

## Citološki izvid in priporočila po novi klasifikaciji Bethesda

Ana Pogačnik

Onkološki inštitut Ljubljana

### Uvod

V Evropski zvezi, kakor tudi drugod po svetu, so se uporabljale različne klasifikacije za odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu in posledično je bilo tudi zdravljenje različno. Glavni namen snovalcev klasifikacije po Bethesda je bil ustvariti tako terminologijo, da bo citološki izvid brisa materničnega vratu (BMV) jasen in bo jasno odražal nadaljnjo obravnavo žensk s spremembami materničnega vratu (1). V Sloveniji smo klasifikacijo sprememb materničnega vratu spremenili leta 2006 (2). Evropske smernice iz leta 2008 priporočajo, da vse države uporabljajo klasifikacijo po Bethesda ali njej primerljive različice. Tako smo se odločili, da bomo odpravili še tistih nekaj razlik, ki ločijo našo klasifikacijo od Bethesda (3). Posodobljen citološki izvid je še vedno razdeljen na tri dele: uporabnost brisa, ocena sprememb na celicah in priporočila.

### Uporabnost BMV

Prva sprememba v novi klasifikaciji je razdelitev uporabnosti BMV v dve skupini, in sicer uporaben in neuporaben bris. Uporaben bris je tisti, v katerem je najmanj 8000 celic ploščatega epitelija ali metaplastičnih celic in je vsaj 75% BMV preglednega. Če v BMV ni celic transformacijske zone, brisa ne ocenimo kot manj uporabnega, kot v sedanji klasifikaciji, ampak na napotnici označimo, da v BMV ni endocervikalnih/metaplastičnih celic, kar mora ginekolog upoštevati pri svojem nadaljnjem postopku. Retrospektivne študije so pokazale, da odsotnost endocervikalnih/metaplastičnih celic v BMV ne predstavlja povečanega tveganja, da se bo kasneje odkrila ploščatocelična lezija (4). Na novi napotnici je rubrika »bodite pozorni na«, v kateri bodo citologi opozorili ginekologe na pomanjkljivosti v BMV, ne glede na to, da bodo ocenili BMV kot uporabnega.

## **Terminologija**

Klasifikacija po Bethesdi, ki jo uvajamo, deli citološke izvide BMV v dve kategoriji: »bris negativen«, kamor uvrščamo normalen bris in neneoplastične spremembe, ter kategorijo »bris patološki«.

### ***Bris negativen***

#### ***a. Normalen bris***

Bris 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 v brisu najdemo tudi celice odluččenega endometrija. Pri odvzemih s krtačko lahko vidimo v brisu postrgane endometrijske celice spodnjega materničnega segmenta in histiocite. Prisotnost celic spodnjega materničnega segmenta seveda ne predstavlja povečanega tveganja za razvoj endometrijskega karcinoma, ampak so posledica visokega odvzema s krtačko.

#### ***b. Neneoplastične spremembe***

Namesto reaktivnih sprememb uvajamo izraz neneoplastične spremembe, da bi jasno poudarili, da spremembe iz te skupine ne predstavljajo povečanega tveganja za razvoj neoplazije. Med neneoplastične spremembe spadajo: vnetje, regeneracija, hiper/parakeratoza, mehanski vpliv materničnega vložka (IUV), prisotnost žleznih celic po histerektomiji, vpliv terapije, endometrijske celice po 40 letu starosti, tubarna metaplazija, folikularni cervicitis in še kakšne druge spremembe. Če je v brisu prisotno vnetje, vendar pa je vsaj 25 % BMV preglednega, v katerem je dovolj celic, in lahko ocenimo, da so celice normalnega videza, lahko ocenimo BMV kot negativen, ginekolog pa se bo sam, glede na klinično sliko odločil ali bo vnetje zdravil ali pa ne. Če v brisu vidimo povzročitelja vnetja, ga vpišemo in s tem verjetno ginekologu pomagamo pri odločitvi o nadaljnjem postopku. Regeneracija je proces, pri katerem celice ploščatega ali žleznega epitelija zaradi različnih vzrokov, kot so vnetje, poškodba, krioterapija, biopsija, propadejo te pa nadomestijo nove celice z diferenciacijo iz bazalnega sloja. V BMV vidimo krpe velikih nezrelih celic z jasnimi citoplazemskimi mejami in povečanimi jedri s poudarjenimi jedrci. Seveda ni vedno lahko razlikovati neneoplastičnih sprememb od »atipičnih sprememb ploščatega epitelija« ali celo ploščatocelične intraepitelijske lezije nizke stopnje (PIL-NS). Tu nam pomagajo izkušnje in zato morajo presejalci tiste BMV, v katerih vidijo neneoplastične spremembe, pokazati citopatologu za dokončno odločitev. Pri ženskah, ki imajo vstavljen IUV, je zelo pomembno, da je to označeno na

