

Vrednotenje citološkega izvida in nova klasifikacija

Alenka Repše Fokter

1. Uvod

Množično pasivno presejanje žensk s pregledom brisa materničnega vratu (BMV) je najdlje uveljavljen javnozdravstveni ukrep v sekundarni preventivi raka. Sekundarna preventiva je utemeljena le, če je bolezen pogosta, smrtnost velika, zdravljenje zgodnjih stadijev uspešnejše od zdravljenja napredovale bolezni, in če vemo, kje in kako bomo bolezen iskali. Detekcijska metoda, ki jo pri tem uporabljamo, mora biti preprosta, sprejemljiva za preiskovance in cenena (1). Med malignimi neoplazmami, ki izpolnjujejo te pogoje, je rak materničnega vratu na prvem mestu. Slovenija je ena redkih dežel, ki so svojim ženskam omogočile redne preventivne ginekološke preglede in preglede BMV že pred več kot štirimi desetletji, komaj dve desetletji po revolucionarnem odkritju Georgea Papanicolaou (2), ki je prvi opisal morfološke značilnosti na celicah ploščatega epitelija v BMV pri ženskah z rakavimi in predrakavimi spremembami na materničnem vratu. Prve redne preventivne ginekološke preglede in odvzeme citoloških brisov so v Sloveniji začeli uvajati na območju Ljubljane, Kranja in Maribora, po letu 1960 pa po vsej takratni republiki. Iz tega obdobja so tudi prvi zapisi o pomenu citologije pri odkrivanju začetnega karcinoma materničnega vratu v našem prostoru (3).

Pri interpretaciji citološkega izvida smo vrsto let uporabljali numerično klasifikacijo po Papanicolaou (I–V), ki je bila pozneje dopolnjena z opisnimi spremembami na celicah. Izkazalo pa se je, da ima ta klasifikacija številne pomanjkljivosti in ne ustreza več strokovnim potrebam ginekologov, citologov in patologov. Tako so leta 1988 pod pokroviteljstvom National Cancer Institute (NCI) v Bethesda predlagali novo terminologijo, ki so jo v naslednjih letih še dopolnjevali (4). Nova terminologija naj bi bila sodobna, enotna, reproducibilna med različnimi citologi in laboratoriji ter naj bi izboljšala kakovost informacij in postopkov med ginekologi in citologi. Podobna so tudi priporočila evropskih strokovnjakov, ki poudarjajo, da bi morala biti terminologija v državah Evropske unije usklajena, kar bi omogočalo primerljivost izvidov med državami (5). Upoštevajoč ta priporočila smo pripravili navodila (6) in januarja 2006 tudi v Sloveniji pričeli uporabljati novo citološko napotnico.

2. Citološka napotnica

Citološka napotnica je osnovna in pogosto tudi edina komunikacijska povezava med ginekologom, laboratorijem in citologom, zato je zelo pomembno, da vsebuje vse podatke, ki so potrebni pri sprejemu brisov, laboratorijski obdelavi, citološkem pregledu in interpretaciji brisov ter vpisu v centralni informacijski sistem. Na napotnici morajo biti obvezno označeni naslednji podatki:

- ime in priimek pacientke,

- naslov,
- rojstni datum,
- EMŠO,
- menstruacijski status (menstruacijski cikel, datum zadnje menstruacije, nosečnost, stanje po porodu, postmenopavza),
- mesto odvzema (ektocerviks, endocerviks, vagina, vulva, drugo),
- razlog odvzema (ZORA, preventiva, kurativa, kontrola po predhodnem patološkem brisu, drugo),
- klinična diagnoza oziroma vsi pomembni klinični podatki,
- podatek o hormonski kontracepciji/zdravljenju, materničnem vložku,
- podatek o kolposkopskem izvidu, če je bila kolposkopija opravljena,
- podatek o zadnjem testu HPV,
- podatki o prejšnjem (prejšnjih) citološkem izvidu,
- podatki o predhodnem zdravljenju, histoloških izvidih,
- ime, priimek in šifra ginekologa.

