Zora
Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb maternične vratu



ZBORNIK

3. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA

Brdo pri Kranju, 20. april 2012

Onkološki inštitut Ljubljana
Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

3. IZOBRAŽEVALNI DAN PROGRAMA ZORA

Brdo pri Kranju, 20. april 2012

ZBORNIK

Izdajatelj
Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška 2
1000 Ljubljana
http://zora.onko-i.si

Uredniški odbor
Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj, Mojca Florjančič, Mojca Kuster
01/58 79 606
uivanus@onko-i.si

Organizatorja izobraževalnega dne
Onkološki inštitut Ljubljana in Ministrstvo za zdravje RS

Strokovni odbor
Maja Primic Žakelj
Marjetka Uršič Vrščaj†
Ana Pogačnik
Alenka Repše Fokter
Margareta Strojan Fležar
Andrej Možina
Tadeja Štrumbelj

Organizacijski odbor
Urška Ivanuš
Mojca Florjančič
Mojca Kuster
Blanka Mikl Mežnar
Mojca Gobec

Leto izida: 2012
Število izvodov: 400

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

618.146-006(497.4)(083.97)
618.146-006-072(082)

IZOBRAŽEVALNI dan programa ZORA (3; 2012; Predoslje)
Zbornik/3. izobraževalni dan programa ZORA, Brdo pri Kranju, 20. april 2012;
[organizatorja] Onkološki inštitut Ljubljana [in] Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije;
[uredniški odbor Urška Ivanuš ... et al.].
Ljubljana: Onkološki inštitut, 2012

ISBN 978-961-6071-75-8
1. Ivanuš, Urška 2. Onkološki inštitut (Ljubljana) 3. Slovenija. Ministrstvo za zdravje
261231616

PREDGOVOR

Spoštovani udeleženke in udeleženci Tretjega izobraževalnega dne programa ZORA,

veseli smo, da ste se v tako velikem številu odzvali vabilu na naše tretje srečanje. Žal med nami ni več profesorice Marjetke Uršič-Vrščaj, ki je z veliko zavzetostjo in predanostjo sodelovala pri ZORI od njenih začetkov v devetdesetih letih pa vse do priprav na naše letošnje srečanje. Težko bomo nadomestili njen dragoceni prispevek k programu ZORA. Naj bo to srečanje posvečeno njenemu spominu.

Naše, sedaj že tradicionalno srečanje je namenjamo strokovnemu izpopolnjevanju sodelavcev programa ZORA različnih strok, tako ginekologov in medicinskih sester kot citologov, presejalcev, patologov in javnozdravstvenikov. Formalna in neformalna izmenjava izkušenj med vsemi sodelavci multidisciplinarnega tima, ki delujejo v programu ZORA, zagotovo pripomore k boljši obravnavi žensk, ki jim je program ZORA namenjen.

Program letošnjega srečanja smo sestavili tudi po predlogih, ki ste nam jih dali na lanskem srečanju. Tako vas bomo najprej seznanili z delovanjem programa ZORA v zadnjem letu in s kazalci njegove uspešnosti, potem pa govorili:

- o »atrofičnih« in »žleznih spremembah«, dveh izvidih brisov, ki sta poseben izziv za citopatologe in ginekologe;
- na dosedanjih dveh srečanjih smo veliko pozornosti posvetili citologiji. Za odločitev o zdravljenju v presejanju odkritih sprememb pa je ključna histopatološka diagnoza po preiskavi bioptičnega vzorca materničnega vratu. Avstrijski patolog, profesor Sigurd Lax, bo prikazal dileme, s katerimi se spopada njegova stroka, in kako jih rešuje;
- govorili bomo tudi o bioloških označevalcih, ki lahko dopolnijo rutinsko histopatološko preiskavo pri diagnostično težavnih vzorcih;
- rak materničnega vratu je eden redkih rakov, ki prizadene predvsem mlajše ženske v reproduktivnem obdobju. Marsikatera med njimi si po zdravljenju želi otroka, zagotoviti nosečnost po zdravljenju zaradi CIN in začetnega raka pa je tudi za stroko trd oreh;

- za organizatorje programa ZORA ostaja problem, da je še vedno nekaj žensk, ki ne pridejo na preventivni pregled kljub osebnim vabilom – pisnim in telefonskim; v popoldanskem delu bomo govorili, kako ravnati v teh primerih;
- na koncu, čeprav ne nazadnje, bodo zanimivi primeri iz prakse pokazali, da prav vseh primerov ni mogoče obravnavati tako, kot je zapisano v smernicah.

Tudi letošnje srečanje sta finančno omogočila Ministrstvo za zdravje in Onkološki inštitut Ljubljana, ki je sedež DP ZORA. Program ZORA je del organizirane skrbi države za zdravje njenih državljank, zato si prizadevamo, da ostaja udeležba na tem srečanju brezplačna in hkrati zaščitena pred očitki o morebitnih komercialnih interesih. Ustanovama se zahvaljujemo, da nam to omogočata, udeleženkam in udeležencem pa želimo, da bi bilo naše srečanje za vse koristno in prijetno.

Strokovni in organizacijski odbor

PROGRAM

8.00 – 9.00	*Registracija*
9.00 – 9.15	Pozdravne besede
9. 15 – 9.45	**Aktivnosti DP ZORA v letu 2011** *M. Primic Žakelj*
9.45 – 9.55	**Atrofični brisi** *A. Repše Fokter*
9.55 – 10.15	**Adenokarcinom materničnega vratu** *V. Snoj, A. Pogačnik*
10.15 – 10.45	*Odmor*
10.45 – 11.30	**Histopathologic evaluation of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in tissue biopsy samples: Dilemmas and solutions** *S. Lax (Avstrija)*
11.30 – 11.45	**Klinični pomen p16 v cervikalni neoplaziji** *M. Strojan Fležar*
11.45 – 12.00	**Razprava**
12.00 – 12.20	**Kolposkopski primeri žleznih sprememb** *T. Kodrič*
12.20 – 12.35	**Kaj je pomembno pri celoviti obravnavi žleznih sprememb materničnega vratu?** *Š. Smrkolj*
12.35 – 12.50	**Nosečnost po zdravljenju CIN in začetnega RMV** *B. Cvjetićanin*
12.50 – 13.00	**Smernice za obravnavo bolnic z RMV v Sloveniji** *Š. Smrkolj, v spomin na M. Uršič Vrščaj*
13.00 – 14.00	*Odmor*
14.00 – 14.15	**Kaj je potrebno vedeti pri odvzemu BMV in testa HPV?** *T. Štrumbelj*
14.15 – 14.30	**Izkušnje s triažnim testom HPV po enem letu** *U. Ivanuš*

14.30 – 14.45	**Kako ukrepati v ambulanti takrat, ko se ženska ne odziva na vabila na ginekološki pregled?** *U. Gašper Oblak, R. Toff Jovan, O. Kambič*
14.45 – 15.00	**Delo medicinske sestre v registru ZORA** *M. Florjančič, M. Kuster*
15.00 – 15.30	**Razprava**
15.30 – 16.00	*Odmor*
16.00 – 18.00	**Prikaz zanimivih primerov iz prakse** *koordinira in vodi A. Repše Fokter*
16.00 – 16.15	Atipija žleznega in ploščatega epitela *S. Hutter Čelik, K. Gornik Kramberger*
16.15 – 16.30	Atipične žlezne celice, 1. primer *D. Abdulkhalikova, D. Deisinger, V. Snoj, S. Zajec, U. Ferletič, S. Jezeršek*
16.30 – 16.45	Atipične žlezne celice, 2. primer *D. Abdulkhalikova, D. Deisinger, V. Snoj, S. Zajec, U. Ferletič, S. Jezeršek*
16.45 – 17.00	Patološki brisi v pozni pomenopavzi – kako ukrepati? *C. Skušek Fakin, B. Antolovič, N. Irgel, A. Repše Fokter, S. Frković Grazio*
17.00 – 17.15	Pomen multidisciplinarnega pristopa v presejalnem programu *D. Franić, U. Salobir Gajšek, A. Katarina Seher, L. Salobir, A. Repše Fokter, S. Šramek Zatler*
17.15 – 17.30	Problemi ginekologa, citologa in patologa pri interpretaciji citoloških in histoloških izvidov *M. Gračak, A. Katarina Seher, A. Repše Fokter, S. Šramek Zatler, S. Frković Grazio*
17.30 – 17.45	Atipija žleznih celic: prikaz 1. primera *E. Macun, S. Uhan Kastelic, V. Kloboves Prevodnik, S. Kovačič*
17.45 – 18.00	Atipija žleznih celic: prikaz 2. primera *E. Macun, S. Uhan Kastelic, V. Kloboves Prevodnik, S. Kovačič*
18.00 – 18.15	**Zaključek**

KAZALO

Aktivnosti DP ZORA v letu 2011
……9

Atrofični brisi
……15

Adenokarcinom materničnega vratu
……20

Histopathologic evaluation of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in tissue biopsy samples: Dilemmas and solutions
……24

Klinični pomen p16 v cervikalni neoplaziji
……27

Kolposkopski primeri žleznih sprememb
……30

Kaj je pomembno pri celoviti obravnavi žleznih sprememb materničnega vratu?
……32

Nosečnost po zdravljenju cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) in začetnega raka materničnega vratu (RMV)
……37

Smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji
……43

Kaj je potrebno vedeti pri odvzemu BMV in testa HPV?
……49

Izkušnje s triažnim testom HPV po enem letu
……53

Kako ukrepati v ambulanti takrat, ko se ženska ne odziva na vabila na preventivni pregled?
……64

Delo medicinske sestre v registru ZORA
……73

Prikaz primerov s področja odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb in raka materničnega vratu
……85

Izročki predavanj
……87

Kazalo avtorjev
……143

Aktivnosti DP ZORA v letu 2011

Maja Primic Žakelj, Urška Ivanuš

Onkološki inštitut Ljubljana

Ključne besede: Državni program ZORA, pregledanost, incidenca raka materničnega vratu

Novosti v DP ZORA v letu 2011

V koordinacijskem centru ZORA smo v letu 2001 poskrbeli, da so novosti v programu ZORA, ki smo jih napovedali že na drugem Zorinem dnevu aprila lani, zaživele v praksi.

Tako smo izdali **novo citološko napotnico z izvidom** in navodili za izpolnjevanje. Izvid v celoti upošteva **klasifikacijo po Bethesdi 2002**. Tako je po novem uporabnost brisa razdeljena le v dve skupini, in sicer na uporabni in neuporabni bris. Med patološkimi spremembami ploščatih celic je nova skupina APC-VS (atipičnih ploščatih celic, pri katerih ni mogoče zanesljivo izključiti ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje – PIL-VS). Pri žleznih spremembah je nova delitev atipičnih žleznih sprememb na AŽC-N (atipične žlezne celice, neopredeljene) in na AŽC-VN (atipične žlezne celice, verjetno neoplastične).

Glede na to, da mora posameznim spremembam slediti tudi pravilno ukrepanje ginekologa, so bile posodobljene **Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu** (Smernice). To je bilo še posebej potrebno zato, ker po novem citopatologi na izvidu ne napišejo več priporočil, kar je tudi posledica prevzema klasifikacije po Bethesdi. Prenovljene Smernice upoštevajo triažni test HPV, ki je z dodatnimi indikacijami v letu 2011 postal del diagnostičnega postopka pri ženskah z neopredeljenimi atipičnimi ploščatimi in žleznimi celicami, s CIN 1 in po zdravljenju CIN ter pri ploščatih intraepitelijskih lezijah nizke stopnje pri ženskah, starih 35 let in več. Poleg tega pa nove Smernice že vključujejo dodatne celične spremembe v brisu, kot jih vsebuje klasifikacija po Bethesdi. Zato, da bi Smernice čim bolj približali ginekologom, smo izdali tudi **žepno izdajo**, v kateri so povzeti samo algoritmi postopkov pri različnih kombinacijah citoloških in HPV izvidov. Dodatnim indikacijam za test HPV, ki jih je v plačilo potrdil tudi ZZZS, smo prilagodili napotnico za test HPV z izvidom.

Seveda so vse spremembe citologije in testiranja HPV, ki se že vodijo v informacijskem sistemu, zahtevale dopolnitve centralne in lokalnih računalniških baz. V ta namen redno posodabljamo metodološka navodila.

V letu 2011 smo posodobili tudi **Navodila ginekologom za delo v programu ZORA**. V njih smo zajeli vse dejavnosti, ki sodijo v celovit populacijski program obvladovanja raka materničnega vratu. Za nekatere od njih (kolposkopska in histološka diagnostika) zaenkrat še nismo uspeli zagotoviti standardizacije in informatizacije in nas te naloge čakajo v naslednjih letih. Pokojni profesorici Uršič-Vrščajevi pa se lahko zahvalimo za posodobljene *Smernice za zdravljenje bolnic z rakom materničnega vratu*. Tridesetega marca letos sta jih potrdila oba razširjena strokovna kolegija (za onkologijo in ginekologijo), predvidevamo, da bodo tiskane še pred jesenjo.

Jeseni 2011 smo se aktivno vključili v razpravo o **spremembi deleža pogodbeno dogovorjenega programa za realizacijo programa preventive raka materničnega vratu** pri posameznem izvajalcu iz dosedanjih 70 % vseh opredeljenih žensk v starostni skupini 20-64 let na 90 % »ustreznih žensk«, kar je predvidel Aneks k Splošnemu dogovoru (SD) za leto 2011; v bistvu gre za preglede, ki sestavljajo presejalni del Programa ZORA. V aneksu je bilo predvideno, da bo Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) izvajalcu, ki ne bo realiziral v pogodbi načrtovanega programa preventive, pri končnem letnem obračunu zmanjšal plačilo za 4% celotne vrednosti dogovorjenega programa, če je realiziral vsaj dve tretjini programa preventive, oziroma 8%, če je realiziral manj kot dve tretjini v pogodbi dogovorjenega programa preventive.

V Registru ZORA smo bili osupli zaradi tega predloga tudi zato, ker po naših podatkih dosegamo cilj programa, 70-odstotno pregledanost žensk, starih 20–64 let v treh letih, večje pregledanosti pa zagotovo s takim administrativnim ukrepom ne bi mogli doseči. Problem je namreč v tem, da informacijski sistem ZZZS ne omogoča spremljati realizacije preventivnih pregledov pri za ginekologa opredeljenih ženskah v treh letih, pač pa ZZZS letno šteje storitve, opredeljene s šifro K1012 in jih deli z eno tretjino za ginekologa opredeljenih žensk, starih 20-64 let ob podmeni, da gre vsako leto za drugo tretjino opredeljenih žensk. Zato smo preverili rezultate realizacije programa preventive raka materničnega vratu za leto 2010, ki so objavljeni na spletnih straneh ZZZS in jih primerjali s podatki o 3-letni pregledanosti iz registra ZORA. Izkazalo se je, da po podatkih ZZZS večina ginekologov presega realizacijo 70 %, nekateri celo 100 % (lahko tudi zato, ker opravljajo preventivne preglede tudi v starosti 65–74 let, ponekod pa ne upoštevajo smernic

programa in opravljajo presejalne preglede pogosteje kot enkrat v treh letih). Rezultat pa je precej drugačen, če upoštevamo 3-letno pregledanost iz registra ZORA; po teh podatkih kar nekaj izvajalcev ni doseglo 70-odstotne pregledanosti v treh letih, čeprav so v letu 2010 presegli 70 %. Izvajalci namreč lahko teoretično vsako leto dosegajo 100 % opravljenih storitev, jih pa vsako leto opravijo pri istih ženskah, tako da je v bistvu njihova triletna pregledanost 33 %; s tem seveda ničesar ne prispevajo k učinkovitosti presejalnega programa.

Vse pristojne smo zato opozarjali, da ima lahko povečanje nujnega deleža opravljenih preventivnih storitev za posledico samo to, da bodo izvajalci še v večji meri vsako leto pregledovali iste ženske, skupna 3-letna pregledanost pa se lahko zmanjša celo pod 70 %. Ta ukrep bi lahko imel za posledico ponovno prenizko pregledanost in neracionalno rabo sredstev, saj bi se preventiva spet izvajala prepogosto pri istih ženskah. Tokrat smo bili z argumenti uspešni, samo upamo lahko, da ne bo do podobnih nerazumnih predlogov prihajalo tudi v prihodnje.

Nekateri kazalci delovanja programa ZORA v obdobju 2008–2011

Pregledanost, obveščenost in odziv na vabila iz Registra ZORA

Pregledanost ciljne populacije je odstotni delež žensk v starosti 20–64 let, ki so v treh letih, kolikor je priporočeni interval med presejalnimi pregledi, opravile vsaj en pregled brisa materničnega vratu. V zadnjem 3-letnem obdobju (od 1. julija 2008 do 30. junija 2011) pregledanosti v Sloveniji ponovno presega 70 %. Pregledanost v zadnjem triletju dosega 70 % v vseh slovenskih regijah, razen v Podravski, Notranjsko-kraški in Obalno-kraški statistični regiji. Pregledanost presega ciljnih 70 % v starostni skupini 20–50 let, to je v starostnem obdobju, ko je število novih bolnic največje. Še vedno je pregledanost manjša od želene v starosti 50–64 let. Če preračunamo pregledanost na pet let, kot je presejalni interval na Finskem in v Veliki Britaniji, v državah torej, ki so drugim v Evropi vzgled, pri nas ta stopnja ponovno presega 80 %. V Veliki Britaniji je bila v istem obdobju 78,6-odstotna, na Finskem pa že dolga leta ne presega 70 %.

