



Združenje za patologijo in sodno medicino SZD

**SMERNICE ZA STANDARDIZACIJO POSTOPKOV IN HISTOPATOLOŠKIH IZVIDOV NA PODROČJU
GINEKOLOŠKE PATOLOGIJE - CERVICALNA NEOPLAZIJA**

Priporočila 2015

Številka dokumenta	ZPSM-SM-GIN-01 (prva oznaka P004)
Naslov dokumenta	SMERNICE ZA STANDARDIZACIJO POSTOPKOV IN HISTOPATOLOŠKIH IZVIDOV NA PODROČJU GINEKOLOŠKE PATOLOGIJE - CERVICALNA NEOPLAZIJA
Verzija dokumenta	2
Datum nastopa veljavnosti	November 2015
Predvidena revizija	2018 Pripombe za naslednjo revizijo poslati na elektronski naslov: margareta.strojan-flezar@mf.uni-lj.si
Avtorstvo	RSK za patologijo in sodno medicino (Izidor Kern, Margareta Strojan Fležar, Rajko Kavalarič, Alenka Repše Fokter, Jože Balažič, Snježana Frković Grazio)
Komentar	Priporočila so pripravili člani delovne skupine: Margareta Strojan Fležar, Snježana Frković Grazio, Helena Gutnik Sprejeta priporočila so bila predstavljena na srečanju Združenja za patologijo in sodno medicino 24.10.2015.

SMERNICE ZA STANDARDIZACIJO POSTOPKOV IN HISTOPATOLOŠKIH IZVIDOV NA PODROČJU GINEKOLOŠKE PATOLOGIJE

CERVIKALNA NEOPLAZIJA

UVOD

S histopatološko preiskavo biopsijskih vzorcev materničnega vratu podamo diagnozo bolezenskih sprememb, ki je osnova za odločitev o zdravljenju. Histopatološka diagnoza ostaja tudi zlati standard za kontrolo kakovosti citopatološkega izvida brisa materničnega vratu (BMV) in kolposkopskega izvida (1-4). Histopatološke izvide tkivnih vzorcev materničnega vratu so vsi laboratoriji za patologijo v Sloveniji od l. 2005 po Zakonu o zbirkah podatkov s področja zdravstvenega varstva (UL RS št. 65, 2000) dolžni pošiljati v Register ZORA, histopatološke izvide z diagnozo CIN 3 in karcinom materničnega vratu pa zbirajo tudi v Registru raka Republike Slovenije (5).

POŠILJANJE VZORCEV

Manjše vzorce pošiljajo v 10 % pufranem formalinu v ustreznih zaprtih posodah, ki so označene z identifikacijskimi podatki bolnice in oznako mesta odvzema, če je odvzetih več vzorcev iz različnih mest. Priporočljivo je, da bi večje vzorce pošiljali sveže v ustrezni zaprti posodi čimprej do laboratorija.

Za pravilno vrednotenje histopatoloških sprememb potrebujemo popolne podatke o bolnici in vzorcu, kar mora biti označeno na napotnici in/ali samem vzorcu.

1. Podatki o bolnici

- osebni podatki (ime in priimek, vsaj datum rojstva, naslov)
- podatki o naročniku preiskave (ustanova, oddelek, napotni zdravnik, kontaktna telefonska številka)
- indikacije za poseg (citološki izvid BMV, pozitiven triažni test na humane papiloma viruse (TT HPV), patološki kolposkopski izvid, drugo)
- podatki o drugih, predvsem predrakavih in malignih boleznih in načinu zdravljenja le teh
- podatki o prejšnjih citoloških in/ali histopatoloških izvidih (ustanova/oddelek za patologijo, po možnosti številka izvida in/ali kopija izvida)
- podatki o drugih vrstah zdravljenja (npr. hormonsko zdravljenje)
- podatki o menstrualnem ciklusu, nosečnosti

2. Podatki o vzorcu

- mesto odvzema vzorca (lokalizacija)
- tip biopsije (način odvzema vzorca)
- datum/ura odvzema vzorca

Opomba: Za potrebe Registra ZORA mora histološki izvid oz. izvid biopsije vsebovati naslednje podatke: osebno identifikacijo ženske in vzorca, vrsto vzorca, datum odvzema, identifikacijo ginekologa in patologa, histološki izvid (5).

ODŠČIP/ MANJŠA EKSCIZIJA/ ABRAZIJA CERVIKSA

Odščip/manjša ekscizija: je običajno majhen košček tkiva, dolžine nekaj milimetrov (običajno 4 do 7 mm), debeline od 2 do 4 mm, ki ga iz sluznice materničnega vratu odščipnejo z biopsijskimi kleščami (forceps) ali odvzamejo s skalpelom ali električno zanko.

Abrazija cervikalnega kanala: s kireto postrgajo tkivo s sten cervikalnega kanala.

