



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

NAVODILA ginekologom za delo v programu ZORA

Posodobitev 2011

Uredile:

Maja Primic-Žakelj, Marjetka Uršič-Vrščaj,
Ana Pogačnik, Urška Ivanuš

Ljubljana 2011



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA



Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja
predrakavih sprememb
materničnega vratu



NAVODILA ginekologom za delo v programu ZORA

Posodobitev 2011

Uredile:

Maja Primic-Žakelj, Marjetka Uršič-Vrščaj,
Ana Pogačnik, Urška Ivanuš

Onkološki inštitut Ljubljana, 2011



Navodila ginekologom za delo v programu ZORA
Posodobitev 2011

Urednice:

Izr. prof. dr. Maja Primic-Žakelj, dr. med.
Izr. prof. dr. Marjetka Uršič-Vrščaj, dr. med.
Dr. Ana Pogačnik, dr. med.
Urška Ivanuš, dr. med.

Avtorji:

Izr. prof. dr. Maja Primic-Žakelj, dr. med.
Izr. prof. dr. Marjetka Uršič-Vrščaj, dr. med.
Dr. Ana Pogačnik, dr. med.
Urška Ivanuš, dr. med.
Prim. Andrej Možina, dr. med.
Doc. dr. Živa Pohar Marinšek, dr. med.
Prof. dr. Mario Poljak, dr. med.

Lektor: Jože Faganel, prof.

Oblikovanje: Barbara Bogataj Kokalj, u.d.i.a.

Založnik: Onkološki inštitut Ljubljana, 2011

Tisk: EUROGRAF d.o.o.

Naklada: 600 izvodov

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

618.146-006(497.4)(083.97)

NAVODILA ginekologom za delo v programu ZORA :
posodobitev 2011
/ [avtorji Maja Primic-Žakelj ... et al.] ; uredile Maja
Primic-Žakelj ... [et al.]. - Ljubljana : Onkološki inštitut, 2011

ISBN 978-961-6071-71-0

1. Primic-Žakelj, Maja
257462272

KAZALO

PREDGOVOR	7
1 Organiziranost programa ZORA.....	9
1.1 Namen in pravna podlaga organiziranega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu	9
1.2 Intervali med pregledi in starostni razpon žensk, vključenih v program	9
1.3 Vabljenje žensk na preglede	11
1.3.1 Vabila ženskam, ki imajo izbranega osebnega ginekologa	11
1.3.2 Vabila ženskam, ki še nimajo izbranega osebnega ginekologa	12
1.4 Obseg preventivnega ginekološkega pregleda v programu ZORA	13
1.5 Obravnava žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu	13
2 Bris materničnega vratu za citološki pregled	14
2.1 Potrebščine za odvzem brisa materničnega vratu za citološki pregled	14
2.2 Odvzem brisa materničnega vratu za citološki pregled po posameznih korakih	15
2.3 Fiksacija brisa materničnega vratu za citološki pregled v ginekološki ambulanti	18
2.4 Izpolnjevanje napotnice za citološki pregled brisa materničnega vratu	19
2.5 Citološki izvid brisa materničnega vratu (klasifikacija po Bethesda) in obveščanje žensk o izvidu.....	19
2.5.1 Uporabnost citološkega brisa materničnega vratu	20
2.5.2 Terminologija citološkega izvida brisa materničnega vratu.....	20
2.5.2.1 Negativen bris	20
2.5.2.2 Patološke spremembe.....	22
2.5.3 Priporočilo ginekologu o postopanju z žensko glede na citološki izvid brisa materničnega vratu	23
2.5.4. Obveščanje žensk o citološkem izvidu brisa materničnega vratu	24
3 Triažni test HPV	25
3.1 Indikacije za triažni test HPV	25
3.2 Potrebščine za odvzem brisa materničnega vratu za triažni test HPV.....	26
3.3 Odvzem brisa materničnega vratu za triažni test HPV po posameznih korakih	27
3.4 Izpolnjevanje obrazcev za triažni test HPV.....	28
3.5 Izvid triažnega testa HPV	29

4	Kolposkopija	32
4.1	Indikacije za kolposkopski pregled	33
4.2	Kolposkopski pregled po posameznih korakih	33
4.3	Izvid kolposkopskega pregleda in zapis.....	35
5	Invazivna diagnostika in zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu	38
5.1	Diagnostični postopki za vzorčenje tkiva materničnega vratu za histološki pregled	38
5.2	Zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu.....	39
5.2.1	Ablativni (destruktivni) postopki zdravljenja predrakavih sprememb	39
5.2.2	Ekscizijski postopki zdravljenja predrakavih sprememb	39
6	Pregled vseh postopkov pri bolnicah, pri katerih je na novo odkrit invazijski RMV.....	41
6.1	Pravna in strokovna izhodišča	41
6.2	Revizija citoloških brisov materničnega vratu	42
6.3	Celovit pregled klinične obravnave bolnic, pri katerih je na novo odkrit invazijski RMV	42
7	Literatura	44
8	Priporočene spletne strani.....	47
9	Priloge	48
	Priloga 1: Napotnica za citološki pregled z izvidom in z navodili	48
	Priloga 2: Slovenska in angleška terminologija klasifikacije po Bethesda s standardnimi okrajšavami	50
	Priloga 3: Napotnica za triažni test HPV	51
	Priloga 4: Privolitev po pojasnilu	52
	Priloga 5: Vabilo ženskam iz koordinacijskega centra ZORA	53
10	Seznam okrajšav	54

PREDGOVOR

Maja Primic-Žakelj, vodja DP ZORA

Ime državnega programa ZORA (DP ZORA) sestavljajo začetnice naslova programa – **z**godnje **o**dkrivanje **p**red**r**akavih sprememb. Je pomemben del preventivnih programov za varovanje reproduktivnega zdravja žensk.

Namen programa je zmanjšati zbolevnost in umrljivost za rakom materničnega vratu (RMV) v Sloveniji. DP ZORA se je začel kot pilotni projekt leta 1998 v ljubljanski regiji, v letu 2001 pa tudi v obalnih občinah Izola, Piran in Koper. V letu 2003 se je kot državni program razširil na vso Slovenijo.

Nosilci programa so Ministrstvo za zdravje RS, Onkološki inštitut Ljubljana in Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Seveda program ne bi deloval brez vseh drugih sodelujočih ustanov – Centralnega registra prebivalstva, bolnišnic in zdravstvenih domov – ter zagotovo ne brez ginekologinj in ginekologov, citopatologinj in citopatologov, histopatologinj in histopatologov in drugih sodelavk in sodelavcev programa v javnih zavodih ali zasebnih ambulantah, ki skrbijo za primarno zdravstveno varstvo žensk. V navodilih za navedbo sodelavcev različnih strok uporabljamo različico za moški spol.

Cilj programa je doseči, da bo vsaj 70 % žensk v starosti 20–64 let enkrat v treh letih opravilo ginekološki pregled in odvzem brisa materničnega vratu za citološki pregled (BMV-C). Pomemben del vsakega organiziranega presejalnega programa, tako tudi za RMV, so enotni postopki in njihova kakovost, ne le pri presejalnem pregledu, pač pa tudi pri nadaljnjem diagnosticiranju in zdravljenju v programu odkritih predrakavih sprememb in tudi morebitnega raka.

Pri vodenju in izvajanju programa v okviru objektivnih možnosti sledimo Evropskim smernicam za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu, ki so bile po prvi izdaji leta 1993 ponovno posodobljene leta 2008. Osnovno sporočilo teh smernic in drugih evropskih dokumentov, ki se nanašajo na presejanje za raka, je, da ima ta javnozdravstveni ukrep največji učinek, če se izvaja kot organiziran populacijski program, ki mora delovati čim bolj kakovostno na vseh področjih: od sistematičnega pošiljanja vabil in ponovnih vabil na presejalni pregled in presejalnega pregleda do ustreznega in učinkovitega diagnosticiranja v primeru pozitivnih izvidov in po potrebi zdravljenja, spremljanja po zdravljenju in psihološke pomoči v skladu s smernicami, ki temeljijo na ugotovitvah, podprtih z dokazi.

Priprave na DP ZORA so bile od začetka usmerjene predvsem v čim bolj učinkovito vzpostavitev populacijskega presejalnega programa: od zakonskih osnov za tak

program do centralnega informacijskega sistema za spremljanje osnovnega kazalnika učinkovitosti, stopnje pregledanosti ciljne populacije in standardizacije metode za odvzem BMV-C in standardiziranja delovanja laboratorijev za ginekološko citopatologijo. Leta 2006 je Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo pripravilo prve *Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu*, ki so poenotile postopke glede na različne spremembe BMV-C, odkrite v presejanju.

Leta 2011 smo v skladu z evropskimi priporočili pri razvrščanju celičnih sprememb v BMV-C, privzeli klasifikacijo po Bethesda 2001 in izdelali navodila za pravilno uporabo tega razvrščanja v laboratorijih za ginekološko citopatologijo. Novi klasifikaciji in dognanjem na področju obravnave žensk s patološkimi spremembami v BMV-C sledijo posodobljene smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami, ki stopajo v veljavo v letu 2011. V skladu z opredeljenimi indikacijami vključujejo uporabo triažnega testa HPV, ki po novem sodi tudi med pravice iz zdravstvenega zavarovanja.

Zavedamo se, da s smernicami še nismo v celoti zajeli vseh dejavnosti, ki sodijo v celovit populacijski program obvladovanja raka materničnega vratu; te naloge nakazujemo v zadnjih poglavjih. Mednje sodijo standardizacija kolposkopske in histološke diagnostike, ne nazadnje pa tudi posodobitev smernic za zdravljenje bolnic z rakom materničnega vratu.

Poleg dolgoročnih kazalnikov, s katerimi je mogoče spremljati uspešnost in učinkovitost presejalnega programa (incidenca in umrljivost), potrebujemo dodatne procesne kazalnike, tudi mednarodno dogovorjene. Marsikaterega od njih nam že omogoča spremljati informacijski sistem programa ZORA in njegovo povezovanje s podatki Registra raka RS; objavljamo jih v poročilih o poteku programa ZORA. Nekateri manjkajoči kazalniki načrtujemo dopolniti v naslednjih letih, še najbolj pa bi k učinkovitemu spremljanju programa prispevala vključitev celovite klinične poti v e-zdravje, saj bi se tako lahko izognili marsikateremu nepotrebnemu papirnemu prepisovanju in naknadnemu vnašanju podatkov v informacijske sisteme tako pri ginekologih kot v laboratorijih. Za ta del poleg finančnih sredstev potrebujemo tudi zakonska dopolnila.

Ne nazadnje bo k pridobivanju znanja in izkušenj prispevalo tudi redno in sistematično celovito pregledovanje postopkov pri tistih ženskah, ki so kljub udeležbi v programu vseeno zbolele za rakom. Na področju citopatologije pregled izvornih brisov z dobrim sodelovanjem vseh laboratorijev poteka že nekaj let.

Želimo vam uspešno delo, za sodelovanje pa se vam najlepše zahvaljujemo.

Organiziranost programa ZORA

1 Organiziranost programa ZORA

Maja Primic-Žakelj

1.1 Namen in pravna podlaga organiziranega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu

Rak materničnega vratu je ena redkih vrst raka, ki jo je mogoče preprečiti s presejanjem, torej s pregledovanjem zdravih žensk. Množično presejanje žensk s pregledom BMV-C je najdlje uveljavljen javnozdravstveni ukrep v sekundarni preventivi raka. Z zgodnjim odkritjem in pravilnim ter pravočasnim zdravljenjem predrakavih sprememb je mogoče zmanjšati zbolevnost za invazijskim RMV.

Učinkovitost presejanja se pokaže tako, da se zmanjša incidenca RMV; učinkovitost presejanja je odvisna predvsem od deleža redno presejanih žensk in kakovosti postopkov presejanja, dodatne diagnostike in zdravljenja predrakavih sprememb.

Pravna podlaga za delovanje organiziranega, populacijskega presejalnega programa ZORA so naslednji predpisi:

- **Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni** (Ur. l. RS, št. 19/1998, 47/1998, 26/2000, 67/2001, **33/2002**, 37/2003, **117/2004**, 31/2005, 83/2007 in **22/2009**).
- **Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu** (Ur. l. RS, št. 68/2001 in 128/2004).
- **Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za izvajanje preiskav na področju laboratorijske medicine** (Ur. l. RS, št. 64/2004).
- **Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva** (Ur. l. RS, št. 65/2000).

1.2 Intervali med pregledi in starostni razpon žensk, vključenih v program

Raziskave kažejo, da se predrakave spremembe praviloma razvijajo v RMV postopno več let, nekatere lahko celo same izginejo. Zato je za pravočasno odkritje predrakavih

sprememb dovolj, če ženske prihajajo na preventivne preglede na 3–5 let. Primeri hitro potekajoče bolezni so namreč redki in zanje bi bili tudi letni obdobji pregledi preredki.

Svet Evropske zveze priporoča presejanje za RMV na 3–5 let, odvisno od sredstev in relativnega pomena bolezni v populaciji. Z matematičnim modelom so ocenili, da se ob pregledovanju vseh žensk v starosti 35–64 let enkrat letno zmanjša incidenca RMV za 93,3 %, če pa so vse pregledane enkrat v treh letih, se ob trikrat manjših stroških incidenca zmanjša za 91,4 %. Glede starostnega razpona ugotavljajo, da je BMV-C, pregledan pri ženski med 35. in 60. letom starosti, tridesetkrat učinkovitejši za odkrivanje sprememb, ki bi postale kasneje invazijski rak, kot bris, pregledan pri ženski, stari 20 let.

V slovenski državni program so aktivno vključene ženske, stare 20–64 let, pasivno pa ženske med 65. in 74. letom. Vsaka ženska, stara 20–64 let, ki v treh letih nima opravljenega ginekološkega pregleda in pregleda BMV-C, po pošti dobi pisno vabilo. Vabila ženskam že opredeljenim za ginekologa, pošiljajo njihovi izbrani ginekologi, neopredeljene pa dobijo vabilo iz koordinacijskega centra.

Tudi pri tistih ženskah, ki same prihajajo na preventivne preglede, velja priporočilo, naj opravijo ginekološki pregled in pregled BMV-C v tretjem letu, potem ko imajo v obdobju 12 mesecev ($\pm$ 3 mesece) opravljena dva pregleda BMV-C, oba z normalnim, negativnim izvidom.

Za tak starostni razpon smo se odločili, ker sta po podatkih Registra raka RS in Inštituta za varovanje zdravja RS zbolevanje in umrljivost za RMV pred 20. letom starosti izjemno majhna. Odvzem BMV-C pri mlajših, ki že sicer pogosto hodijo na ginekološke preglede zaradi nosečnosti ali načrtovanja družine, je prepuščen strokovni presoji, ki naj upošteva anamnestične in klinične spremembe, sumljive za RMV.

Znani nevarnostni dejavniki za nastanek RMV (npr. okužba z visokotveganimi HPV, kronični kolpitis, IUV, številni spolni partnerji, hormonska kontracepcija, itd.) ob negativnih izvidih BMV-C niso razlogi za pogostejše preventivne preglede BMV-C. Pri asimptomatskih ženskah, mlajših od 20 let, s tveganim spolnim vedenjem, se odvzame BMV-C po lastni presoji ginekologa glede na anamnestične in klinične podatke v okviru kurativne obravnave.

Ženske, starejše od 64 let, že sedaj redko prihajajo na ginekološke preglede. Ker se RMV razvija počasi, je mogoče z odkrivanjem in zdravljenjem displastičnih sprememb do te starosti preprečiti RMV v kasnejših letih; pri tistih, ki pridejo na pregled, pa naj bodo intervali enaki kot pri mlajših. Po 74. letu preventivni ginekološki pregledi niso več potrebni, zato pri teh ženskah opravljamo le kurativne ginekološke preglede.

Triletni intervali med pregledi NE VELJAJO za tiste ženske, stare 20–64 let, ki:

- imajo ginekološke težave, sumljive za RMV, pri katerih ginekolog odvzame BMV-C ne glede na čas od zadnjega odvzema BMV-C, po lastni presoji, vendar v okviru kurativne obravnave;
- so bile zdravljene zaradi invazijskega RMV, ker se te ženske v program organiziranega presejanja ne vrnejo več, saj zanje veljajo posebna navodila po zdravljenju RMV.