V obdobju od januarja 2008 do decembra 2010 smo iz Registra ZORA poslali 134.510 vabil, 97.262 prvih in 37.248 ponovnih. Iz 25.930 odgovorov je bilo razvidno, da ženske nimajo več maternice, ne želijo na pregled ali pa so bile na njem pred kratkim. Od preostalih ustreznih 125.550 žensk smo v obdobju 6 mesecev in več po poslanem vabilu registrirali 59.393 izvidov; odziv na vabila je bil torej 47,3 %.

Po evidenci registra ZORA so bile vse ženske v starosti 20-64 let od začetka programa ZORA bodisi vsaj enkrat na preventivnem pregledu ali pa so vsaj prejele naše vabilo, kar pomeni, da so o programu obveščene.

Rezultati izvidov BVM

V letu 2010 je bilo pri 230.101 ženskah odvzetih in pregledanih 249.532 BMV, v triletnem obdobju (1. 7. 2008–30. 6. 2011) pa je bilo pri skoraj 500.000 ženskah (495.627) pregledanih 753.381 BMV.

Med vsemi izvidi BMV, registriranimi v registru ZORA leta 2010, je bilo kot presejalnih opredeljenih 76,5 %, približno 9 % je bilo kontrolnih, približno 10 % pa je bilo pregledanih zaradi kliničnih težav. V zadnjih treh letih so se ti odstotki ustalili in so vsako leto približno enaki.

Od vseh 190.965, v letu 2010 registriranih izvidov presejalnih BMV, jih je bilo 88,6 % opredeljenih kot normalnih, 5,5 % z reaktivnimi spremembami, patoloških izvidov je bilo 5,7 %; kot kažejo podatki, se v zadnjih letih odstotek patoloških sprememb v presejalnih brisih postopno manjša (6,5 % v letu 2007, 4,9 % v letu 2011).

Med patološkimi izvidi presejalnih BMV so prevladovale spremembe nizke stopnje (atipične ploščate in žlezne celice, atipična ploščatocelična metaplazija in blaga diskarioza), ki jih je bilo leta 2010 5,2 %, patoloških sprememb visoke stopnje je bilo v presejalnih BMV manj kot 1 %.

Rak materničnega vratu v Sloveniji v obdobju 2001–2010 in pregled zgodovine BMV pri dveh skupinah bolnic, zbolelih v letih 2007–2008 in 2009–2010

Incidenca raka materničnega vratu, kot jo spremlja Register raka RS, se je od uvedbe organiziranega državnega presejalnega programa zmanjšala za dobro tretjino, z 210 novih primerov leta 2003 na 139 novih primerov leta 2010, kar je tudi za evropska merila odličen dosežek. V celotnem obdobju je bila incidenčna stopnja največja v starosti 35–49 let; v tej starosti se je tudi najbolj zmanjšala. V celotnem obdobju pri bolnicah prevladuje klinični stadij FIGO 1, med najmlajšimi (20–34 let) je vsa leta delež stadija 1A največji. Ob zmanjševanju skupne incidenčne stopnje je spodbudno, da gre zmanjševanje bolj na račun stadijev, večjih od stadija 1A. V celotni strukturi stadijev pa je razmerje najugodnejše v najmlajši starostni skupini, kjer prevladuje stadij 1A. V letih 2007–2010 je bila incidenčna stopnja največja v Spodnjeposavski in Savinjski statistični regiji, najmanjša pa v Notranjskokraški in Goriški statistični regiji.

V zadnjih dveh letih je poleg manjšanja incidence RMV opaziti tudi manjšanje incidence CIN 3. Predvidevamo, da gre za pričakovani, pozitivni učinek presejalnega programa, ko se zaradi velike pregledanosti populacije in počasne narave napredovanja bolezni predrakave spremembe odkrivajo in zdravijo pravočasno, še preden se razvijeta rak ali CIN 3.

Pregled zgodovine BMV pri dveh skupinah bolnic, zbolelih v letih 2007–2008 (283 primerov) in 2009–2010 (268 primerov) kaže, da je v obeh skupinah okrog 30 % takih, ki nimajo v registru ZORA registriranega nobenega BMV; te se zagotovo niso udeleževale presejalnega programa, bolezen pa je verjetno že tako napredovala, da citološki bris niti ni bil potreben. Skoraj polovica bolnic iz te skupine, zbolelih v obdobju 2009–2010 je bila ob diagnozi starejša od 65 let, pri 80 % je bila bolezen odkrita v bolj napredovalih stadijih (2 in več). Četrtina bolnic v prvem in 30,6 % bolnic v drugem obdobju je imelo v registru zabeležen samo en BMV, in sicer manj kot pol leta pred diagnozo; tudi te bolnice niso redno prihajale na preventivne preglede. Kot zaenkrat kažejo podatki, pa se manjša delež tistih bolnic, ki so zbolele za rakom kljub temu, da so prihajale na preglede BMV; od zbolelih v obdobju 2007–2008 je bilo takih 45,3 %, od zbolelih 2009–2010 pa 39,2 %. Pri teh bi s ponovnim pregledom citoloških izvidov in njihove klinične obravnave morali ugotoviti, kje je pri njih presejanje zatajilo. Spodbudno pa je, da je bila pri 87 % bolnic iz te skupine bolezen odkrita v stadiju 1, pri več kot polovici v stadiju 1a.

Zaključek

Program ZORA uspešno deluje predvsem zaradi dobrega dela številnih ginekologov v primarnem zdravstvenem varstvu žensk, presejalcev, citopatologov in patologov v laboratorijih in vseh drugih strokovnjakov, ki sodelujejo v multidisciplinarnem postopku presejanja in zdravljenja predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu. Upamo, da bodo naslednja leta pokazala izboljšanje, ki so ga prinesle novosti, ki smo jih uvedli v letu 2011, kot so prenovljene smernice za obravnavo žensk s predrakavimi spremembami, dodatne indikacije za triažni test HPV, ne nazadnje tudi klasifikacija citološkega izvida po Bethesdi. Žal smo kadrovsko in finančno omejeni pri nadaljnji informatizaciji programa, ki bi morala nujno v zaključen krog zbiranja podatkov povezati še kolposkopski in histološki izvid ter podatke o zdravljenju; nakazuje pa se možnost vključitve teh povezav v projektu e-Zdravje. Ti podatki bi morali biti dostopni vsem tistim izvajalcem, ki te podatke potrebujejo, bodisi za strokovno pravilne odločitve o diagnozi in optimalnem postopku nadaljnje obravnave posamezne ženske (ginekologi, citologi, patologi), bodisi za spremljanje in

optimizacijo kakovosti in učinkovitosti tako presejalnega programa kot dela posameznih izvajalcev. Ne nazadnje pa bi po 10 letih delovanja programa ZORA veljalo pregledati in prenoviti tudi vse formalne okvire in pravila, ki veljajo za njegovo delovanje in jih izdajata Ministrstvo za zdravje in Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

Viri:

Objavljeni in še neobjavljeni podatki Registra ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana.

Objavljeni in neobjavljeni podatki Registra raka RS (nekateri dostopni na www.slora.si).

Zavod za zdravstveno zavarovanje RS. Plan in realizacija programa po posameznih dejavnostih in po tipu izvajalca.
Dostopno na: http://www.zzzs.si/zzzs/internet/zzzs.nsf/o/C05868FD214E157CC125702D0031AA82.

Atrofični brisi

Alenka Repše Fokter

Oddelek za patologijo in citologijo, Splošna bolnišnica Celje

Ključne besede: bris materničnega vratu, atrofija, atipična atrofija, diferencialno diagnostične dileme

Uvod

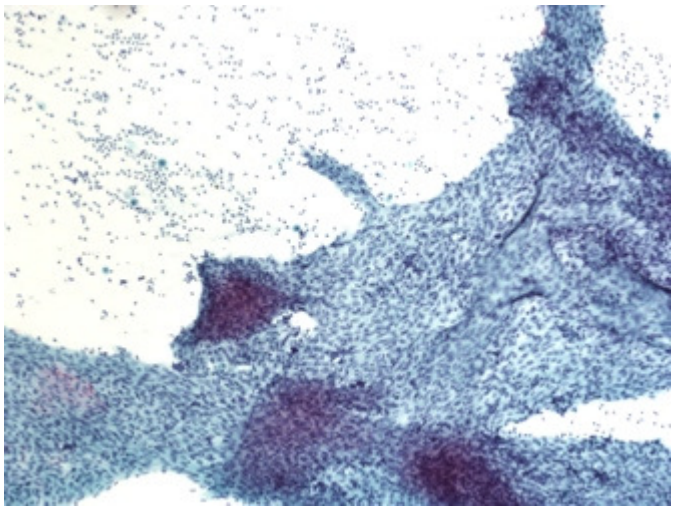
Znano je, da tudi z najbolje organiziranimi presejalnimi programi ne moremo odkriti vseh rakov materničnega vratu, med katere sodijo hitro rastoči karcinomi, karcinomi pri mlajših ženskah, karcinomi z žlezno diferenciacijo in karcinomi pri starejših ženskah (1). Vzroki za pogostejše obolevanje pri slednjih so manjša pregledanost, slabši imunski odziv, atipična atrofija in z njo povezani problemi v interpretaciji brisov ter težje dostopna transformacijska cona (TZ).

Ocenjevanje brisov materničnega vratu je zelo odgovorno delo, ki zahteva tako od presejalca kot od citopatologa izjemno natančnost in zbranost pri ocenjevanju. Vsak presejalec pregleda dnevno več deset tisoč celic, ki so v veliki večini normalne. Zato je še posebno pomembno, da zna prepoznati med množico normalnih celic tudi patološke, pa čeprav so v nekaterih brisih zelo redke. Atrofični brisi, ki jih običajno videvamo v poznem pomenopavznem obdobju in po porodu, lahko predstavljajo citologu hude probleme v interpretaciji.

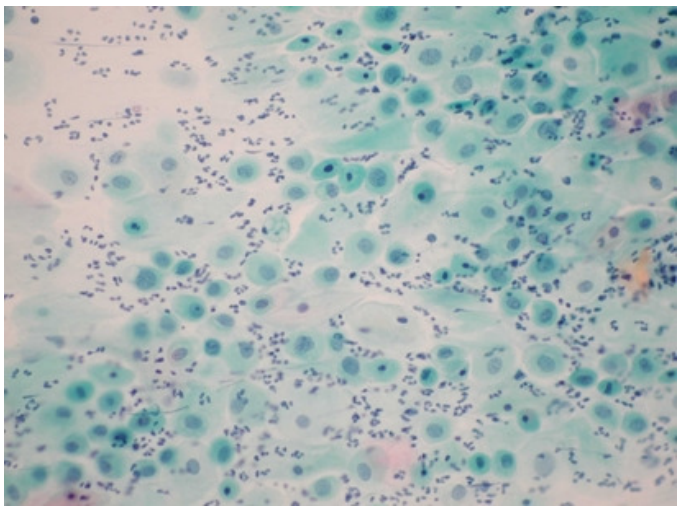
»Normalna« atrofija

Običajno vidimo v brisih parabazalne celice, ki leže posamično in v sincicijskih skupinah (Slika 1). Jedra lahko variirajo po velikosti od zelo majhnih, piknotičnih, do izraziteje povečanih, s porušenim razmerjem med jedrom in citoplazmo (Slika 2). Kadar je kromatin nežen, interpretacija takega brisa ne dela večjih problemov in citolog lažje oceni bris kot normalen. Atrofični epitel je tanek in ranljiv, zato take brise pogosto spremlja vnetje ali celo krvavitev. Pogosto so prisotna tudi gola jedra, vendar pri normalni atrofiji niso hiperkromna. Z ocenjevanjem normalnih endocervikalnih celic v atrofičnih brisih običajno nimamo večjih težav, saj atrofične spremembe na

teh niso tako izrazite kot na ploščatih celicah. Je pa pogosto zastopanost endocervikalnih celic v atrofičnih brisih pičla zaradi fiziološkega pomika TZ globlje v endocervikalni kanal.



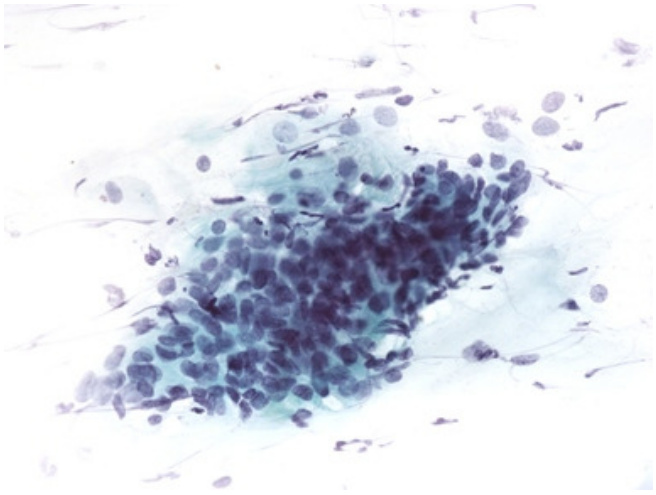
Slika 1.
Večja sincicijska skupina normalnih atrofičnih celic.



Slika 2.
Posamično ležeče atrofične celice z izrazitejšo anizokariozo, v ozadju vnetnice.

Atipična atrofija

Včasih imajo celice pri atrofičnih brisih izrazito povečana jedra, zgoščen kromatin ali pa so prisotne skupine atipičnih celic s povečanimi, hiperkromnimi jedri, ki se med seboj prekrivajo (»hyperchromatic crowded groups« ali HCG) (Slika 3).

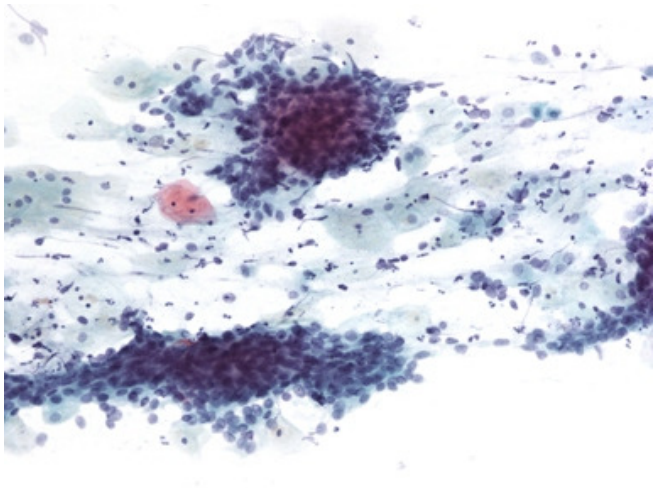


Slika 3.
»Atipična« atrofija – skupine celic s povečanimi, hiperkromnimi jedri, ki se med seboj prekrivajo (angl. »hyperchromatic crowded groups –HCG«).

Neredko so lahko prisotne nepravilnosti jedrnih membran in izrazit pleomorfizem, kar je težko, oziroma včasih nemogoče ločiti od ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (PIL-VS) ali celo karcinoma. V takih primerih je še posebno pomembno sodelovanje med ginekologom in citologom, vključno z izmenjavo vseh kliničnih podatkov (podatki o prejšnjih brisih, kolposkopski izvid, izvid testa HPV, če je na voljo…). Zavedati pa se moramo, da je v pomenopavznem obdobju TZ pogosto pomaknjena globoko v endocervikalni kanal in ima lahko pacientka kljub normalni kolposkopiji klinično pomembne patološke spremembe. V takih primerih nam je, poleg testa HPV, v izrazito pomoč kontrolni odvzem brisa po pravilno opravljenem estrogenskem testu, ki bodisi ovrže (Slika 4) ali potrdi sum, da gre za klinično pomembno patološko spremembo (Slika 5).

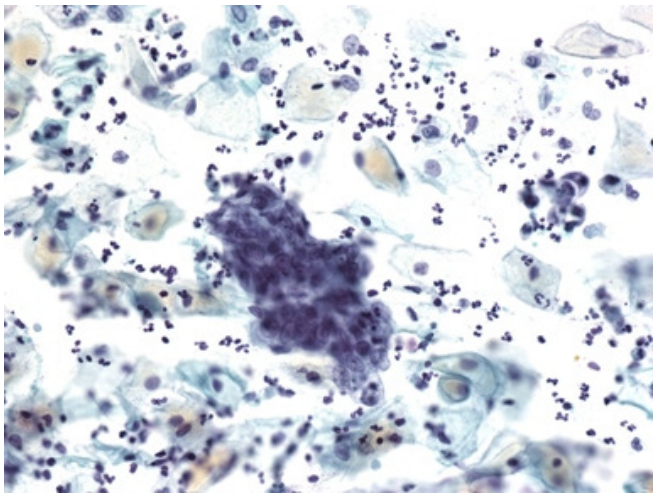


Slika 4.
Normalen bris po estrogenskem testu.



Slika 5.
PIL-VS po estrogenskem testu.

Poleg atipičnih ploščatih celic so, sicer redkeje, v atrofičnih brisih prisotne tudi atipične žlezne celice, ki so po poreklu lahko endocervikalne ali endometrijske. Znano je, da presejalni program ZORA ni namenjen odkrivanju bolezenskih sprememb na endometriju, pa vendar je po 40. letu izjemno pomembno ustrezno ukrepati ob prisotnosti endometrijskih celic v brisih, tudi, če so le-te normalne. Povezava med prisotnostjo endometrijskih celic, hiperplazijo in karcinomom endometrija namreč s starostjo narašča. Prisotnost atipičnih endometrijskih celic v brisih pa je vedno patološka, ne glede na starost in menstruacijski ciklus. Čeprav v teh primerih še vedno najpogosteje odkrivamo benigne spremembe (endometrijski polipi, kronični endometritis, mehanski vpliv IUD, endometrijska hiperplazija…), moramo vedno pomisliti tudi na endometrijski karcinom (Slika 6) in nadaljevati diagnostične postopke kot je zapisano v smernicah za ginekologe.



