

## Ujemanje citoloških in histopatoloških izvidov: slovenski rezultati

Vivijana Snoj<sup>1</sup>, Urška Ivanuš<sup>2</sup>, Ana Pogačnik<sup>2</sup>, Maja Primic Žakelj<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SB Izola, Oddelek za patologijo in citologijo, Polje 40, Izola

<sup>2</sup> Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

### Povzetek

**Ozadje:** Analiza ujemanje citoloških in histopatoloških izvidov je ena izmed glavnih metod za zagotavljanje in nadzor kakovosti v citoloških laboratorijih. Priporočajo jo tudi Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu.

**Metode:** Iz podatkov Registra ZORA smo izračunali v odstotek ujemanja citoloških izvidov s histopatološkimi za Slovenijo in po posamezne citološke laboratorije. V študijo smo vključili vse ženske (ne glede na starost ženske in razlog odvzema BMV), ki so imele v registru ZORA izvid BMV z datumom odvzema v letu 2013 (1. 1. 2013–31. 12. 2013) in v obdobju do enega leta po tem BMV v Registru ZORA zabeležen histopatološki izvid. Če je imela ženska v letu 2013 več BMV, smo izbrali BMV z najhujšimi spremembami. Če je imela ženska v obdobju do enega leta po izbranem BMV več histopatoloških izvidov, smo upoštevali tistega z najhujšimi spremembami.

**Rezultati:** V letu 2013 je 211.866 žensk imelo vsaj en izvid BMV v registru ZORA, od tega jih je 5,5 % imelo vsaj en izvid patološki (razpon med laboratoriji 2,9–8,3 %). Zaradi BMV VS je bilo na kolposkopijo napotnih 1,2 % žensk (razpon med laboratoriji 0,4–3,2 %). V enem letu po izvidu BMV je imelo poseg 3,0 % žensk. Najpogosteje so poseg imele ženske z BMV VS (77,6 % vseh žensk z BMV VS, razpon med laboratoriji 61,1–86,1 %), redkeje ženske z BMV NS (23,1 % vseh žensk z BMV NS, razpon med laboratoriji 8,6–38,5 %) in najredkeje ženske z negativnim BMV (1,1 % vseh žensk z negativnim BMV, razpon med laboratoriji 0,6–3,2 %). CIN 2+ so odkrili pri 17,1 % vseh žensk s patološkim BMV (razpon med laboratoriji 9,1–26,8 %), najpogosteje pri ženskah z BMV VS (49,5 % vseh žensk z BMV VS, razpon med laboratoriji 24,6–67,2 %), redkeje pri ženskah z BMV NS (7,7 % vseh žensk z BMV NS, razpon med laboratoriji od 2,9–14,1 %). Pozitivna napovedna vrednost parov (BMV VS/CIN 2+) je bila 63,8 % (razpon med laboratoriji 34,4–78,0 %), pri (BMV NS/CIN 2+) pa 33,5 % (razpon med laboratoriji 20,4–38,1 %). Delež neujemajočih parov BMV VS in CIN 2+ je bil 24,6 % (razpon med laboratoriji 19,7–31,4 %). Stopnja napačno negativnih BMV pri ženskah s CIN 2+ je bila 7,1 % (razpon med laboratoriji 3,1–13,1 %).

**Razprava:** Slovenski rezultati ujemanja med citološkimi in histopatološkimi izvidi so primerljivi s tujimi, kot drugod po svetu pa se med laboratoriji nakazujejo razlike v ocenjevanju BMV. Za zagotavljanje ustrezne obravnave žensk je smiselno ponovno oceniti citološki in histopatološki vzorec takoj, ko se ugotovi, da se izvida ne ujemata. Pri tem so lahko v pomoč klinično-patološke konference, na katerih se ginekolog, citopatolog in histopatolog posvetujejo o nadaljnji obravnavi ženske z neujemajočimi izvidi. Za nadzor kakovosti in primerljivosti dela v slovenskih citoloških laboratorijih je smiselno redno analizirati ujemanje citoloških in histopatoloških izvidov. Z dodatnimi kazalniki lahko nekoliko razjasnimo razloge za neujemanje, kljub temu pa je priporočljiv ponovni pregled neujemajočih parov, saj je le ta najbolj informativen.

### Uvod

Analiza ujemanja citoloških in histopatoloških izvidov je ena izmed glavnih metod za zagotavljanje in nadzor kakovosti v citoloških laboratorijih. Priporočajo jo tudi Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu (RMV) (1, 2).

### Zakaj preverjamo ujemanje med citološkimi in histopatološkimi izvidi

Ujemanje med citološkimi in histopatološkimi izvidi preverjamo iz dveh razlogov (1–3):

- **Da zagotovimo pravočasno in ustrezno obravnavo pacientke z neujemajočimi izvidi:**

takojšnji ponovni pregled brisa materničnega vratu (BMV) in tkivnega vzorca lahko razreši, zakaj se izvida ne ujemata. Razrešijo se napake pri ocenjevanju BMV ali tkivnega vzorca, po drugi strani pa je potrditev neujemanja tudi po ponovnem pregledu obeh vzorcev lahko signal ginekologu, da ponovi kolposkopijo (še posebej pri patološkem izvidu BMV visoke stopnje (BMV VS) ob negativnem histopatološkem izvidu). V Sloveniji neujemanja zaznajo praviloma v laboratorijih, ker na napotnici dobijo tudi predhodno citološko diagnozo. Če neujemanje zazna ginekolog je priporočljivo, da pokliče v citološki ali histopatološki laboratorij in razloge razišče. Podatke o ponovnem pregledu hranijo laboratoriji.

- **Da nadziramo in spodbujamo izboljševanje kakovosti dela v laboratorijih** (tako citoloških kot histopatoloških): z retrospektivnimi študijami ujemanja histopatoloških in citoloških diagnoz ter ponovnim pregledom neujemajočih preparatov. Rezultati tovrstnih analiz služijo predvsem kot povratna informacija laboratorijem o kakovosti njihovega dela in lahko identificirajo tista področja, kjer je smiselno dodatno izobraževanje ali dodatni notranji nadzor kakovosti dela v laboratoriju. Smiselno je, da v laboratoriju ponovno pregledajo neujemajoče preparate BMV in tkivnih vzorcev, pri tem je vsaj občasno dobro, da so v ponovni pregled vključeni tudi zunanji ocenjevalci. Želimo si namreč, da bi bile ženske, ki se udeležujejo presejalnega programa, deležne enako kakovostne obravnave ne glede na to, v katerem citološkem laboratoriju so pregledali njihov BMV. Z drugimi besedami to pomeni, da ima ženska z enako citološko diagnozo enako tveganje CIN 2+ (oz. ga nima), ne glede na to, v katerem citološkem laboratoriju so postavili to citološko diagnozo.

### Razlogi za neujemanje citoloških in histopatoloških izvidov

Razlogi za napačne izvide BMV in tkiva za histopatološko preiskavo so različni in jih delimo v dve glavni skupini: napake pri vzorčenju (odvzemu BMV med ginekološkim pregledom ali odvzemu tkivnega vzorca med kolposkopijo) in napake pri ocenjevanju (precenjena ali podcenjena ocena BMV ali tkivnega vzorca).

Tuje študije kažejo, da je najbolj pogost razlog za neujemanje citološkega in histopatološkega izvida **napaka pri vzorčenju** (angl. *sampling error*). V do sedaj največji študiji ujemanja med citološkimi in histopatološkimi izvidi so ugotovili, da je bila napaka pri vzorčenju razlog za 85 % vseh napačno pozitivnih izvidov BMV (BMV pozitiven, histopatološki izvid negativen) in za 95 % vseh napačno negativnih izvidov BMV (BMV negativen, histopatološki izvid pozitiven) (Slika 1). Podobno kažejo tudi druge študije in zdi se, da kljub napredku v tehnologiji BMV (tekočinska citologija, avtomatizirano presejanje s pomočjo računalniškega programa, triažni test HPV ipd.) delež napačnega vzorčenja BMV ali tkivnega vzorca ostaja približno enak (3, 4). Do napake pri vzorčenju lahko pride pri odvzemu BMV (v analizi ujemanja se šteje tak BMV kot napačno negativen) ali pri odvzemu tkivnega vzorca za histopatološki pregled (v analizi ujemanja se šteje tak BMV kot napačno pozitiven).

