

ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

NAVODILA ZA CITOLOŠKE IZVIDE BRISOV MATERNIČNEGA VRATU – KLASIFIKACIJA PO BETHESDI

Elektronska izdaja

Ljubljana 2022

NAVODILA ZA CITOLOŠKE IZVIDE BRISOV MATERNIČNEGA VRATU – KLASIFIKACIJA PO BETHESDI

Elektronska izdaja

Ljubljana 2022

NAVODILA ZA CITOLOŠKE IZVIDE BRISOV MATERNIČNEGA VRATU – KLASIFIKACIJA PO BETHESDI

Elektronska izdaja

Avtorice:

Dr. Ana Pogačnik, dr. med.

Prof. dr. Margareta Strojman Fležar, dr. med.

Prim.izr. prof. dr. Alenka Repše Fokter, dr. med.

Vivijana Snoj, dr. med.

Dr. Irena Kirbiš Srebotnik, univ. dipl. ing. živil. tehnol.

Dr. Maja Primic Žakelj, dr. med.

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

Fotografije: Dr. Ana Pogačnik, dr. med.

Založnik: Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana 2022, druga izdaja

Elektronska izdaja je posodobljena različica tiskane izdaje iz leta 2011.

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in
univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID=14400259

ISBN 978-961-7029-24-6 (pdf)

KAZALO

UVOD	7
SPLOŠNA NAVODILA	9
1. Fiksacija BMV v ginekološki ambulanti	9
2. Pošiljanje BMV v laboratorij in pošiljanje izvidov napotnemu ginekologu	10
OBDELAVA BMV V LABORATORIJU	11
1. Sprejem brisov	11
2. Barvanje	12
3. Pokrivanje	13
4. Shranjevanje preparatov in izvidov	13
OCENJEVANJE BMV	14
1. Kakovost brisa	14
2. Terminologija in označevanje sprememb	18
Vaginalna flora	20
Bris negativen	21
Bris normalen	21
Neneoplastične spremembe	22
Regeneracija	24
Hiper- in parakeratoza	25
Mehanski vpliv materničnega vložka (IUV)	26
Tubarna metaplazija	26
Vpliv zdravljenja	27
Folikularni cervicitis	28
Žlezne celice po histerektomiji	29
Endometrijske žlezne celice po 45. letu	30
Drugo	31

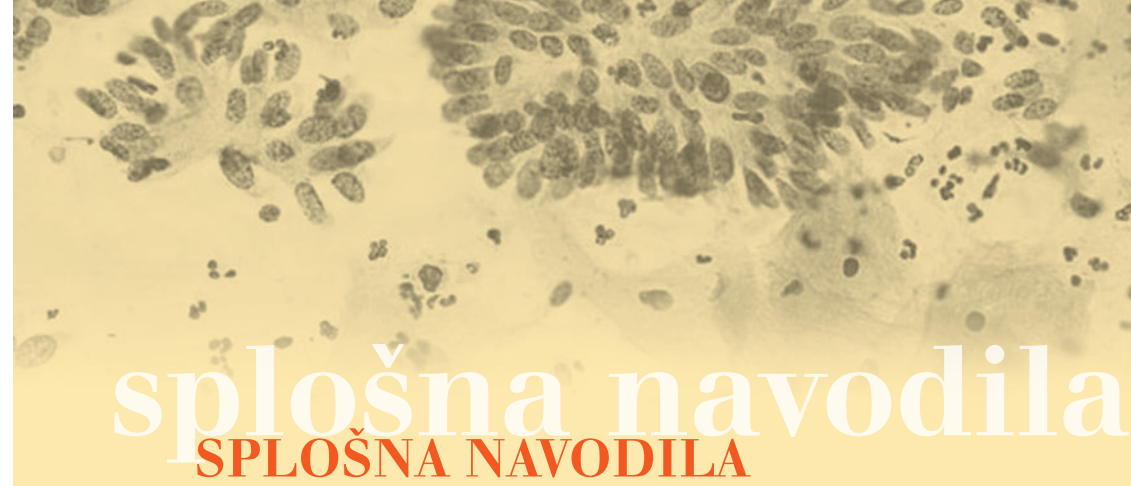
Bris patološki	32
Ploščate celice	32
Atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N).....	32
Atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti ploščato- celične intraepitelijske lezije visoke stopnje (APC-VS)....	32
Ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS).....	33
Ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS).....	34
Ploščatocelični karcinom (P-CA)	36
Žlezne celice	37
Atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N).....	37
Atipične žlezne celice, verjetno neoplastične (AŽC-VN)	38
Endocervikalni adenokarcinom in situ (AIS)	39
Adenokarcinom (žlezni karcinom)	39
Atipične endometrijske celice.....	40
Endometrijski adenokarcinom	40
Metastatske maligne celice	42
Druge celice	42
3. Izpolnjevanje napotnice	43
4. Najpogostejše napake pri odčitavanju brisov materničnega vratu ...	43
Napačno negativni izvidi	43
Napačno pozitivni izvidi	44
5. Priporočila.....	45
LITERATURA	46
PRILOGE	47
Priloga 1. Slovenska in angleška terminologija klasifikacije po Bethesdi s standardnimi okrajšavami.....	47
Priloga 2. Napotnica s citološkim izvidom in navodili za izpolnjevanje.....	48

UVOD

Za zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu moramo uporabiti test, ki je enostaven, poceni, neobremenjujoč za ženske, poleg tega pa mora biti tudi visoko občutljiv in specifičen za odkrivanje napredujočih intraepitelijskih sprememb (CIN 2+). Samo visoka občutljivost za CIN 1 ni dovolj, saj se večina teh sprememb umakne. Konvencionalni test Pap večinoma izpolnjuje te pogoje, še posebej v organiziranem programu, v katerem se izvaja ustrezen nadzor nad kakovostjo.

V Sloveniji poteka državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb (ZORA) materničnega vratu od leta 2003. Od leta 2003 do 2008 smo znižali obolevnost za rakom materničnega vratu za skoraj 40 %, vendar pa uspešnost programa lahko še izboljšamo, tudi z rednim preverjanjem kakovosti dela ginekologov in citoloških laboratorijev, saj je spremljanje in nadziranje kakovosti vseh postopkov bistveni sestavni del vseh organiziranih presejalnih programov. Register ZORA zbira izvide brisov materničnega vratu (BMV) iz vseh desetih slovenskih laboratorijev, ki ustrezajo pogojem, določenim v Uradnem listu RS. Z registracijo vseh izvidov BMV smo vzpostavili učinkovit sistem spremljanja kakovosti vseh presejalnih postopkov. Dosedanje analize kažejo, da se laboratoriji po kakovosti dela še vedno razlikujejo med seboj, vendar se razlike zmanjšujejo.

V drugi izdaji Evropskih smernic (2008) je priporočena uporaba klasifikacije sprememb na materničnem vratu po Bethesdi ali njej primerljivi različici. Z novo terminologijo, ki smo jo začeli uporabljati leta 2006, smo se že približali klasifikaciji po Bethesdi, ki jo uporabljajo v številnih državah ZDA in se vse bolj uveljavlja tudi v Evropi. Z najnovejšimi spremembami, ki jih



Uveljavljamo sedaj, pa želimo odpraviti še tistih nekaj razlik, ki so ostale v zadnji različici naše klasifikacije. Razlog za uvedbo **klasifikacije po Bethesda** v Sloveniji je predvsem poenotenje in primerljivost rezultatov z mednarodnimi.

Spremembe, ki jih uvajamo zdaj so razdelitev uporabnosti brisov samo v dve skupini, in sicer na uporabni in neuporabni bris. Med patološkimi spremembami na ploščatih celicah uvajamo skupino atipičnih ploščatih celic, pri katerih ne moremo zanesljivo izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (APC-VS). V to skupino citopatolog razvrsti spremembe, ki se bodo s histopatološko preiskavo lahko izkazale samo kot atipična metaplazija ali pa cervikalna intraepitelijska lezija visoke stopnje. Pri žleznihih spremembah v novi klasifikaciji delimo atipične žlezne spremembe na atipične žlezne celice – neopredeljene (AŽC-N) in na atipične žlezne celice – verjetno neoplastične (AŽC-VN).

V izvorni klasifikaciji po Bethesda priporočila ginekologom niso obvezna, zato se je pri nas razvila široka razprava o tem, ali naj ohranimo priporočila, ki jih zapišejo citopatologi, ali ne. Mnenja so bila različna, vendar je prevladalo prepričanje, da samo ginekolog pozna celotno zgodovino BMV ženske in zato lahko samo on pravilno odredi nadaljnji postopek ugotavljanja sprememb na materničnem vratu. V primeru nezanesljive ocene BMV zaradi nekaterih pomanjkljivosti bomo citopatologi izjemoma predlagali ponoven odvzem BMV bodisi po zdravljenju zaradi nepreglednega brisa ob hudem vnetju ali pa pri atrofičnih brisih po estrogenskem testu. Sicer pa bomo v večini primerov obkrožili na napotnici kontrolo po smernicah za ginekologe.

splošna navodila

SPLOŠNA NAVODILA

Bris materničnega vratu odvzame ginekolog z loparčkom s področja t.i. transformacijske cone vratu maternice, kjer ploščati epitel, ki prekriva zunanji del vratu, prehaja v žlezni epitel, ta bris pa razmaže na objektno steklo. Zatem s krtačko odvzame še bris iz cervikalnega kanala in ga prav tako razmaže na objektno steklo. Vzorčenje transformacijske cone je pomembno, ker se prav tu v večini primerov razvijejo spremembe, ki so predstopnja raka materničnega vratu.

1. Fiksacija BMV v ginekološki ambulanti

Fiksacija je ena od najpomembnejših faz priprave kakovostnih celičnih vzorcev. Ginekolog BMV fiksira v nekaj sekundah po odvzemu, preden se BMV posuši. Če se BMV pred fiksacijo posuši, je slabe kakovosti in kljub ustreznemu barvanju neprimeren za ugotavljanje sprememb.

Za fiksacijo BMV uporabljamo etanol (95- ali 96-odstotni) ali fiksativ v razpršilu. Pri fiksaciji BMV v etanolu pa je pomembno, da je BMV v celoti potopljen v fiksativu in da je primerno svež, kar pomeni, da ga menjavamo na približno 3 dni. Optimalni čas fiksacije je 2 uri, lahko pa brise fiksiramo 24 do 48 ur. Čeprav je fiksacija v 95-odstotnem etanolu cenejša, se je izkazalo, da s fiksativom v razpršilu dobimo boljše fiksirane BMV (ker vsebuje ob etanolu še Carbowax, kar zagotovi dodatno zaščito celic) in zato se je večina ginekologov odločila za ta način fiksacije. Pri uporabi fiksativa v razpršilu je potrebno upoštevati navodila proizvajalca. Da bi zagotovili ustrezno fiksacijo, je potrebno BMV 2- do 3-krat popršiti s fiksativom. Pri tem je pomembna tudi razdalja razprševanja, ki naj bo 15 – 20 cm od BMV. Premajhna razdalja pri razprševanju 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 smemo fiksativa pršiti po peskanem delu stekelca, ker sicer na stekelce ne moremo napisati laboratorijske številke.

Če dobimo v preiskavo slabo fiksirane BMV, moramo ginekologa, ki jih je poslal, ponovno seznaniti z navodili za dobro fiksacijo brisov.