Makroskopski opis

Vzorci je potrebno makroskopsko opisati in/ali vzorce fotografirati (z vsebnikom, na katerem je vidna oznaka in označene kasete z vzorci).

Makroskopski opis naj vsebuje:

Za odščip / manjšo ekscizijo:

- število koščkov
- lastnosti tkiva (barvo in konzistenco)
- za vsak vzorec velikost (vsaj največji premer vzorca, prekritega s sluznico)

Za abrazijo cervikalnega kanala:

- lastnosti tkiva (barvo in konzistenco),
- ocenimo približno skupno velikost tkiva v treh premerih

Postopek vzorčenja:

Poslano tkivo v celoti vložimo v kasete.

Priporočljivo je, da vsak košček porcije materničnega vratu vložimo v svojo kaseto. V nasprotnem primeru lahko v eno kaseto vložimo največ 2 do 3 koščke (odvisno od velikosti – po presoji patologa). Večje vzorce (običajno večje od pribl. 6-7mm) po presoji patologa vzdolžno prerežemo pravokotno na površino sluznice.

Če so v vzorcu abradata drobci tkiva različnih lastnosti in velikosti, jih je priporočljivo vložiti v ločene kasete.

Nadaljnja obdelava vzorcev:

Iz standardno pripravljenih tkivnih blokov režemo tkivne rezine debeline 3-5 μm , v večih nivojih (najmanj 5 nivojev), pri tem razmik med rezinami (globino rezanja) prilagodimo debelini koščka - z narezovanjem naj bi zajeli vsaj polovico debeline vzorca (zato razmak med rezinami lahko variira od 50 μm do 150 μm , iz istega razloga lahko varira tudi število rezin).

Globalji rezi so potrebni v primerih, če stopnja bolezenskih sprememb v bioptičnem vzorcu ni skladna s napotno diagnozo.

Standardna metoda barvanja tkivnih rezin je hematokslin in eozin (HE).

Po presoji uporabljamo dodatna specialna ali imunohistokemična barvanja.

EKSCIZIJSKE BIOPSIJE: KONIZACIJA IN LLETZ

Namen ekscizijske biopsije materničnega vratu je odstraniti celotno transformacijsko cono. Vključuje vzorce konizacije s skalpelom (klasična konizacija), laserske konizacije in ekscizije transformacijske cone z električno zanko (angl. Large Loop Excision of Transformation Zone – LLETZ). V idealnih primerih dobijo s konizacijo s skalpelom ali laserjem stožčasto oblikovan del porcije materničnega vratu z bazo na sluznici, z metodo LLETZ pa diskoidno obliko dela porcije. Predvsem vzorci LLETZ so lahko poslani odprti na enem koncu (oblika črke U), ali poslani v več koščkih.

Makroskopski opis:

Izmerimo velikost konusa v 3 dimenzijah; dva največja premera na bazi konusa in višino. Opišemo lego cervikalnega kanala v ekscizatu (centralno, paracentralno, marginalno, v robu), opišemo vidne lezije in zabeležimo morebitne oznake orientacije vzorca.

Če dobimo v pregled več koščkov (pogosteje pri metodi LLETZ), zabeležimo, ali je sluznica vidna, in v vsakem koščku izmerimo dve največji dimenziji površine prekrte s sluznico ter debelino vzorca.

Kirurške robove vzorcev klasičnega konusa obarvamo s tušem. Vzorcev LLETZ običajno ne barvamo. Če je ekscizat orientiran (npr. šiv na 12. uri) rob vsake ustne označimo z drugo barvo tuša (zabeležimo).

Postopek vzorčenja:

Poslano tkivo vzorčimo v celoti.

Opisane so različne tehnike rezanja konusov. Najpogosteje uporabljamo dve tehniki:

- radialno rezanje: sveže tkivo konusa odpremo s škarjami skozi cervikalni kanal, pripnemo na ustrezno podlago s sluznično stranjo navzgor, fiksiramo (čez noč), nato serijsko zaporedno režemo na 2-3 mm.
- serijsko zaporedno rezanje celega fiksiranega konusa od leve proti desni (ali obratno) na 2-3 mm. Če je vzorec orientiran, zabeležimo smer rezanja.

Ekscizat, ki je povsem razprt ali posamezne vzorce pri eksciziji v večih delih režemo na zaporedne serijske rezine prečno na daljšo os površine ekscizata, ki je prekrita s sluznico.

Posamezne rezne ploskve ekscizata polagamo zaporedno v kasete, število in oznako kaset zabeležimo v makroskopskem opisu.

Nadaljnja obdelava:

Iz standardno pripravljenih tkivnih blokov režemo 3-5 µm tkivne rezine. Tkivna rezina ustrezna za oceno sprememb je rezina, na kateri je zajeta celotna površina sluznice in vsi ekscizijski robovi - večinoma to dosežemo z rezanjem stopničaste serije rezin (običajno vsaj 5 rezin v razmaku pribl. 200 µm).