**Napaka pri ocenjevanju vzorca** (angl. *interpretation error*) je manj pogosta (15 % vseh napačno pozitivnih BMV in 5 % vseh napačno negativnih BMV) in je lahko posledica napačne ocene BMV ali napačne ocene tkivnega vzorca.

		Histološki izvid		
		pozitiven (npr. CIN 2+)	negativen (npr. brez CIN 2+)	skupaj
Izvid BMV	pozitiven (npr. APC-N+)	pravilno pozitiven BMV (a)	napačno pozitiven BMV (c)	vsi pozitivni BMV (a + c)
	negativen (npr. normalen ali neneoplastične spremembe)	napačno negativen BMV (b)	pravilno negativen BMV (d)	vsi negativni BMV (b + d)
	skupaj	vse pozitivne histologije (a + b)	vse negativne histologije (c + d)	vse ženske (a + b + c + d)

**Slika 1.** Razvrščanje izvidov BMV glede na histopatološki izvid (zlati standard). Neujemajoči izvidi so napačno negativen BMV ali napačno pozitiven BMV.

## Kako analiziramo ujemanje med citološkimi in histopatološkimi izvidi

Ujemanje med citološkimi in histopatološki izvidi analiziramo na podlagi parnih izvidov BMV in histopatologije (en par izvidov predstavlja izvid BMV in izvid histopatologije pri isti ženski), ki jih glede na ujemanje razdelimo v štiri skupine: pravilno pozitiven BMV, pravilno negativen BMV, napačno pozitiven BMV in napačno negativen BMV (Slika 1). V analizo vključimo vse ženske, ki so v določenem času po odvzemu BMV imele opravljen poseg za histopatološko verifikacijo lezije. Pri tem je treba poudariti, da pri napačno negativnem ali pozitivnem izvidu BMV ne gre nujno za napako v ocenjevanju, temveč da so za neujemanje pogostejše krive napake pri vzorčenju (prejšnje poglavje).

Najbolj pogost kazalnik, ki se uporablja v analizi ujemanja med citološkimi in histopatološkimi izvidi, je »**pozitivna napovedna vrednost (PNV) za citološko-histopatološko ujemanje (PNV parov)**«. PNV parov nam pove, kolikšna je verjetnost, da bo pri ženski z npr. BMV VS, ki je imela poseg za histopatološko verifikacijo lezije, odkrit npr. CIN 2+. Z drugimi besedami PNV parov pove, kolikšen odstotek BMV VS se ujema s histopatološkim izvidom CIN 2+ (kolikšen delež žensk s pozitivnim BMV ima dejansko CIN 2+). Kazalnik izračunamo tako, da delimo število žensk z določeno stopnjo patoloških sprememb v BMV, ki so imele histopatološko potrjeno lezijo (npr. ženske s CIN 2+ po izvidu BMV VS) (števec) s številom vseh žensk z BMV iste stopnje, ki so imele biopsijo (npr. ženske z biopsijo po izvidu BMV VS) (imenovalec). Na Sliki 1 bi to pomenilo (če bi v tabelo vnesli le parne izvide žensk z BMV VS, ki so imele poseg za histopatološko verifikacijo) naslednje:

$$PNV \text{ parov (BMV VS/CIN 2+)} = a / a + c^1$$

Ta kazalnik je treba interpretirati previdno. Upoštevati je treba, da so rezultati, ki jih na ta način dobimo, odvisni tudi od tega, kako pogosto se različni ginekologi odločajo za biopsije – manj izkušen ginekolog ali ginekolog, ki pri enaki citološki diagnozi (npr. APC-N) naredi več biopsij (morda tudi slepe biopsije ali biopsije pri manj izrazitih kolposkopskih spremembah), bo imel več negativnih rezultatov (brez CIN 2+) kot izkušen ginekolog ali ginekolog, ki se odloči za biopsijo le takrat, kadar so spremembe izrazite in jasne. Prav tako je rezultat odvisen od kakovosti odvzema BMV in biopsije (napaka pri odvzemu vzorca – na primer negativen izvid biopsije pri BMV VS je najpogostejše povezan z napačnim

mestom odvzema biopsije in ne s kakovostjo ocenjevanja BMV v laboratoriju) in od kakovosti ocene tkivnega vzorca (napaka pri oceni tkivnega vzorca). Zato ta kazalnik ne moremo interpretirati enoznačno in le na podlagi rezultatov tega kazalnika sklepati o kakovosti dela v posameznem laboratoriju. Smiselno pa je, da v laboratoriju pregledajo neujemajoče pare preparatov in pri tem zaprosijo lahko tudi za zunanje ocenjevalca. Le tako je mogoče z gotovostjo ugotoviti, zakaj se izvida ne ujemata.

Z vidika kakovosti dela laboratorija je zaželeno, da je PNV parov različna pri patoloških izvidih BMV nizke stopnje (BMV NS) (ženske naj bi bile v skladu s smernicami naročene na kontrolni pregled čez 6 mesecev) in BMV VS (ženske naj bi bile napotene na takojšnjo kolposkopijo). Pri BMV NS mora biti ta odstotek manjši kot pri BMV VS – če je temu tako, to pomeni, da v laboratoriju najverjetneje dobro ločujejo patološke spremembe VS od sprememb NS. Zaželeno je, da je PNV parov BMV VS/CIN 2+ čim večja (kar pomeni, da na kolposkopijo napotimo ženske z velikim tveganjem in delamo malo prekomerne diagnostike), vendar ne prevelika. Pri zelo velikih PNV namreč obstaja nevarnost, da v laboratoriju spremembe VS podcenjujejo in jih označujejo kot spremembe NS ali celo negativen BMV. Odstopenja vrednosti PNV parov v enem laboratoriju v primerjavi z drugimi so signal, da je treba preveriti kakovost dela v tem laboratoriju in primerjati ocenjevanje tega laboratorija z drugimi (3).

Evropske smernice priporočajo, da vsak laboratorij skrbno spremlja vse ženske s patološkimi BMV in pri neujemajočih rezultatih razjasni razloge, zakaj se izvidi ne ujemajo. Kot kazalnik kakovosti dela laboratorija priporočajo PNV za ujemanje med BMV VS in histopatologijo. Pri BMV NS namreč zadostuje citološka potrditev, da je lezija nazadovala in zato kolposkopija (z ali brez posega) v večini primerov niti ni opravljena (1, 2). Zato je PNV parov (BMV NS/CIN 2+) še bolj podvržena vplivom, ki niso v domeni citološkega laboratorija, ki je postavil citološko diagnozo. Tako lahko npr. ginekolog ne upošteva algoritme smernic za obravnavo žensk z BMV, po drugi strani pa je lahko kolposkopist manj izkušen in se ne odloči pravilno, kdaj je potrebna biopsija.

Evropske smernice ne dajejo posebnih navodil glede izračuna ujemanja med citološkimi in histopatološkimi izvidi in PNV parov tudi ni vključena v seznam kazalnikov za spremljanje kakovosti programa. Sta pa v ta seznam vključena sorodna kazalnika:

- 11. kazalnik: **PNV izvida BMV žensk, napotnih na kolposkopijo (PNV kolpo)** (angl. *positive predictive value for referral to colposcopy*).