2. Pošiljanje BMV v laboratorij in pošiljanje izvidov napotnemu ginekologu

Preparate lahko dostavimo v laboratorij v fiksativu ali pa jih po končani fiksaciji vzamemo iz njega, posušimo na zraku in pripravimo za prenos v laboratorij. Za prenos v laboratorij moramo preparate primerno zaščititi, da se med prenosom ne bodo strli. Za prenos preparatov zato svetujemo posebne škatle iz plastike ali trdega kartona, v katerih so preparati razvrščeni v predalčke, da se med seboj ne stikajo. Zavijanje preparatov v staničevino ali kakršen koli drug papir ni dopustno. Rok za pošiljanje preparatov v laboratorij je najkasneje sedem dni po odvzemu BMV. Rok za pošiljanje izvidov BMV napotnemu ginekologu je najkasneje 10 delovnih dni od datuma sprejema preparata v laboratorij.

Obdelava BMV v laboratoriju

Obdelava BMV v laboratoriju

1. Sprejem brisov

Ob sprejemu brisov v laboratorij preverimo:

- *oznake na BMV*: preparat z BMV mora biti označen tako, da sta na peskanem delu objektnega stekla s svinčnikom napisana ime in priimek ženske ter interna oznaka stekelca ginekološke ambulante, oznaka na BMV pa se mora natančno ujemati s podatki na ustrezni napotnici;
- *nepoškodovanost BMV*: vse poškodovane BMV, ki prispejo v laboratorij, evidentiramo in o tem obvestimo napotnega ginekologa;
- *napotnico*: na napotnici, ki spremlja vsak BMV, morajo biti napisani vsi zahtevani podatki.

Preparat z napotnico *vmemo* ginekologu:

- če se podatki na napotnici in objektnem stekelcu ne ujemajo;
- če napotnica ni ustrezno izpolnjena (EMŠO, ime in priimek, razlog in mesto odvzema),
- če je stekelce z brisom zlomljeno ali drugače poškodovano.

Če je BMV nepoškodovan, ustrezno označen in ga spremlja ustrezno izpolnjena napotnica, potem v laboratoriju BMV in napotnico označimo z laboratorijsko številko ter vpišemo ime in priimek preiskovanke hkrati z datumom sprejema v evidenčno protokolno knjigo za sprejem vzorcev ali v računalniško bazo podatkov. Laboratorijska številka oziroma oznaka mora biti sestavljena tako, da predstavlja unikatno oznako vzorca. Sestavljena naj bo iz zaporedne številke ter vsaj iz zadnjih dveh števil tekočega koledarskega leta. Laboratorijska številka mora biti z ustreznim pisalom permanentno zapisana neposredno na BMV in na etiketi.

2. Barvanje

BMV barvamo po metodi po Papanicolaou. Uporabljati moramo kakovostna barvila, ki imajo veljaven rok uporabe. Vsak laboratorij mora imeti zapisan postopek barvanja po Papanicolaouovi metodi in njegove najnovejše spremembe. Sprejeti postopek barvanja in njegove dopolnitve morajo biti časovno opredeljeni. Postopki preverjanja kakovosti barvanja morajo biti zapisani v internih evidencah (odgovorna oseba, datum preverjanja).

Če je BMV pravilno fiksiran in dobro pobarvan, hematoksilin obarva jedra modro ali črno. Intenzivnost barvanja mora biti takšna, da se dobro vidi struktura kromatina. Citoplazemski barvili OG 6 in EA 50 obarvata citoplazmo celic ploščatega epitela tako, da lahko razlikujemo različne stopnje zrelosti celic in dobro vidimo celične robove.

Kakovost barvanja preverjamo dnevno na način, ki ga opredeli laboratorij. Barvila in vse druge reagente, ki jih uporabljamo v postopku barvanja, moramo redno menjavati in po potrebi filtrirati. Barvila je potrebno menjati, ko z njimi pobarvamo določeno število preparatov ali po določenem času uporabe. Velja tisto merilo, ki je izpolnjeno prej. Zaradi razlik v načinu barvanja, postopkov barvanja in barvil, ki se uporabljajo, mora vsak laboratorij jasno in pisno opredeliti merila za menjavo barvil in drugih reagentov, ki se uporabljajo v postopku barvanja. Okvirno velja, da lahko z 1 ml barvila pobarvamo 3 do 4 preparate. Če je torej v posodah za barvanje 400 ml barvila, pomeni, da je potrebno barvilo zamenjati, ko z njim pobarvamo od 1200 do 1600 preparatov oziroma po 6–8 tednih uporabe barvil.

Alkohole za spiranje med posameznimi barvili moramo menjavati pogosteje, in sicer po merilu, ki ga opredeli vsak laboratorij.

Vse zamenjave reagentov in barvil moramo evidentirati (datum zamenjave, odgovorna oseba).

3. Pokrivanje

BMV, pobarvane po Papanicolaouovi metodi, pokrijemo s sredstvom za pokrivanje in s krovnimi stekelci velikosti najmanj 24 x 40 mm. Večina materiala na stekelcu mora biti pokrita. Sledi mikroskopski pregled BMV.

4. Shranjevanje preparatov in izvidov

Laboratorij mora zagotoviti hranjenje preparatov in izvidov citopatoloških preiskav v skladu z veljavno zakonodajo. Po končanem mikroskopskem pregledu in zaključnem izvidu vse kopije izvidov in preparate z BMV shranimo za najmanj 10 let, tako da jih lahko ponovno pregledamo in primerjamo z morebitnimi kasnejšimi BMV istih bolnic.

Ureditev in sistem shranjevanja arhiva BMV in kopij napotnic:

- kopije napotnic naj bodo urejene po zaporednih laboratorijskih številkah in vložene v fascikle, ki niso izpostavljeni dnevni svetlobi;
- BMV morajo biti urejeni po zaporednih laboratorijskih številkah in koledarskem letu pregledovanja preparata v ustreznih omarah, zaščiteni morajo biti pred lomom;
- nepooblaščen osebe ne smejo imeti dostopa niti do kopij napotnic niti do BMV;
- o izvidih in BMV, ki so bili vzeti iz arhiva, moramo voditi evidenco.

Ocenjevanje BMV

Ocenjevanje BMV

Pri vseh BMV moramo:

- oceniti kakovost brisa;
- opredeliti, ali je bris negativen ali patološki;
- oceniti stopnjo patoloških sprememb;
- oceniti vaginalno floro;
- opredeliti priporočilo ginekologu o nadaljnjem postopku.

O dvojnem pregledovanju BMV, ki odstopajo od normalnega brisa, moramo voditi evidenco. Prav tako je priporočljivo voditi evidenco o stopnji citološko-histološke korelacije in številu napačno negativnih in napačno pozitivnih izvidov.

1. Kakovost brisa

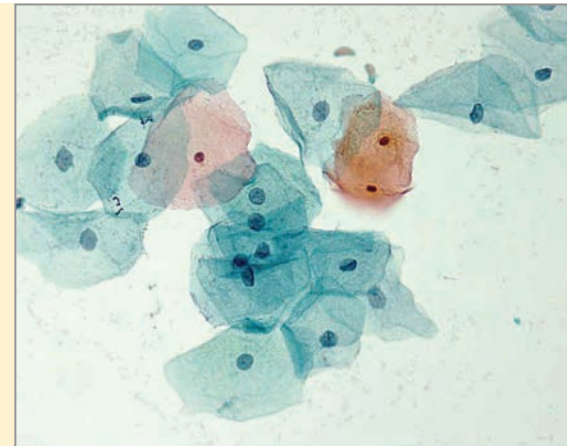
Kakovost brisa ocenimo kot:

- uporaben,
- neuporaben.

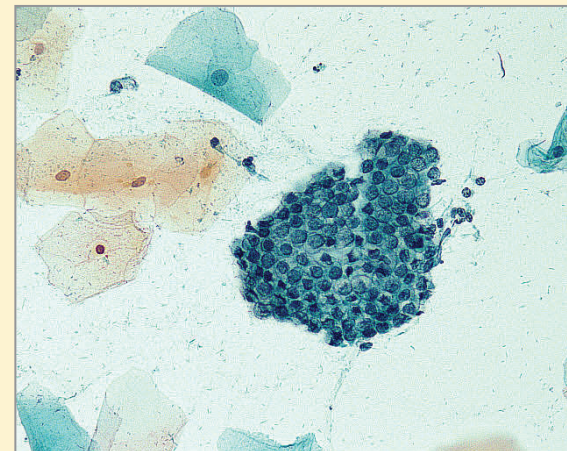
Bris je *uporaben*, če izpolnjuje naslednje pogoje:

- Razmaz je tanek in se celice v njem ne prekrivajo, vsebuje pa tudi vse elemente transformacijske cone: celice ploščatega epitela ter endocervikalne žlezne in/ali metaplastične celice. Celice imajo ustrezno ohranjeno morfologijo. V razmazu naj bo najmanj 8000 ploščatih/metaplastičnih celic.
- Ginekologa lahko opozorimo na pomanjkljivosti BMV, čeprav BMV ocenimo kot uporaben v rubriki »bodite pozorni na« in sicer:

- če v brisu ni elementov transformacijske cone, to označimo na napotnici;
- na napotnici navedemo tudi druge značilnosti kakovosti BMV, npr. epitelne celice, delno prekrivane s krvjo, vnetnicami, delno slabše fiksirane idr.;
- pri atrofičnih brisih in pri vaginalnih brisih (npr. po totalni histerektomiji) lahko bris označimo kot uporaben tudi pri manjšem številu celic ploščatega epitela, kot ga zahtevamo pri brisih žensk z normalnim hormonskim stanjem.

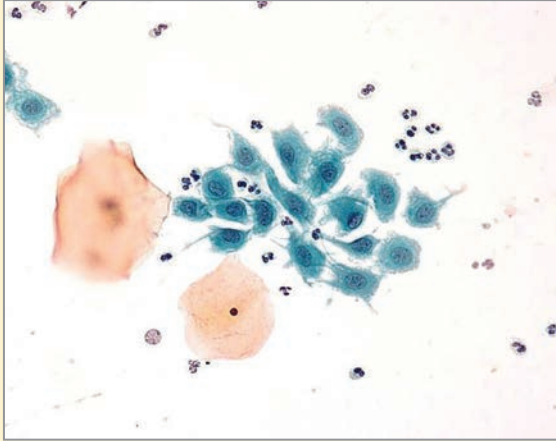


Slika 1.
Normalne celice superficialnega sloja ploščatega epitelijskega (obj. 40x).



Slika 2.
Normalne endocervikalne celice, vidne so meje med celicami in dajejo vtis satovja (obj. 40x).

Slika 3.
Normalne ploščate metaplastične celice z zvezdasto oblikovano citoplazmo (obj. 40x).

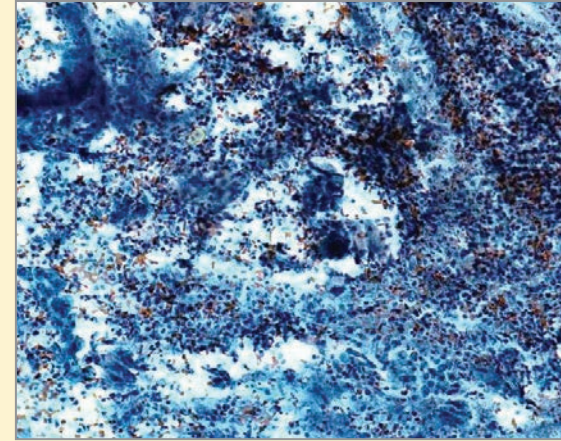
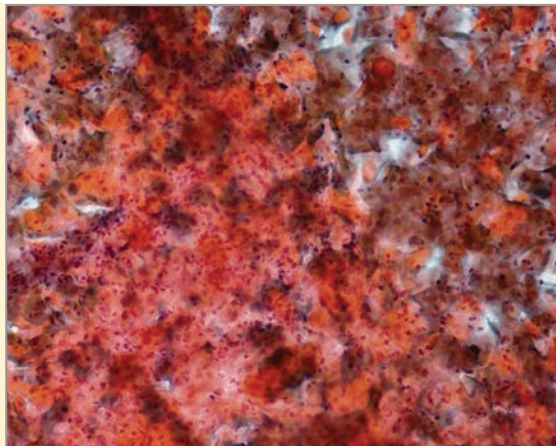


Bris je *neuporaben*:

- če vsebuje premajhno število celic ali pa so celice mehansko poškodovane;
- če je v celoti slabo fiksiran;
- če je nepregleden zaradi levkocitov, krvi, spermijev, bakterij (več kot 75 % celic ploščatega epitela je prekritih);
- če je prekomerno izražena citoliza (več kot 75 % celic izraža citolizo).