Globlji rezi so potrebni v primerih, če stopnja bolezenskih sprememb v bioptičnem vzorcu ni skladna s napotno diagnozo.

Standardna metoda barvanja tkivnih rezin je hematokslin in eozin (HE).

Po presoji uporabljamo dodatna specialna ali imunohistokemična barvanja.

HISTEREKTOMIJA / TRAHELEKTOMIJA Z ALI BREZ PELVIČNE LIMFADENEKTOMIJE

Radikalno histerektomijo naredijo zaradi histološko potrjenega karcinoma materničnega vratu. Vzorec zajema maternico s parametriji, nožnično manšeto ter pelvične in paraaortne bezgavke, običajno tudi adneксе. Izjemoma naredijo enostavno histerektomijo (vzorec zajema samo maternico) zaradi predrakavih sprememb ali ponavljajočih se patoloških izvidov v brisih materničnega vratu. Trahelektomijo običajno naredijo pri zgodnjih stadijih raka materničnega vratu, ko želijo ohraniti plodnost. Vzorec zajema maternični vrat, parametrije, nožnično manšeto in pelvične bezgavke.

Makroskopski opis

Orientiramo resektat glede na peritonej na zadnji steni maternice, glede na adneксе (jajčniki ležijo za jajcevodi) ali ligamentum rotundum. Navedemo vse anatomske dele, zajete v resektatu (nožnična manšeta, maternica, parametriji, jajcevodi, jajčniki). Izmerimo jih in opišemo. Kirurške robove obarvamo s tušem pred odpiranjem organov.

Način fiksacije in narezovanja vzorca prilagodimo legi in velikosti tumorja / spremembe. Svežo maternico odpremo v celoti ali delno in fiksiramo, maternični vrat lahko ločimo od telesa maternice (po presoji patologa).

Opišemo položaj (natančna anatomska lega spremembe in vsa tkiva, ki so zajeta s spremembo) in velikost makroskopsko vidnih sprememb / tumorja (v treh dimenzijah), oddaljenost od resekcijskih robov (globokega in nožničnega), opišemo natančno tudi vsa ostala tkiva/organe v resektatu in odnos tumorja do ostalih struktur.

Za vsako lokacijo navedemo število izoliranih bezgavk, velikost bezgavk in makroskopski videz (morebitne makroskopsko vidne tumorske infiltrate in preraščanje kapsule bezgavke).

Postopek vzorčenja:

Pri majhnih tumorjih in v primerih, ko ni makroskopsko vidnega tumorja, vzorčimo maternični vrat v celoti (glej napotke za konizacijo).

Vzorče iz tumorja materničnega vratu jemljemo tako, da prikažemo največjo globino invazije in resekcijske robove (proti nožnici, sprednji del proti mehurju, zadnji del proti rektovaginalnemu septumu, in parametrijem/paracervikalnemu tkivu).

Velike tumorje vzorčimo po principu: 1 tkivni blok na 1 cm največjega premera tumorja.

Vzorčimo tako, da iz odvzetih vzorcev lahko ocenimo globino invazije, oddaljenost tumorja do globokega in distalnega roba ter debelino nespremenjene cervikalne stene pod tumorjem.

Dodatne bloke jemljemo iz okolice tumorja, da bi dokazali morebitne preostanke ploščatocelične intraepitelijske lezije (PIL) ali endocervikalnega adenokarcinoma *in situ* (AIS).

Odvzamemo vzorce celotne debeline spodnjega uterinega segmenta za oceno morebitnega vraščanja proti telesu maternice.

Maternico in adneксе vzorčimo glede na standardne protokole (reference smernic za druge organe), če ni makroskopsko vidnega tumorja. Dodatno vzorčimo makroskopsko vidne tumorske infiltrate.

Bezgakve, v katerih makroskopsko ni povsem jasnih zasevkov vzorčimo v celoti. Iz metastatskih bezgakv izjemoma (npr. večjih od 2cm) lahko vzamemo le reprezentativen vzorec s perinodalnim maščevjem. Če makroskopsko v poslanem tkivu ni jasnih bezgakv, vzorčimo celotno tkivo.

Kasete ustrezno označimo glede na izvor tkiva. Število in oznako kaset zabeležimo v makroskopskem opisu.

Nadaljnja obdelava:

Iz standardno pripravljenih tkivnih blokov režemo 3-5 µm tkivne rezine. Tkivna rezina ustrezna za oceno sprememb je rezina, na kateri je zajeta celotna površina sluznice in vsi ekcizijski robovi, ki so zajeti v vzorcu. Globlji rezi so potrebni v primerih, če stopnja bolezenskih sprememb v bioptičnem vzorcu ni skladna s napotno diagnozo.

Standardna metoda barvanja tkivnih rezin je hematokslin in eozin (HE).

Po presoji uporabljamo dodatna specialna ali imunohistokemična barvanja.