<sup>1</sup> Polja b in polja c (druge vrstice v tabeli na Sliki 1) v tem primeru nimamo, ker smo v analizo vključili samo ženske s pozitivnim izvidom BMV (BMV VS).

Ta kazalnik pove, kolikšna je verjetnost, da bo pri ženski, ki je napotene na kolposkopijo (zaradi npr. BMV VS), odkrita lezija (npr. CIN 2+). Kazalnik PNV kolpo (BMV VS/CIN 2+) izračunamo tako, da delimo število žensk z BMV VS, ki so imele histopatološko potrjen CIN 2+ (števec) s številom žensk z BMV VS, ki so bile napotene na kolposkopijo (imenovalec). Ta kazalnik se od PNV parov razlikuje po tem, da se v imenovalec vključi tudi ženske brez posega (brez histopatološkega izvida), ki so bile na kolposkopiji in pri katerih je kolposkopist ocenil, da lezije ni in zato ni opravil biopsije. Ker v Sloveniji podatka o tem, katera ženska je imela opravljeno kolposkopijo brez biopsije in katera ne, nimamo, ta kazalnik izračunamo tako, da v izračunu upoštevamo vse ženske z indikacijo za kolposkopijo (npr. ženske z izvidom BMV VS), ter pri tem privzamemo, da so vse ženske z indikacijo za kolposkopijo le to tudi imele narejeno – pri tem naredimo napako, ker (sicer redke) ženske ne gredo na kolposkopijo. Tudi tu so lahko prisotne napake pri vzorčenju, ki niso povezane s kakovostjo dela laboratorija, ki je ocenil BMV, ki je pripeljal do kolposkopije.

- 13. kazalnik: **Stopnja detekcije CIN** (angl. *detection rate by histopathological diagnosis*). Ta kazalnik pove, kolikšna je verjetnost, da bo pri ženski, ki je imela opravljen presejalni test, odkrita lezija (npr. CIN 2+). Stopnjo detekcije CIN izračunamo tako, da delimo število vseh žensk, ki so imele po presejalnem testu odkrit CIN 2+ (števec) s številom vseh žensk, ki so imele opravljen presejalni test (imenovalec). Stopnja detekcije CIN lahko imenujemo tudi pozitivna napovedna vrednost presejalnega testa za CIN 2+.

PNV se lahko analizira na različne načine. Če analize metodološko niso usklajene, rezultate med seboj le težko primerjamo. Najpogosteje se analize, ki jih zasledimo v strokovnih revijah, razlikujejo v tem, kateri izvidi BMV in histopatologije so vključeni v analizo. Lahko so na primer vključeni vsi patološki BMV, samo BMV NS, samo BMV VS ali kakorkoli drugače; pri histopatologiji je lahko meja za pozitiven izvid CIN1+, CIN2+, CIN3+. Prav tako se razlikujejo definicije BMV VS in BMV NS – visoka stopnja praviloma narekuje takojšnjo kolposkopijo, vendar so smernice, kdaj žensko napotiti na takojšnjo kolposkopijo, v različnih državah različne (še posebej pri izvidih kot so AŽC-N, APC-VS in podobno). Pri primerjavi slovenskih rezultatov s tujimi je treba najprej natančno proučiti metodologijo raziskav in ugotoviti, do katere mere in ali sploh so rezultati primerljivi. Treba je biti pozoren tudi na to (posebej pri PNV za BMV NS) ali je analiza narejena na podlagi parov (PNV parov) ali na podlagi žensk, napotnih na kolposkopijo (PNV kolpo).

Ker je kazalnik PNV težko enolično interpretirati je priporočljivo, da laboratoriji spremljajo dodatne kazalnike kot so na primer (1–5):

- delež patoloških izvidov BMV med vsemi presejalnimi izvidi in razmerje med BMV NS in BMV VS (kazalnik 7 v Evropskih smernicah: razporeditev presejanih žensk glede na presejalni izvid),
- delež žensk napotnih na kontrolni pregled (BMV NS) in kolposkopijo (BMV VS) glede na presejalni izvid BMV (kazalnik 8 v Evropskih smernicah: stopnja napotitve na ponovno testiranje),
- delež žensk s kolposkopijo in/ali posegom po presejalnem izvidu BMV (odvzemom tkiva za histopatološko preiskavo) (kazalnik 10 v Evropskih smernicah: stopnja napotitve na kolposkopijo),
- PNV kolpo (kazalnik 11 v Evropskih smernicah),
- stopnja detekcije CIN 2+ (kazalnik 13 v Evropskih smernicah).

Pri ujemanju citoloških in histopatoloških izvidov nekateri priporočajo tudi spremljanje naslednjih kazalnikov (izračuni se nanašajo na Sliko 1) (3, 4):

- celotno število in delež neujemajočih parov  $((c + b) / (a + b + c + d))$ ,
- stopnja napačno negativnih BMV pri ženskah z lezijo  $(b / (a + b))$  na 100 žensk (angl. *false negative smear rate*).

Pri analizi histopatoloških parov se je ves čas treba zavedati, da so razlogi za neujemanje različni (prejšnje poglavje) in da je napaka pri vzorčenju pogostejša kot napaka v interpretaciji. Prav tako je treba biti pozoren na razliko v rezultatih, če računamo stopnjo napačno negativnih BMV na podlagi podatkov iz rednega programa (prva citološka in histopatološka diagnoza) ali na podlagi podatkov po ponovnem ocenjevanju BMV. V prvem primeru so možni razlogi za napačno negativne BMV tako napaka pri vzorčenju kot napaka pri ocenjevanju, v drugem primeru pa se osredotočimo samo na napako v ocenjevanju: zanima nas, kolikšen delež od neujemajočih parov (negativen BMV, pozitivna histopatologija) je posledica podcenjenega BMV. Ko primerjamo slovenske rezultate s tujimi, je treba vedno preveriti, ali so v izračunu upoštevani izvidi iz rednega programa ali izvidi po ponovnem ocenjevanju.

Pri analizi citološko-histopatoloških parov se ne priporoča računanja občutljivosti (Slika 1:  $a / (a + b)$ ) in specifičnosti (Slika 1:  $d / (c + d)$ ) BMV, ker je na kolposkopijo napotnih zelo malo žensk z negativnim izvidom BMV in se zato rezultat ne more generalizirati na celotno delo laboratorija.

## Metode

Iz podatkov Registra ZORA smo pregledali, kako se ujemajo citološki in histopatološki izvidi v Sloveniji in v posameznih citoloških laboratorijih. Glavni rezultat je PNV parov (BMV NS/CIN 2+) in (BMV VS/CIN 2+) po laboratorijih in skupaj za celo Slovenijo. Dodatno smo analizirali razliko med citološkimi laboratoriji glede na:

- delež patoloških izvidov BMV (število žensk s patološkim izvidom BMV/število žensk z BMV),
- delež žensk s posegom (ločeno za BMV NS, VS in negativen izvid),
- delež žensk z odkritim CIN 2+ (ločeno za BMV NS, VS in negativen izvid),
- delež neujemajočih parov (»BMV VS brez CIN 2+« ali »CIN 2+ brez BMV VS«),
- stopnja (angl. *rate*) negativnih BMV pri ženskah s CIN 2+ rednem programu.

V študijo smo vključili vse ženske (ne glede na starost ženske in razlog odvzema BMV), ki so imele v registru ZORA izvid BMV z datumom odvzema v letu 2013 (1. 1. 2013–31. 12. 2013) in v obdobju do enega leta po tem BMV v Registru ZORA zabeležen histopatološki izvid. Če je imela ženska v letu 2013 več BMV, smo izbrali BMV z najhujšimi spremembami. Če je imela ženska v obdobju do enega leta po izbranem BMV več histopatoloških izvidov, smo upoštevali tistega z najhujšimi spremembami.