napotnici, kajti zaradi kroničnega draženja, ki ga povzroča IUV, so vidne spremembe na endocervikalnih in/ali endometrijskih žleznih celicah, kar lahko povzroči napačno pozitiven izvid. Tudi prisotnost žleznih celic po histerektomiji lahko povzroči napačno pozitiven izvid. V novi klasifikaciji smo med neneoplastične oz. dodali tubarno metaplazijo, ki ima dokaj značilno sliko, vendar pa lahko citopatologom in presejalcem povzroča preglavice pri diferenciaciji z atipičnimi žleznimi celicami ali celo ploščatocelično intraepitelijsko lezijo visoke stopnje (PIL-VS). V brisu najdemo cilindrične endocervikalne celice v majhnih skupinah ali nagrmadene druga čez drugo, s povečanimi jedri, ki so pogosto tudi hiperkromna, vendar je kromatin enakomerno razporejen, citoplazma pa je vakuolizirana. Prisotnost cilij na terminalni plošči je značilnost tubarne metaplazije in nam pomaga pri njeni prepoznavi. Folikularni cervicitis je redka oblika kroničnega cervicitisa in predstavlja razvoj zrelih limfocitih foliklov pod stanjšanim ploščatim epitelijem predvsem pri postmenopauzalnih ženskah, pri ženskah z ulceroznimi spremembami na vratu maternice, lahko pa ga povzroči tudi grobo jemanje brisov. V BMV vidimo številne limfatične celice, plazmatke in posamezne makrofage. Sprememba ne predstavlja predrakave spremembe, lahko pa neizkušenega pregledovalca BMV zavede, da postavi napačno pozitivno diagnozo. V rubriko druge spremembe običajno uvrstimo nespecifične reaktivne spremembe bodisi na ploščatem ali na žlezem epiteliju. Celice ležijo v skupinah, imajo povečana jedra, vidni so nukleoli. Citoplazma je obilna, vidne so jasne meje med celicami. Po citoplazmi ločimo ali so spremenjene ploščate ali žlezne celice.

Med neneoplastičnimi spremembami velja posebno pozornost posvetiti hiper/parakeratozi, ker se pod to benigno spremembo epitelija lahko skriva displazija ali celo karcinom (5). Zato je pri hiper/parakeratozi v »Smernicah za celostno obravnavo žensk z predrakavimi spremembami materničnega vratu« (Smernice za ginekologe) priporočen odvzem ponovnega brisa po 12 mesecih, za vse ostale neneoplastične spremembe pa je priporočilo redna kontrola (6). Čeprav BMV ni namenjen odkrivanju raka ali predrakavih sprememb na endometriju, prisotnost endometrijskih celic po 40. letu starosti opozori ginekologa, da je potrebna nadaljnja obravnava ženske glede na nevarnostne dejavnike za razvoj endometrijskega karcinoma pri posamezni ženski.