1.3 Vabljenje žensk na preglede**1.3.1 Vabila ženskam, ki imajo izbranega osebnega ginekologa**

Za ženske, ki že imajo izbranega osebnega ginekologa, veljajo pravila, zapisana v *Pravilniku za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni* (Ur. l. RS, št. 33/2002):

- Ženske, ki redno hodijo na preventivne ginekološke preglede in se same naročajo na pregled, je treba razporediti v pregledovalno shemo glede na njihov zadnji citološki izvid.
- Ženskam, ki se same ne naročajo na preventivni ginekološki pregled in so imele zadnji pregled opravljen pred več kot tremi leti, izbrani ginekolog pošlje vabilo.

Ne pozabite!

Ko bodo ženske, ki ste jih povabili, prišle na pregled in jim boste odvzeli BMV-C, ne pozabite na napotnici za citološki pregled kot razlog odvzema označiti »ZORA«. Prav tako označite ta razlog, če ženska pride na pregled z vabilom iz koordinacijskega centra.

Za pošiljanje vabil in informiranje žensk uporabljajte enotna gradiva (**obrazci za vabila in ovojnice z logotipom ter naslovom sedeža programa, knjižice, plakati**), ki so brezplačna in jih dobite pri regijskih koordinatorjih na Zavodih za zdravstveno varstvo.

Vabila so v dvojniku speta v blok, tako da kopija ostane za vašo evidenco žensk, povabljenih na preventivne preglede. Če bo naslov, na katerega boste poslali vabilo, napačen, se bo pismo vrnilo v koordinacijski center, po pošti pa vam bomo vrnili ovojnice s popravljenim naslovom.

1.3.2 Vabila ženskam, ki še nimajo izbranega osebnega ginekologa

Koordinacijski center na Onkološkem inštitutu Ljubljana (Register organiziranega odkrivanja raka materničnega vratu, Register ZORA) bo še naprej skrbel, da bodo na pregled povabljene tudi neopredeljene ženske, pa tudi vse, ki 4 leta ne bodo imele registriranega izvida BMV-C v Registru ZORA.

V Registru imamo seznam vseh stalnih prebivalk Slovenije, ki ga redno obnavljamo s podatki iz Centralnega registra prebivalstva (CRP), s podatki o izbranem ginekologu in z izvidi BMV-C, ki jih pošiljajo laboratoriji. Na presejalni pregled povabimo tudi vse ženske, ki v Registru ZORA nimajo zabeleženega izvida BMV-C v zadnjih 4 letih, ne glede na to, ali imajo izbranega ginekologa ali ne.

- Z vabilom ženski pošljemo knjižico in **seznam najbližjih ginekoloških ambulant**, kamor se lahko same naročijo na pregled. Na seznamu je naslov ambulate, telefonska številka za naročanje, ime in priimek ginekologa in približna ocena čakalne dobe na preventivni ginekološki pregled.
- Vabilu in seznamu je dodan tudi **vprašalnik**, ki ga ženske vrnejo izpolnjenega v koordinacijski center in tako sporočijo, ali bodo šle na pregled in kam ali pa, zakaj na pregled ne bodo šle.
- Ženski, ki se bo z vabilom iz koordinacijskega centra prijavila na preventivni ginekološki pregled, v ambulanti ponudite **izjavo o osebnem izbranem ginekologu**.
- Vsaka ženska naj ima ob pregledu s seboj **vabilo**. Nanj **naj jo opozori medicinska sestra, ki ženske naroča in sprejema**.
- V zvezi s **čakalno dobo** na **presejalni pregled** opozarjamo še na določilo 36. člena Splošnega dogovora za leto 2010, ki ima v 17. točki 1. odstavka naslednje določilo: *V primeru, da je zavarovana oseba vabljen na preventivni pregled ali preiskavo, čakalna doba ne sme biti daljša od enega meseca, ne glede na to, kdo je poslal zavarovani osebi vabilo, izvajalec ali drugi pooblaščen organ ali služba.*
- V zvezi s **sprejemom novih zavarovank z vabilom** pa Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije določa, da jih morajo sprejeti vsi tisti ginekologi, ki ne presegajo limita, to je 10-odstotnega presegevanja povprečnega števila količnikov iz glavarine na ginekologa na območju izpostave Zavoda, kjer ima sedež ta dejavnost. Če ima na območju Zavoda sedež dejavnosti en sam izvajalec, je dolžan sprejeti vse zavarovane osebe, ki si ga izberejo.

1.4 Obseg preventivnega ginekološkega pregleda v programu ZORA

Preventivni pregled za preprečevanje raka materničnega vratu obsega pregled zdravstvene dokumentacije, anamnezo, ginekološko preiskavo, odvzem brisa na malignost z zunanjega materničnega vratu (ektocerviks) in iz cervikalnega kanala (endocerviks) na eno stekelce v skladu s Pravilnikom Ministrstva za zdravje za izvajanje preventivnega reproduktivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni, svetovanje o dejavnikih tveganja in možnostih preprečevanja, vodenje zdravstvene dokumentacije ter statistično evidentiranje.

Najpomembnejši del preventivnega pregleda v primeru, da ni že makroskopsko vidnih kliničnih sprememb, je odvzem BMV-C. Če je izvid presejalnega BMV-C normalen, se ženska vrne v presejanje, drugače pa je potrebna nadaljnja obravnava. Postopki odvzema BMV-C so opisani v Poglavju 2.

1.5 Obravnava žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu

Če je izvid presejalnega BMV-C patološki, ima ženska večje tveganje za hujše predrakave spremembe in RMV. Izhodišča in algoritmi za nadaljnjo obravnavo žensk s patološkim presejalnim izvidom BMV-C so navedeni v posodobljenih *Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu*, zato v navodilih niso podrobneje opisani. Smernice v manjši, žepni obliki z naslovom *Postopki za odkrivanje in obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu* prikazujejo le posamezne algoritme in so glede na velikost in vsebino namenjene vsakodnevni uporabi v ambulantih.

V nadaljevanju so opisani postopki, ki se skladno s smernicami uporabljajo v nadaljnji obravnavi žensk s patološkim presejalnim izvidom BMV-C: kontrolni BMV-C (Poglavje 2), triažni test HPV (Poglavje 3), kolposkopija (Poglavje 4) in invazivna diagnostika materničnega vratu ter zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu (Poglavje 5).

Bris materničnega vratu za citološki pregled

2 Bris materničnega vratu za citološki pregled

Marjetka Uršič-Vrščaj, Ana Pogačnik, Maja Primic-Žakelj

Bris materničnega vratu za citološki pregled (BMV-C) obsega dva brisa: odvzem brisa ektocerviksa z lesenim loparčkom po Ayeru in endocerviksa s krtačko cytobrush.

Bris ektocerviksa vključuje bris z lesenim loparčkom, ki ga je potrebno odvzeti s področja transformacijske cone, to je s prehoda ploščatega epitelijskega, ki prekriva zunanji del materničnega vratu, v žlezni epitelij. Transformacijska cona je področje, kjer predrakave spremembe materničnega vratu in RMV vzniknejo najpogosteje. Zato je pomembno, da z brisom zajamete celo področje transformacijske cone. Potrebno je tudi upoštevati, da se položaj transformacijske cone s starostjo ženske spreminja. Pri pomenopavznih ženskah se transformacijska cona pomika k endocervikalnemu kanalu.

Odvzem endocervikalnega brisa s krtačko cytobrush odkrije spremembe v materničnem kanalu in je še posebno pomemben, če transformacijske cone ni videti ali po kirurških posegih na materničnem vratu.

Zaradi nepravilno odvzetega BMV-C je mogoče zgrešiti več kot 20 % predrakavih sprememb materničnega vratu! Napake pri odvzemu obeh brisov za citološko preiskavo lahko pomembno zmanjšajo učinkovitost organiziranega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu in zgodnjega raka. Mikroskopsko ugotavljanje spremenjenih celic materničnega vratu BMV-C je mogoče le, če je bris odvzet s pravega mesta.

Zelo pomembno je, da oba brisa takoj po odvzemu pravilno razmažete na mikroskopsko stekelce in takoj in pravilno fiksirate. Fiksiranje je natančno opisano v Poglavju 2.3.

Postopek odvzema presejalnega in kontrolnega BMV-C je povsem enak.

2.1 Potrebščine za odvzem brisa materničnega vratu za citološki pregled

Primerna osvetlitev. Osvetljeno mora biti celo preiskovano področje, nožnica in maternično ustje.

Spekulum. Da bo pregled celega področja – materničnega ustja in priležnega dela nožnice – res natančen, imejte na izbiro vsaj tri spekulum različnih velikosti. Velikost izberete glede na reproduktivno anamnezo. Prevelik spekulum povzroči ženski nepotrebne bolečine in jo lahko odvrne od kasnejših ginekoloških pregledov, premajhen spekulum pa onemogoča pravilni odvzem BMV-C. Spekulum naj bo primerne temperature. Ogrejete ga lahko tudi s toplo vodo. Spekulum naj bo razkužen, ni pa treba, da je steril.

Rokavice za enkratno uporabo.

Loparček in krtačka. Glede na priporočene standarde uporabljajte za odvzem ektocervikalnega brisa lesen loparček po Ayeru; za endocervikalni bris pa krtačko cytobrush.

Objektna stekelca s hrapavim (peskanim) robnim delom na eni strani.

Svinčnik za označitev stekelca z imenom in priimkom ženske, lahko je dodana še interna oznaka ginekološke ambulate. Za označevanje stekelca uporabljajte vedno le navaden svinčnik.

Fiksacijsko sredstvo. Bris na objektu stekelcu fiksirajte v 95-odstotnem etanolu ali s posebnim fiksirnim razpršilom. Fiksiranje je eden od najpomembnejših korakov pri pripravi kakovostnih celičnih vzorcev. Podrobnejša navodila so v Poglavju 2.3.

Napotnica za citološki pregled brisa. Vse potrebne podatke zapišete na enotno citološko napotnico v dvojniku s samokopirno kopijo, ki je hkrati tudi citološki izvid. Navodila za izpolnjevanje citološke napotnice so na hrbtni strani napotnice.

2.2 Odvzem brisa materničnega vratu za citološki pregled po posameznih korakih

Pred ginekološkim pregledom in odvzemom brisov je potrebno vsaki ženski pojasniti potek pregleda, kako naj pri njem sodeluje, njegov namen in pomen BMV-C ter vse možne izvide.

Predvsem je treba ženski posebej razložiti, kdaj in kako bo izvedela za izvid, kakšni so postopki, če je izvid BMV-C patološki, in zakaj mora priti na kontrolni pregled, če izvid ne bo normalen. Vedno se morate prepričati, da ženska v resnici razume vaša pojasnila.

Ženska, ki je na pregled povabljen, ker ni hodila na redne preglede, potrebuje še prijaznejšo obravnavo. Očitki ženski, zakaj ni prišla na pregled, niso spodbuda za naprej. Nenazadnje je odločitev o pregledu njena pravica. Posebno pozornost namenite vprašanju o sumljivih znakih za RMV, kot so izcedek iz nožnice, kontaktne krvavitve, neredne mesečne krvavitve, krvavitve po menopavzi, še posebno, če so

prisotne tudi bolečine v lumbosakralnem delu hrbtenice. Če je ženska prišla k vam na pregled prvič, povprašajte o izvidih BMV-C v preteklosti. Posebno pozornost in razlago namenite mladi ženski, ki prihaja na ginekološki pregled in odvzem BMV-C prvič. Pogosto prav prva izkušnja pri pregledu pomembno vpliva na to, kako redno bo ženska prihajala na naslednje kontrolne preglede. Vse pridobljene podatke si skrbno zapišite v zdravstveni karton ženske.

Neposredno pred pregledom in odvzemom BMV-C **pripravite vse potrebne pripomočke** (objektno stekelce za razmaz z imenom in priimkom ženske, lahko je dodana še interna oznaka stekelca ginekološke ambulante). Sledi namestitev ženske za ginekološki pregled.

- Ženska mora biti pri odvzemu brisa v položaju, ki omogoča optimalno delo, vendar za preiskovanko ne sme biti neudoben.
- **Priporočamo, da ne odvezamete BMV-C**, če ima ženska menstruacijsko krvavitev ali znake akutne okužbe. Naročite ji, naj pride na pregled takrat, ko ne bo imela menstruacije oz. ko bo hudo vnetje pozdravljeno. Če pa ima hudo vnetje ali krvavi in navaja težave, sumljive za RMV, je bolje, da bris vseeno odvezamete in na okoliščine odvzema opozorite citopatologa. Lahko se namreč zgodi, da se ženska ne bo vrnila na pregled in bo prišla šele, ko bo imela resne težave in pogosto že napredovali RMV. Tudi nosečnost ni idealen čas za odvzem BMV-C, ker je takrat večja verjetnost napačno pozitivnih rezultatov; vseeno pa odvezmite bris, če nosečnica nima izvida BMV-C, narejenega v priporočenem obdobju. Endocervikalni BMV-C je tudi v nosečnosti dovoljen poseg. Oceno brisa v laboratoriju motijo tudi uporaba spermicidov, vaginalnih krem, lubrikantov in pesarjev. Ženskam morate naročiti, da teh sredstev ne uporabljajo dan pred pregledom. V svoji ambulanti med ženske razdelite knjižico DP ZORA v čim večjem številu, saj so v njej najpomembnejši podatki o pregledu, izvidih in dodatnih diagnostičnih postopkih, ki vam bodo poenostavili razlago in olajšali delo.
- **Namestitev spekuluma** je prava takrat, ko preiskovanki ne povzroča neprijetnega počutja ali celo bolečine. Če spekuluma ne morete namestiti suhega, ga lahko ovlažite z vodo, nikakor pa ne s kremo. Spekulum nežno vstavite v 90-stopinjskem položaju glede na njegovo izhodiščno os in ne pritiskajte navzgor proti sečnici in klitoris, saj je to področje zelo občutljivo. Ko je spekulum vstavljen do polovice, ga zavrtite v njegovo izhodiščno os. Ko je nameščen, ga nežno razprite in začnite ogledovati nožnico in maternični vrat. Oglejte si tudi fornikse vagine ter opišite morebitne kondilomske spremembe.
- **Oblika in površina materničnega ustja** sta odvisni od starosti, števila porodov, hormonskega stanja, vnetij, prejšnjih kirurških posegov, materničnega vložka ali pesarja. Normalen maternični vrat je rožnat, okrogel in gladek, z majhnimi rumenkastimi cistami, rdečino v bližini cervikalne osi ter bistrim, čistim mukoidnim izcedkom. Rumenkast izcedek ali krvavitev ob dotiku pri odvzemu BMV-C kažeta na vnetje. Vse nepravilnosti, ki jih opazite, morate opisati (krvavitev, izcedek, spremembe na površini ipd.) in vpisati v zdravstveni karton.

- **Bris ektocerviksa.** Za odvzem BMV-C uporabite **lesen loparček po Ayeru, ki ima koničasto podaljšan vrh**. Pri jemanju brisa se usidra v endocervikalni kanal in obriše celice z materničnega ustja, pa tudi iz spodnjega, distalnega dela endocervikalnega kanala. Ko vstavite daljši zobec v cervikalno os, loparček zavrtite za poln krog (360°). Čeprav boste bris endocerviksa odvzeli posebej, morate že pri odvzemu BMV-C z loparčkom čim natančneje zajeti tudi spodnji del endocervikalnega kanala, kjer najpogosteje nastajajo patološke spremembe. Za ženske, ki še niso rodile, nekateri priporočajo loparček po Aylesburyju. Po odvzemu loparček položite tako, da je del z odvzetim brisom obrnjen navzgor.
- Pri ženskah, mlajših od 64 let, cervikalni kanal le izjemoma ni prehoden. Če ima preiskovanka zaraščen (obliteriran) **cervikalni kanal**, odvzemite BMV-C prav tako z lesenim loparčkom in odvzem prilagodite tako, da dobite čim več materiala za citološko preiskavo. Če je mogoče, uporabite endocervikalno krtačko vsaj za odvzem celic iz začetnega dela endocervikalnega kanala. Na napotnici napišite, da gre za zaraščenost cervikalnega kanala. Pri začetnem RMV zaradi tujerodnega tkiva cervikalni kanal najpogosteje ni zaraščen in bris z lahkoto odvezmete. Zaraščen cervikalni kanal, pri katerem ne uspete odvzeti endocervikalnega brisa, praviloma ne kaže na resnejše patološke spremembe.
- **Bris endocerviksa** odvezmete s krtačko. Vstavite jo približno do 2/3 v endocervikalni kanal in jo nežno zavrtite okrog njene osi (v smeri urinega kazalca in obratno) za 90 do 180 stopinj. Po odvzemu endocervikalnega brisa je možen minimalni krvav izcedek, na kar je treba žensko opozoriti.