Citološke izvide smo razdelili v dve kategoriji, in sicer glede na stopnjo patoloških sprememb in nadaljnjo obravnavo žensk glede na smernice:

- »BMV NS« – ženske so napotene na kontrolni pregled čez pol leta: atipične ploščate celice, neopredeljene (APC N), PIL nizke stopnje (PIL NS).
- »BMV VS« – ženske so napotene na kolposkopijo: atipične ploščate celice, ni mogoče izključiti

PIL VS, (APC-VS), PIL visoke stopnje (PIL VS), ploščatocelični karcinom (P-CA), atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N), atipične žlezne celice, verjetno neoplastične (AŽC-VN), endocervikalni adenokarcinom in situ (AIS), adenokarcinom (A-CA), sumljive celice, neopredeljene (SUSP-N), druge maligne celice (MLG-N).

Histopatološke izvide smo razdelili v dve kategoriji, in sicer glede na stopnjo patoloških sprememb in nadaljnjo obravnavo žensk glede na smernice (priporočeno zdravljenje, če odkrijemo CIN 2 ali več). V kategorijo »CIN 2+« smo šteli ženske s histopatološko potrjenim CIN 2, CIN 3, CGIN 2/AIS ali RMV. V kategorijo »brez CIN 2+« smo šteli ženske s histopatološkimi izvidi brez CIN ali s CIN 1 ali s CGIN 1.

Leta 2013 je v Sloveniji pregledovalo BMV 10 laboratorijev v 8 bolnišnicah (SB Izola, BGP Kranj, Onkološki inštitut, UKC Ginekološka klinika, SB Celje, UKC Maribor, SB Murska Sobota, SB Novo Mesto), v zdravstvenem domu Nova Gorica in na Inštitutu za patologijo MF v Ljubljani. Laboratorije smo v rezultatih zakrili s črkami A–J. Ker smo v analize vključili najhujši izvid BMV pri posamezni ženski (in ne vseh BMV), skupni seštevek žensk po laboratorijih (Tabela 2) ni enak skupnemu seštevkcu žensk v Sloveniji (Tabela 1). Če je namreč imela ženska pregledana dva BMV v dveh različnih laboratorijih, je v analizi za Slovenijo šteta le enkrat (najhujši izvid), v analizah po laboratorijih pa je šteta dvakrat (v vsakem laboratoriju, ki je pregledal BMV).

## Rezultati

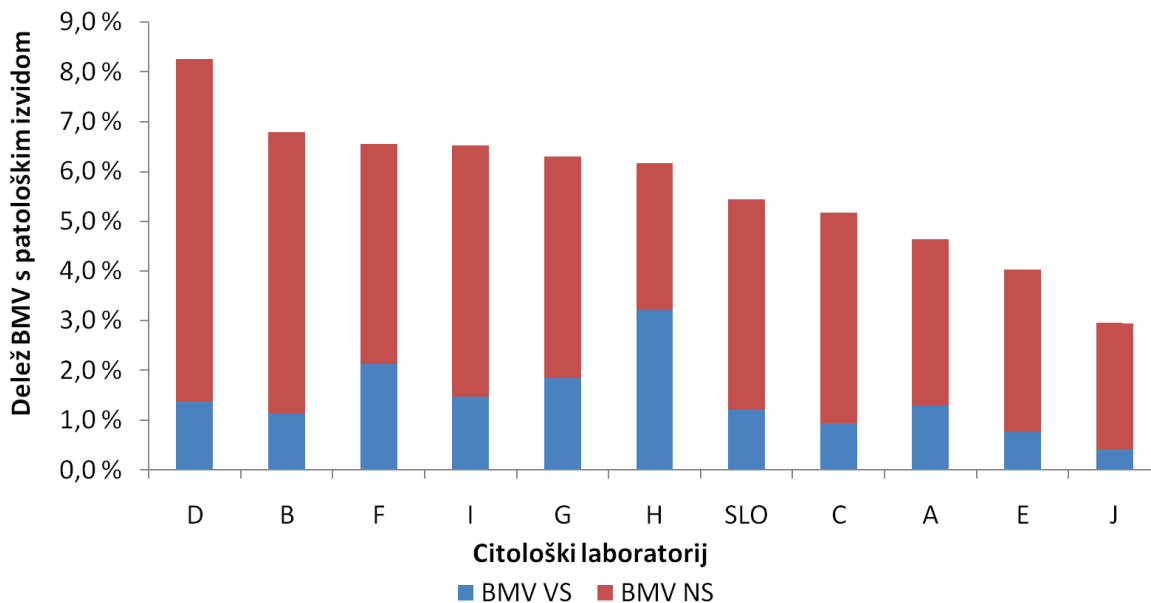
V letu 2013 je 211.866 žensk imelo vsaj en izvid BMV v registru ZORA, od tega jih je 5,5 % (11.551 žensk) imelo patološki izvid, preostale pa so imele negativen izvid (normalen ali neneoplastične spremembe) (Tabela 1). Delež žensk s patološkim izvidom se je med laboratoriji razlikoval, največji (8,3 %) je bil v laboratoriju D in najmanjši (2,9 %) v laboratoriju J (Slika 1).

**Tabela 1.** Število vseh žensk z BMV ter število žensk s posegom (histopatološkim izvidom) in histopatološko potrjenim CIN 2+ v obdobju do enega leta po odvzemu BMV.

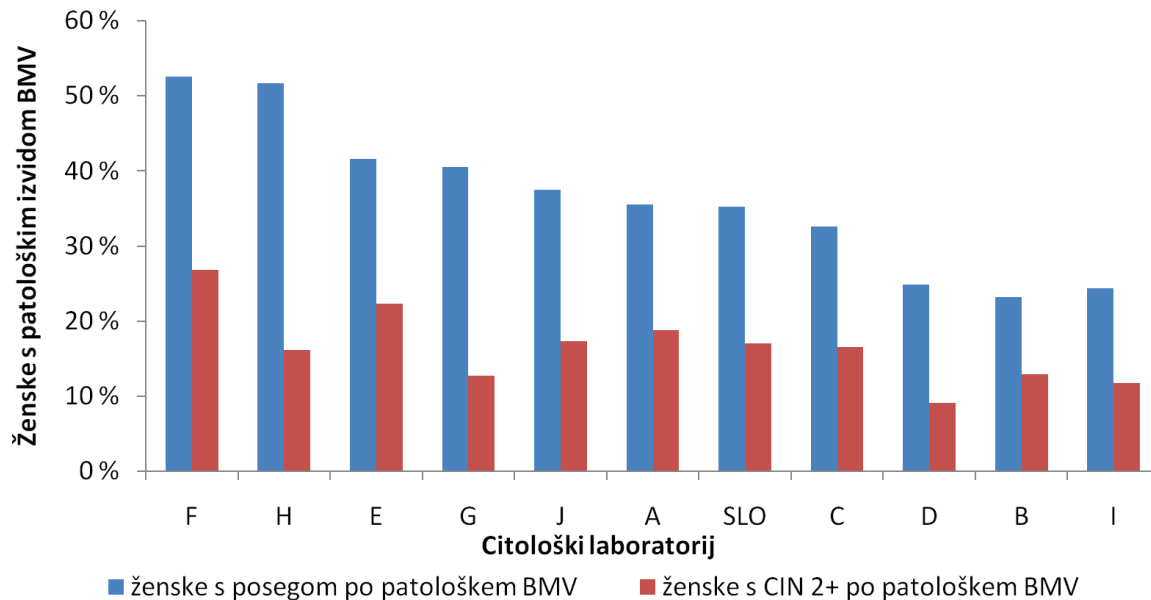
Ženske z BMV v Registru ZORA v letu 2013	Število žensk z BMV (A)	Ženske s posegom (histološkim izvidom) v enem letu po BMV (B)		Ženske s histološko potrjenim CIN 2+ (C)		
		Število	% (B/A)	Število	% (C/B)	% (C/A)
Negativen izvid BMV	200.315	2.303	1,1	151	6,6	0,1
Patološki izvid BMV	11.551	4.075	35,3	1.971	48,4	17,1
BMV NS	8.971	2.073	23,1	694	33,5	7,7
BMV VS	2.580	2.002	77,6	1.277	63,8	49,5
SKUPAJ	211.866	6.378	3,0	2.122	33,3	1,0

Od vseh žensk z BMV v letu 2013 (211.866), bi jih bilo zaradi patološkega BMV VS v skladu smernicami na kolposkopijo napotenih 2.580 (1,2 %) (Tabela 1). Delež žensk z BMV VS se je med laboratoriji razlikoval, največji je bil v laboratoriju H (3,2 %) in najmanjši v laboratoriju J (0,4 %) (Slika 2). Prav tako se

je med laboratoriji razlikoval delež BMV VS med patološkimi BMV, največji je bil v laboratoriju H (52,0 %) in najmanjši v laboratoriju J (14,4 %) (Slika 2), slovensko povprečje je bilo v tem obdobju 22,3 % (2.580/11.551) (Tabela 1).