Naknadno iskanje manjkajočih podatkov (mesto odvzema, razlog odvzema ...) je zelo zamudno in pomeni za osebe v laboratoriju in ginekoloških ambulantah nepotrebno dodatno časovno obremenitev. Citologu so pri ocenjevanju brisov v pomoč čim popolnejši klinični podatki, med drugim tudi podatki o prejšnjih citoloških brisih. V primeru normalnega zadnjega citološkega izvida lahko podatki o predhodnih patoloških brisih pomembno vplivajo na citološko oceno in priporočila glede nadaljnjih postopkov.

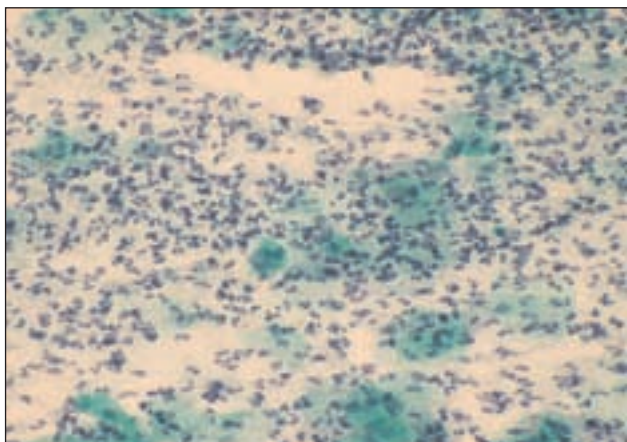
3. Ocenjevanje brisov

3.1. Kakovost brisa

Bris po kakovosti ocenimo kot uporaben, manj uporaben ali neuporaben. Uporaben bris mora vsebovati najmanj 8000 dobro ohranjenih celic ploščatega epitelija. Biti mora tanek, pregleden, v njem morajo biti zajeti vsi elementi transformacijske cone. Bris je manj uporaben, kadar ni v celoti dobro fiksiran, kadar je slabo pregleden zaradi krvi ali vnetja, kadar ne vsebuje endocervikalnih in/ali metaplastičnih celic in kadar je prekomerno izražena citoliza. Bris je neuporaben, če vsebuje premajhno število celic, če je v celoti slabo fiksiran ali če je več kot 75 % površine brisa nepregledne zaradi vnetja (slika 1), krvi ali drugih motečih dejavnikov. Rezultati raziskav o pomembnosti elementov transformacijske cone v brisih so različni, vsekakor pa je prisotnost endocervikalnih celic predpogoj za ugotavljanje patoloških sprememb na žleznihih celicah.

3.2. Vaginalna flora

Čeprav je pregledovanje brisov materničnega vratu namenjeno predvsem odkrivanju predrakavih in rakavih sprememb na



Slika 1. Neuporaben bris (nepregleden zaradi vnetja).

materničnem vratu, je ocenjevanje vaginalne flore marsikdaj klinično pomembno. Poleg vaginalne flore v tej rubriki ocenjujemo tudi celične spremembe, nastale zaradi virusne okužbe (HSV, HPV).

3.3. Negativen bris

3.3.1. Normalen bris

Normalen bris vsebuje normalne ploščate, metaplastične in/ali žlezne celice. Tudi atrofičen bris je normalen, vendar ima lahko zelo raznolike morfološke značilnosti. Kadar nismo povsem prepričani, da gre za normalen atrofičen bris, priporočamo citološko kontrolo po estrogenskem testu.

3.3.2. Reaktivne spremembe

Med reaktivne spremembe uvrščamo vnetje, regeneracijo, para- in hiperkeratozo, spremembe zaradi mehanskega vpliva materničnega vložka, prisotnost normalnih žleznic celic po histerektomiji ter spremembe zaradi različnih zdravljenj. Čeprav imajo reaktivne spremembe jasne morfološke značilnosti, jih je včasih težko ločiti od ploščatocelične intraepitelijske lezije.

