarcinom in situ, APC-VS...atipične ploščate celice verjetno neoplastične, PIL-VS...ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje, CIN...cervikalna intraepitelijska neoplazija, /... v našo raziskavo smo vključili le ženske, ki so imele v primarnem presejanju BMV ocenjen kot patološke spremembe na žleznih celicah zato smo imeli v primarnem presejanju le tri diagnostične kategorije: atipične žlezne celice, hudo atipične žlezne celice AIS in invazivni adenokarcinom.

Skladnost citopatoloških ocen primarnega presejanja in ponovnega pregleda BMV s končnimi diagnozami, smo razdelili v tri stopnje:

1. popolna skladnost
2. zadovoljiva skladnost
3. neskladnost.

V primerih popolne skladnosti so bile ocene primarnega presejanja ali ponovnega pregleda BMV enake končni diagnozi.

Zadovoljiva skladnost je bila dosežena v primerih, ko je končna diagnoza potrdila predrakave in/ali rakave spremembe, vendar stopnja patoloških sprememb na žlezem ali ploščatem epiteliju s citopatološko preiskavo ni bila pravilno ocenjena, ali pa so bile spremembe ocenjene na napačni vrsti epiteljskih celic.

Neskladnost citopatoloških ocen s končno diagnozo smo beležili v primerih, ko je končna diagnoza pokazala predrakave in/ali rakave spremembe na žlezem ali ploščatem epitelu, s citopatološko preiskavo, pa teh sprememb nismo našli ali pa smo jih spregledali. Ocene so bile neskladne tudi v primerih, če končna diagnoza ni pokazala predrakavih in/ali rakavih sprememb na žlezem ali ploščatem epitelu, s citopatološko preiskavo pa smo ne-neoplastične spremembe napačno ocenili za predrakave in/ali rakave spremembe.

3.6 OBČUTLJIVOST, SPECIFIČNOST, POZITIVNA NAPOVEDNA VREDNOST IN NEGATIVNA NAPOVEDNA VREDNOST BRISA MATERNIČNEGA VRATU ZA ODKRIVANJE NEOPLASTIČNIH SPREMEB NA ŽLEZNEM EPITELU VRATU MATERNICE

Za izračun občutljivosti, specifičnosti, PNV in NNV BMV za odkrivanje AIS in invazivnega adenokarcinoma smo morali najprej definirati, kdaj so citopatološke ocene pravilno pozitivne (PP), pravilno negativne (PN), napačno pozitivne (NP) in napačno negativne (NN) (tabela VII in VIII). Ker je v Sloveniji že od leta 2006 za vse BMV, kjer je citopatološka ocena PSŽC, priporočena biopsija in histološka preiskava, smo tudi *AŽC-N* upoštevali za pozitivno diagnostično kategorijo za odkrivanje AIS in invazivnega adenokarcinoma.

V raziskavo smo zajeli samo BMV, ki smo jih v primarnem presejanju ocenili kot PSŽC in skupina zato ni vsebovala negativnih ocen. Zato smo lahko ocenili le število PP in NP citopatoloških ocen in izračunali le PNV za odkrivanje AIS in invazivnega adenokarcinoma. Za BMV, ki smo jih ponovno pregledali pa smo lahko ocenili tudi število PN in NN citopatoloških ocen in izračunali občutljivost, specifičnost, PNV in NNV BMV za odkrivanje AIS in invazivnega adenokarcinoma.

Tabela VII: Pravilno pozitivne, in napačno pozitivne citopatološke ocene za odkrivanje neoplastičnih sprememb na žlezem epitelu v primarnem presejanju.

Pravilnost citopatoloških ocen v primarnem presejanju	Citopatološke ocene v primarnem presejanju	Končne diagnoze
Pravilno pozitivne	Atipične žlezene celice, Hudo atipične žlezne celice/AIS, Invazivni adenokarcinom	AIS, Invazivni adenokarcinom
Napačno pozitivne	Atipične žlezene celice, Hudo atipične žlezne celice/AIS, Invazivni adenokarcinom	Negativno, CIN2,3, Invazivni ploščatocelični karcinom

Tabela VIII: Pravilno pozitivne, pravilno negativne, napačno pozitivne in napačno negativne citopatološke ocene pri ponovnem pregledu BMV.

Pravilnost citopatoloških ocen pri ponovnem pregledu BMV	Citopatološke ocene pri ponovnem pregledu BMV	Končne diagnoze
Pravilno pozitivne	AŽC-N, AŽC-VN, AIS, Invazivni adenokarcinom	AIS, Invazivni adenokarcinom
Pravilno negativne	Normalen BMV, Neneoplastične spremembe, APC-N, APC-VS, PIL-NS, PIL-VS, Invazivni ploščatocelični karcinom	Negativno, CIN2,3, Invazivni ploščatocelični karcinom
Napačno pozitivne	AŽC-N, AŽC-VN, AIS, Invazivni adenokarcinom	Negativno, CIN2,3, Invazivni ploščatocelični karcinom
Napačno negativne	Normalen BMV, Neneoplastične spremembe, APC-N, APC-VN, PIL-NS, PIL-VS, Invazivni ploščatocelični karcinom	AIS , Invazivni adenokarcinom

Občutljivost, specifičnost, PNV in NNV smo izračunali po naslednjih formulah:

$$\text{Občutljivost} = \frac{PP}{PP + NN} \times 100$$

$$\text{Specifičnost} = \frac{PN}{PN + NP} \times 100$$

$$\text{PNV} = \frac{PP}{PP + NP} \times 100$$

$$\text{NNV} = \frac{PN}{PN + NN} \times 100$$

*Legenda: PP...pravilno pozitivni
PN...pravilno negativni
NP...napačno pozitivni
NN...napačno negativni
PNV...pozitivna napovedna vrednost
NNP...negativna napovedna vrednost*

3.7 STATISTIČNE METODE

Statistične analize smo izvedli na osebem računalniku. Uporabili smo program Excell verzija 2007 in SPSS (Statistical Package for Social Sciences) verzija 19. Za prikaz rezultatov ocene PSŽC v primarnem in ponovnem pregledu BMV smo uporabili metode opisne statistike. Za izračun trendov spreminjanja ocen patoloških sprememb na žlezni in ploščatih celicah v opazovanem obdobju, smo uporabili linearno regresijo.

Za primerjavo rezultatov ocenjevanja PSŽC v primarnem presejanju in ponovnem pregledu BMV ter za rezultate obeh citopatoloških pregledov BMV s končno diagnozo smo uporabili neparametrični Wilcoxonov test.

Test hi-kvadrat smo uporabili, da smo ugotovili ali se morfološke značilnosti različno razporejajo glede na dve skupini končnih diagnoz RMV: CIN2,3, in ploščatocelični karcinom ter AIS in invazivni adenokarcinom. Z univariantno logistično regresijo smo modelirali med morfološkimi značilnostmi in vrsto neoplazme na vratu maternice. Kako močno je povezana,

smo ovrednotili z razmerje obetov. Z multivariantno logistično regresijo pa smo želeli preveriti katere od vseh morfoloških značilnosti so bolj zanesljive za razlikovanje predrakavih in/ali rakavih sprememb na ploščatem ali na žlezem epiteliju.

Ničelne domene smo testirali pri stopnji tveganja 0,05.

4. REZULTATI

4.1 OCENA PATOLOŠKIH SPREMEMB NA ŽLEZNIH CELICAH V PRIMARNEM PRESEJANJU

V obdobju od 2005 do 2009 smo na Oddelku za citopatologijo OIL pregledali 139.096 BMV. Ocenili smo, da so bile patološko spremenjene epitelijske celice, ki so imele morfološke značilnosti predrakavih in/ali rakavih sprememb, prisotne v 8.258 (5,94%) BMV. V 7.681 primerih (5,50%) smo ocenili, da so bile patološke spremembe na ploščatih celicah v 573 primerih (0,40%) pa na žlezni celicah (tabela IX).

Tabela IX: Citopatološke ocene BMV v primarnem presejanju za obdobje od 2005 do 2009

CITOLOŠKE OCENE		N (%)
Negativno in reaktivne spremembe		130.842 (94,01)
Patološke spremembe na žlezni celicah		573 (0,40)
	<i>Atipične žlezne celice</i>	457 (0,33)
	<i>Huda atipija žlezni celic/AIS</i>	89 (0,05)
	<i>Invazivni adenokarcinom</i>	37 (0,02)
Patološke spremembe na ploščatih celicah		7.681 (5,50)
SKUPAJ		139.096 (100,00)

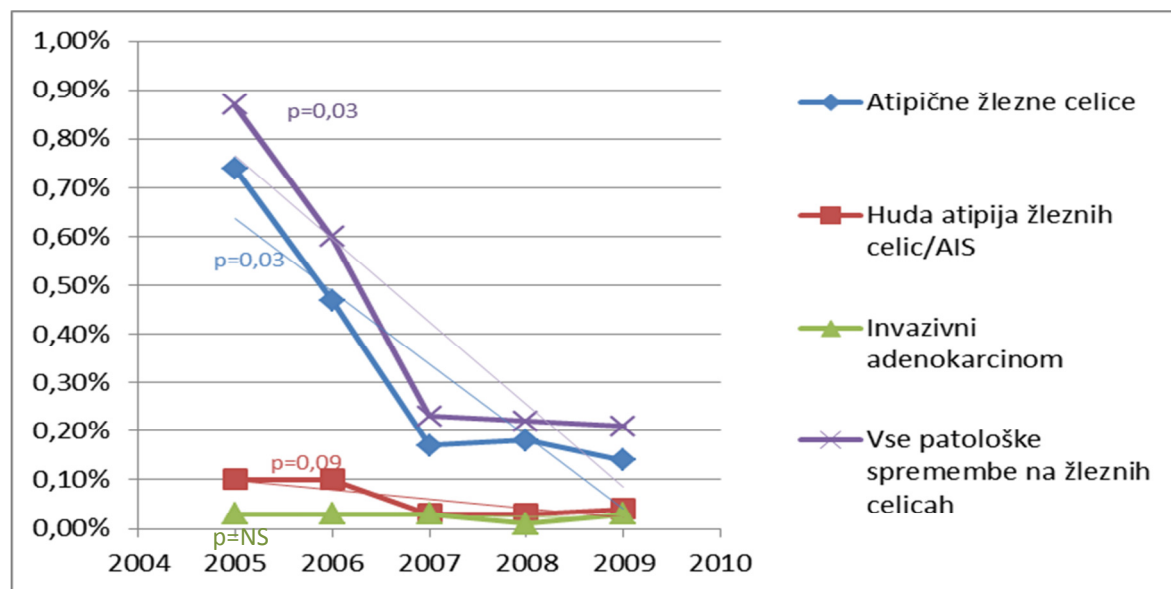
BMV... bris materničnega vratu, N... število BMV, %...delež, AIS...adenokarcinom in situ

V tabeli X je prikazana pogostnost citopatološke ocene PSŽC v posameznih letih preiskovanega obdobja. Pogostnost ocene PSŽC se je v petletnem obdobju statistično značilno zmanjšala iz 0,88% na 0,22% ($p=0,03$). Najbolj izrazito znižanje je bilo v kategoriji ocene *atipične žlezne celice* ($p=0,03$). Prav tako se je zmanjšala pogostnost ocene *huda atipija žlezni celic/AIS*, vendar je bila dosežena le mejna statistično značilna razlika ($p=0,09$). Pogostnost ocene *invazivnega adenokarcinoma* se z leti ni bistveno zmanjšala. Slika 15 prikazuje trend pogostnosti ocen treh kategorij PSŽC v petletnem preiskovanem obdobju.

Tabela X: Pogostnost ocenjevanja PSŽC v primarnem presejanju za posamezna leta od 2005 do 2009.

	BMV pregledani v obdobju od 2005 do 2009				
	2005	2006	2007	2008	2009
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Število vseh pregledanih BMV	25494 (100)	26305 (100)	34300 (100)	29195 (100)	23802 (100)
Atipične žlezne celice	187 (0,74)	123 (0,47)	59 (0,17)	53 (0,18)	35 (0,15)
Huda atipija žleznih celic/AIS	26 (0,10)	27 (0,10)	9 (0,03)	8 (0,03)	9 (0,04)
Invazivni adenokarcinom	9 (0,03)	9 (0,03)	9 (0,03)	3 (0,01)	7 (0,03)
Vse patološke spremembe na žleznih celicah	222 (0,87)	159 (0,60)	77 (0,23)	64 (0,22)	51 (0,21)

BMV...bris materničnega vratu, N...število BMV, %...delež, AIS... adenokarcinom in situ,



Slika 15: Trend pogostnosti ocen atipične žlezne celice, hudo atipične žlezne celice/AIS, invazivnega adenokarcinoma in vse PSŽC v obdobju od 2005 do 2009.

4.2 OCENA PATOLOŠKIH SPREMENB NA ŽLEZNIH CELICAH PRI PONOVNEM PREGLEDU BMV

Ponovno smo pregledali 573 BMV. V skladu s klasifikacijo po Bethesda smo 349 (60,91%) BMV ocenili kot normalen bris ali kot bris z ne-neoplastičnimi spremembami. V 123 (21,47%) BMV smo našli PSŽC, v 93 (16,23%) BMV smo našli patološko spremenjene ploščate celice in v 8 (1,39%) BMV smo našli patološko spremenjene ploščate in žlezne celice. Tabela XI prikazuje rezultate ponovnega pregleda BMV.

Tabela XI: Rezultati ponovnega pregleda 573 BMV, kjer smo patološke spremembe na žleznih in ploščatih celicah opredelili v skladu s klasifikacijo po Bethesda.

CITOLOŠKE OCENE V SKLADU S KLASIFIKACIJO PO BETHESDI		N (%)
Normalen BMV		169 (29,49)
	Normalen bris	102 (17,80)
	Celice spodnjega uterinega segmenta	6 (1,05)
	Spremembe zaradi odvzema BMV s krtačko	61 (10,64)
Neneoplastične spremembe		180 (31,41)
	Vnetje	6 (1,05)
	Reaktivne spremembe	122 (21,29)
	Tubarna metaplazija	34 (5,93)
	Endometrijske celice po 40 letu	18 (3,14)
Patološko spremenjene žlezne celice		123 (21,47)
	<i>Atipične žlezne celice neopredeljene (AŽC-N)</i>	51 (8,90)
	<i>Atipične žlezne celice, verjetno neoplastične (AŽC-VN)</i>	33 (5,76)
	<i>Adenokarcinom in situ (AIS)</i>	10 (1,75)
	<i>Invazivni adenokarcinom (A-CA)</i>	29 (5,06)
Patološko spremenjene ploščate celice		93 (16,23)
	Atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N)	11 (1,92)
	PIL nizke stopnje (PIL-NS)	2 (0,35)
	Atipične ploščate celice pri katerih ni mogoče izključiti PIL visoke stopnje (APC-VS)	16 (2,79)
	PIL visoke stopnje (PIL-VS)	60 (10,47)
	Invazivni ploščatocelični karcinom (PL-CA)	4 (0,70)
Adenokarcinom in situ in PIL visoke stopnje		8 (1,40)
SKUPAJ		573 (100,00)

BMV...brisa materničnega vratu, N...število BMV, %...delež, AŽC-N...atipične žlezne celice neopredeljene, AŽC-VN...atipične žlezne celice verjetno neoplastične, AIS...adenokarcinom in situ, APC-N...atipične ploščate celice neopredeljene, PIL-NS...PIL...ploščatocelična intraepitelijska lezija

4.3 PRIMERJAVA REZULTATOV OCENJEVANJA PATOLOŠKIH SPREMEMB NA ŽLEZNIH CELICAH V PRIMARNEM PRESEJANJU Z REZULTATI PONOVNEGA PREGLEDA BMV

Primerjava 573 citopatoloških ocen primarnega presejanja z ocenami ponovnega pregleda BMV je pokazala, da so se ocene statistično značilno razlikovale ($p=0,000000004$). V tabeli XII je skladnost ocen med primarnim presejanjem in ponovnim pregledom BMV prikazana kot delež ocen vseh ponovno pregledanih BMV. Osemindemdeset (13,61%) ocen je bilo popolnoma skladnih, 133 (23,21%) zadovoljivo skladnih in 362 (63,17%) neskladnih.

Popolnoma skladne ocene je imelo 41 (7,16%) BMV v skupini *AŽC-N*, 18 (3,14%) BMV v skupini *huda atipija žlezni celic/AIS* in 19 (3,32%) BMV, ki smo jih ocenili kot *invazivni adenokarcinom* (modra polja v tabeli XII).

Med BMV, ki so imeli zadovoljivo skladne ocene, smo pri ponovnem pregledu 20 (3,49%) BMV ocenili z nižjo stopnjo atipije žlezni celic, 25 (4,36%) BMV pa z višjo stopnjo atipije žlezni celic (zelena polja v tabeli XII). 88 (15,35%) BMV z zadovoljivo skladno oceno smo pri ponovnem pregledu ocenili, da vsebujejo patološko spremenjene ploščate celice (siva polja v tabeli XII).

Neskladne ocene je imelo 362 (63,17%) BMV, ki smo jih v primarnem presejanju ocenili kot PSŽC, pri ponovnem pregledu smo te BMV ocenili kot negativne (oranžna polja v tabeli XII).

Tabela XII: Skladnost citopatoloških ocen primarnega presejanja z ocenami ponovnega pregleda BMV. Osnova za izračun deležev skladnosti so vsi ponovno pregledani BMV.

PRIMARNO PRESEJANJE (N/%)	PONOJNI PREGLED (N/%)*						Vse ocene
	Negativno	AŽC-N	AŽC-VN in AIS	A-CA	APC-VS, PIL-VS, PL-CA	PIL-VS in AIS	
Atipične žlezne celice	345(60,21)	41(7,16)	15 (2,62)	4 (0,69)	48 (8,38)	4(0,70)	457 (79,76)
Huda atipija žleznih celic/AIS	16 (2,79)	7(1,22)	18 (3,14)	6 (1,05)	28 (4,89)	4(0,70)	79 (13,79)
A-Ca	1 (0,17)	3 (0,52)	10 (1,74)	19(3,32)	4 (0,70)	0 (0,00)	37 (6,45)
Vse ocene	362(63,17)	51(8,90)	43(7,50)	29(5,06)	80(13,97)	8(1,40)	573 (100,00)

BMV...bris materničnega vratu, N...število BMV, %..delež, AŽC-N...atipične žlezne celice neopredeljene, AŽC-VN...atipične žlezne celice verjetno neoplastične, AIS...adenokarcinom in situ, A-CA...invazivni adenokarcinom, APC-VS...atipične ploščate celice pri katerih ni mogoče izključiti PIL-VS, PIL-VS...ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje, PL-CA...invazivni ploščatocelični karcinom, PIL-VS in AIS...ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje in adenokarcinom in situ

Modra polja: popolna skladnost; zelena polja in siva polja: zadovoljiva skladnost; oranžna polja: neskladnost

* Deleži skladnosti ocen so preračunani na 573 BMV.

V tabeli XIII je skladnost ocen prikazana ločeno, za vsako od treh skupin PSŽC primarnega presejanja. Najboljše ujemanje ocen primarnega presejanja in ponovnega pregleda je bilo v skupini *invazivni adenokarcinom*, saj so bile ocene tu povsem skladne v 51,35%. Najmanjše ujemanje ocen med primarnim presejanjem in ponovnim pregledom BMV je bilo v skupini *atipične žlezne celice*. Le v 41 (8,97%) od 457 primerov so bile ocene povsem skladne (tabela XIII).