Slika 6.
Endometrijski karcinom pri asimptomatski pacientki, ki je prišla na redni preventivni ginekološki pregled.

Zaključek

Nobena diagnostična metoda v medicini ni popolna in tudi s presejalnim brisom materničnega vratu nikoli ne bomo odkrili vseh klinično pomembnih bolezenskih procesov. Zavedati se moramo, da je ocenjevanje atrofičnih brisov eno najzahtevnejših področij ginekološke citopatologije in da zapletene, diagnostično zahtevne primere lahko uspešno rešujemo samo z multidisciplinarnim pristopom vseh, ki sodelujemo v presejalnem programu.

Viri:

1. Austin RM, Zhao C. Type 1 and type 2 cervical carcinomas: some cancers are more difficult to prevent with screening. Cytopathology 2012, 23: 6-12.

Adenokarcinom maternične vratu

Vivijana Snoj[1], Ana Pogačnik[2]

[1]Splošna bolnišnica Izola
[2]Onkološki inštitut Ljubljana

Uvod

Adenokarcinom je karcinom z žlezno diferenciacijo. Razvije se iz celic visokoprizmatskega epitela materničnega vratu, iz rezervnih celic, ali iz celic mezonefričnih vodov. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije je 85–90 % vseh invazivnih rakov materničnega vratu ploščatoceličnih, 10-15 % je adenokarcinomov. Incidenca adenokarcinoma se povečuje, zlasti med mlajšimi ženskami. V Sloveniji je bil delež adenokarcinomov v 10-letnem obdobju 2001–2010 nekoliko manjši, in sicer 12 %. Ploščatoceličnih karcinomov je bilo 79 %, adenoskvamoznih 5 %, drugih karcinomov 2 % in endocervikalnega adenokarcinoma in situ le 1,5 %. Dejavniki tveganja za nastanek so podobni kot pri ploščatoceličnem karcinomu: okužba s HPV, zlasti tipom 18, število spolnih partnerjev in starost ob prvem spolnem odnosu. Še vedno pa je vprašljiva dolgotrajna uporaba hormonske kontracepcije.

Endocervikalni adenokarcinom raste počasi. 10–20 % jih je asimptomatskih. Najpogostejši prvi znak je krvavitev. Histološko razdelimo adenokarcinome materničnega vratu na:

1. Endocervikalni adenokarcinom in situ.
2. Zgodnji invazivni adenokarcinom.
3. Invazivni adenokarcinom:
    - Mucinozni ;
        i. Varianta z minimalno deviacijo (adenoma malignum);
        ii. Viloglandularni;
    - Endometrioidni;
    - Svetlocelični;
    - Serozni;
    - Mezonefrični.
4. Zasevki.

Endocervikalni adenokarcinom in situ

Endocervikalni adenokarcinom in situ je omejen na žleze, ni invazije v okolno stromo. Zgradba žlez je porušena, nastaja žleza v žlezi – kribriformni vzorec, ali pa imamo papilarne poganjke v svetlinah žlez. Žleze so opete s karcinomskim epitelom. Tak epitel je nagručen, jedra so stratificirana, hiperkromna. Najdemo mitoze.

V brisu maternične vratu (BMV) moramo biti pozorni predvsem na urejanje celic. Celice se urejajo v tridimenzionalne skupine, tračke, rozete. Posamezna jedra štrlijo iz skupin, kar daje videz »perjenja« (feathering). Citoplazma je bleda, lahko drobno vakuolizirana. Jedra so nagručena, se prekrivajo, hiperkromna, nukleoli niso izraziti. Ozadje brisa je čisto.

Zgodnji invazivni adenokarcinom

Zgodnji invazivni adenokarcinom je karcinom, kjer je invazija v okolno stromo minimalna, tako da je verjetnost zasevkov v regionalne bezgavke zanemarljiva.

FIGO klasifikacija deli zgodnji invazivni karcinom v dve skupini:

- IA1 – globina invazije ni večja od 3 mm;
- IA2 – globina invazije je večja od 3 mm, vendar ne večja od 5 mm.

V obeh skupinah najdaljša vzdolžna meritev ne sme biti daljša od 7 mm.

Histološki znak za začetno invazijo je stromalna reakcija, ki se kaže kot edem, kronični vnetni infiltrat ali pa dezmoplastična reakcija okolne strome. V BMV ne moremo ločiti endocervikalnega adenokarcinoma in situ in zgodnjega invazivnega adenokarcinoma.

Invazivni adenokarcinom

Invazivni adenokarcinom je heterogena skupina neoplazem, z različnimi histološkimi slikami, odvisno od tipa celic, ki prevladujejo v tumorju.

Mucinozni adenokarcinom sestavljajo celice, ki imajo v citoplazmi mucin. Celice so lahko endocervikalnega, intestinalnega ali pečatnoceličnega tipa. V tej skupini velja omeniti adenoma malignum – karcinom z minimalno deviacijo in viloglandularni tip karcinoma.

Karcinom z minimalno deviacijo je zelo redek, žleze težko ločimo od normalnih. Je edini karcinom, ki se lahko pojavlja skupaj s tumorji jajčnikov – mucinoznim adenokarcinomom in v sklopu Peutz – Jeghersovega sidroma.

Viloglandularni karcinom je dobro diferenciran karcinom, zgrajen iz papil, ki so opete z le blago displastičnim epitelom. Pojavlja se zlasti pri mlajših ženskah in ima zelo dobro prognozo.

Endometrioidni adenokarcinom je podoben endometrijskemu karcinomu in ga od slednjega težko ločimo. Tumor je običajno dobro diferenciran. Zgrajen je iz visokoprizmatskih celic, brez mucina v citoplazmi.

Svetlocelični adenokarcinom je zgrajen iz celic z obilno, svetlo citoplazmo. Pogostejši je pri hčerah žensk, ki so jemale v nosečnosti dietilsitilbestol (DES). Pri teh bolnicah se pojavlja med 14 in 22 letom starosti. Pojavlja pa se tudi pri starejših ženskah v pomenopavzi in ni vezan na jemanje DES.

Serozni adenokarcinom je redek, histološko je enak kot serozni karcinom endometrija, ovarija ali peritoneja. Zgrajen je iz papil, ki so opete z izrazito pleomorfnimi celicami. Je agresiven tumor, ki hitro zaseva. Diagnoza le tega je z izključitvijo ostalih.

Mezonefrični adenokarcinom zraste iz ostankov mezonefričnih vodov, ki ležijo globoko v materničnem vratu. Zgrajen je iz žlez, opetih z izoprizmatskim epitelom. V svetlinah je gosta, eozinofilna snov. Je zelo redek.

Citološko različne vrste adenokarcinomov med seboj težko ločimo. V BMV je krvavo, nekrotično ozadje, med katerim so večje skupine, pravzaprav krpe karcinomskega tkiva, ter tudi posamezne karcinomske celice. Citoplazma je pičla, bleda ali eozinofilna. Jedra so velika, lahko pleomorfna, kromatin je grobozrnat. Prisotni so nukleoli. Najdemo mitoze.

Zasevki

Zasevki na materničnem vratu so redki. Najpogostejši zasevki so iz jajčnika, dojke in želodca. Pomembno pa je, da pri neobičajni citološki sliki pomislimo tudi na zasevek.

Diferencialna diagnoza

V BMV moramo v diferencialni diagnozi vedno pomisliti na:

- tubarno metaplazijo;
- spodnji uterini segment;
- menstruacijski endometrij;
- reaktivne endocervikalne celice;
- učinek krtačke.

V histoloških preparatih nam največ težav delajo:

- tubarna metaplazija;
- mikroglandularna hiperplazija;
- endometrioza;
- ostanki mezonefričnih vodov.

Viri:

1. M. Jimenez-–Ayala, B Jimenez–Ayala Portillo: Cytopathology of the Glandular lesions of the Female Genital Tract; Karger, 2011
2. R.J.Kurman: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract; Springer,2002
3. C.P. Crum, K.R. Lee: Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology; Elsevier Saunders, 2006
4. Zbornik predavanj ob uvedbi nove napotnice, ki bo usklajena z Bethesdo, Ljubljana 19. – 20. november 2010

Histopathologic evaluation of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in tissue biopsy samples: Dilemmas and solutions

Sigurd Lax

Department of Pathology, General Hospital Graz West

Cervical carcinoma is a global burden that occurs more frequently in developing countries of Africa, Asia and Latin America compared to the industrialized world of Europe and North America. The incidence of cervical carcinoma correlates with the socioeconomic status of a population and has been strongly influenced by the implementation of cytological screening that allow the early detection of cervical precursor lesions. Organized screening programs such as in Scandinavian countries, the Netherlands and U.K. are associated with a lower incidence and mortality of cervical cancer compared to opportunistic screening like in Austria. The etiology and pathogenesis of cervical cancer is strongly linked to HPV. Almost all types of cervical cancers have HPV integrated within their genome. For the most frequent types of cervical carcinoma, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma distinctive precancers are known. Squamous cell carcinoma is considered to develop from a precancer designated cervical intraepithelial neoplasia (CIN). CIN is graded into 3 groups, CIN 1−3 according to the degree of proliferation of atypical basal cells and the presence of mitotic figures. For grading of CIN the squamous epithelium is divided into 3 thirds. The atypical basal and parabasal cells involve the basal third in CIN 1, the basal and the middle third in CIN 2 and more than two thirds in CIN 3. In particular, CIN 1 and 2 are not well defined since the presence of mitosis as well as koilocytotic changes are considered further diagnostic criteria. For the diagnosis of CIN 3 the presence of mitoses in the superficial third of the epithelium is considered helpful. In contrast to CIN 1 and also CIN 2, CIN 3 lacks a significant amount of koilocytes. The Bethesda system, which was originally established for cervical cytology uses only two categories of HPV associated lesions, low and high grade squamous intraepithelial lesions (LSIL and HSIL) that are considered biologically distinctive. LSIL is characterized by extensive koilocytosis and a proliferation of immature, undifferentiated cells within the lower third of the epithelium. Abnormal mitosis are rare. Any anogenital HPV type may occur in LSIL and the lesions are usually diploid or polyploid. In contrast, HSIL shows a proliferation of

undifferentiated, immature cells that involves at least the middle third of the epithelium and koilocytes are scant. HSIL are usually aneuploid and associated with high risk HPV such as HPV 16. Compared to the WHO system LSIL correlates with CIN1, whereas CIN2 and 3 are summarized under HSIL.

There are several problems with CIN lesions:

1. It is not clear how frequently CIN of various grade progress and show regression, respectively;
2. In particular, CIN 2 shows poor agreement among observers, even among experts;
3. There are further problems with other lesions, particularly the distinction between CIN 1 and reactive and CIN 3 and metaplastic, respectively;
4. The role of adjunct methods, in particular biomarkers for diagnostic purposes needs to clearly defined.

The tendency of progression and regression of the various lesions varies between different studies. It ranges between 10 and 70% for CIN 1 and CIN 3, respectively. However, larger studies such as the Toronto Long term Follow up study for abnormal cytology revealed a more than 4-fold increased progression rate for CIN 3 compared to CIN 1. However, it is likely that even CIN 2 show a greater progression rate than expected. 40 % of underdiagnosed CIN 2 seem to regress but progression seems to depend on the type of HPV, in particular HPV 16.

The reproducibility of CIN 3 is significantly better compared to CIN 2 as shown by various groups. CIN 3 seems to be more frequently associated with oncogenic HPV and abnormal cytology compared to CIN 2. CIN 2 seems to be both undercalled as CIN 1 and overcalled as CIN 3. Therefore, suggestions have been made to request a second opinion for histological diagnosis of CIN 2. CIN 2 is frequently associated with HPV 16 but it is unclear which CIN 2 show progression to CIN 3 and invasive carcinoma, respectively. Recently, p16 immunhistochemistry was suggested as diagnostic adjunct for histological diagnosis of CIN2.

The implementation of p16 immunohistochemistry in daily routine seems to be of great diagnostic value in the grading of cervical lesions on biopsies. There is evidence, that the combination of HE and p16 immunhistochemistry is as good as an expert second opinion. A

diffuse strong staining is typical for CIN 3 and most CIN 2, the latter possibly also confined to the basal two thirds of the epithelium. In contrast, CIN 1 shows a focal, patchy staining. Reactive epithelium is often completely negative. P16 is also diffusely positive in adenocarcinoma in situ (AIS) and most invasive adenocarcinomas. Ki-67 may be used in combination with p16 but obviously does not add any advantage. L1 protein immunohistochemistry has not been widely accepted for routine diagnosis, so far.

Klinični pomen p16 v cervikalni neoplaziji

Margareta Strojan Fležar, Helena Gutnik

Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Uvod

S citopatološko preiskavo presejalnih brisov maternične vratu odkrijemo različne stopnje atipije ploščatega in žleznega epitelija, za odločitev o morebitnem zdravljenju s presejanjem odkritih sprememb pa je ključnega pomena histopatološka preiskava biopsijskega vzorca maternične vratu (1). Čeprav so morfološki kriteriji za histopatološko ocenjevanje CIN dobro opredeljeni, pa nam pri vsakdanjem delu lahko povzroča diagnostične težave razlikovanje med CIN in reaktivnimi ali reparativnimi atipijami ploščatega metaplastičnega epitelija, nezrelo ploščatocelično metaplazijo, težavno je tudi ocenjevanje atipij v atrofičnem ploščatem epiteliju (2). Diagnostično težavno je lahko tudi ocenjevanje intraepitelijske neoplazije v endocervikalnem žleznem epiteliju.

Nadomestni biološki označevalci okužbe z onkogenimi humanimi papiloma virusi (HPV)

Dokaz okužbe s HPV visokega tveganja (HPV-VT) ne zadošča za potrditev predrakavih sprememb. V predrakavih spremembah visoke stopnje in raku maternične vratu se HPV genom integrira v gostiteljev genom, sledi povečano izražanje virusnih onkoproteinov E6 in E7 (2). Posledica delovanja obeh virusnih onkoproteinov so motnje regulacije celičnega ciklusa in spremenjeno izražanje številnih proteinov celičnega ciklusa.

Največkrat uporabljen nadomestni biološki označevalec okužbe s HPV-VT za opredeljevanje CIN je p16, običajno v kombinaciji s Ki-67 (3-5). Protein p16 je inhibitor kinaze, ki je odvisna od ciklina, in zavira napredovanje celice skozi kontrolno točko prehoda iz faze G1 v fazo S celičnega ciklusa. Povečano izražanje p 16 je odraz motenj v

celičnem ciklusu, ki jih povzročita virusna onkoprotena E6 in E7 in je prisotno v različnih stopnjah CIN. Ki-67 je antigen, ki je izražen v jedrih vseh celic (normalnih in spremenjenih), ki proliferirajo.

Imunohistokemično barvanje na p16 in Ki-67 na biopsijskih vzorcih materničnega vratu

Protein p16 določamo na biopsijskih vzorcih materničnega vratu s standardnimi imunohistokemičnimi barvanji. Uporabljamo komercialno dostopen kit, ki je namenjen in vitro diagnostiki (IVD, CINtec Histology V-Kit, mtm laboratories, Heidelberg, Germany) in vsebuje protitelo proti proteinu $p16^{INK4a}$ (klon E6H4). Ki-67 dokazujemo z monoklonskim protitelesom MIB-1 (klon MIB-1, redčitev 1:20, DakoCytomation, Glostrup, Danska).

Klinični pomen p16 IN Ki-67

1. *Razlikovanje med atipično ploščatocelično metaplazijo in CIN ter ocena stopnje CIN*

V CIN2 in CIN3 se s protitelesi proti p16 difuzno in intenzivno obarvajo jedra (in citoplazma) celic v celotni debelini epitelija. Reakcija na p16 je lahko manj izrazita v zgornji tretjini v CIN2. Podobno lahko opažamo nekoliko manjši delež Ki-67 pozitivnih celic pri CIN2, čeprav najdemo pozitivne celice v celotni debelini epitelija. Tudi v CIN1 je obarvanost v zgornji tretjini epitelija lahko manj intenzivna pri p16 oz. je pozitiven nekoliko manjši delež celic na Ki-67 (2-5).

Reakcija na p16 je negativna v atipični ploščatocelični metaplaziji, vendar se lahko šibko obarvajo posamezne celice. Podobno opažamo v ploščatoceličnem metaplastičnem epiteliju brez atipij in tudi v posameznih celicah endocervikalnega žleznega epitelija. Takšno obarvanje ne odraža okužbe s HPV-VT (2).

2. *Ocenjevanje sprememb v termično poškodovanih resekcijskih robovih LLETZ-a*

Imunohistokemična barvanja na p16 delujejo tudi v termično poškodovanem tkivu konusov po metodi LLETZ. Pozitivna reakcija na p16 in Ki-67 lahko razlikuje med »atipijo« zaradi termičnih poškodb in CIN v resekcijskem robu, kar pomembno vpliva na nadaljnje obravnavo bolnice po konizaciji.

3. Ocenjevanje atipije v endocervikalnem žleznem epiteliju

Reakcija na p16 in Ki-67 je močno pozitivna tudi v stratificiranem atipičnem žleznem epiteliju endocervikalnega adenokarcinoma in situ (AIS). Pozitivna reakcija je prisotna tudi v atipji, ki morfološko ustreza cervikalni glandularni (žlezni) intraepitelijski neoplaziji nizke stopnje (2).

4. Kondilom

V kondilomih je reakcija na p16 negativna, Ki-67 pa je pozitiven le v bazalnem in parabazalnem sloju epitelija, enako kot v normalnem ploščatem epiteliju. Negativni reakciji na oba označevalca posredno potrjujeta, da ne gre za okužbo s HPV-VT. Diagnozo lahko potrdimo tudi s pozitivno reakcijo na HPV 6 in 11, z metodo in situ hibridizacije (2).