3.4. Patološki bris

3.4.1. Spremembe na ploščatih celicah

Atipične ploščate celice in atipična ploščatocelična metaplazija

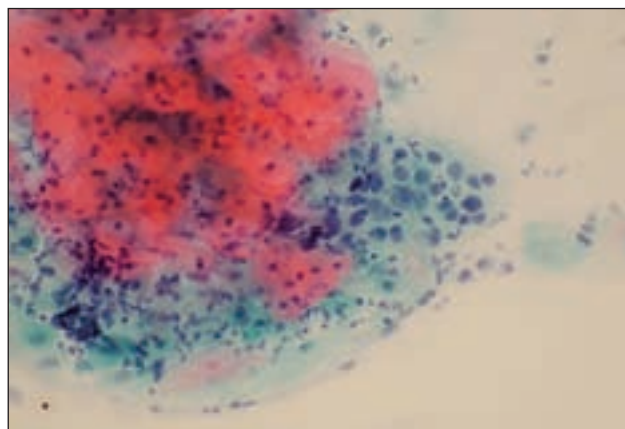
Atipične ploščate celice so najblažja oblika patološko spremenjenih celic ploščatega epitelija, ki jih v anglo-ameriški terminologiji označujejo kot ASCUS. Približno 50 % žensk z atipičnimi ploščatimi celicami je okuženih z visokorizičnimi tipi humanih papiloma virusov (7). Podobno morfološko sliko lahko vidimo tudi pri različnih neneoplastičnih procesih, ki niso povezani s HPV-okužbo (vnetja, atrofija, slaba fiksacija ...). Med vsemi citološkimi izvidi je prav v skupini tistih z atipičnimi ploščatimi celicami reproducibilnost najnižja. Skupina za kontrolo kakovosti v raziskavi ALTS (ASCUS-LSIL triage study), o kateri poročata Stoler in Schiffman, se je s prvotno diagnozo ASCUS-a strinjala samo v 43 % primerov, 38,6 % pa je ocenila kot negativne (8). Izsledki iste študije navajajo podobno slabo reproducibilnost tudi pri ocenjevanju CIN I v histoloških biopsijah, saj so se s prvotno oceno CIN I pri ponovnem pregledu strinjali samo v 42,6 % (8). Tudi rezultati nedavno objavljene raziskave pri pacientkah z atipičnimi

ploščatimi celicami, pozitivnim testom HPV in negativnim histološkim izvidom so pokazali, da so bili histološki izvidi v eni tretjini primerov lažno negativni (9).

Pri atipični ploščatocelični metaplaziji celice variirajo po velikosti in obliki, prisotna je anizonukleaza, razmerje med jedrom in citoplazmo pa je porušeno.

Ploščatocelična intraepitelijska lezija (PIL) nizke stopnje

Za ploščatocelično intraepitelijsko lezijo nizke stopnje je značilna prisotnost blago diskariotičnih celic (slika 2). To so razmeroma velike celice z obilno citoplazmo in rahlo povečanimi, včasih blago hiperkromnimi jedri. Kljub jasnim morfološkim merilom je ocenjevanje teh sprememb v veliki meri subjektivno, na kar kažejo tudi razlike v interpretaciji stopnje PIL med patologi (10).



Slika 2. Blago diskariotične ploščate celice.

Ploščatocelična intraepitelijska lezija (PIL) visoke stopnje

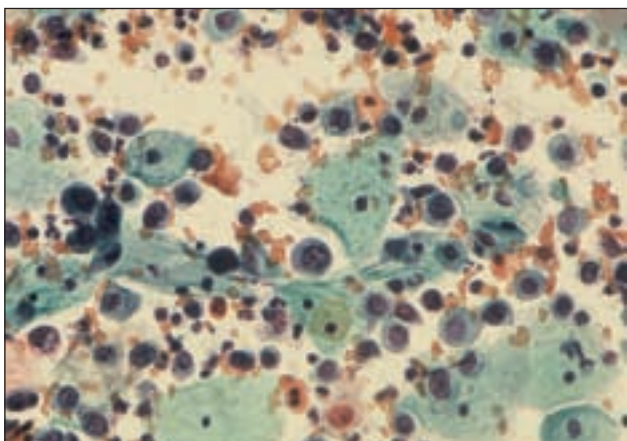
Pri ploščatocelični intraepitelijski leziji visoke stopnje so v brisih prisotne zmerno in/ali hudo diskariotične ploščate celice, pri katerih so morfološke spremembe izražene močneje kot pri PIL nizke stopnje. V to skupino uvrščamo tudi karcinom in situ, ki ga pri rutinskem citološkem pregledu navadno ne ločimo od hudo diskariotičnih ploščatih celic (slika 3). Pri večini žena s citološkim izvidom PIL visoke stopnje je v biopsijskih vzorcih prisoten CIN 2 ali CIN 3. Kadar je histološki izvid po citološki diagnozi PIL visoke stopnje negativen, je treba citološke in histološke preparate znova pregledati in v primeru neskladja histološko preiskavo ponoviti.

