

Nove smernice in obrazec za cervikalno patologijo

Margareta Strojan Fležar

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, Ljubljana

Povzetek

Smernice za poenotenje obdelave tkivnih vzorcev materničnega vratu in za poenotenje terminologije ter vsebine histopatološkega izvida naj bi pripomogle k boljšim odločitvam za nadaljnje diagnostične postopke in zdravljenje, kar pripomore k optimalni zdravstveni oskrbi bolnic. Zato smo v delovni skupini RSK za patologijo in sodno medicino pripravili »Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije – cervikalna neoplazija«. Smernice pokrivajo vsa področja obdelave tkivnih vzorcev materničnega vratu od pošiljanja, postopkov v laboratoriju do izdelave histopatološkega izvida. V prilogi so tudi protokoli za standardizirane histopatološke izvide za različne tkivne vzorce. Upamo, da bodo nove Smernice pripomogle tudi k boljši kakovosti histopatološke diagnostike, ki je vezana na program ZORA.

Ključne besede: histopatološki izvid, maternični vrat, smernice

Uvod

Histopatološka diagnoza je zaključek celostne histopatološke preiskave tkivnih vzorcev. Odvisna je mnogoterih dejavnikov, ki se začnejo z odvzemom vzorca, pošiljanjem, vsemi postopki, ki jim je tkivo podvrženo v laboratoriju, in se zaključi s svetlobnomikroskopskim pregledom in interpretacijo bolezenskih sprememb s strani patologa. Predvsem v ZDA so zaradi pritiska javnosti po zahtevah za zagotavljanje kakovosti že v osemdesetih letih prejšnjega stoletja, po objavah o spregledanih rakavih celicah v brisih materničnega vratu, začeli posodabljanje in pripravljati natančnejše smernice za delo medicinskih laboratorijev (1, 2).

Smernice za poenotenje obdelave tkivnih vzorcev in za poenotenje terminologije ter vsebine histopatološkega izvida naj bi pripomogle k boljšim odločitvam za nadaljnje diagnostične postopke in zdravljenje, kar pripomore k optimalni zdravstveni oskrbi bolnikov. Vsi navedeni splošni principi veljajo tudi za obravnavo bolnic s predrakavimi spremembami in rakom materničnega vratu (MV). Sedanji razširjeni strokovni kolegij (RSK) za patologijo in sodno medicino si je zadal nalogo, da bo pripravil smernice za delo na različnih področjih patologije. Glede na poročilo registra ZORE o razlikah med histopatološkimi izvidi na področju cervikalne patologije, smo najprej pripravili »Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije – cervikalna neoplazija«. Pričujoče smernice niso pomembne samo za delo patologa, ampak tudi za klinika – ginekologa, ki se mora zavedati pomena patologovega dela za kakovostno oskrbo bolnic. (1-4).

Histopatološke izvide materničnega vratu zbirajo in beležijo za celo Slovenijo v Registru ZORA od l. 2004 (Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva, UL RS št. 65, 2000). V Registru raka Republike Slovenije pa zbirajo histopatološke izvide predrakavih sprememb visoke stopnje (cervikalna intraepitelijska neoplazija (CIN) stopnje 3 (CIN 3), cervikalna glandularna intraepitelijska neoplazija (CGIN) visoke stopnje (CGIN-VS) / endocervikalni adenokarcinom in situ) in raka materničnega vratu (7). Registrirani histopatološki izvidi biopsijskih vzorcev materničnega vratu tako služijo tudi kot zlati standard za kontrolo kakovosti citologije in kolposkopije v državnem presejalnem programu zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (ZORA) (3-6).

Pošiljanje tkivnih vzorcev materničnega vratu v histopatološko preiskavo

Pravilen način pošiljanja tkivnih vzorcev z ustrezno izpolnjenimi napotnicami je prvi korak k zagotavljanju kakovosti histopatološke preiskave. Manjše vzorce (odščipe, ekscizije, abradate, konuse) vložimo v 10 % pufran formalin v ustrezno posodo, ki jo tesno zapremo. Posode morajo biti označene z identifikacijskimi podatki bolnice. Če pošiljamo več vzorcev iz različnih mest, mora biti na vsaki posodi označeno mesto odvzema. Večje vzorce (npr. histerektomije) naj bi pošiljali sveže v ustrezni zaprti posodi čimprej do laboratorija.

Vzorce mora spremljati napotnica s popolnimi podatki o bolnici in vzorcu. Osnovni so identifikacijski podatki o bolnici (ime in priimek, vsaj datum rojstva, naslov), pa tudi podatki o naročniku preiskave

(ustanova, oddelek, napotni zdravnik, kontaktna telefonska številka). Za potrebe Registra ZORA bi potrebovali tudi EMŠO, ki zagotavlja pravilno vnašanje izvidov, vendar ga Smernice zaenkrat niso predvidele.