HISTOPATOLOŠKI IZVID

Histopatološki izvid vsebuje makroskopski opis in izvid svetlobnomikroskopske preiskave (tudi specialna barvanja, imunohistokemična barvanja).

V diagnozi navedemo:

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

Predrakave spremembe

V histopatološkem izvidu uporabljamo za diagnozo predrakavih sprememb na ploščatem epiteliju klasifikacijo po WHO, objavljeno leta 2014: ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje (PIL-NS) in ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (PIL-VS) (6). Do nadaljnjega za PIL-VS obvezno navedemo tudi prejšnjo klasifikacijo po WHO, ki je opredelila predrakave spremembe na ploščatem epiteliju kot cervikalno intraepitelijsko neoplazijo stopnje 2 ali 3 (CIN2, CIN3) (7, 8). Razlog za dodatno navajanje CIN2 je, da se ginekolog pri mlajših bolnicah s to diagnozo lahko odloči za spremljanje in odloži kirurško zdravljenje. CIN3 pa zaenkrat še vedno posebej beležijo tudi v Registru raka RS in ne samo v Registru ZORA, zato potrebujejo v izvidu več kot samo diagnozo PIL-VS. PIL-NS je širša kategorija kot CIN1 in vključuje tudi condyloma accuminatum, koilocitozo in koilocitno atipijo; te specifične diagnoze lahko navedemo ob PIL-NS v oklepaju.

Predrakava sprememba na žlezem epiteliju je po WHO klasifikaciji iz 2014 samo endocervikalni adenokarcinom in situ (AIS) (9, 10). V nekaterih državah (npr. v Veliki Britaniji) uporabljajo za predrakave spremembe na žlezem epiteliju terminologijo cervikalna glandularna (žlezna) intraepitelijska neoplazija (CGIN). V tej terminologiji CGIN visoke stopnje (VS) ustreza AIS (4, 9, 10). Glede kategorije CGIN nizke stopnje navajajo, da kriteriji niso ponovljivi in dorečeni, zato ni navedena kot posebna entiteta.

V novi WHO uvrščajo stratificirano mucin-producirajočo intraepitelijsko lezijo (SMILE) v endocervikalni AIS (9).

V histopatološki izvid predrakavih sprememb moramo pri konizaciji obvezno vključiti izvid za resekcijske robove (glejte prilogo: Protokol za histopatološki izvid za biopsije/konizacije). Lahko navedemo tudi diagnoze za neneoplastične spremembe epitelija.

Biološki označevalci za ploščatocelične intraepitelijske lezije povezane z okužbo s HPV

Biološki označevalec p16, ki je povezan s transformirajočo okužbo s HPV in odraža aktivacijo celične proliferacije po aktivaciji onkogene E6/7, je uporaben v diagnostiki ploščatoceličnih lezij materničnega vratu (11). Imunohistokemično barvanje na p16 ocenimo kot pozitivno, kadar je barvanje močno in difuzno pozitivno v bloku (v jedrih ali v jedrih in citoplazmi) v 2/3 ali celotni debelini epitelija, ki morfološko lahko ustreza PIL-VS. Neenakomerna (heterogena) in šibka obarvanost jeder je nespecifična in jo lahko najdemo v reaktivni ploščatocelični metaplaziji ali spremembah nizke stopnje (PIL-NS).

Imunohistokemično barvanje na p16 je priporočeno:

- za razlikovanje PIL-VS (CIN2 ali CIN3) od morfološko podobnih sprememb ploščatega epitelija (spremembe, za katere vemo, da nimajo neoplastičnega potenciala: npr. nezrela ploščatocelična metaplazija, atrofija, reparativne spremembe epitelija, tangencialno rezan epitelij);
- za oceno diagnostično težavnega CIN2: močna difuzna pozitivna reakcija v bloku je značilna za predrakave spremembe visoke stopnje, negativna ali fokalno neenakomerno pozitivna reakcija pa za spremembe nizke stopnje ali spremembe, ki niso povezane s HPV;
- kot dodatna metoda, kadar se ocene diagnostično težavnih ploščatoceličnih sprememb med različnimi patologi ne ujemajo in je v diferencialni diagnozi PIL-VS (CIN2 ali CIN3).

- izjemoma v vzorcih, ki jih morfološko ocenimo manj kot ali enako CIN1, vendar obstaja tveganje, da bomo spregledali morebitne spremembe visoke stopnje; tvegani primeri so tisti, ki imajo predhodno citološko oceno PIL-VS, APC-VS, APC-N/ HPV16+, AŽC-N.

Imunohistokemično barvanje na p16 ni potrebno za histopatološko diagnozo ploščatoceličnih lezij, ki morfološko ustrezajo CIN1 ali CIN3, ali pa ne ustrezajo kriterijem za PIL (negativne).

Invazivni karcinom

Histološki tip in diferenciacijo navedemo po klasifikaciji po WHO (6, 9).