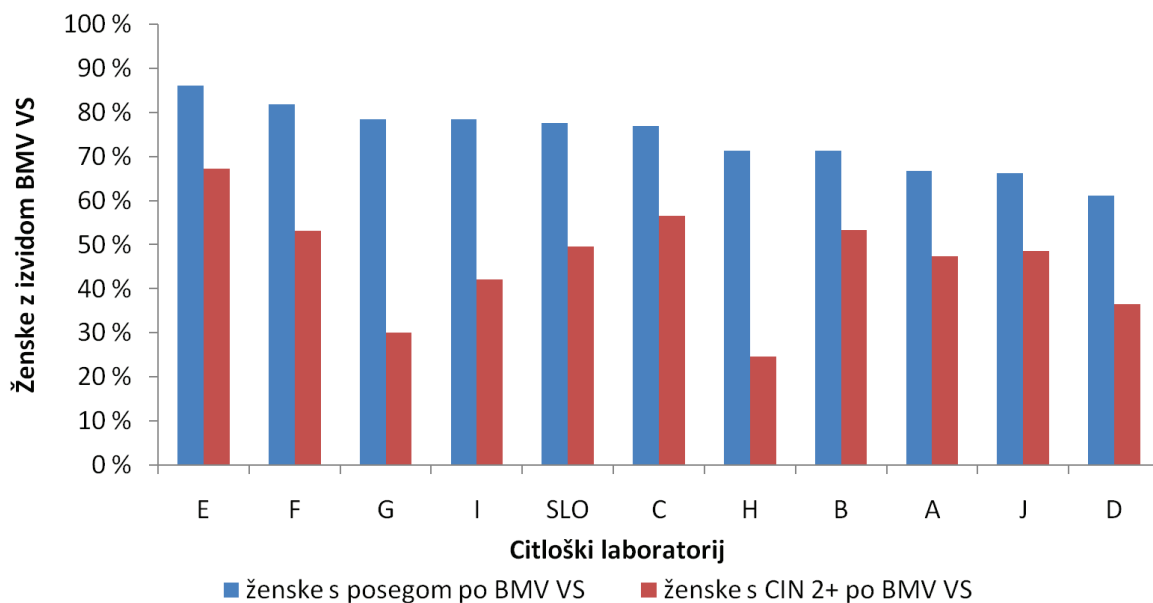
**Slika 2.** Delež patoloških izvidov BMV VS in BMV NS po laboratorijih.



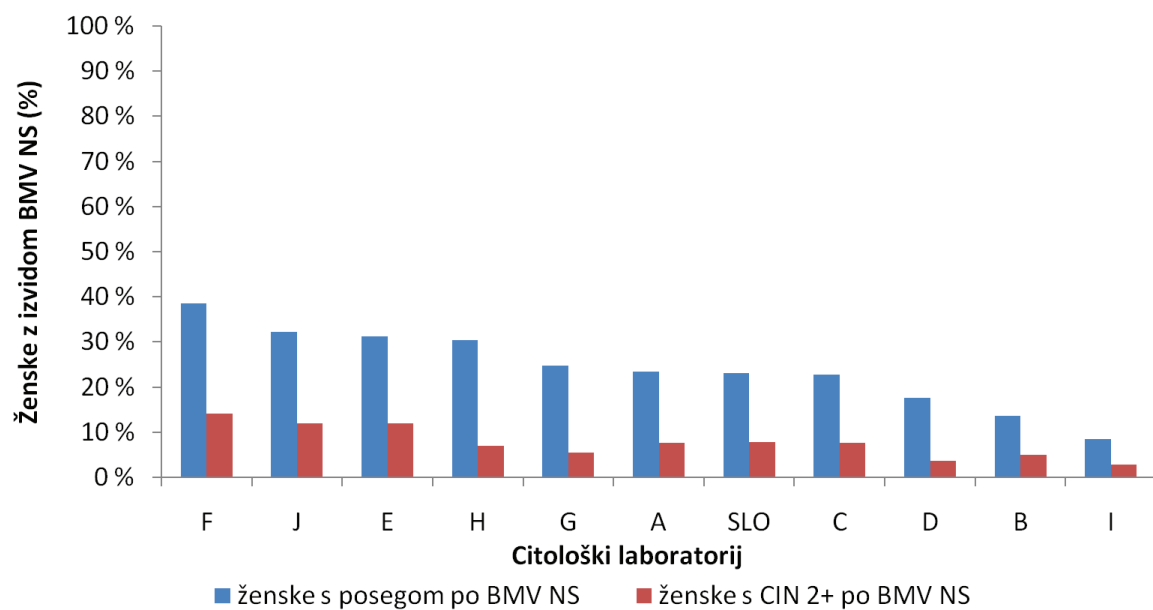
**Slika 3.** Delež žensk s patološkim izvidom BMV, ki so imele v enem letu po izvidu poseg ali histopatološko potrjen CIN 2+, po laboratorijih.

Od vseh žensk z BMV v letu 2013, jih je 3,0 % v enem letu po izvidu BMV imelo vsaj en poseg (Tabela 1). Poseg je imelo 35,5 % vseh žensk s patološkim izvidom BMV, razpon med laboratoriji je bil od 23,2 %

do 51,6 %. CIN 2+ so odkrili pri 17,1 % vseh žensk s patološkimi BMV, razpon med laboratoriji je bil od 9,1 % do 26,8 % (Slika 3).



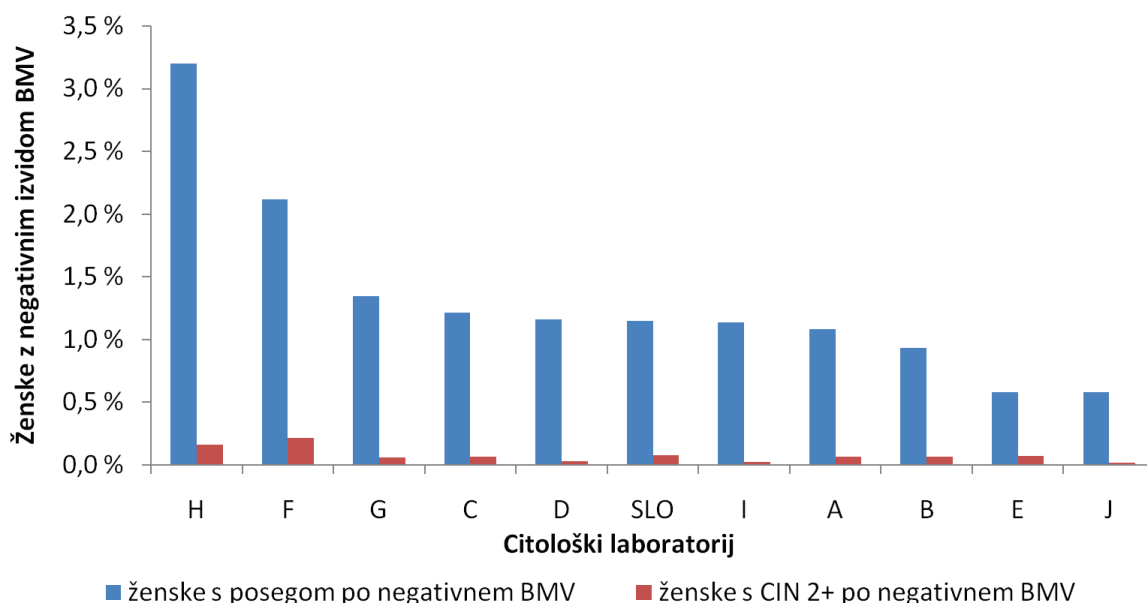
**Slika 4.** Delež žensk z izvidom BMV VS, ki so imele v enem letu po izvidu poseg ali histopatološko potrjen CIN 2+, po laboratorijih.