Pri neuporabnih brisih **moramo obvezno označiti razlog**, zakaj smo jih opredelili kot neuporabne.

Slika 4.
Neuporaben bris. Debel razmaz, celice se prekrivajo med seboj, zato ocena sprememb ni mogoča (obj. 40x).



Slika 5.
Neuporaben bris. Celice so prekrite z debelim slojem neutrofilnih granulocitov, ocena sprememb na celicah ni mogoča (obj. 20x).

Ponovitev neuporabnega brisa priporočimo v roku 3 mesecev.

Če v brisu najdemo atipične ali diskariotične celice, brisa nikoli ne ocenimo kot neuporabnega, tudi če si po zgoraj navedenih merilih to zasluži. Stopnjo diskarioze ocenimo s pripisom, da je ocenitev stopnje atipije nezanesljiva zaradi tehnično slabega vzorca (navedemo razlog).

2. Terminologija in označevanje sprememb

Stopnjo odstopanja celičnih sprememb od normalnih vrednosti ocenjujemo po naslednji terminologiji:

BRIS NEGATIVEN

BRIS NORMALEN:

- normalne ploščate celice,
- normalne metaplastične celice,
- normalne žlezne celice:
 - endocervikalne,
 - endometrijske,
- atrofija.

NENEOPLASTIČNE SPREMEMBE:

- vnetje,
- regeneracija,
- hiperkeratoza ali parakeratoza,
- mehanski vpliv materničnega vložka (IUV),
- žlezne celice po histerektomiji,
- vpliv zdravljenja,
- prisotnost endometrijskih celic po 45. letu,
- tubarna metaplazija,
- folikularni cervicitis,
- drugo.

BRIS PATOLOŠKI

PATOLOŠKE SPREMEMBE

PLOŠČATE CELICE:

- 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 ploščate celice;

- ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS), zmerno in hudo diskariotične celice;
- ploščatocelični karcinom (P-CA).

ŽLEZNE CELICE:

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

POREKLO ŽLEZNIH CELIC:

- endocervikalne;
- endometrijske;
- metastatske;
- neopredeljene.

DRUGE CELICE:

- sumljive celice, neopredeljene,
- druge maligne celice.

BRISA NI MOGOČE OCENITI

PRIPOROČILA

- kontrola oziroma postopek, kot je zapisano v smernicah za ginekologe;
- predlog citopatologa:
 - bris ponoviti čez mesecev;
 - bris ponoviti po zdravljenju;
 - bris ponoviti po estrogenskem testu;
 - drugo (opis).

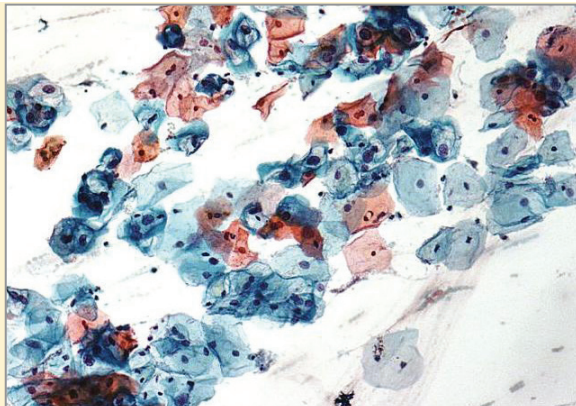
Vaginalna flora

Včasih je prisotnost mikroorganizmov samo posledica prekomerne kolonizacije. Tedaj mikroorganizmi ne povzročajo vnetja. Če pa mikroorganizmi povzročijo vnetni odziv, ginekolog lahko (pri nekaterih povzročiteljih) predpiše zdravljenje brez mikrobiološke preiskave. Ocenjevanje vaginalne flore je včasih klinično pomembno.

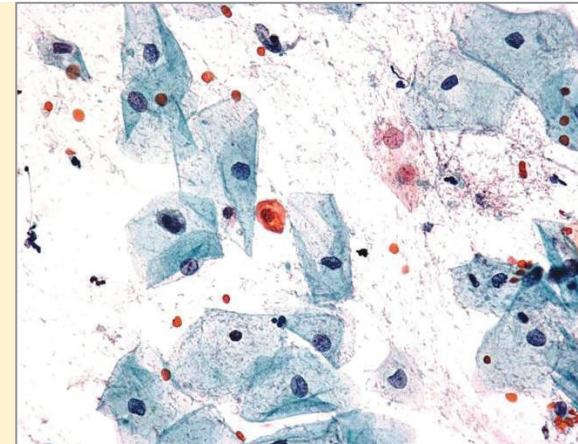
V tej rubriki ocenjujemo tudi celične spremembe, ki so nastale zaradi virusne okužbe.

- **Celične spremembe zaradi okužbe z virusom herpes simplex (HSV)**
V brisu so prisotne celice z jedri, ki imajo izgled motnega stekla zaradi znotraj jedrne prisotnosti virusnih delcev, jedrna membrana pa je poudarjena zaradi marginacije kromatina. Redko vidimo v jedrih goste eozinofilno obarvane inkluzije, obdane s halojem. Prisotne so lahko tudi velike večjedrne celice, ki imajo vezikularna jedra brez vidne kromatinske strukture.
- **Celične spremembe zaradi okužbe s humanim papilomskim virusom (HPV)**
Spremembe, povzročene zaradi okužbe s HPV, ocenjujemo skupaj s patološkimi spremembami na ploščatih celicah v BMV. V razmazu so prisotni koilociti in diskeratociti. Koilociti so intermediarne in superficialne celice z veliko perinuklearno votlino, ki je obdana z ostrim robom citoplazme. Votlina je blede obarvana, periferno od nje pa je citoplazma gosto bazo- ali eozinofilno obarvana. Jedro je povečano, struktura kromatina je zabrisana in brez vidnih jasnih podrobnosti. Včasih so jedra hiperkromna, jedrne membrane ni videti, prav tako ne jedrc. Pogosta je dvojednost. Koilocite vidimo posamezno ali v skupinah.

Slika 6.
Koilociti s perinuklearnimi haloji, jedra niso izrazito povečana (obj. 20x).



Diskeratociti so poroženele ploščate celice, katerih citoplazma se z barvilom OG-6 obarva oranžno. Jedra so lahko piknotična ali pa imajo nejasno kromatinsko strukturo. To so miniaturne poroženele celice ploščatega epitelijskega tkiva. Najdemo jih lahko posamezno ali v tridimenzionalnih strukturah.

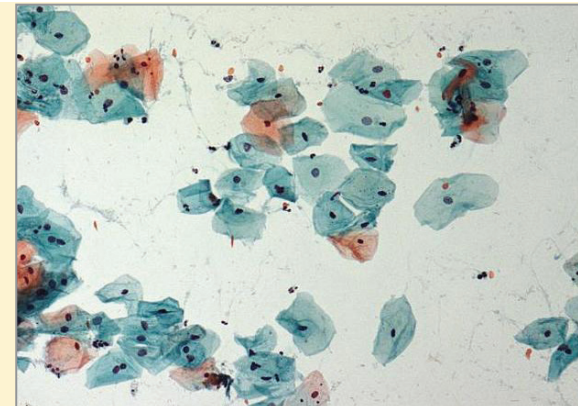


Slika 7.
Diskeratocit, miniaturna porožena celica ploščatega epitelijskega tkiva (obj. 40x).

Bris negativen

- **Bris normalen**

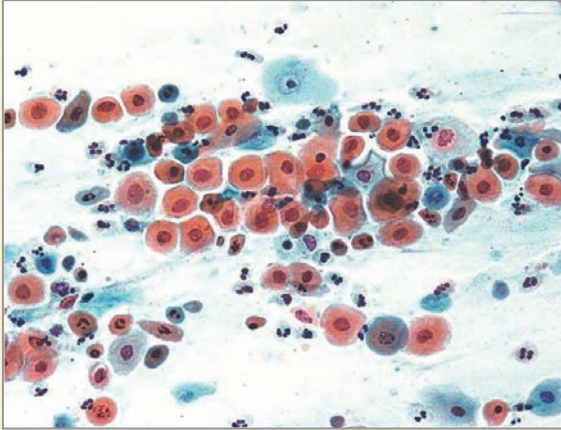
Negativen bris je vsak BMV, v katerem je dovolj celic ploščatega epitela, ki so razmazane po celem objektu stekelca in so brez diskariotičnih sprememb. Izjema je t.i. atrofični bris, ko je na stekelcu le malo celic.



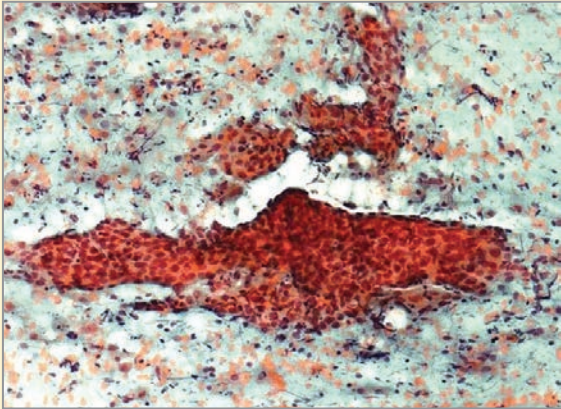
Slika 8.
Uporabni bris, ki ga sestavljajo normalne superficialne in intermediarne celice ploščatega epitelijskega tkiva (obj. 20x).

Slika 9.

Atrofični bris:
disociirane
parabazalne celice
(obj. 40x).

**Slika 10.**

Atrofični bris:
skupina
parabazalnih celic
(obj. 20x).

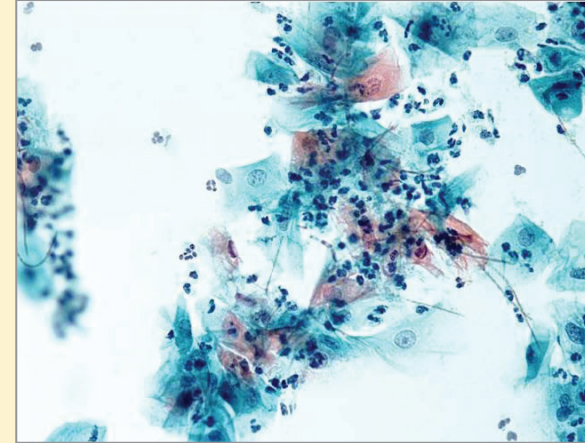


Čeprav v brisu vidimo kri in levkocite, lahko BMV ocenimo kot normalen, vendar le, če v njem najdemo področja, kjer lahko ocenimo, da so celice normalne brez patoloških sprememb. Da bi podali takšno oceno, potrebujemo za pregled brisa nekaj več časa.