Navedemo globino in širino invazije (glejte opombe spodaj) ter morebitno limfovaskularno invazijo, izvid resekcijskih robov, bezgavk in drugih organov (glejte prilogo: Protokol za histopatološki izvid za biopsije/konizacije ter Protokol za histopatološki izvid za histerektomije).

KOMENTAR: Ker je pri najzgodnejši obliki ploščatoceličnega karcinoma materničnega vratu mogoče konzervativno zdravljenje, lahko podatek o »povrhne invazivnem ploščatoceličnem karcinomu« dodamo v histopatološki izvid. V zadnji WHO klasifikaciji najzgodnješa oblika ploščatoceličnega karcinoma ni več navedena kot ločena kategorija (9). Nasprotno pa projekt LAST (The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions) za najzgodnejšo obliko ploščatoceličnega karcinoma materničnega vratu predlaga termin povrhnje invazivni ploščatocelični karcinom (*angl.* superficially invasive squamous cell carcinoma), ki ga privzemamo. Povrhne invazivni ploščatocelični karcinom je opredeljen kot invazivni karcinom, ki ni makroskopsko viden, z globino invazije do 3 mm in širino horizontalne rasti do 7 mm (kar ustreza stadiju pT1a1 oz. FIGO IA1) (11).

Merjenje globine invazije (ref. 2, str. 10, primer na skici št.4):

- a) Če karcinom neposredno izraža iz displastičnega epitelija, izmerimo globino invazije od baze epitelija iz katerega izraža karcinom (površinski epitelij ali žlezna kripta) do najglobljega mesta invazije
- b) Če invazivni fokus ni v stiku z displastičnim epitelijem, izmerimo globino invazije od baze najbližje displastične kripte ali povrhnjega displastičnega epitelija do najglobljega mesta invazije
- c) Če ni jasnega epiteljskega izvora (displazije), izmerimo globino invazije od baze najbližjega neneoplastičnega povrhnjega epitelija do najglobljega mesta invazije (slika)

Merjenje širine invazije - horizontalna rast (ref. 2, str. 10, primer na skici št.4):

FIGO predvideva 2 dimenziji meritev tumorja (globina in širina).

- d) V primeru enega fokusa invazije, ki izvira iz displastičnega epitelija, izmerimo njegovo širino.
- e) Za primere multifokalne tumorske rasti obstajajo različna strokovna mnenja glede načina merjenja horizontalne rasti. V histopatološkem izvidu mora biti jasno navedeno, da je tumor multifokalen, navedene morajo biti dimenzije ločenih fokusov invazije in opredeljeno, kako je bil določen FIGO stadij. Take primere naj bi obravnavali na multidisciplinarnih konzilijih za ponoven pregled, oceno in mnenje.

Merjenje tretje dimenzije (ref. 2, str. 10, primer na skici št.6):

Če zajema invazivni karcinom več kot 2 - 3 tkivne bloke, je njegova širina lahko več kot 7 mm, kar pomeni, da je FIGO stadij višji od IA2. V tem primeru določimo tretjo dimenzijo glede na seštevek debeline posameznih tkivnih blokov*.

Navedemo oceno FIGO stadija, TNM stadija – končni stadij določijo na multidisciplinarnem konziliju. Navedemo šifro histopatološke diagnoze po ICD/SNOMED.

*Podrobna navodila za merjenje invazije in skice so dostopna na spletni strani presejalnega programa za maternični vrat v Veliki Britaniji (2):

<http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp10.pdf>

Komentar k histopatološki diagnozi

Če s histopatološko preiskavo ne najdemo pričakovanih sprememb, mora biti to jasno navedeno v histopatološkem izvidu. V teh primerih patolog oceni, ali je vzorec reprezentativen (ocenimo npr., ali je zajeta transformacijska cona).

Priporočljiva je primerjava histopatološke diagnoze z napotno histopatološko diagnozo prejšnje biopsije materničnega vratu (odščip, abrazija, prejšnja konizacija). Pri neujemanju moramo narediti dodatne globlje tkivne rezine, še posebej če je prejšnja histopatološka diagnoza potrdila neoplazijo (12).

Globlje rezine režemo tudi pri histoloških znakih sumljivih za invazijo (12).

Navedemo tudi, če biopsija ni tehnično ustrezna (termične poškodbe, itd).

ZAGOTAVLJANJE KAKOVOSTI DELA

1. LABORATORIJ

Laboratoriji oziroma oddelki za patologijo morajo imeti dovoljenje za delo Ministrstva za zdravje RS. Laboratorij mora imeti standardizirane postopke, ki upoštevajo pričujoče »Smernice za standardizacijo postopkov in histopatoloških izvidov na področju ginekološke patologije« in morajo biti dostopni v pisni obliki (navodila, standardni operativni postopki (SOP)). Priporočljivo je sodelovanje v shemah zunanje kontrole kakovosti dela (npr. UK NEQAS za imunohistokemična barvanja).