### **Patološke spremembe**

Patološke spremembe na ploščatem epiteliju delimo v pet kategorij:

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

Razdelitev patoloških sprememb na ploščatem epiteliju se nekoliko razlikuje od razdelitve po stari napotnici, in sicer smo izpustili kategorijo atipične metaplastične celice in namesto nje uvedli »atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti PIL-VS (APC-VS)«. Ta kategorija v klasifikaciji po Bethesda predstavlja posebno vmesno kategorijo, ker so spremembe na celicah neizrazite in jih zato ne moremo razvrstiti v kategoriji PIL NS ali PIL-VS. Zato je potrebna pri oceni APC-VS posebna obravnava ženske, in sicer je priporočena kolposkopija, na podlagi le-te pa odločitev o nadaljnji obravnavi ženske. Druga razlika med staro in novo klasifikacijo je združitev razredov zmerna in huda diskarioza v enotno skupino PIL-VS, kajti reproducibilnost teh dveh razredov je slaba in pri obeh je postopek ginekologa enak, to je napotitev na kolposkopijo in odvzem tkiva za histološko preiskavo.

Če so v brisu prisotne atipične žlezne celice, skušamo določiti ali so endocervikalne ali endometrijske.

Patološke spremembe na endocervikalnih žleznih celicah delimo na štiri kategorije:

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

Tako na endocervikalnih kot endometrijskih žleznih celicah lahko vidimo različne celične spremembe povezane z benignimi procesi v cervikalnem kanalu in endometriju, vendar te spremembe niso specifične za določene procese, ampak lahko celo posnemajo neoplastične spremembe. Zato je s citološkega vidika razdelitev na atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N) in AŽC, verjetno neoplastične (AŽC-VS), kot jo predvideva nova klasifikacija, zelo težka. Celotne neoplastične spremembe (npr. tubarna metaplazija) imajo lahko podobno citološko sliko kot AŽC-VS. Zato smo

novembra 2010 v okviru Citološke sekcije s pomočjo Onkološkega inštituta in Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani organizirali posebno delavnico posvečeno prav spremembam na žlezem epiteliju. V novih smernicah za ginekologe je obravnava žensk z AŽC-N in AŽC-VS enaka, kar nam je citopatologom žal, ker smo mnenja, da je abrazija pri AŽC-N nekoliko preveč agresiven postopek. Menimo, da bi bila citološka kontrola čez 6 mesecev primernejša, vendar je ginekološka stroka odločila tako in se je potrebno pri obravnavi žensk držati Smernic za ginekologe.

### **Priporočila**

Zelo pomembna razlika med novo in staro napotnico je v tem, da v večini primerov citopatologi ne bomo več odločali o tem, kaj se bo z žensko dogajalo naprej, temveč bo odločitev prepuščena ginekologu. Vsi postopki obravnave žensk s spremembami materničnega vratu so opisani v Smernicah za ginekologe (5). Samo ginekolog namreč pozna celotno zgodovino BMV in tudi rezultate triažnih testov HPV, zato lahko le on odloča o tem, kaj je za žensko najbolj pomembno storiti. Tudi ta korak predstavlja poenotenje s Bethesdo. Izjemoma bomo citopatologi zapisali, da bi želeli ponovitev BMV pri hudem vnetju, pri katerem ne bomo gotovi v svojo oceno ali pa pri atrofiji, ko včasih vidimo atipije in ne vemo ali so posledica hormonskega stanja ali je v BMV vidna diskarioza. Zato bo zelo pomembno, da bodo ginekologi zelo dobro poznali nove Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu.