Za BMV, ki smo jih v primarnem presejanju ocenili kot *huda atipija žleznih celic/AIS*, je bilo ujemanje diagnoz med primarnim presejanjem in ponovnim pregledom BMV zadovoljivo. V 18 (22,79%) od 79 primerov so bile diagnoze povsem skladne, v 45 (56,96%) primerih zadovoljivo skladne in 16 (20,25%) primerih neskladne (tabela XIII).

Tabela XIII: Skladnost citoloških ocen primarnega presejanja z ocenami ponovnega pregleda BMV izračunano za posamezne kategorije PSŽC.

PRIMARNO PRESEJANJE (N/%)	PONOVNI PREGLED BMV (N/%)						
	Negativno	AŽC-N	AŽC-VN, AIS	A-Ca	APC-VS, PIL-VS, PL-CA	PIL-VS in AIS	Vse diagnoze
Atipične žlezne celice	345(75,49)	41 (8,97)	15 (3,28)	4 (0,88)	48 (10,50)	4 (0,88)	457 (100,0)
Huda atipija žleznih celic/AIS	16 (20,25)	7 (8,86)	18 (22,79)	6 (7,60)	28 (35,44)	4 (5,06)	79 (100,00)
A-Ca	1 (2,70)	3 (8,11)	10 (27,03)	19(51,35)	4 (10,81)	0 (0,00)	37 (100,0)

BMV...bris materničnega vratu, N...število BMV, %...delež, AŽC-N...atipične žlezne celice neopredeljene, AŽC-VN...atipične žlezne celice verjetno neoplastične, AIS...adenokarcinom in situ, A-CA...invazivni adenokarcinom, APC-VS...atipične ploščate celice pri katerih ni mogoče izključiti PIL-VS, PIL-VS...ploščatoceličen intraepitelijska lezija visoke stopnje, PL-CA...invazivni ploščatocelični karcinom, PIL-VS in AIS...ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje in adenokarcinom in situ

Modra polja: popolna skladnost; zelena polja in siva polja: zadovoljiva skladnost; oranžna polja: neskladnost

4.4 SKLADNOST CITOLOŠKIH OCEN PRIMARNEGA PRESEJANJA IN PONOVNEGA PREGLEDA BMV S KONČNIMI DIAGNOZAMI

4.4.1 Končne diagnoze

Končne diagnoze, ki smo jih postavili na podlagi rezultatov histološke preiskave, kontrolnih BMV in podatkov o poteku bolezni, so prikazane v tabeli XIV. Ugotovili smo, da je imelo 60 (10,49%) žensk predrakave in/ali rakave spremembe na žlezem epitelu vratu maternice, 125 (21,81%) žensk je imelo spremembe na ploščatem epitelu in 10 (1,73%) žensk na žlezem in ploščatem epitelu. 378 (65,97%) žensk je imelo le neneoplastične spremembe ali pa patoloških sprememb na vratu maternice sploh niso imele.

Tabela XIV: Končne diagnoze za 573 žensk, ki so imele v primarnem presejanju BMV ocenjen kot atipične žlezne celice, huda atipija žleznih celic/AIS ali invazivni adenokarcinom.

KONČNE DIAGNOZE		N(%)
PATOLOŠKE SPREMEMBE NA ŽLEZNEM EPITELU		60 (10,49)
	AIS	4 (0,70)
	A-CA in AIS	8 (1,40)
	A-CA	48 (8,38)
PATOLOŠKE SPREMEMBE NA PLOŠČATEM EPITELU		125 (21,81)
	CIN2,3 V ŽLEZE	11 (1,92)
	CIN2	13 (2,27)
	CIN3	55 (9,60)
	PL-CA	11 (1,92)
	CIN1	35 (6,10)
PATOLOŠKE SPREMEMBE NA ŽLEZNEM IN PLOŠČATEM EPITELU		10 (1,73)
	AIS in CIN2,3	8 (1,40)
	A-CA + PL-CA	2 (0,35)
NENEOPLASTIČNE SPREMEMBE ALI BREZ PATOLOŠKIH SPREMEMB		378 (65,97)
	NEGATIVNA CITOLOGIJA	316 (55,14)
	NEGATIVNA HISTOLOGIJA	62 (10,82)
	<i>Cervicitis</i>	15 (2,62)
	<i>tubarna metaplazija</i>	2 (0,35)
	<i>Polip</i>	29 (5,06)
	<i>brez morfoloških posebnosti</i>	7 (1,22)
	<i>ploščatocelična metaplazija</i>	9 (1,57)
SKUPAJ		573 (100,00)

N...število BMV, %... delež, AIS...adenokarcinom in situ, A-CA...invazivni adenokarcinom, A-CA in AIS...invazivni adenokarcinom in adenokarcinom in situ, CIN2,3 v žleze...cervikalna intraepitelijska neoplazija zmerne in visoke (visoke) stopnje v žleze, CIN2...cervikalna intraepitelijska neoplazija zmerne stopnje, CIN 3...cervikalna intraepitelijska neoplazija visoke stopnje, CIN1...cervikalna intraepitelijska neoplazija nizke stopnje (1), PL-CA...invazivni ploščatocelični karcinom, A-CA + PL-CA...invazivni adenokarcinom in invazivni ploščatocelični karcinom

Ker so rezultati, ki so prikazani v tabeli XIV preveč razpršeni in zato neprimerni za nadaljnje analize smo nekatere skupine s sorodnimi patološkimi spremembami združili (Tabela XV). V skupino AIS smo združili 4 primere AIS in 8 primerov, kjer je bil AIS diagnosticiran skupaj s CIN2,3. V skupino A-CA smo združili 48 primerov A-CA, 8 primerov, kjer je bil A-CA diagnosticiran hkrati z AIS in 2 primeri, kjer je bil A-CA diagnosticiran hkrati s PL-CA. V skupino CIN2,3 smo združili 13 primerov CIN2, 55 primerov CIN3 in 11 primerov CIN2,3 z vraščanjem v žleze. V skupino negativno pa smo združili 378 negativnih primerov in 35 primerov CIN1.

Tabela XV: Združene končne diagnoze

Združene končne diagnoze	N(%)
AIS	12 (2,09)
A-CA	58 (10,12)
CIN2,3	79 (13,79)
PL-CA	11 (1,92)
NEGATIVNO	413 (72,08)
SKUPAJ	573 (100,00)

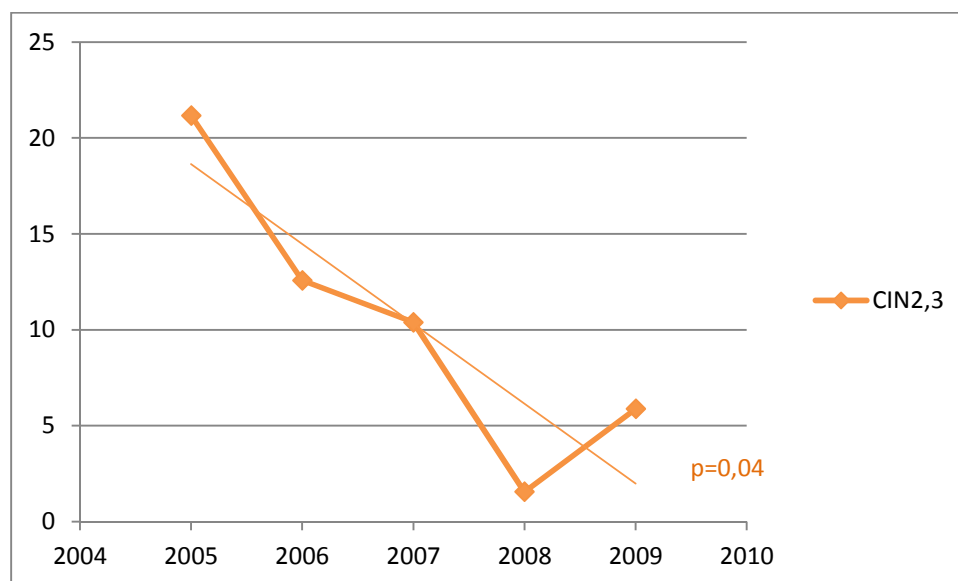
N...število BMV, %... delež, AIS...adenokarcinom in situ, A-CA...invazivni adenokarcinom, CIN2,3...cervikalna intraepitelijska neoplazija visoke stopnje, PL-CA...invazivni ploščatocelični karcinom,

V naši študijski skupini, v katero smo vključili 573 BMV, ki so bili v primarnem presejanju ocenjeni kot *atipične žlezne celice, huda atipija žleznih celic/AIS in invazivni adenokarcinom*, se je v preiskovanem obdobju od 2005 do 2009 pogostnost končne diagnoze CIN2,3 statistično značilno zmanjšala ($p=0,04$) iz 21,17% na 5,88% (tabela XVI, slika 16). Pogostnost končne diagnoze AIS, invazivnega adenokarcinoma, invazivnega ploščatoceličnega karcinoma in CIN1 se v tem obdobju ni značilno spreminjala ($p=NS$). Prav tako ni bilo značilnih sprememb v pogostnosti kontrolnih negativnih BMV in negativne histologije ($p=NS$) (tabela XVI).

Tabela XVI: Pogostnost in trend spreminjanja končnih diagnoz za obdobje 2005 do 2009.

Končne diagnoze	2005	2006	2007	2008	2009
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
AIS	3 (1,35)	4 (2,52)	3 (3,90)	0 (0,00)	2 (3,92)
A-CA	15 (6,76)	14 (8,80)	12 (15,58)	4 (6,25)	13 (25,50)
CIN2,3	47 (21,17)	20 (12,58)	8 (10,39)	1 (1,56)	3 (5,88)
PL-CA	5 (2,25)	1 (0,63)	2 (2,60)	2 (3,12)	1 (1,96)
NEGATIVNO	152 (68,47)	120 (75,47)	52 (67,53)	57 (89,07)	32 (62,74)
SKUPAJ	222(100,00)	159 (100,00)	77 (100,00)	64 (100,00)	51 (100,00)

N...število končnih diagnoz, %...delež, AIS...adenokarcinom in situ, A-CA...invazivni adenokarcinom, CIN2,3...cervikalna intraepitelijska neoplazija visoke stopnje, PL-CA...invazivni ploščatocelični karcinom, CIN1...cervikalna intraepitelijska neoplazija nizke stopnje



Slika 16: Trend pogostnosti končne diagnoze CIN2,3 v obdobju 2005 do 2009.

4.4.2 Skladnost rezultatov pregleda BMV v primarnem presejanju s končno diagnozo

Primerjava 573 citopatoloških ocen primarnega presejanja s končnimi diagnozami je pokazala, da je bila skladnost popolna v 44 (7,68%) primerih, zadovoljiva v 116 (20,24%) in nezadovoljiva v 413 (72,08%) primerih (tabela XVII).

Popolno skladnost med citopatološkimi ocenami in končnimi diagnozami smo našli v 10 (1,74%) primerih AIS in v 34 (5,93%) primerih invazivnega adenokarcinoma (modra polja v tabeli XVII). Zadovoljivo skladnost smo našli v 116 (20,24%) primerih, kjer je končna diagnoza potrdila, da gre za predrakave in/ali rakave spremembe na vratu maternice vendar se v 26 (4,53) primerih oceni stopnje neoplazije na žleznih celicah iz primarnega presejanja in končne diagnoze nista ujemali (zelena polja v tabeli XVII). V dodatnih 90 (15,71 %) primerih je končna diagnoza pokazala predrakave in/ali rakave spremembe na ploščatem epitelu (siva polja v tabeli XVII). Skladnost je bila nezadovoljiva v 413 (72,08%) primerih, kjer so bile citopatološke ocene *atipične žlezne celice in huda atipija žleznih celic/AIS*, končne diagnoze pa so bile negativne (oranžna polja v tabeli XVII).

Za 97 od 413 BMV (23,49%) s citopatološko oceno *atipične žlezne celice in huda atipija žleznih celic/AIS*, ki so bili ocenjeni napačno, je bila narejena histopatološka preiskava, ki je pokazala 15 (15,46%) cervicitis, 29 (29,90%) polipov, 2 (2,06 %) tubarno metaplazijo, 9 (9,28%) ploščatocelične metaplazije, 7 (7,22%) normalno histološko sliko in 35 (36,08%) CIN1.

Tabela XVII: Skladnost citopatoloških ocen primarnega presejanja BMV s končnimi diagnozami. Osnova za izračun deležev skladnosti so vsi BMV vključeni v raziskavo.

Citopatološke ocene v primarnem presejanju (N/%)	Končne diagnoze (N/%)*					
	Negativno	AIS	A-CA	CIN2,3	PL-CA	Vse diagnoze
Atipične žlezne celice	387 (67,54)	2 (0,35)	9 (1,57)	52 (9,07)	7 (1,22)	457 (79,75)
Hudo atipične žlezne celice/AIS	26 (4,54)	10 (1,75)	15 (2,62)	26 (4,54)	2 (0,35)	79 (13,79)
Invazivni adenokarcinom	0 (0,00)	0 (0,00)	34 (5,93)	1 (0,17)	2 (0,35)	37 (6,46)
Vse diagnoze	413 (72,08)	12 (2,10)	58 (10,12)	79 (13,78)	11 (1,92)	573 (100,00)

N...število, %...delež, negativno...negativna citologija in histologija, AIS...adenokarcinom in situ, A-CA...invazivni adenokarcinom, CIN2,3...cervikalna intraepitelijska neoplazija visoke stopnje, PL-CA...invazivni ploščatocelični karcinom

Modra polja: popolna skladnost; zelena polja in siva polja: zadovoljiva skladnost; oranžna polja: neskladnost

* Deleži skladnosti ocen so preračunani na 573 BMV.

V tabeli XVIII je prikazana skladnost citopatoloških ocen primarnega presejanja s končnimi diagnozami posameznih skupin PSŽC. Skladnost med citološkimi ocenami in končnimi diagnozami je bila najboljša v skupini *invazivni adenokarcinom*. Zadovoljiva skladnost je bila v skupini *huda atipija žleznih celic/AIS*. V skupini *atipične žlezne celice* je bila skladnost med ocenami primarnega presejanja in končnimi diagnozami nezadovoljiva.

Tabela XVIII: Skladnost med citopatološkimi ocenami primarnega presejanja in končnimi diagnozami posameznih skupin PSŽC.

Citopatološke ocene v primarnem presejanju (N/%)	Končne diagnoze (N/%)					
	Negativno	AIS	A-CA	CIN2,3	PL-CA	Vse diagnoze
Atipične žlezne celice	387 (84,68)	2 (0,44)	9 (1,97)	52 (11,38)	7 (1,53)	457 (100,00)
Hudo atipične žlezne celice /AIS	26 (32,91)	10 (12,66)	15 (18,99)	26 (32,91)	2 (2,53)	79 (100,00)
Invazivni adenokarcinom	0 (0,00)	0 (0,00)	34 (91,90)	1 (2,70)	2 (5,40)	37 (100,00)

N...število, %...delež, negativno...negativna citologija in histologija, AIS...adenokarcinom in situ, A-CA...invazivni adenokarcinom, CIN2,3...cervikalna intraepitelijska neoplazija visoke stopnje, PL-CA...invazivni ploščatocelični karcinom

Modra polja: popolna skladnost; zelena polja in siva polja: zadovoljiva skladnost; oranžna polja: neskladnost

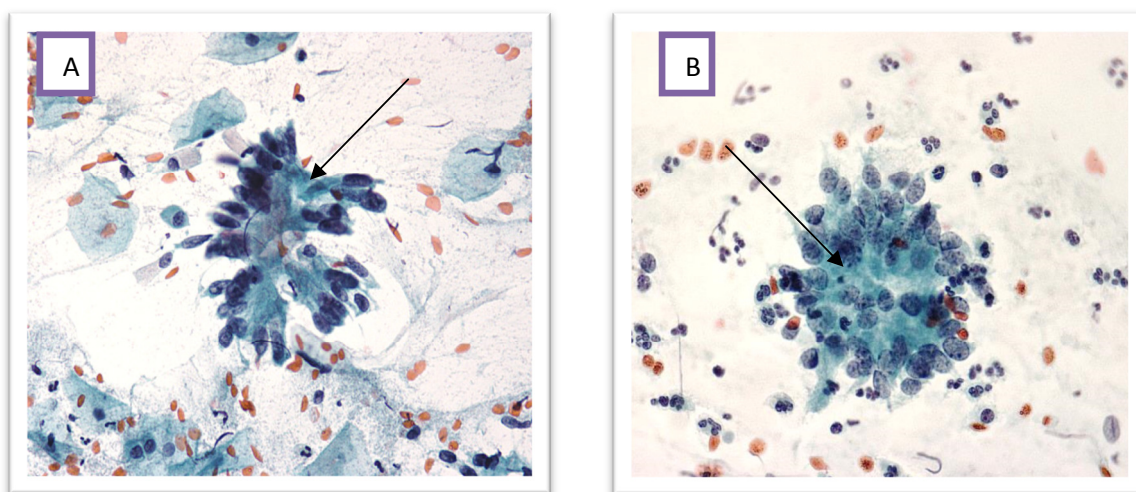
4.4.3 Skladnost citopatoloških ocen in ponovnega pregledu BMV s končno diagnozo

Primerjava citopatoloških ocen, ki smo jih pridobili s ponovnim pregledom 573 BMV, s končnimi diagnozami je pokazala, da je bila skladnost popolna v 448 (78,19%) primerih, zadovoljiva v 48 (8,38%) primerih in nezadovoljiva v 77 (13,44%) primerih. Natančno število in deleži citopatoloških ocen različnih skupin, ki so se povsem skladale s končno diagnozo je prikazano v modrih poljih tabele XIX.

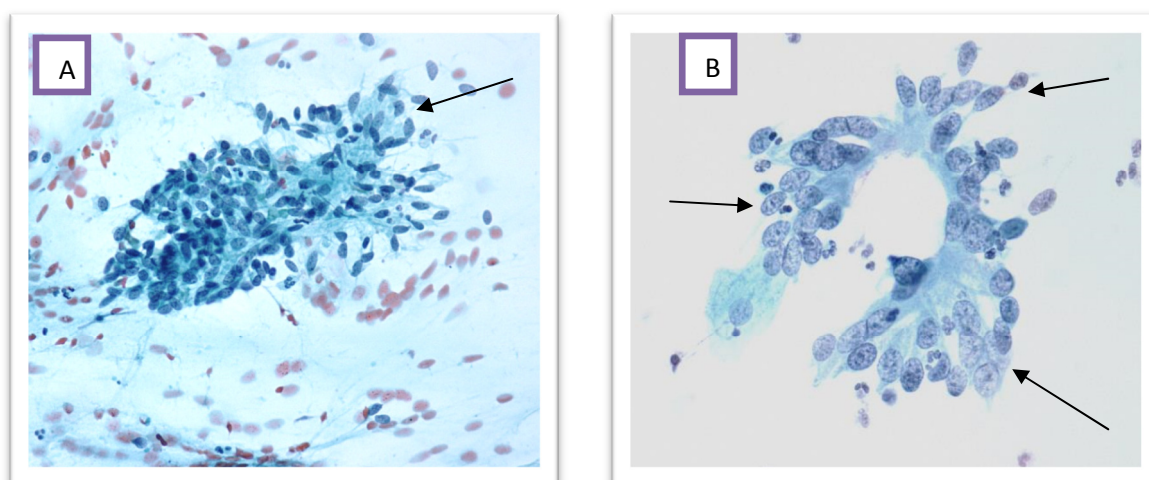
Zadovoljivo skladnost smo našli v 29 (5,06%) primerih, kjer je končna diagnoza potrdila, da gre za predrakave in/ali rakave spremembe na žlezem epitelu vratu maternice, vendar stopnja sprememb s citopatološko preiskavo ni bila pravilno ocenjena (tri zelena polja v tabeli XIX). Skladnost je bila zadovoljiva tudi v 14 (2,44%) primerih, kjer je končna diagnoza pokazala predrakave in/ali rakave spremembe na epitelu vratu maternice, vendar so bile te spremembe s citopatološko preiskavo ocenjene na napačni vrsti epitelijskih celic ali pa stopnja patoloških sprememb na ploščatem epiteliju ni bila pravilno ocenjena (2 zeleni in siva polja v tabeli XIX).