Ploščatocelični karcinom

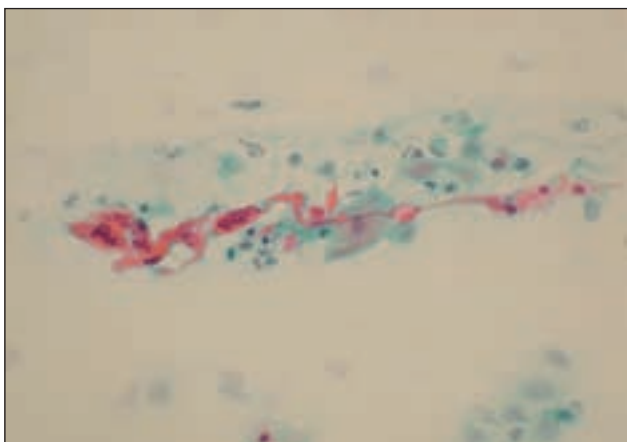
Ploščatocelični karcinom je maligni invazivni tumor ploščatih celic (slika 4). Glede na morfološko sliko ločimo tri tipe: poroženevajoči, velikocelični in drobnocelični.

3.4.2. Spremembe na žleznicah

Čeprav je cervikalna citologija presejalna metoda, ki je namenjena predvsem odkrivanju sprememb na ploščatih celicah, lahko s citološkim pregledom brisa, ki vsebuje elemente transformacijske cone, ocenjujemo tudi spremembe na žleznicah. Občutljivost metode za odkrivanje žleznic lezij je manjša, kar pripisujejo predvsem vzorčenju (slabo



Slika 3. Karcinom in situ.



Slika 4. Ploščatocelični karcinom.

odvzet bris) in težavam z interpretacijo teh sprememb, ki so v primerjavi s spremembami na ploščatih celicah redkejšje, zato imamo citologi pri ocenjevanju tudi manj izkušenj.

Atipične žlezne celice

Atipične žlezne celice imajo povečana jedra, ki variirajo po velikosti in obliki. Včasih je prisotna blaga hiperkromazija, vidni so nukleoli, razmerje med jedrom in citoplazmo pa je povečano.

Huda atipija žleznih celic/adenokarcinom in situ

Pri hudi atipiji žleznih celic/adenokarcinomu in situ so morfološke spremembe izrazitejše (slika 5). Celice se združujejo v neurejene skupine. Jedra so povečana, hiperkromna in se prekrivajo. Anizonukleozna je močnejše izražena kot pri atipičnih ploščatih celicah.

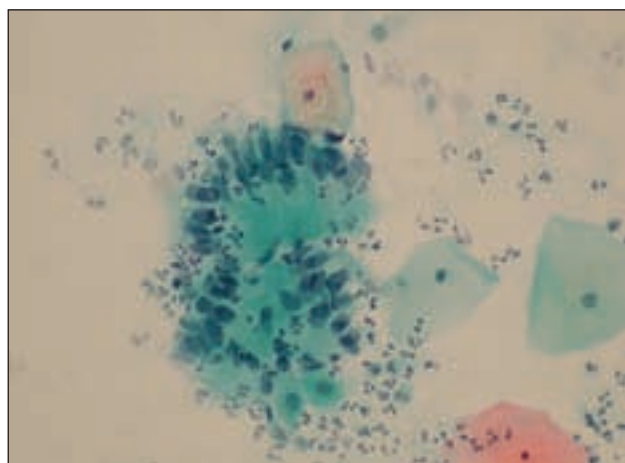
Adenokarcinom

Za adenokarcinom so značilne tridimenzionalne skupine celic, psevdostatifikacija, jedra so povečana, pleomorfna, nukleoli so poudarjeni.