Razmaz obeh brisov, ektocerviklanega in endocervikalnega, napravite na isto stekelce. Predstavljajte si, da je stekelce razdeljeno na tri dele, pri čemer je leva tretjina peskani del, kamor ste zapisali ime in priimek ženske (lahko tudi interna oznaka stekelca ginekološke ambulate). Razmaz endocervikalnega brisa naredite na zunanjo tretjino stekelca, in sicer tako, da nežno zavrtite krtačko (ne podrgnete!) v nasprotni smeri, kot je bil material odvzet. Nazadnje čim hitreje na notranjo tretjino nanesite še material, ki ste ga odvzeli z lesenim loparčkom. Razmaz z lesenim loparčkom napravite z enim ali dvema pazljivima potegoma z obeh strani. Pomembno je, da pri nanosu potegneta naravnost in ne pritiskate, ker mora biti material razmazan v tankem in enakomernem sloju. Za razmaz uporabite celotno površino stekelca. Le tako je BMV-C pravilno pripravljen za oceno v laboratoriju. Pomembno je, da bris razmaže ginekolog, ki je bris tudi odvzel!

Če opazite na materničnem ustju spremembe, ki jih s standardno odvzetim brisom niste zajeli, priporočamo, da odvezmete BMV-C tudi s tega mesta in to posebej označite.

Ko ginekološki pregled zaključite, nežno zaprite spekulum in ga potegnite iz nožnice. Uporabljeni spekulum takoj položite v posodo z dezinfekcijsko tekočino. Bris čim prej fiksirajte skladno z navodili, ki so v naslednjem poglavju.

Stekelca oz. preparate lahko **dostavite v laboratorij** v fiksativu ali pa jih po končanem fiksiranju posušite na zraku in pripravite za prenos v laboratorij. Za prenos v laboratorij morate preparate primerno zaščititi, da se med prenosom ne bodo strli. Za prenos so najbolj primerne posebne škatle iz plastike ali trdega kartona, v katerih so preparati razvrščeni v predalčke, da se ne stikajo med seboj. Preparatov ne zavijajte v staničevino ali papir. Rok za pošiljanje preparatov v laboratorij je najkasneje **sedem dni** po odvzemu BMV-C. Rok za pošiljanje izvidov BMV-C napotnemu ginekologu je najkasneje 21 dni od datuma sprejema preparata v laboratorij.

Ne pozabite!

- Čeprav so neuporabni BMV-C redki, se v njih lahko skrivajo že hujše predrakave spremembe.
- Tudi pri invazijskem RMV je lahko izvid BMV-C negativen ali je BMV-C neuporaben za diagnozo, zato bodite pozorni na klinične težave, ki jih navaja ženska, in na izvide BMV-C v preteklosti.
- Kadar ste v dvomih zaradi neskladnosti izvida ginekološkega pregleda in BMV-C, je vselej zelo primerno opozoriti citopatologa na to in prositi za dodatno mnenje ali pa glede na klinično prakso opraviti diagnostično preiskavo (triazni test HPV, kolposkopija, biopsija).
- Vse klinične in anamnestične podatke je treba zapisati v zdravstveni karton ženske.

2.3 Fiksacija brisa materničnega vratu za citološki pregled v ginekološki ambulanti

Fiksacija BMV-C je eden od najpomembnejših korakov pri pripravi kakovostnega celičnega vzorca. BMV-C morate fiksirati takoj (v nekaj sekundah) po odvzemu, preden se posuši. Če se BMV-C pred fiksacijo posuši, je slabe kakovosti in kljub ustreznemu barvanju neustrezen za interpretacijo. Za fiksacijo lahko uporabite 95- ali 96-odstotni etanol ali fiksativ v razpršilu. Če uporabljate etanol, je pomembno, da je stekelce v celoti potopljeno v tekočino in da je etanol primerno svež, kar pomeni, da ga menjavate na približno 3 dni. Optimalni čas fiksacije je 2 uri, lahko pa BMV-C fiksirate 24–48 ur.

Čeprav je fiksacija v 95-odstotnem etanolu cenejša, se je izkazalo, da s fiksativom v razpršilu citopatologi dobijo boljše fiksirane BMV-C (ob etanolu vsebuje še Carbowax, kar zagotovi dodatno zaščito celic) in zato se je večina ginekologov že odločila za ta način fiksacije. Pri uporabi fiksativa v razpršilu je potrebno upoštevati navodila proizvajalca. Da bi zagotovili ustrezno fiksacijo, je potrebno stekelce z BMV-C 2- do 3-krat popršiti s fiksativom. Pri tem je pomembna tudi razdalja pršenja, ki naj bo

15–20 cm od stekelca. Premajhna razdalja lahko povzroči artefakte na celicah, prevelika razdalja pa ne zagotovi ustrezne fiksacije. Po nanosu fiksativa v razpršilu se morajo brisi posušiti na ravni podlagi (približno 10 minut). Nikoli ne smete fiksativa pršiti po peskanem delu stekelca, ker na stekelce ni mogoče napisati laboratorijske številke. Če citopatologi dobijo v preiskavo slabo fiksirane BMV-C, vas bodo na to opozorili in vas ponovno seznanili z navodili za dobro fiksacijo brisov.

2.4 Izpolnjevanje napotnice za citološki pregled brisa materničnega vratu

Napotnica za citološki pregled z izvidom, ki je z zakonom opredeljena in enotna, je v dvojniku s samokopirno kopijo. Pravilno in v celoti izpolnjena citološka napotnica ne omogoča le kakovostnega dela na vseh ravneh, ampak tudi pretok informacij ter delovanje informacijskega sistema DP ZORA nasploh.

Podatke vpisujete tako, da prekrizate številko pred ustrezno rubriko.

Poleg osebnih podatkov preiskovanke (ime in priimek, naslov, EMŠO), podatkov o napotni ambulanti ter napotnem ginekologu je treba vpisati tudi druge podatke. Navodila za izpolnjevanje citološke napotnice so natisnjena na hrbtni strani obrazca.

2.5 Citološki izvid brisa materničnega vratu (klasifikacija po Bethesda) in obveščanje žensk o izvidu

Klasifikacija po Bethesda je mednarodno sprejet standard za interpretiranje citoloških sprememb materničnega vratu. Uvaja enotno terminologijo in s tem tudi obravnavo žensk glede na vrsto in stopnjo celičnih sprememb. Klasifikacija je bila prvič objavljena leta 1988, po večletnem testiranju jo je mednarodna strokovna javnost analizirala na delavnici v Bethesda leta 1991 in jo leta 2001 na mednarodni konferenci s konsenzom poenotila ter potrdila v sedanji obliki.

Slovenija je na klasifikacijo po Bethesda prešla postopno. Od leta 2006 se ni več uporabljala klasifikacija po Papanicolaou, pač pa nova, ki je že temeljila na Bethesda. Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu iz leta 2008 priporočajo, da vse države uporabljajo klasifikacijo po Bethesda ali njej primerljive različice. Temu priporočilu sledimo tudi v Sloveniji, zato od oktobra 2011 v celoti sprejemamo klasifikacijo po Bethesda.

Glavni cilj presejalnega programa je pravočasno odkriti predrakave spremembe materničnega vratu in jih zdraviti, še preden se razvije rak. Zato je pomembno dobro poznati predrakave spremembe, ki brez zdravljenja z veliko verjetnostjo vodijo v raka, in uporabiti klasifikacijo, ki jasno loči benigne spremembe od patoloških, ki jih je

treba bodisi slediti, bodisi uporabiti dodatne diagnostične metode za opredelitev patološkega procesa in jih zdraviti, če je to potrebno. Klasifikacija po Bethesda jasno opredeljuje, kateri brisi so dovolj kakovostni, da so varni za citološko oceno, in jasno ločuje med benignimi in različnimi patološkimi spremembami v BMV-C. S prehodom na klasifikacijo po Bethesda so se nekoliko spremenila merila za ocenjevanje kakovosti BMV-C, prav tako se je nekoliko spremenilo razvrščanje izvidov BMV-C pri benignih (neneoplastičnih) in patoloških spremembah materničnega vratu.

2.5.1 Uporabnost citološkega brisa materničnega vratu

Uporabnosti BMV-C se v novi klasifikaciji deli v dva razreda namesto v tri: BMV-C je ocenjen kot uporaben ali neuporaben. Ker mora biti ocena BMV-C dovolj zanesljiva, je neizbežno, da so nekateri, a zelo redki BMV-C **neuporabni** in jih ni mogoče oceniti, bodisi zato, ker vsebujejo premalo celic, bodisi zato, ker so celice slabo fiksirane oz. je bris nepregleden zaradi obilice krvi ali vnetnih elementov. Ocena uporabnosti je subjektivna in citopatolog v rubriki »bodite pozorni na« označi, zakaj je ocenil, da je BMV-C neuporaben.

Uporaben bris je tisti, v katerem je najmanj 8.000 celic ploščatega epitelija ali metaplastičnih celic, ob tem mora biti preglednega 75 % BMV-C. Če v BMV-C ni celic transformacijske cone, bo BMV-C ocenjen kot uporaben, vendar bo na izvidu v rubriki »bodite pozorni na« označeno, da v njem ni endocervikalnih/metaplastičnih celic. To mora ginekolog upoštevati pri svojem nadaljnjem postopku. Prav tako bo lahko v rubriki »bodite pozorni na« opozorilo na slabšo kakovost BMV-C iz drugih razlogov.

2.5.2 Terminologija citološkega izvida brisa materničnega vratu

Enako kot prejšnja klasifikacija, tudi nova deli izvid BMV-C v dve kategoriji, in sicer »bris je negativen« in »bris je patološki«; kategorija »bris je negativen« pa je razdeljena v dve skupini in sicer skupino »bris je normalen« in »neneoplastične spremembe«.

2.5.2.1 Negativen bris

- a) **Normalen bris.** BMV-C je normalen, če vsebuje celice ploščatega epitelija (intermediarni in superficijalni sloj in v atrofiji celice parabazalnega sloja), endocervikalne žlezne celice, metaplastične celice, levkocite, bakterije, v prvi polovici menstruacijskega ciklusa lahko tudi celice odluščenega endometrija. Pri odvzemih s krtačko so v brisu lahko vidne postrgane endometrijske celice spodnjega materničnega segmenta in histiociti. Prisotnost celic spodnjega materničnega segmenta seveda ne pomeni večjega tveganja za razvoj endometrijskega karcinoma, ampak so te celice posledica preglobokega odvzema s krtačko.

- b) **Neneoplastične spremembe.** Namesto izraza »reaktivne spremembe« se uvaja izraz »neneoplastične spremembe« zato, ker spremembe, ki so uvrščene v to skupino, ne pomenijo večjega tveganja za razvoj neoplazij.

Med **neneoplastične spremembe** spadajo: vnetje, regeneracija, hiper/parakeratoza, mehanski vpliv materničnega vložka (IUV), prisotnost žlezni celic po histerektomiji, vpliv zdravljenja, endometrijske celice po 40. letu starosti, tubarna metaplazija, folikularni cervicitis in še nekatere druge.

- Med neneoplastičnimi spremembami velja posebno pozornost posvetiti predvsem **hiper- in parakeratozi**, ker se pod to benigno spremembo epitelija lahko skriva displazija ali celo karcinom. Zato je pri hiper/parakeratozi v *Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu* **priporočen odvzem ponovnega BMV-C po 12 mesecih, za vse ostale neneoplastične spremembe pa je priporočilo redna kontrola.**
- Če je v BMV-C prisotno **vnetje**, vendar pa je vsaj četrtnina BMV-C pregledna in je mogoče oceniti, da so celice normalnega videza, je BMV-C razvrščen kot negativen, ginekolog pa se bo glede na klinično sliko odločil, ali bo vnetje zdravil ali ne. Če je v BMV-C mogoče opredeliti povzročitelja vnetja, je ta vpisan, saj bo to morda ginekologu v pomoč pri odločitvi o nadaljnjem postopku.
- **Regeneracija** je proces, pri katerem celice ploščatega ali žleznega epitelija zaradi različnih vzrokov, kot so vnetje, poškodba, krioterapija ali biopsija, propadejo, te pa nadomestijo nove celice z diferenciacijo iz bazalnega sloja. V BMV-C so vidne krpe velikih nezrelih celic z jasnimi citoplazemskimi mejami in povečanimi jedri s poudarjenimi jedrci. Spremembe pri regeneraciji so lahko podobne atipičnim spremembam ploščatega epitelija (APC-N oziroma APC-VS) ali celo ploščatocelični intraepitelijski leziji nizke stopnje (PIL-NS), zato jih je včasih težko razlikovati.
- Pri ženskah, ki imajo vstavljen **IUV**, je zelo pomembno, da se to označi na napotnici, ker so zaradi kroničnega draženja, ki ga povzroča IUV, vidne spremembe na endocervikalnih in/ali endometrijskih žlezni celicah, kar lahko povzroči napačno pozitiven (patološki) izvid. Tudi prisotnost žlezni celic **po histerektomiji** je lahko vzrok za napačno pozitiven izvid.
- V novi klasifikaciji je med neneoplastične spremembe dodana tudi **tubarna metaplazija**, ki ima značilno sliko, vendar pa lahko citopatologom in presejalcem povzroča preglavice pri razlikovanju z atipičnimi žleznimi celicami (AŽC-N in AŽC-VN) ali celo ploščatocelično intraepitelijsko lezijo visoke stopnje (PIL-VS).
- **Folikularni cervicitis** je redka oblika kroničnega cervicitisa, pri katerem nastanejo zreli limfocitni folikli pod stanjšanim ploščatim epitelijem, predvsem pri pomenopavznih ženskah in pri tistih z ulceroznimi spremembami na materničnem vratu; lahko ga povzroči tudi grobo jemanje brisov.
- Čeprav BMV-C ni namenjen odkrivanju raka ali predrakavih sprememb endometrija, prisotnost **endometrijskih celic po 40. letu starosti** opozori ginekologa, da je

potrebna nadaljnja obravnava glede na tveganje endometrijskega karcinoma pri posamezni ženski.

- V rubriko »**druge spremembe**« se običajno uvrstijo nespecifične reaktivne oz. neneoplastične spremembe bodisi na ploščatem ali na žlezem epiteliju.

Po *Pravilniku o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje BMV-C*, morajo presejalci vse BMV-C, v katerih vidijo neneoplastične spremembe, pokazati citopatologu za dokončno odločitev o oceni sprememb. Verjetno se bo v prihodnosti to določilo spremenilo in bodo starejši in izkušeni presejalci lahko sami podpisali tudi izvide z neneoplastičnimi spremembami.

2.5.2.2 Patološke spremembe

Patološke spremembe ploščatih celic

Patološke spremembe ploščatih celic se delijo v pet kategorij:

- atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N);
- atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti PIL visoke stopnje (APC-VS);
- ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS) (blago diskariotične celice);
- ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS) (zmerno in hudo diskariotične celice);
- ploščatocelični karcinom (P-CA).

- **Atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N)** so posebna skupina celičnih sprememb, ki so na meji med neneoplastičnimi in neoplastičnimi. Te spremembe nastanejo pretežno kot posledica vnetja (bakterijskega ali HPV). Samo okrog 10 % žensk z APC-N ima ob biopsiji CIN 2+. Da bi se izognili nepotrebnim kontrolnim pregledom pri APC-N, je pri tej diagnozi uveden triažni test HPV; če je ta negativen, je verjetnost hujše predrakave spremembe ali RMV izredno majhna, zato pogostejši kontrolni pregledi niso potrebni.

