

## Cervikalna citologija: nadzor kakovosti v citologiji

Ana Pogačnik<sup>1</sup>, Alenka Repše Fokter<sup>2</sup>, Vivijana Snoj<sup>3</sup>, Margareta Strojman Fležar<sup>4</sup> (strokovna skupina DP ZORA za citologijo)

<sup>1</sup> Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, Ljubljana

<sup>2</sup> SB Celje, Oddelek za patologijo in citologijo, Oblakova 5, Celje

<sup>3</sup> SB Izola, Oddelek za patologijo in citologijo, Polje 40, Izola

<sup>4</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Inštitut za patologijo, Korytkova 2, Ljubljana

### Povzetek

Glavni cilj nadzora kakovosti pri odkrivanju predrakavih sprememb materničnega vratu je omogočiti ženskam najboljšo možno obdelavo ne glede na to, v katerem citološkem laboratoriju je pregledan njihov bris. Pri tem je treba upoštevati uravnoteženost med dobrobitjo in škodo/stroški, ki ob tem nastanejo, vključno z morebitno škodo, ki nastane zaradi napačno negativnih ali pozitivnih testov. Če hočemo omogočiti dober nadzor kakovosti, moramo imeti zapisana pravila, ki določajo kako se program za zagotavljanje in nadzor kakovosti izvaja. Kakovost cervikalne citologije se začne z ustreznim odvzemom vzorca, njegovo ustrežno obdelavo takoj po odvzemu in kasneje v laboratoriju, nadaljuje se z dobrim presejanjem in interpretacijo morebitnih sprememb ter zaključi s posredovanjem izvida ginekologu. V vseh fazah pa je potrebno spremljati rezultate in stalno nadzirati kakovost opravljenega dela.

**Ključne besede:** program ZORA, presejanje, cervikalna citologija, nadzor kakovosti

### Uvod

Najpomembnejši dosežek programa ZORA je zgotovo zmanjšanje incidence raka materničnega vratu (RMV). Od uvedbe programa leta 2003 do leta 2013 se je zmanjšala za 42 % (1). To pripisujemo veliki pregledanosti žensk v ciljni starostni skupini in seveda tudi večanju kakovosti dela na vseh ravneh. Glavni cilj nadzora kakovosti pri odkrivanju predrakavih sprememb materničnega vratu je omogočiti ženskam najboljšo možno obdelavo ne glede na to, v katerem citološkem laboratoriju je pregledan njihov bris. Pri tem je treba upoštevati uravnoteženost med dobrobitjo in škodo/stroški, ki ob tem nastanejo, vključno z morebitno škodo ki nastane zaradi napačno negativnih ali pozitivnih testov. Kakovost cervikalne citologije se začne z ustreznim odvzemom vzorca materničnega vratu, njegovo ustrežno obdelavo po odvzemu in v laboratoriju, dobrim presejanjem in interpretacijo morebitnih sprememb ter se zaključi s posredovanjem izvida ginekologu.

### Evropske smernice in pravilnik

Če hočemo omogočiti dober nadzor kakovosti, moramo imeti zapisana pravila, ki določajo kako se program za zagotavljanje in nadzor kakovosti izvaja. V drugi izdaji Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v cervikalni citologiji, ki so izšle leta 2008, so v 4. poglavju zapisane laboratorijske smernice

zagotavljanja kakovosti za citologijo, razdeljene na naslednje štiri tematike : osebe in organizacija, materialne zahteve, obdelava citološkega vzorca in analiza ter kot četrta tematika citološki izvidi (2). V vsakem poglavju je natančno opisano kakšne so zahteve, da bi zagotovili čim boljšo kakovost procesa.

V Sloveniji smo že leta 2001 (revizija leta 2004) pripravili in izdali Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji, ki pregledujejo brise materničnega vratu (BMV) (Pravilnik) (3). Ta pravilnik je prvi, ki določa minimalne pogoje, ki jih mora izpolnjevati laboratorij, da lahko dobi dovoljenje za delo. Podobno kot v evropskih smernicah, le veliko bolj na kratko, so v njem zapisane zahteve po kadrih, opreми prostorov, obdelavi preparatov, pregledu BMV in končnem izvidu ter o notranjem in zunanem nadzoru kakovosti. Na podlagi tega pravilnika smo dosegli prvi velik napredek v kakovosti pregledovanja BMV: zmanjšali smo število laboratorijev oziroma mest, kjer so pregledovali BMV brez nadzora; določili smo, da morajo nadzorovati delo presejalcev citopatologi; sestavili smo enoten citološki obrazec z izvidom in dosegli obvezno pošiljanje izvidov v centralni Register ZORA. Spremembe, ki so bile potrebne, so sicer povzročile pri nekaterih izvajalcih programa negotovost, vendar smo vztrajali na njih in v teh letih je večina ugotovila, da so bile spremembe nujne, ker vodijo v boljšo kakovost dela in posledično omogočajo dosega-