Skladnost je bila nezadovoljiva v 10 (1,75%) primerih CIN 2,3 in v 3 (0,52%) primerih ploščatoceličnega karcinoma, saj smo jih s citopatološko preiskavo spregledali. Vendar vzrok neskladja niso bile spregledane patološke spremembe, ker tudi z dodatnim natančnim

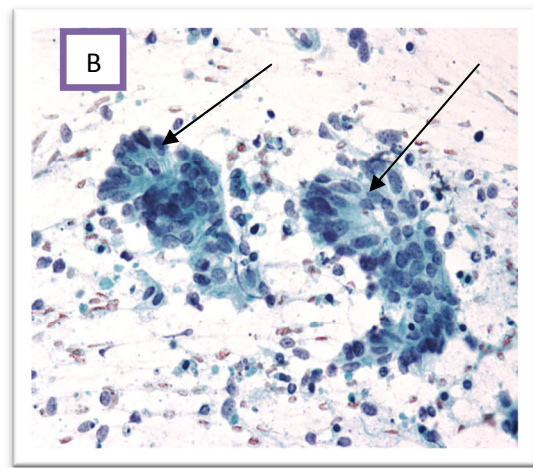
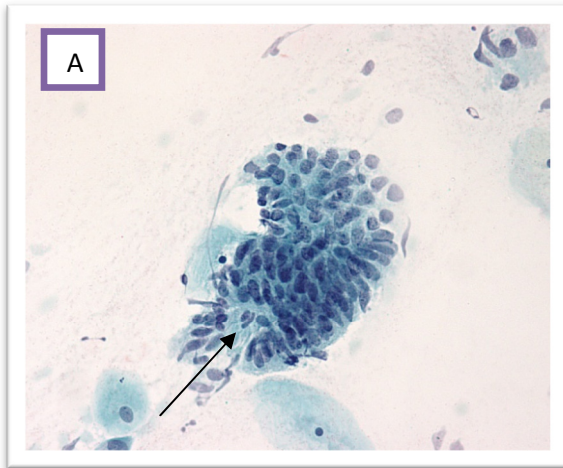
pregledom teh BMV neoplastičnih celic v razmazih nismo našli. Skladnost je bila nezadovoljiva tudi v primerih, kjer je bila končna diagnoza negativna, s citopatološko preiskavo pa smo ocenili, da so prisotne patološke spremembe na žleznih in ploščatih celicah (oranžna polja v tabeli XIX). V 21 od 52 (40,39%) lažno pozitivnih citopatoloških ocen AŽC-N, AŽC-VN in AIS je bila narejena histološka preiskava, ki je pokazala, 6 (28,58%) endocervikalnih polipov, 3 (14,28%) ploščatocelične metaplazije, 1 (4,76%) cervicitis, 8 (38,10%) CIN1 in v 3 (14,28%) primerih normalno histološko sliko. Najpogostejši razlogi za napačno pozitivne citopatološke ocene so prikazani v slikah 17-20.



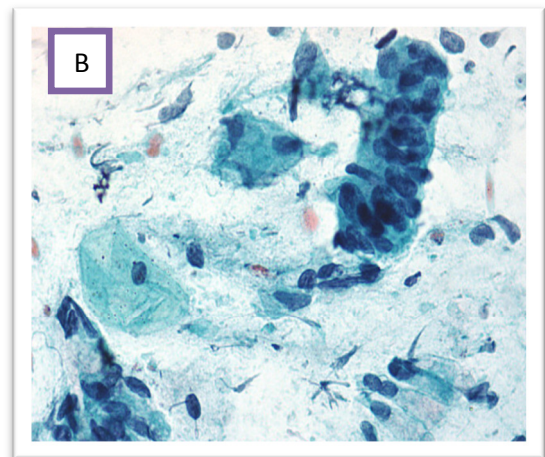
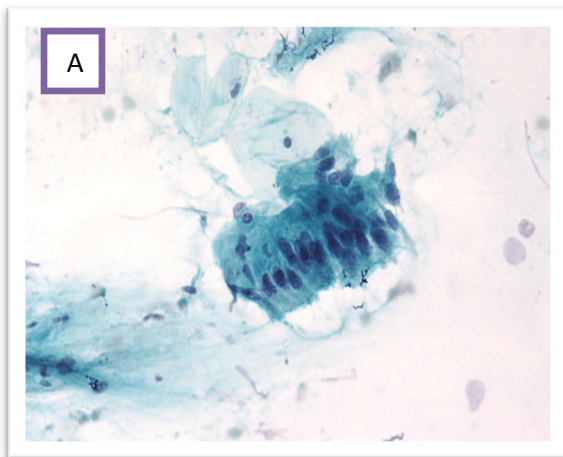
*Slika 17 A-B: Rozete lahko najdemo pri tubarni metaplaziji ali pri AIS (Papanicolaou (60x).
A: Tubarna metaplazija. B: AIS*



Slika 18 A-B: Perjenje lahko najdemo pri spremembah zaradi odvzema BMV s krtačko ali pri AIS (Papanicolaou (60x). A: Sprememba zaradi odvzema BMV s krtačko. B: AIS



*Slika 19 A-B: Žlezne odprtine lahko najdemo pri cervicitisu ali pri invazivnem adenokarcinomu (Papanicolaou (60x). **A:** Cervicitis. **B:** Invazivni adenokarcinom*



*Slika 20 A-B: Trakove lahko najdemo pri neovagini ali pri AIS (Papanicolaou (60x). **A:** Neovagina. **B:** AIS*

Tabela XIX: Skladnost med citološkimi ocenami ponovnega pregleda 573 BMV in končnimi diagnozami.

Citopatološke ocene po ponovnem pregledu BMV	Končne diagnoze (N/%)*					
	Negativno	AIS	A-CA	CIN2,3	PL-CA	Vse diagnoze
Negativno	349 (60,91)	0 (0,00)	0 (0,00)	10 (1,75)*	3 (0,53)*	362(63,19)
AŽC-N	42 (7,32)	2 (0,35)	3 (0,53)	4 (0,70)	0 (0,00)	51 (8,90)
AŽC-VN	8 (1,39)	3 (0,53)	18 (3,14)	3 (0,53)	1 (0,17)	33 (5,76)
AIS	2 (0,35)	2 (0,35)	6 (1,04)	0 (0,00)	0 (0,00)	10 (1,74)
A-CA	0 (0,00)	0 (0,00)	28 (4,88)	0 (0,00)	1 (0,17)	29 (5,05)
APC-VS	7 (1,22)	2 (0,35)	0 (0,00)	5 (0,87)	2 (0,35)	16 (2,79)
PIL-VS	5 (0,87)	0 (0,00)	0 (0,00)	52 (9,07)	3 (0,53)	60 (10,46)
PL-CA	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (0,53)	0 (0,00)	1 (0,17)	4 (0,70)
PIL-VS in AIS	0 (0,00)	3 (0,53)	0 (0,00)	5 (0,87)	0 (0,00)	8 (1,40)
Vse diagnoze	413 (72,06)	12(2,11)	58 (10,12)	79 (13,79)	11 (1,92)	573 (100,00)

N...število, %...delež, *...z dodatni natančnim pregledom teh BMV neoplastičnih celic v razmazih nismo našli, negativno...negativna citologija in histologija, AIS...adenokarcinom in situ, A-CA...invazivni adenokarcinom, CIN2,3...cervikalna intraepitelijska neoplazija visoke stopnje, PL-CA...invazivni ploščatocelični karcinom, AŽC-N...atipične žlezne celice neopredeljene, AŽC-VN in AIS...atipične žlezne celice verjetno neoplastične in adenokarcinom in situ, A-CA...invazivni adenokarcinom, APC-VS...atipične ploščate celice pri katerih ni mogoče izključiti PIL-VS, PIL-VS...ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje, PL-CA...invazivni ploščatocelični karcinom, PIL-VS in AIS...ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje in adenokarcinom in situ.

Modra polja: popolna skladnost ; zelena polja in šiva polja: zadovoljiva skladnost ; oranžna polja: neskladnost

* Deleži skladnosti ocen so preračunani na 573 BMV.

V tabeli XX je prikazana skladnost med končnimi diagnozami in citopatološkimi ocenami ponovnega pregleda 573 BMV za posamezne skupine patoloških sprememb na žleznih in ploščatih celicah.

Najboljša skladnost med citopatološkimi ocenami in končnimi diagnozami je bila med BMV, ki smo jih pri ponovnem pregledu ocenili kot *invazivni adenokarcinom, kombinacija AIS in*

PIL-VS ter negativen BMV. Za BMV, ki smo jih ocenili kot AŽC-VN, AIS in patološke spremembe na ploščatih celicah je bila skladnost med citopatološko oceno in končno diagnozo zadovoljiva, za BMV, ki smo jih ocenili kot AŽC-N pa je bila skladnost najslabša (tabela XX).

Tabela XX: Korelacija med citopatološkimi ocenami ponovnega pregleda 573 BMV s končno diagnozo posameznih skupin patoloških sprememb na žleznih in ploščatih celicah.

Citopatološke ocene po ponovnem pregledu BMV	Končne diagnoze (N/%)					Vse diagnoze N(%)
	Negativno in CIN1	AIS	A-CA	CIN2,3	PL-CA	
Negativno	349 (96,41)	0 (0,00)	0 (0,00)	10 (2,76)*	3 (0,83)*	362 (100,00)
AŽC-N	42 (82,36)	2 (3,92)	3 (5,88)	4 (7,84)	0 (0,00)	51 (100,00)
AŽC-VN	8 (24,24)	3 (9,09)	18 (54,55)	3 (9,09)	1 (3,03)	33 (100,00)
AIS	2 (20,00)	2(20,00)	6 (60,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	10 (100,00)
A-CA	0 (0,00)	0 (0,00)	28 (96,55)	0 (0,00)	1 (3,45)	29 (100,00)
APC-VS	7 (43,75)	2(12,50)	0 (0,00)	5 (31,25)	2(12,50)	16 (100,00)
PIL-VS	5 (8,33)	0 (0,00)	0 (0,00)	52 (86,67)	3 (5,00)	60 (100,00)
PL-CA	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (75,00)	0 (0,00)	1(25,00)	4 (100,00)
PIL-VS in AIS	0 (0,00)	3(37,50)	0 (0,00)	5 (62,50)	0 (0,00)	8 (100,00)

N...število, %...delež, *...z dodatni natančnim pregledom teh BMV neoplastičnih celic v razmazih nismo našli, negativno...negativna citologija in histologija, AIS...adenokarcinom in situ, A-CA...invazivni adenokarcinom, CIN2,3...cervikalna intraepitelijska neoplazija visoke stopnje, PL-CA...invazivni ploščatocelični karcinom, AŽC-N...atipične žlezne celice neopredeljene, AŽC-VN in AIS...atipične žlezne celice verjetno neoplastične in adenokarcinom in situ, A-CA...invazivni adenokarcinom, APC-VS...atipične ploščate celice pri katerih ni mogoče izključiti PIL-VS, PIL-VS...ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje, PL-CA...invazivni ploščatocelični karcinom, PIL-VS in AIS...ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje in adenokarcinom in situ.

Modra polja: popolna skladnost; zelena polja in siva polja: zadovoljiva skladnost; oranžna polja: neskladnost

4.4.4 Primerjava skladnosti citopatoloških ocen primarnega presejanja in ponovnega pregleda BMV s končnimi diagnozami

Citopatološke ocene v primarnem presejanju so se statistično značilno razlikovale od končnih diagnoz ($p < 0,05$). Med citopatološko oceno ponovnega pregleda BMV in končnimi diagnozami ni bilo statistično značilnih razlik ($p = \text{NS}$). Na podlagi teh rezultatov sklepamo, da smo patološke spremembe na žlezni in ploščatih celicah bolj zanesljivo ocenili pri ponovnem pregledu BMV kot v primarnem presejanju (tabela XXI).

Tabela XXI: Skladnost citopatoloških ocen primarnega presejanja in ponovnega pregleda BMV s končnimi diagnozami.

Korelacija citopatoloških ocen s končnimi diagnozami	Primarno presejanje N (%)	Ponovni pregled BMV N(%)
Popolna	44 (7,68)	448 (78,18)
Zadovoljiva	116 (20,24)	48 (8,38)
Nezadovoljiva	413 (72,08)	77 (13,44)
p- vrednost	$2,22 \cdot 10^{-9}$	0,574

N...število, %...delež

4.5 ZANESLJIVOST BRISA MATERNIČNEGA VRATU ZA ODKRIVANJE ADENOKARCINOMA IN SITU IN INVAZIVNEGA ADENOKARCINOMA

4.5.1 Primarno presejanje

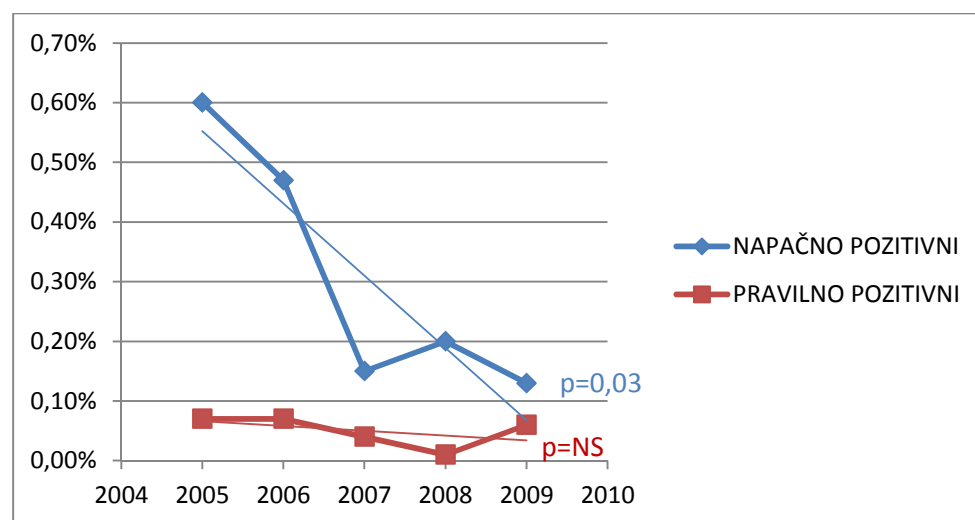
70 od 573 BMV, ki smo jih v primarnem presejanju ocenili kot *atipične žlezne celice, hudo atipične žlezne celice/AIS in invazivni adenokarcinom* je bilo pravilno pozitivnih za odkrivanje AIS in invazivnega adenokarcinoma in 413 napačno pozitivnih (tabela XXII).

Tabela XXII: Pravilnost citopatoloških ocen za 573 BMV, ki so bili v primarnem presejanju ocenjeni kot patološko spremenjene žlezne celice.

Citopatološke ocene	Pravilno pozitivne (N)	Napačno pozitivne (N)
Atipične žlezne celice	11	387
Huda atipija žleznih celic/AIS	25	26
Invazivni adenokarcinom	34	0
Patološko spremenjene žlezne celice	70	413

AIS...adenokarcinom in situ, N...število

Delež NP citopatoloških ocen se je v preiskovanem obdobju od 2005 do 2009 statistično značilno zmanjšal ($p=0,03$) (slika 21), delež pravilno pozitivnih ocen pa se ni spreminjal ($p=NS$).



Slika 21: Trend napačno pozitivnih in pravilno pozitivnih citopatoloških ocen za odkrivanje AIS in invazivnega adenokarcinoma za preiskovano obdobje od 2005 do 2009.

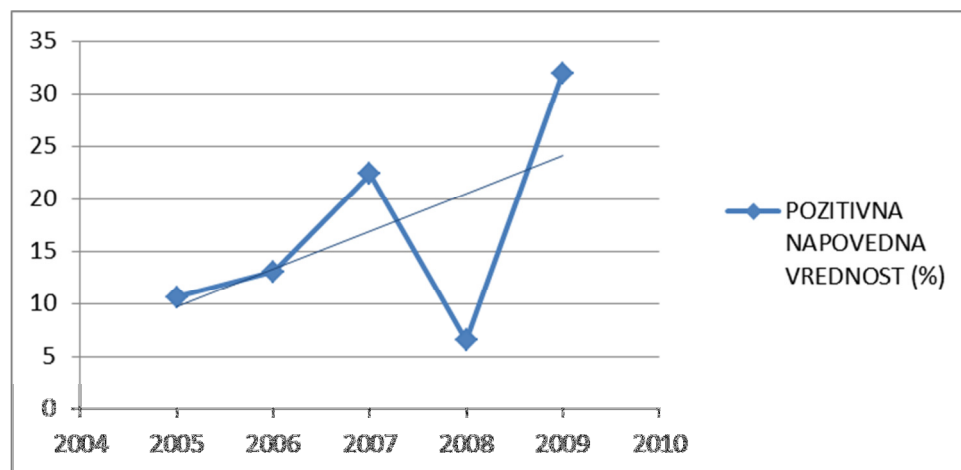
PNV BMV za odkrivanje AIS in invazivnega adenokarcinoma je bila v primarnem presejanju slaba 14,5%. Najvišjo PNV smo izračunali za citopatološko oceno *invazivni adenokarcinom*, najnižjo pa za *atipične žlezne celice* (Tabela XXIII).

Tabela XXIII: Pozitivna napovedna vrednost BMV za odkrivanje AIS in invazivnega adenokarcinoma v primarnem presejanju.

Citopatološke ocene	PNV (%)
Atipične žlezne celice (N=457)	2,80
Huda atipija žleznih celic/AIS (N=79)	49,00
Invazivni adenokarcinom (N=37)	100,00
Patološko spremenjene žlezne celice (N=573)	14,50

*N...*število primerov, *AIS...*adenokarcinom in situ, *PNP...*pozitivna napovedna vrednost

Pozitivna napovedna vrednost se v preiskovanem obdobju od 2005 do 2009 ni spreminjala ($p=NS$) (slika 22).



Slika 22: Trend pozitivne napovedne vrednosti BMV za odkrivanje AIS in invazivnega adenokarcinoma v preiskovanem obdobju od 2005 do 2009.

4.5.2 Ponovni pregled BMV

V tabeli XXIV je prikazana pravilnost citopatoloških ocen za odkrivanje AIS in invazivnega adenokarcinoma za BMV, ki smo jih ponovno pregledali.

Tabela XXIV: Pravilnost citopatoloških ocen 573 BMV, ki smo jih ponovno pregledali.