- V sedanjem izvidu ni več kategorije »atipična ploščatocelična metaplazija«, pač pa je tu nova, **atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti PIL visoke stopnje (APC-VS)**. Ta kategorija je v klasifikaciji po Bethesdi vmesna stopnja med ploščatoceličnimi spremembami nizke in visoke stopnje. Citopatologi jo uporabijo, kadar je v BMV-C zelo malo celic, sumljivih za PIL-VS, ali pa so spremembe neizrazite in jih ni mogoče razvrstiti bodisi v kategorijo PIL-NS ali v PIL-VS. Tveganje CIN 2+ je veliko večje kot pri izvidu APC-N, zato je pri oceni APC-VS potrebna kolposkopija. Odločitev o nadaljnji obravnavi ženske pa je odvisna od kolposkopskega izvida. Med primeri, ki vsebujejo atipične ploščate celice, APC-VS ne sme predstavljati več kot 5–10 %.

- **Ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS)** ali blago diskariotične celice so spremembe, povezane z okužbo s HPV. Pogosto se kažejo

kot koilocitoza. Iz citoloških sprememb ni mogoče razlikovati med prehodno in dolgotrajno (persistentno) okužbo, prav tako tudi ne, ali gre za okužbo z nizkotveganimi ali visokotveganimi HPV.

- **Ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS)** združuje razreda zmerna in huda diskarioza v enotno skupino. Razlog za združitev je v tem, da je zelo težko ločiti spremembe ene vrste od druge, po drugi strani pa je v obeh primerih obravnava žensk enaka: kolposkopski pregled in morebitni odvzem tkiva za histološko preiskavo.
- **Ploščatocelični karcinom** v izvidu seveda narekuje čim prejšnjo histološko diagnostiko in ugotovitev, ali je domneva citopatologa, da gre za invazijski karcinom, pravilna.

Patološke spremembe žleznih celic

Če so v brisu patološke žlezne celice, citopatologi skušajo opredeliti, ali so spremenjene endocervikalne ali endometrijske celice.

Patološke spremembe na endocervikalnih žleznih celicah se delijo v štiri kategorije in sicer:

- atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N);
- atipične žlezne celice, verjetno neoplastične (AŽC-VN);
- endocervikalni adenokarcinom in situ (AIS);
- adenokarcinom (A-CA).

Tako na endocervikalnih kot tudi endometrijskih žleznih celicah je mogoče videti različne celične spremembe, povezane z benignimi procesi v cervikalnem kanalu in na endometriju. Benigne spremembe niso specifične za določene procese, ampak lahko celo posnemajo neoplastične spremembe. Zato je razdelitev na AŽC-N in AŽC-VN, kot jo predvideva nova klasifikacija, za citopatologe zelo težka.

Patološke spremembe drugih celic

V BMV-C so zelo redko druge, za malignom sumljive ali celo maligne celice. Večinoma ni mogoče ugotoviti, ali so epiteljskega, mezenhimskega ali drugega izvora.

2.5.3 Priporočilo ginekologu o postopanju z žensko glede na citološki izvid brisa materničnega vratu

Zelo pomembna razlika med novim in starim izvidom je v tem, da v večini primerov citopatologi ne bodo več priporočili, kako naj ginekolog obravnava žensko z določenim izvidom, temveč bodo označili kontrolo oziroma postopek, kot je zapisano v *Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu*. Razlog je v tem, da samo ginekolog pozna celotno zgodovino

obravnave ženske (pretekle izvide BMV-C, triažnega testa HPV, kolposkopije in histopatologije), zato se le on lahko odloči, kaj bo ukrenil. Tudi pri tem koraku gre za poenotenje s klasifikacijo po Bethesda.

Izjemoma bodo citopatologi priporočili ponovitev BMV-C pri hudem vnetju, pri katerem ne bodo gotovi o svoji oceni, ali pa pri atrofiji, ko se včasih vidijo atipije, za katere se ne ve, ali so posledica hormonskega stanja ali pa je v BMV-C diskarioza.

2.5.4 Obveščanje žensk o citološkem izvidu brisa materničnega vratu

Če so v BMV-C patološke spremembe, je ginekolog dolžan žensko seznanimi z vrsto celičnih sprememb opisno, s celotnim nazivom (npr. atipične ploščate celice, neopredeljene), nikakor pa ne s črkami in/ali številkami na izvidu, ki so namenjene izključno računalniški obdelavi.

Črkovne okrajšave sprememb, ki so tudi na izvidu, so namenjene komunikaciji med strokovnjaki, npr. ginekologovemu obvestilu citopatološkemu laboratoriju o zadnjem BMV-C.

3 Triažni test HPV

**Urška Ivanuš, Marjetka Uršič-Vrščaj,
Mario Poljak, Živa Pohar Marinšek**

Triažni test HPV (**h**umani **p**pilomski **v**irusi) omogoča hitrejše in bolj natančno prepoznavanje žensk z večjim (HPV-pozitivne) in manjšim (HPV-negativne) tveganjem za razvoj RMV.

Triažni test HPV DNA Hybrid Capture 2 (hc2) (Qiagen, Hilden, Nemčija) je edini test HPV, ki trenutno v celoti ustreza priporočilom Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu iz leta 2008 in je, tako v raziskavah kot v evropskih nacionalnih presejalnih programih, najpogostejše uporabljena in raziskana metoda za triažiranje žensk z blagimi predrakavimi spremembami ali za sledenje po zdravljenju CIN. Je tudi eden od treh testov, ki imajo dovoljenje ameriškega Urada za živila in zdravila (US Food and Drug Administration, FDA) za uporabo v presejalnih programih za namen triažiranja.

Zdravstveni svet Ministrstva za zdravje RS je odobril uporabo triažnega testa HPV hc2, ki določa prisotnost visokotveganih HPV v vzorcu brisa materničnega vratu, decembra 2009 za nadgradnjo DP ZORA.

Pomembno je vedeti, da je hc2 molekularna diagnostična metoda, ki temelji na hibridizaciji sond RNK z virusno DNK v vzorcu. Nastale hibride RNK:DNK, če so prisotni, ujamejo posebna protitelesa (hybrid capture). Po nadaljnji obdelavi začne vzorec, ki vsebuje visokotvegane HPV, oddajati svetlobni signal (pojav se imenuje kemiluminiscenca), ki je premosorazmeren količini visokotveganih HPV v vzorcu. Svetlobni signal v laboratoriju okrepijo, izmerjeno količino svetlobe pa izražajo v relativnih svetlobnih enotah (relative light units, RLU). Izvid testa hc2 se podaja kot pozitiven ali negativen glede na izbrano mejno vrednost RLU. Hc2 vsebuje genotipsko specifične sonde RNK, s katerimi lahko v vzorcu zazna prisotnost DNK 13 visokotveganih genotipov HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 in 68. Občutljivost metode je naravnana na klinično pomembno koncentracijo virusne DNK v vzorcu (1pg/ml). Metoda je specifična in ima dobro ponovljivost rezultatov. Podrobnosti o izvidu triažnega testa hc2 so v Poglavlju 3.5.

3.1 Indikacije za triažni test HPV

Indikacije za triažni test HPV v DP ZORA so natančno določene in opisane v *Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu*.

Navedene so tudi na napotnici za triažni test HPV. Konec leta 2009 je Zdravstveni svet Ministrstva za zdravje RS odobril plačilo triažnega testa HPV za določene indikacije iz naslova obveznega zdravstvenega zavarovanja. Indikacije za triažni test HPV so bile ob posodobitvi smernic leta 2011 nadgrajene. Uporaba triažnega testa HPV se za indikacije, navedene na veljavni napotnici, po navodilih ZZS obračunava zavarovalnici.

Skladno s trenutno veljavnimi smernicami, posodobljenimi leta 2011, **se triažni test HPV uporablja pri naslednjih indikacijah:**

- pri izvidu BMV-C *atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N)* ne glede na starost ženske;
- pri izvidu BMV-C *PIL nizke stopnje (PIL-NS)*, pri ženskah starih 35 let ali več;
- pri izvidu BMV-C *atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N)*;
- pri spremljanju žensk s CIN 1;
- po zdravljenju CIN.

Vseh pet indikacij je navedenih na prenovljeni napotnici za triažni test HPV.

3.2 Potrebščine za odvzem brisa materničnega vratu za triažni test HPV

Osnovne potrebščine za odvzem brisa materničnega vratu za triažni test HPV (BMV-TT) so enake kot pri odvzemu BMV-C. Potrebujete **primerno osvetlitev, spekulume in rokavice za enkratno uporabo**.

Transportno gojišče s krtačko. Glede na priporočene standarde za odvzem in transport vzorcev za triažni test HPV (metoda hc2) uporabljate komplet DNAPAP Cervical Sampler (Qiagen, Hilden, Nemčija), ki ga sestavlja krtačka in transportno gojišče STM (Specimen transport medium). Komplete shranjujte pri temperaturi 15–30 °C tako pred kot po odvzemu vzorca. Pred uporabo preverite rok uporabnosti kompleta. Vzorci so v gojišču na sobni temperaturi obstojni do dva tedna. V laboratorij jih lahko pošljete brez hlajenja. V okviru DP ZORA je zadnji rok za pošiljanje vzorca v laboratorij sedem dni po odvzemu.

Posebno pozornost morate nameniti zagotavljanju kakovosti vzorca in s tem zanesljivosti izvida preiskave. Krtačko je potrebno po odvzemu vzorca vedno vstaviti v gojišče. **V laboratorij morate poslati gojišče z vloženo krtačko.** Če namreč krtačko v gojišče samo pomočite in nato odpošljete le gojišče brez krtačke, se lahko zgodi, da v gojišču ostane premalo celic. Zato analiza v laboratoriju pokaže negativen rezultat, ki pa je lahko napačno negativen zaradi pomanjkanja ali celo odsotnosti celic v gojišču. Zato laboratorij v primeru, ko dobi gojišče brez vstavljenega krtačke, označi vzorec kot neuporaben, ga z obrazložitvijo zavrne in zaprosi za nov, ustrezen vzorec.

3.3 Odvzem brisa materničnega vratu za triažni test HPV po posameznih korakih

V večini primerov odvzem BMV-TT sledi odvzemu BMV-C. Le redko smernice predvidevajo odvzem BMV-TT brez sočasnega odvzema BMV-C. Podobno kot pred odvzemu BMV-C je treba ženski pojasniti, kako bo potekal pregled, poudariti namen in pomen BMV-TT ter razložiti postopek sporočanja izvida triažnega testa HPV. V pomoč pri pojasnilu vam je lahko obrazec *Privolitev po pojasnilu*, katerega zgornji del s pojasnili lahko ženska vzame s seboj. Pred odvzemu BMV-TT se je treba prepričati, da ženska v resnici razume pojasnila, anamnestične in klinične podatke pa skrbno zapisati v zdravstveni karton.

Pred ginekološkim pregledom pripravite **potrebne pripomočke za odvzem BMV-TT**. Postopki ginekološkega pregleda in priprava na odvzem BMV-TT so enaki kot pri odvzemu BMV-C.

- **Odvzem BMV-TT.** Z materničnega vratu po potrebi odstranite odvečno sluz, nato krtačko previdno vstavite v kanal materničnega vratu do globine 1–1,5 cm. Krtačke ne vstavite v kanal popolnoma, spodnje, najdaljše ščetine naj se dotikajo ektocerviksa. Krtačko 3-krat zavrtite za 360° v nasprotni smeri urinega kazalca, nato jo previdno izvlecite in takoj vložite v transportno gojišče. Pazite, da se s ščetinami ne dotikate okolice in da se medij gojišča ne razlije. Krtačko potisnete v transportno gojišče do konca, nato nosilno palčko krtačke odlomite (na označenem delu) in krtačko pustite v gojišču. Gojišče z vstavljenjo krtačko dobro zatesnite, primerno označite in skupaj z napotnico pošljite v laboratorij. Podobno kot pri odvzemu BMV-C ima ženska lahko po preiskavi minimalen krvav izcedek, na kar je treba žensko opozoriti.
- **Pošiljanje gojišča v laboratorij.** V okviru DP ZORA je zadnji rok za pošiljanje gojišča v laboratorij sedem dni po odvzemu vzorca. Zadnji rok za sporočanje izvida s strani laboratorija je tri tedne po prejemu vzorca. Zadnji rok za obveščanje ženske o izvidu je en mesec po odvzemu vzorca.

Ne pozabite!

- Pred uporabo kompleta za BMV-TT vedno preverite rok uporabe.
- Komplete za BMV-TT shranjujte pri temperaturi 15–30 °C tako pred kot po odvzemu brisa. Upoštevajte sedemdnevni rok za pošiljanje vzorca v laboratorij.
- Če je potreben odvzem BMV-C, ga vedno opravite pred odvzemu BMV-TT. Morebitna krvavitev po odvzemu BMV-C ne moti triažnega testa HPV.
- Če je potrebna kolposkopija, jo vedno opravite po odvzemu BMV-TT. Ocetna kislina ali druga sredstva, ki se uporabljajo pri kolposkopiji, lahko vplivajo na izvid triažnega testa HPV.

- Velike količine protiglivične ali kontracepcijske kreme v nožnici in na materničnem ustju povečajo verjetnost napačno negativnega izvida.
- Transportno gojišče STM vsebuje 0,05-odstotni Na-azid, ki je toksičen in lahko eksplozivno reagira s svinčeno ali bakreno vodovodno napeljavo. Zato vsebine gojišča ne zlivajte v kanalizacijski sistem, temveč transportno gojišče (po potrebi) zavrzite v skladu s predpisi za odstranjevanje tovrstnih odpadkov.

3.4 Izpolnjevanje obrazcev za triažni test HPV

Napotnica za triažni test HPV

- Nabor podatkov na napotnici vsebuje identifikacijske podatke ženske in naročnika ter indikacijo za testiranje. Izpolnite vse podatke in napotnico skupaj s transportnim gojiščem pošljite v laboratorij. Za identifikacijske podatke ženske lahko uporabite tudi nalepko, preveriti pa morate, ali je nabor podatkov primeren. Če podatki ne bodo popolni, vas bo, skladno s standardi za zagotavljanje kakovosti presejalnega programa, osebje laboratorija ali Registra ZORA zaprosilo za dopolnitev.
- Napotnico za triažni test HPV uporabite za naročilo preiskave v laboratorij takrat, ko ima ženska eno od indikacij za triažni test HPV, ki so navedene na napotnici. V tem primeru lahko storitve in material obračunate zavarovalnici, zato je testiranje za žensko brezplačno. Pri prvem kontrolnem pregledu, pri katerem opravite triažni test HPV, označite indikacijo glede na izhodiščni BMV-C oz. histološko diagnozo. Ob nadaljnjem kontrolnem pregledu ponovno označite prvotno indikacijo, razen v primeru, če žensko začnete spremljati po drugem algoritmu (npr. prvi triažni test HPV je opravljen zaradi presejalne diagnoze APC-N, izvid je pozitiven in kontrolni BMV-C pokaže PIL-NS, zato opravite kolposkopijo in biopsijo, ki pokaže CIN 1. Žensko začnete spremljati po algoritmu CIN 1, zato je indikacija pri prvem naslednjem triažnem testu HPV CIN 1 in ne več APC-N).
- Če ženska nima indikacij za triažni test HPV in test vseeno opravite (namesto izraza »triažni test HPV« v tem primeru uporabljamo izraz »test HPV«), za naročilo preiskave v laboratorij ne smete uporabiti napotnice za triažni test HPV. Uporabite eno izmed napotnic, ki ste jih uporabljali pred uvedbo napotnice za triažni test HPV, testiranja pa ne smete obračunati zavarovalnici, temveč ga ženska opravi samoplačniško.
- Napotnico pošljite v laboratorij skupaj s transportnim gojiščem, v katerega je vstavljena krtačka, s katero ste odvzeli BMV-TT. Laboratorij vam bo sporočil izvid na ločenem obrazcu (napotnica in izvid nista na enem obrazcu kot pri citološkem izvidu).

Obrazec Privolitev po pojasnilu

Privolitev po pojasnilu je poseben obrazec, sestavljen iz dveh delov in usklajen z Uradom informacijskega pooblaščenca. Pojasnjuje pomen triažnega testa HPV in zbiranja podatkov v Registru ZORA ter naproša žensko za podpis, s katerim dovoljuje zbiranje podatkov v Registru ZORA. Obrazec bo predvidoma v uporabi do posodobitve Zakona o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (Ur. l. RS, št. 65/2000).