### **Napotnica**

Z novo klasifikacijo bomo uporabljali tudi nekoliko spremenjeno napotnico. V delu, ki ga izpolni ginekolog, ne bo sprememb. V delu, ki ga izpolni presejalec ali citopatolog pa bodo namesto številke pred opisom sprememb kratice, tako da bodo lahko ginekologi, namesto računalniških šifer, ki so se v pogovoru pogosto uporabljale kot diagnoze, v medsebojnem pogovoru uporabljali kratice, ki jih v sodobnem medsebojnem posredovanju diagnoz tako radi uporabljamo. Namreč dosedanja uporaba računalniških šifer namesto citološkega izvida in sporočanje ženskam, da imajo bris C4, je več kot neprimerno. Računalniške številke bodo na izvidu v svetlem tisku verjetno še zapisane, vendar samo zato, da bo vnos izvidov v računalniški sistem lažji in z manj napakami.


Upamo, da bo posodobljena klasifikacija s posodobljenimi Smernicami za ginekologe pomagala ginekologom pri enotni obravnavi žensk s spremembami materničnega vratu in, da bomo lahko sedaj

brez težav svoje rezultate zdravljenja in odkrivanja predrakavih sprememb primerjali z drugimi iz svetovne literature.

*Viri:*

1. Solomon D, Nayar N. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definition, criteria, and explanatory notes, sec ed. New York Berlin Heidelberg Hong Kong London Milan Paris Tokyo Springer 2004,1994.
2. Pogačnik A, Kirbiš Srebotnik I, Repše Fokter A et al.: Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu. 2. prenovljena izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2005
3. 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, editors. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd ed. International Agency for research on Cancer; 2008.
4. Birdsong GG. Pap smear adequacy: is our understanding satisfactory or limited? Diagn Cytopathol 2001;24:79-81.
5. Williamson BA, DeFrias DVS, Gunn R, et al.:Significance of extensive hyperkeratosis on cervical/vaginal smears. Acta Cytol 2003;47:749-752.
6. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, et al.: Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (2011) v tisku.



  
ZORA  
Zdravniški inštitut Republike Slovenije  
Znanstveni inštitut Celovec

## CITOLOŠKI IZVID IN PRIPOROČILA PO NOVI KLASIFIKACIJI PO BETHESDI

**Ana Pogačnik**

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
ZORA  
Zdravniški inštitut Republike Slovenije  
Znanstveni inštitut Celovec

## Splošna navodila

---

■ V splošnih navodilih ni sprememb

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
ZORA  
Zdravniški inštitut Republike Slovenije  
Znanstveni inštitut Celovec

## Obdelava BMV v laboratoriju

---

- Sprejem BMV
- Barvanje
- Pokrivanje
- Shranjevanje preparatov in izvidov

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
ZORA  
Zdravniški program za preprečevanje  
in odkritje raka maternice

### Ocenjevanje BMV

---

Kakovost brisa ocenimo kot:

- a. uporaben
- b. neuporaben

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
ZORA  
Zdravniški program za preprečevanje  
in odkritje raka maternice

### Bris uporaben

---

Razmaz je tanek, celice se ne prekrivajo, celice imajo ohranjeno morfologijo

8000 celic

75% BMV preglednega.

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
ZORA  
Zdravniški program za preprečevanje  
in odkritje raka maternice

### Bodite pozorni na

---

majhno število celic

slabo fiksiran bris

nepregleden zaradi vnetja

nepregleden zaradi krvi

ni endocervikalnih/metaplastičnih celic

čezmerna citoliza

drugo

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---


---

---

---

---



  
ZORA  
Zdravniški program za spremljanje  
prejeto in spremljanje  
mammografije

### Bris uporaben

---

- ☒ Čeprav v brisu ni elementov transformacijske cone, BMV uporaben, vendar označimo na napotnici,
- ☒ Na napotnici navedemo tudi druge značilnosti kakovosti BMV (n.pr.: epiteljske celice so delno prekrite s krvjo, vnetnicami, delno slabše fiksirane)
- ☒ Pri atrofičnih BMV lahko BMV označimo kot uporaben tudi pri manjšem številu celic kot to zahtevamo pri ženska z normalnim hormonskim statusom

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
ZORA  
Zdravniški program za spremljanje  
prejeto in spremljanje  
mammografije