Citopatološke ocene	Pravilno pozitivni (N)	Pravilno negativni (N)	Napačno pozitivni (N)	Napačno negativni (N)
AŽC-N	5	461	42	65
AŽC-VN in AIS	29	493	10	41
Invazivni adenokarcinom	28	503	0	42
Patološko spremenjene žlezne celice	65	451	52	5

N...število, AŽC-N...atipične žlezne celice, neopredeljene, AŽC-VN...atipične žlezne celice verjetno neoplastične, AIS...adenokarcinom in situ,

V tabeli XXV je za BMV, ki smo jih ponovno pregledali, prikazana občutljivost, specifičnost, pozitivna napovedna vrednost in negativna napovedna vrednost BMV za odkrivanje AIS in invazivnega adenokarcinoma. Pozitivna napovedna vrednost BMV je bila 55%. V primerjavi s pozitivno napovedno vrednostjo v primarnem presejanju se je povečala za 3,8 krat. Za citopatološko oceno *invazivni adenokarcinom* sta bili pozitivna in negativna napovedna vrednost najboljši, za citopatološko oceno *AŽC-N* pa najslabši (tabela XXV).

Tabela XXV: Občutljivost, specifičnost, pozitivna napovedna vrednost in negativna napovedna vrednost za BMV, ki smo jih ponovno pregledali.

Citopatološke ocene	Občutljivost (%)	Specifičnost (%)	PNV (%)	NPV (%)
AŽC-N (N=51)	7	92	11	88
AŽC-VN IN AIS (N=43)	41	98	74	92
Invazivni adenokarcinom (N=29)	68	100	100	98
Patološko spremenjene žlezne celice (N=123)	93	90	55	99

PNV...pozitivna napovedna vrednost, NPV...negativna napovedna vrednost, N...število, %...delež, AŽC-N...atipične žlezne celice, neopredeljene, AŽC-VN...atipične žlezne celice verjetno neoplastične, AIS...adenokarcinom in situ

4.6 MORFOLOŠKE ZNAČILNOSTI POMEMBNE ZA RAZLIKOVANJE MED PREDRAKAVIMI IN/ALI RAKAVIMI SPREMEBAMI NA PLOŠČATIH IN ŽLEZNIH CELICAH

V tabeli XXVI so prikazane morfološke značilnosti za skupino 90 BMV, kjer je končna diagnoza pokazala *CIN2,3 ali invazivni ploščatocelični karcinom* in za skupino 60 BMV, kjer je končna diagnoza pokazala *AIS ali invazivni adenokarcinom*. Slika 23 prikazuje morfološke značilnosti, ki so se statistično značilno pogosteje pojavljale v skupini BMV s končnimi diagnozami *CIN2,3 ali invazivni ploščatocelični karcinom* ($p < 0,05$). Ugotovili smo, da se vrtnčenje najbolj pogosto pojavlja v BMV s končno diagnozo *CIN2,3 in invazivni ploščatocelični karcinom*. V skupini BMV odvzetih pri *CIN2,3 ali invazivnem ploščatoceličnem karcinomu* smo ga določili v 33,3 %, pri BMV odvzetih pri *AIS ali invazivnem adenokarcinomu* pa ni bilo nobenega primera (tabela XXVI in slika 23). Vrtnčenje smo našli v 9/11 (82%) BMV s končno diagnozo CIN3 z vračanjem v žleze, v 19/68 (28%) BMV s končno diagnozo CIN2,3 in 2/11 (18%) BMV s končno diagnozo invazivni ploščatocelični karcinom.

Diagnostični kriteriji, ki se statistično značilno bolj pogosto pojavljajo v skupini BMV s končno diagnozo *AIS ali invazivni adenokarcinom* ($p < 0,05$) so prikazani na sliki 24. Makronukleoli so diagnostični kriterij, ki se najpogosteje pojavljanja v BMV s končno diagnozo *AIS ali invazivni adenokarcinom* ($p = 0,00000035$). V skupini BMV s končno diagnozo *AIS ali invazivni adenokarcinom* smo ga našli 14,4-krat bolj pogosto kot v skupini BMV s končno diagnozo *CIN2,3 ali invazivni ploščatocelični karcinom* (količnik K v tabeli XXVI in sliki 23).

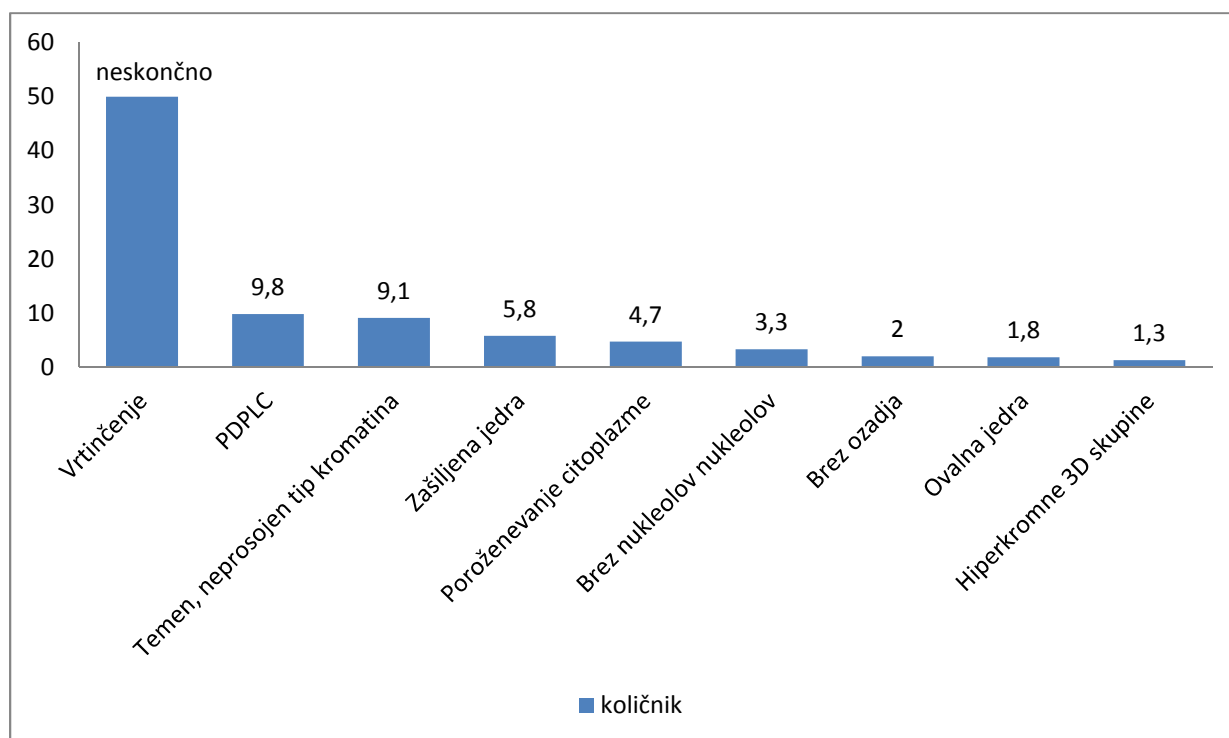
Tabela XXVI: Morfološke značilnosti pomembne za razlikovanje med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na žleznih in ploščatih celicah, p-vrednosti za hi-kvadrat test in količnik K.

Morfološke značilnosti	Neoplazija ploščatih celic		Neoplazija žleznih celic		p-vrednost za hi kvadrat test	K
	da	N (%)	da	N (%)		
Hiperkromne tridimenzionalne skupine						
	da	65 (72,2)	34(56,7)	0,05	1,3	
	ne	25(27,8)	26(43,3)			
Tip kromatina						
drobnozrnat	da	30 (33,3)	20 (33,3)	NS	1	
	ne	60 (66,7)	40 (66,7)			
grobzrnat	da	46 (51,1)	39 (65,0)	NS	1,3	
	ne	44 (48,9)	21 (35,0)			
temen,neprosojen	da	14 (15,5)	1 (1,7)	0,005	9,1	
	ne	76 (84,5)	59 (98,3)			
Oblika jedra						
okrogla	da	16 (17,8)	16 (26,7)	NS	1,5	
	ne	74 (82,2)	44 (73,3)			
ovalna	da	40 (44,4)	15 (25)	0,01	1,8	
	ne	50 (55,6)	45 (75)			
podolgovata	da	34 (37,8)	29 (48,3)	NS	1,3	
	ne	56 (62,2)	31 (51,7)			
Zašiljena jedra						
	da	37 (41,1)	4 (7,0)	0,0000035	5,8	
	ne	53 (58,9)	56 (93,0)			
Nukleoli						
normalni	da	44 (48,9)	32 (53,3)	NS	1,1	
	ne	46 (51,2)	28 (46,7)			
makronukleoli	da	2 (2,2)	19 (31,7)	0,00000035	14,4	
	ne	88 (97,8)	41 (68,3)			
ni nukleolov	da	44 (48,9)	9 (15)	0,000021	3,3	
	ne	46 (51,2)	51 (85)			
Mitoze						
	da	48 (53,3)	41 (68,3)	0,07	1,3	
	ne	42 (46,7)	19 (31,7)			
Gola jedra						
	da	27 (30)	20 (33,3)	NS	1,1	
	ne	63 (70)	40 (66,7)			

K...količnik=pogostnost pojavljanja, NS...razlika ni statistično značilna, da...morfološke značilnosti so prisotne, ne...morfološke značilnosti niso prisotne

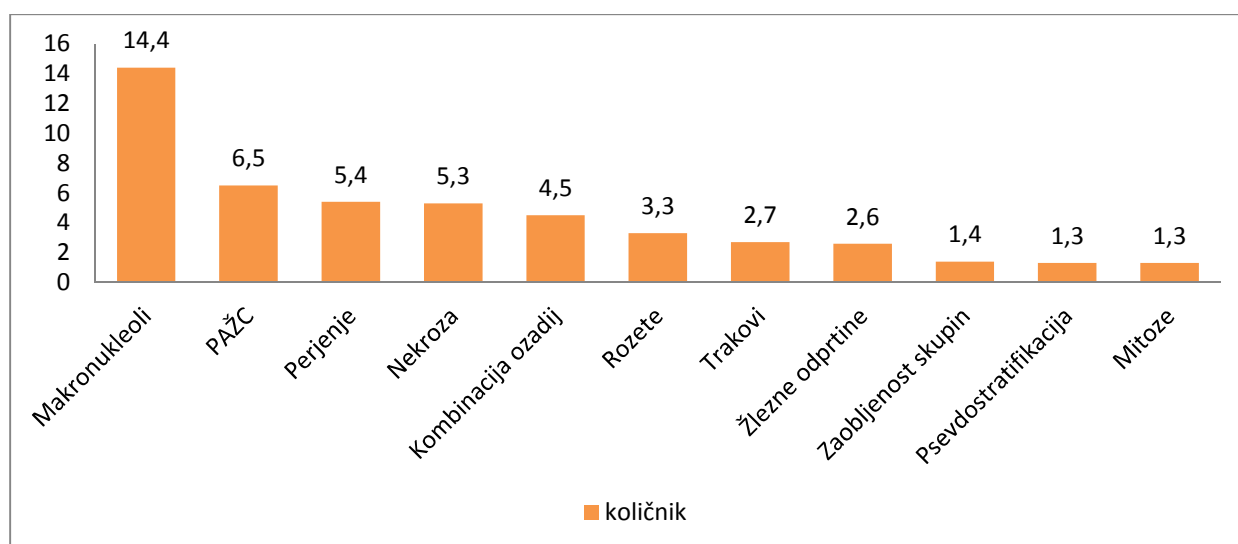
Morfološke značilnosti	Neoplazija ploščatih celic		Neoplazija žleznih celic		p-vrednost za hi kvadrat test	K
	da	N (%)	da	N (%)		
Ozadje						
kri (sveža, stara)	da	30 (33,3)	16 (26,7)	NS	1,2	
	ne	60 (66,7)	44 (73,3)			
ozadje (nekroza, vodeno ali vnetje)	da	15 (16,7)	8 (13,3)	NS	1,3	
	ne	75 (83,3)	52 (86,7)			
brez ozadja, precipitat	da	37 (41,1)	12 (20)	0,007	2	
	ne	53 (58,9)	48 (80)			
kombinacija ozadij	da	8 (8,9)	24 (40)	0,0000052	4,5	
	ne	82 (91,1)	36 (60)			
Vrtinčenje						
	da	30 (33,3)	0 (0,0)	0,0000006	neskončno	
	ne	60 (66,7)	60 (100)			
Poroženevanje citoplazme						
	da	14 (15,6)	2 (3,3)	0,017	4,7	
	ne	76 (84,4)	58 (96,7)			
Posamezne diskariotične ploščate celice						
	da	59 (65,5)	4 (6,7)	0,0000001	9,8	
	ne	31 (34,4)	56 (93,3)			
Posamezne atipične žlezne celice						
	da	6 (6,7)	26 (43,3)	0,0000001	6,5	
	ne	84 (93,3)	34 (56,7)			
Rozete						
	da	11 (12,2)	25 (41,6)	0,000035	3,3	
	ne	79 (87,8)	35 (58,4)			
Trakovi						
	da	11 (12,2)	20 (33,3)	0,001759	2,7	
	ne	79 (87,8)	40 (66,7)			
Žlezne odprtine						
	da	26 (28,9)	45 (75)	0,0000001	2,6	
	ne	64 (71,1)	15 (25)			
Perjenje						
	da	6 (6,7)	22 (36,7)	0,000004	5,4	
	ne	84 (93,3)	38 (63,3)			
Psevdostratifikacija						
	da	40 (44,4)	36 (60,0)	0,06	1,3	
	ne	50 (55,6)	24 (40)			
Zaobljenost skupin						
	da	55 (61,1)	53 (88,3)	0,00027	1,4	
	ne	35 (38,9)	7 (11,7)			

K...količnik=pogostnost pojavljanja, NS...razlika ni statistično značilna, da...morfološke značilnosti so prisotne, ne...morfološke značilnosti niso prisotne



PDPLC...posamezne diskariotične ploščate celice, hiperkromne 3D skupine...hiperkromne tridimenzionalne skupine, K...količnik=pogostnost pojavljanja

Slika 23: Morfološke značilnosti, ki se statistično značilno pogosteje pojavljajo v skupini BMV s končno diagnozo CIN2,3 ali invazivni ploščatocelični karcinom ($p < 0,05$).



PAŽC...posamezne atipične žlezne celice, K...količnik=pogostnost pojavljanja

Slika 24: Morfološke značilnosti, ki se statistično značilno pogosteje pojavljajo v skupini BMV s končno diagnozo AIS ali invazivni adenokarcinom ($p < 0,05$).

Ker smo morfološki kriterij vrtničenje našli le pri *CIN2,3 in invazivnem ploščatoceličnem karcinomu*, ne pa tudi pri *AIS in invazivnemu adenokarcinomu*, ga v test logistične regresije nismo vključili. V tabeli XXVII so prikazane morfološke značilnosti za katere smo z univariantno logistično regresijo ugotovili, ali so statistično značilno povezane s predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na ploščatem oziroma na žlezem epitelu vratu maternice. Posamezne diskariotične ploščate celice, temen neprosojen tip kromatina, zašiljena jedra, poroženevanje citoplazme in odsotnost nukleolov so morfološke značilnosti, ki imajo večjo verjetnost da se pojavijo pri predrakavih in/ali rakavih spremembah na ploščatem epiteliju ($p < 0,05$). Posamezne atipične žlezne celice, perjenje, žlezne odprtine, kombinacija ozadij in zaobljenost skupin pa so morfološke značilnosti, ki imajo večjo verjetnost da se pojavijo pri predrakavih in/ali rakavih spremembah na žlezem epiteliju ($p < 0,05$) (tabela XXVII).

Tabela XXVII: Morfološke značilnosti in test univariantne logistične regresije, s katerim preverjamo povezanost s predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na ploščatem oziroma na žlezem epitelu vratu maternice.

Morfološke značilnosti za napoved predrakavih in/ali rakavih sprememb na ploščatem epitelu vratu maternice	p-vrednost (test univariantne logistične regresije)	RO (95% IZ)
<i>CIN2,3 IN INVAZIVNI PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM</i>		
Posamezne diskariotične ploščate celice	< 0,001	0,04 (0,01-0,11)
Temen, neprosojen tip kromatina	0,023	0,09 (0,01-0,7)
Zašiljena jedra	< 0,001	0,10 (0,03-0,3)
Poroženevanje citoplazme	0,0342	0,18 (0,04-0,90)
Ni nukleolov	<0,001	0,22 (0,08-0,41)
Brez ozadja ali precipitat	0,008	0,48 (0,2-0,82)
Hiperkromne tridimenzionalne skupine	0,052	0,50 (0,22-1,00)
Ovalna oblika jeder	0,017	0,47 (0,23-0,94)

RO... razmerje obojev, IZ... interval zaupanja

Tabela XXVIII: Morfološke značilnosti in test univariantne logistične regresije, s katerim preverjamo povezanost s predrakavimi in/ali rakave spremembe na žlezem epitelu vratu maternice.