- Obrazec mora prejeti vsaka ženska, ki ji nameravate opraviti triažni test HPV, ki ga boste obračunali zavarovalnici ter označili na napotnici za triažni test HPV. Ko ženska podpiše privolitev, obrazec odtrgate na perforiranem mestu in spodnji del s podpisom (privolitev) arhivirate (vložite v njen zdravstveni karton) in **ga ne pošiljate v laboratorij**. Zgornji del obrazca (pojasnilo) lahko ženska odnese s seboj.
- V skladu s smernicami lahko opravite triažni test HPV pri isti ženski večkrat (na prvi in nadaljnji kontroli, ob sledenju), v tem primeru zadostuje **le ena njena privolitev** (ob prvem triažnem testu HPV).
- Zgodi se lahko, da ženska z indikacijo za triažni test HPV ne želi podpisati privolitve. V tem primeru na napotnico za triažni test HPV na vidno mesto razločno napišite, da ženska ni dala privolitve za vnos podatkov v Register ZORA. Zadostuje že pripis »Brez privolitve«. Register ZORA v tem primeru izvida ne zabeleži.

3.5 Izvid triažnega testa HPV

Laboratorij vam bo sporočil izvid triažnega testa HPV na ločenem obrazcu, ki nima predpisane oblike, vendar upošteva standarde za sporočanje izvidov triažnega testa HPV, ki so opisani v nadaljevanju.

- Na izvidu triažnega testa HPV, ki ga prejmete iz laboratorija, morajo biti jasno zapisani identifikacijski podatki ženske (ime in priimek, stalno bivališče, datum rojstva, EMŠO), naročnika preiskave (ginekolog, zdravstvena ustanova) in laboratorija (odgovorna oseba za izvid, naziv laboratorija) ter indikacija za triažni test HPV, specifikacija triažnega testa HPV (hc2), datum odvzema vzorca, datum prejema vzorca v laboratorij, datum izvida in izvid, podpis odgovorne osebe in žig laboratorija.
- **Pozitiven ali negativen izvid.** Izvid triažnega testa HPV je lahko pozitiven (potrjuje prisotnost enega ali več visokotveganih genotipov HPV v vzorcu) ali negativen (visokotvegani HPV v vzorcu niso prisotni ali so pod mejo zaznavnosti). Izvid ne pove, kateri genotipi HPV so prisotni v pozitivnem vzorcu. Skladno z veljavnimi smernicami ukrepanje ob pozitivnem izvidu triažnega testa HPV ni vezano na vrsto genotipa HPV, temveč na pozitiven ali negativen izvid testa.
- **Hybrid Capture 2** je molekularno diagnostična metoda, pri kateri je mejna vrednost za pozitiven izvid določena na podlagi kliničnih raziskav. Mejna vrednost testa hc2 je 1 RLU. To je tudi vrednost, ki jo je določil proizvajalec in so jo potrdile

pristojne mednarodne inštitucije. Vzorci z $RLU \geq 1$ so označeni kot pozitivni, vzorci z $RLU < 1$ pa kot negativni. V redkih, izjemnih primerih, ko je vrednost RLU tik pod 1 in obstaja utemeljen sum na okužbo s HPV, v laboratoriju lahko ponovijo testiranje, opravijo dodatno testiranje ali zaprosijo za nov vzorec. Tudi to ponovitev triažnega testa HPV lahko obračunate zavarovalnici.

- **Neuporaben vzorec.** Za zagotavljanje zanesljivosti izvida triažnega testa HPV je nujno, da laboratorij analizira le kakovostne vzorce. Tudi visoka negativna napovedna vrednost triažnega testa HPV je zanesljiva le, če je vzorec kakovosten. Vzorec je kakovosten, če je odvzet s primernim pripomočkom in prispe v laboratorij v primernem transportnem gojišču, ki je primerno označeno, dobro zatesnjeno (primerna količina transportnega medija), vanj pa je vstavljena krtačka. Če je transportno gojišče napačno, v njemu ni krtačke ali je v njemu drug pripomoček (npr. vatirana palička) ali je poškodovano (premalo transportnega medija), je izvid nezanesljiv in zato vzorec neuporaben. Laboratorij je dolžan vzorec označiti kot neuporaben in zaprositi za novega.

Ne pozabite!

- Triažni test HPV je za mnoge ženske novost. Mednarodne izkušnje kažejo, da trajata ob uvajanju triažnega testiranja na HPV v nacionalni presejalni program pojasnilo in pridobitev privolitve po pojasnilu povprečno 2–5 minut, pojasnilo negativnega izvida triažnega testa HPV praktično ne vzame dodatnega časa, pojasnilo pozitivnega izvida triažnega testa HPV pa pri manj kot 10 % traja več kot 5 minut. Seveda je čas za pojasnilo odvisen tudi od informiranosti in izkušenj žensk.
- Ženske, ki se s triažnim testom HPV srečujejo prvič, imajo ponavadi največ vprašanj in zahtevajo daljšo in bolj natančno obrazložitev kot tiste, ki so se s testom že srečale. Ženskam je treba pojasniti, kaj pomenita pozitiven in kaj negativen izvid triažnega testa HPV, pri tem pa poudariti, da s triažnim testom HPV ugotavljamo okužbo samo z visokotveganimi HPV (ne pa tudi z nizkotveganimi), da je izvid testa lahko pozitiven ali negativen, zelo redko pa je potrebno test ponoviti. Pri tem jih opozorite, da si lahko tudi v posodobljeni knjižici za ženske o DP ZORA preberejo dodatne koristne informacije.

Prestrašene ženske je treba pomiriti in jim pojasniti, da pozitiven izvid triažnega testa HPV še ne pomeni raka. Pri tem poudarite naslednje:

- Ločimo dve skupini HPV. Tiste, ki ob dolgotrajni okužbi lahko (vendar redko) povzročijo RMV, in druge vrste raka v anogenitalnem področju pri ženskah in moških (visokotvegani HPV), in tiste, ki povzročajo bradavice in papilome grla, ne pa raka (nizkotvegani HPV).

- Okužba z visokotveganimi HPV je pogoj za razvoj RMV, vendar so potrebni še drugi dejavniki.
- V življenju se s HPV okuži večina spolno dejavnih oseb (žensk in moških), vendar pri veliki večini okužba izzveni sama po sebi brez posledic v enem do dveh letih.
- Okužba se prenaša s tesnim stikom, ponavadi spolnim. Izvid testa ne pove, kako dolgo je ženska že okužena, zato iz morebitne okužbe ne moremo sklepati na morebitno nezvestobo sedanjega partnerja.
- Okužba s HPV lahko, ni pa nujno, povzroča prehodne bolezenske spremembe materničnega vratu. Ko okužba izzveni, v veliki večini primerov te spremembe izginejo same po sebi brez zdravljenja.
- Okužba s HPV, ki vztraja (ne izgine), v nekaj letih povzroči hude predrakave spremembe materničnega vratu, ki jih znamo pravočasno odkriti in zdraviti.
- Naravni potek razvoja od okužbe preko blagih do hudih predrakavih sprememb in raka je praviloma dolgotrajen. Traja lahko tudi 10 let in več.

Kolposkopija

4 Kolposkopija

Marjetka Uršič-Vrščaj, Andrej Možina

Kolposkopija z biopsijo in histološkim pregledom odvzetega tkiva je zelo pomembna, a subjektivna preiskava za odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu. Pregled s kolposkopom omogoča oceno patoloških sprememb na materničnem vratu pa tudi v nožnici in na zunanjem spolovilu, ob ustrezni osvetlitvi (usmerjeni snop svetlobe) in 6- do 40-kratni binokularni povečavi. Kolposkopija je nizkospecifična metoda, zato ne more biti presejalna metoda za RMV. Najnovejši podatki o občutljivosti metode pa kažejo tudi na pomembno slabše rezultate kot se je mnoga leta domnevalo.

Z uvajanjem triažnega testa HPV med osnovne diagnostične metode, ki sledijo nekaterim začetno patološkim BMV-C, postaja kolposkopija odločujoči dejavnik pri usmerjanju nadaljnjih diagnostičnih postopkov v zdravljenje ali vrnitev ženske v redno presejanje. Številne biopsije in nepotrebno zdravljenje imajo lahko škodljive posledice za kasnejši potek nosečnosti in poroda, vrnitev ženske v redno presejanje z že prisotnimi začetno patološkimi spremembami pa lahko povzroči zamudo v odkrivanju teh sprememb ali celo poslabšanje.

Zagotavljanje kakovosti na področju kolposkopije, histopatologije, zdravljenja in spremljanja bolnic po zdravljenju, nenazadnje tudi pregled vseh postopkov pri na novo odkritem raku materničnega vratu, so zato ključnega pomena. Mednarodna zveza za cervikalno patologijo in kolposkopijo (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy, IFCPC) Evropska zveza za kolposkopijo (European Federation for Colposcopy, EFC) in Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu podrobneje opredeljujejo postopke za zagotavljanje in spremljanje kakovosti, ki jim sledimo tudi pri Združenju za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo (ZGO-SZD) in DP ZORA.

Pri ženskah s patološkimi BMV-C oz. s pozitivnim triažnim testom HPV kolposkopija omogoča:

- oceniti anatomske položaje transformacijske cone (TZ);
- potrditi ali ovreči cervikalno intraepitelijsko neoplazijo (CIN);
- potrditi ali ovreči prisotnost patoloških žleznihih sprememb;
- sprejeti strokovno bolj utemeljeno odločitev o zdravljenju, pa tudi o napredovanju ali nazadovanju CIN 1 ali CIN 2;
- potrditi ali ovreči prisotnost RMV.

4.1 Indikacije za kolposkopski pregled

Indikacije za kolposkopski pregled v DP ZORA glede na patološki izvid BMV-C oz. izvid triažnega testa HPV podrobneje prikazujejo posodobljene *Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu*, objavljene 2011.

Glede na standarde, ki jih je opredelilo ZGO-SZD leta 2003, mora biti vsaj pri 90 % žensk, pri katerih je podan sum za displastične spremembe materničnega vratu in je kolposkopski pregled nujen, pregled opravljen v manj kot osmih tednih, v primeru patološkega BMV-C, ki kaže na PIL visoke stopnje, pa v manj kot štirih tednih.

Splošne indikacije za kolposkopski pregled v skladu s kliničnimi podatki pri posamezni bolnici, so:

- patološki izvid BMV-C;
- pozitiven izvid triažnega testa HPV;
- CIN 1;
- po zdravljenju predrakavih sprememb, upoštevajoč izvid BMV-C in/ali izvid triažnega testa HPV;
- makroskopsko sumljive spremembe materničnega vratu ali nožnice;
- izvensiklične, neopredeljene krvavitve ali krvavitve po spolnem odnosu;
- prisotne imunosupresivne bolezni (predvsem AIDS);
- tvegano spolno vedenje;
- ponavljajoča se vnetja nožnice, pruritus;
- makroskopsko vidne sumljive spremembe zunanjega spolovila.

4.2 Kolposkopski pregled po posameznih korakih

Pri predmenopavznih ženskah je mogoče zadovoljivo opraviti kolposkopski pregled materničnega vratu ne glede na menstruacijski cikel. Pri pomenopavznih ženskah je zaradi atrofičnih sprememb kolposkopski izvid lahko nezanesljiv. To pa lahko učinkovito izboljša lokalna (intravaginalna) uporaba estrogena.

- Pred kolposkopskim pregledom je potrebno vsaki ženski pojasniti potek pregleda, njegov namen in pomen ter možnost enega ali več odščipov tkiva (biopsija) v primeru patološkega kolposkopskega izvida. Ženski je treba posebej razložiti, kdaj in kako bo izvedela za histološki izvid v primeru opravljene biopsije, kakšni bodo postopki, oz. kdaj se mora vrniti na kontrolni pregled. Tudi v tem primeru se je treba prepričati, da ženska v resnici razume pojasnila, anamnestične in klinične podatke pa skrbno zapisati v zdravstveni karton.
- Neposredno pred kolposkopijo je treba **pripraviti vse potrebne pripomočke**. Sledi namestitev ženske za ginekološki pregled.

- Pred namestitvijo spekuluma je potreben natančen pregled zunanjega spolovila. Pri kolposkopskem pregledu je primerna velikost spekuluma zaradi čim boljšega pregleda materničnega vratu še toliko bolj pomembna. Pred kolposkopijo je potrebno z materničnega vratu odstraniti odvečno sluz, kri ali izcedek. Če je potrebno, lahko uporabite zeleni filter, ki omogoča podrobnejši pregled žilja materničnega vratu s poudarjanjem kontrastov.
- Sledi premaz materničnega ustja s **3-odstotno ali 5-odstotno raztopino očetne kisline**. Nastale spremembe ocenjujete po 20 sekundah. Značilnost predrakavih sprememb je, da se ne obarvajo in ostanejo bele. Očetna kislina povzroči edem in povrhnje koaguliranje znotrajceličnih beljakovin in s tem manjšo prosojnost epitelijskega in žilja, kar vodi k beli sliki displastičnih sprememb. Vendar pa bela barva ne pomeni vedno prisotnosti predrakavih sprememb. Lahko kaže na nezrel ploščati epitelij, epitelij v regeneraciji, kongenitalno TZ, okužbo s HPV, CIN in HPV, pa tudi na žlezne intraepitelijske displastične spremembe, invazijski ploščatocelični ali adenokarcinom materničnega vratu.
- Naslednji postopek je uporaba **Schillerjeve jodne raztopine** ali Lugolove jodne raztopine. S tem postopkom se obarva normalni ploščati epitelij (ker vsebuje glikogen, se z jodom obarva temno rjavo, Schillerjev test je zato pozitiven), ne obarva pa se displastični ploščati epitelij, ki ne vsebuje glikogena. Postopek se uporablja za makroskopsko oceno velikosti patološke spremembe tik pred zdravljenjem. Vendar pa dejstvo, da se ploščati epitelij ne obarva, ne pomeni vedno prisotnosti predrakavih sprememb. Te neobarvane spremembe so lahko tudi: nezreli ploščati epitelij, epitelij v regeneraciji, kongenitalna TZ ali okužba s HPV.
- Celovit kolposkopski pregled vključuje pregled izvirnega (originalnega) ploščatega epitelijskega, celotne TZ, področje stika med ploščatim in žleznim epitelijem in pregled žleznega epitelijskega, če je le mogoče. Displastične spremembe vzniknejo na področju TZ.
- Pregled področja TZ in meje med ploščatim in žleznim epitelijem v celoti je ključnega pomena za oceno o zadovoljivosti kolposkopskega pregleda. Izvid kolposkopskega pregleda je nezadovoljiv, če meje ni videti ali je vidna le delno.
- Če je kolposkopski izvid **patološki**, sledi **odvzem enega ali več vzorcev tkiva (biopsija) sumljivih sprememb za histološko preiskavo (Poglavje 5.1)**. Vzorec tkiva mora vsebovati povrhnji epitelij in del strome, ker je le tako mogoče izključiti ali potrditi morebitne invazije. Za odvzem vzorca tkiva lahko uporabite posebne bioptične kleščice ali električno zanko. Odvzeto tkivo je treba primerno shraniti in opremiti z napotnico za histološki pregled. Če pride do krvavitve, krvaveče mesto požgete (koagulacija) ali naredite tamponado z enim ali dvema vaginalnima trakovima, ki ju ženska odstrani sama po nekaj urah.
- Po odstranitvi spekuluma je potrebno skrbno pregledati nožnico v celoti.
- **Po končanem pregledu je treba vse ugotovitve zabeležiti v zdravstveni karton.**

4.3 Izvid kolposkopskega pregleda in zapis

Terminologija kolposkopskega izvida temelji na priporočilih IFCPC, sprejetih leta 2002, ki jo povzemajo tudi Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu, objavljene leta 2008. Po priporočilih ZGO-SZD tudi v Sloveniji uporabljamo mednarodno sprejeto terminologijo iz leta 2002.