Sklep

Biološki označevalec p16, največkrat v kombinaciji s Ki-67, lahko uporabimo kot dodatno, imunohistokemično metodo v rutinski histopatološki preiskavi diagnostično težavnih biopsijskih vzorcev materninega vratu. Predvsem pomembna je uporaba p16 za razlikovanje cervikalne ploščate in žlezne intraepitelijske neoplazije od morfološko podobnih neneoplastičenih sprememb, kar pomembno prispeva k optimalni obravnavi bolnic.

Viri:

1. Uršič-Vrščaj M, Rakar S, Možina A, et al. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
2. Crum CP, Rose PG. Cervical squamous neoplasia. In: Crum CP, Lee KR. Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology. 1st ed. Elsevier Inc; 2006. p.267-354.
3. Thrall MJ, Mody DR. Clinical human papillomavirus testing modalities: Established techniques and new directions. Pathology Case Reviews 2011; 16: 55-61.
4. Niekerk DV, Guillaud M, Matisic J, et al. p16 and MIB1 improve the sensitivity and specificity of the diagnosis of high grade squamous intraepithelial lesions: Methodological issues in a report of 447 biopsies with consensus diagnosis and HPV HCII testing. Gynecol Oncol 2007; 107: 233-240.
5. Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, et al. Conjunctive p16 testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Am J Clin Pathol 2010; 133: 395-406.

Kolposkopski primeri žleznih sprememb

Tatjana Kodrič

ZD Lenart

Kolposkoska preiskava žleznih sprememb in njihovo prepoznavanje je zelo zahtevna naloga, primerna za izkušenega kolposkopista. Žlezne spremembe odkrivamo naključno. Citološka ocena intraepitelnih predrakavih žleznih sprememb je težavna in nezanesljiva. Kolposkopske značilnosti – entitete patoloških žleznih sprememb, niso natančno opredeljene. Običajno diagnosticiramo endocervikalni adenokarcinom in situ (AIS) in invazivni karcinom v odščipu ali v konusu sočasno s ploščato intraepitelno lezijo v 70 %.

Značilnosti žleznih sprememb

1. Žlezne spremembe so vidne znotraj transformacijske cone.
2. V 50 % so v cervikalnem kanalu.
3. Značilni so gosti beli plaki ali rdečina med žleznim epitelijem, ni stika s skvamokolumnarno mejo.
4. Papile se zlivajo, vidne so izrazito bele žlezne papile.
5. Žilje je atipično, pogoste so anomalije lasnic. Oblika žilja je podobna koreninam, vejasta, atipično žilje pokriva žlezni epitel.
6. Znotraj žleznega epitela so široka žlezna izvodila.
7. Invazivni karcinom kaže papilarno rast z izrazito gosto, sivkasto-belkasto površino nad nivojem porcije, atipično žilje in široka žlezna izvodila, ki se med seboj dotikajo.

Zanesljivost kolposkopske preiskave je odvisna od izkušenosti kolposkopista in doslednega upoštevanja postopkov. Pri pregledu moramo zelo skrbno in natančno ocenjevati žilje, in izbrati mesto odščipa. Z izboljšanjem kolposkoske preiskave bi lahko povečali število odkritih prekanceroz.

Viri (po abecednem vrstnem redu):

Colposcopic diagnosis of pre clinical invasive carcinoma of the cervix and glandular neoplasia Dostopno na: http://screening.iarc.fr

DiTomasso J.P., Ramzy I., Mody D.R. Glandular Lesions of the Cervix. Acta Cytol, 1996,40.1127-1135

Ellias A., Linthorst G., Bekker B., Voojis PG. The Significance of Endocervical Cells in the Diagnosis of Cervical Cells in the Diagnosis of Cervical Epithelial Changes. Acta Cytol 1983, 27. 225- 229

Singer A., Monaghan JM. Diagnosis of Cervical Precancer: The Use of Colposcopy. Precancerous Glandular Lesions of the Cervix. v Singer A. et al. Lower Genital Tract Precancer Colposcopy, Pathology and Treatment 2nd Edition. Blackwell Science, 2000.

Wright TC, Ferenczy A., Carcinoma and Other Tumor of the cervix. v Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, Fourth edition. Kurman RJ New York, Springer Verlag, 1994. 279-326

Kaj je pomembno pri celoviti obravnavi žleznih sprememb materničnega vratu?

Špela Smrkolj, Andrej Možina, Leon Meglič, Nina Jančar

Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Ključne besede: žlezne spremembe, maternični vrat, celovita obravnava

Uvod

Bolezenske spremembe žleznih celic v brisu materničnega vratu (BMV) opažamo pri 0,5–1 %. V veliki večini gre za atipične žlezne celice (AŽC), ki so velik izziv za citologa in še večji za kolposkopista. Kolposkopsko ocenjevanje žleznih sprememb je naporno in celo za izkušenega kolposkopista strokovno zelo zahtevno delo. Atipične žlezne celice so za oceno problematične še na nekaj 100-kratni povečavi (citolog), toliko težje pa na nekaj 10-kratni (kolposkopist). Razlike med posameznimi laboratoriji so prav v deležu te kategorije celic največje. Da so težave v odkrivanju velike govori tudi dejstvo, da je delež adenokarcinomov med karcinomi materničnega vratu do 20 %, prekanceroz žleznega izvora pa je med vsemi odkritimi samo 2 %!

Nujno je poudariti, da pričakujemo med atipičnimi žleznimi celicami v do 50 % hudo displazijo tipa CIN II ali CIN III in v do 10 % že invazivni karcinom!

Obravnava AŽC

Postopki pri klinični obravnavi AŽC so opredeljeni in obširno opisani v »Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu 2011« in so usmerjeni k optimalni varnosti, tako pri invazivni diagnostiki, kot pri zdravljenju in sledenju bolnic. Ob izvidu BMV, ki kaže na patologijo žleznih celic, je potrebno upoštevati izvor žleznih celic (iz endocerviksa ali endometrija), resnost citološkega opozorila oz. veliko verjetnost prekanceroze, (ne)zanesljivost kolposkopije pri žlezni patologiji, histološko diagnostiko, pomembnost čim bolj kakovostnih diagnostičnih ukrepov in morebitnega zdravljenja ter še posebej pomen pravilnega sledenja brez zdravljenja ali po zdravljenju.

Endometrijske celice so v BMV redke, njihova prisotnost je lahko znak napredovale endometrijske patologije, predvsem karcinoma in to še pred nastopom ostalih kliničnih znakov, predvsem krvavitve. Kolposkopijo v teh primerih vedno dopolnimo še s frakcionirano abrazijo, lahko tudi z ultrazvočno preiskavo, histeroskopijo oz. z drugimi diagnostičnimi metodami.

Atipične žlezne celice neopredeljene (AŽC-N), atipične žlezne celice, verjetno neoplastične (AŽC-VN), endocervikalni adenokarcinom in situ (AIS): Glede na priporočila je potrebna kolposkopija in abrazija cervikalnega kanala, v primeru odkritih patoloških sprememb endometrijskih celic ali pri neopredeljeni krvavitvi in pri ženskah, starejših od 35 let, pa je potrebno narediti še frakcionirano abrazijo. Glede na klinične izkušnje je ponavljanje BMV v tem primeru nesprejemljivo. Vsi ostali postopki obravnave so opisani v »Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami maternične vratu 2011«.

Kolposkopija žleznih sprememb

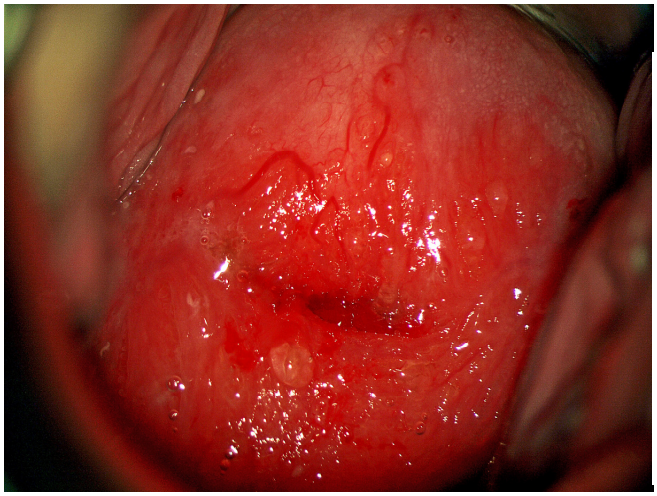
Glavne značilnosti so:

1. Nezanesljiva, predvsem pa zelo zahtevna kolposkopija (Slika 1).
2. Nezanesljiva je tudi citološka ocena žleznih sprememb.
3. Visokotvegane displazije najdemo v 9 % do 54 %.
4. Invazivni karcinom najdemo v 1 % do 9 %.

Adenokarcinom in situ (ACIS)

Sprememba je redka, njen delež znaša le 2 % (žleznih komponent v prekancerozah). Velik del te patologije ne odkrijemo pravočasno, saj je diagnostika nezanesljiva (citologija in kolposkopija). Ni še povsem jasno ali je razvoj v invazivno obliko res povsem drugačen oz. hitrejši kot pri planocelularni obliki ali gre le za nezanesljivost naših diagnostičnih metod. Glavne značilnosti so:

1. Adenokarcinom in situ se pojavlja kot multifokalni vznik v petini vseh primerov.
2. Razmerje med adenokarcinomom in CIN 3 je 1:50.
3. V 70 % je prisotna tudi ploščatocelična sprememba.



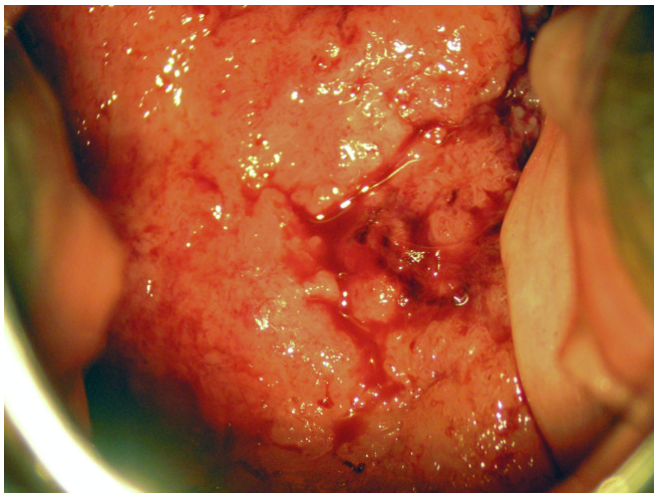
Slika 1.
Zrela in nezrela metaplazija, kronični cervicitis, brez displastičnih sprememb (avtor slike: as. dr. Leon Meglič).

Principi kolposkopije žleznih sprememb ostajajo enaki, vendar:

- Prvi resni problem nastopi, ker je žlezni epitel viden le pri ⅔ preiskovank.
- Možen je multifokalen vznik, predvsem pa so pogoste mešane oblike sprememb.
- Zaradi vsega naštetega je priporočeno, da se take bolnice kolposkopsko obravnavajo v referenčnih centrih.

V sami **kolposkopski sliki žleznih sprememb** pa vidimo:

1. Pogoste so žilne anomalije lasnic in ne vijačnic, ki so značilnost ploščatoceličnih oblik invazije.
2. Izločanje mukusa je lahko obilno, predvsem pa so vidna izvodila žlez, ki so znotraj atipične transformacijske cone.
3. Papile se združujejo in dajejo vtis običajne metaplazije.
4. Ne vidimo punktacij in mozaikov, pač pa rdečino ali bel plak, ki ni povezan s ploščatim epitelijem.
5. Invazivni karcinom se kaže s papilarno rastjo nad nivojem porcije (Slika 2).



Slika 2.
Invazivni adenokarcinom materničnega vratu (avtor slike: as. dr. Leon Meglič).

Zdravljenje bolnic z žleznimi spremembami

Destrukcijske metode zaradi pogosto spregledane težje patologije niso indicirane!

Primarna metoda zdravljenja adenokarcinoma in situ je klasična konizacija. Izjemoma pri mlajših bolnicah, ki še želijo roditi lahko napravimo velik LLETZ. Pri spremembah, ki so **odstranjene v zdravem,** moramo zaradi možnosti multifokalnega pojavljanja bolnice slediti z brisi na pol leta še vsaj 4-krat. Kadar pa lezija **ni odstranjena v zdravem**, je obvezna rekonizacija ali histerektomija, odvisno od želja bolnice.

Sledenje bolnic z žleznimi spremembami

Praviloma sledimo bolnice po posegu še vsaj 2 leti z brisi vsakih 6 mesecev, nato pa vsaj enkrat letno še 8 let, skupaj torej 10 let po posegu.

Zaključki

Spremembe žleznega epitelija ne smemo podcenjevati, 20 % odkritih karcinomov materničnega vratu je žleznega porekla. Citološka diagnostika žleznih sprememb je zahtevna in nezanesljiva, prav tako je težavna in nezanesljiva kolposkopija. Majhen delež endocervikalnega adenokarcinoma in situ žal potrjuje dejstvo, da velik del patologije ne odkrijemo pravočasno. Z izboljšanjem kolposkopske preiskave bi lahko povečali število odkritih prekanceroz.

Zahtevnost diagnostike, zdravljenja in sledenja narekuje, da se o posameznih bolnicah posvetujemo tudi z bolj izkušenimi kolegi iz referenčnih centrov.

Viri (po abecednem vrstnem redu):

Bulten J, Horvat R, Jordan J, Herbert A, Wiener H, Arbyn M. European guidelines for quality assurance in cervical histopathology. Acta Oncol. 2011 Jun;50(5):611-20. Epub 2011 Feb 11.

Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, Anttila A, Nieminen P, Prendiville W. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. Cytopathology. 2008 Dec; 19(6):342-54.

Talaat A, Brinkmann D, Dhundee J, Hana Y, Bevan J, Irvine R, Bailey S, Woolas R. Risk of significant gynaecological pathology in women with ?glandular neoplasia on cervical cytology. Cytopathology. 2011 Jul 12. doi: 10.1111/j.1365-2303.2011.00891.x.

Ullal A, Roberts M, Bulmer JN, Mathers ME, Wadehra V. The role of cervical cytology and colposcopy in detecting cervical glandular neoplasia. Cytopathology. 2009 Dec; 20(6):359-66. Epub 2008 Jun 28.

Van Niekerk WA, Dunton CJ, Richart RM, Hilgarth M, Kato H, Kaufman RH, Mango LJ, Nozawa S, Robinowitz M. Colposcopy, cervicography, speculoscopy and endoscopy. International Academy of Cytology Task Force summary. Diagnostic Cytology Towards the 21st Century: An International Expert Conference and Tutorial. Acta Cytol. 1998 Jan-Feb; 42(1):33-49.

Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami maternične vrata 2011. Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2011.

Nosečnost po zdravljenju cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) in začetnega raka materničnega vratu (RMV)

Branko Cvjetićanin, Borut Kobal, Leon Meglič

Ginekološka klinika UKC Ljubljana

Ključne besede: CIN, rak materničnega vratu, konizacija, LETZ, trahelektomija, LPL, nosečnost po zdravljenju

Uvod

Cervikalne intraepitelijske neoplazije (CIN) delimo v dve skupini in sicer: nizkotvegane displazije (CIN 1), ter visokotvegane displazije (CIN 2 in CIN 3). CIN nastane zaradi dolgotrajne, večletne okužbe z visokotveganimi HPV (najpogosteje 16 in 18). Okoli 10 % do 15 % CIN 1 v daljšem časovnem obdobju (več kot eno leto), napreduje v CIN 2 oz. CIN 3. V histoloških izvidih biopsij in ekscizij v letu 2006 je dve tretjini CIN 1 ali drugo in ena tretjina CIN 2 ali več. Po podatkih registra cervikalne patologije Združenja za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo (ZGO−SZD) iz leta 2006, kirurško zdravimo letno okoli 500 bolnic s CIN 1 in okoli 1800 bolnic s CIN 2 in CIN 3. Iz Registra ZORA je razvidno, da je bilo v letu 2006 bilo opravljenih 1194 LETZ, 906 konizacij in 771 rekonizacij. Diagnostika in obravnava CIN sprememb je natančno opisana in opredeljena v Smernicah za celostno obravnavo žensk pred rakavimi spremembami materničnega vratu iz leta 2011. Po največji incidenci RMV v letu 1997 (23/100000) se incidenca RMV vztrajno zmanjšuje in je bila leta 2010 že 13,4/100000. Ta uspeh je vsekakor rezultat pomembnih ukrepov zadnjega desetletja na področju presajanja, preventive, diagnostike, obravnave in zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu (ZORA, smernice, kolposkopski tečaji ZGO-SZD, sodobno zdravljenje predrakavih sprememb…). V začetni RMV prištevamo stadije 1A1 (površine manj kot 7mm, globina invazije manj kot 3mm), 1A2 (površina manj kot 7mm, globina invazije 3-5mm) in začetni 1B1 (tumor manjši od 2cm). Celostna obravnava in zdravljenje RMV je opredeljena v novih smernicah, ki so pripravljene za objavo v 2012. Vse oblike zdravljenja CIN in zgodnjega RMV lahko bolj ali manj vplivajo na poznejšo zanositev in izid nosečnosti.