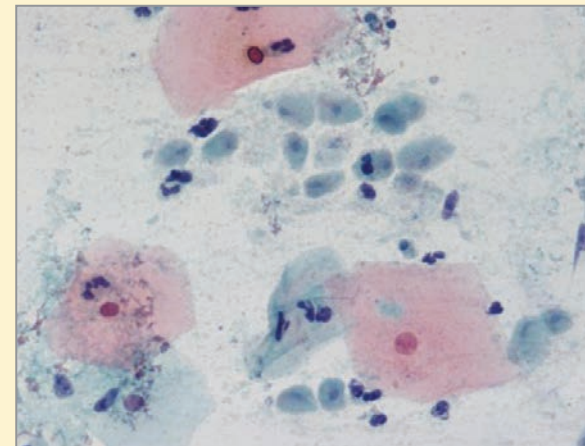
- **Neneoplastične spremembe**

V to skupino uvrščamo reaktivne spremembe, ki nastanejo kot posledica vnetij (vključno s folikularnim cervicitisom), regenerativne spremembe, para- in hiperkeratozo, spremembe zaradi mehanskega vpliva materničnega vložka (IUV), tubarno metaplazijo, žlezne celice benignega videza po histerektomiji ter spremembe, ki nastanejo zaradi različnih zdravljenj (kemoterapija, obsevanje in druga zdravljenja).

- Pri **vnetju** se jedra nekoliko povečajo, vendar niso hiperkromna. Jedrna membrana je lahko nekoliko poudarjena, vidna je degeneracija jeter. Celica je rahlo povečana, citoplazma amfofilno obarvana in včasih neostro omejena. V razmazu lahko prepoznamo povzročitelja vnetja in ga v ustrezni rubriki označimo.

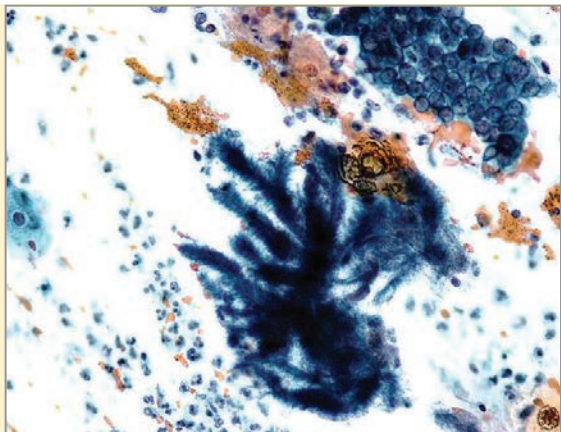
**Slika 11.**

Vnetne spremembe
celic ploščatega
epitelija, ki so ga
povzročile glive.
Celice imajo
povečana jedra,
okrog jeder so vidni
haloji, med celicami
so hife glivic
(obj. 40x).

**Slika 12.**

Trichomonas
vaginalis:
mikroorganizmi
hruškaste oblike, z
jedri položenimi
periferno v citoplazmi
(obj. 60x).

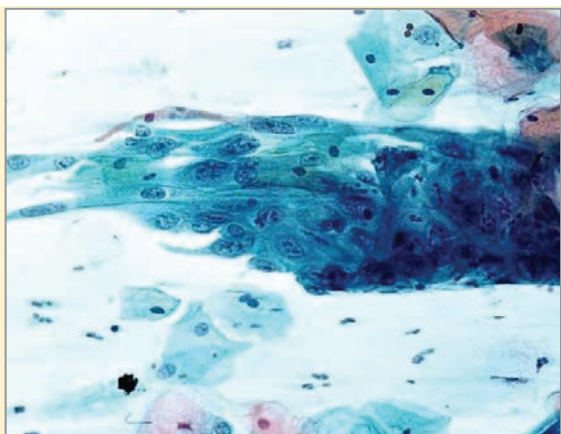
Slika 13. BMV 42-letne ženske z vstavljenim materničnim vložkom. Prepletene skupine nitastih bakterij, ki morfološko spominjajo na actinomyces. Prisotni so tudi neutrofilni granulociti in vnetne spremembe na endocervikalnih žleznih celicah (obj. 40x).



Regeneracija

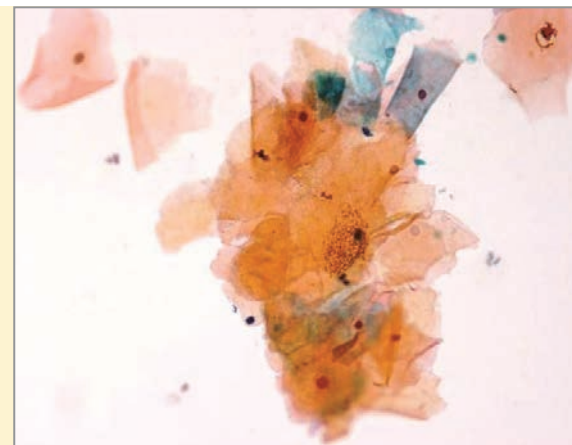
Celice ploščatega epitela lahko zaradi različnih vzrokov propadejo (vnetje, poškodba, krioterapija, biopsija) in se nadomestijo z novimi z diferenciacijo iz bazalnega sloja. V času aktivne regeneracije v razmazu vidimo krpe velikih nezrelih celic z jasnimi citoplazemskimi mejami. Velikost jeder je enkrat do dvakrat večja od velikosti normalne intermediarne celice, včasih so celice dvo- ali večjdrne. Jedro ima gladko površino, drobno zrnčasto kromatinsko strukturo in poudarjeno jedrce. Organizacija celic je pravilna, ohranjena je polarnost (vse celice so vzporedno položene in potekajo v isti smeri). Celice ležijo v enem sloju. Najdemo lahko mitoze, ki pa so pravilne.

Slika 14. BMV 67-letne ženske s spustom maternice. V razmazu je vidna skupina celic s povečanimi jedri, povdargenimi jedrci in drobno zrnatim kromatinom. Citoplazma je razvlečena, v njej so vidni neutrofilni granulociti (obj. 40x).

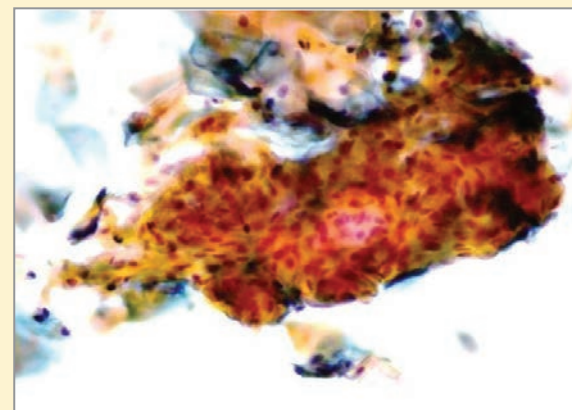


Hiper- in parakeratoza

Hiperkeratoza in parakeratoza sta obrambna odziva neporoženevajočega ploščatega epitela materničnega vratu. Pri hiperkeratozi v razmazu vidimo skupine lusk brez jeder, meje med posameznimi luskami so zabrisane, na mestu jedra pa je prazen prostor. Pri parakeratozi v razmazu vidimo majhne površinske celice ploščatega epitela posamezno ali v skupinah. Celice so po obliki poligonalne, ovalne ali vretenaste. Citoplazma je večinoma eozinofilna, izjemoma bazofilna. Jedra so majhna in navidez hiperkromna zaradi piknoze. V okolici ležijo običajno zrele celice ploščatega epitela. Če so v razmazu hiper- ali parakeratotične celice, moramo bris ponoviti, ker se pod njimi lahko skriva diskariotična sprememba.



Slika 15. Neneoplastične spremembe - hiperkeratoza. Celice superficialnega sloja ploščatega epitela brez jeder, celične meje so zabrisane (obj. 40x).



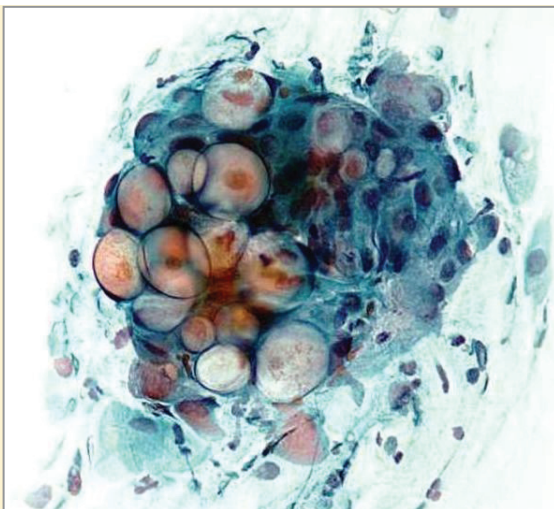
Slika 16. Neneoplastične spremembe - parakeratoza, skupina miniaturnih ploščatih celic (obj. 40x).

Mehanski vpliv materničnega vložka (IUV)

Maternični vložek povzroča izrazite reaktivne spremembe tako žleznega kot ploščatega epitela. Celice so različni oblik, porušeno pa je tudi razmerje med jedrom in citoplazmo v korist jedra. Poudarjena so jedrca, citoplazma je vakuolizirana. Včasih so v brisu spremenjene celice v skupinah, spremembo pa spremlja vnetni odziv. Razlikovanje med spremembami, ki so nastale zaradi materničnega vložka, in adenokarcinomom je težko. Zato je zelo pomembno, da je na napotnici označeno, da ima ženska vstavljen maternični vložek.

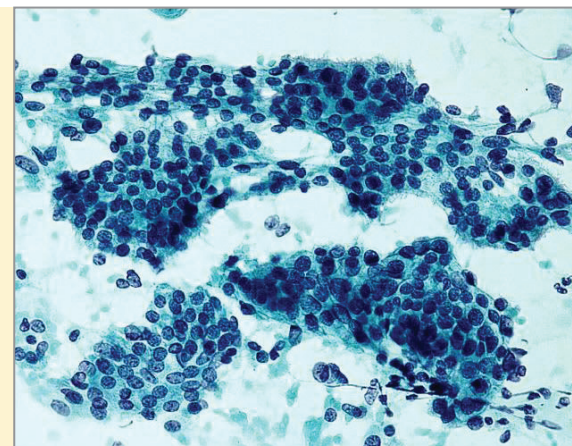
Slika 17.

Reaktivne spremembe žleznih celic zaradi mehanskega draženja z materničnim vložkom (obj. 40x).



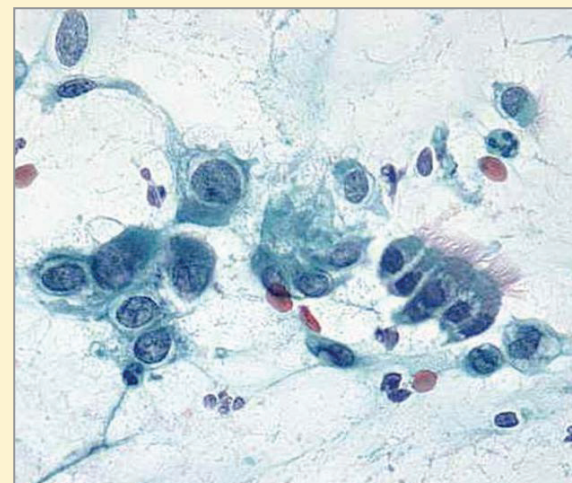
Tubarna metaplazija

V brisu najdemo cilindrične endocervikalne celice v majhnih skupinah ali nagrnadene druga čez drugo. Jedra so okroglo-ovalnih oblik, često povečana, pleomorfna in pogosto tudi hiperkomna, vendar pa je kromatin enakomerno razporejen in jedrca večinoma niso vidna. Razmerje med velikostjo jeder in citoplazme je nekoliko porušeno v korist jeder. Citoplazma je lahko drobno vakuolizirana. Prisotnost cilij na terminalni plošči je značilnost tubarne metaplazije, vendar pa morajo biti prisotne na več celicah v skupini. Posamezne celice s cilijami niso dovolj za diagnozo tubarne metaplazije.