I. Normalni izvid
- ploščati epitelij
- žlezni epitelij
- normalna transformacijska cona (TZ 1, 2, 3)
II. Patološki kolposkopski izvid (atipična transformacijska cona, ATZ)
- bel epitelij (Be)
- gost bel epitelij (Be*)
- nežen mozaik (Mo)
- grob mozaik (Mo*)
- nežna punktacija (P)
- groba punktacija (P*)
- na jod delno pozitivno (J*)
- na jod negativno (J-)
- atipično žilje (Až)
III. Kolposkopsko sumljivi invazijski karcinom (CA)
IV. Nezadovoljiva kolposkopska ocena
- SCJ (squamous columnar junction) ni vidna
- vnetje, atrofija, poškodba
- maternični vrat ni viden
V. Posebni zaznamki
- kondilom (Co)
- keratoza (Ke)
- erozija
- vnetje epitelija (infl)
- atrofija epitelija (atrof)
- deciduoza
- polip

* Spremembe, ki nakazujejo displazijo z visokim tveganjem.

Atipično transformacijsko cono, ki jo sestavljajo levkoplakija, bel epitelij, punktacije, mozaik in atipično žilje, je treba prepoznati in zelo natančno ločiti od normalne transformacijske cone. Ocena stopnje displazije temelji na histoloških entitetah.

Ločevanje nizkotveganih od visokotveganih displazij

Če je kolposkopski izvid patološki, je za nadaljnjo klinično obravnavo ženske pomembno ločiti visokotvegane displastične spremembe od nizkotveganih. Za ločevanje se najpogosteje uporablja **Reidov kolposkopski indeks**, ki omogoča ločiti različne stopnje displastičnih sprememb. Postopek je sistematičen in objektivni. Natančna uporaba omogoča izkušenemu kolposkopistu tehtnejšo odločitev o morebitnem opazovanju t.i. nizkotveganih displazij, v izjemnih primerih tudi brez biopsije, ali pa mu olajša odločitev glede postopkov zdravljenja pri t.i. visokotveganih displazijah. Metoda je tudi v dodatno pomoč pri neskladju citoloških, histoloških in kolposkopskih izvidov.

Reidova metoda kolposkopskega točkovanja je enostavna. Njena zanesljivost je 92–97 %. Temelji na opazovanju štirih značilnosti: ocenjuje robove, barvo, žilje ter obarvanost z jodom (Tabela 1). Število točk od 0 do 2 govori za okužbo s HPV ali CIN 1, število točk od 3 do 5 kaže na CIN 1 ali CIN 2. Število točk od 6 do 8 pa kaže na visokotvegano displazijo (CIN 2 ali CIN 3). Zanesljivost kolposkopije pri napovedi visokotvegane displazije se po razpoložljivih virih giblje med 60–85 %. ZGO-SZD v svojih standardih priporoča 70-odstotno zanesljivost pri napovedi visokotveganih displazij.

Reidov kolposkopski indeks

Tabela 1. Reidova metoda kolposkopskega točkovanja

Kolposkopski znaki	0 točk	1 točka	2 točki
Robovi	- neravni, nerazločni, nejasni robovi - geografsko razvejani robovi - nazobčani robovi - kondilomatozna ali mikro-papilarna površina robov - satelitske spremembe	- gladki in ravni robovi - ostri periferni robovi	- zavihani in valoviti robovi - notranja demarkacija
Barva	- svetleča, snežno bela - semitrparentna	- svetleča, zmerno bela	- umazano siva - temna - gosto bela
Žilje	- nežne punktacije oz. mozaik - urejeno žilje brez dilatacij - razdalja med kapilarami majhna	- odsotnost površinskega žilja po tuširanju z očetno kislino	- večje razdalje med kapilarami - dilatirane posamezne žile - grobe punktacije in mozaik
Jod	- mahagonijevo rjavo obarvanje - za jod negativno področje nizkotvegane območja (< 2/6)	- delno obarvanje z jodom - želvi podobno obarvanje (neenakomerno)	- na jod negativno obarvanje visokotvegane displazije (> 3/6)
Točke	0–2 CIN 1	3–5 CIN 1, 2	6–8 CIN 2, 3

Izvid kolposkopskega pregleda je potrebno natančno zabeležiti. Na kolposkopski sliki mora biti označena meja med ploščatim in žleznim epitelijem ter izrisane ostale ugotovitve, vključno z mestom odvzete biopsije. Kolposkopske slike in izvid dokumentirajte, ker je to pogoj za kakovostno obravnavo žensk in za zagotavljanje standardov kakovosti na področju odkrivanja ter zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu.

Standardizirani obrazec za kolposkopski pregled, izvid in priporočila za ukrepanje je potrdila razširjena strokovna skupina ZGO-SZD v začetku leta 2011. V bližnji prihodnosti načrtujemo preverjanje uporabnosti obrazca pri manjši skupini kolegov ginekologov in pridobivanje predlogov za izboljšanje njegove uporabnosti. Vključitev standardiziranega obrazca za kolposkopski pregled v informacijski sistem DP ZORA pa bo zanesljivo dodatno omogočil nujno potrebno spremljanje kakovosti in učinkovitosti tudi na tem področju.

Invazivna diagnostika in zdravljenje

5 Invazivna diagnostika in zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu

Marjetka Uršič-Vrščaj, Andrej Možina

5.1. Diagnostični postopki za vzorčenje tkiva materničnega vratu za histološki pregled

Diagnostični postopki za opredelitev vrste in obsežnosti displastičnih sprememb materničnega vratu so ciljana biopsija, ekscizijska biopsija in abrazija cervikalnega kanala.

Ciljana biopsija materničnega vratu. Biopsija je odščip majhnega koščka tkiva z materničnega vratu s posebnimi kleščicami (forceps), ki ga odzimate z najbolj sumljive ali sumljivih sprememb na materničnem vratu. Angleško govoreči narodi in v zapisani strokovni literaturi to vrsto biopsije pogosto poimenujejo »punch biopsy« ali tudi »cervical (directed) biopsy«.

- Da se izključi morebitna invazija v stromo, mora vzorec vsebovati tako epitelij kot stromo, zato je prav, da za biopsijo uporabite kleščice z dovolj velikimi zobci. Vzorec tkiva mora biti mehansko ali termično čim manj poškodovan in ga je treba čim prej fiksirati.
- Če za biopsijo uporabite kleščice z zelo drobnimi zobci (da bi ženski s posegom povzročili čim manj bolečin), pogosto z odščipom ne zajamete strome, zato vzorec v tem primeru ni uporaben za izključitev morebitne invazije.
- Ciljano biopsijo, ki omogoča odstranitev majhnega, a najbolj primerno velikega koščka tkiva za histološko preiskavo, lahko naredite tudi z majhno diatermično zanko v lokalni anesteziji. V primeru krvavitve lahko krvaveče mesto koagulirate ali za nekaj ur vložite vaginalne tamponske trakove, ki jih ženska nato sama odstrani.

Odvzem kakovostnega vzorca z najbolj sumljive kolposkopsko vidne patološke spremembe materničnega vratu je zelo pomemben za pravilno diagnozo. Le zadovoljiva kolposkopska ocena omogoča odvzem tkivnega vzorca z najbolj sumljivih sprememb, kar pa je tudi pogoj za pravilno histološko diagnozo. Številne biopsije, ki so narejene tam, kjer ni prepričljivih resnejših patoloških sprememb, lahko poškodujejo maternični vrat in so lahko vzrok za zaplete pri kasnejših nosečnostih. Če histološki izvid ne ustreza izvidu patološkega BMV-C in kolposkopskemu izvidu, lahko sklepamo tudi, da je patološka sprememba majhna ali pa pomaknjena v endocervikalni kanal. V obeh primerih jo biopsija lahko zgreši. Prav tako je treba upoštevati subjektivnost histološkega in citološkega izvida.

Ekscizijska biopsija materničnega vratu. Namen ekscizijske biopsije je odstraniti vse displastične spremembe, ki smo jih ugotovili z biopsijo in/ali z BMV-C ter kolposkopijo. Pomeni odstranitev spodnjega dela endocervikalnega kanala (transformacijska cona) in del ektocerviksa v obliki konusa. Ekscizijska biopsija vključuje tkivo, odstranjeno pri konizaciji s skalpelom, laserski konizaciji, LLETZu, NETZu itd. (podrobnosti v Poglavju 5.2). Če je displastično tkivo odstranjeno v celoti, poseg ni le diagnostičen, pač pa tudi že terapevtski, zato so naštet postopki tudi del ekscizijskih postopkov, ki jih uporabljamo za zdravljenje predrakavih sprememb.

Abrazija cervikalnega kanala (abrazija cervikalnega kanala z endocervikalno kireto). Namen abrazije cervikalnega kanala je odkriti spremembe ploščatega ali žleznega epitelija v cervikalnem kanalu, ki jih s kolposkopsko vodeno ciljano biopsijo nismo uspeli izključiti. Zaradi povrhnjega epitelija, ki ga z abrazijo dobimo, ni mogoče izključiti ploščatoceličnega ali žleznega RMV. Vzorec (abradat) mora vsebovati endocervikalno tkivo, pridobljeno s postopno in krožno abrazijo celotnega cervikalnega kanala. V več raziskavah je bilo ugotovljeno, da je endocervikalna kiretaža manj občutljiva, vendar bolj specifična metoda za določanje patoloških sprememb žleznih celic kot odvzem endocervikalnih celic z uporabo endocervikalne krtačke.

5.2 Zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu

Za zdravljenje predrakavih sprememb materničnega vratu uporabljamo dve skupini postopkov: ablativne (destruktivne) in ekscizijske.

5.2.1 Ablativni (destruktivni) postopki zdravljenja predrakavih sprememb

Ablativni (destruktivni) postopki zdravljenja predrakavih sprememb so:

- krioterapija (zmrzovanje do približno -20°C , ki uniči tkivo v globini 3–4 mm);
- hladna koagulacija (koagulacija tkiva s segrevanjem na 100 do 120°C);
- elektrokoagulacijska diatermija (radikalna diatermija z ravno elektrodiatermično iglo, ki z izmeničnim tokom visoke frekvence v posebnih oblikah elektromagnetnega valovanja uniči tkivo v globini 1 cm);
- laserska evaporizacija s CO₂ laserjem;
- drugo.

5.2.2 Ekscizijski postopki zdravljenja predrakavih sprememb

Cilj ekscizije ali izreza je odstraniti patološko spremembo materničnega vratu v celoti in odstranjeno tkivo poslati na histološki pregled. Na napotnici za histološki pregled moramo vedno navesti metodo ekscizije, ki smo jo uporabili. Metode so lahko:

- ekscizija z diatermično zanko (large loop excision of the transformation zone, LLETZ). V Severni Ameriki isto metodo imenujejo LEEP (loop elektrosurgical excision procedure);
- konizacija s skalpelom (v preteklosti se je uporabljal tudi izraz hladna ekscizija). Če je uporabljen samo izraz »konizacija« ali »hladna ekscizija« v Registru ZORA zabeležimo konizacijo s skalpelom;
- konizacija s harmoničnim skalpelom;
- laserska konizacija ali laserska ekscizija s CO2-laserjem;
- ekscizija z ravno diatermično zanko (needle excision of the transformation zone, NETZ). Ponekod uporabljajo kratico SWETZ (straight wire excision of the transformation zone);
- ekstirpacija: amputacija cerviksa, histerektomija.

Ne pozabite!

- Na napotnico za histološki pregled je treba zabeležiti ali ste uporabili tudi druge metode, in katere.
- Če gre pri isti ženski za ponovitev istega posega, to označite s predpono »re-« (npr. re-LLETZ, re-konizacija s skalpelom ipd.). Podatek je za histopatologa pomemben zato, ker mu olajša anatomsko oceno in primerjavo s histološkim izvidom prvega posega.
- Na napotnico za histološki pregled je treba zabeležiti tudi posege zaradi invazijskega RMV (npr. radikalna histerektomija, radikalna trahelektomija itd).
- Če ste žensko v preteklosti zdravili z destruktivno metodo, tudi vpišite na napotnico za histološko preiskavo in pri tem uporabljajte terminologijo iz Poglavja 5.2.1.

Histološki pregled tkiva materničnega vratu je končna diagnoza, na podlagi katere je mogoče načrtovati nadaljnje ukrepanje in zdravljenje. Zato je zelo pomembno, da so standardi za zagotavljanje kakovosti na področju histopatologije dogovorjeni in se prenašajo v vsakodnevno prakso. Prav tako je pomembno, da se histološki podatki beležijo v Registru ZORA, saj je histološka diagnoza zlati standard za spremljanje kakovosti na področju citopatologije in kolposkopije, primerjava histološke diagnoze in končnega izida bolezni pri ženski pa kaže tudi na kakovost na področju histopatologije, ki je ključnega pomena za doseganje želenih učinkov presejalnega programa.

Histopatologi morajo biti pred pregledom vzorca seznanjeni s pomembnimi anamnestičnimi in kliničnimi podatki ženske. Ključnega pomena za ustrezen pretok informacij med ginekologi in histopatološkimi laboratoriji je tudi poenoteno izrazoslovje. Pri naročanju histološke preiskave v laboratorij uporabljajte izraze, kot so navedeni v tem poglavju.

6 Pregled vseh postopkov

Pregled vseh postopkov pri bolnicah, pri katerih je na novo odkrit invazijski RMV

Maja Primic-Žakelj, Ana Pogačnik, Marjetka Uršič-Vrščaj

6.1 Pravna in strokovna izhodišča

Nadzor kakovosti vseh postopkov pri izvajanju organiziranih presejalnih programov za raka materničnega vratu je podrobno opisan v Evropskih smernicah za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu, objavljenih leta 2008. Pravna izhodišča za pregled vseh postopkov v primerih na novo odkritega raka materničnega vratu **v Republiki Sloveniji** opredeljuje *Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni*, 1. člen, II točka, objavljen v Uradnem listu RS, št. 22/2009:

»Strokovni nadzor nad izvajanjem državnega programa ZORA, ki ga skladno z Zakonom o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva izvaja Onkološki inštitut Ljubljana obsega **strokovni nadzor nad kakovostjo delovanja citopatoloških laboratorijev in strokovni nadzor nad kakovostjo postopkov v primerih na novo odkritega raka materničnega vratu**. Za izvajanje posameznega dela strokovnega nadzora Onkološki Inštitut Ljubljana imenuje strokovni komisiji. Strokovni komisiji svoje delo opravljata v skladu s protokolom nadzora, ki ga sprejme Programski svet državnega programa ZORA. Onkološki inštitut Ljubljana o ugotovitvah strokovnega nadzora pošlje redno letno poročilo Programskemu svetu državnega programa ZORA.«

Strokovni nadzor nad kakovostjo delovanja citopatoloških laboratorijev vključuje revizijo BMV-C pri ženskah, ki so zbolele za RMV, in so imele v zadnjih 3 letih pred diagnozo zabeležen en ali več izvidov BMV-C v Registru ZORA. Ponovni pregled BMV-C je namenjen preverjanju, ali je bila prvotna citološka diagnoza postavljena pravilno, ali pa so bile spremembe ocenjene prenizko.

Analiza novih primerov RMV in podatki o prejšnjih preventivnih in kurativnih pregledih in vseh postopkih pri tistih bolnicah, ki so se udeleževale preventivnih pregledov, pa lahko opozorijo na morebitne pomanjkljivosti v postopku obravnave in prispevajo, da jih bo manj.

Leta 2009 je strokovni svet Onkološkega inštituta Ljubljana imenoval dve komisiji: Strokovno skupino za nadzor nad citopatološkimi laboratoriji in Strokovno skupino za nadzor nad kakovostjo postopkov v primerih na novo odkritega raka materničnega vratu. Obe komisiji sta bili za dobo dveh let ponovno imenovani leta 2011.

6.2 Revizija citoloških brisov materničnega vratu

Citopatologinje iz strokovne skupine za nadzor nad citopatološkimi laboratoriji vsako leto ponovno pregledajo in ocenijo BMV-C pri tistih ženskah, ki so zbolele za RMV, čeprav so prihajale na ginekološke preglede in odvzem BMV-C. S ponovnim pregledom brisa (revizija) ugotavljajo, ali je bila prvotna citopatološka diagnoza postavljena pravilno, ali pa so bile spremembe ocenjene prenizko. Prva revizija BMV-C je bila opravljena pri ženskah, ki so zbolele leta 2006.