Nadalje potrebujemo za pravilno vrednotenje histopatoloških najdb ustrezno izpolnjeno klinično (napotno) diagnozo oziroma indikacije za poseg (citološki izvid BMV, pozitiven triažni test na humane papiloma viruse (TT HPV), patološki kolposkopski izvid, drugo), pomembni pa so tudi drugi podatki, predvsem o morebitnih prejšnjih predrakavih in malignih boleznih in njihovem zdravljenju. Na histomorfološko sliko lahko pomembno vplivajo tudi druga zdravljenja, predvsem hormonska, prav tako tudi vpliva menstrualni ciklus, nosečnost, porod, menopavza, zato so na napotnici željeni tudi ti podatki.

Na napotnici mora biti obvezno navedeno mesto odvzema vzorca (lokalizacija), tip biopsije (način odvzema vzorca) ter datum in ura odvzema vzorca.

Postopki v histopatološkem laboratoriju in priprava tkivnega vzorca za svetlobnomikroskopski pregled

V Smernicah so navedeni standardizirani postopki obdelave za različne vrste tkivnih vzorcev glede na vrsto odvzema, ki običajno določa tudi njihovo velikost.

Za vse vzorce najprej naredimo ustrezen makroskopski opis (vzorče lahko tudi fotografiramo), ki vsebuje izmere velikosti in opis značilnosti tkivnih vzorcev in /ali organov ter vseh vidnih tumorskih sprememb (po navodilih opišemo tudi: odnos bolno/zdravo tkivo, reseksijske robove, bezgavke, idr.).

Nadaljujemo z vzorčenjem tkiva, ki je v smernicah natančno opredeljeno. Postopki vzorčenja so podobni za majhne tkivne vzorce (odščip, manjša ekscizija, abrazija cerviksa), ki jih v celoti vložimo v kasete za nadaljnjo obdelavo.

Prav tako v celoti vzorčimo ekscizijske biopsije: konizacije s skalpelom in LLETZ (angl. Large Loop Excision of Transformation zone), ki jih najprej režemo na manjše vzorce; dopuščene so različne tehnike rezanja, ki pa morajo biti zabeležene v makroskopskem opisu. Enako velja za razprte vzorce konusov (predvsem pri LLETZ), ali ekscizijske vzorce v več delih.

Pri večjih vzorcih kot je histerektomija / trahielektomija (z ali brez pelvične limfadenektomije) vzorčimo maternični vrat v celoti (enako kot pri konizaci-

ji), če je tumor majhen ali pa ni makroskopsko viden. Iz makroskopsko vidnega tumorja jemljemo vzorce tako, da prikažemo največjo globino invazije in vse reseksijske robove. Pri večjih tumorjih vzorčimo 1 tkivni blok na 1 cm največjega premera tumorja. Dodatne vzorce jemljemo iz okolice tumorja, da bi dokazali morebitne preostanke CIN ali CGIN. Odvzamemo vzorce celotne debeline spodnjega uterinega segmenta za oceno morebitnega vraščanja proti telesu maternice.

Preostalo maternico in adneксе vzorčimo glede na standardne protokole za te organe, če ni makroskopsko vidnega tumorja. Dodatno vzorčimo makroskopsko vidne tumorske vložke. Bezgavke praviloma vzorčimo v celoti. Če makroskopsko v poslanem tkivu ni prepoznavnih bezgavk, vzorčimo celotno tkivo.

Iz standardno pripravljenih tkivnih blokov režemo tkivne rezine debeline 3-5 µm v različnih globljih nivojih. Razmak med nivoji rezanja prilagajamo vrsti in/ali debelini vzorca (natančneje navedeno v Smernicah). Za histopatološko preiskavo ustrezne tkivne rezine so tiste, ki zajemajo površino sluznice in vse ekscizijske robove (pri konusih in večjih vzorcih).

Pomembno je, da dodatno režemo globlje tkivne rezine v primerih, če stopnja bolezenskih sprememb v bioptičnem vzorcu ni skladna s napotno diagnozo.

Standardna metoda barvanja tkivnih rezin je hematokslin in eozin (HE). Po presoji uporabljamo dodatna specialna ali imunohistokemična barvanja.

Histopatološki izvid vzorca materničnega vratu

Histopatološki izvid mora vsebovati makroskopski opis in izvid svetlobnomikroskopske preiskave; v izvid navedemo tudi vsa opravljena specialna in/ali imunohistokemična barvanja).