Slika 18.

Tubarna metaplazija: endocervikalne celice s povečanimi jedri, ki so rahlo hiperkromna. Prisotno je nakazano prekrivanje jeder (obj. 20x).



Slika 19.

Tubarna metaplazija: endocervikalne celice s povečanimi jedri, ki so rahlo hiperkromna. Na površini so vidne cilije (obj. 60x).

Vpliv zdravljenja

Zdravljenja s citostatiki in nekaterimi drugimi zdravili ter radioterapija lahko povzročajo različne celične spremembe. Spremembe po obsevanju delimo na zgodnje in pozne.

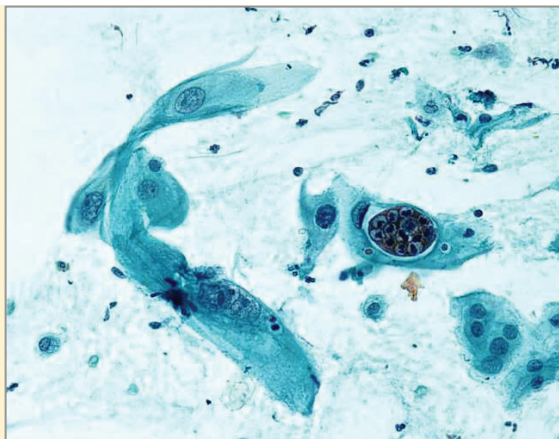
Zgodnje spremembe. Celice se izrazito povečajo, tako jedra kot citoplazma. Pojavijo se bizarne oblike celic. Razmerje med velikostjo jeder in citoplazme ostane nespremenjeno. Spremembe se vidijo na celicah vseh slojev ploščatega epitelijskega tkiva. Najprej opazimo vakuolizacijo citoplazme

parabazalnih celic in kasneje v intermediarnih ter superficialnih celicah. Vakuole se po velikosti razlikujejo. Citoplazma je amfofilno obarvana in pogosto vsebuje levkocite. Jedra so izrazito povečana ali pa piknotična, občasno vidimo kariorekso. Celice so pogosto večjedrne. Jedrni kromatin je drobno zrnat ali pa homogen, redko je hiperkromen. V ozadju vidimo številne neutrofilne granulocite, histiocite in druge vnetne elemente.

Pozne spremembe. Spremembe po obsevanju lahko ostanejo na benignem epiteliju mnogo let ali celo do konca življenja. Večinoma je bris atrofičen s številnimi bazalnimi in parabazalnimi celicami. Celice so povečane, tako jedra kot citoplazma, kromatin je homogen. Včasih najdemo večjedrne epitelne celice. Ozadje je čisto, zraven so velikanke tujkovega tipa in fibroblasti.

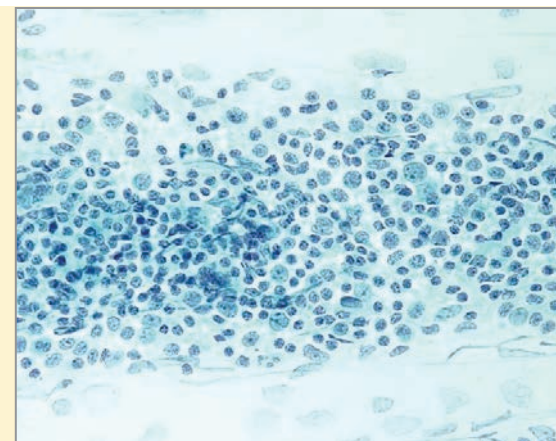
Slika 20.

Reaktivne spremembe ploščatih celic zaradi obsevanja. 52-letna ženska je bila zdravljena z obsevanjem pred dvema letoma zaradi ploščatoceličnega karcinoma materničnega vratu (obj. 40x).



Folikularni cervicitis

Folikularni cervicitis je redka oblika kroničnega cervicitisa in predstavlja razvoj zrelih limfocitnih foliklov pod stanjšanim ploščatim epitelijem predvsem pri pomenopavzalnih ženskah in 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.

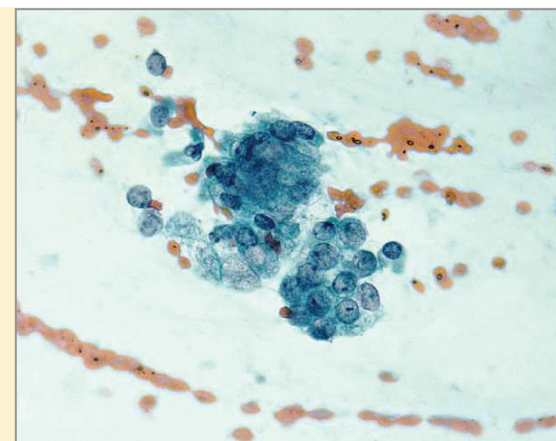


Slika 21.

Folikularni cervicitis: številni limfociti in plazmatke (obj. 40x).

Žlezne celice po histerektomiji

Včasih lahko pri ženskah po histerektomiji najdemo žlezne celice benignega videza, ki so podobne endocervikalnim celicam. Vidna je lahko tudi pečatno-celična in mucinozna metaplazija. Razlage, zakaj se pojavijo žlezne celice, so različne. Lahko se razvijejo po stimulaciji zaradi travme iz stromalnih mezenhimskih celic ali pa nastanejo zaradi mucinozne metaplazije kot odziv na atrofijo ali zaradi zdrsra jacevoda po enostavni histerektomiji. Pomembno je da te benigne spremembe razlikujemo od adenokarcinoma, še posebej v primerih, ko je bila opravljena histerektomija zaradi adenokarcinoma.



Slika 22.

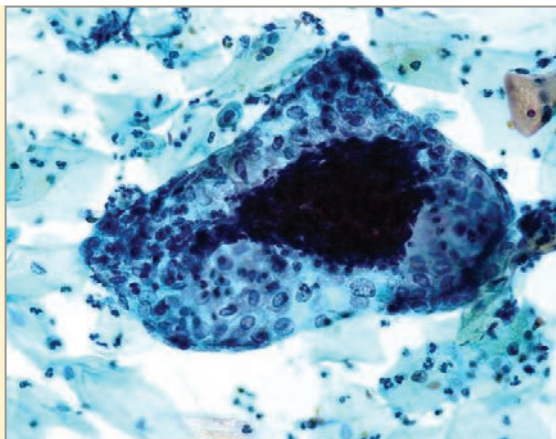
Žlezne celice po histerektomiji: majhna skupina žleznih celic z nakazano povdarjeno jedrno membrano in jedrci, v citoplazmi so vidne drobne vakuole (obj. 40x).

Endometrijske žlezne celice po 45. letu

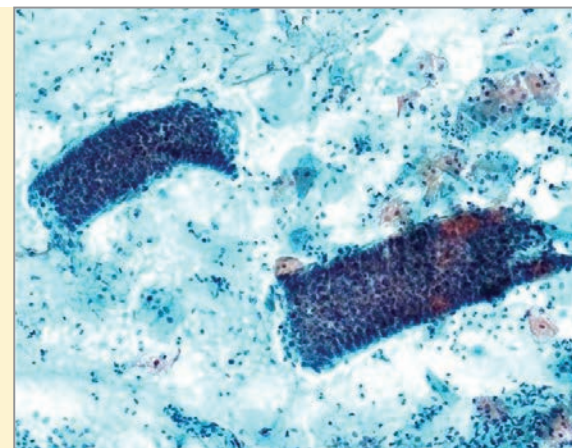
V BMV lahko normalno vidimo odluščene endometrijske celice v proliferativni fazi menstruacijskega cikla. Nasprotno pa predstavljajo endometrijske celice v BMV žensk po 45. letu starosti zunaj proliferacijske faze znanilce endometrijskega karcinoma. Spontano odluščene celice so običajno v obliki kroglic, zelo redko pa nastopajo posamezno. Jedra so majhna, okrogla, in velikosti jeder intermediarnih celic. Jedrni kromatin je slabo pregleden, jedrca niso poudarjena. Citoplazma je pičla, bazofilna, včasih drobno vakuolizirana. Včasih lahko vidimo v prvem delu menstruacijskega cikla skupine z dvojno strukturo: na površini ležijo žlezne celice, v sredini pa je slabo pregledna stroma (eksodus).

Slika 23.

Eksodus: odluščene endometrijske celice, 7. dan menstruacijskega ciklusa. V skupini je vidna dvojna struktura, centralno so stromalne celice, ki jih obdajajo žlezne celice (obj. 40x).

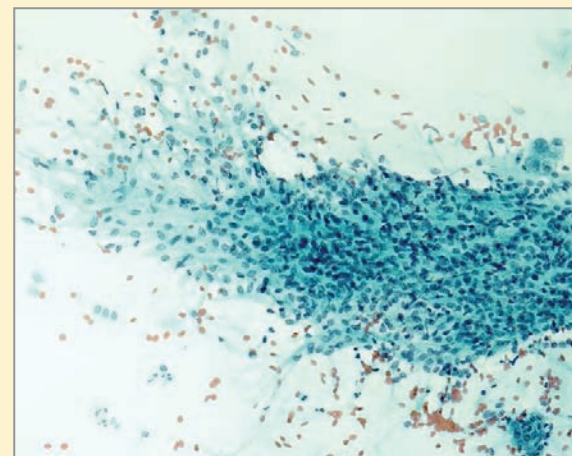


Endometrijske celice lahko najdemo v BMV tudi, kadar je bris odvzet s krtačko iz spodnjega materničnega segmenta. Vzorec iz spodnjega materničnega segmenta je sestavljen iz endometrijskih stromalnih celic, endometrijskih žleznih celic, ki tvorijo tubule ali razvejane žleze, in iz histiocitov. Globoke stromalne celice imajo okrogla do ovalna jedra, obdana z zelo malo citoplazme. Prisotnost celic spodnjega materničnega segmenta ni povezana s povečano verjetnostjo, da gre za endometrijski karcinom, in je v tej kategoriji ni potrebno omenjati, jih pa označimo v normalnem brisu z ustrežno opombo.



Slika 24.

Spodnji maternični segment: dve skupini endometrijskih celic odstranih s krtačko - preglobok odvzem (obj. 20x).



Slika 25.

Spodnji maternični segment: endometrijske stromalne celice. Globoke stromalne celice imajo ovalna jedra in zelo malo vretenasto oblikovane citoplazme (obj. 20x).

Drugo

V to rubriko običajno uvrščamo nespecifične reaktivne spremembe, bodisi na ploščatem ali na žlezem epitelu. Celice ležijo v skupinah, imajo povečana jedra, vidna pa so tudi jedrca. Citoplazma je obilna, vidimo tudi jasne meje med celicami. Glede na citoplazmo določimo, ali so spremenjene ploščate ali žlezne celice.

Bris patološki

● Ploščate celice

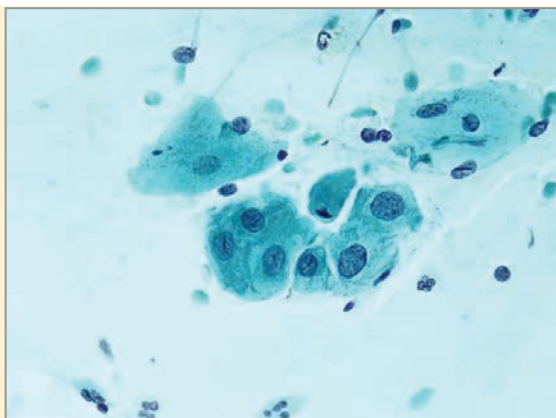
Atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N)

Atipija ploščatih celic nekoliko spominja na blago diskariozo, vendar niso izpolnjena vsa morfološka merila. Atipija je bolj izražena kot pri reaktivnih procesih, vendar manj kot pri diskariozi.