Sodobno zdravljenje CIN

CIN 1 je nizkotvegana displazija, zelo pogosto spontano izzveni, zato je zdravljenje indicirano le v primerih, ko sprememba vztraja 2 leti. CIN 2 in CIN 3 sta visokotvegani displaziji in ju je potrebno zdraviti. Nezdravljen CIN 3 z leti preide v RMV v več kot 50 %, po primernem zdravljenju pa se to zgodi le v manj kot 1 %. Metode in tehnike zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu obsegajo široko paleto operativnih posegov, od minimalnih do radikalnih. Razdelimo jih v tri skupine:

1. destrukcijske (ablativne) tehnike (laserska vaporizacija - LV, elektrokoagulacija epitelija, krioterapija in hladna koagulacija);
2. ekscizijske tehnike (ekscizija transformacijske cone z električno zanko – LETZ, LLETZ, LEETZ, klasična konizacija – hladna ekscizija, konizacija s harmoničnim skalpelom, radiofrenkvenčna konizacija …);
3. ekstirpacijske tehnike (histerektomije: vaginalna, laparoskopsko asistirana vaginalna histerektomija - LAVH, abdominalna).

Izbira metode in tehnike zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu je odvisna predvsem od histološke diagnoze, znanja ginekologa kirurga in tehnične podpore, ki jo ima na razpolago ter od kolposkopske slike, citološkega izvida, starosti bolnice, rodnosti oz. želje po ohranitvi reproduktivne funkcije in morebitnih sočasnih bolezni reproduktivnih organov. Vztrajajoče CIN 1 v glavnem zdravimo z destruktivnimi metodami (kolposkopsko vodena laserska vaporizacija). Destrukcijske metode lahko uporabljamo tudi za zdravljenje dobro vidnih in omejenih CIN 2 in CIN 3 sprememb na ektocerviksu, vendar so za zdravljenje CIN 3 sprememb primernejše ekscizijske metode. Prednost ekscizijskih metod je predvsem, da omogočajo histološko preiskavo pridobljenega vzorca ter so sočasno diagnostične in terapevtske. V primerjavi z destrukcijo je uspešnost ekscizijskih tehnik sicer nekoliko večja, vendar pri bolnicah, ki so bile zdravljene z ekscizijsko tehniko (predvsem konizacijo), pogosteje prihaja do zapletov v nosečnosti (prezgodnji porod). Zato imajo v zadnjem času minimalno invazivne tehnike (LV, LETZ) prednost pred klasičnimi metodami.

Sodobno zdravljenje začetnega RMV

Izbira metode in tehnike zdravljenja je odvisna od stadija, histološke vrste RMV (ploščatocelični karcinom, adenoskvamozni karcinom, adenokarcinom), znanja kirurga, starosti bolnice oz. fertilnosti in sočasnih bolezni. Stadij 1A1 brez limfovaskularne invazije zdravimo s konizacijo (ali histerektomijo – starost, sočasne bolezni), stadij 1A1 z limfovaskularno invazijo pa s konizacijo ali trahelektomijo (amputacija materničnega vratu) in laparoskopsko pelvično limfadenektomijo (ali LAVH in LPL). Stadij 1A2 zdravimo s trahelektomijo oziroma radikalno trahelektomijo in LPL (ali LAVH in LPL). Stadij 1B1 ≤ 2 cm zdravimo z radikalno trahelektomijo in LPL (ali vaginalno histerektomijo sec. po Schauta – Amreich in LPL, LAVRH in LPL, radikalno histerektomijo sec. Wertheim – Meigs – Novak, s tehniko ohranitve živcev). Sodobne tehnike zdravljenja začetnega RMV z ohranitvijo materničnega telesa ne vplivajo na preživetje bolnic in omogočajo ohranitev reproduktivne sposobnosti. Vendar ženske, pri katerih so bili narejeni opisani kirurški posegi, težje zanosijo, poveča se tudi verjetnost splava in prezgodnjega poroda.

Po konizaciji so potrebne le kontrole in po potrebi cerklaža v nosečnosti. Po trahelektomiji in radikalni trahelektomiji je možnost spontane zanositve vprašljiva, zato je indicirana IVF-ET. Ob posegu se preventivno naredi tudi cerklaža. Cerklažo lahko opravimo tudi laporoskopsko, vendar enotnega navodila, kdaj poseg opraviti, ni (ob trahelektomiji, pozneje kot samostojen poseg ali šele v zgodnji nosečnosti).

Nosečnost po zdravljenju CIN

CIN se najpogosteje pojavlja v rodnem obdobju žensk in zato ne smemo zanemariti neugodnega vpliva zdravljenja na morebitne poznejše nosečnosti, še posebej ker se število žensk in kirurškega zdravljenja CIN povečuje. V začetku je večina avtorjev zanikala kakršenkoli vpliv sodobnega zdravljenja CIN (LV, LETZ, LK…) na poznejše nosečnosti, predvsem, ker ni bilo ugotovljenih histoloških sprememb v razporeditvi kolagena v regenerativnem tkivu. Bertole v letu 1988 navaja 36 % prezgodnjih porodov in nedvomno povečano število prezgodnjih porodov med 28. in 32. tednom nosečnosti po predhodni konizaciji. Da je konizacija dejavnik tveganja za prezgodnji porod leta 1997 ugotavljajo tudi Novak-Antolič, Pajntar in Verdenik. Verdenik leta 2001 uvršča konizacijo na drugo mesto med dejavnike tveganja za prezgodnji porod. Do leta 2005 je število klasičnih konizacij naraščalo, predvsem zaradi večjega števila CIN in razširitve indikacij za konizacijo (CIN3 – karcinom in situ, mikroinvazivni RMV – 1A1). Posledično je naraščalo tudi število porodov po

konizaciji (2 % leta 2004). Predvsem v zadnjih letih narašča tudi število porodov po LETZ in destruktivnih metodah zdravljenja CIN (LV). Guzej in Lovšin v raziskavi o vplivu zdravljenja CIN na trajanje poznejše nosečnosti v obdobju 2003 do 2004 navajata 3-krat več prezgodnjih porodov po klasični konizaciji (17,8 % po konizaciji in 5,6 % brez konizacije) in 2-krat več prezgodnih porodov po drugih konizacijah: LETZ, LK, harmonični nož (12 % po LETZ in 5,6 % brez LETZ). Podobne rezultate navajata Bindas in Novak-Antolič za obdobje 2002 do 2005, in sicer 18 % prezgodnjih in 12 % porodov z nizko porodno težo (manj kot 2005g) po klasični konizaciji ter 13 % prezgodnjih in 10 % porodov z nizko porodno težo po LETZ; v primerjavi s 6 % prezgodnjih porodov in porodov z nizko porodno težo pri primerjalni skupini brez kirurških posegov na maternicnem vratu. O vplivu LETZ-a na trajanje nosečnosti si avtorji v svetu niso enotni, eni neugoden vpliv LETZ-a in LV-a zanikajo, medtem ko so rezultati pri drugih podobni slovenskim.

Nosečnost po zdravljenju začetnega RMV

Zmanjševanje radikalnosti kirurškega zdravljenja začetnega RMV je omogočilo ohranjanje rodnosti in poznejše nosečnosti ter porode pri bolnicah po zdravljenju začetnega RMV. Rezultati metaanalize desetih študij na 582 bolnicah so pokazali, da je delež ponovitve ali napredovanja bolezni sorazmerno nizek in ni večjega tveganja za ponovitev bolezni v primerjavi s klasičnim radikalnim kirurškim zdravljenjem. Reproduktivni podatki kažejo, da po zdravljenju začetnega RMV rodi okoli 64 % žensk, ki zanosijo. Ena večjih serij (Plante in sod.) navaja 50 nosečnosti pri enaintridesetih ženskah. Delež zgodnjega spontanega splava je bil 16 %, splavnost v drugem trimestru pa 4 %. 72 % nosečnosti je potekalo do tretjega trimestra, med njimi se je 8 % otrok rodilo pred 32. tednom, 14 % med 32. in 36. tednom in 78 % (28 otrok) pa je bilo rojenih ob terminu. V Sloveniji smo, na Ginekološki kliniki Ljubljana, do sedaj z radikalno trahelektomijo in LPL zdravili 12 bolnic zaradi začetnega RMV stadija 1A2 do 1B1 (manjši od 2 cm). Pri prvih dveh nosečnicah je po zdravljenju prišlo do spontanega splava v 18. oz. 19. tednu nosečnosti. Po splavih je bila pri obeh narejena še LPSC cerklaža. Obe pacientki sta naslednjo nosečnost zaključili s porodi (SC) ob roku in rodili zdrava otroka.

Zaključek

Vse večje število CIN in vse bolj razširjene sodobne metode zdravljenja (LV, LETZ…) so posledično privedle do vse večjega števila nosečnosti in porodov po tovrstnem zdravljenju. Kirurško zdravljenja CIN je nedvomno neugodno povezano z izidom nosečnosti.

Uvedba novih kirurških tehnik s sočasnim ohranjanjem radikalnosti in uspešnosti zdravljenja ter ohranjanjem fertilnosti bolnic z začetnim RMV, omogoča bolnicam zanositev in rojstvo zdravih otrok. Vsekakor je treba biti pri izbiri bolnic, indikacij in kirurških tehnik zdravljenja previden in dosledno upoštevati smernice, še posebej pri bolnicah v reproduktivnem obdobju.

Viri (po abecednem vrstnem redu):

Bertole J. Porođaj žena poslje konizacije. Zagreb. Mag.rad. Medicinski fakultet Zagreb 1988

Bindas A., Novak – Antolič Ž.: Porodniški izid po konzervativni terapiji intraepitelijskih ali zgornjih invazivnih lezij materničnega vratu; pregled podatkov za Slovenijo od leta 2002 do 2005. Zdrav. Vest. 2009, 78 241-6.

Cvjetićanin B. Sodobno zdravljenje predrakavih sprememb in začetnega raka materničnega vratu. Zbornik, Prvi izobraževalni dan programa ZORA, april 2010.

Cvjetićanin B., Kobal B., Rakar S., Omahen A., Meglič L., Barbič M.: Vloga laporoskopije pri optimalni obravnavi mikroinvazivnega raka materničnega vratu. Endoskopska revija vol. 10, No. 23 2005, 36, 49.

Deisinger D.: Kazalci kakovosti pri zdravljenju prekanceroz materičnega vratu v Sloveniji. V: Možina A. ur. Zbornik predavanj 2. slovenski kongres o cervikalni patologiji, Portorož 7 do 10. marec 2007, ZGO 2007: 150–4.

Dergant D., Martin X., Sacchetoni A., Mathevet P.: Laporoskopic vaginal radical trachelectomy: A treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. Cancer 2000. 88 1877-82.

Grio R., Rizzitiello A., Colla F., Leotta E. Therapy for intraepithelial neoplasia and fertility. Minerva Ginecol. 2002; 54: 325-31.

Guzej Z., Lovšin B.: Vpliv zdravljenja cervikalne intraepitelijske neoplazije na trajanje poznejše nosečnosti in pogostost prezgodnjega poroda. Slovenski rezultati raziskave za obdobje 2003 do 2004, Onkologija 2007; 11: 63-5.

Kobal B.: Vloga laporoskopije pri zgodnjih oblikah raka materničnega vratu. Zdrav. Vest. 2009; 78: I-49-52.

Kyrgiou M., Koliopoulos G., Martin-Hirsch P., Arbyn M., Prendiville W., Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Lancet 2006; 367: 489-98.

Možina A.: Standardni kazalci kakovosti pri odkrivanju in zdravljenju predrakavih sprememb MV. Onkološki simpozij, Ljubljana 21.1.2010.

Novak-Antolič Ž., Pajntar M., Verdenik I. Ruptur of membranes and postpartum infection. Eur J Obstet & Gynecol and Reproductive Biology 1997; 71: 141-146.

Plante M., Renaud MC., Hoskins IA., Roy M. Vaginal radical trachelectomy a valuable fertility – prezerving options in the managment of early-stage cervical cancer. Cura Opin Obstet. Gynecol 2005; 17, 5-12.

Register ZORA; Poročilo o rezultatih ZORA v letih 2006 in 2007, Onkološki inštitut Ljubljana 2007.

Takač I., Arko D., Gorišek B., Kodrič T., Repše-Fokter A.: Možnosti zdravljenja predrakavih sprememb materničnega vratu. Zdrav. Vest. 2009, 78 I-43-8.

Tomaževič T.: Laporoskopska cerklaža pri ženskah s cervikoistmično insuficienco in visokim tveganjem za kasni splav ali zelo prezgodnji porod. 10 kongres endoskopske kirurgije Slovenije, Portorož 10. do 12.5.2009.

Uršič – Vrščaj M., Rakar S., Možina A., Kobal B., Takač I., Deisinger D., Zore A.: Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2011.

Verdenik I. Napovedovanje tveganja za prezgodnji porod. Zbornik predavanj Novakovi dnevi, Maribor 2001: 85-92.

Smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji

Marjetka Uršič Vrščaj[†], v imenu strokovne skupine za pripravo smernic*

Državni program ZORA
Onkološki inštitut Ljubljana

* Strokovna skupina za pripravo smernic:
Milan Baškovič, Sonja Bebar, Matej Bračko, Olga Cerar, Branko Cvjetičanin, Astrid Djurišić, Albert Peter Fras, Borut Kobal, Leon Meglič, Andrej Možina, Maja Primic Žakelj, Primož Petrič, Vesna Sgerm-Robič, Vida Stržinar, Barbara Šegedin, Iztok Takač, Aleš Vakselj, Marjetka Uršič Vrščaj, Špela Smrkolj, Andrej Zore.

Uvod

Smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji (Smernice) so prve državne smernice za zdravljenje in sledenje bolnic z rakom materničnega vratu (RMV). Smernice so nadgradnja priporočil, ki so bila objavljena leta 2002 na Onkološkem inštitutu in Univerzitetni ginekološki kliniki v Ljubljani z naslovom Ginekološki malignomi, doktrina zdravljenja ginekoloških malignomov (1). Avtorji novih državnih Smernic so člani konzilijev treh zdravstvenih ustanov v Sloveniji, kjer poteka zdravljenje RMV: Onkološkega inštituta Ljubljana, UKC Ljubljana, SPS Ginekološka klinika in UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo.

Namen in pomen smernic

Smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji vsebujejo navodila za zdravljenje najpogostejših histopatoloških oblik RMV: ploščatoceličnega, adeno-skvamoznega RMV ter adenokarcinoma, podobno kot sicer do sedaj redko objavljene tuje smernice. Smernice upoštevajo predvsem priporočila za obravnavo bolnic z RMV, kot jih priporočajo smernice Evropskega združenja za ginekološko onkologijo (Europen Society of Gynecological Oncology, ESGO) pa tudi ameriške NCCN (National Comprehensive Cancer Network) smernice (2,3). Navodila v Smernicah temeljijo na z dokazi podprtih ugotovitvah in soglasju avtorjev o najsodobnejših ukrepih odkrivanja, zdravljenja in sledenja bolnic z RMV. Seveda pa Smernice ne morejo nadomestiti dobre klinične presoje in ne morejo usmerjati različnih oblik ukrepanja prav za vse

bolnice. Bistvenega pomena za odločitev o zdravljenju bolnic oz. ukrepanje ni le upoštevanje smernic, pač pa pretehtano odločanje, ki mora vedno temeljiti na individualnih, klinično pomembnih značilnostih vsake posamezne bolnice. Odločitev o zdravljenju vedno temelji na soglasju bolnice. Nekritično sledenje algoritmom iz smernic in neupoštevanje individualnih značilnosti posamezne bolnice lahko vodi k neustreznim in za bolnico škodljivim odločitvam.
Predstavitev celovite zdravstvene dokumentacije in bolnice na onkološko ginekološkem konziliju je ključnega pomena, na začetku zdravljenja, pa tudi v primeru kasnejših sprememb, kot so ponovitve bolezni ali drugih zapleti. Stalni člani konzilija so strokovnjaki na področju onkološke ginekologije, radioterapije in sistemskega zdravljenja raka, citopatologije in histopatologije.

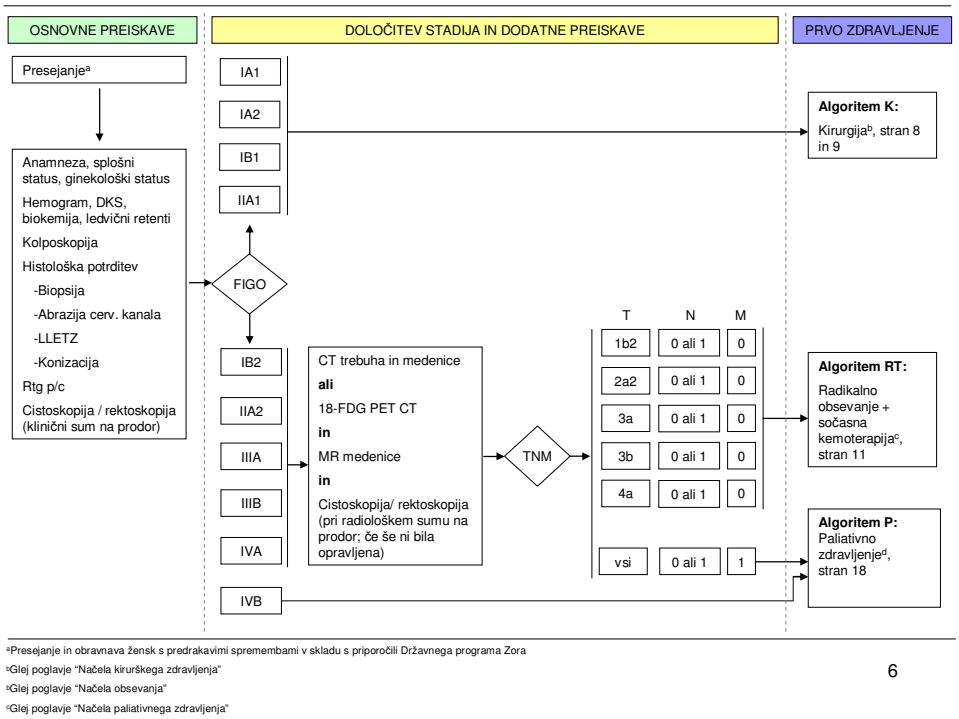
Vsebinska delitev smernic

Smernice so razdeljene na tri vsebinske sklope.