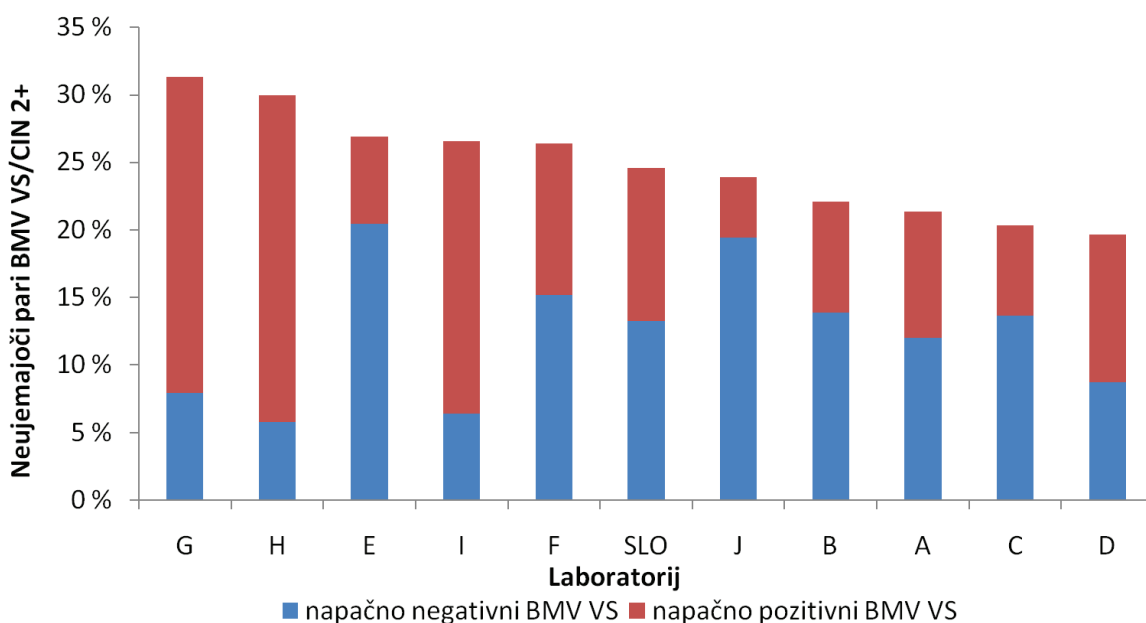
**Slika 5.** Delež žensk z izvidom BMV NS, ki so imele v enem letu po izvidu poseg ali histopatološko potrjen CIN 2+, po laboratorijih.

Najpogosteje so poseg imele ženske z BMV VS (77,6 % vseh žensk z BMV VS, razpon med laboratoriji od 61,1 % do 86,1 %), ki so imele tudi najpogosteje histopatološko potrjen CIN 2+ (49,5 % vseh žensk z BMV VS, razpon med laboratoriji od 24,6 % do 67,2 %) (Slika 4).

Nekoliko redkeje so imele poseg ženske z BMV NS (23,1 % vseh žensk z BMV NS, razpon med laboratoriji od 8,6 % do 38,5 %), pri njih je bil tudi redkeje odkrit CIN 2+ (7,7 % vseh žensk z BMV NS, razpon med laboratoriji od 2,9 % do 14,1 %) (Slika 5).



**Slika 6.** Delež žensk z negativnim izvidom BMV (normalen izvid ali neneoplastične spremembe), ki so imele v enem letu po izvidu poseg ali histopatološko potrjen CIN 2+, po laboratorijih.

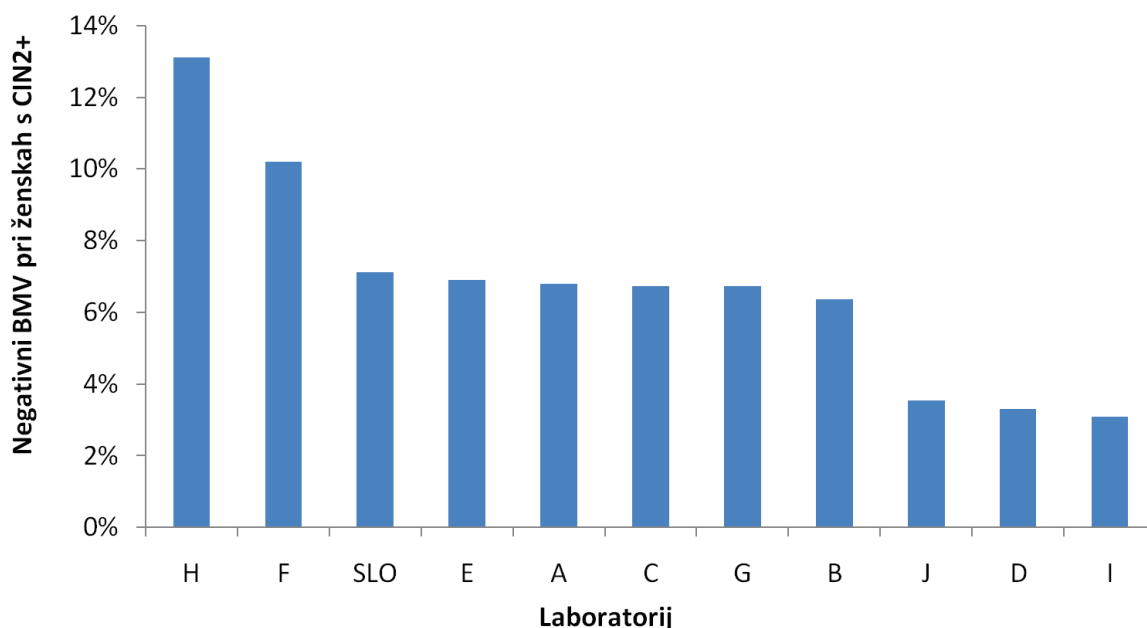


**Slika 7.** Neujemajoči pari izvidov BMV in histopatologije (% glede na vse pare). Prikazano ločeno za napačno negativne pare (»CIN 2+ brez BMV VS« / število vseh parov) in napačno pozitivne pare (število »BMV VS brez CIN 2+« / število vseh parov).

Od vseh žensk z negativnim izvidom BMV jih je imelo poseg 1,1 % (Tabela 1), razpon med laboratoriji je znašal od 0,6 % do 3,2 % (Slika 6). Pri ženskah z negativnim izvidom BMV je bil CIN 2+ izjemno redek (< 0,1 % vseh žensk z negativnim izvidom BMV, razpon med laboratoriji je znašal od < 0,1 % do 0,2 %).