Atipijo ploščatega epitela označimo, če so v razmazu prisotne posamezne atipične celice, ki imajo okrogla, rahlo povečana jedra, ki so po površini dvakrat večja od jeder metaplastičnih celic oziroma trikrat večja od jeder intermediarnih celic. Jedrni kromatin je drobno granuliran, hiperkromazija pa ni izražena. Velikost celic je enaka velikosti superficialnih in intermediarnih celic.

Slika 26.

APC-N: celice imajo povečana jedra, kromatin je rahlo hiperkromen (obj. 40x).

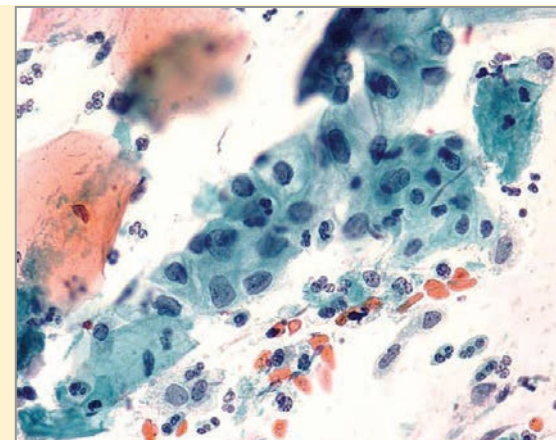


Atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (APC-VS)

Celične spremembe na ploščatih celicah imajo nekatere značilnosti PIL-VS, vendar ne izpolnjujejo vseh morfoloških meril za zanesljivo diagnozo PIL-VS. Običajno so te celice v BMV maloštevilne.

Celice ležijo večinoma posamezno ali v majhnih skupinah, z manj kot 10 celic. Velikost celic je enaka velikosti metaplastičnih celic z jedri, ki so 1,5- do 2,5-krat večja od normalnih. Razmerje med velikostjo jeder in citoplazme je povečano v korist jeder in je podobno kot pri PIL-VS. Jedra so nekoliko hiperkromna, kromatin je drobno granuliran, jedrna površina

pa je nakazano nepravilna. Celice so lahko tudi v gostocelularnih (hiperkromnih) – temno obarvanih nepreglednih skupkih, v katerih so jedra neurejena, strukturo jeder pa težko ocenimo.



Slika 27. Atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti PIL visoke stopnje (APC-VS): celice ležijo v majhni skupini, velikost celic je enaka velikosti metaplastičnih celic z jedri, ki so 1,5- do 2,5-krat večja od normalnih. Razmerje med velikostjo jeder in citoplazme je povečano v korist jeder. Jedra so nekoliko hiperkromna, jedrna površina pa je nakazano nepravilna (obj. 40x).

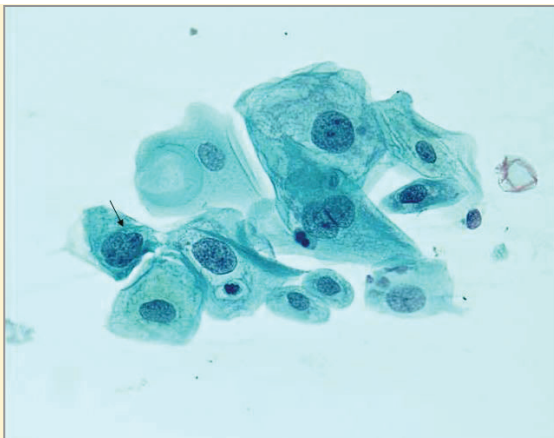
Ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS)

Diskarioza je beseda grškega izvora, ki jo je uvedel Papanicolaou in pomeni nenormalno jedro in nenormalno diferencirano citoplazmo. Vidimo jo pri predrakavih boleznih, v histopatologiji imenovanih displazijah ali cervikalnih intraepitelijskih neoplazijah (CIN). Jedra so različno velika, spremenjenih oblik in površine, spremenjena pa je tudi razporeditev kromatina. Diskariozo delimo glede na stopnjo izraženosti sprememb v tri skupine: blago, zmerno in hudo, vendar zaradi slabe reproducibilnosti med zmerno in hudo diskariozo uporabljamo samo dve skupini PIL-NS – blaga diskarioza in PIL visoke stopnje – zmerna in/ali huda diskarioza.

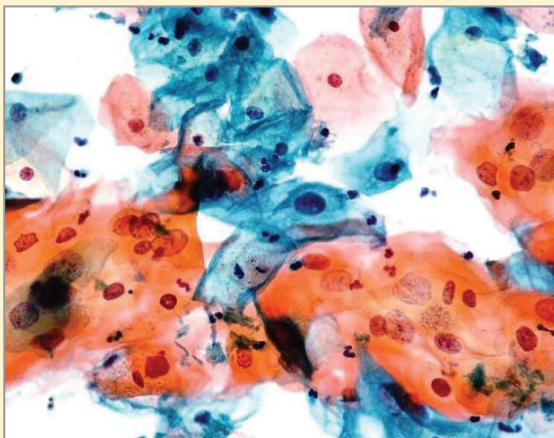
Pri PIL-NS (blagodiskariotične celice) imajo obilno, blede obarvano, poligonalno citoplazmo, podobno superficialnim in intermediarnim celicam. Jedro je rahlo povečano in zavzema manj kot polovico površine citoplazme, je tudi rahlo hiperkromno. Jedrna membrana je pogosto rahlo nepravilna, lahko tudi pravilna. Celice so lahko dvo- in večjedralne. Pogosto najdemo tudi koilocite.

Slika 28.

PIL-NS (blago diskariotične celice): nekoliko povečana jedra z drobno-granulirano strukturo kromatina. V centru dvojedna celica, s puščico označena nepravilnost jedrne površine (obj. 60x).

**Slika 29.**

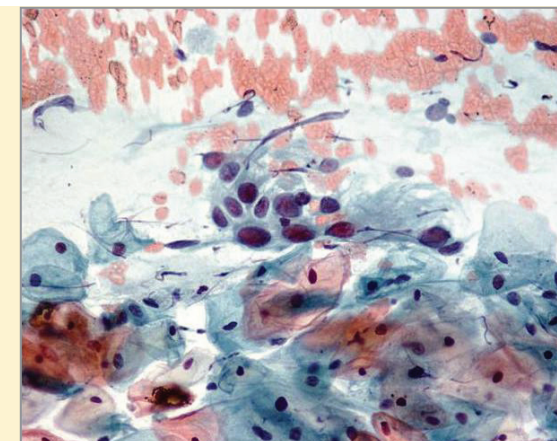
PIL-NS: ploščate celice z obilno bazofilno in eozinofilno obarvano citoplazmo, jedra so povečana, posamezna hiperkromna, različnih velikosti (obj 40x).

***Ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS)*****Zmerna in huda diskarioza**

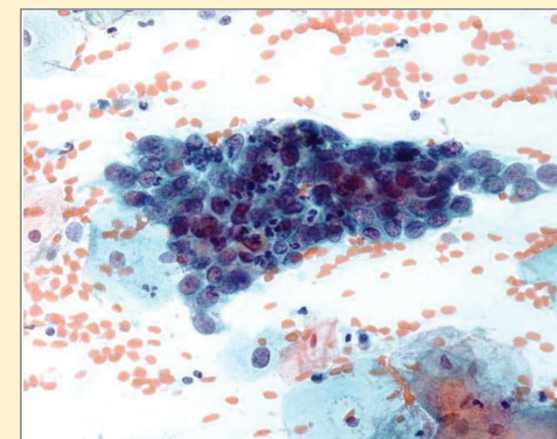
Celične spremembe so vidne na celicah, ki so manjše in manj zrele kot celice pri PIL-NS stopnje. Celice ležijo posamezno ali v enoslojnih in v sincicijskih skupinah. Velikost celic se giblje od srednje velikih do majhnih celic bazalnega sloja. Jedra so povečana, okroglo-ovalne oblike, včasih so nekoliko vretenasta in nepravilna. Razmerje med velikostjo jedra in citoplazme je porušeno v korist jedra, ker jedro zavzema od 1/2 do 3/4 površine citoplazme. Jedra so hiperkromna z drobnozrnato ali grobozrnato

kromatinsko strukturo. Jedrna membrana je nepravilna in v posameznih jedrih vidimo zareze. Jedrca v večini primerov niso vidna, razen pri vraščanju PIL-VS v žleze. V razmazih so lahko vidne tudi mitoze (atipične). Citoplazma se giblje od nežne čipkaste do goste metaplastične ali celo dozorele in poroženele.

V razmazu so lahko celice, ki izražajo zmerno oziroma hudo diskariozo, pomešane s celicami, ki izražajo nižjo stopnjo diskarioze.

**Slika 30.**

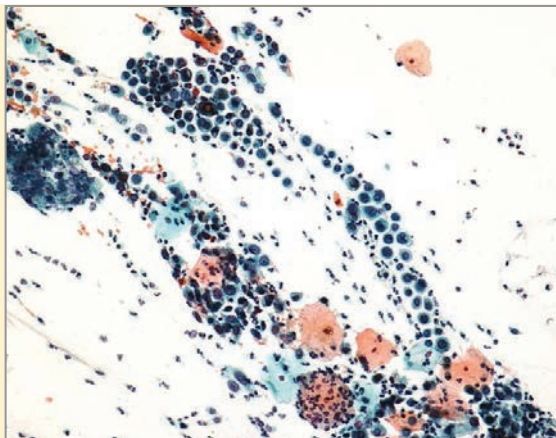
PIL-VS: enoslojna skupina celic s povečanimi in hiperkromnimi jedri, s pičlo do zmerno obilno citoplazmo (obj. 40x).

**Slika 31.**

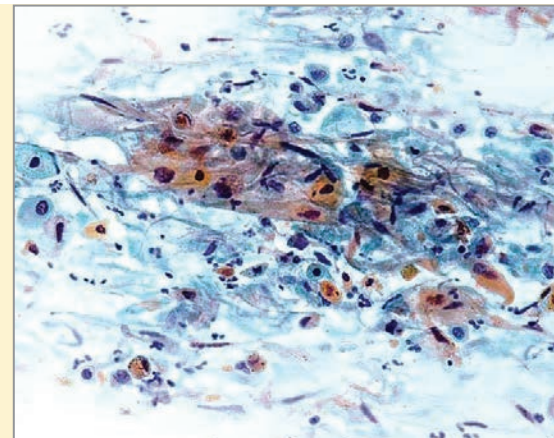
PIL-VS: sincicijska skupina celic, v kateri se jedra prekrivajo, so hiperkromna in razmerje med velikostjo jeder in citoplazme je porušeno v korist jedra (obj 40x).

Slika 32.

PIL-VS: bazaloidne celice s povečanimi in hiperkromnimi jedri razvrščene v vrsti, s pičlo citoplazmo (obj. 20x).

**Slika 34.**

P-CA: disociirane maligne celice z vretenastimi jedri. V ozadju so eritrociti in celični razpad (obj. 40x).