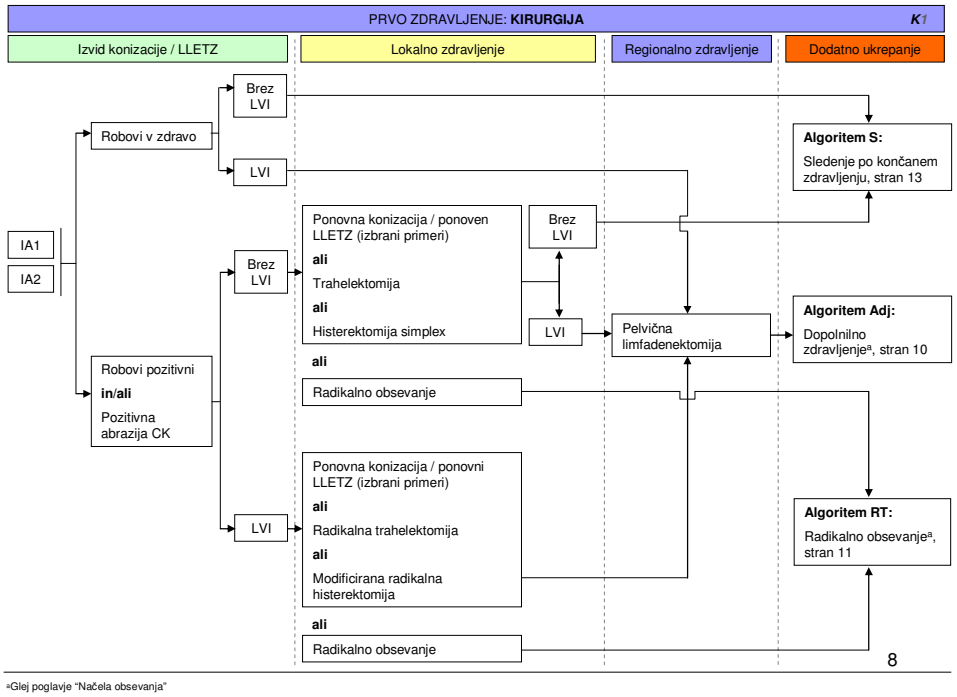
A.

V prvem sklopu so algoritmi za strokovno ukrepanje, razdeljeni v pet podenot.

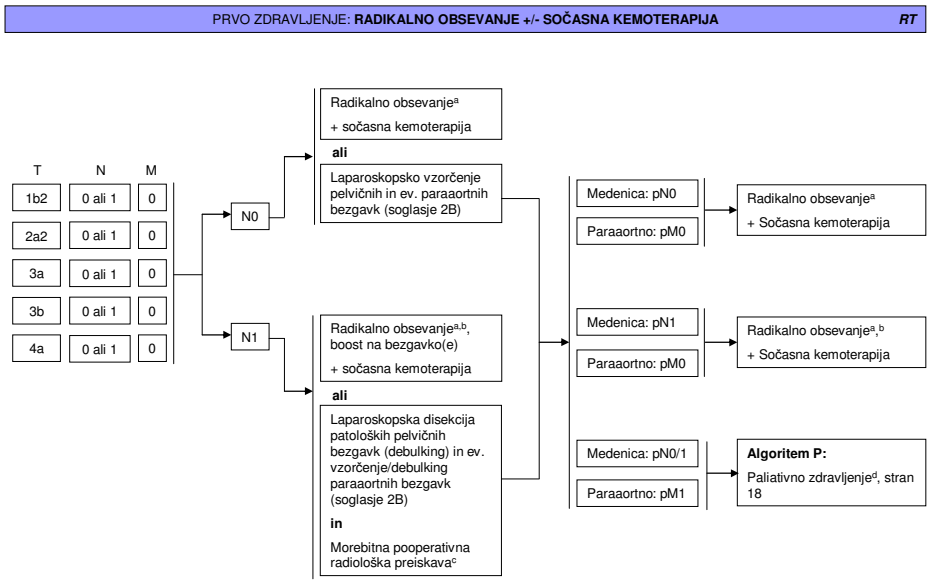
- V prvem delu so priporočila za osnovne preiskave, za določitev stadija po FIGO in TNM klasifikaciji, dodatne preiskave in osnovna razdelitev prvega zdravljenja glede na stadij bolezni (Slika 1).
- V drugem delu so algoritmi za prvo, radikalno zdravljenje, če je to kirurgija (z ev. dopolnilnim obsevanjem) in prvo zdravljenje, če je to radikalno obsevanje, z ali brez sočasne kemoterapije (Sliki 2, 3).
- Tretji del vključuje algoritme za sledenje po končanem radikalnem zdravljenju (Slika 4).
- Algoritmi za obravnavo ponovitve bolezni in sledenje po končani obravnavi ponovitve bolezni so v četrti podenoti.
- V petem delu pa so algoritmi za ukrepanje pri bolnicah, pri katerih zaradi razširjenosti bolezni ali drugih dejavnikov ni mogoče radikalno, pač pa zgolj paliativno zdravljenje.



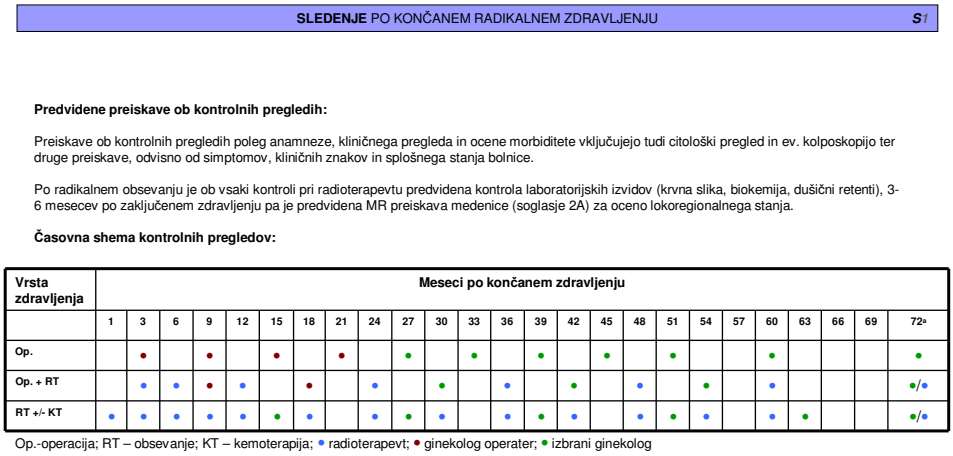
Slika 1. Algoritem osnovnih preiskav in priporočeno prvo zdravljenje glede na posamezne stadije (Smernice, stran 6).



Slika 2. Algoritem prvega zdravljenja bolnic z RMV s kirurgijo (stadij IA1 in IA2) (Smernice, stran 8).



Slika 3. Algoritem prvega zdravljenja bolnic z RMV z obsevanjem (Smernice, stran 11).



Slika 4. Algoritem sledenja bolnic po končanem radikalnem zdravljenju (Smernice, stran 13).

B.

V drugem vsebinskem sklopu so Pojasnila k smernicam, v katerih avtorji in njihovi sodelavci, v posameznih prispevkih, pojasnijo odločitve, prikazane v algoritmih.

V pojasnilih k smernicam, na začetku in po predgovoru, prikazujemo breme raka materničnega vratu v svetu in v Sloveniji (4,5). Za pričetek zdravljenja so hitra in točna postavitev diagnoze, histopatološka potrditev in določitev stadija ključnega pomena. Radikalno zdravljenje RMV je lahko kirurško (zgodnejši stadiji) ali z obsevanjem (praviloma napredovali stadiji). Dopolnilno obsevanje, po kirurškem zdravljenju in v primeru neugodnih dejavnikov tveganja, pomembno vpliva na zmanjšanje ponovitve bolezni. Ponovitev bolezni (recidiv) lahko zdravimo kirurško ali z obsevanjem, odvisno od velikosti in kraja ponovitve.

Sledenje bolnikov po onkološkem zdravljenju postaja vse pomembnejše vprašanje, saj se po eni strani število bolnikov po uspešnem zdravljenju veča, po drugi strani pa so se nekatere prepogoste preiskave, ki so obremenjevale bolnice in, ki smo jih opravljali v preteklosti, pokazale kot malo ali celo nekoristne. Zato mora biti tudi sledenje bolnic po radikalnem zdravljenju ali zdravljenju ponovne bolezni pretehtano in ne sme po nepotrebnem obremenjevati bolnice, brez večjega učinka na samo preživetje bolnic.

Podporni (reševalni) kirurški posegi so posegi, ki jih izvajamo pred zdravljenjem ali še pogosteje med samim zdravljenjem z namenom reševanja zapletov bolezni ali zdravljenja. V paliativno zdravljenje, ko je pri bolnici specifično zdravljenje že izčrpano ali pa ni izvedljivo glede na splošno stanje bolnice, štejemo paliativne kirurške posege, paliativno obsevanje, sistemsko zdravljenje RMV in paliativno oskrbo. V pojasnilu so opisani tudi postopki ravnanja pri nekaterih redkih, a prav tako pomembnih stanjih kot sta RMV v nosečnosti in nepričakovano odkriti invazivni RMV po enostavni histerektomiji.

C.

Obsežnim podatkom o izbrani literaturi, kjer je mogoče najti celovitejše podatke pa dodajamo tudi spletne strani, ki jih priporočamo v ogled. Celoviti razpredelnici s FIGO in TNM klasifikacijo dodajamo v prilogi. Za lažje branje pa bo koristen tudi slovar okrajšav.

Zaključek

Smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji pomenijo v slovenski onkologiji pomembno dopolnitev. Smernice so pomembne tudi kot zaključni del celovite obravnave pri odkrivanju žensk s patološkimi spremembami materničnega vratu: od presejanja, diagnostičnih postopkov in zdravljenja ter sledenja po zdravljenju pa vse do odkrivanja in zdravljenja bolnic z že prisotnim invazivnim RMV. Osnovni namen presejalnih programov za raka materničnega vratu je zmanjšati incidenco in umrljivost. Kakovostno zdravljenje bolnic z RMV, ki temelji na sodobnih znanjih in smernicah, je pomemben dejavnik pri zmanjševanju umrljivosti teh bolnic. Izhajajoč iz številnih dokumentov, ki so bili v zadnjem letu v Sloveniji posodobljeni na področju odkrivanja predrakavih sprememb in RMV lahko morda v prihodnosti utemeljeno pričakujemo zmanjšanje incidence in umrljivosti zaradi RMV.

Viri:

1. Stržinar V, Baškovič M, Bebar S, Cerar o, Fras PA, Koritnik K et al. Ginekološki malignomi: doktrina zdravljenja ginekoloških malignomov na Onkološkem inštitutu in Univerzitetni ginekološki kliniki. 3. revidirana izd. Ljubljana, Zveza slovenskih društev za boj proti raku 2002.
2. http://www.esgo.org/Education/Pages/Algorithms.aspx
3. http://www.nccn.org/index.asp
4. http://zora.onko-i.si
5. http://www.slora.si/

Kaj je potrebno vedeti pri odvzemu BMV in testa HPV?

Tadeja Štrumbelj

ZD Ljubljana in BGP Kranj

Uvod

Leta 2011 smo v skladu z evropskimi priporočili pri razvrščanju celičnih sprememb v brisu materničnega vratu za citološki pregled (BMV-C) privzeli klasifikacijo po Bethesdi. Novi klasifikaciji in dognanjem na področju obravnave žensk s patološkimi spremembami v BMV-C so sledile tudi posodobljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. V skladu z opredeljenimi indikacijami vključujejo uporabo triažnega testa HPV (HPV-TT), ki sodi med pravice iz zdravstvenega zavarovanja.

Bris materničnega vratu za citološki pregled (BMV-C)

Intervali presejanja za odkrivanje predrakavih sprememb in raka materničnega vratu (RMV) ter načini vabljenja na preventivne preglede so zapisani v Pravilniku za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (Ur.l. RS, št. 33/2002). Intervali med kontrolni brisi pa v Smernicah za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, sprejetih leta 2011.

Pred ginekološkim pregledom in odvzemom brisov je potrebno vsaki ženski pojasniti potek in namen pregleda ter pomen BMV-C. Ženski je potrebno razložiti kdaj in kako bo izvedela za izvid in zakaj mora priti na kontrolni pregled, če izvid ne bo normalen.

Napake pri odvzemu BMV lahko pomembno zmanjšajo učinkovitost odkrivanja predrakavih sprememb in RMV, zato je eden od ključnih dogodkov v procesu zmanjševanja RMV pravilni odvzem BMV-C. Postopek odvzema presejalnega in kontrolnega BMV-C je enak in je po korakih opisan v Navodilih ginekologom za delo v programu ZORA (Posodobitev 2011).

Priporočamo, da BMV-C, razen v izjemnih primerih (ko ženska navaja težave sumljive za RMV ali ko menimo, da se na pregled ne bo vrnila), ne odvzamemo, če ima ženska:

- menstruacijsko krvavitev;
- znake akutne okužbe;
- je do dneva pred pregledom uporabljala spermicide, vaginalne kreme, lubrikante, ker motijo oceno brisa v laboratoriju in so lahko vzrok za napačno diagnozo.

Neposredno pred odvzemom BMV-C ne sme biti v tem področju odvzet drug bris, niti ne smejo biti uporabljane tekočine, ker se lahko celice poškodujejo ali se zmanjša njihovo število.

BMV-C obsega odvzem dveh brisov:

- ektocerviksa z lesenim loparčkom po Ayeru;
- endocerviksa s krtačko cytobrush.

Pomembno je, da vzamemo bris s celotne transformacijske cone. Če opazimo na materničnem vratu spremembe, ki jih s standardno vzetim brisom nismo zajeli, vzamemo še BMV-C s tega področja in to posebej označimo.

Brisa čim natančneje v tankem in enakomernem sloju razmažemo na isto stekelce, ki je ustrezno označeno s številko, imenom in priimkom pacientke. Bris moramo v nekaj sekundah po odvzemu, preden se posuši, fiksirati:

- v 95 % ali 96 % etanolu (etanol moramo menjavati na približno tri dni, stekelce mora biti v celoti potopljeno v tekočino, optimalni čas fiksacije je dve uri) ali
- s fiksativom v razpršilu (popršimo 3-krat z razdalje 15−20 cm in sušimo na ravni podlagi 10 min).

S fiksativom v razpršilu citologi dobijo bolje fiksirane BMV-C, ker ob etanolu vsebuje še Carbowax, kar zagotovi boljšo zaščito celic.

BMV-C pošljemo v sedmih dneh v citološki laboratorij skupaj s pravilno in popolno izpolnjeno citološko napotnico, ki je z zakonom opredeljena in enotna.

Triažni test HPV (HPV-TT)

HPV-TT uporabljamo v obravnavi žensk z začetnimi patološkimi spremembami materničnega vratu (MV) z namenom pravočasne prepoznave žensk z večjim ali manjšim tveganjem za razvoj RMV in po zdravljenju predrakavih sprememb MV. Indikacije za HPV-TT so natančno določene in opisane v algoritmih Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu 2011 in navedene na Napotnici za triažni test HPV.

Posebno pozornost velja nameniti zagotavljanju kakovosti vzorca HPV-TT in s tem zanesljivosti izvida preiskave ter pojasnilu pacientki o poteku pregleda in namenu ter pomenu HPV-TT. HPV-TT odvzamemo po odvzemu BMV-C in če je potrebna kolposkopija, pred kolposkopijo. Morebitna krvavitev po odvzemu BMV-C ne moti HPV-TT, ocetna kislina ali druga sredstva, ki se uporabljajo pri kolposkopiji, pa lahko vplivajo na izvid HPV-TT. Verjetnost napačno negativnega izvida povečajo velike količine protiglivične ali kontracepcijske kreme v nožnici in na maternicnem ustju.
Glede na priporočene standarde za odvzem in transport vzorcev za HPV-TT (metoda hc2) uporabljamo komplet DNAPAP Cervical sampler, ki ga sestavljata krtačka in transportno gojišče STM (Specimen transport medium):

- Komplete shranjujemo pred in po odvzemu vzorca pri temperaturi 15−30°C.
- Pred uporabo kompleta vedno preverimo rok uporabnosti.
- Transportno gojišče pošljemo v laboratorij najkasneje v sedmih dneh po odvzemu.
- V poslano gojišče mora biti vložena krtačka iz kompleta, s katero smo natančno po v kompletu priloženih navodilih odvzeli vzorec.
- Med transportom mora biti gojišče dobro zatesnjeno, da del gojišča ne izteče.
- Vedno priložimo ustrezno izpolnjeno napotnico.

Zaključek

Naj bodo preventivni BMV-C res preventivni, vzeti navidezno zdravim ženskam vsake tri leta po dveh zaporednih negativnih brisih v razmiku enega leta. Naj v vseh ambulantah primarnega nivoja steče aktivno vabljenje žensk starih od 20 do 64 let na vsaka tri leta. In naj na primarnem nivoju dela toliko timov, da bomo imeli (ginekologi in medicinske sestre) na voljo dovolj časa za kakovostno obravnavo vsake naše pacientke, k čemur smo strokovno in moralno zavezani.

Viri (po abecednem vrstnem redu):

DNAPAP Cervical Sampler, hc2 Hybrid Capture. Product label. QIAGEN Hilden, Germany, L2017 Rev. 1.