Delež neujemajočih parov med BMV VS in CIN 2+ (BMV VS brez CIN 2+ ali CIN 2+ brez BMV VS) se je med laboratoriji razlikoval in je znašal od 19,7 % do 31,4 %, slovensko povprečje je bilo 24,6 % (Slika 7). V štirih laboratorijih (G, H, I, D) je bilo več parov »BMV VS brez CIN 2+,« v preostalih šestih laboratorijih pa obratno.





**Slika 8.** Stopnja napačno negativnih izvidov BMV pri ženskah s CIN 2+ (odstotek žensk s CIN 2+, ki so v enem letu pred diagnozo imele najhujši izvid BMV negativen). Kot negativen BMV je štet normalen izvid in neneoplastične spremembe. Izračun (glede na Sliko 1):  $Stopnja = b / (b + a)$ .

Odstotek žensk, ki so pred diagnozo CIN 2+ imele samo negativen izvid BMV (stopnja napačno negativnih BMV med ženskami s CIN 2+), se je med laboratoriji pomembno razlikoval in je znašal od 3,1 % do 13,1 %, slovensko povprečje je bilo 7,1 % (Slika 8).

Povprečna PNV parov BMV VS/CIN 2+ je bila 63,8 % (razpon med laboratoriji od 34,4 % do 78,0 %), pri BMV NS/CIN 2+ pa 33,5 % (razpon med laboratoriji od 20,4 % do 38,1 %) (Tabela 2).

**Tabela 2.** PNV za CIN 2+ pri ženskah s posegom (histopatološkim izvidom) v obdobju do enega leta po BMV glede na izvid BMV (BMV VS in BMV NS), po citoloških laboratorijih, ki so postavili citološko diagnozo BMV.

Citološki laboratorij	PNV za CIN 2+ (%) pri ženskah s posegom (histološkim izvidom) po izvidu BMV		
	BMV VS	BMV NS	patološki BMV (skupaj VS in NS)
A	71,1	33,0	53,0
B	74,9	36,2	55,9
C	73,5	33,7	50,7
D	59,6	20,4	36,5
E	78,0	38,1	53,7
F	64,9	36,6	50,9
G	38,3	22,2	31,4
H	34,4	22,9	31,2
I	53,7	33,8	48,3
J	73,3	37,1	46,3
<b>SLOVENIJA</b>	<b>63,8</b>	<b>33,5</b>	<b>48,4</b>

## Razprava

Slovenski rezultati ujemanja med citološkimi in histopatološkimi izvidi so primerljivi s tujimi, kot drugod po svetu pa se med laboratoriji nakazujejo razlike v ocenjevanju BMV. Za ustrezno obravnavo žensk je smiselna ponovna ocena neujemajočih parov (tako BMV kot tkivnih preparatov), takoj ko se ugotovi, da se para ne ujemata. Pri tem so lahko v pomoč klinično-patološke konference, na katerih se ginekolog, citopatolog in histopatolog posvetujejo o nadaljnji obravnavi ženske z neujemajočimi izvidi. Za nadzor kakovosti in primerljivosti dela v slovenskih citoloških laboratorijih je smiselno redno analizirati ujemanja citoloških in histopatoloških izvidov, pri čemer si lahko z dodatnimi kazalniki nekoliko razjasnimo razloge za neujemanje, vendar ne dokončno. Zato je priporočljivo ponovno pregledati neujemajoče pare, kar je najbolj informativno. V nadaljevanju podrobneje razpravljamo o rezultatih študije, razlikah med slovenskimi laboratoriji in primerjamo slovenske rezultate s tujimi.

V naši študiji je bila povprečna PNV parov BMV VS/CIN 2+ 63,8 % (razpon med laboratoriji 34,3–78,0 %) pri parih BMV NS/CIN 2+ pa 33,5 % (razpon med laboratoriji 20,4–38,1 %), kar je primerljivo s podatki iz tuje strokovne literature. V programu Britanske Kolumbije sta bili v poročilu za leto 2012 PNV parov za CIN 2+ pri BMV VS 51,5 % in pri BMV NS 23,0 %, v poročilu za leto 2013 pa sta bili PNV parov 53,8 % in 25,0 % (6). Rezultati Islandskega programa so pokazali, da je PNV parov zelo verjetno povezana s

starostjo žensk (7). Izvidi mlajših žensk (20–39 let) so se boljše ujemali tako pri parih BMV VS/CIN 2+ (68,5 % pri razmazu in 69,4 % pri tekočinski citologiji), kot tudi pri parih BMV NS/CIN 2+ (34,1 % in 34,8 %) kot izvidi starejših (40–69) žensk (PNV pri BMV VS 54,8 % in 56,3 %; pri BMV NS pa 16,1 % in 19,0 %). V največji raziskavi, v kateri so raziskovali, kako se ujemajo citološki in histopatološki izvidi, v katero je bilo vključenih 22.439 parnih izvidov, so uporabili nekoliko drugačno metodologijo, kar je razlog za visoko PNV parov v tej študiji (88,9 %). Računali so namreč PNV za pare PIL-NS+/CIN 1+<sup>2</sup>, pri čemer so iz analize popolnoma izključili atipične spremembe (ploščatocelične in žlezne) (4). V angleški študiji, kjer so primerjali razlike v PNV parov pred in po uvedbi tekočinske citologije, so ponovno uporabili nekoliko drugačno metodologijo (8). Ločeno so izračunali PNV parov PIL-NS/CIN2+ (19–23 %), kar je manj kot je rezultat za BMV NS v naši študiji. To pomeni, da imajo slovenske ženske z BMV NS (APC-N ali PIL-NS) večjo verjetnost, da bo pri njih na biopsiji odkrit CIN 2+ kot angleške s PIL-NS. Razlogi za to so lahko zelo različni, povezani bodisi z ocenjevanjem BMV, bodisi s priporočili glede napotitve na kolposkopijo in razlike v kolposkopiji pri teh ženskah (na primer, kako dobro ginekolog prepozna lezije in kako pogosto se odloči za slepe biopsije). PNV parov za PIL-VS pa je v angleški študiji 70–90 %, kar je več kot v naši študiji. Razliko lahko deloma pojasnimo s tem, da so v BMV VS pri nas vštete tudi vse spremembe žleznih celic (ki pa jih je nasploh malo).

Laboratoriji, ki imajo majhno PNV parov in imajo pri ženskah z BMV VS (kljub zadostni količini posegov) malo odkritih CIN 2+, lahko precenjujejo patološke spremembe. Verjetne so seveda tudi druge napake, kot so napake pri vzorčenju med kolposkopijo ali napake pri oceni tkivnega vzorca. Naša študija je pokazala, da imata laboratorija G in H pri ženskah z BMV VS redko ugotovljen CIN 2+ (v 24,6 % in 30,1 % v primerjavi s slovenskim povprečjem 49,5 %), kljub povprečnemu deležu biopsij pri teh ženskah (Slika 4). Prav tako imata ta dva laboratorija majhno razmerje med BMV NS in VS (0,9 in 2,4 v primerjavi s slovenskim povprečjem 3,5) (Slika 2), kar pomeni, da imata med vsemi patološkimi BMV večji delež BMV VS kot je slovensko povprečje. Ta dva laboratorija imata tudi najmanjšo PNV parov BMV VS/CIN 2+ – 34,4% in 38,3 %, kar je skoraj primerljivo s PNV parov pri BMV NS (povprečje za Slovenijo je 33,5 %) (Tabela 2). Laboratorija imata

tudi najmanjšo razliko med PNV parov za CIN 2+ pri BMV VS in BMV NS (12 odstotnih točk in 16 odstotnih točk). Ti rezultati nakazujejo možnost, da v laboratoriju morda prehitro postavijo diagnozo BMV VS. V teh laboratorijih je smiselno ponovno oceniti neujemajoče preparate, predvsem pare »BMV VS brez CIN 2+,« in tudi primerjati ocenjevanje tega laboratorija z drugim. Če tudi ponovni pregled pokaže neujemanje, je to pomemben signal ginekologu, da ponovi kolposkopijo. Analiza neujemajočih parov je pokazala, da imata ta dva laboratorija tudi največ neujemajočih parov, predvsem na račun neujemanja parov »CIN 2+ brez BMV VS« (pojasnilo v nadaljevanju).