Morfološke značilnosti za napoved predrakavih in/ali rakavih sprememb na žlezem epitelu vratu maternice	p-vrednost (test univariantne logistične regresije)	RO (95% IZ)
<i>AIS IN INVAZIVNI ADENOKARCINOM</i>		
Posamezne atipične žlezne celice	<0,001	10,83 (4,04-28,31)
Perjenje	<0,001	8,18 (3,04-21,60)
Žlezne odprtine	<0,001	7,42 (3,53-15,56)
Kombinacija ozadij	<0,001	6,82 (2,08-16,71)
Zaobljenost skupin	<0,001	5,01 (2,22-11,30)
Trakovi	0,002	3,64 (1,64-8,28)
Rozete	<0,001	2,34 (1,28-3,49)
Mitoze	0,004	2,22 (1,32-3,81)
Makronukleoli	<0,001	2,10 (1,50-3,11)
Grobozrnat tip kromatina	0,005	2,09 (1,24-3,53)
Podolgovata oblika jeder	0,008	1,89 (1,21-2,82)
Okrogla oblika jeder	0,006	1,77 (1,22-2,40)
Drobni nukleoli	0,038	1,65 (1,03-2,61)
Gola jedra	0,025	1,64 (1,06-2,31)
Drobnozrnat tip kromatina	0,047	1,51 (1,01-2,20)
Ozadje (nekroza, vodeno ali vnetje)	0,041	1,46 (1,01-2,05)
Ozadje kri (sveža, stara)	0,101	1,42 (0,91-2,01)

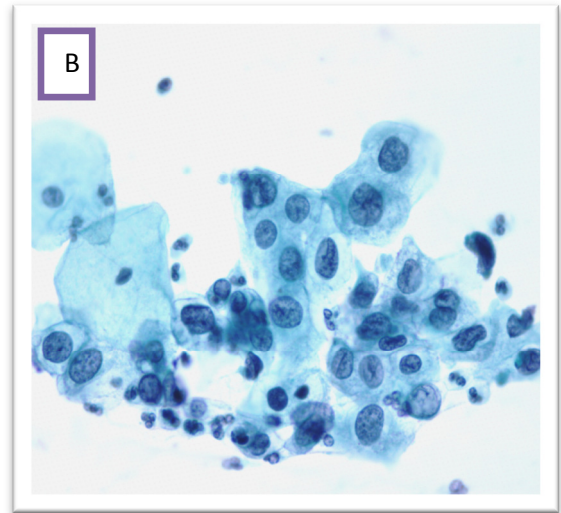
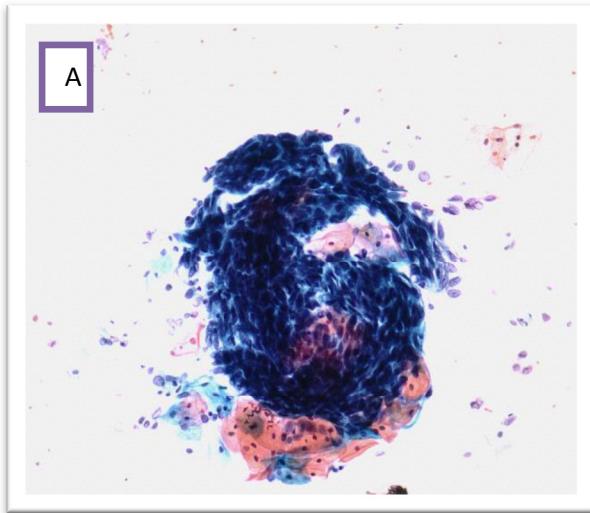
RO... razmerje obetov, IZ... interval zaupanja,

Z multivariantno logistično regresijo smo ugotovili, da so posamezne diskariotične ploščate celice poleg vrtinčenja najmočnejši morfološki kriterij za napoved predrakavih in/ali rakavih sprememb na ploščatem epitelu (tabela XXVIII, slika 25 A-B). Kombinacija ozadij, makronukleoli, okrogla jedra, perjenje, grobozrnat tip kromatinain zaobljenost skupin pa so najmočnejši morfološki kriteriji za napoved predrakavih in/ali rakavih sprememb na žlezem epitelu (tabela XXVIII, slika 26 A-F)

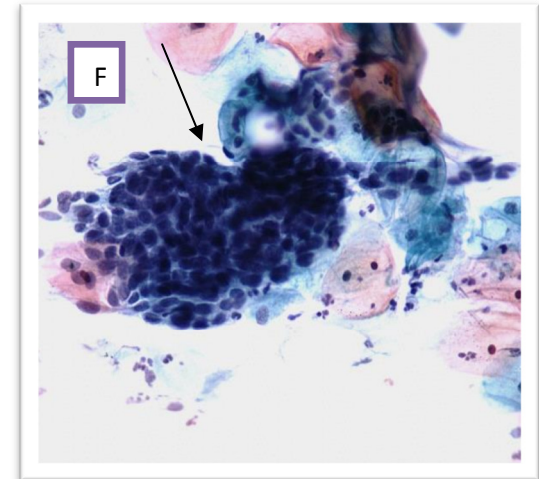
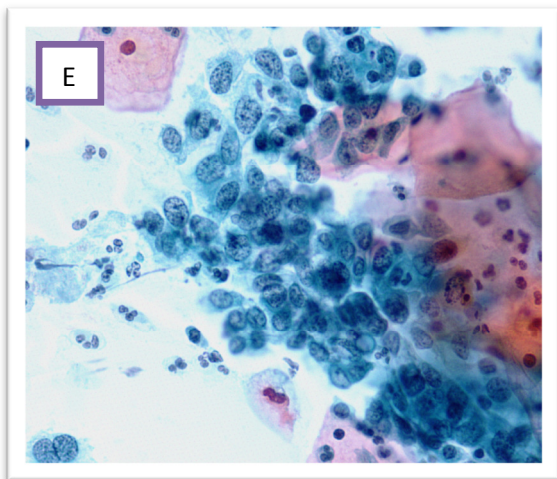
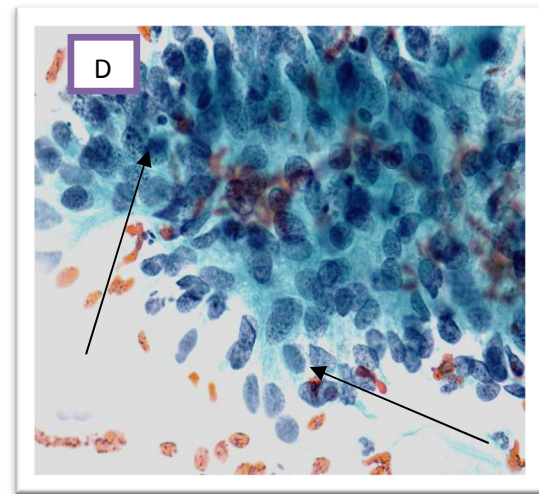
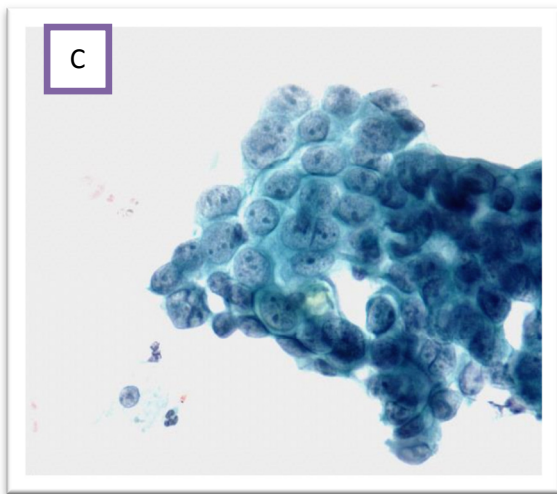
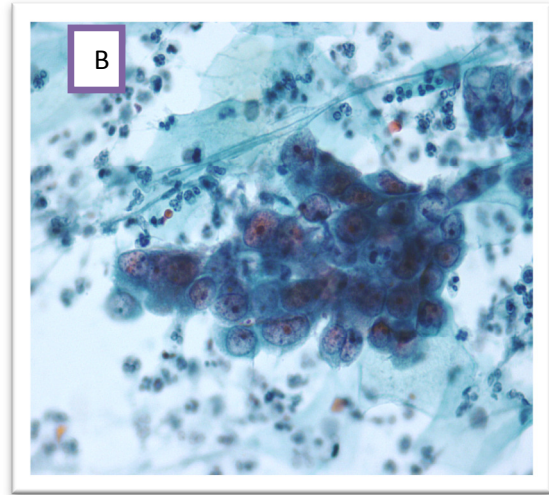
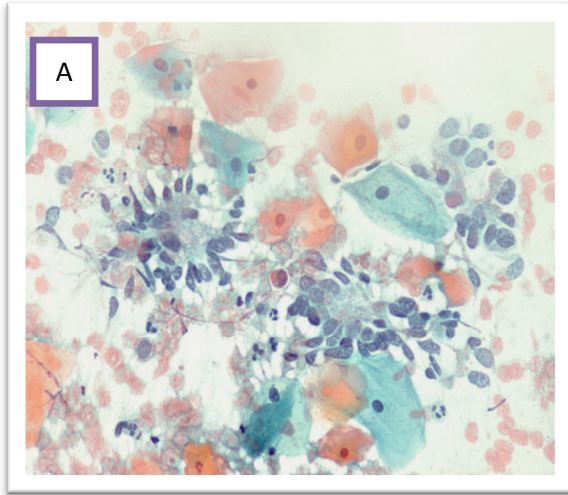
Tabela XXIX: Morfološke značilnosti za katere smo z multivariantno logistično regresijo ugotovili, da najbolj zanesljivo napovedo, da gre za predrakave in/ali rakave spremembe na ploščatem oziroma na žlezem epitelu vratu maternice

Morfološke značilnosti za napoved predrakavih in/ali rakavih sprememb na ploščatem in žlezem epitelu vratu maternice	p-vrednost (za test multivariantne logistične regresije)	RO (95% IZ)
<i>1. CIN2,3 IN INVAZIVNI PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM</i>		
Posamezne diskariotične ploščate celice	0,0002	0,003 (0,00-0,01)
<i>2. AIS IN INVAZIVNI ADENOKARCINOM</i>		
Kombinacija ozadij	0,001	49 (5,50-527,76)
Makronukleoli	0,005	47 (3,18-710,09)
Okrogla jedra	0,004	19 (2,63-143,04)
Perjenje	0,001	17 (3,32-88,73)
Grobozrnat tip kromatina	0,004	11 (2,13-51,87)
Zaobljenost skupin	0,024	6 (1,28-30,45)

RO...razmerje obov, IZ...interval zaupanja



Slika 25 A-B: Morfološke značilnosti, ki najbolj zanesljivo napovedo, da gre za predrakave in/ali rakave spremembe na ploščatem epitelu (Papanicolaou, 60x). A: Vrtinčenje. B: Posamezne diskariotične ploščate celice.



Slika 26A-F: Morfološke značilnosti, ki najbolj zanesljivo napovedo, da gre za predrakave in/ali rakave spremembe žleznem epitelu (Papanicolaou, 60x). A: Kombinacija ozadij. B: Makronukleoli. C: Okrogla jedra. D: Perjenje. E: Grobozrnat tip kromatina. F: Zaobljenost skupin.

5. DISKUSIJA

V obdobju od 2005 do 2009 smo na OIL v primarnem presejanju BMV ocenili, da je 0,40% vzorcev vsebovalo PSŽC. Pogostnost ocene PSŽC se je v tem obdobju postopoma zmanjševala, ker se je zaradi uspešnega izvajanja preventivnega državnega programa ZORA izboljšala zanesljivost citopatoloških ocen patoloških sprememb v BMV. Pri 27,9 % ženskah, ki so imele v primarnem presejanju BMV ocenjen kot PSŽC je histološka preiskava potrdila predrakave in/ali rakave spremembe na žlezem ali ploščatem epitelu, samo na žlezem epitelu pa le pri 12,2% žensk. PNV presejalnega testa BMV za odkrivanje AIS in invazivnega adenokarcinoma je bila v primarnem presejanju 14,5% kar je slab rezultat. Pri ponovnem pregledu BMV je bila PNV 3,8 krat višja zaradi uporabe morfoloških diagnostičnih kriterijev, ki so priporočeni v klasifikaciji po Bethesda. Rezultati ponovnega pregleda BMV so tudi pokazali, da z uporabo teh diagnostičnih kriterijev lahko izboljšamo zanesljivost razlikovanja med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na žleznih in ploščatih celicah. Kot najboljši kriteriji za razlikovanje med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami žleznih in ploščatih celicah so se izkazali vrtnčenje celic v skupinah, posamezne diskariotične ploščate celice, kombinacija ozadij, makronukleoli, okrogla jedra, perjenje, grobozrnat tip kromatina in zaobljenost skupin.

5.1 OCENA PATOLOŠKIH SPREMOMB NA ŽLEZNIH CELICAH V PRIMARNEM PRESEJANJU IN KORELACIJA S KONČNO DIAGNOZO

V naši raziskavi smo ugotovili, da smo v obdobju od leta 2005 do 2009 pri primarnem presejanju BMV le v 0,40% vzorcev ocenili, da BMV vsebujejo PSŽC. V primerjavi s podatki v literaturi je to dober rezultat saj se odstotek ocene PSŽC v razvitem svetu giblje med 0,5 in 1% (39). Delež citopatoloških ocen PSŽC se je postopno, statistično značilno zmanjšal iz 0,87% na 0,21% ($p=0,04$). O podobnih rezultatih je v svoji raziskavi poročala tudi Žerovnik V., ki je ugotovila, da je bil na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani v letu 2008 delež citopatoloških ocen PSŽC 0,23% (55).

Rezultati naše raziskave so pokazali, da zmanjševanje pogostnosti ocene PSŽC ni bilo povezano z morebitno manjšo incidenco patoloških sprememb na materničnem vratu v populaciji žensk, ki so bile zajete v raziskavo. Pogostnost histoloških diagnoz AIS, invazivni

adenokarcinom in invazivni ploščatocelični karcinom se namreč v naši študijski populaciji ni značilno spreminjala. Pogostnost histoloških diagnoz CIN2,3 pa se je celo statistično značilno zmanjšala ($p=0,04$). Zmanjševanje pogostnosti ocene PSŽC smo zato pripisali boljšemu prepoznavanju sprememb v BMV kot posledico vrste aktivnosti, ki so potekale zaradi vzpostavitve presejalnega programa ZORA na ozemlju celotne Slovenije v letu 2003. V okviru priprav na izvajanje presejalnega programa so bila za presejalce in citopatologe organizirana številna predavanja in mikroskopske delavnice. Osnova za boljše delo presejalcev in citopatologov je bila tudi uvedba enotne napotnice s klasifikacijo, ki je bila prirejena po zgledu klasifikacije po Bethesda, v letu 2006. Z uvedbo nove napotnice smo pričeli uporabljati sodobne diagnostične morfološke kriterije, ki so priporočeni v klasifikaciji po Bethesda. Pomemben vpliv na delo presejalcev in citopatologov je imela tudi organizacija šole za presejalce BMV na OIL v letu 2006. Šola je bila organizirana po zgledu šole za presejalce BMV v Britanski Kolumbiji v Kanadi, kjer se ponašajo z eno od najnižjih incidenc RMV v svetu (1,37). Na OIL smo leta 2007 zaposlili nove presejalce, ki so se šolali po novem programu in tako že osvojili sodobnejše kriterije za ocenjevanje sprememb na žlezem epitelu.

5.1.1 Atipične žlezne celice

V raziskavi smo ugotovili, da se je pogostnost ocene PSŽC statistično značilno zmanjšala predvsem na račun citopatološke ocene z oznako *atipične žlezne celice*. V obdobju od 2005 do 2009 je bil delež citopatoloških ocen *atipične žlezne celice* na OIL povprečno 0,33% in se je iz začetnih 0,74% znižal na 0,15% ob koncu opazovalnega obdobja. O podobnih rezultatih je poročala tudi Planinc A., ki je ugotovila, da se je pogostnost citopatološke ocene *atipične žlezne celice* v Splošni bolnišnici Celje v obdobju 2003 do 2008 zmanjšala iz 1,5% na 0,10% (54), povprečna vrednost za celotno opazovalno obdobje je bila 0,40%. Na Inštitutu za patologijo na Medicinski fakulteti v Ljubljani so analizirali ocenjevanje BMV v letu 2008. Delež ocene *atipične žlezne celice* v primerjavi z vsemi ocenami je bil na Medicinski fakulteti enak kot na OIL in sicer 0,18%, v splošni bolnišnici Celje pa le 0,1% (54,55). Ti rezultati so skladni s podatki v literaturi, kjer se delež citopatoloških ocen *atipične žlezne celice* giblje od 0,1% do 2,1% (50). Večina tujih avtorjev v diagnostično kategorijo *atipične žlezne celice* sicer vključuje tudi kategorijo atipične žlezne celice verjetno neoplastične, ki smo jih mi obravnavali ločeno. Ker so deleži citopatoloških ocen atipične žlezne celice verjetno

neoplastične majhni, od 0,01% do 0,02%, (57, 58), smo mnenja, da ta diagnostična kategorija in podatek o pogostnosti citopatoloških ocen *atipične žlezne celice*, nima bistvenega vpliva in, da so slovenski rezultati povsem primerljivi z rezultati v literaturi.

Znižanje pogostnosti citopatoloških ocen *atipične žlezne celice* na OIL in v Splošni bolnišnici Celje povsem sovпада z opustitvijo klasifikacije po Papanicolaou in uvedbo nove klasifikacije, ki je bila usklajena s klasifikacijo po Bethesda. Delež citopatoloških ocen *atipične žlezne celice* je bil zato najvišji prav v prvem letu naše raziskave, ko smo v Sloveniji še vedno uporabljali klasifikacijo po Papanicolaou in smo v diagnostično kategorijo *atipične žlezne celice* poleg blago atipičnih žleznih celic uvrščali tudi reaktivno spremenjene žlezne celice (36). Te ugotovitve so tudi v skladu s podatki v literaturi. V letih 1992 in 1993, ko v svetu diagnostične kategorije PSŽC še niso bile jasno opredeljene, sta bili objavljeni dve raziskavi, ki sta pokazali, da je pogostnost citopatološke ocene *atipične žlezne celice* odvisna od tega ali so v to diagnostično kategorijo vključene tudi reaktivne spremembe na žlezni celicah. Goff s sodelavci je poročal, da je bila pogostnost atipije endocervikalnih žlezni celic brez upoštevanja reaktivnih sprememb 0,46% (59). Nasu s sodelavci pa je poročal, da je bila pogostnost reaktivne žlezne atipije v kombinaciji z blago atipijo žlezni celic kar 2,5% (60).

S primerjavo citopatoloških ocen s končnimi diagnozami smo ugotovili, da je končna diagnoza potrdila predrakave in/ali rakave spremembe na vratu maternice samo v 14,7% BMV, ki so bili na OIL v primarnem presejanju ocenjeni kot *atipične žlezne celice*. 84% sprememb je bilo na ploščatem epitelu, 16% pa na žlezni epitelu. S podobnima raziskavama so v Splošni bolnišnici Celje odkrili kar 45,9% predrakavih in/ali rakavih sprememb med primeri, ki so bili citopatološko ocenjeni kot *atipične žlezne celice*, na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani pa 18,2 % (54,55). Ti rezultati so v skladu s podatki v literaturi. Rezultati različnih študij so pokazali, da na podlagi citopatološke ocene *atipične žlezne celice* odkrijemo od 9 do 59% predrakavih in/ali rakavih sprememb (61). Podobno kot na OIL je bil tudi v Splošni bolnišnici Celje in na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani v vzorcih ocenjenjih kot *atipične žlezne celice* večji delež predrakavih in/ali rakavih sprememb na ploščatem epitelu kot na žlezni. V Splošni bolnišnici Celje je bil ta delež 86%, na Medicinski fakulteti v Ljubljani pa 64% (54,55). Iz podatkov v literaturi in tudi iz vsakdanje prakse vemo, da je razlikovanje med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na žlezni in ploščatem epitelu zelo zahtevno. Patološko spremenjene ploščate in žlezne celice so si zelo podobne in morfološki kriteriji, ki jih uporabljamo za njihovo razlikovanje so

nezanesljivi. Zato je včasih nemogoče ločiti ali gre za predrakave in/ali rakave spremembe na žlezem ali na ploščatem epitelu (52, 62). To potrjujejo tudi rezultati študij, ki so pokazale, da so v kategoriji *atipične žlezne celice* prisotne predrakave in/ali rakave spremembe na ploščatem epitelu v 40 do 80% (47). Za boljše razlikovanje med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na žlezem in ploščatem epitelu je zato potrebno uporabljati sodobne, morfološke diagnostične kriterije, ki so priporočeni v klasifikaciji po Bethesdi (43). Z uporabo teh kriterijev se razlikovanje med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na žlezem epitelu lahko izboljša (63), kar so pokazali tudi rezultati naše raziskave.

Kljub dosledni uporabi novih diagnostičnih kriterijev, ki jih priporoča klasifikacija po Bethesdi je izredno težko razlikovati med reaktivnimi in patološkimi spremembami celic vratu maternice. To potrjujejo rezultati naše študije in študij na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani in v Splošni bolnišnici Celje (54,55) V kategoriji *atipične žlezne celice* smo v teh raziskavah zabeležili od 54% do 85% reaktivnih sprememb. Te napačne citopatološke ocene so obremenjujoče za ženske in za zdravstveni sistem saj je ob citopatološki oceni *atipične žlezne celice* potrebna nadaljna diagnostika, ki se velikokrat izkaže za nepotrebno. Prav zaradi tega je bilo v zadnjem času narejenih precej raziskav s katerimi so poskušali ugotoviti ali lahko iz skupine žensk s citopatološko oceno *atipične žlezne celice* izločimo tiste, ki imajo veliko tveganje za nastanek predrakavih in/ali rakavih sprememb na vratu maternice. Izkazalo se je, da lahko to tveganje bolj natančno ocenimo na podlagi nekaterih morfoloških diagnostičnih kriterijev, starosti ženske, porekla žlezni celic (endocervikalne, endometrijske, neopredeljene) in rezultatov HPV testiranja (61, 64, 65, 66).