Ivanuš U, Poljak M, Pohar Marinšek Ž,Uršič Vrščaj M. Prve izkušnje s triažnim testom HPV v Sloveniji. In: Ivanuš U, Primic Žakelj M, Florjančič M, Kuster M eds: Zbornik 2. izobraževalnega dne programa ZORA. Ljubljana; Onkološki Inštitut Ljubljana, 2011: 45 - 52.

Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (Ur.l. RS, št.33/2002)

Primic Žakelj M, Uršič Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U: Navodila ginekologom za delo v programu ZORA (posodobitev 2011). Onkološki inštitut Ljubljana, 2011

Uršič Vrščaj M eds: Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Združenje za ginekološko onkologijo, kolposkopijo in cervikalno patologijo. Ljubljana, 2011.

Uršič Vrščaj M. Pravilni odvzem brisa materničnega vratu in napake. In: Možina a ed: Zgodnje odkrivanje raka materničnega vratu, zbornik. Kolposkopski tečaj (Kranjska Gora; 2006). Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični center, 2005; 11 – 14.

Izkušnje s triažnim testom HPV po enem letu

Urška Ivanuš, Maja Primic Žakelj, Marjetka Uršič Vrščaj[†]

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Število triažnih testov HPV je bilo v letu 2011 nekoliko manjše od pričakovanega. Delež neuporabnih triažnih testov je pričakovano majhen, kar kaže na to, da ginekologi upoštevajo navodila za odvzem triažnega testa in dobro sodelujejo z laboratoriji. Prav tako je pričakovano majhen delež testov brez privolitve za registracijo v informacijskem sistemu, kar kaže na to, da ginekologi in ženske razumejo, kako pomembna je registracija podatkov v Registru ZORA (RZ). Izvidov brez podatka o indikaciji je 3,4 %, kar je nekoliko več kot pri podobnih podatkih citoloških izvidov brisov materničnega vratu (BMV-C). Deleži pozitivnih in negativnih izvidov pri posameznih indikacijah so pričakovani. Primerjava deležev pozitivnih in negativnih izvidov triažnega testa HPV pri ženskah s ploščatocelično intraepitelijsko lezijo nizke stopnje (PIL-NS) kažejo, da je starostna omejitev za uvedbo tega testa v sledenje žensk, kot je priporočena v posodobljenih smernicah, smiselna. Primerjava deležev pozitivnih in negativnih izvidov triažnega testa HPV med obema laboratorijema po eni strani kaže na kakovostno delo obeh laboratorijev, po drugi strani pa potrjuje že znano dejstvo, da je analiza testa HPV dokaj objektivna metoda.

Tudi v bodoče je smiselno vlagati napore tako v zagotavljanje in nadzor kakovosti izvajanja triažnega testiranja na HPV na vseh ravneh, kot tudi v izobraževanja strokovne in laične javnosti o pomenu in koristih uporabe triažnega testa HPV v spremljanju žensk z izbranimi predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ena izmed glavnih prednosti uvedbe triažnega testa HPV je hitrejša in bolj varna vrnitev žensk z negativnim izvidom v presejanje in s tem manjša obremenitev žensk in ginekoloških ambulant. Ena izmed glavnih skrbi po uvedbi triažnega testa pa je, kako preprečiti čezmerno invazivno diagnostiko in zdravljenje žensk s pozitivnim izvidom triažnega testa HPV, in sicer z zagotavljanjem dobre kakovosti kolposkopske in histopatološke diagnostike.

Ključne besede: triažni test HPV, presejanje za raka materničnega vratu, DP ZORA, kakovost

Uvod

V letu 2011 smo v programu ZORA na področju HPV uvedli dve posodobitvi, in sicer spremembo indikacij za uporabo triažnega testa HPV in obvezno vključevanja triažnega testa HPV v obravnavo žensk z izbranimi predrakavimi spremembami materničnega vratu. Dosedanji indikaciji »atipične ploščate celice in atipična ploščatocelična metaplazija (APC in APCM)« in »blaga diskarioza pri ženskah starih 35 let in več (BD ≥ 35 let)« sta se, v skladu s klasifikacijo po Bethesdi, ki je prav tako stopila v veljavo v letu 2011, spremenili v »atipične ploščate celice, neopredeljene (APC-N)« in »ploščatocelična intraepitelijska lezija nizke stopnje pri ženskah starih 35 let in več (PIL-NS ≥ 35 let)«. Ohranila se je indikacija« CIN 1«, na novo pa sta bili dodani indikaciji »atipične žlezne celice, neopredeljene (AŽC-N)« in »spremljanje po zdravljenju CIN«. Pri navedenih indikacijah ni več možno izbirati med dvema možnostma spremljanja ženske (z ali brez triažnega testa HPV), triažni test HPV je postal v spremljanju teh žensk obvezen.

Obe posodobitvi sta zaživeli v praksi s 1. oktobrom 2011, ko so v veljavo stopile posodobljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu, 2011 (1). Skladno s temi spremembami so bili posodobljeni tudi napotnica za triažni test HPV, navodila za prenos podatkov iz laboratorija v Register ZORA ter aplikacije za vnos podatkov o triažnih testih HPV v laboratorijih in Registru ZORA.

Za oceno kakovosti triažnega testiranja na HPV v prvem letu po njegovi uvedbi, v nadaljevanju prikazujemo nekaj osnovnih rezultatov testiranja na HPV v programu ZORA v letu 2011. Osredotočili smo se na to, kako ginekologi uporabljajo triažni test HPV, na oceno razlik v rezultatih testiranja med laboratorijema za analizo testov HPV v DP ZORA in na to, kako se upošteva starostna meja pri indikaciji PIL-NS v praksi.

Metode

V prispevku prikazane analize zajemajo vse triažne teste HPV, ki so bili opravljeni v letu 2011 in so zabeleženi v Registru ZORA (RZ). Kot indikacija za triažni test HPV je upoštevana indikacija z napotnice, ki jo je zapisal ginekolog in je zabeležena v RZ. Podatke v RZ mesečno posredujeta oba laboratorija, ki izvajata triažno testiranje na HPV v okviru programa ZORA, Laboratorij za molekularno mikrobiologijo in diagnostiko hepatitisov in aidsa na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo Medicinske fakultete v Ljubljani (IMI) in Oddelek za citopatologijo z Onkološkega inštituta Ljubljana (OIL). Ker je v letu 2011 prišlo do sprememb v indikacijah za triažni test HPV, se

podatki o indikacijah »po zdravljenju CIN« in »AŽC-N« nanašajo samo na zadnje tri mesece v letu 2011, podatki o indikacijah »APC-N«, »PIL-NS ≥ 35 let« in »CIN 1« pa se nanašajo na celo leto. Testi, ki so bili opravljeni pred uvedbo klasifikacije po Bethesdi zaradi indikacij »APC in APM« ter »BD ≥ 35 let« so v analizi upoštevani kot indikacije »APC-N« in »PIL-NS ≥ 35 let«.

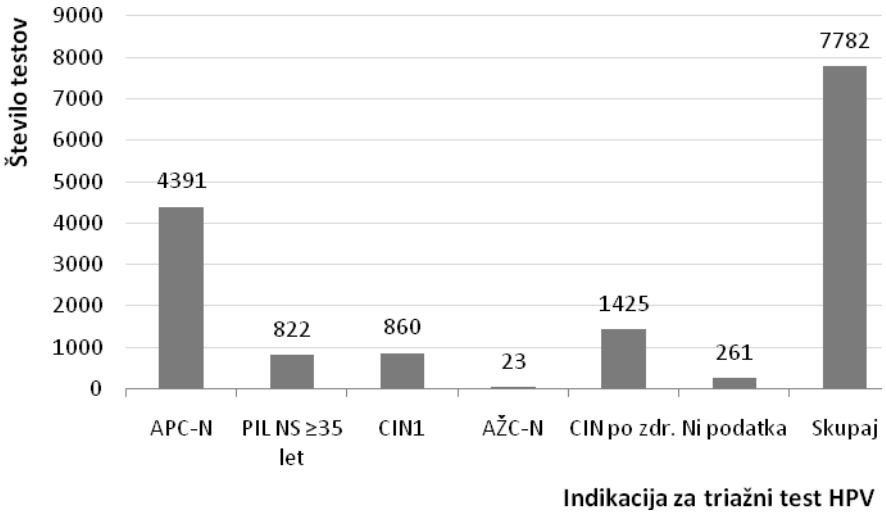
V analizah so upoštevani tako prvi kot kontrolni triažni testi HPV, ki so bili opravljeni z različnimi časovnimi zamiki po postavljeni indikaciji. Zaradi uvedbe triažnega testa HPV v sledenje bolnic po zdravljenju CIN in navodila ginekologom, da uporabijo triažni test HPV tudi pri spremljanju žensk, ki so bile zdravljene do pred desetimi leti (in so jih do sedaj spremljali samo z BMV-C), sklepamo, da je do največjega časovnega zamika od postavitve indikacije do triažnega testa HPV prihajalo pri indikaciji po zdravljenju CIN. Ker se okužba s HPV po zdravljenju CIN s časom očisti, smo pri tej indikaciji v analizi primerjave deležev pozitivnih in negativnih izvidov med laboratorijema kot motečo spremenljivko upoštevali čas, ki je minil od histopatološke diagnoze do prvega triažnega testa HPV. Zato smo povezali podatke triažnih testov HPV s podatki o histoloških izvidih žensk, in sicer smo vsaki ženski s testom HPV v letu 2011 iz RZ izbrali najhujšo histopatološko diagnozo v zadnjih osmih letih (od vključno leta 2004, ko se v RZ beležijo tudi histopatološke diagnoze sprememb materničnega vratu). V to analizo smo vključili le tiste ženske, ki so imele triažni test HPV opravljen zaradi indikacije »po zdravljenju CIN« in so imele v RZ histopatološko diagnozo CIN 1+. Zaradi majhnega števila testov z indikacijo AŽC-N, te indikacije nismo vključili v analizo primerjave deležev pozitivnih in negativnih izvidov med laboratorijema.

Vse analize smo opravili s programom SPSS. Za preverjanje, ali so razlike med rezultati posledica naključja, smo uporabili test X^2 ter linearno in logistično regresijo.

Rezultati

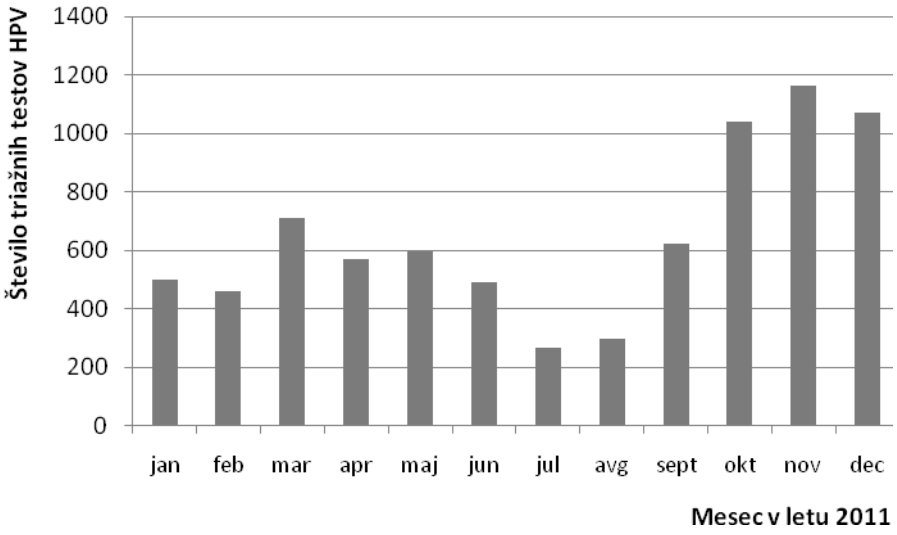
Število in izvidi triažnih testov HPV v letu 2011

V letu 2011 smo v RZ zabeležili 7782 triažnih testov HPV. Več kot polovica (56.4 %) vseh testov je bila opravljenih zaradi indikacije APC-N. Zaradi indikacij PIL-NS ≥ 35 let, CIN 1, AŽC-N in po zdravljenju CIN je bilo opravljenih 10.6 %, 11.1 %, 0.3 % in 18.3 % vseh testov. Pri 3.4 % testov ni bilo podatka o indikaciji (Slika 1).



Slika 1.
Število triažnih testov HPV po indikacijah, 2011. Označeno je število testov pri posamezni indikaciji.
Vir: Register ZORA

Po uvedbi posodobljenih smernic je bilo v zadnjih treh mesecih leta 2011 opravljenih v povprečju dvakrat več testov mesečno kot prej (Slika 2). Podrobna analiza je pokazala, da je 80,1 % povečanja posledica uvedbe nove indikacije »po zdravljenju CIN«, medtem ko je nova indikacija AŽC-N doprinesla k povečanju le 1,3 %. Preostalo povečanje (18,4 %) gre na račun večjega števila testov iz naslova že prej obstoječih indikacij APC-N, PIL-NS ≥ 35 let in CIN 1. Povečanje mesečnega števila testov po uvedbi posodobljenih smernic pri posameznih, že prej obstoječih indikacijah, ni statistično značilno in je najverjetneje posledica naključnega nihanja mesečnega števila testov (linearna regresija, $p > 0,05$).



Slika 2.
Število triažnih testov HPV po mesecih, 2011.
Vir: Register ZORA.

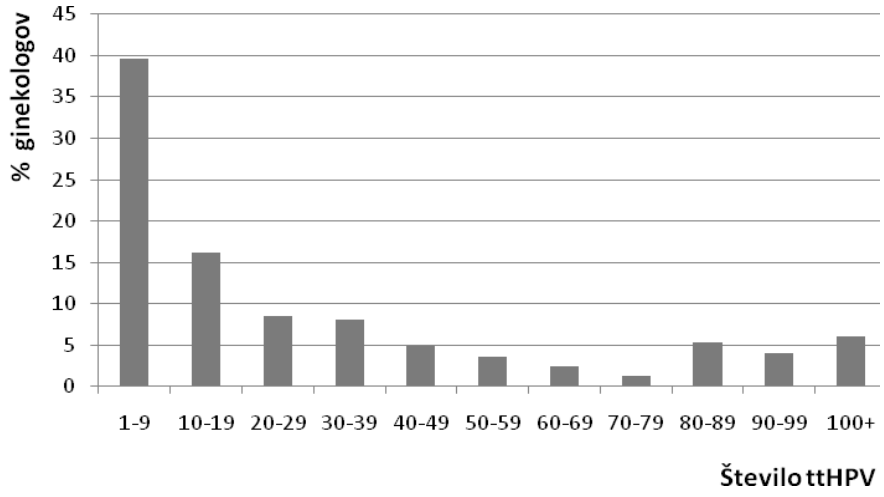
Največji delež triažnih testov HPV v letu 2011 je imelo negativen izvid (67,2 %), pozitivnih je bilo 31,9 % vseh testov. Testov, pri katerih je bil vzorec neuporaben ali ni bilo dane privolitve za vnos podatkov o izvidu v RZ, je bilo manj kot 0,5 %. Največ pozitivnih izvidov je bilo pri indikaciji PIL-NS ≥ 35 let (48,7 %), najmanj pa pri indikaciji po zdravljenju CIN (12,1 %) (Tabela 1).

Tabela 1: Izvidi in število triažnih testov HPV po indikacijah, vsi testi HPV, 2011. Vir: Register ZORA.

Indikacija	HPV +		HPV -		Neuporaben vzorec		Ni privolitve		skupaj	
	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%	Št.	%
APC-N	1553	35,4	2811	64,0	16	0,4	11	0,3	**4391**	**100,0**
PIL NS≥35 let	400	48,7	414	50,4	7	0,9	1	0,1	**822**	**100,0**
CIN1	248	28,8	600	69,8	6	0,7	6	0,7	**860**	**100,0**
AŽC-N	10	43,5	13	56,5	0	0,0	0	0,0	**23**	**100,0**
CIN po zdr.	173	12,1	1237	86,8	8	0,6	7	0,5	**1425**	**100,0**
Ni podatka	98	37,5	158	60,5	3	1,1	2	0,8	**261**	**100,0**
Skupaj	**2482**	**31,9**	**5233**	**67,2**	**40**	**0,5**	**27**	**0,3**	**7782**	**100,0**

Primerjava uporabe triažnih testov HPV med ginekologi

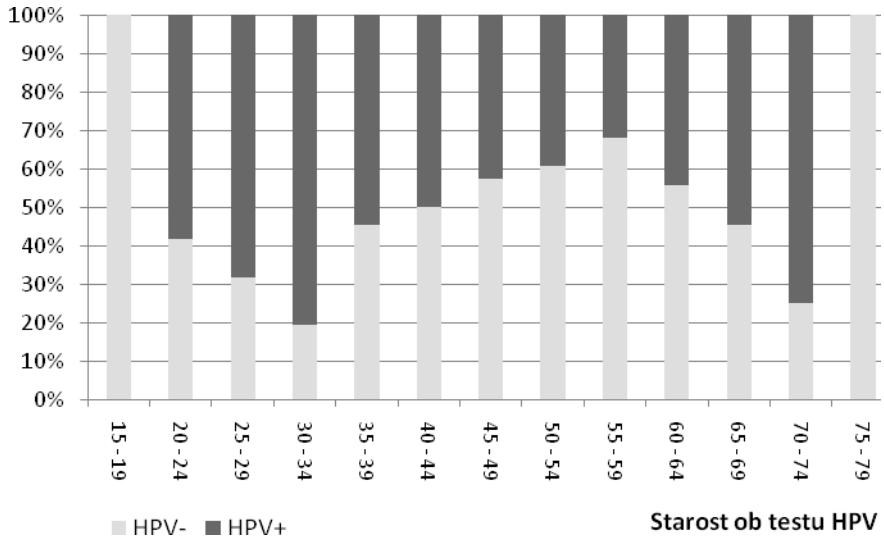
V letu 2011 je 247 ginekologov opravilo triažni test HPV 7.647 ženskam. V povprečju je ginekolog opravil 31,5 testov pri 31 ženskah. Največ ginekologov (39,7 %) je opravilo manj kot 10 testov, nekateri ginekologi (6,1 %) so opravili tudi več kot 100 testov. Polovica ginekologov je opravila 15 testov ali manj, 75 % ginekologov je opravilo 44 testov ali manj (Slika 3).