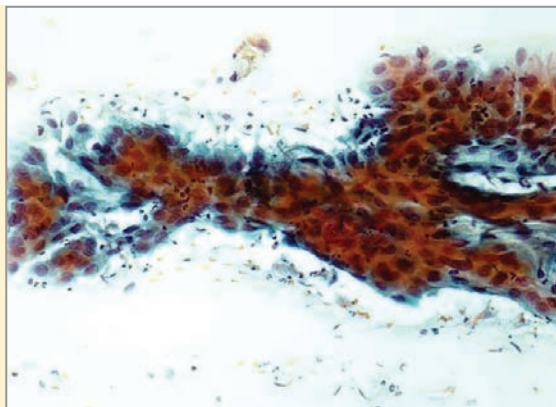
Ploščatocelični karcinom (P-CA)

Pri ploščatoceličnem karcinomu celic ločimo dve obliki.

1. Poroženevajoči karcinom. Sestavljajo ga diferencirane poroženele ploščate celice, ki so različnih oblik (vretenaste, okrogle, paglavke). Jedra so povečana, hiperkromna, večinoma piknotična, ne vidimo jedrc. Citoplazma je gosta in oranžno obarvana. Celice večinoma ležijo posamezno, redko v manjših skupinah. Lahko je prisotna tumorska diateza.

Slika 33.

P-CA: maligne celice v neurejeni skupini, s povečanimi jedri, ki so hiperkromna, nepravilnih oblik, v disociiranih celicah vretenasta. V ozadju so eritrociti in celični razpad (obj. 40x).



2. Neporoženevajoči karcinom. Celice ležijo v velikih skupinah in imajo bazofilno obarvano citoplazmo. Jedra so povečana. Vidna je izrazita anizonukleoza, nepravilna oblikovanost jeder, jedrna membrana pa je videti poudarjena zaradi kromatina, ki se zbira v skupke ob jedrni membrani. Kromatinska struktura je grobozrnata, vidna so velika, nepravilna jedrca. Često najdemo tumorsko diatezo in staro kri.

● **Žlezne celice**

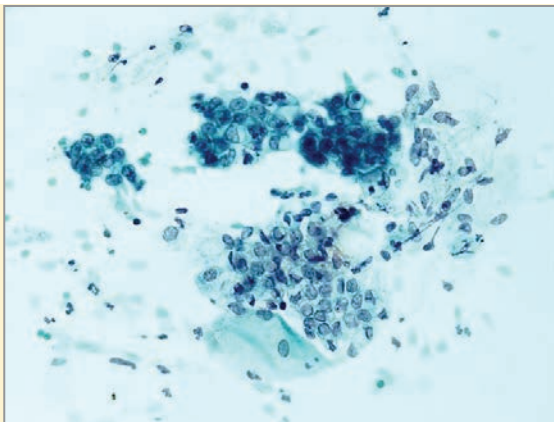
Atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N)

Celična in jedrna atipija sta bolj izraženi kot pri reaktivnih spremembah, vendar celice nimajo značilnosti endocervikalnega adenokarcinoma in situ (AIS).

Celice ležijo v skupinah in trakovih, prekrivanje jeder pa je neizrazito in bolj izjema kot pravilo. Jedra so povečana do 3-krat v primerjavi z jedri endocervikalnih celic, vidni sta blaga anizonukleoza in hiperkromazija, zelo redko so prisotne mitoze. Razmerje med velikostjo jeder in citoplazme je povečano v korist jedra. Meje med celicami so ohranjene.

Slika 35.

AŽC-N: skupina endocervikalnih žleznih celic z rahlo povečanimi jedri, drobno-zrnato kromatinsko strukturo in nakazanimi jedrci (obj. 40x).

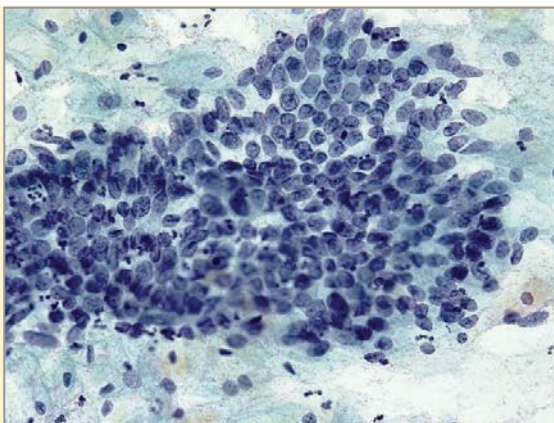
**Atipične žlezne celice, verjetno neoplastične (AŽC-VN)**

Morfologija celic spominja na endocervikalni adenokarcinom in situ (AIS), vendar niso izpolnjena vsa morfološka merila, ali pa je spremenjenih celic malo.

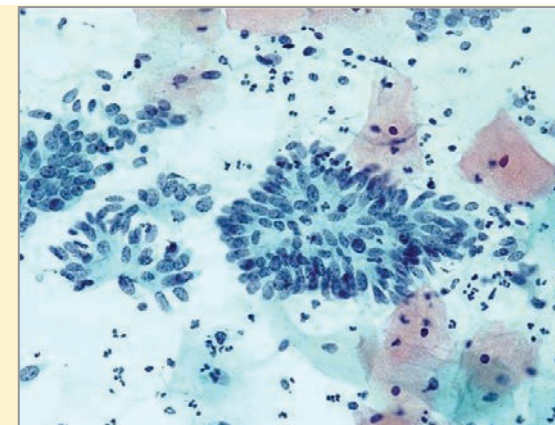
Atipične žlezne celice ležijo v razmazu v skupinah in trakovih, jedra pa so nagrnjena druga čez drugo. Redko v razmazu vidimo vzorce rozete in perjanice (gola jedra oziroma jedra z ohranjeno minimalno citoplazme, ki uhajajo s površine skupin cilindričnih žleznih celic, pri tem pa ohranjajo polarnost; *angl.* feathering). Celice so povečane in imajo povečana in podolgovata jedra, kromatin je zrnat. Redko vidimo jedra v mitozii. Meje med celicami so zabrisane.

Slika 36.

AŽC-VN: skupina žleznih celic s povečanimi jedri, vendar enakomerno razporejenim kromatinom in nakazanimi jedrci. Na površini celične skupine posamezna jedra uhajajo iz skupine (perjenje) (obj. 40x).

**Endocervikalni adenokarcinom in situ (AIS)**

Celice ležijo v neurejenih skupinah, trakovih, rozetah, in niso več urejene v obliki satovja. Prekrivanje jeder je izrazito. Značilna je palisadizacija jeder in uhajanje posameznih golih jeder ali jeder, obdanih z minimalno količino citoplazme iz skupin, ki spominjajo na perjanico. Jedra so povečana, ovalna in podaljšana ter se razlikujejo po velikosti in obliki. Kromatin je grobozrnat, vendar enakomerno, lahko so vidna drobna jedrca. Prisotne so mitoze in apoptotične celice. Razmerje med velikostjo jeder in citoplazme je povečano v korist jeder. Citoplazma je pičla, posamezne celice so izrazito visokoprizmatske. Ozadje je čisto ni tumorske diateze ter vnetja.

**Slika 37.**

AIS: celice tvorijo rozeti podobno strukturo. Jedra so ovalna, kromatinska struktura je drobno zrnata, enakomerno razporejena. Nakazuje se perjenje v skupini desno od rozete (obj. 40x).

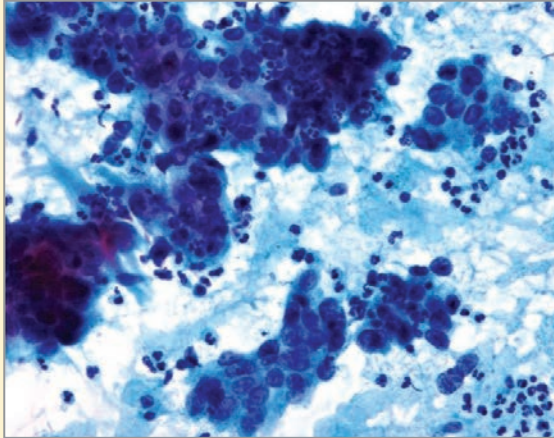
Adenokarcinom (žlezni karcinom)

Celična morfologija je odvisna od diferenciacije tumorja. Pri dobro diferenciranem žlezem karcinomu lahko celice ohranijo cilindrično obliko in so zelo podobne normalnim celicam. Ležijo v krpah in so lahko razporejene v tudi obliki perjanice. Pri slabše diferenciranem žlezem karcinomu pa celice tvorijo dvo- in tridimenzionalne strukture, sincicijske skupine ali pa ležijo posamezno. Vidne so žlezne odprtine in psevdostatifikacija. Jedra se prekrivajo, so povečana, tudi pleomorfna in hiperkromna z neenakomerno razporejenim grobim kromatinom. Jedrna membrana je nepravilna. Prisotna so velika jedrca. V ozadju je lahko tumorska diateza. Lahko vidimo tudi atipične celice ploščatega epitelija, v

kolikor je prisotna tudi ploščatocelična lezija ali pa ima adenokarcinom ploščatocelično diferenciacijo.

Slika 38.

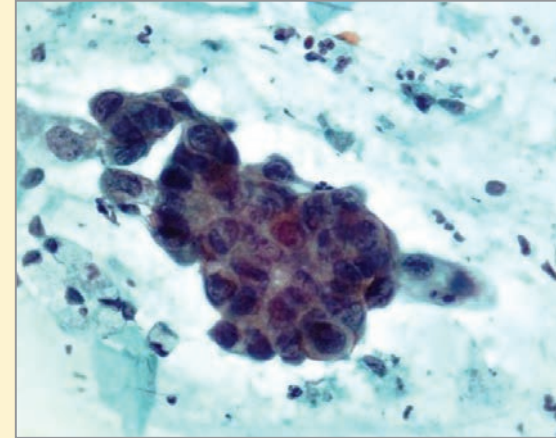
Adenokarcinom, endocervikalni: skupine malignih celic s povečanimi jedri, ki so hiperkromna, vidni so poudarjeni nukleoli, citoplazma je pičla. V ozadju so neutrofilni granulociti (obj. 60x).



bazofilna, pogosto vakuolizirana; v njej lahko vidimo tudi fagocitirane nevtrofilce. V ozadju je tumorska diateza kot drobno granularano vodeno ozadje.

Slika 39.

Adenokarcinom, endometrijski: majhna skupina celic s povečanimi jedri, velikimi jedrci in vakuolizirano citoplazmo (obj. 60x).



Atipične endometrijske celice

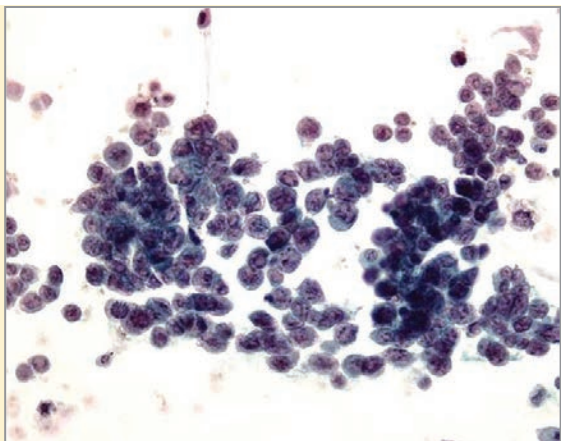
Atipične endometrijske celice ležijo v majhnih skupinah. V skupini je navadno 5 do 10 celic, njihova jedra pa so v primerjavi z normalnimi endometrijskimi celicami rahlo povečana. Vidna so lahko majhna jedrca. Citoplazma je običajno slabo omejena in je pičla ter je lahko vakuolizirana. Pri endometrijskih celicah ne ločujemo med atipičnimi, neopredeljenimi in atipičnimi, verjetno neoplastičnimi celicami, ker je reproducibilnost zelo slaba.