nje boljših rezultatov. Enoten citološki izvid smo zadnjič posodobili leta 2011 in ga v celoti izenačili s klasifikacijo po Bethesda. S tem smo omogočili, da se slovenski rezultati lahko primerjajo z rezultati iz Evrope in drugega razvitega sveta. Klasifikacija po Bethesda, ki izvira iz ZDA, je bila prvič predlagana za cervikalno citologijo leta 1988, nato prvič posodobljena 1991 in ponovno na Mednarodni usklajevalni konferenci leta 2001. Tako sedaj predstavlja sistem, ki ga za cervikalno citologijo uporablja večina držav (4). Tudi Evropske smernice priporočajo, da za pregledovanje BMV uporabljamo terminologijo, ki se lahko prevede v klasifikacijo po Bethesda. Na podlagi v pravilniku zapisanih pravil lahko izvajamo nadzor kakovosti v laboratorijih, ki pregledujejo BMV. Notranji nadzor kakovosti se izvaja v samem laboratoriju in zanj je odgovoren vodja laboratorija, zunanji nadzor pa se izvaja s pomočjo centralnega zbiranja podatkov in nato s strani komisij, ki jih imenuje Ministrstvo za zdravje. Nadzor kakovosti izvaja strokovna delovna skupina citopatologinj DP ZORA. V evropskih smernicah so zapisane tudi tri glavne metode za notranji nadzor kakovosti in sicer:

- metode, ki temeljijo na ponovnem pregledu BMV,
- metode, ki temeljijo na centralnem zbiranju podatkov izvidov in primerjavi rezultatov med laboratoriji in posameznimi presejalci in citopatologi,
- metode, ki temeljijo na citološko-histološki ali citološko-klinični korelaciji.

### **Ponovno pregledovanje BMV**

V evropskih smernicah je opisanih več načinov ponovnega pregleda BMV in sicer:

- hitri ponovni pregled BMV, ki so bili primarno ocenjeni kot neuporabni ali negativni,
- ponovni pregled naključno izbranih 10 % negativnih ali neuporabnih BMV,
- ponovni pregled BMV, ki so bili ocenjeni kot negativni in so kasneje bile ugotovljene na ponovnem BMV patološke spremembe visoke stopnje,
- avtomatiziran ponovni pregled,
- in še nekaj drugih možnosti.

V Sloveniji hitrega ponovnega pregleda redno ne delamo, je pa nekaj laboratorijev, ki so v preteklosti poskušali predvsem v študijske namene s hitrim ponovnim pregledom, v enem od laboratorijev pa so v okviru Šole za presejalce ponovno pregledovali naključno izbrane BMV. Razlog, da se tega ponovnega pregleda ne poslužujemo več je predvsem pomanjkanje presejalcev, oziroma prenizka

cena pregleda BMV, ki ne omogoča zaposlovanja potrebnega števila presejalcev. V evropskih smernicah je predvideno, da se lahko namesto ponovnega pregleda BMV izvaja nadzor kakovosti s spremljanjem rezultatov citoloških izvidov, ki se zbirajo v centralnem registru.

### **Centralno zbiranje citoloških in histopatoloških izvidov**

Centralno zbiranje podatkov predstavlja eno od pomembnih možnosti nadzora kakovosti. Z njim smo začeli leta 1998, ko je začel delovati pilotni presejalni program v osrednjem delu Slovenije. Nato smo program razširili na obalno regijo, kjer je bila incidenca RMV velika. Leta 2003 smo presejalni program razširili na celo Slovenijo in s tem se je v registru ZORA začela registracija vseh BMV iz cele Slovenije. Prepoznali smo razlike med posameznimi laboratoriji, ki pregledujejo BMV, jih opozarjali na te razlike, organizirali delavnice in sestanke v okviru Sekcije za citopatologijo in s tem postopoma te razlike zmanjševali. Zavedati se moramo, da je interpretacija citoloških (kakor tudi histoloških) sprememb subjektivna in predvsem odvisna od usposobljenosti preiskovalcev. V literaturi so opisane razlike med interpretacijo istih sprememb med različnimi preiskovalci, kakor tudi razlike v interpretaciji istih sprememb s strani istega preiskovalca (5–7). Zato je bil korak k izboljšavi kakovosti in tudi preverjanju kakovosti ustanovitev Šole za presejalce na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, v okviru katere smo leta 2006 s pomočjo inštruktorice iz Vancouvra izobrazili prve 4 nove presejalce nato pa v naslednjih treh letih še dodatnih 11 presejalcev. Nadaljevali smo še s tremi enotedenskiimi tečaji za tako imenovane starejše presejalce, ki so z uspešno opravljenim zaključnim izpitom dokazali, da lahko kvalitetno opravljajo to delo. Prav v letošnjem letu se je 18 slovenskih presejalcev (več kot polovica vseh slovenskih presejalcev) udeležilo Evropskega tečaja iz citopatologije »8th Annual Tutorial of Cytology«, ki ga je v Ljubljani organizirala Sekcija za citopatologijo SZD skupaj z Medicinsko fakulteto in Evropsko federacijo za citologijo (EFCS). Prav vsi udeleženci iz Slovenije so uspešno opravili zaključni izpit QUATE in pridobili tudi Evropski certifikat iz presejanja v cervikalni citologiji.