Poleg endocervikalnega in endometrijskega adenokarcinoma so v brisih lahko prisotne tudi metastatske celice znanega ali neznanega izvora. Te celice navadno ležijo v ločenih skupinah in dajejo vtis tujka v brisu.

Druge patološke celice

Redko najdemo v brisih tudi druge sumljive celice, ki jih ne prepoznamo.



Slika 5. Adenokarcinom in situ.

3.5. Priporočila

Citološki izvid mora obvezno vsebovati tudi priporočila o nadaljnjem postopku. Redni preventivni pregled priporočimo, kadar je bris ocenjen kot uporaben in normalen. Če je bris manj uporaben zaradi vnetja, svetujemo citološko kontrolo po zdravljenju. Kadar v brisu ni endocervikalnih in/ali metaplastičnih celic, priporočimo kontrolni odvzem v roku 6 mesecev. Pri neuporabnih brisih svetujemo citološko kontrolo v roku 3 mesecev. Pri reaktivnih spremembah priporočimo ponoven odvzem brisa čez 12 mesecev, pri atipičnih ploščatih ali žleznih celicah, atipični ploščatocelični metaplaziji in blago diskariotičnih ploščatih celicah pa čez 6 mesecev. Pri zmerni ali hudi diskariozi ploščatih celic, hudi atipiji žleznih celic ali prisotnosti malignih celic priporočimo histološko preiskavo.

4. Sklep

Kot drugi laboratorijski testi tudi test PAP ni idealen. Navadno je zmerno občutljiv, visoko specifičen test, s katerim se ne moremo povsem zanesljivo izogniti lažno negativnim rezultatom. Kljub novim diagnostičnim možnostim pa test PAP ostaja presejalna metoda, ki s svojimi informacijami pripomore do pravilne diagnoze oziroma do identifikacije pacientk s povečanim tveganjem za razvoj raka materničnega vratu (4). Pri tem pa se moramo zavedati pomembnosti vseh postopkov od priprave pacientke, pravnega odvzema brisa, natančnih in strokovno neoporečnih laboratorijskih postopkov in citološkega poročanja do ginekologove interpretacije izvida. Predvsem pri težavnih in nejasnih primerih je potrebno tesno sodelovanje med citopatologom in ginekologom, ki mora preseči raven dopisne komunikacije prek napotnice.

Viri

1. Us-Krašovec M, Rainer S. Sekundarna preventiva raka materničnega vratu. *Zdrav Vestn* 1991; 60: 419–21.
2. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus, 1941 (classical article) *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 211–24.
3. Kovačič J, Štucin M. Pomen citologije in kolposkopije pri odkrivanju začetnega karcinoma materničnega vratu. *Zdrav Vestn* 1959; 28 (4–5): 109–11.
4. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System. *JAMA* 2002; 287: 2114–9.
5. http://www.cancer-network.de/cervical/cerv_guidelines.htm <5. 12. 2006>
6. Pogačnik A, Kirbiš Srebotnik I, Repše Fokter A, et al. Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu. 2. prenovljena izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2005.
7. The ALTS Group: Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 183: 1383–92.
8. Stoler MH, Schiffman M for the ALTS group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL triage study. *JAMA* 2001; 285: 1500–1506.
9. Adams AL, Eltoum I, Roberson J, et al. Negative colposcopic biopsy after positive Human Papilloma Virus (HPV) DNA testing. False-positive HPV results or false-negative histologic findings? *Am J Clin Pathol* 2006; 125:413-8.
10. Woodhouse SL, Stastny JF, Styer PE, et al. Interobserver variability in subclassification of squamous intraepithelial lesions: Results of the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pat Lab Med* 1999; 123: 1079–84.