V diagnozi navedemo:

- anatomsko lokalizacijo odvzema vzorca / vrsto tkiva in način odvzema,
- histopatološko diagnozo.

Predrakave spremembe

Med pripravo prve izdaje Smernic smo se patologi strinjali, da moramo v diagnozi uporabljati klasifikacijo tumorjev kot je navedena v klasifikaciji tumorjev Svetovne zdravstvene organizacije (angl. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours). Do letošnjega leta je bila v uporabi tri-tirna klasifikacija za diagnozo predrakavih sprememb na ploščatem epiteliju: cervikalna intraepitelijska

neoplazija stopnje 1, 2 ali 3 (CIN1, CIN2, CIN3) (8). Spomladi letos je izšla nova WHO klasifikacija tumorjev ženskih reproduktivnih organov, v kateri so uvedli dvo-tirno klasifikacijo: skvamozna intraepitelijska lezija nizke stopnje (SIL-NS, prej CIN1) in SIL visoke stopnje (SIL-VS, prej CIN2 in CIN3), ki je podobna citološki klasifikaciji brisov materničnega vratu po Bethesda. V novi WHO klasifikaciji so spremembe razdeljene v SIL-NS in SIL-VS opredelili kot biološko bolj pomembne in histološko bolj ponovljive (9).

V sedaj veljavnih Smernicah navajamo staro klasifikacijo za predrakave spremembe žleznega epitelija, z možnimi različicami: adenokarcinom in situ ali cervikalna glandularna (žlezna) intraepitelijska neoplazija visoke stopnje (AIS/CGIN-VS), CGIN-nizke stopnje (CGIN-NS) in stratificirana mucin-producirajoča intraepitelijska lezija (SMILE) (8). Po novi WHO klasifikaciji je predrakava sprememba na žleznem epiteliju endocervikalni adenokarcinom in situ (AIS) (ne uporabijo izraza CGIN-VS) (8-10). Novejšo entiteto SMILE smatrajo za varianto AIS in se ne klasificira posebej. Prav tako smatrajo, da ni zadostnih dokazov za obstoj CGIN nizke stopnje, ki ni vključena v novo WHO klasifikacijo (8, 10).

Obvezni del histopatološkega izvida za predrakave spremembe mora biti pri konizaciji izvid za reseksijske robove.

Lahko navedemo tudi diagnoze za neneoplastične spremembe epitelija.

Invazivni karcinom

Histološki tip in diferenciacijo navedemo po klasifikaciji po WHO, ki ostaja enaka (8-10).

Navedemo globino in širino invazije (podrobna navodila za merjenje invazije so povzeta po smernicah presejalnega programa za maternični vrat v Veliki Britaniji) ter morebitno limfovaskularno invazijo, izvid reseksijskih robov, bezgavk in drugih organov (4). Navedemo oceno FIGO stadija, TNM stadija – končni stadij določijo na multidisciplinarnem konziliju. Navedemo šifro histopatološke diagnoze po ICD/SNOMED.

Komentar k histopatološki diagnozi

Če s histopatološko preiskavo ne najdemo pričakovanih sprememb, mora biti to jasno navedeno v histopatološkem izvidu. V teh primerih patolog oceni, ali je vzorec reprezentativen. Priporočljiva je primerjava histopatološke diagnoze z napotno histopatološko diagnozo prejšnje biopsije materničnega vratu. Pri neujemanju moramo narediti

dodatne globlje tkivne rezine, še posebej če je prejšnja histopatološka diagnoza potrdila neoplazijo. Globlje rezine režemo tudi pri histoloških znakih sumljivih za invazijo. Navedemo tudi, če biopsija ni tehnično ustrezna (termične poškodbe, itd).

Zagotavljanje kakovosti dela

V Smernicah je predlaganih več ravni za zagotavljanje kakovosti dela na področju histopatološke diagnostike. Osnovna pogoja za zagotavljanje kakovostnega dela sta:

1. Laboratorij oziroma oddelek za patologijo mora imeti dovoljenje za delo Ministrstva za zdravje RS.
2. Patolog mora imeti veljavno licenco ZZS.

Nadalje mora imeti laboratorij/oddelek za patologijo standardizirane postopke dela (dostopne v pisni obliki), ki upoštevajo »Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije«. Priporočljivo je sodelovanje v shemah zunanje kontrole kakovosti dela. Laboratoriji oz. patologi morajo upoštevati priporočila RSK za patologijo in sodno medicino o željenih časih za zaključevanje biopsij (11).

Patolog mora sodelovati v predvidenem strokovnem nadzoru ZZS in državnega programa za presejanje raka materničnega vratu ZORA. Sodelovati naj bi tudi v diagnostiki pri težavnih primerih RMV in v nadzoru (audit) pri novo diagnosticiranih primerih RMV.