Zelo pomemben element nadzora kakovosti citološkega presejanja pa predstavlja centralno zbiranje histopatoloških izvidov, ki smo ga vzpostavili leta 2004. To je omogočilo primerjavo citoloških in histopatoloških izvidov. To je še posebej pomembno za citološke oddelke, ki nimajo na istem oddelku histopatološke enote in v primeru, ko so izvidi BMV, biopsije in konizacije registrirani v različnih

laboratorijih (enem citološkem in dveh histopatoloških) – ko na primer ginekolog po tem, ko prejme izvid biopsije iz enega histopatološkega laboratorija napoti žensko h ginekologu operaterju, ki tkivo pošlje v drug histopatološki laboratorij. Zaenkrat histopatološki laboratoriji pošiljajo kopije pisnih izvidov v register ZORA, vendar upamo, da bomo ob nedavni zagotovitvi finančnih sredstev s strani zavarovalnice uspeli histopatološke izvide poenotiti in jih informatizirati, tako da bodo patološki oddelki v naslednjem letu v centralni Register ZORA pošiljali izvide v informatizirani obliki. Centralna registracija standardiziranih histopatoloških izvidov je pomembna tudi zaradi nadzora kakovosti na področju histopatologije.

### **Citološko-histološka korelacija in citološko-klinična korelacija**

V Pravilniku je v poglavju o zunanjem nadzoru zapisana obveza o povezovanju citoloških in histoloških izvidov, ki so posredovani v Register ZORA. Nimamo pa zapisane obveze o povezovanju citoloških izvidov s kliničnim stanjem, ker v centralnem Registru ZORA za enkrat še ne zbiramo kolposkopskih izvidov. V Evropskih smernicah je zapisano, da predstavlja citološko-histološka in citološko-klinična korelacija zelo pomemben del nadzora kakovosti in sicer naj bi laboratoriji, ki pregledujejo BMV vzpostavili mehanizem, s katerim bi vse ženske, pri katerih so postavili diagnozo patološke spremembe visoke stopnje spremljali in jih primerjali s histološko diagnozo. Ta korelacija bi morala biti dokumentirana v laboratorijskih dokumentih o nadzoru kakovosti. Pri nas povezavo izvidov omogoča centralni register ZORA. Rezultati citološko-histološke korelacije za leto 2013 so predstavljeni v ločenem prispevku v tem zborniku z naslovom *Ujemanje citoloških in histoloških izvidov: slovenski rezultati* (Snoj in sod.).

### **Revizija BMV pri bolnicah z RMV**

Strokovna komisija za citologijo že od leta 2009 izvaja nadzor delovanja citopatoloških laboratorijev in sicer pri ženskah, ki so zbolele za RMV, kljub temu, da se redno udeležujejo programa. Vsako leto pri teh ženskah komisija ponovno pregleda BMV, ki so bili v rednem presejanju ocenjeni kot negativni, kot neneoplastične spremembe ali kot patološke spremembe nizke stopnje. Če ugotovi, da so bili BMV podcenjeni o tem obvesti vodjo laboratorija, ki ponovno s svojimi presejalci pregleda te BMV in napiše poročilo (8–11). V letu 2010 smo v okviru Sekcije za citopatologijo organizirali tudi delavnico in ponovno pregledali vse BMV, ki so bili po oceni strokovne komisije podcenjeni. Organizacijo podobne delavnice načrtujemo tudi v letu 2016.