5.1.2 Huda atipija žlezni celic/AIS

V pet letnem preiskovanem obdobju smo na OIL v primarnem presejanju BMV ocenili brise s kategorijo *huda atipija žlezni celic/AIS* v 0,05%. V tako ocenjenih brisih so bile prisotne predrakave in/ali rakave spremembe v 67% primerih, vendar le v 32% na žlezem epitelu in v 35% na ploščatem epitelu. 13% žensk je imelo AIS, 19% invazivni adenokarcinom, 33% CIN2,3 in 2% invazivni ploščatocelični karcinom. Raziskava na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, je pokazala podobne rezultate. 0,03% vseh brisov v preiskovanem obdobju so uvrstili v kategorijo *huda atipija žlezni celic/AIS* med katerimi je bilo 75% predrakavih in/ali rakavih sprememb: 33% na žlezem epitelu in 43% na ploščatem

epitelu (55). V njihovi raziskavi je navedeno, da je vseh 33% rakavih sprememb na žlezem epitelu pripadalo invazivnemu karcinomu. Tak rezultat je posledica uporabe podatkov o histoloških izvidih zabeleženih v podatkovni zbirki ZORA, kjer sta bila AIS in CIN3 grupirana skupaj pod enim imenom. Zato primerjava z našo študijo glede odstotka pravilno prepoznanih AIS ni možna.

Rezultatov raziskav na OIL in na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani pa žal ni možno primerjati s podatki v literaturi, saj klasifikacija po Bethesda ne pozna diagnostične kategorije *huda atipija žleznih celic/AIS*. V klasifikaciji po Bethesda je diagnostična kategorija *huda atipija žleznih celic/AIS* razdeljena v dve samostojni diagnostični kategoriji: *AŽC-VN in AIS*. Našli smo le eno raziskavo, ki je podobna naši. Raziskava je bila narejena na Nizozemskem v obdobju, ko klasifikacija po Bethesda v Evropi še ni bila splošno uveljavljena. Tudi v tej raziskavi so bile *hudo atipične žlezne celice in AIS* združene v eno diagnostično kategorijo. Raziskava je pokazala, da so na podlagi citopatološke ocene *huda atipija žleznih celic/AIS* s histološko preiskavo odkrili 49% AIS, 28% invazivnega adenokarcinoma in 23% kombiniranih lezij (AIS in invazivni adenokarcinom, AIS in CIN2,3, AIS in ploščatocelični karcinom, invazivni adenokarcinom in CIN2,3 ter invazivni adenokarcinom in ploščatocelični karcinom) (67), kar je precej več kot v naši raziskavi. Rezultati slovenske in nizozemske raziskave niso povsem primerljivi, saj so bile študiji različno zasnovane. V slovenskih raziskavah nas je zanimalo kaj se je zgodilo z ženskami, ki so imele BMV ocenjen kot PSŽC, v nizozemski raziskavi pa jih je zanimalo kakšna je bila ocena BMV pri ženskah, ki so imele histološko dokazan AIS, invazivni adenokarcinom, adenoskvamozni karcinom ali kombinirane lezije na vratu maternice.

5.1.3 *Invazivni adenokarcinom*

V časovnem okviru, ki smo ga zajeli v naši raziskavi smo na OIL uvrstili 0,03% BMV v rubriko *invazivni adenokarcinom*. Končna diagnoza je v vseh primerih potrdila predrakave in/ali rakave spremembe: 91,8% žensk je imelo invazivni adenokarcinom, 5,8% invazivni ploščatocelični karcinom in 2,7% CIN2,3. Nobena citopatološka diagnoza ni bila napačno pozitivna. V primerjavi z rubrikama *atipične žlezne celice* in *huda atipija žleznih celic/AIS* je imela rubrika *invazivni adenokarcinom* izrazito višji odstotek pravilno opredeljenih patoloških sprememb. Z raziskavo na Inštitutu za patologijo na Medicinski fakulteti v Ljubljani so

objavili podobne rezultate. 0,02% BMV so ocenili kot invazivni adenokarcinom. Histološka preiskava je potrdila invazivni adenokarcinom v 50% primerih, v 20% je bil prisoten CIN2,3, v 10% (en primer) je bil citopatološki izvid napačno pozitiven, v 10% (en primer) pa histopatološka preiskava ni bila narejena (55). Obe raziskavi sta pokazali, da je bila zanesljivost citopatološke ocene *invazivni adenokarcinom* za odkrivanje RMV visoka, saj smo na OIL v vseh primerih odkrili klinično pomembne lezije, na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani pa so imeli le eno lažno pozitivno oceno.

Slabost zasnove obeh raziskav je, da deleža adenokarcinomov, ki so bili zaradi napačne citopatološke ocene spregledani, ni bilo možno oceniti. Predvidevamo, da je bil delež spregledanih adenokarcinomov v obeh laboratorijih majhen, saj je zunanja kontrola kakovosti pregledovanja BMV, ki poteka v okviru programa ZORA že pet let, pokazala, da je delež spregledanih karcinomov na vratu maternice, ki je posledica napačne citopatološke ocene, majhen. Ponovni pregled napačno negativnih BMV za RMV je pokazal, da je bilo zaradi napačne citopatološke ocene spregledano le 25% vseh rakov na materničnem vratu, delež spregledanih adenokarcinomov pa je bil le 7,2% (68). Ti rezultati so primerljivi ali celo boljši kot jih najdemo v literaturi. V meta-analizi 28 objavljenih študij je bilo povprečno 47% (0%-85,7%) napačno negativnih BMV resnično spregledanih za RMV (28). Prav tako so rezultati ene od zunanjih kontrol kakovosti, ki potekajo v Združenih državah Amerike, pokazali, da je delež spregledanih adenokarcinomov in ploščatoceličnih karcinomov na vratu maternice nizek. Ponovni pregled BMV žensk s histološko potrjenimi adenokarcinomi, ploščatoceličnimi karcinomi, CIN2+ in AIS, je pokazal, da so pri ponovnem pregledu BMV spregledali 8,9% adenokarcinomov, 0,3% ploščatoceličnih karcinomov, 4,6% CIN2,3 in 11,7% AIS. Delež spregledanih adenokarcinomov je bil večji od deleža spregledanih ploščatoceličnih karcinomov (69). Ti rezultati so v nasprotju z rezultati zunanje kvalitete kakovosti v Sloveniji, ki je pokazala, da je bilo med citološko spregledanimi karcinomi 2,4-krat več ploščatoceličnega karcinoma (68).

Razlogi za podcenjene BMV pri ženskah z adenokarcinomom na vratu maternice so različni. BMV je lahko podcenjen zaradi majhnega števila patološko spremenjenih celic ali slabe kvalitete brisa. V BMV, ki vsebujejo manj kot 50 neoplastičnih celic je možnost napačno negativnega izvida 23,7-krat večja kot v brisih, ki vsebujejo več kot 200 patoloških celic (70). V debelih nepreglednih razmazih, ki vsebujejo obilico krvi in številne vnetne elemente, ali v slabo fiksiranih razmazih neoplastične celice lahko spregledamo ali napačno interpretiramo.

Napačna interpretacija patoloških sprememb v BMV pa sodi med najpomembnejše vzroke za podcenjene BMV pri adenokarcinomih. Malo številne patološko spremenjene žlezne celice, ki nimajo jasno izraženih znakov malignosti, lahko spregledamo in napačno ocenimo za reaktivne ali neneoplastične spremembe (68).

5.2 PRIMERJAVA REZULTATOV PRIMARNEGA PRESEJANJA S KONČNO DIAGNOZO

S primerjavo rezultatov primarnega presejanja s končno diagnozo smo ugotovili, da smo v primarnem presejanju odkrili 27,9% predrakavih in/ali rakavih sprememb v vzorcih, ki smo jih ocenili kot PSŽC, vendar so bile spremembe na žlezem epitelu le v 12,2% primerov, v 87,8% primerov so bile spremembe na ploščatem epitelu. S podobno raziskavo so na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani odkrili 30% predrakavih in/ali rakavih sprememb med primeri, ki so bili ocenjeni kot PSŽC. 11% sprememb so odkrili na žlezem epitelu. Rezultati obeh raziskav so primerljivi in so tudi pokazali, da na podlagi citopatološke ocene PSŽC odkrijemo več predrakavih in/ali rakavih sprememb na ploščatem kot na žlezem epitelu (55). Ker v literaturi nismo našli raziskav, ki bi bile podobno zasnovane kot sta bili raziskavi na OIL in na Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, slovenskih rezultatov nismo mogli primerjati z rezultati tujih avtorjev.

Čeprav smo na OIL na podlagi citopatološke ocene PSŽC odkrili pomemben delež predrakavih in/ali rakavih sprememb na vratu maternice, je bila skladnost citopatoloških ocen s končno diagnozo slaba. Skladnost citopatoloških ocen je bila popolna v 7,7%, zadovoljiva v 20,2% in nezadovoljiva v 72,1%. Majhen delež popolnoma skladnih citopatoloških ocen in velik delež zadovoljivo skladnih citopatoloških ocen, kažeta na nizko specifičnost citopatološke preiskave za odkrivanje AIS in invazivnega adenokarcinoma v primarnem presejanju. Patološke spremembe na vratu maternice smo pravilno prepoznali kot predrakave in/ali rakave, vendar smo te spremembe velikokrat pripisali napačni vrsti epitela ali pa smo stopnjo atipije na žleznih celicah ocenili prenizko ali previsoko. Velik problem primarnega presejanja so bile nezadovoljivo skladne citopatološke ocene za 72,1% BMV pri katerih končna diagnoza ni potrdila predrakavih in/ali rakavih sprememb. Kot smo že navedli zgoraj je bil glavni razlog takih rezultatov uvrščanje reaktivnih sprememb v rubriko *atipične žlezne celice*, predvsem v letih 2005 in 2006. Poleg tega je citopatološka ocena *atipične žlezne celice* slabo definirana diagnostična kategorija, saj vanjo uvrščamo tiste PSŽC, kjer je atipija bolj

izražena kot pri reaktivno spremenjenjih žlezni celicah, vendar še ne izpolnjuje diagnostičnih kriterijev za diagnozo AIS (43). Ponovljivost citopatološke ocene atipične žlezne celice je zato slaba (71), razlikovanje med reaktivnimi spremembami in atipičnimi žlezni celicami pa zahtevno in pogosto nezanesljivo.

Skladnost citopatoloških ocen s končno diagnozo je bila največja za citopatološko oceno *invazivni adenokarcinom*. Visoka skladnost v tej rubriki je najverjetneje posledica jasno izraženih znakov malignosti na žlezni celicah. Zato smo tudi v primerih, ko je bilo diagnostičnih celic v razmazih malo, BMV pravilno cenili. Poleg tega smo za nekatere ženske na osnovi kliničnih podatkov vedeli, da imajo na vratu maternice spremembo, sumljivo za karcinom, kar je lahko vplivalo na našo pravilno odločitev.

5.3 OCENA PATOLOŠKIH SPREMEMB NA ŽLEZNIH CELICAH PRI PONOVNEM PREGLEDU BMV IN PRIMERJAVA S KONČNO DIAGNOZO

Citopatološke ocene ponovnega pregleda BMV so se statistično značilno razlikovale od ocen v primarnem presejanju ($p < 0,05$). Kar 60% BMV, ki smo jih v primarnem presejanju ocenili kot *atipične žlezne celice, hudo atipične žlezne celice/AIS in invazivni adenokarcinom* smo pri ponovnem pregledu ocenili kot normalen BMV ali kot BMV z ne-neoplastičnimi spremembami. Preostalih 40% BMV smo s ponovnim pregledom ocenili kot BMV s patološkimi spremembami. 21,5% patoloških sprememb smo ocenili kot spremembe na žlezni celicah, 16,2% kot spremembe na ploščatih celicah in 1,4% kot spremembe na žlezni in ploščatih celicah.

Tudi rezultate ponovnega pregleda BMV smo primerjali s končno diagnozo. Ugotovili smo, da so bile citopatološke ocene pri ponovnem pregledu BMV statistično značilno bolj skladne s končnimi diagnozami kot v primarnem presejanju ($p < 0,05$). Kar 60% BMV, ki so bili v primarnem presejanju ocenjeni kot PSŽC smo pri ponovnem pregledu pravilno ocenili kot negativen BMV. Večino predrakavih in/ali rakavih sprememb na žlezni in ploščatem epitelu smo pravilno prepoznali. Primerjava ocen ponovnega pregleda s končnimi diagnozami je pokazala neskladje za 2,2% klinično pomembnih sprememb in sicer 1,7% CIN2,3 in 0,5% ploščatoceličnega karcinoma. Vendar vzrok neskladja niso bile spregledane patološke spremembe, ker tudi z dodatnim natančnim pregledom teh BMV neoplastičnih celic v razmazih nismo našli. Neskladje je zato posledica odvzema BMV iz nepravilnega mesta in ne posledica napake v citopatološki oceni BMV.

Zanesljivost citopatološke ocene ponovnega pregleda se je povečala predvsem na račun specifičnosti citološke preiskave. Tudi Lee KR. s sodelavci je s svojo raziskavo pokazal, da se je pri ponovnem pregledu BMV specifičnost citopatološke ocene *atipične žlezne celice* močno povečala. Specifičnost Pap testa se je povečala predvsem zaradi striktnega upoštevanja morfoloških diagnostičnih kriterijev, ki so priporočeni v zadnji verziji klasifikacije po Bethesda. Rezultati njegove raziskave so tudi pokazali, da so pri ponovnem pregledu BMV spregledali, 14% klinično pomembnih žlezni lezij in da se je na račun povečane specifičnosti Pap testa zmanjšala občutljivost testa (63). Naša raziskava teh opažanj ni potrdila. Čeprav se je specifičnost Pap testa v naši raziskavi povečala, do izgube občutljivosti ni prišlo.

Povečana zanesljivost citopatoloških ocen pri ponovnem pregledu BMV je v največji meri posledica dobrega dela v okviru državnega programa ZORA in uporaba morfoloških kriterijev ki jih navaja najnovejša svetovna literatura in zadnja verzija klasifikacije po Bethesda iz leta 2001 (43). Začetek uporabe nove klasifikacije, ki je bila usklajena s klasifikacijo po Bethesda, v letu 2006, in ustanovitev šole za presejalce na OIL sta bila po našem mnenju najpomembnejša mejnika v razvoju, citopatološke stroke, ki sta na OIL dvignila zanesljivost citopatoloških ocen BMV. Boljše rezultate ponovnega pregleda v primerjavi s primarnim presejanjem je delno potrebno pripisati dejstvu, da sta ponovni pregled opravila en presejalec in en citopatolog. V primarnem presejanju so bili udeleženi štirje presejalci in štirje citopatologi.

Zavedamo se, da so rezultati ponovnega pregleda BMV v naši raziskavi lahko tudi nekoliko pristranski, ker ponovni pregled BMV ni bil opravljen po načelu slepega preizkusa. S citopatološko oceno PSŽC iz primarnega presejanja namreč niso bili pomešani z BMV brez patoloških sprememb (68). Kljub temu smo mnenja, da so dobljeni rezultati dovolj verodostojni, saj pri ponovnem pregledu BMV, nismo imeli podatka o končnih diagnozah.

5.3.1 *Atipične žlezne celice*

Pri ponovnem pregledu BMV, ki so bili v primarnem presejanju ocenjeni v eno od treh kategorij PSŽC, smo le 14,7% BMV razvrstili v kategorijo *atipične žlezne celice*, ki je v klasifikaciji po Bethesda razdeljena v dve diagnostični kategoriji *AŽC-N* in *AŽC-VN*. V literaturi smo našli dve podobno zasnovani raziskavi kot je bila naša. Lee KR. s sodelavci poroča o rezultatih, ki so delno podobni našim. BMV s citopatološko oceno *atipične žlezne celice* je ponovno pregledalo 5 neodvisnih preiskovalcev in ocene so variirale od 14,7% do 65,4%. S prvotno oceno *atipične žlezne celice* so se vsi ocenjevalci strinjali le v 3,8%, vsaj

trije od petih pa v 28,6%. Za 20,3% BMV pa se nobeden od ocenjevalcev ni strinjal s prvotno citopatološko oceno (63). Nasprotno pa je Tam KF. s sodelavci v svoji raziskavi vse BMV s prvotno citopatološko oceno *atipične žlezne celice* ponovno ocenil kot *atipične žlezne celice*. Glede na tveganje, da bodo na podlagi citopatološke ocene *atipične žlezne celice* v nadaljnjem diagnostičnem postopku odkrite neoplastične spremembe je 67,6% BMV ocenil kot AŽC-N, 32,4% pa kot AŽC-VN (72).

V naši raziskavi je bil pri ponovnem pregledu delež BMV s citopatološko oceno AŽC-N in AŽC-VN podoben kot v Tamovi raziskavi. 61% BMV smo ocenili kot AŽC-N, 39% pa kot AŽC-VN. Ti rezultati se nekoliko razlikujejo od rezultatov podobnih prospektivnih študij, kjer se delež AŽC-N giblje od 79% do 88%, delež AŽC-VN pa od 12% do 21% (61,58).

Med BMV, ki smo jih pri ponovnem pregledu razvrstili v rubriko AŽC-N je bilo 22% predrakavih in/ali rakavih sprememb na žlezem ali ploščatem epitelu, v rubriki AŽC-VN pa 76%. Tudi ti rezultati so povsem skladni s podatki v literaturi. Rezultati različnih raziskav so pokazali, da na podlagi citopatološke ocene AŽC-N odkrijemo 19,7%-33% predrakavih in/ali rakavih sprememb, na podlagi citopatološke ocene AŽC-VN pa 67%-74% (61,58,72).

Slaba stran naše raziskave je, da pri ponovnem pregledu BMV nismo zabeležili porekla *atipičnih žleznih celic*. Zato nismo mogli oceniti kakšna je povezava med poreklom žleznih celic ter predrakavimi in/ali rakavimi spremembami, ki jih odkrijemo v nadaljnjem diagnostičnem postopku.

5.3.2 AIS

Pri ponovnem pregledu BMV smo jih 1,7% ocenili kot AIS. Primerjava citopatološke ocene s končno diagnozo je potrdila predrakave in/ali rakavih spremembe v 80% primerov vendar pa je bila specifična diagnoza AIS pravilna le v 20%. V 60% primerov smo patološke spremembe podcenili, ker je bil pri teh bolnicah potrjen invazivni adenokarcinom. 20% BMV, ki smo jih ocenili kot AIS je bilo lažno pozitivnih.

Najpomembnejša razloga za podcenjene citopatološke ocene sta bila slaba fiksacija in nezadovoljiva kvaliteta barvanja po Papnicolaou. V slabo fiksiranih in pobarvanih BMV je stopnja atipije na žleznih celicah zelo težko pravilno oceniti. Na odločitev o stopnji atipije v takih primerih vplivajo tudi podatki o prejšnjih patoloških BMV in histoloških biopsijah. Ker

teh podatkov pri ponovnem pregledu BMV nismo imeli na voljo, smo nekatere BMV najverjetneje ocenili nižje kot bi jih sicer.