V revizijo so vključeni BMV-C bolnic, ki so zbolele za RMV v opazovanem letu. Skladno s *Protokolom za delo strokovne komisije*, sodelavke Registra ZORA izberejo preparate BMV-C in jih pripravijo za pregled. Pri izbranih bolnicah poiščejo tiste izvide BMV-C, ki so bili v obdobju od šestih mesecev do štirih let pred diagnozo ocenjeni negativno ali kot začetno patološka žlezna oz. ploščatocelična sprememba. Da bi bil ponovni pregled objektiven, so preparati popolnoma anonimizirani in pomešani z dvojnim številom kontrolnih BMV-C zdravih žensk. Preparata za revizijo prispevajo vsi laboratoriji, ki sodelujejo v programu ZORA. Članice strokovne komisije vse preparate pogledajo vsaka posebej in nato skupaj. S konsenzom podajo končno oceno. Po končani reviziji napišejo poročilo o ugotovitvah in nato o rezultatu obvestijo vodje laboratorijev. V okviru Sekcije za citopatologijo pri SZD nato pripravijo delavnico, na kateri lahko presejalci in citopatologi sami ponovno ocenijo vprašljive BMV-C in povedo svoje mnenje. V letošnjem letu so bili rezultati revizije prikazani tudi na posebnem predavanju v okviru delavnice.

Rezultati dosedanjih revizij se ujemajo s podatki, objavljenimi v tuji literaturi, kar kaže na dobro kakovost slovenske ginekološke citopatologije. Hkrati rezultati tudi povedo, katere citološke diagnoze se največkrat ocenijo prenizko, kar omogoča, da se te vsebine vključijo v strokovna izobraževanja presejalcev in citopatologov.

6.3 Celovit pregled klinične obravnave bolnic, pri katerih je na novo odkrit invazijski RMV

Namen celovitega pregleda klinične obravnave bolnic z novo odkritim RMV je ugotoviti morebitne pomanjkljivosti v verigi postopkov odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb v Sloveniji. Cilj obravnave je odkriti tiste postopke, pri katerih bi bile potrebne izboljšave, in predlagati ukrepe za sistemske izboljšave. Doslej je pregled postopkov potekal pilotno na nekaj izbranih primerih, vendar je število obravnavanih primerov za analizo premajhno. V naslednjih letih načrtujemo sistematičen pregled v skladu s sprejetim protokolom.

Po protokolu bodo bolnice z novo odkritim invazijskim RMV v določenem letu (prijavljene v Registru raka Republike Slovenije) na osnovi pregleda zgodovine BMV-C (registriranih v Registru ZORA) in sprejetih merilih razdeljene v dve skupini. Podobna merila za pregled postopkov pri na novo odkritih bolnicah z invazijskim RMV

upoštevajo tudi v drugih, najboljših evropskih presejalnih programih, ki tovrstne zahtevne preglede redno izvajajo.

1. V prvi skupini, v kateri pregled klinične obravnave ne bo potreben, ostanejo tiste, ki v Registru ZORA nimajo zabeleženega BMV-C v obdobju 6 mesecev do 3,5 let pred diagnozo in za katere domnevamo, da se niso udeleževale presejalnega programa v dogovorjenih intervalih. Prav tako so v to skupino uvrščene tiste bolnice, pri katerih je bil BMV-C odvzet manj kot 6 mesecev pred diagnozo RMV in za katere upravičeno domnevamo, da so na ginekološki pregled prišle zaradi ginekoloških težav, povezanih z RMV.
2. V drugo skupino, pri kateri je umesten pregled klinične obravnave, pa bodo vključene bolnice, ki so imele v obdobju 6 mesecev do 3,5 let pred diagnozo registriran en ali več izvidov BMV-C, bodisi, da so bili izvidi BMV-C uporabni in negativni oz. normalni ali pa je bil pri njih vsaj en izvid BMV-C ocenjen kot manj uporaben (po stari klasifikaciji) ali neuporaben oziroma patološki.

Pregled vseh postopkov v klinični obravnavi bo usmerjen predvsem v odgovore na vprašanja, ali so bila pri posamezni bolnici upoštevana priporočila smernic ali pa bolnica morda sploh ni prišla na priporočen kontrolni pregled. Strokovna komisija bo pregledala podatke v celoti, za vsako posamezno bolnico, tudi rezultate revizije BMV-C. Če iz dostopnih podatkov ne bo mogoče odgovoriti na vsa vprašanja, bo strokovna komisija predlagala revizijo BMV-C, ki niso bili revidirani, revizijo histoloških preparatov ali pogovor z ginekologom.



7 Literatura

1. Anttila A, Ronco G, Lynge E, Fender M, Arbyn M, Baldauf JJ, Patnick J, McGoogan E, Hakama M, Miller AB. Epidemiological guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. In: Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J, von Karsa L eds: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxemburg; Office for Official Publications of the European Communities, 2008; 11-68.
2. Arbyn M, Dillner J, Schenck U, Nieminen P, Weiderpass E, Silva JD, Jordan J, Ronco G, McGoogan E, Patnick J, Sørensen P, Herbert A, Bergeron C. Methods for screening and diagnosis. In: Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J, von Karsa L eds: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxemburg; Office for Official Publications of the European Communities, 2008; 12-152.
3. Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, et al. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 280-293.
4. Council of the European Union (2003). Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). Off. J. Eur. Union L 327/34-38.
5. Cvjetičanin B. Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb in začetnega raka materničnega vratu. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, Florjančič M, Škulj P eds: Zbornik 1. izobraževalnega dne programa ZORA. Ljubljana; Onkološki inštitut Ljubljana, 2010: 35-37.
6. Digene Hybrid Capture 2 High-risk HPV DNA Test. Summary of safety and effectiveness data. FDA, 2003.
7. DNAPAP Cervical Sampler, hc2 Hybrid Capture. Product label. QIAGEN Hilden, Germany, L2017 Rev. 1.
8. Horvat R, Herbert A, Jordan J, Bulten J, Wiener HG. Techniques and quality assurance guidelines for histopathology. In: Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J, von Karsa L eds: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxemburg; Office for Official Publications of the European Communities, 2008; 173-189.
9. Igličar M. Praktične izkušnje HPV-testiranja v ambulantni ginekologiji in porodništvu. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, Florjančič M, Kuster M eds: Zbornik 2. izobraževalnega dne programa ZORA. Ljubljana; Onkološki inštitut Ljubljana, 2011: 53-54.
10. Ivanuš U, Poljak M, Pohar Marinšek Ž, Uršič Vrščaj M. Prve izkušnje s triažnim testom HPV v Sloveniji. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, Florjančič M, Kuster M eds: Zbornik 2. izobraževalnega dne programa ZORA. Ljubljana; Onkološki inštitut Ljubljana, 2011: 45-52.

11. Jordan J, Martin Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Silva D, Anttila A, Nieminen P, Prendville W. Management of abnormal cervical cytology. In: Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J, von Karsa L eds: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg; Office for Official Publications of the European Communities, 2008; 191-230.
12. Kirar Fazarinc I, Uršič Vrščaj M, Pogačnik A, Obersnel Kveder D, Ilijaš Koželj M, Jemec M, Primic Žakelj M. Navodila za odvzem brisa materničnega vratu in za izvajanje programa ZORA, 4. prenovljena izdaja. Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2005.
13. Kodrič T. Terminologija in indikacije za kolposkopski pregled. In: Smrkolj Š ed: Obnovitveni kolposkopski tečaj, zbornik. Ljubljana, Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, 2011; 10-15.
14. Moss SM, Gray A, Marteau T, Legood R, Henstock E, Maissi E. Evaluation of HPV/LBC, Cervical screening pilot studies. Report to the Department of Health, revised October 2004. Institute of Cancer Research (Sutton), University of Oxford (Oxford), King's College (London), 2004.
15. Možina A, Uršič Vrščaj M, Rakar S, Vrtačnik Bokal E, Takač I. Kazalniki kakovosti in standardi na področju odkrivanja in zdravljenja prekancerov materničnega vratu. In: Možina A ed: Zbornik referatov, Slovenski kongres porodničarjev in ginekologov (3003; Rogla). Zdrav vestn 2003; 72: Supl 2: 49-53.
16. Možina A, Zore A. Nizkotvegane in visokotvegane prekanceroze materničnega vratu. In: Smrkolj Š ed: Obnovitveni kolposkopski tečaj, zbornik. Ljubljana, Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, 2011; 25-29.
17. Možina A, Uršič Vrščaj M, Rakar S, Smrkolj Š. Standardi in kazalci kakovosti EU, EFC, ZGO-SZD. In: Smrkolj Š ed: Obnovitveni kolposkopski tečaj, zbornik. Ljubljana, Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, 2011; 59-64.
18. Možina A. Obrazec za beleženje kolposkopske preiskave. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, Florjančič M, Kuster M eds: Zbornik 2. izobraževalnega dne programa ZORA. Ljubljana; Onkološki inštitut Ljubljana, 2011: 27-29.
19. Pogačnik A, Kirbiš Srebotnik I, Repše Fokter A, Pohar Marinšek Ž, Snoj V, Kirar Fazarinc I, Primic Žakelj M. Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu, 2. prenovljena izdaja. Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2005.
20. Pogačnik A, Strojman 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.
21. Pogačnik A. Citološki izvid in priporočila po novi klasifikaciji Bethesda. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, Florjančič M, Kuster M eds: Zbornik 2. izobraževalnega dne programa ZORA. Ljubljana; Onkološki inštitut Ljubljana, 2011: 13-18.
22. Pogačnik A, Repše Fokter A, Snoj V, Strojman Fležar M. Poročilo delovne skupine PS ZORA o kontroli kvalitete delovanja citoloških laboratorijev. Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2008.
23. Pogačnik A, Repše Fokter A, Snoj V, Strojman Fležar M. Poročilo o opravljeni reviziji brisov bolnic z rakom materničnega vratu zbolelih leta 2007. Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2010.
24. Pogačnik A, Repše Fokter A, Snoj V, Strojman Fležar M. Poročilo o opravljeni reviziji brisov bolnic z rakom materničnega vratu zbolelih leta 2008. Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2011.

25. Primic Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Uršič Vrščaj M. Poročilo o rezultatih Državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2009.
26. Primic Žakelj M, Ivanuš U. Državni program ZORA danes. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, Florjančič M, Škulj P eds: Zbornik 1. izobraževalnega dne programa ZORA. Ljubljana; Onkološki inštitut Ljubljana, 2010: 9-16.
27. Primic Žakelj M, Ivanuš U. Državni program ZORA v letih 2005–2009. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, Florjančič M, Kuster M eds: Zbornik 2. izobraževalnega dne programa ZORA. Ljubljana; Onkološki inštitut Ljubljana, 2011: 9-12.
28. Solomon D, Nayar N. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definition, criteria, and explanatory notes. 2nd ed. New York, Springer Science Business+Media Inc, 2004.
29. Strojani Fležar M, Snoj V, Ivanuš U, Primic Žakelj M. Standardizacija izvidov patologije materničnega vratu. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, Florjančič M, Škulj P eds: Zbornik 1. izobraževalnega dne programa ZORA. Ljubljana; Onkološki inštitut Ljubljana, 2010: 21-23.
30. Takač I. Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb in sledenje. In: Smrkolj Š ed: Obnovitveni kolposkopski tečaj, zbornik predavanj. Ljubljana, Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, 2011; 48-58.
31. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2011.
32. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Postopki za odkrivanje in obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2011.
33. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana, Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo SZD, 2006.
34. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Takač I, Deisinger D, Kobal B, Zore A, Kodrič T, Bokali Vrtačnik E, Stržinar V, Primic Žakelj M. Prenovljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, Florjančič M, Kuster M eds: Zbornik 2. izobraževalnega dne programa ZORA. Ljubljana; Onkološki inštitut Ljubljana, 2011: 19-26.
35. Uršič Vrščaj M. Pravilni odvzem brisa materničnega vratu in napake. In: Možina A ed: Zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu, zbornik. Kolposkopski tečaj (Kranjska Gora; 2006). Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični center, 2005; 11-14.
36. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Takač I, Bebar S, Subic Z, Kodric T, Smrkolj S: Clinical audit of patients with cervical cancer in Slovenia. Data analysis from 2003-2006. Eur J Gynaecol Oncol 2008; 29: 628-632.
37. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. Laboratory guidelines and quality assurance practices for cytology. In: Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, Wiener HG, Herbert A, Daniel J, von Karsa L eds: European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. Luxembourg; Office for Official Publications of the European Communities, 2008; 153-172.
38. Williamson BA, DeFrias S, Gunn R, Tarjan G, Nayar R. Significance of extensive hyperkeratosis on cervical/vaginal smears. Acta Cytol 2003; 47: 749-752.

Priporočene spletne strani

8 Priporočene spletne strani

- Državni program ZORA
<http://zora.onko-i.si>
- Spletišče za dostop do podatkov o raku v Sloveniji in drugod (SLORA)
<http://www.slora.si>
- International Agency for Research on Cancer (IARC)
<http://www.iarc.fr>
- The Public Health Portal of the European Union, Cancer
http://ec.europa.eu/health-eu/health_problems/cancer
- World Health Organization (WHO), Cancer
<http://www.who.int/cancer>
- WHO Regional Office for Europe, Cancer
<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer>
- NHS Cervical Screening Programme
<http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical>
- BC Cancer Agency
<http://www.bccancer.bc.ca/PPI/Screening>
- European Cervical Cancer Screening Network
<http://www.cancer-network.de/cervical>
- European Federation for Colposcopy
<http://www.e-f-c.org>
- International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
<http://www.ifcpc.org>

9 Priloge

Priloga 1:

Napotnica za citološki pregled z izvidom in z navodili

Register organiziranega odkrivanja raka materničnega vratu ZORA

Osebnostni podatki preiskovanke

Priimek in ime EMŠO

Naslov (ulica, hišna številka, kraj, poštna številka)

Naročnik preiskave

Mesto odvzema	1	Ektocerviks	2	Endocerviks	6	Ekto + Endo	3	Vagina	4	Vulva	5	Drugo
Razlog odvzema	1	ZORA	2	Preventiva	3	Kurativa	4	Kontrolni pregled	5	Drugo		

Klinična diagnoza in opombe:

MKB

Menstruacijski cikel		HNZ		Zadnji test HPV (hc2)	
Zadnja menstruacija		Normalna kolposkopija		Leto zadnjega testa HPV (hc2)	
Hormonska kontracepcija		Atipična kolposkopija		Zadnji citološki izvid	
Maternični vložek		Biopsija		Leto zadnjega citološkega izvida	

Številka preparata	Zdravnik	Datum odvzema	Številka arhiva

Naziv/žig laboratorija

CITOLOŠKI IZVID KLASIFIKACIJA PO BETHESDI

Datum sprejema

KAKOVOST BRISA

11	Bris uporaben
12	Bris neuporaben
Bodite pozorni na:	
1	Majhno število celic
2	Slabo fiksiran bris
3	Nepregleden zaradi vnetja
4	Nepregleden zaradi krvi
5	Ni endocervikalnih/metaplastičnih celic
7	Čezmerna citoliza
6	Drugo (opis):

VAGINALNA FLORA

1	Döderlein
1	Mešana flora/koki
1	Glivice
1	Trichomonas vaginalis
1	Actinomyces spec.
Celične spremembe zaradi virusne okužbe:	
1	HPV
1	HSV

BRIS NEGATIVEN

A	BRIS NORMALNEN
1	Normalne ploščate celice
1	Normalne metaplastične celice
1	Normalne endocervikalne celice
1	Normalne endometrijske celice
1	Atrofija
B	NENEOPLASTIČNE SPREMEMBE
1	Vnetje
1	Regeneracija
1	Hiper/parakeratoza
1	Mehanski vpliv IUV
1	Žlezne celice po histerektomiji
1	Vpliv terapije
1	Endometrijske celice po 40. letu starosti
1	Tubarna metaplazija
1	Folikularni cervicitis
1	Drugo (opis):

Mnenje/opombe:

BRIS PATOLOŠKI

C	PATOLOŠKE SPREMEMBE
Ploščate celice	
20	APC-N Atipične ploščate celice, neopredeljene
21	APC-VS Atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti PIL visoke stopnje
22	PIL-NS PIL nizke stopnje (blago diskariotične celice)
23	PIL-VS PIL visoke stopnje (zmerno/hudo diskariotične celice)
24	P-CA Ploščatocelični karcinom
Žlezne celice	
25	AŽC-N Atipične žlezne celice, neopredeljene
26	AŽC-VN Atipične žlezne celice, verjetno neoplastične
27	AIS Endocervikalni adenokarcinom in situ
28	A-CA Adenokarcinom
Poreklo žleznihih celic:	
1	endocervikalne
1	endometrijske
1	metastatske
1	neopredeljene
Druge celice	
29	SUSP-N Sumljive celice, neopredeljene
30	MLG-N Druge maligne celice
BRIS NEOCENLJIV	
N	BRISA NI MOGOČE OCENITI

PRIPOROČILA

1	Kontrola oziroma postopek kot je zapisano v smernicah za ginekologe
Predlog citopatologa:	
2	Bris ponoviti čez mesecev
3	Bris ponoviti po zdravljenju
5	Bris ponoviti po estrogenskem testu
6	Drugo (opis):
Datum izvida	
Presejalec (ime, priimek, žig, podpis)	
Citopatolog (ime, priimek, žig, podpis)	

Ponatis prepovedan!