2. PATOLOG

Patolog mora imeti veljavno licenco ZZS in sodelovati v predvidenem strokovnem nadzoru ZZS in državnega programa za presejanje raka materničnega vratu ZORA. Skrbeti mora za ustrezno kontinuirano strokovno izobraževanje na področju ginekološke patologije. Sodelovati mora v posvetih pri težavnih primerih RMV v svojem laboratoriju, regionalno in na nivoju države. Sodelovati mora v nadzoru (audit) pri ponovnih histo/citopatoloških pregledih novo diagnosticiranih primerov RMV.

3. HISTO/CITOPATOLOŠKO UJEMANJE

Histopatološki izvid mora biti zapisan v takšni obliki, da lahko preverimo ujemanje s citološkim izvidom BMV in kolposkopskim izvidom. Ustrezati (slediti) mora standardiziranemu izvidu (protokolu za histopatološki izvid), ki je priloga teh smernic.

Priporočljivo je dodati opombo na koncu izvida, ali se histopatološki izvid ujema s citološkim izvidom BMV.

V primeru, da je stopnja sprememb po histopatološkem pregledu nižja od citoloških sprememb v BMV, je potrebna ponovna biopsija, če je prva neustrezna (ni povrhnjega epitelijskega, mehanske, termične poškodbe), nereprezentativna, oziroma ponoven pregled BMV za pojasnitev neujemanja. Navedene primere je priporočljivo obravnavati na multidisciplinarnem konziliju, ki opredeli ustrezno nadaljnjo obravnavo bolnice.

4. DODATNA MERILA ZA ZAGOTAVLJANJE KAKOVOSTI

- Laboratoriji morajo upoštevati priporočila RSK za patologijo in sodno medicino o željenih časih za zaključevanje biopsij (13).
- Kontrola kakovosti histopatoloških izvidov v laboratoriju: ponovno pregledovanje naključno izbranih biopsij materničnega vratu in ugotavljanje ujemanja diagnoz med patologi (realizacija odvisna od delovnih obremenitev).

5. KONZILIJ ZA PREDRAKAVE SPREMEMBE IN RAK MATERNIČNEGA VRATU

Zaželeni so multidisciplinarni sestanki med patologi, citopatologi, ginekologi - kolposkopisti, ki predstavijo in uskladijo izvide vseh preiskav in načrtujejo nadaljnje postopke pri bolnicah s predrakavimi spremembami na materničnem vratu.

Multidisciplinarna obravnava bolnic z rakom materničnega vratu je opredeljena v Smernicah za zdravljenje bolnic z rakom materničnega vratu (14).

VIRI

1. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, Ronco G, Schenck U, Segnan N et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition - Summary Document. Ann Oncol 2010; doi:-10.1093/annonc/mdp471.
2. Histopathology reporting in cervical screening – an integrated approach. 2nd edition. NHSCSP Publication No 10. Sept 2012.
<http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publications/nhscsp10.pdf>
3. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Uterine Cervix [CAP Web site] update Oct 2013
http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2013/Cervix_13_protocol_3201.pdf
4. Hirschowitz L, Ganesan R, Singh N, McCluggage WG. Dataset for histological reporting of cervical neoplasia [RCPATH Web site] April 2011. Available at:
<http://www.rcpath.org/publications-media/publications/datasets/dataset-for-histological-reporting-of-cervical-neoplasia-3rd-edition.htm>
5. <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200065&stevilka=2969>
6. Stoler M, Bergeron C, Colgan TJ, Ferenczy AS, Herrington CS, Kim K-R, et al. Squamous cell tumours and precursors. Tumours of the uterine cervix. In: WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. Lyon: IARC Press; 2014. p. 169-182.
7. Wells M, Östor AG, Crum CP. Tumors of the uterine cervix. In: Tavassoli FA, Devilee P. Eds. WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003. p. 260–289.
8. Crum CP, Cibas ES, Rose PG, Peters WA. Cervical squamous neoplasia. In: Crum CP, Nucci MR, Lee KR. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. 2st ed. Elsevier Inc; 2011. p.245-327.
9. Wilbur DC, Colgan TJ, Ferenczy AS, Hirschowitz L, Loening T, Mc_Cluggage WG, et al. Glandular tumors and precursors. Tumours of the uterine cervix. In: WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. Lyon: IARC Press; 2014. p. 183-194.
10. Kindelberger DW, Krane JF, Lee KR. Glandular neoplasia of the cervix. In: Crum CP, Nucci MR, Lee KR. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. 2st ed. Elsevier Inc; 2011. p.328-378.
11. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendation from the College of American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Arch Pathol Lab Med 2012; 136: 1266-97.
12. Heatley MK. How many histological levels should be examined from tissue blocks originating in cone biopsy and large loop excision of the transformation zone specimens of cervix? J Clin Pathol 2001; 54: 650-651.
13. RSK za patologijo in sodno medicino (Izidor kern, Margareta Strojan Fležar, Rajko Kavalari, Alenka Repše Fokter, Jože Balažic, Snježana Frković Grazio). Čas do izvida. Združenje za patologijo in sodno medicino, Priporočila 2013, november 2013.
14. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.