Pri ponovnem pregledu BMV smo imeli 2 (20%) napačno pozitivni citopatološki oceni AIS. V obeh primerih je šlo za isto žensko, kjer je histopatološka preiskava pokazala kronični endometritis in nezrelo ploščatocelično metaplazijo. Ker smo v BMV našli skupine atipičnih žlezni z nekaterimi morfološkimimi arhitekturnimi značilnostmi (perjenje, rozete, trakovi, žlezne odprtine, pseudostratifikacija jeder), ki so značilne za AIS, smo stopnjo atipije na žlezni celicah ocenili previsoko. Po podatkih iz literature so prav perjenje, žlezne odprtine, rozete, trakovi in pseudostratifikacija jeder, ki jih najdemo v BMV z normalnimi žlezni celicami (celice spodnjega uterinega segmenta, neovagine) ali žlezni celicami z ne-neoplastičnimi spremembami (tubarna metaplazija, endocervikalni polip, cervicitis), najpomembnejši razlogi za lažno pozitivne citopatološke ocene (28,73,74,75,76;77). Zato je za zanesljivo citopatološko oceno AIS potrebno upoštevati prisotnosti več morfoloških diagnostičnih kriterijev, tako arhitekturnih kot jedrnih. Če v BMV najdemo skupine žlezni celic v obliki trakov in rozet ali skupine žlezni celic s perjenjem, žlezni odprtinami in pseudostratifikacijo jeder, ki imajo normokromna jedra in fino zrnati kromatin, gre najverjetneje za spremembe na normalnih ali neoplastičnih žlezni celicah. Če pa so jedra v teh skupinah hiperkromna, imajo grobo zrnati kromatin in nukleole pa gre bolj verjetno za AIS ali celo invazivni adenokarcinom. V prid neoplastičnih spremembah govori tudi prisotnost številnih PSŽC.

V literaturi smo našli malo raziskav o zanesljivosti citopatološke ocene AIS. Kljub temu, da so diagnostični kriteriji za AIS v literaturi precej natančno opisani (43), je ponovljivost citopatološke ocene AIS slaba (78). Schoolland M. s sodelavci je v svoji raziskavi preveril citopatološke ocene BMV žensk s histološko potrjenim AIS in ugotovil, da je bila citopatološka ocena v približno 50% primerih povsem pravilna in je pokazala neoplastične spremembe na žlezni celicah (49). Čeprav so naši rezultati naše raziskave pokazali, da smo na podlagi citopatološke ocene AIS odkrili 80% neoplastičnih sprememb na žlezni epitelu, pa teh rezultatov ne moremo primerjati z zgoraj omenjenimi rezultati, saj gre za raziskavi, ki sta zasnovani povsem različno.

5.3.3 *Invazivni adenokarcinom*

Pri ponovnem pregledu BMV smo 5,05% BMV ocenili kot invazivni adenokarcinom, kar je manj kot v primarnem presejanju, kjer je bilo takih ocen 6,46%. Poleg tega smo pri ponovnem pregledu BMV pravilno prepoznali 48% histološko potrjenih adenokarcinomov, v primarnem presejanju pa kar v 58%. Rezultati ponovnega pregleda BMV so bili nepričakovano slabši kot v primarnem presejanju. Pričakovali smo, da bodo zaradi uporabe sodobnih morfoloških kriterijev, ki so predlagani v klasifikaciji po Bethesda, rezultati ponovnega pregleda BMV precej boljši. Slabši rezultati ponovnega pregleda BMV so najverjetneje posledica dejstva, da smo v primarnem presejanju za številne bolnice vedeli, da imajo histološko potrjen invazivni adenokarcinom. Zato smo tudi BMV, ki so bili slabo fiksirani in neustrezno pobarvani, slabo pregledni zaradi krvi in vnetja ali pa so vsebovali le maloštevilne hudo atipične žlezne celice, ocenili kot invazivni adenokarcinom. Pri ponovnem pregledu BMV podatkov o predhodnih citopatoloških ocenah in histoloških preiskavah nismo imeli, zato smo take BMV podcenili in jih najpogosteje uvrstili v diagnostično kategorijo AŽC-VN (60%). Ti rezultati so tudi skladni s podatki v literaturi, saj je znano, da na podlagi citopatološke ocene AŽC-VN na vratu maternice odkrijemo 67%-74% klinično pomembnih sprememb, med katerimi je precej invazivnega adenokarcinoma (61, 79, 72) .

Kljub temu, da smo imeli pri ponovnem pregledu BMV pravilno prepoznali manjši delež adenokarcinomov kot v primarnem presejanju, nismo spregledali nobenega adenokarcinoma. Tudi za 52% adenokarcinomov, ki jih pri ponovnem pregledu BMV nismo prepoznali, je bila citopatološka ocena ustrezna, saj smo pravilno ocenili, da gre za predrakave in /ali rakave spremembe na žlezem ali ploščatem epitelu. Zato smo mnenja, da je bila tudi pri ponovnem pregledu BMV diagnostična zanesljivost citopatološke ocene *invazivni adenokarcinom* zadovoljiva.

5.3.4 *Patološke spremembe na ploščatih celicah*

Pri ponovnem pregledu BMV smo 16,2% BMV, ki smo jih v primarnem presejanju cenili kot PSŽC, ocenili kot patološke spremembe na ploščatih celicah. Med BMV, ki smo jih razvrstili v razrede z velikim tveganjem za predrakave in/ali rakave spremembe na ploščatem epitelu (APC-VS, PIL-VS in invazivni ploščatocelični karcinom) so bile predrakave in/ali rakave spremembe potrjene v 82% primerov in večina teh sprememb je bila resnično na ploščatem

epitelu. Rezultati tega dela raziskave kažejo, da smo pri ponovnem pregledu BMV veliko bolje razlikovali med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na žlezem in ploščatem epitelu kot v primarnem presejanju.

Rezultati tega dela naše raziskave so povsem primerljivi z rezultati raziskave, ki jo je napravil Lee KR. s sodelavci. V tej raziskavi je 5 neodvisnih ocenjevalcev ponovno pregledalo BMV s citopatološko oceno atipične žlezne celice. Pri ponovnem pregledu so posamezni ocenjevalci 2,9%-33,6% BMV ocenili kot patološke spremembe na ploščatih celicah. Na podlagi citopatološke ocene PIL-VS pa so pravilno ocenili 65% predrakavih in/ali rakavih sprememb (63).

5.4 ZANESLJIVOST BRISA MATERNIČNEGA VRATU ZA ODKRIVANJE ADENOKARCINOMA IN SITU IN INVAZIVNEGA ADENOKARCINOMA NA VRATU MATERNICE

5.4.1 Primarno presejanje

Zaradi načina zasnove naše raziskave smo za primarno presejanje lahko izračunali le PNV Pap testa za odkrivanje AIS in invazivnega adenokarcinoma. Občutljivosti in specifičnosti Pap testa nismo mogli izračunati, ker smo v raziskavo vključili le BMV s citopatološko oceno *atipične žlezne celice, huda atipija žleznih celic/AIS in invazivni adenokarcinom*. Zato deležev pravilno negativnih in napačno negativnih citopatoloških ocen, ki jih potrebujemo za izračun občutljivosti in specifičnosti, nismo mogli izračunati.

PNV citopatološke ocene PSŽC za odkrivanje neoplastičnih sprememb na žleznih celicah je bila v primarnem presejanju nizka (14,5%). Najboljša je bila za citopatološko oceno *invazivni adenokarcinom* (100%), najslabša pa za citopatološko oceno *atipične žlezne celice* (2,8%). V literaturi smo našli le dve raziskavi, kjer so določili PNV Pap testa za odkrivanje neoplastičnih sprememb na žleznih celicah. V prvi raziskavi je Ullal A. s sodelavci ugotovil, da je bila PNV Pap testa za odkrivanje CGIN, AIS in invazivni adenokarcinom 66,3%, kar je na prvi pogled precej bolje kot v naši raziskavi (46). Natančnejši pregled načina izračuna PNV v obeh raziskavah pa je pokazal, da so razlike v rezultatih posledica razlik v načinu izračuna PNV. Zaradi slovenskih smernic za celostno obravnavo žensk RMV smo v naši raziskavi za izračun PNV upoštevali tudi citopatološke ocene *atipične žlezne celice* (39). Zato

je bila PNV v naši raziskavi precej nižja. Ko smo PNV izračunali na podoben način kot Ullal, je bila PNV 69%, kar je povsem primerljivo z rezultati Ullalove raziskave. V drugi raziskavi je Hecht JL s sodelavci izračunal PNV citopatološke ocene *atipične žlezne celice* za odkrivanje žlezne neoplazije. PNV je bila nizka 11%, kar je nekoliko boljši rezultat kot smo ga dobili v naši raziskavi. Nizka PNV za citopatološko oceno *atipične žlezne celice* je pričakovana, saj je to diagnostična kategorija, v katero uvrščamo atipične žlezne celice z nizko stopnjo atipije. Ker se morfološke značilnosti blago atipičnih žleznih celic prekrivajo z morfološkimi značilnostmi žleznih celic z reaktivnimi in ne-neoplastičnimi spremembami (80,76, 77, 81), pogosto prihaja do lažno pozitivnih citopatoloških ocen in posledično nizke PNV Pap testa.

V pet letnem časovnem obdobju, ki smo ga zajeli v raziskavo smo zasledili trend izboljševanja PNV Pap testa za detekcijo neoplastičnih sprememb na žleznih celicah. PNV testa se je izboljšala predvsem na račun zmanjševanja deleža napačno pozitivnih diagnoz ($p < 0,05$). V prvih dveh letih preiskovanega časovnega obdobja je bil delež napačno pozitivnih diagnoz največji, ker so presejalci in citopatologi tubarno metaplazijo, polipe, cervicitise, spremembe zaradi odvzema brisa s krtačko in celice spodnjega uterinega segmenta pogosto napačno ocenili in uvrstili med patološke spremembe na žleznih celicah. Zaradi pozitivnih učinkov državnega programa ZORA se je nato delež napačno pozitivnih diagnoz zmanjšal, kar se kaže v izboljševanju PNV Pap testa.

5.4.2 Ponovni pregled BMV

Pri ponovnem pregledu BMV je bila PNV citopatološke ocene PSŽC za odkrivanje AIS in invazivnega adenokarcinoma kar 3,8 krat večja kot v primarnem presejanju in tudi boljša od tiste, ki jo je dobil v svoji raziskavi Ullal A. s sodelavci (46). PNV Pap testa se je izboljšala predvsem na račun boljše PNV citopatoloških ocen *AŽC-VN in AIS*, kjer se je delež napačno pozitivnih ocen v primerjavi z deležem v primarnem presejanju precej zmanjšal. Pozitivna napovedna vrednost je bila tudi pri ponovnem pregledu BMV najvišja za citopatološko oceno invazivni adenokarcinom (100%) in najnižja za citopatološko oceno *AŽC-N* (11%).

Na podlagi rezultatov ponovnega pregleda BMV smo za našo študijsko skupino izračunali tudi občutljivost, specifičnost in NNP Pap testa za odkrivanje AIS in invazivnega

adenokarcinoma Občutljivost je bila 93%, specifičnost 90% in NNV 99%. Po podatkih v literaturi je občutljivost Pap testa za odkrivanje žlezni sprememb na splošno precej nižja od občutljivosti za odkrivanje ploščatoceličnih sprememb in se giblje od 29% do 89,6% (47). Občutljivost je boljša za odkrivanje endocervikalnega tipa žlezenga raka kot za odkrivanje endometrijskega tipa žleznega raka (48). Ker pri ponovnem pregledu BMV nismo beležili podatka o poreklu žlezni celic občutljivosti za endocervikalni adenokarcinom in endometrijski adenokarcinom nismo mogli izračunati. Specifičnost Pap testa in NNP Pap testa sta bili v naši raziskavi za vse citopatološke ocene patoloških sprememb na žlezni celicah visoki. V literaturi nismo našli podatkov o specifičnosti in NNP Pap testa, ki bi bili izračunani na način, da bi bili rezultati primerljivi z našimi.

V literaturi najdemo nasprotujoča mnenja o pomenu Pap testa za odkrivanje neoplastičnih sprememb na žlezni epitelu vratu maternice. Ker v številnih deželah po svetu incidenca adenokarcinoma na materničnem vratu narašča (16), velja prepričanje, da Pap test ni optimalen presejalni test za odkrivanje teh sprememb. Kljub temu ga še vedno uporabljamo, saj boljšega presejalnega testa trenutno nimamo (46). Poleg tega rezultati novejših raziskav kažejo, da je pri ženskah, ki so vključene v organizirane programe za odkrivanje RMV stopnja incidence adenokarcinoma nižja od pričakovane (18), in da je stadij adenokarcinoma nižji, kot pri ženskah, ki v program niso vključene (82). Zanesljivost Pap testa za odkrivanje AIS in invazivnega adenokarcinoma na vratu maternice pa bi se dalo še izboljšati, saj so napake, ki nastanejo pri pregledu in oceni BMV, veliko bolj pogoste kot napake, ki nastanejo pri odvzemu BMV (83,69,49,51). Diagnostično zanesljivost Pap testa bi zato lahko izboljšali predvsem na račun boljše usposobljenosti presejalcev in citopatologov za prepoznavanje patoloških sprememb na žlezni celicah v BMV. V prid teh hipotez govorijo tudi naši rezultati, ki so pokazali, da je bila diagnostična zanesljivost Pap testa pri ponovnem pregledu BMV, ko smo uporabljali morfološke diagnostične kriterije, ki jih priporoča najsodobnejša literatura, veliko boljša kot v primarnem presejanju.

5.5 MORFOLOŠKI KRITERIJI ZA RAZLIKOVANJE MED PREDRAKAVIMI IN/ALI RAKAVIMI SPREMEBAMI NA ŽLEZNEM IN PLOŠČATEM EPITELU VRATU MATERNICE

Rezultati naše raziskave so pokazali, da je vrtinčenje celic v skupinah najboljši morfološki kriterij za razlikovanje med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na žleznih in ploščatih celicah v BMV ($p < 0.05$). Vrtinčenje smo našli le v BMV žensk s histološko potrjenim CIN2,3 in ploščatoceličnim karcinomom, ne pa tudi v BMV žensk s histološko potrjenim AIS in invazivnim adenokarcinomom. Prav zato ga lahko uvrstimo med optimalne morfološke diagnostične kriterije, saj nam s 100% zanesljivostjo napove predrakave in/ali rakave spremembe na ploščatih celicah. Kljub temu da je vrtinčenje zelo zanesljiv kriterij nam ne pomaga v vseh primerih, saj smo ga našli le v 33% BMV žensk s histološko potrjenim CIN2,3 in invazivnim ploščatoceličnim karcinomom. Tudi po podatkih v literaturi je vrtinčenje pomemben morfološki diagnostični kriterij za diagnozo predrakavih in/ali rakavih sprememb na ploščatih celicah. Selvaggi SM je s svojimi raziskavami ugotovil, da vrtinčenje najdemo predvsem v BMV, kjer je histološka preiskava pokazala CIN3 z vraščanjem v žleze (84,85.) Novejša raziskava, ki jo je napravil Kir G. s sodelavci, pa tega opažanja ni potrdila (86). V naši raziskavi smo imeli za 12% predrakavih in/ali rakavih sprememb na ploščatem epitelu histološko potrditev CIN3 z vraščanjem v žleze. Podobno kot Selvaggi SM. (84,85) smo tudi mi v večini BMV s CIN3 z vraščanjem v žleze (82%) našli vrtinčenje. Ker pa smo vrtinčenje našli tudi v BMV pri CIN2,3, kjer podatka o vraščanju v žleze v histoloških izvidih ni bilo (28%) in v BMV bolnic z invazivnim ploščatoceličnim karcinomom (18%), predvidevamo, da vrtinčenje ni morfološki kriterij, ki bi bil značilen le za CIN3 z vraščanjem v žleze. Obstaja tudi možnost, da je v histoloških izvidih manjkal podatek o vraščanju v žleze. Ker v Sloveniji še nimamo enotnega, sistematiziranega histološkega izvida za oceno patoloških sprememb na vratu maternice, se tudi ta možnost zdi precej verjetna.

Preostali morfološki kriteriji, ki smo jih preučevali v naši raziskavi, so manj zanesljivi od vrtinčenja za razlikovanje med patološkimi spremembami ploščatega in žleznega epitela, saj smo jih našli tako v BMV žensk s histološko potrjenim CIN2,3 in ploščatoceličnim karcinomom kot tudi v BMV žensk s histološko potrjenim AIS in invazivnim adenokarcinomom. Moč posameznega morfološkega kriterija za napoved ali so predrakave in/ali rakave spremembe na ploščatih ali žleznih celicah je odvisna od pogostosti pojavljanja posameznega kriterija pri eni ali pri drugi vrsti patološke spremembe in tudi od vrste in števila morfoloških kriterijev, ki jih

najdemo v posameznem BMV. Zato smo se odločili, da bomo moč preostalih morfoloških kriterijev za razlikovanje med predrakavimi ali rakavimi spremembami na žleznih ali ploščatih celicah opredelili s pomočjo statističnih metode multiple logistične regresije (47). Ugotovili smo, da so posamezne diskariotične ploščate celice dober morfološki diagnostični kriterij za prepoznavanje predrakavih in/ali rakavih sprememb na celicah ploščatega epitela. Kombinacija vrste ozadja BMV, prisotnost makronukleolov, okrogla jedra, perjenje, grobozrnat tip kromatina in zaobljenost skupin pa so dobri kriteriji za diagnosticiranje predrakavih in/ali rakavih sprememb na celicah žleznega epitela.

Kljub temu, da smo v literaturi našli številne zapise o morfoloških značilnostih, ki jih najdemo v BMV žensk s patološkimi spremembami ploščatega in žleznega epitela, pa ni povsem jasno na podlagi katerih morfoloških kriterijev bi lahko izboljšali razlikovanje med obema vrstama patoloških sprememb, ki je trenutno nezadovoljivo (50,54,55,50). V literaturi smo našli le dve raziskavi, kjer so se s pomočjo statističnih metod poskušali približati omenjenemu cilju.

Rabb s sodelavci je objavil rezultate raziskave, kjer so z metodo multiple logistične regresije poskušali opredeliti najpomembnejše morfološke značilnosti v BMV za zanesljivejše ločevanje med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na ploščatih in žleznih celicah. Ker je bil prvi cilj njegove raziskave poiskati morfološke diagnostične kriterije na podlagi katerih bi lahko zanesljivo razlikovali med benignimi in neoplastičnimi spremembami v BMV, je v študijo vključil predvsem BMV žensk s histološko potrjenim CIN3 in invazivnim ploščatoceličnim karcinomom ter z nenoplastičnimi spremembami. Ugotovil je, da je z uporabo kombinacije morfoloških kriterijev (iregularna jederna membrana, posamezne atipične celice in zmanjšana količina citoplazme) možno zanesljivo ločiti klinično pomembne lezije od benignih sprememb. Ko je poskušal poiskati tudi morfološke kriterije na podlagi katerih bi lahko zanesljivo razlikoval med patološkimi spremembami na ploščatih in/ali žleznih celicah, pa se nobeden od preučevanih morfoloških kriterijev ni izkazal za uporabnega. Razlog za neuspeh je verjetno v tem, da je v raziskavo vključil premalo BMV žensk s histološko potrjenim AIS in invazivnim adenokarcinomom (47).

V novejši raziskavi je Rabelo-Santos s sodelavci pokazal, da so perjenje, papilarne skupine in trakovi najpomembnejši kriteriji za razlikovanje med patološkimi spremembami na žlezem in ploščatem epitelu (62). Ti rezultati niso povsem skladni z našimi. Morfoloških kriterijev, ki

so pomembni za diagnostiko predrakavih in/ali rakavih sprememb na ploščatem epitelu, kot sta vrtinčenje, posamezne diskariotične ploščate celice, zašiljenost jeder in temen neprosojen kromatin (43), Rabelo-Santos s sodelavci sploh ni preučeval. Poleg tega sta se raziskavi razlikovali tudi po velikosti in sestavi študijskih skupin. Zato rezultatov obeh raziskav ni moč primerjati.

