

Analiza primera**Ponovni pregled brisov pri ženskah, ki so zbolele za RMV, s prikazom primera**Alenka Repše Fokter^{1,2}, Ana Pogačnik³, Margareta Strojan Fležar⁴, Vivijana Snoj⁵¹UKC Maribor, Ljubljanska 5, Maribor²Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, Celje³Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana⁴Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, Ljubljana⁵Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, Izola**Povzetek**

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

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

Uvod

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

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

Predstavitev primera

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

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

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

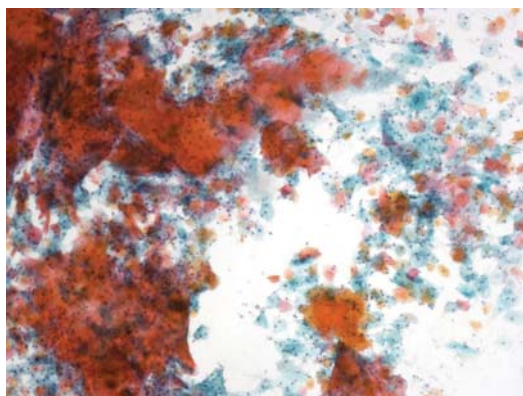
Delo naše komisije je bilo glede na protokol revizije, sprejet v skladu z evropskimi smernicami (4), s ponovno oceno obeh brisov zaključeno. Vendar pa je potrebno pri vsaki bolnici z RMV temeljito analizirati tudi vse druge postopke v procesu presejanja in šele potem soditi o njihovi ustreznosti. V zgornjem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

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

Razprava

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

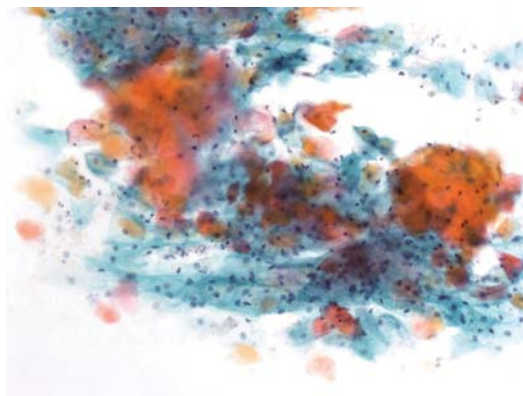
Glede na podatke iz literature je nekatere RMV kljub rednemu in organiziranemu presejanju težko ali celo nemogoče preprečiti. K sreči se ti RMV



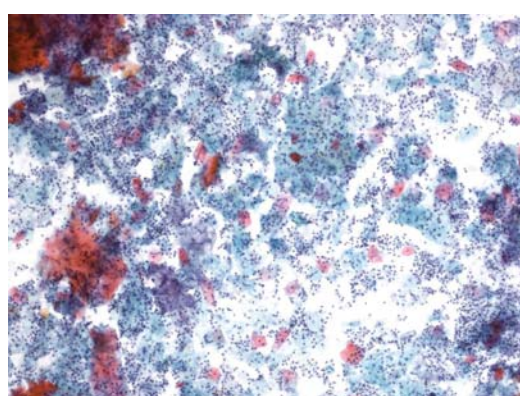
Slika 1. BMV 2006 (Papanicolau, x10)



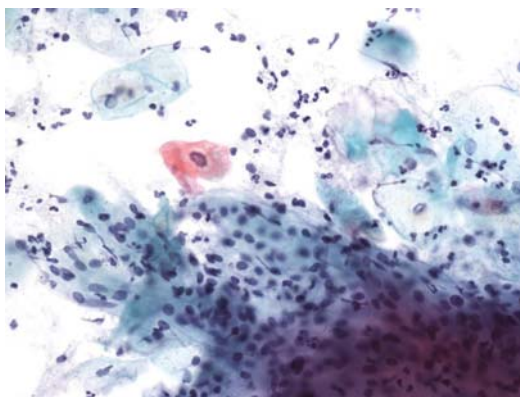
Slika 3. BMV 2006 (Papanicolau, x40)



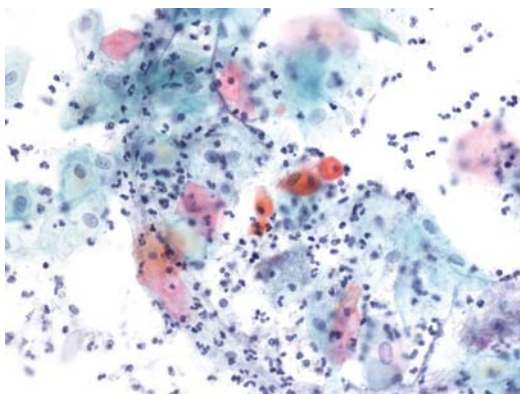
Slika 2. BMV 2006 (Papanicolau, x20)



Slika 4. BMV 2009 (Papanicolau, x10)



Slika 5. BMV 2009 (Papanicolau, x40)



Slika 6. BMV 2009 (Papanicolau, x40)

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

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

Zaključek

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

Literatura

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

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