Siva polja s številkami so namenjena izključno računalniški obdelavi.

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA 2011

Navodila za izpolnjevanje citološke napotnice in izvida

Osební podatki preiskovanke – osebni podatki so enaki podatkom na osebni dokumentu, EMŠO je obvezen podatek (Zakon o evidencah s področja zdravstva);

Naročnik preiskave – naziv in naslov napotne ginekološke ambulante ter šifra izvajalca;

Mesto odvzema – mesto, s katerega je odvzet citološki bris;

Razlog odvzema – razlog, zaradi katerega je odvzet citološki bris ob ginekološkem pregledu;

1. »ZORA« označite v primerih, ko ženska pride na preventivni ginekološki pregled z vabilom iz koordinacijskega centra ali z vabilom osebnega izbranega ginekologa;
2. »preventiva« označite v primerih, ko se ženska sama naroči na preventivni ginekološki pregled v skladu z veljavnimi smernicami;
3. »kurativa« označite v primerih, ko se ženska sama naroči na ginekološki pregled zaradi znakov, ki so sumljivi za raka, ali pa ginekolog odvzame bris glede na patološki klinični izvid;
4. »kontrolni pregled« označite v primerih, ko ženska pride na ginekološki pregled po predhodnem izvidu BMV, ocenjenim kot »neneoplastične spremembe« ali »bris patološki«; ta razlog izberite tudi pri predhodnih neuporabnih brisih in pri kontrolnih pregledih po priporočilu citopatologa;
5. »drugo« označite v primerih, ko bris odvezmete pogosteje kot na tri leta zaradi posebnih indikacij (npr. po zdravljenju RMV, CIN).

Klinična diagnoza in opombe – označite klinično diagnozo in opišite klinično stanje v času odvzema citološkega brisa ter morebitni izvid predhodne biopsije; v ustrezno polje vpišite štirimestno kodo MKB-10 (Mednarodna klasifikacija bolezni, 10. revizija);

Menstruacijski cikel – število dni, ki razmejujejo periodično pojavljanje menstruacijskih krvavitev, ter povprečno število dni trajanja menstruacije (npr. 28/4);

Zadnja menstruacija – datum zadnje menstruacijske krvavitve (dan, mesec, leto);

Hormonska kontracepcija – s križcem označite, če ženska trenutno uporablja hormonske kontracepcijske tabletko, obliže, injekcije itd.;

Maternični vložek – s križcem označite, če ženska trenutno uporablja maternični vložek;

HNZ – s križcem označite, če ženska trenutno uporablja preparate iz skupine hormonsko nadomestnih pripravkov (tabletko, obliže, injekcije, vaginalno kremo);

Normalna kolposkopija – s križcem označite, če pregled vključuje tudi kolposkopijo in je rezultat preiskave v mejah normalnega izvida;

Atipična kolposkopija – s križcem označite, če pregled vključuje tudi kolposkopijo in je rezultat preiskave patološki;

Biopsija – s križcem označite, če je bila pri kolposkopiji opravljena tudi biopsija;

Zadnji test HPV (hc2) – označite izvid zadnjega testa HPV (metoda Hybrid Capture 2): pozitiven, negativen ali neuporaben vzorec. Če test HPV ni bil opravljen, pustite polje prazno;

Leto zadnjega testa HPV (hc2) – napišite letnico zadnjega testa HPV (metoda Hybrid Capture 2);

Zadnji citološki izvid – napišite zadnji citološki izvid – uporabite okrajšavo;

Leto zadnjega citološkega izvida – napišite letnico zadnjega citološkega izvida;

Številka preparata – oznaka stekelca v ginekološki ambulanti;

Zdravnik – ime in priimek ginekologa, ki je odvzel citološki bris;

Datum odvzema – datum odvzema citološkega brisa (dan, mesec, leto);

Številka arhiva – laboratorijska identifikacijska številka;

Naziv/žig laboratorija – vpišite naziv laboratorija ali odtisnite žig;

Datum sprejema – datum sprejema preparata v laboratorij (dan, mesec, leto);

Kakovost brisa – označite kakovost brisa glede na strokovne smernice in merila za kakovost citološkega brisa. Rubrika »bodite pozorni na« opozarja ginekologa na pomanjkljivost v BMV, tako pri uporabnem brisu (npr. kadar v brisu ni endocervikalnih/metaplastičnih celic ali pa je kakovost slabša iz drugega razloga), kot tudi pri neuporabnem (označen je razlog, zakaj je BMV neuporaben);

Vaginalna flora – s križcem označite polja pri mikroorganizmih, ki jih presajalec ali citopatolog opazita pri pregledovanju preparata; če so vidne celične spremembe, ki so posledica okužbe s HPV ali HSV, te spremembe označite; lahko označite več polj;

Bris normalen – s križcem označite črko A in polja pred posameznimi vrstami celic, ki so v brisu prisotne; lahko označite več polj;

Neneoplastične spremembe – s križcem označite črko B in polja pred posameznimi vrstami sprememb, ki so v brisu prisotne; lahko označite več polj;

Patološke spremembe – s križcem označite črko C in eno številko pred spremembo, ki je najpomembnejša, posebnosti pa zapišite v opombe; poreklo žlezni celic označite s križcem. Samo pri poreklu žlezni celic lahko označite več polj;

Bris neocenljiv – če je BMV neuporaben, s križcem označite črko N;

Priporočila – v veliki večini primerov označite »kontrola oziroma postopek kot je zapisano v smernicah za ginekologe«. Samo izjemoma predlagajte drugačen postopek, ki je v skladu z navodili za citologe;

Datum izvida – datum citološkega izvida (dan, mesec, leto);

Presejalec – ime, priimek, žig in podpis presejalca;

Citopatolog – ime, priimek, žig in podpis citopatologa; če je prepat ocenjen kot »bris patološki« ali kot »neneoplastične spremembe«, je obvezno dvojno pregledovanje;

Mnenje/opombe – natančneje pojasnilo presejalčeve oz. citopatologove ocene/priporočil.

Legenda kratice:

HNZ – hormonsko nadomestno zdravljenje

HPV – humani papilomski virus

hc2 – Hybrid Capture 2

HSV – humani herpes simplex virus

IUV – maternični vložek (angl. IUD)

PIL – ploščatocelična intraepitelijska lezija

BMV – bris materničnega vratu

RMV – rak materničnega vratu

CIN – cervikalna intraepitelijska neoplazija (angl. CIN)

Priloga 2:

Slovenska in
angleška
terminologija
klasifikacije po
Bethesdi s
standardnimi
okrajšavami

Slovenska nomenklatura neoplastičnih sprememb po klasifikaciji Bethesda	Slovenska okrajšava	Neoplastic cell changes according to TBS*	TBS* abbreviation
Atipične ploščate celice, neopredeljene	APC-N	Atypical squamous cells of undetermined significance	ASC-US
Atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje	APC-VS	Atypical squamous cells - cannot exclude HSIL	ASC-H
Ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje	PIL-NS	Low grade squamous intraepithelial lesion	LSIL
Ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje	PIL-VS	High grade squamous intraepithelial lesion	HSIL
Ploščatocelični karcinom	P-CA	Squamous cell carcinoma	
Atipične žlezne celice, neopredeljene	AŽC-N	Atypical glandular cells not otherwise specified	AGC-NOS
Atipične žlezne celice, verjetno neoplastične	AŽC-VN	Atypical glandular cells, suspicious for AIS or cancer	AGC- favour neoplastic
Endocervikalni adenokarcinom in situ	AIS	Adenocarcinoma in situ, endocervical	AIS, endocervical
Adenokarcinom	A-CA	Adenocarcinoma	

*TBS - The Bethesda system

Priloga 3:

Napotnica za
triažni test HPV

NAPOTNICA ZA TRIAŽNI TEST HPV



Državni program zgodnjega odkrivanja
predrakavih sprememb
materničnega vratu

Pošiljatelj Št. protokola

Plačnik

Priimek in ime

Datum rojstva EMŠO

Bivališče Poštna št.

Št. KZZ

Datum in izvid zadnjega triažnega testa HPV

INDIKACIJA ZA TRIAŽNI TEST HPV – triaža na klinični poti:

☐ **APC-N** (atipične ploščate celice, neopredeljene)

☐ **AŽC-N** (atipične žlezne celice, neopredeljene)

☐ **PIL-NS ≥ 35 let** (PIL nizke stopnje pri ženski stari 35 let in več)

☐ **CIN 1**

☐ **CIN – po zdravljenju**

.....

Datum odvzema

Ponatis prepovedan.

.....

Žig, številka in podpis zdravnika

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA 2011

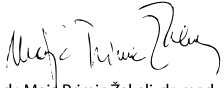
Priloga 4:

Privolitev po
pojasnilu

Pojasnilo o triažnem testiranju HPV in zapisovanju izvidov v Registru ZORA		 Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu
Spoštovani, citološki oz. histološki izvid brisa celic vašega materničnega vratu nakazuje, da je pri vas smiselno opraviti še dodatno preiskavo, imenovano »triažni test HPV«. S testom HPV je mogoče ugotoviti morebitno okužbo s posebnimi vrstami virusov, imenovanimi »hudo ogrožajoči humani papilomski virusi« (okrajšano »onkogeni HPV«). Ti virusi so ključni dejavnik pri nastanku predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu. Pozitiven izvid testa HPV še ne pomeni, da boste zagotovo zboleli za rakom materničnega vratu, saj pri večini žensk okužba sama po sebi izzveni v letu ali dveh brez vsakršnih posledic. Če pa imate v celicah materničnega vratu ugotovljene začetne patološke spremembe, bo izvid vašega testa HPV ginekologu v precejšnjo pomoč pri načrtovanju nadaljnjih ukrepov, ki naj bi pri vas in drugih bolnicah s podobnim izvidom preprečili nastanek raka materničnega vratu. Od leta 2010 je zato triažni test HPV (v strokovno strogo določenih okoliščinah) pravica iz zdravstvenega zavarovanja kot nadgradnja programa ZORA. V okviru Državnega programa zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (državni program ZORA) se v skladu z Zakonom o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (Ur.l. RS, št. 65/2000) v Registru ZORA na Onkološkem inštitutu Ljubljana zbirajo podatki vseh citoloških in histoloških preiskav materničnega vratu. Na osnovi teh podatkov je mogoče spremljati učinkovitost in kakovost presejalnega programa ZORA. Ko je bil leta 2000 zakon sprejet, testa HPV pri nas še nismo uporabljali, zato v zakonu ni omenjen. Ker pa je podatek, katera ženska je opravila triažni test HPV in kakšen je bil izvid za oceno in učinkovitost programa ZORA izjemno pomemben, vas posebej prosimo, da s podpisom izjave na spodnjem delu tega obrazca dovolite, da se podatki o vašem testu vpišejo v register. S svojim dovoljenjem boste omogočili zbiranje teh dragocenih dodatnih podatkov in s tem prispevali k nadaljnjemu izboljšanju kakovosti programa ZORA, kar končno pomeni manj raka na materničnem vratu v Sloveniji. Zagotavljamo vam, da bomo vse vaše medicinske podatke obravnavali kot strogo varovane osebne podatke.		
PRIVOLITEV PO POJASNILU za obdelavo rezultatov triažnega testa HPV v Registru ZORA		 Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu
Podpisana _____, rojena _____, na podlagi tretjega in četrtega odstavka 44. člena Zakona o pacientovih pravicah (Ur. l. RS, št. 15/08) p r i v o l i m , da se rezultati mojih triažnih testov HPV zapisujejo v Registru organiziranega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (Register ZORA/IVZ 26) z namenom, da se ti podatki uporabijo za spremljanje učinkovitosti državnega programa ZORA ter za zagotavljanje strokovnosti in kakovosti dela izvajalcev državnega programa ZORA.		
Datum: _____		Ginekološka ambulanta: _____
Podpis pacientke: _____		Podpis in žig ginekologa: _____

Priloga 5:

Vabilo ženskam iz koordinacijskega centra ZORA

p.p. 2217, 1001 Ljubljana	
Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu	
Spoštovani, V okviru Državnega programa ZORA vas vabimo na preventivni ginekološki pregled z odvzemom brisa materničnega vratu. Z rednimi pregledi brisa je mogoče odkriti predrakave spremembe, s tem pa bistveno zmanjšati nevarnost raka materničnega vratu. Iz Registra ZORA je razvidno, da tega pregleda v zadnjih treh letih najverjetneje niste opravili, zato vas vabimo, da ga opravite čim prej. Prosimo vas, da: • se na pregled naročite sami pri vašem izbranem ginekologu; če ga nimate, pa v enem od ginekoloških dispanzerjev s priloženega seznama (lahko pa tudi kje drugje); • odgovorite na spodnja vprašanja in vprašalnik vrnete v priloženi ovojnici (poština je že poravnana); svojo odločitev nam lahko sporočite tudi po telefonu ali po elektronski pošti; • na pregled prinesete s seboj to vabilo. Če ste pregled z odvzemom brisa v zadnjih treh letih že opravili ali če maternice nimate več, vam na pregled sedaj ni treba, prosimo pa vas, da nam to sporočite z odgovorom na priloženi vprašalnik ali drugače, vabilo pa prijazno prezrete. Več informacij najdete v priloženi zgbanki ali na spletni strani http://www.onko-i.si/zora/. Za dodatna pojasnila lahko pišete na zora@onko-i.si ali nas pokličete na 01/587-95-75 (ob delavnikih med 9. in 11. uro). Veseli bomo, če se boste vabilu odzvali in s tem naredili korak za svoje zdravje! Lepo vas pozdravljam,  Prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med. Vodja Epidemiologije in RR	
Prosimo preverite, ali so vaši osebni podatki pravilni, in morebitno napako popravite: Natančno preberite vse odgovore in primerne obkrožite: - Na pregled bom šla v dispanzer, ki je na seznamu (vpišite ime dispanzerja in ginekologa): - Na pregled bom šla drugam (vpišite ime dispanzerja in ginekologa): - Na pregled mi sedaj ni treba. Bris so mi pregledali pred manj kot tremi leti, to je meseca leta - Na pregled ne bom šla, ker maternice nimam več. - Sedaj ne morem na pregled. Prosim, povabite me čez eno leto. - Na pregled ne bom šla in tudi v prihodnje ne želim sodelovati v programu ZORA. - Sporočam / pripominjam: Datum: Podpis:	



10 Seznam okrajšav

Seznam okrajšav

ATZ – atipična transformacijska cona

BMV-C – bris materničnega vratu za citološki pregled

BMV-TT – bris materničnega vratu za triažni test HPV

CIN – cervikalna intraepitelijska neoplazija

CRP – Centralni register prebivalstva

DP ZORA – Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu

EFC – European Federation for Colposcopy

FDA – US Food and Drug Administration

hc2 – Hybrid Capture 2

HPV – humani papilomski virusi

IFCPC – International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy

IUV – maternični vložek (angl. IUD)

LLETZ – large loop excision of the transformation zone (tudi LEEP – loop elektrosurgical excision procedure)

NETZ – needle excision of the transformation zone (tudi SWETZ – straight wire excision of the transformation zone)

PIL – ploščatocelična intraepitelijska lezija (sprememba)

RLU – relative light units

RMV – rak materničnega vratu

STM – Specimen transport medium

TZ – transformacijska cona

ZGO-SZD – Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo pri Slovenskem zdravniškem društvu



Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja
predrakavih sprememb
materničnega vratu



9 789616 071710