### **Anketa o zagotavljanju in nadzoru kakovosti dela v laboratorijih**

V letošnjem letu smo v laboratorijih izvedli anketo o izpolnjevanju pogojev, ki jih določa Pravilnik. Rezultati ankete so pokazali, da se večina laboratorijev kakor tudi ginekologov, ki sodelujejo v presejalnem programu, drži pravil, ki jih določa Pravilnik, predvsem kar se tiče izvajanja notranjega nadzora tehnične kakovosti, kakor tudi izvajanje strokovnega nadzora. Ugotavljamo tudi, da je zahteva, da so na preparatih zapisani priimki žensk preiskovank, v večini primerov izpolnjena in da so med ginekologi samo izjeme, ki menijo, da jim zapis priimka na stekelce vzame preveč časa. Zahteva zapisa priimka na stekelce je za zagotavljanje kakovosti tako pomembna, da izgovor izgube časa nikakor ne vzdrži. Če je stekelce v fiksativu brez zapisanega priimka, nikoli več ne moremo ugotoviti kateri ženski pripada. Citološko-histološko korelacijo kot zunanji nadzor kakovosti lahko izvajajo v omejenem obsegu samo trije laboratoriji, ki imajo na istem oddelku patološko enoto, sicer pa za vse laboratorije to korelacijo izvajajo v centralnem registru ZORA, praviloma letno po posameznih laboratorijih in za celo Slovenijo. Zavedamo se, da bi bilo potrebno Pravilnik predrugačiti in izboljšati, zato smo že razmišljali o njegovi celoviti prenovi, vendar so naši predlogi obstali na Ministrstvu za zdravje, z razlago, da naj bi temeljiteje prenovili pravilnike vseh treh presejalnih programov.

V letošnjem letu smo tudi izvedli reformo organizacije programa ZORA in si s strani zavarovalnice pridobili nekaj več denarnih sredstev, saj je bila ZORA med vsemi presejalnimi programi finančno najbolj podhranjena. Na sedežu programa so bile ustanovljene strokovne skupine, ki bodo odgovorne za razvoj in kakovost posameznega strokovnega področja v programu ZORA. Delovale bodo preko delovnih skupin in komisij.

### **Namesto zaključka**

Vse od vzpostavitve programa ZORA leta 2003 je bila posebna pozornost v programu namenjena skrbi za zagotavljanje in nadzor kakovosti citologije. Citologija je tisto področje v programu ZORA, ki ima najbolj dodelan sistem za zagotavljanje in nadzor kakovosti. Elementi tega sistema so enotna citološka napotnica in izvid s poenoteno terminologijo, centralna registracija podatkov v Registru ZORA, standardi in navodila za delo v citopatoloških laboratorijih, vsakoletna revizija brisov materničnega vratu žensk, ki so na novo zbolele za RMV, sistematična izobraževanja in zakonska podlaga za zagotavljanje in nadzor kakovosti na področju citologije.

Ena od pomembnih delovnih nalog Strokovne skupine za citopatologijo v letu 2015 je pripraviti pisen predlog sheme za zagotavljanje in nadzor kakovosti na področju citologije v programu ZORA. Shema bo vključena v protokol za zagotavljanje in nadzor kakovosti v presejalnem programu ZORA, ki ga (podobno kot za ostala dva presejalna programa v Sloveniji) predvideva nov presejalni pravilnik.

### Literatura

1. Primic Žakelj M, Ivanuš U. Pregled dela in novosti v DP ZORA – 2013/2014. Zbornik predavanj, 5. izobraževalni dan program ZORA, 2014.
2. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenk U, Segnan N et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. European communities 2008, Belgium.
3. Pravilnik o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje brisov materničnega vratu (Ur.l.RS, št.68/2001 in 128/2004).
4. Herbert A, Bergeron C, Wiener H, Schenk U, Klinkhamer P, Bulten J, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. *Cytopathology* 2007; 18: 213–9.
5. Grenko RT, Abendroth CS, Frauenhoffer EE, Ruggerio FM, Zaino RJ. Variance in the interpretation of cervical biopsy specimen obtained for atypical squamous cell of undetermined significance. *Am J Clin Pathol* 2000;114: 735–40.
6. Stoler MH, Schiffman MA. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretation. *JAMA* 2001; 285: 1500–5.
7. Stoler MH. Toward objective quality assurance: the eyes don't have it. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 520–2.
8. Pogačnik A, Repše Fokter A, Snoj V, Strojjan Fležar M. Poročilo opravljeni reviziji brisov bolnic z rakom materničnega vratu zbolelih leta 2008. Register ZORA, Ljubljana 2010.
9. Pogačnik A, Repše Fokter A, Snoj V, Strojjan Fležar M. Poročilo opravljeni reviziji brisov bolnic z rakom materničnega vratu zbolelih leta 2009. Register ZORA, Ljubljana 2011.
10. Pogačnik A, Repše Fokter A, Snoj V, Strojjan Fležar M. Poročilo opravljeni reviziji brisov bolnic z rakom materničnega vratu zbolelih leta 2010. Register ZORA, Ljubljana 2012.
11. Pogačnik A, Repše Fokter A, Snoj V, Strojjan Fležar M. Poročilo opravljeni reviziji brisov bolnic z rakom materničnega vratu zbolelih leta 2011 in 2012. Register ZORA, Ljubljana 2015.