Pri laboratorijih, ki imajo nadpovprečen delež neujemajočih parov je verjetno, da bodisi podcenjujejo spremembe visoke stopnje (pari »CIN 2+ brez BMV VS«) bodisi jih precenjujejo (pari »BMV VS brez CIN 2+«). Možne so seveda tudi napake pri vzorčenju ali napake pri oceni tkivnega preparata. Povprečen delež neujemajočih parov BMV VS in CIN 2+ med vsemi pari citološko-histopatoloških izvidov je bil 24,6 % (razpon med laboratoriji 19–31 %) (Slika 7), kar je primerljivo s podatki iz drugih raziskav, kjer je delež neujemanja med citološkimi in histopatološkimi pari med 11 % in 47 % (4). Pri tem je treba upoštevati, da metodologija izračuna teh vrednosti ni bila v vseh študijah enaka (nekateri so kot neujemajoče pare šteli vse patološke BMV brez CIN 1+, nekateri so pri tem izračuna povsem izključili BMV z atipičnimi spremembami ploščatih in žleznih celic – zaradi česar so v primerjavi z našim izračunom dobili boljše ujemanje, ipd.). Naša analiza neujemajočih parov je pokazala, da se laboratoriji pri ujemanju med BMV VS in CIN 2+ razlikujejo predvsem v tem, da imajo nekateri med neujemajočimi pari več parov »CIN 2+ brez BMV VS,« drugi pa več parov »BMV VS brez CIN 2+.« Največ neujemajočih parov sta imela laboratorija G in H, ta dva laboratorija imata tudi največji odstotek parov »BMV VS brez CIN 2+.« Največji odstotek parov »CIN 2+ brez BMV VS« sta imela laboratorija E in J, ki sta sicer imela skupen delež neujemajočih parov primerljiv slovenskemu povprečju. Z vidika nadzora občutljivosti dela laboratorija je predvsem treba raziskati vzroke za pare »CIN 2+ brez BMV VS,« z vidika ustrezne obravnave ženske pa je predvsem treba raziskati vzroke za pare »BMV VS brez CIN 2+.« Če (predvsem v zadnjem primeru) tudi po ponovnem pregledu obeh preparatov neujemanja ne uspemo razrešiti, je to signal ginekologu, da je smiselno ponoviti kolposkopijo.

Velika stopnja negativnih BMV pri ženskah s CIN 2+ lahko nakazuje manjšo občutljivost laboratorija pri odkrivanju CIN 2+ (neprepoznava patoloških sprememb v BMV). Možni so tudi drugi razlogi, kot so

<sup>2</sup> Kot ujemajoče pare so šteli vse BMV z diagnozo PIL-NS ali več v kombinaciji s CIN 1 in več ter vse negativne izvide BMV brez CIN, kot neujemajoče pare pa so šteli vse negativne izvide v kombinaciji s CIN in vse izvide PIL-NS in več brez CIN.

napaka pri vzorčenju BMV ali napaka v oceni tkivnega vzorca. Analiza stopenj napačno negativnih izvidov BMV pri ženskah s CIN 2+ je pokazala, da se laboratoriji precej razlikujejo po tem, kako pogosto ima ženska pred diagnozo CIN 2+ samo negativen BMV (Slika 8). Največjo stopnjo imata laboratorija H in F, v katerih bi bilo priporočljivo opraviti ponoven pregled napačno negativnih parov (BMV in tkivnega vzorca) v sodelovanju z zunanjimi ocenjevalci. Čeprav se na prvi pogled morda stopnja napačno negativnih BMV pri ženskah s CIN 2+ zdi velika, pa se je treba zavedati, da velika večina žensk z negativnim BMV nima CIN 2+ in da se na negativen izvid BMV v praksi, če ženska nima težav, sumljivih za patološke spremembe materničnega vratu, lahko zanesemo (Slika 6). Še posebej, ker so v to skupino vključene tudi ženske z negativnim izvidom BMV in pozitivnim izvidom triažnega testa HPV po konizaciji, ki jih v skladu s smernicami kljub negativnemu izvidu BMV spremljamo do negativnega izvida testa HPV in šele nato vrnemo v presejanje.

Rezultati naše študije kažejo tudi, da velika večina posegov pri ženskah z negativnim BMV ne odkrije patoloških sprememb materničnega vratu (Slika 6), zato je zelo pomembna izkušnost kolposkopista, ki kolposkopira žensko z negativnim izvidom BMV, ki ima kljub temu indikacijo za kolposkopijo. Z uvedbo triažnega testa HPV v program ZORA se je povečalo število žensk z negativnim BMV, ki so napotene na kolposkopijo, predvsem na račun žensk po zdravljenju CIN, ki imajo negativen kontrolni BMV, a pozitiven triažni test HPV – te ženske so bolj ogrožene, da se jim bolezen ponovi kot ženske z obema negativnima testoma, zato je kolposkopija pri njih zelo zahtevna. Analiza je pokazala, da je 1 ženska od 100 z negativnim izvidom BMV imela poseg za histopatološko verifikacijo lezije (te ženske v opazovanem letu niso imele patološkega izvida) (Slika 6). Razlogi za poseg pri ženski s samo negativnimi izvidi BMV so lahko različni, lahko so imele klinične težave, lahko so bile v skladu s smernicami napotene na kolposkopijo v obdobju spremljanja po zdravljenju CIN (če so imele negativen BMV ob triažnem testu HPV), možni pa so tudi drugi razlogi. Največ posegov je bilo pri ženskah, ki so ga kot negativnega ocenili v laboratorijih H in F (kar 3,2 % in 2,1 % vseh žensk z negativnim izvidom je imelo poseg) in čeprav je bil CIN 2+ odkrit pri zelo majhnem deležu žensk, je bil ta delež še vedno največji med vsemi laboratoriji (okoli 2 ženski na 1.000 žensk z negativnim izvidom BMV). Smiselno bi bilo podrobneje raziskati razloge za posege pri teh ženskah in ugotoviti, zakaj so med laboratoriji pri tem kazalniku razlike (razpon deleža žensk z biopsijo med ženskami z negativnim BMV je od 0,6 do 3,2 %).

## Literatura

1. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenk U, Arbyn M, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. European guidelines for quality assurance in cervical screening: recommendations for cytology laboratories. *Cytopathology* 2007; 18: 67–78.
2. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N, et al., editors. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2 ed. Luxembourg: Office of Official Publications of the European Union, European Communities; 2008.
3. Crothers BA, Jones BA, Cahill LA, Moriarty AT, Mody DR, Tench WD, Souers RJ. Quality improvement opportunities in gynecologic cytologic histopathologic correlations. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 199–213.
4. Jones BA, Novis DA. Cervical biopsy cytology correlation. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 523–531.
5. Anttila A, Arbyn M, De Vuyst H et al. eds. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd edition - Supplements. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2015.
6. Cervical cancer Screening Program. 2012 and 2013 Annual Report. BC Cancer Agency. 2013. Dostopno na: <http://www.screeningbc.ca/Cervix/ForHealthProfessionals/Resources.htm>
7. Sigurdsson K. Is a liquid-based cytology more sensitive than a conventional Pap smear? *Cytopathology*. 2013 Aug; 24(4): 254–63.
8. Blanks RG, Kelly RS. Comparison of cytology and histopathology results in English cervical screening laboratories before and after liquid-based cytology conversion: do the data provide evidence for a single category of high-grade dyskaryosis? *Cytopathology*. 2010 Dec; 21(6): 368–73.