**PROTOKOL ZA HISTOPATOLOŠKI IZVID NEOPLASTIČNIH SPREMEMB MATERNIČNEGA VRATU
- BIOPSIJE/KONUSI**

Priimek in ime bolnice

Številka biopsije / Naziv laboratorija

_____ / _____

Datum rojstva: _____

Datum sprejema: _____

Št. ZS: _____

Datum izvida: _____

Napotni zdravnik: _____

Patolog: _____

Napotna ustanova: _____

Napotni oddelek: _____

Št. popisa: _____

Diagnoza (vodilna): _____ Šifra (ICD/SNOMED): _____

Opis vzorca:

Odščip/i

Število vzorcev: _____

Mere (vsaj dva premera v mm): _____

Abrazija

Ocena količine (trije premeri v mm): _____

Izrez (ekscizija)

Število vzorcev: _____

Mere (trije premeri v mm) : _____

LLETZ

Število vzorcev: _____

Mere (trije premeri v mm) : _____

Konus

Število vzorcev: _____

Mere (trije premeri v mm) : _____

Predrakave spremembe: da ne

PIL da ne

Stopnja: PIL-NS PIL-VS/CIN2 PIL-VS/CIN3

AIS (adenokarcinom in situ): da ne

Invazivni tumor: da ne

Histološki tip (WHO):

Ploščatocelični karcinom

Adenokarcinom

Drugo _____ (napiši)

Diferenciacija

dobro/gradus 1 zmerno/gradus 2 slabo/gradus 3 SNO ND

Pripravil: prof.dr. M. Strojani Fležar, dr.med.

Odobril: SS

Komentar: predstavljeno 24.10.2015

Način rasti invazivnega tumorja:

en fokus multifokalno ND *invazivni tumor prisoten v ≥ 3 zaporednih tkivnih blokih
**v teh primerih je lahko največja dimenzija lezije (ki je sicer ne moremo izmeriti v enem histološkem preparatu) >7mm, kar ustreza stadiju pT1b / FIGO IB in ne pT1a / FIGO IA, kot bi bilo ocenjeno iz enega histološkega preparata*

Mere tumorja:

- največji horizontalni premer _____ mm
- največja globina invazije _____ mm
 ND

Ektocervikalni rob:	<input type="checkbox"/> v zdravo	<input type="checkbox"/> PIL	<input type="checkbox"/> AIS	<input type="checkbox"/> Ca	<input type="checkbox"/> ND
Endocervikalni rob:	<input type="checkbox"/> v zdravo	<input type="checkbox"/> PIL	<input type="checkbox"/> AIS	<input type="checkbox"/> Ca	<input type="checkbox"/> ND
Globoki lateralni / radialni rob:	<input type="checkbox"/> v zdravo	<input type="checkbox"/> PIL	<input type="checkbox"/> AIS	<input type="checkbox"/> Ca	<input type="checkbox"/> ND

Odaljenost invazivnega tumorja od najbližjega roba: lokacija: _____

Limfovaskularna invazija: ne da suspektna

Skupno število blokov/ število stekelc (globine): _____/ _____

Dodatne metode: da ne _____ (naštej)

Komentar:

Podpis patologa: _____ Datum: _____

PIL = ploščatocelična intraepitelijska lezija
CIN = cervikalna intraepitelisjka neoplazija
Ca = invazivni karcinom
ND = nedoločljivo oz. ne določamo (npr. velikosti tumorja v odščipu)
SNO = se ne ocenjuje (npr. histološki gradus pri seroznem karcinomu)

**PROTOKOL ZA HISTOPATOLOŠKI IZVID ZA RAKA MATERNIČNEGA VRATU
– HISTEREKTOMIJA**

Priimek in ime bolnice

Številka biopsije / Naziv laboratorija

_____/_____

Datum rojstva: _____

Datum sprejema: _____

Št. ZS: _____

Datum izvida: _____

Napotni zdravnik: _____

Patolog: _____

Napotna ustanova: _____

Napotni oddelek: _____

Št. popisa: _____

Diagnoza (vodilna): _____ **Šifra (ICD/ SNOMED):** _____

Opis vzorca:

Organi (označi)	Mere	b.p.	Spremembe (opiši)
<input type="checkbox"/> Maternica	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Parametriji	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Desni jajčnik	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Levi jajčnik	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Desni jajcevod	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Levi jajcevod	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Nožnica	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Sečni mehur	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Rektum	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Drugo: _____ (napiši)	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____

Makroskopsko viden tumor ne da

Maksimalna makroskopska dimenzija tumorja _____ mm x _____ mm

Lokacija tumorja v cerviksu spredaj zadaj desno levo cirkumferentno
 ektocerviks endocerviks

Makroskopsko tumor zajema korpus maternice vagino parametrije paracervikalna tkiva

Diagnoza:

Invazivni tumor da ne

Histološki tip (WHO)

Ploščatocelični karcinom Adenokarcinom Drugo _____ (napiši)

Diferenciacija

dobro/gradus 1 zmerno/gradus 2 slabo/gradus 3 SNO ND

Pripravil: prof.dr. M. Strojani Fležar, dr.med.