### Ocenjevanje sprememb

---

- ☒ NEGATIVEN BRIS
- ☒ PATOLOŠKI BRIS

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
ZORA  
Zdravniški program za spremljanje  
prejeto in spremljanje  
mammografije

### Ocenjevanje sprememb

---

NEGATIVEN BRIS

- ☒ Normalen bris:
  - normalne ploščate celice
  - normalne metaplastične
  - normalne žlezne celice (endocervikalne, endometrijske
  - atrofija
- ☒ Neneoplastične spremembe

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
ZORA  
Zdravstveni program za preprečevanje  
in zdravljenje  
materničnega raka

---

### Ocenjevanje sprememb

---

**NEGATIVEN BRIS**

- ☛ Neneoplastične spremembe:
  - vnetje
  - regeneracija
  - hiper/parakeratoza
  - mehanski vpliv materničnega vložka (IUD)
  - žlezne celice po histerektomiji
  - vpliv terapije
  - prisotnost endometrijskih celic po 40. letu
  - tubarna metaplazija
  - folikularni cervicitis
  - drugo

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
ZORA  
Zdravstveni program za preprečevanje  
in zdravljenje  
materničnega raka

---

### Ocenjevanje sprememb

---

**BRIS PATOLOŠKI: patološke spremembe**

- ☛ Ploščate celice
- ☛ Žlezne celice
- ☛ Druge celice

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
ZORA  
Zdravstveni program za preprečevanje  
in zdravljenje  
materničnega raka

---

### Ocenjevanje sprememb

---

**BRIS PATOLOŠKI**

- ☛ Ploščate celice
  - atipične ploščate celice, neopredeljene
  - atipične ploščate celice, ne moremo izključiti PIL visoke stopnje
  - ploščatocelična intraepitelijska lezija (PIL) nizke stopnje (blago-diskariotične ploščate celice)
  - ploščatocelična intraepitelijska lezija (PIL) visoke stopnje (zmerno in hudo-diskariotične ploščate celice)
  - ploščatocelični karcinom

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
ZORA  
Zdravniški inženirski strokovni svet  
ginekologije

---

### Ocenjevanje sprememb

---

**BRIS PATOLOŠKI**

- ☛ **Žlezne celice**
  - atipične žlezne celice, neopredeljene
  - atipične žlezne celice, verjetno neoplastične
  - endocervikalni karcinom in situ
  - adenokarcinom

Poreklo žleznih celic:

- endocervikalne
- endometrijske
- metastatske
- neopredeljene

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
ZORA  
Zdravniški inženirski strokovni svet  
ginekologije

---

### Ocenjevanje sprememb

---

**BRIS PATOLOŠKI**

- ☛ **Druge celice**
  - sumljive celice, neopredeljene
  - druge maligne celice

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
ZORA  
Zdravniški inženirski strokovni svet  
ginekologije

---

### Priporočila

---

- ☛ Kontrola oziroma postopek kot je zapisano v smernicah za ginekologe
- ☛ Izjemoma predlog citopatologa:
  - bris ponoviti najkasneje v roku 3 mesecev (bris neuporaben)
  - bris ponoviti po zdravljenju
  - bris ponoviti po estrogenskem testu
  - drugo

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
ZORA  
Zdravstveni inšpektorat Republike Slovenije  
Inšpektorat za zdravstveno varstvo

### Kratice ploščatoceličnih lezij

---

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

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---


---

---

---

---

---

  
ZORA  
Zdravstveni inšpektorat Republike Slovenije  
Inšpektorat za zdravstveno varstvo

### Kratice žleznihi lezij

---

- ❑ atipične žlezne celice, neopredeljene AŽC-N
- ❑ atipične žlezne celice, verjetno neoplastične AŽC-VS
- ❑ endocervikalni karcinom in situ AIS
- ❑ adenokarcinom A-CA

2. izobraževalni dan programa ZORA  
Bido pri Kranju, 8. april 2011

---

---

---

---

---

---

---

---