Med morfološki kriteriji, ki se v naši raziskavi niso izkazali koristni za razlikovanje med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami žlezni in ploščatih celicah, so izstopale tridimenzionalne hiperkromne skupine epiteljskih celic. Našli smo jih v 72% BMV s histološko potrjenim CIN2,3 in invazivnim ploščatoceličnim karcinomom in v 57% BMV s histološko potrjenim AIS in invazivnim adenokarcinomom. Iz podatkov v literaturi in tudi iz vsakodnevne prakse vemo, da so prav hiperkromne tridimenzionalne skupine epiteljskih celic velik diagnostičen izziv, saj jih najdemo v BMV s patološkimi spremembami na žlezni in na ploščatem epitelu (52) kot tudi v BMV z ne-neoplastičnimi spremembami (28). Rezultati naše raziskave so pokazali, da so v teh primerih vrtinčenje celic v skupinah, posamezne diskariotične ploščate celice, kombinacija vrste ozadja BMV, prisotnost makronukleolov, okrogla jedra, perjenje, grobozrnat tip kromatina in zaobljenost skupin morfološki kriteriji, ki nam pomagajo, da z veliko zanesljivostjo napovemo ali gre za predrakave in/ali rakave spremembe na žlezni ali ploščatih celicah.

Kakšna je uporabnost morfoloških diagnostičnih kriterijev, ki smo jih preučevali v naši raziskavi, smo preverili tudi pri ponovnem pregledu BMV. Rezultati so pokazali, da je bila zanesljivost citopatoloških ocen pri ponovnem pregledu BMV precej boljše kot v primarnem presejanju, in da je bilo tudi razlikovanje med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na žlezni in ploščatih celicah precej boljše. Pri ponovnem pregledu BMV smo kar v 91,3% BMV pravilno ocenili da gre za predrakave in/ali rakave spremembe na žlezni ali ploščatih celicah, v primarnem presejanju pa le v 43,8%.

6. SKLEP

1. Število BMV s citološko oceno PSŽC (atipične žlezne celice, huda atipija žleznih celic/AIS in invazivni adenokarcinom) se je na OIL v obdobju od 2005 do 2009 značilno zmanjšalo, predvsem na račun ocene atipične žlezne celice.
2. Zanesljivost citopatoloških ocen PSŽC za odkrivanje predrakavih in/ali rakavih sprememb na žleznom in ploščatem epitelu vratu maternice je bila v primarnem presejanju nizka.
3. Razlikovanje med predrakavimi in/ali rakavimi spremembami na žleznom in ploščatem epitelu je bilo slabo.
4. Pozitivna napovedna vrednost BMV za diagnosticiranje patoloških sprememb na žleznih celicah (AIS in invazivni adenokarcinom) je bila kar 3,8 krat boljša pri ponovnem pregledu BMV kot v primarnem presejanju.
5. Z novimi morfološki diagnostičnimi kriteriji smo pri ponovnem pregledu BMV bolj zanesljivo razločevali med patološkimi spremembami na žleznih in ploščatih celicah.

7. REFERENCE

¹ <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>

² <http://eu-cancer.irac.fr>

³ <http://www.ecca.info/cervical-cancer/cervical-cancer-rates.html>

⁴ Primic Žakelj M, Bračko M, Hočevnar M, Krajc M, Pompe-Kirn V, Strojjan P, Zadnik V, Zakotnik B, Žagar T. Rak v Sloveniji 2009. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013

⁵ Primic Žakelj M, Uršič-Vrščaj M, Pogačnik A. Državni presejalni program za raka materničnega vratu ZORA, Onkološki inštitut včeraj, danes, jutri; Onkološki inštitut Ljubljana, 2008: 668-73

⁶ Uršič-Vrščaj M, Primic Žakelj M, Kirar-Fazarinc I. Epidemiologija raka materničnega vratu v Sloveniji in svetu ter nacionalni program ZORA; zgodnja detekcija raka materničnega vratu in kolposkopski tečaj; zbornik predavanj, Ljubljana 2003: 92-94

⁷ Primic Žakelj M, Zadnik V, Žagar T. Epidemiološki podatki o raku materničnega vratu v Sloveniji; 50 let laboratorija za ginekološko citopatologijo v Mariboru; Mednarodni znanstveni simpozij; Maribor 2005: 151-160

⁸ Zadnik V, Ivanuš U, Florjančič M, Primic Žakelj M. Vloga registra ZORA pri obvladovanju bremena raka materničnega vratu v Sloveniji; Bilten 2008;5:179-183

⁹ Kovačič J. Epidemiološki pomen zgodnje detekcije karcinoma materničnega vratu. Doktorska disertacija. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 1972

¹⁰ Pompe-Kirn V, Primic Žakelj M. Epidemiološka ocena zgodnjega odkrivanja raka materničnega vratu v SR Sloveniji. Zdravstveni vestnik 1984;53: 9-14

¹¹ Primic Žakelj M. Umrljivost za rakom V Sloveniji 1985-1988. Zdravstveno varstvo 1990;29:275-81

¹² Pompe-Kirn V, Kovačič J, Primic Žakelj M. Epidemiološka ocena zgodnjega odkrivanja raka materničnega vratu v Sloveniji v letih 1977-1986. Zdravstveni vestnik 1991;60: 347-350

¹³ 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, 2007

¹⁴ Primic Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Uršič-Vrščaj M. Poročilo o rezultatih javnega programa ZORA v letih 2007 in 2008, Epidemiologija in register raka, Register ZORA, Onkološki inštitut, 2009

¹⁵ Register ZORA in register RAKA, uradno objavljeni in neobjavljeni podatki za leti 2009, 2010 in 2011

¹⁶ Paloma A, Moreno V, Xavier F. International trends in the incidence of cervical cancer: I. adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int.J.Cancer*; 75:536-545

¹⁷ Tavasoli, Devilee P. WHO Classification of tumors, Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs; IARC Press, Lyon, 2003: 259-273

¹⁸ Sasieni P, Adams J. Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. *Lancet* 2001;357:1490-93

¹⁹ Bray F, Carstensen B, Moller H, Zappa M, Primic Žakelj M, Lawrence G, Hakama M, Weiderpass E. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(9):2191-9

²⁰ Plut Š. Anatomija in fiziologija človeka. Učbenik za srednje zdravstvene šole. Ljubljana. DZS: 2011

²¹ Jančar J: Osnove patologije, Didakta 2009

22

<http://www.bdiap.org/Bristol03/Bristol%20Symposia%20Handouts/3.7.03%20Gynae%20Sympos%20-%202010.00%20hrs%20Dr%20L%20Brown.htm>

²³ Izadi-Mood N, Sarmadi S, Sotoudeh K. Cervical glandular intraepithelial neoplasia (CGIN), V: Srivastava S: Intraepithelial Neoplasia; *InTech* 2012:337-65

²⁴ Zaino RJ. Glandular lesions of the uterine cervix; *Modern Pathology* 2000; 13(3):261-74

-
- ²⁵ Nucci MR, Lee KR, Crum CP: Cervix, V: Flechter C. Diagnostic histopathology of tumors, 3rd edition; 2007 (1):697-711
- ²⁶ Kurian K, Nafussi A. Relation of cervical glandular intraepithelial neoplasia to microinvasive and invasive adenocarcinoma of the uterine cervix:a study of 121 cases. J. Clinical Pathology 1999;52(2):112-117
- ²⁷ McGluggage W G, Endocervical glandular lesions:controversial aspects and ancillary techniques. J.Clinical Pathology 2003;56(3):164-173
- ²⁸ DeMay RM. The Pap Test;Failure of Pap test. American Society of Clinical Pathology, Chicago, 2005:250-252
- ²⁹ Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. CACancerJ Clin. 2005; 55: 74–108
- ³⁰ Jančar N, Vrtačnik-Bokal E. Rak materničnega vratu, Med. Razgl. 2010;49:285-295
- ³¹ Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Farenchy A, Ratnam S, Coutlee F, Franco EL. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer, The New England Journal of Medicine 2007; 357 (16): 1579-88
- ³² Papanicolaou GN. New Cancer Diagnosis, Ca:A Cancer Journal for Clinicians 1973; 23 (3): 174-179
- ³³ Koss LG. The New Bethesda System for Reporting Results of Smears of the Uterine Cervix, Journal of the National Cancer Institute 1990; 82(12):988-990
- ³⁴ Herbert A, Bergeron C, Wiener H, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. Cytopathology. 2007;18:213–219
- ³⁵ Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. Cytopathology 2008;19:342-354
- ³⁶ Pogačnik A, Srebrotnik-Kirbiš I, Pohar-Marinšek Ž, Noč G, Primic-Žakelj M. Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu in vzpostavitev informacijskega sistema za ginekološko citopatologijo. 2. Prenovljena izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2005

-
- ³⁷ Strojan Fležar M: Predstavitev šole za presejalce. V: 2. Slovenski kongres o cervikalni patologiji z mednarodno udeležbo in kolposkopskim tečajem, Zbornik 2007: 74-76
- ³⁸ Pogačnik A, Strojan Fležar M, Repše-Fokter A, Snoj V, Kirbiš-Srebotnik I, Primic Žakelj M. Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu-Klasifikacija po Bethesda. Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana,2011
- ³⁹ Uršič Vrščaj M, et.al.. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2011
- ⁴⁰ Kirar Fazarinc I. Navodila za odvzem brisa materničnega vratu in za izvajanje programa Zora, 4. prenovljena izdaja, Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2005
- ⁴¹ Primic Žakelj M, Uršič Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U. Navodila ginekologom za delo v programu Zora, Posodobitev 2011. Onkološki inštitut Ljubljana, 2011
- ⁴² Cangiarella JF, Chhieng DC. Atypical Glandular Cells-An Update. Diagnostic Cytopathology; 29(5): 271-79
- ⁴³ Solomon D, Nayar R. The Bethesda System For Reporting Cervical Cytology, 2nd Edition, New York, Springer-Verlang,2004
- ⁴⁴ Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. Ann Intern Med.2000; 132 (10): 810-819
- ⁴⁵ Sritipsukho P, Khruakhorn S, Visai M. Performance Characteristics of Pap Smear in Cervical Cancer Screening: a Systematic Review, Postgraduate Studies Program, Faculty of Medicine, Thammasat University
- ⁴⁶ Ullal A, Roberts M, Bulmer JN, Mathers ME; Wadehra V. The role of cervical cytology and colposcopy in detecting cervical glandular neoplasia, Cytopathology 2009; 20(6):359-66
- ⁴⁷ Raab SS, Isacson C, Layfield LJ, Level JC, Slagel DD, Thomas PA. Atypical glandular cells of undetermined significance. Cytologic criteria to separate clinically significant from benign lesions. Am J Clin Pathol 1995;104(5):574-82
- ⁴⁸ Geldenhuys L, Murray ML. Sensitivity and specificity of the Pap smear for glandular lesions of the cervix and endometrium. Acta Cytolo 2007;51(1):47-50

-
- ⁴⁹ Schoolland M, Segal A, Allpress S, Miranda A, Frost FA, Sterrett GF. Adenocarcinoma in situ of the cervix. *Cancer* 2002; 96(6):330-337
- ⁵⁰ Holanda Marques JP, Bandeira Costa L, Souza E Pinto AP, Lima AF, Leite Duarte ME, Fernandes Barbosa AP, Medeiros PL. Atypical glandular cells and cervical cancer: systematic review. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57(2):229-233
- ⁵¹ Ruba S, Schoolland M, Allpress S, Sterrett G. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: screening and diagnostic errors in Papanicolaou smears. *Cancer* 2004;102(5):280-7
- ⁵² Renshaw A, Mody DR, Wang E, Haja J, Colgan TJ. Hyperchromatic crowded groups in cervical cytology-differing appearances and interpretations in conventional and ThinPrep preparations:a study from the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(3):332-336
- ⁵³ Torres JC, Derchain SF, Gontijo RC, Amaral Westin MC, Zeferino LC, Angelo-Andrade LA, Rabelo-Santos SH. Atypical glandular cells:criteria to discriminate benign from neoplastic lesions and squamous from glandular neoplasia. *Cytopathology* 2005; 16(6):295-302
- ⁵⁴ Planinc A, Fokter-Repše A, Golouh R. Follow-up of females with atypical glandular cells on Pap smears. *Acta Medico-Botecnica* 2012; 5 (2):33-39
- ⁵⁵ Žerovnik V: Atipične žlezne celice v brisih materničnega vratu. Diplomsko delo, Ljubljana 2012
- ⁵⁶ DeSimone CP, Day ME, Tovar MM. Rate of pathology from atypical glandular cell Pap tests classified by the Bethesda 2001 nomenclature. *Obstet Gynecol* 2006;107(6):1285-91
- ⁵⁷ Jonathan I. Hecht, Ellen E. Sheets, Kenneth R. Lee. Atypical glandular cells of undetermined significance in conventional cervical/vaginal smears and thin-layer preparations. *Cancer Cytopathology* 2002; 96(1):1-4
- ⁵⁸ Lai CR, Hsu CY, Tsay SH, Li AF. Clinical significance of atypical glandular cells by the 2001 Bethesda System in cytohistologic correlation. *Acta Cytology* 2008;52(5):563-7
- ⁵⁹ Goff BA, Atanasoff P, Brown E, Muntz HG, Bell DA, Rice LW. Endocervical glandular atypia in Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1992; 79:101-4

-
- ⁶⁰ Nasu I, Meurer W, Fu YS. Endocervical glandular atypia and adenocarcinoma: a correlation of cytology and histology. *J Gyn Pathol* 1993; 12:208-18
- ⁶¹ DeSimone CP, Day ME, Tovar MM. Rate of pathology from atypical glandular cell Pap tests classified by the Bethesda 2001 nomenclatura. *Obstet Gynecol* 2006;107(6):1285-91
- ⁶² Rabelo-Santos SH, Derchain F, et al. Endocervical glandular cells abnormalities in conventional cervical smears: evaluation of the performance of cytomorphological criteria and HPV testing in predicting neoplasia. *Cytopathology* 2008; 19: 34-43
- ⁶³ Lee KR, Darragh TM, Joste NE, Krane JF, Sherman ME, Hurley LB. Atypical glandular cells of unetermined significance (AGUS): Interobserver reproducibility in cervical smears and corresponding thin-layer preparations. *Am J Clin Pathol* 2002; 117:96-112
- ⁶⁴ Zhao C, Florea A, Austin RM. Clinical utility of adjunctive high-risk human papilloma virus DNA testing in women with Papanicolaou test findings of atypical glandular cells. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134 (1): 103-8
- ⁶⁵ Zhao C, Florea A, Onisko A, Austin RM. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic women's hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecol Oncol* 2009;114(3):383-9
- ⁶⁶ Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S, Peeling RW, Ashley R, Smith JS, Snijders PJ, Meijer CJ, Bosch FX. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.*2006;98(5):303-15.
- ⁶⁷ Van Aspertin Erp AJ, Smeets FM, Voijts GP: Severe cervical glandular cell lesions and severe cervical combined lesions: predictive value of the Papanicolaou smear. *Cancer* 2004;102(4):210-7
- ⁶⁸ Pogačnik A, Repše-Fokter A, Strojjan Fležar M, Snoj V. Zunanja kontrola kakovosti pregledovanja BMV v okviru programa ZORA, petletne izkušnje. Zbornik predavanj, 4. Izobraževalni dan programa ZORA. Ljubljana. 2013:12-15

⁶⁹ 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

⁷⁰ 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

⁷¹ Raab SS, Snider TE, Potts SA, McDaniel HL, Robinson RA, Nelson DL, Sigman JD, Thomas PA. Atypical glandular cells of undetermined significance. Diagnostic accuracy and interobserver variability using select cytologic criteria. *Am J Clin Pathol.* 1997;107(3):299-307.

⁷² Tam KF, Cheung AN, Liu KL, Ng TY, Pun TC, Chan YM, Wong LC, Ng AW, Ngan HY. A retrospective review on atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) using the Bethesda 2001 classification. *Gynecol Oncol.* 2003;91(3):603-7

⁷³ Lee KR, Genest DR, Minter LJ, Granter SR, Cibas ES. Adenocarcinoma in situ in cervical smears with a small cell (endometrioid) pattern: distinction from cells directly sampled from the upper endocervical canal or lower segment of the endometrium. *Am J Clin Pathol.* 1998;109(6):738-42.

⁷⁴ Lee KR. Adenocarcinoma in situ with a small cell (endometrioid) pattern in cervical smears: a test of the distinction from benign mimics using specific criteria. *Cancer.* 1999;25;87(5):254-8.

⁷⁵ Novotny DB, Maygarden SJ, Johnson DE, Frable WJ. Tubal metaplasia. A frequent potential pitfall in the cytologic diagnosis of endocervical glandular dysplasia on cervical smears. *Acta Cytol.* 1992;36(1):1-10

⁷⁶ Fiorella RM, Casafrancisco D, Yokota S, Kragel PJ. Artifactual endocervical atypia induced by endocervical brush collection. *Diagn Cytopathol.* 1994;11(1):79-83; discussion 83-4

⁷⁷ De Peralta-Venturino MN, Purslow MJ, Kini SR. Endometrial cells of the "lower uterine segment" (LUS) in cervical smears obtained by endocervical brushings: a source of potential diagnostic pitfall. *Diagn Cytopathol.* 1995;12(3):263-8; discussion 268-71

⁷⁸ Renshaw AA, Mody DR, Lozano RL, Volk EE, Walsh MK, Davey DD, Birdsong GG. 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(2):153-7

⁷⁹ Lai CR, Hsu CY, Tsay SH, Li AF. Clinical significance of atypical glandular cells by the 2001 Bethesda System in cytohistologic correlation. *Acta Cytol.* 2008 Sep-Oct;52(5):563-7

⁸⁰ Lee KR. Atypical glandular cells in cervical smears from women who have undergone cone biopsy. A potential diagnostic pitfall. *Acta Cytol*;37(5):705-9.

⁸¹ Pacey F, Ayer B, Greenberg M. The cytologic diagnosis of adenocarcinoma in situ of the cervix uteri and related lesions. III. Pitfalls in diagnosis. *ActaCytol.* 1988;32(3):325-30.

⁸² Herbert A, Singh N, Smith JA. Adenocarcinoma of the uterine cervix compared with squamous cell carcinoma: a 12-year study in Southampton and South-west Hampshire. *Cytopathology.* 2001;12(1):26-36.

⁸³ Lee KR, Minter LJ, Granter SR. Papanicolaou smear sensitivity for adenocarcinoma in situ of the cervix. A study of 34 cases. *Am J Clin Pathol.* 1997 ;107(1):30-5.

⁸⁴ Selvaggi SM. Cytologic features of squamous cell carcinoma in situ involving endocervical glands in endocervical cytobrush specimens. *Acta Cytol.* 1994;38(5):687-92

⁸⁵ Selvaggi SM. Cytologic features of high-grade squamous intraepithelial lesions involving endocervical glands on ThinPrep cytology. *Diagn Cytopathol.* 2002;26(3):181-5

⁸⁶ G Kir, MH Karabulut, MS Yilmaz, CS Topal, and A Gocmenl Cytohistological correlation of endocervical gland involvement with high-grade squamous intraepithelial lesions. *J Cytol.* 2012; 29(2): 121–124