Endometrijski adenokarcinom

Za endometrijski karcinom je značilno, da celice ležijo v brisu posamezno ali pa v stisnjenih skupinah in tridimenzionalnih kroglicah. Velikost jeder je odvisna od diferenciacije tumorja. Pri dobro diferenciranih tumorjih so jedra malo večja od neneoplastičnih jeder in se povečujejo z naraščanjem gradusa tumorja. Razmerje med velikostjo jedra in citoplazme je povečano v korist jedra. Jedra so vedno položena na obrobje celic in se dotikajo celične membrane. Pri visokem gradusu je prisotna anizonukleozna in izguba polarnosti jeder. Izražena je hiperkromazija jeder, kromatin pa je nepravilno razporejen v obliki grobih zrn. Jedrca so pri dobro diferenciranih karcinomih majhna, pri slabo diferenciranih pa večja. Citoplazma je pičla,

● Metastatske maligne celice

V BMV lahko najdemo tudi metastatske celice znanega ali neznanega izvora. Metastatske maligne žlezne celice ležijo večinoma v skupinah, ločenih od ostalih celic, in delujejo kot tujek v razmazu, ker v razmazu ni atipičnih žleznih celic, ki bi predstavljale prehod normalnega žleznega epitelijskega preko atipičnega v maligne celice. Najpogosteje zasevajo v maternični vrat, karcinom dojke, karcinom jajčnikov, karcinom materničnega telesa, in drugi karcinomi, vendar redkeje. Pravilna ocena malignih celic je enostavnejša, če je na napotnici napisana osnovna bolezen preiskovanke; če to ni mogoče, na izvidu označimo metastatske maligne celice.



Slika 40.

Adenokarcinom, metastatski: maligne celice s povečanimi hiperkromnimi jedri, poudarjenimi jedrci in malo citoplazme - metastaza znanega karcinoma dojke (obj. 40x).

● Druge celice

V BMV zelo redko najdemo **druge, za malignom sumljive in maligne celice**, ki jih ne prepoznamo in ne moremo določiti, ali so epitelijskega, mezenhimskega ali drugega izvora.

3. Izpolnjevanje napotnice

Pri ocenjevanju sprememb in izpolnjevanju napotnice moramo biti pozorni na naslednje:

Opredelitev brisa:

Bris normalen: s križcem označimo črko A in polja pred posameznimi vrstami celic, ki so v brisu prisotne, lahko označimo več polj.

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

Patološke spremembe: s križcem označimo črko C in eno številko pred spremembo, ki je najpomembnejša; posebnosti zapišemo v opombe; poreklo žleznih celic označimo s križcem. Samo pri poreklu žleznih celic lahko označimo več polj. Če označimo na napotnici eno od patoloških sprememb, na napotnici ne označujemo normalnih celic.

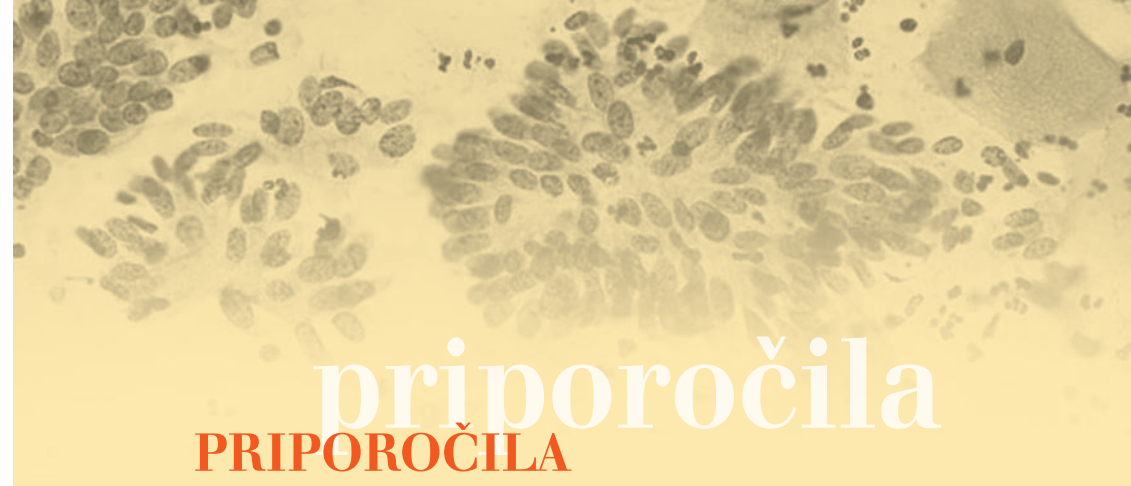
Neuporaben bris: s križcem označimo črko N.

4. Najpogostejše napake pri odčitavanju brisov materničnega vratu

Napačno negativni izvidi

Bris materničnega vratu lahko ocenimo kot napačno negativen pri naslednjih spremembah:

a. Drobnocelična huda diskarioza. Hudo diskariotične celice so lahko tudi majhne s pravilnimi jedrnimi membranami, vendar z nepravilno razporejenim kromatinom. Jedrca so ponavadi slabo vidna. Te celice lahko zamenjamo z limfociti, s histiociti, rezervnimi celicami in nezrelimi metaplastičnimi celicami. Njihov razpoznavni znak je groba kromatinska struktura in porušeno razmerje med jedrom in citoplazmo. Pri pozornem iskanju pa lahko v razmazu najdemo tudi celice s poroženelo citoplazmo.



- b. Blede obarvana diskarioza.** Včasih so zmerno in hudo diskariotična jedra bleda, kar je skoraj vedno posledica barvanja. Skrbno opazovanje strukture jedrnega kromatina nam pomaga, da jedra pravilno ocenimo.
- c. Diskariotične celice v skupinah.** Celice s hudo diskariotičnimi jedri lahko ležijo v strnjenih skupinah, zato jih lahko zamenjamo za endocervikalne celice. Skrbno opazovanje strukture jedrnega kromatina in porušeno razmerje med velikostjo jedra ter citoplazme pomaga do pravilne ocene teh celic.
- d. Majhne keratinizirane celice** težko prepoznamo kot maligne, še posebej v atrofičnih brisih in v povezavi z vnetjem. Kontrolni odvzem po zdravljenju vnetja ali po estrogenskem testu pomaga pri diferenciaciji celic.
- e. Zmerno in hudo diskariotične celice v kriptah endocervikalnih žlez,** ki so pomešane z endocervikalnimi celicami, lahko spregledamo in jih opredelimo kot endocervikalne. S skrbno oceno celic pod veliko povečavo se lahko izognemo napačno negativnemu izvidu.
- f. Jedrne spremembe pri zmerni diskariozi** lahko napačno odčitamo kot nezrele metaplastične celice ali atrofične celice, posebno pri slabo obarvanih brisih.

Napačno pozitivni izvidi

Bris materničnega vratu lahko ocenimo kot napačno pozitiven–PIL-VS, če so v vzorcu številni histiociti ali pri folikularnem limfocitnem cervicitisu.

Histiociti. Histiociti imajo lahko gosto obarvano citoplazmo in drobno granulirani kromatin ter jih lahko zamenjamo za hudo diskariozo majhnih celic – PIL-VS.

Folikularni limfocitni cervicitis. Limfocite pri folikularnem cervicitisu lahko zamenjamo za endometrijske celice ali hudo diskariozo – PIL-VS. Ob pazljivem pregledu brisa lahko vidimo, da imajo limfociti enakomerno grudast kromatin, v razmazu pa opazimo makrofage s fagocitiranimi delci v citoplazmi.

priporočila

PRIPOROČILA

Priporočila o nadaljnjem postopku so zapisana v Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu; na napotnici označimo točko 1.

1 Kontrola oziroma postopek kot je zapisano v smernicah za ginekologe

Izjemoma citopatologi priporočamo predčasno kontrolo glede na kakovost in spremembe v BMV; na napotnici označimo kontrolo pod »Predlog citopatologa«.

Predlog citopatologa:

- če je bris neuporaben, ker je nepregleden zaradi krvi ali vnetja ali je slabo fiksiran, priporočimo kontrolni odvzem v roku 3 mesecev;
- če je bris nepregleden zaradi vnetja, priporočimo kontrolni odvzem po zdravljenju vnetja;
- če pri atrofiji ni jasno, ali so spremembe samo posledica atrofije ali pa so celice diskariotične, priporočimo kontrolni bris po estrogenskem testu;
- predčasni odvzem lahko priporočimo tudi **izjemoma**, ko zaradi slabše kakovosti razmaza ali nejasnih sprememb na celicah nismo povsem gotovi v svojo oceno.

Literatura

Solomon D, Nayar R. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definitions, criteria, and explanatory notes. Second edition. New York, Berlin Heidelberg London Paris Tokyo Honkong Barcelona Budapest: Springer-Verlag, 2004.

Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Third Edition. Cham Heidelberg New York Dordrecht London: Springer International Publishing Switzerland, 2015.

Pogačnik A, Kirbiš Srebotnik I, Repše Fokter A et al.: Navodila za poenotenje izvidov brisov materničnega vratu. 2. prenovljena izdaja. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2005

Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, in dr. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2011 (v tisku)

Evans DMD, Hudson EA, Brown CL, Boddington MM, Hugdhes HE, Mackenzie EF, Marshal T. Terminology in gynecological cytopathology: report of the working party of the British society for clinical cytology. British Medical Association, Travistock Square, London WC1H9JR, 1986: 57-83.

Koss LG:12 Epidermoid carcinoma of the uterine cervix and related precancerous lesions. In: Diagnostic cytology and its histopathologic bases. 3rd ed. Vol 1. Philadelphia, Toronto: J. B. Lippincott Company, 1979: 285-411.

Koss LG, Gompel C. Introduction to gynecologic cytopathology with histologic and clinical correlations. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1999.

Wied GL, Bibbo M, Keebler M, Koss LG, Patten SF, Rosenthal DL. Cytology of the female reproductive tract. In: Compendium on diagnostic cytology. 8th ed. 1997.

Aspert – Van Erp A: Endocervical columnar cell intraepithelial neoplasia (ECCIN) Cytomorphologic characteristics and accuracy of diagnosis. Thesis Universite Joseph Fourier, Grenoble. ISBN: 90-9009083-5. 1995.

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.

PRILOGE

Priloga 1. Slovenska in angleška terminologija klasifikacije po Bethesda 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 2. Napotnica s citološkim izvidom in navodili za izpolnjevanje

Register organiziranega odkrivanja raka materničnega vratu ZORA

Osebnih 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 cikelus		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 NORMALEN	
1	Normalne ploščate celice
1	Normalne metaplastične celice
1	Normalne endocervikalne celice
1	Normalne endometrijske celice
1	Atrofija
B NENEPLASTIČNE SPREMEMBE	
1	Vnetje
1	Regeneracija
1	Hiperparakeratoza
1	Mehanski vpliv IUV
1	Žlezne celice po histerektomiji
1	Vpliv terapije
1	Endometrijske celice po 45. 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 žleznihi 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 prepovedani!

Siva polja s številkami so namenjena izključno računalniški obdelavi.

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA 2011

Navodila za izpolnjevanje citološke napotnice in izvida

Osebnih podatki preiskovanke – osebnih podatki so enaki podatkom na osebnem 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 »nenooplastične 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 cikelus – 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 odtisnitve 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 pomanjkljivosti 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;

Nenooplastične 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 žleznihi celic označite s križcem. Samo pri poreklu žleznihi 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 prepatat ocenjen kot »bris patološki« ali kot »nenooplastične spremembe«, je obvezen dvojni pregledovanje;

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

Legenda kratic:

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)

Zora

Državni program zgodnjega odkrivanja
predrakavih sprememb
materničnega vratu