Odobril: SS

Komentar: predstavljeno 24.10.2015

Način rasti invazivnega tumorja

en tumor/fokus multifokalno mikroskopsko invazivni tumor v ≥ 3 zaporednih tkivnih blokih*

*v teh primerih je lahko največja dimenzija lezije (ki je sicer ne moremo izmeriti v enem histološkem preparatu) $>7\text{mm}$, kar ustreza stadiju pT1b / FIGO IB in ne pT1a / FIGO IA, kot bi bilo ocenjeno iz enega histološkega preparata

Mere invazivnega tumorja (upoštevajoč makroskopski in/ali mikroskopski izvid)

- maksimalni horizontalni premer tumorja _____ mm
- debelina /globina invazije _____ mm

Resekcijski robovi (distalni, radialni)

v zdravem inv. tumor v _____ robu PIL cerviks/AIS/PIL vagina v distalnem robu (označi /obkroži)

Minimalna debelina cervikalne strome brez tumorske infiltracije _____ mm, _____ (lokacija)

Najbližji radialni resekcijski rob (vključuje paracervikalna tkiva) _____ mm, _____ (lokacija)

Tumorska infiltracija vagine ne da

- lokacija _____ - odaljenost od distalnega vaginalnega roba _____ mm

Tumorska infiltracija paracervikalnih mehkih tkiv ne da _____ (lokacija)

Tumorska infiltracija parametrijev ne da _____ (levo in/ali desno)

Limfovaskularna invazija ne da suspektna

Perinevralna invazija ne da

Pelvične bezgavke

Desne št.pozitivnih/skupno št.

vzorčene ne da

_____/____

vzorčene ne da

_____/____

vzorčene ne da

_____/____

vzorčene ne da

_____/____

Mesto

obturatorne

zunanje iliakalne

notranje iliakalne

skupne iliakalne

Leve št.pozitivnih/skupno št.

vzorčene ne da _____/_____

vzorčene ne da _____/_____

vzorčene ne da _____/_____

vzorčene ne da _____/_____

Para-aortne bezgavke

vzorčene ne da _____/_____ (št.pozitivnih / skupno št.)

Širjenje tumorja v ekstranodalno maščevje

ne da _____ (lokacija)

Prisotnost predrakavih sprememb

PIL: ne PIL-NS PIL-VS/CIN2 PIL-VS/CIN3

AIS: ne da

Mikroskopske spremembe drugih tkiv in organov

Tkivo / organ	b.p.	Spremembe (opiši)
<input type="checkbox"/> Endometrij	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Miometrij	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Desni jajčnik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Levi jajčnik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Desni jajcevod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Levi jajcevod	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Nožnica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____
<input type="checkbox"/> Drugo: _____ (napiši)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> _____

FIGO stadij* _____

TNM stadij* _____

**upoštevati/primerjati izvid konusa/LLETZa – končni stadij sledi oceni ginekološko-onkološkega konzilija)*

Skupno število blokov/ število stekelc: _____/_____

Dodatne metode: ne da

_____ (naštej)

Komentar:

Podpis patologa: _____ Datum: _____

b.p. = brez posebnosti

PIL = ploščatocelična intraepitelijska lezija

CIN = cervikalna intraepitelijska neoplazija

AIS = adenokarcinom in situ

VAIN = vaginalna intraepitelijska neoplazija

SNO = se ne ocenjuje (npr. histološki gradus pri seroznem karcinomu)

ND= nedoločljivo (npr. zaradi avtolitičnih sprememb tumorja ni mogoče določiti gradusa)

Pripravil: prof.dr. M. Strojani Fležar, dr.med.

Odobril: SS

Komentar: predstavljeno 24.10.2015

Revizijsko stanje:

Revizija	Datum revizije	Izdaja	Opis sprememb
1	24.10.2015	2	Uskladitev klasifikacije z WHO iz 2014 - uvedba PIL, navodila za uporabo p16 (LAST), komentar za povrhnje invazivni ploščatocelični karcinom (LAST).

Pripravil: prof.dr. M. Strojan Fležar, dr.med.

Odobril: SS

Komentar: predstavljeno 24.10.2015

Dokumenti so obvladovani računalniško. Na papir natisnjeno dokumenti predstavljajo kopijo. Uporabnik je dolžan preveriti ali izpisana verzija ustreza veljavni verziji objavljeni na spletni strani ZPSM.