Histopatološki izvid mora biti zapisan v takšni obliki, da lahko preverimo ujemanje s citološkim izvidom BMV in kolposkopskim izvidom. Ustrezati mora standardiziranemu histopatološkemu izvidu (priloga Smernic). Željena je opomba na koncu izvida, ali se histopatološki izvid ujema s citološkim izvidom BMV. V primeru, da je stopnja sprememb po histopatološkem pregledu nižja od citoloških sprememb v BMV, je potrebna ponovna biopsija, če je prva neustrezna (ni povrhnjega epitelija, mehanske, termične poškodbe), nereprezentativna, oziroma ponoven pregled BMV za pojasnitev neujemanja.

Zaželjeni so multidisciplinarni sestanki med patologi, citopatologi, ginekologi - kolposkopisti, ki predstavijo in uskladijo izvide vseh preiskav in načrtujejo nadaljnje postopke pri bolnicah s predrakavimi spremembami na materničnem vratu. Multidisciplinarna obravnava bolnic z rakom materničnega vratu je opredeljena v Smernicah za zdravljenje bolnic z rakom materničnega vratu (12).

Protokol za histopatološki izvid materničnega vratu

Smernicam sta priložena dva protokola, ki predvidevata standardiziran histopatološki izvid za neoplastične spremembe materničnega vratu:

- **Protokol za histopatološki izvid neoplastičnih sprememb materničnega vratu - biopsije/konusi**
- **Protokol za histopatološki izvid za raka materničnega vratu – histerektomija**

Predpostavljamo, da je takšen protokol tudi osnova za izdelavo standardiziranega (elektronskega) obrazca, ki bi ga lahko uporabljali za pošiljanje izvidov v Register ZORA.

»Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije - cervikalna neoplazija« je pripravila delovna skupina v sestavi: Margareta Strojman Fležar, Snježana Frković Grazio, Helena Gutnik, Gorana Gašljevič, Ivana Glumbić in Matej Bračko. Delovno skupino je potrdil RSK za patologijo in sodno medicino. Smernice pa so bile predstavljene 15.11.2013 na sestanku Združenja za patologijo in sodno medicino in so s predstavitvijo postale veljavne.

Viri

1. Bogdanich W. Lax Laboratories: the Pap Test Misses Much Cervical Cancer Through Labs' Errors, *The Wall Street Journal*, Nov. 2, 1987, at A: 1, Column 6.
2. Centers for disease control and prevention [internet]. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) [citirano 2014 Aug 20]. Dosegljivo na: <http://www.cdc.gov/clia/>
3. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition - Summary Document. *Ann Oncol* 2010; doi: 10.1093/annonc/mdp471.
4. Histopathology reporting in cervical screening – an integrated approach [internet]. 2nd edition. NHCSP Publication No 10. Sept 2012 [citirano 2014 Aug 20]. Dosegljivo na: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp10.pdf>
5. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Uterine Cervix [CAP Web site] update Oct 2013 [citirano 2014 Aug 20]. Dosegljivo na: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/Cervix_13_protocol_3201.pdf
6. Hirschowitz L, Ganesan R, Singh N, McCluggage WG. Dataset for histological reporting of cervical neoplasia [RCPATH Web site] April 2011. [citirano 2014 Aug 20]. Dosegljivo na: <http://www.rcpath.org/publications-media/publications/datasets/dataset-for-histological-reporting-of-cervical-neoplasia-3rd-edition.htm>
7. Zakon o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (ZZPPZ), Stran 8093 [citirano 2014 Aug 20]. Dosegljivo na: <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200065&stevilka=2969>
8. Wells M, Östor AG, Crum CP. Tumors of the uterine cervix. In: Tavassoli FA, Devilee P. Eds. *WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003. p. 260–289.
9. Stoler M, Bergeron C, Colgan TJ, Ferenczy AS, Herrington CS, Kim K-R, et al. Squamous cell tumours and precursors. Tumours of the uterine cervix. In: *WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs*. Lyon: IARC Press; 2014. p. 169-182.
10. Wilbur DC, Colgan TJ, Ferenczy AS, Hirschowitz I, Loening T, McCluggage WG, ET AL. Glandular tumors and precursors. Tumours of the uterine cervix. In: *WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs*. Lyon: IARC Press; 2014. p. 183-194.
11. RSK za patologijo in sodno medicino (Izidor Kern, Margareta Strojman Fležar, Rajko Kavalar, Alenka Repše Fokter, Jože Balažič, Snježana Frković Grazio). Čas do izvida. Združenje za patologijo in sodno medicino, Priporočila 2013, november 2013.
12. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.