Slika 3.
Število triažnih testov HPV na ginekologa, 2011.
Vir: Register ZORA

Starostna omejitev pri indikaciji »PIL-NS ≥ 35 let«

V letu 2011 je bilo po podatkih RZ opravljenih 822 triažnih testov HPV zaradi indikacije PIL-NS ≥ 35 let, od tega jih je bilo 7 (0,9 %) neuporabnih in 1 (0,1 %) brez privolitve. Od preostalih 814 testov je bilo 414 (50,9 %) negativnih in 400 (49,1 %) pozitivnih; te teste smo vključili v nadaljnjo analizo. Dvainsedemdeset testov (8,8 %) je bilo opravljenih pri ženskah mlajših od 35 let, 742 (91,2 %) pa pri starejših. Mlajše ženske so imele povprečno večji delež pozitivnih izvidov kot starejše (70,8 % v primerjavi s 47,0 %), največji delež pozitivnih izvidov je bil v starostni skupini 30–34 let (80,6 %), nato se je delež pozitivnih izvidov zmanjševal do starostne skupine 55-59 let, kjer je bil najmanjši (32 %) (Slika 4). Razlika v deležu pozitivnih in negativnih izvidov med starostnima skupinama »15-34 let« in »35 let in več«, je statistično značilna (X^2, $p < 0,05$).

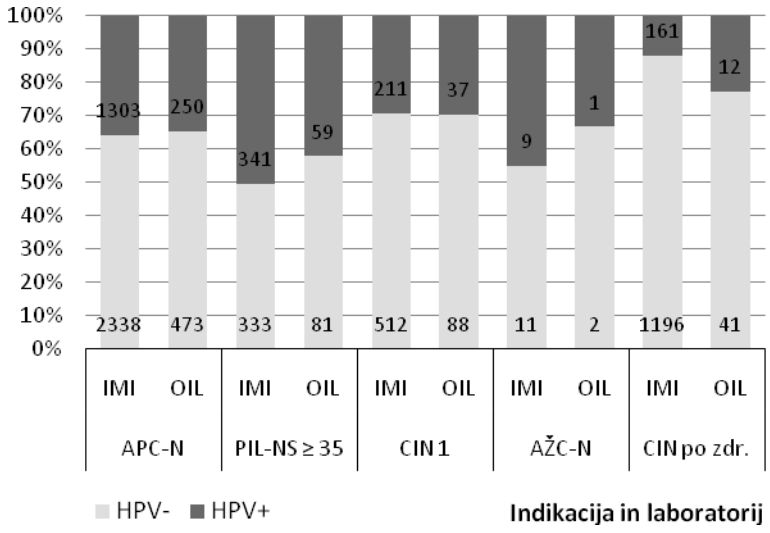


Slika 4.
Delež pozitivnih in negativnih izvidov triažnih testov HPV pri indikaciji PIL-NS ≥ 35 let glede na starost ženske ob testiranju, 2011.
Vir: Register ZORA

Primerjava števila testov in izvidov med laboratorijema

V letu 2011 je po podatkih RZ laboratorij IMI opravil 6683 (86 %) in laboratorij OIL 1099 (14 %) testov. Delež neuporabnih vzorcev je bil v obeh laboratorijih enak in je znašal 0,5 %. Število in deleži pozitivnih in negativnih izvidov pri posameznih indikacijah so prikazani na Sliki 5.

Deleži pozitivnih in negativnih izvidov se med laboratorijema pri posamezni indikaciji APC-N, PIL-NS ≥ 35 let in CIN 1 statistično značilno ne razlikujejo (X^2, $p > 0,05$). Pri indikaciji po zdravljenju



Slika 5.
Delež pozitivnih in negativnih izvidov triažnih testov HPV glede na indikacije, primerjava obeh laboratorijev, 2011.
Označeno je število testov v posamezni kategoriji.
Vir: Register ZORA

CIN je sprva analiza pokazala statistično značilno razliko (X^2, $p < 0,05$), ki pa je postala statistično neznačilna, ko smo izvide med laboratorija primerjali tako, da smo upoštevali čas, ki je minil od histološke diagnoze do testa HPV (logistična regresija, $p > 0,05$). Kaže, da sta bila v letu 2011 laboratorija po deležu pozitivnih in negativnih izvidov primerljiva.

Razprava

Glede na izračun pričakovanega števila triažnih testov HPV za ZZZS v letu 2009 (podatki iz leta 2007) (2,3), je bilo število triažnih testov HPV v letu 2011 nekoliko manjše od pričakovanega. Na število triažnih testov HPV zagotovo vpliva to, da se v zadnjih letih manjša število presejalnih BMV-C s patološkim izvidom, manjša pa se tudi število bolnic z novimi primeri CIN (4). Zato bi ponovno morali preračunati kakšno je pričakovano število triažnih testov HPV glede na novejše podatke. Manjšega števila testov ne moremo pripisati temu, da je bila uporaba triažnega testa HPV pri spremljanju žensk do uvedbe posodobljenih smernic le ena izmed dveh možnosti spremljanja žensk. Analiza kaže, da se po uvedbi posodobljenih smernic mesečno število triažnih testov HPV pri že obstoječih indikacijah ni značilno spremenilo v primerjavi z obdobjem pred posodobitvijo. Na manjše število testov bi lahko vplivala tudi manjša uporaba testov s strani ginekologov. Analiza kaže, da se število triažnih testov med ginekologi precej razlikuje. Del te razlike bi lahko razložili s tem, da imajo ginekologi različno stare populacije žensk in da imajo

nekateri ginekologi, predvsem na sekundarni in terciarni ravni, v obravnavi več žensk s patologijo materničnega vratu. Prav tako lahko del te razlike pripišemo temu, da se citopatološki laboratoriji razlikujejo v deležu posameznih presejalnih izvidov in imajo zato ginekologi, ki pošiljajo BMV-C v laboratorije z večjim deležem patoloških presejalnih izvidov, tudi več triažnih testov HPV (4,5). Ker pa je tudi povprečno število triažnih testov HPV na ginekologa manjše, kot bi pričakovali glede na podatke RZ, lahko sklepamo, da med ginekologi prihaja tudi do razlik v uporabi triažnih testov HPV glede na priporočila smernic. Nekateri ginekologi triažni test uporabljajo bolj zadržano, drugi pa morda nekoliko bolj pogosto kot to priporočajo smernice. Če bi želeli razumeti, kaj vse vpliva na to, da je število triažnih testov manjše od pričakovanega, bi morali izvesti dodatne raziskave. Verjetno je bolj smiselno vlagati napore v nadaljnja izobraževanja strokovne in laične javnosti o pomenu in koristih uporabe triažnega testa HPV v spremljanju žensk z izbranimi predrakavimi spremembami materničnega vratu.

Primerjava izvidov triažnega testa HPV pri ženskah s PIL-NS kaže, da je starostna omejitev za uvedbo tega testa v sledenje žensk, kot je priporočena v posodobljenih smernicah, smiselna. Kljub starostni omejitvi pa je bilo v letu 2011 skoraj 9 % testov zaradi te indikacije narejenih pri ženskah, mlajših od 35 let. Naša analiza pričakovano kaže, da je večina mlajših žensk s PIL-NS HPV-pozitivnih, da pa se s starostjo delež pozitivnih izvidov zmanjšuje. Incidenca in prevalenca okužb s HPV sta namreč največji pri mladih dekletih, pri katerih gre največkrat za prehodno, klinično nepomembno okužbo. S starostjo se prevalenca prehodnih okužb manjša, povečuje pa se prevalenca dolgotrajnih okužb, ki nezdravljene lahko napreduje v raka. Treba se je zavedati, da gre pri večini (vendar ne vseh) HPV-pozitivnih ženskah s PIL-NS le za klinično manifestacijo prehodne okužbe s HPV, še posebej pri mladih. Prekomerno diagnosticiranje prehodnih, klinično nepomembnih okužb lahko vodi do čezmerne invazivne diagnostike in morebitnega nepotrebnega zdravljenja. Zato tako slovenski kot tuji strokovnjaki priporočajo uvedbo starostne omejitve in časovni zamik testiranja pri ženskah s PIL-NS, kar podpirajo tudi naši rezultati. Pri mlajših ženskah s PIL-NS naj se ne bi uporabljal triažni test, temveč naj bi se po 6 mesecih z BMV-C preverilo, ali so pri ženski še prisotne patološke spremembe celic materničnega vratu. Če so, lahko sklepamo, da je ženska najverjetneje (še vedno) HPV pozitivna in zato priporočamo kolposkopijo. Preverjanje, ali je ženska res HPV pozitivna, ni priporočeno, prav zaradi visokega deleža HPV-pozitivnih izvidov.

Delež neuporabnih triažnih testov je pričakovano majhen, kar kaže na to, da ginekologi upoštevajo navodila za odvzem triažnega testa in dobro sodelujejo z laboratoriji. Prav tako je pričakovano

majhen delež triažnih testov brez privolitve, kar kaže na to, da ženske in ginekologi razumejo, da je pomembno spremljati rezultate tega testiranja. Delež izvidov triažnih testov HPV brez podatka o indikaciji je 3,4 %, kar je nekoliko več kot pri podobnih podatkih BMV-C (2). Skladno z Navodili ginekologom za delo v programu ZORA osebje RZ in obeh laboratorijev že poizveduje za manjkajočimi podatki v ginekoloških ambulantah, ki se na poizvedbe dobro odzivajo. Pričakujemo, da se bo v prihodnje delež napotnic brez označene indikacije zmanjševal. Deleži pozitivnih in negativnih izvidov pri posameznih indikacijah so pričakovani (6).

Pri vseh indikacijah je delež negativnih izvidov večji od deleža pozitivnih, kar je razveseljivo, saj to kaže, da se v skladu s priporočili smernic večina žensk lahko bolj varno in prej vrne v presejanje. Po drugi strani se je treba zavedati, da je pri ženskah s pozitivnim izvidom triažnega testa lahko kolposkopija indicirana prej, zato postaja kakovost kolposkopije čedalje pomembnejša pri preprečevanju čezmerne invazivne diagnostike, kakovost histopatologije pa pri preprečevanju nepotrebnega zdravljenja. Delovni skupini ginekologov in patologov sta v okviru DP ZORA in pristojnih strokovnih združenj v preteklih letih že pripravili standardizirana obrazca za kolposkopski in histopatološki izvid, ki pa še nista zaživela v praksi predvsem zaradi iskanja takega načina uvedbe, ki ne bi bistveno povečal administrativne obremenitve strokovnega osebja. Ena izmed najboljših rešitev bi bila uvedba e-ZORE, ki bi omogočala neposreden vnos podatkov v informacijski sistem (na mestu nastanka) ter neposreden pretok informacij med strokovnimi sodelavci, ki obravnavajo isto žensko. Pripraviti pa je treba tudi enotna navodila in standarde za zagotavljanje in nadzor kakovosti kolposkopije in histopatološke diagnostike, ki bodo, skupaj z že obstoječimi Navodili ginekologom za delo v programu ZORA in Navodili za citološke izvide brisov materničnega vratu – klasifikacija po Bethesdi, omogočili kakovostno celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu.

Primerljivi deleži pozitivnih in negativnih izvidov triažnih testov v obeh laboratorijih po eni strani kažejo na kakovostno delo obeh laboratorijev, po drugi strani pa potrjujejo že znano dejstvo, da je laboratorijska analiza testa HPV objektivna metoda. Laboratorijski postopki pri analizi testa so natančno določeni in vedno enaki. Na izvid sicer lahko vpliva tudi strokovnjak, ki te postopke izvaja in nadzoruje, vendar v veliko manjši meri kot pri pregledu BMV-C. Zato nam podatek, da imata laboratorija pri indikaciji APC-N, zaradi katere je opravljeno skoraj polovica vseh testov, skoraj enak delež pozitivnih in negativnih izvidov, nakazuje, da se postopki v obeh laboratorijih izvajajo primerljivo in kakovostno. Ker se analiza na enak način izvaja tako pri APC-N kot pri

indikaciji po zdravljenju CIN, statistično razliko v deležih pozitivnih in negativnih rezultatov, ki smo jo pri tej indikaciji dobili z enostavno analizo, težko pripišemo razliki med delom obeh laboratorijev. Ker pričakujemo, da je prav populacija žensk, ki so bile testirane po zdravljenju CIN, najbolj heterogena glede tega, kdaj je bila postavljena indikacija za test HPV (pri nekaterih ženskah tudi več let nazaj, pri drugih zgolj pred enim letom) in ker pričakujemo pri večjem časovnem zamiku med indikacijo in testom večji delež negativnih izvidov, ni presenetljivo, da razlika med laboratorijema ni bila več statistično značilna, ko smo v izračunu upoštevali časovne zamike. Tovrstna analiza nam lahko sicer poda grobo oceno kakovosti dela obeh laboratorijev, vendar je dejavnikov, ki lahko vplivajo na to oceno, veliko. Zato je v prihodnosti smiselno, podobno kot drugod, v okviru progama ZORA napore vlagati predvsem v zagotavljanje kakovosti dela laboratorijev za analizo testov HPV ter pripraviti enotna navodila in standarde tudi na tem področju. Poudariti je treba tudi pomen vključitve laboratorijev v mednarodno mrežo za nadzor kakovosti.

Zaključek

Triažni test HPV prinaša številne prednosti v obravnavo žensk s predrakavimi spremembami. Izkoristiti jih bo mogoče le s kakovostno izvedbo testiranja v skladu s smernicami in rednim spremljanjem rezultatov. Doprinos triažnega testa k celostni obravnavi žensk v DP ZORA bo možno oceniti šele čez nekaj let. Pomembno vlogo v spremljanju in nadzoru kakovosti na področju triažnega testa HPV bo imela tudi analiza novih primerov RMV, ki bo po eni strani pokazala ali se triažni test HPV uporablja v skladu s priporočili smernic in do katere mere se lahko zanesemo na izvide testa.

Ena izmed glavnih prednosti uvedbe triažnega testa HPV je hitrejša in bolj varna vrnitev žensk z negativnim izvidom v presejanje in s tem zmanjšana obremenitev žensk in ginekoloških ambulant. Ena izmed glavnih skrbi po uvedbi triažnega testa pa je preprečevanje čezmerne invazivne diagnostike in zdravljenja žensk s pozitivnim izvidom triažnega testa HPV, in sicer z zagotavljanjem dobre kakovosti kolposkopske in histopatološke diagnostike.

Viri:

1. Uršič Vrščaj M, Rakar S, Možina A, Kobal B, Takač I, Deisinger D, Zore A. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2011.
2. Ivanuš U, Uršič Vrščaj M, Primic Žakelj M, Možina A. Ocena števila novih in opuščenih enot v predlaganem in opuščenem programu (testi HPV, testi PAP (BMV), ginekološki pregledi, kolposkopije, diagnostični in terapevtski posegi), december 2009. Neobjavljeno.
3. Primic Žakelj M, Ivanuš U, Pogačnik A, Uršič Vrščaj. M. Poročilo o rezultatih državnega programa ZORA v letih 2007 in 2008. Ljubljana: Onkološki Inštitut Ljubljana, 2009.
4. Register ZORA, objavljeni in neobjavljeni podtaki.
5. Igličar M. Praktične izkušnje HPV testiranja v ambulanti za ginekologijo in porodništvo. In: Ivanuš U et al. eds. Zbornik. 2. Izobraževalni dan programa ZORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2011: 45-52.
6. Ivanuš U, Poljak M, Pohar Marinšek Ž, Uršič Vrščaj M. Prve izkušnje s triažnim testom HPV v Sloveniji. In: Ivanuš U et al. eds. Zbornik. 2. Izobraževalni dan programa ZORA. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, 2011: 45-52.

Kako ukrepati v ambulanti takrat, ko se ženska ne odziva na vabila na preventivni pregled?

Urška Gašper Oblak, Renata Toff-Jovan, Olga Kambič

ZD Ljubljana

Povzetek

Vabljenje žensk na preventivne preglede v okviru državnega programa zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu (DP ZORA) izvajajo ginekološki timi primarnega nivoja v sodelovanju s registrom ZORA. Navodila, kako izvajati program, izhajajo iz Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (1), ki predvideva tudi nekatere organizacijske rešitve, predvsem za vabljenje neodzivnih žensk, ki v praksi niso zaživele. V članku predlagamo dopolnitev navodil za vabljenje, ki bi poenotila postopke za vabljenje neodzivnih žensk.

Predstavljamo tudi predlog enotnega vabila za ženske z neuporabnim, reaktivnim ali patološkim brisom ter opozarjamo na nekatere organizacijske težave medicinskih sester v ginekološkem timu ter obsežnost administrativnega dela, povezanega s programom.

Ključne besede: neodzivnice, navodila, vabilo, kontrolni pregled

Uvod

Ginekološki timi primarnega nivoja od leta 2003 na območju vse Slovenije aktivno vabimo svoje pacientke na preventivne preglede za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb materničnega vratu v okviru DP ZORA.

Napotki, kako vabiti, so strnjeni v knjižici z naslovom **Navodila za delo v državnem programu ZORA, posodobljena izdaja iz leta 2011** (2), kjer je v poglavju 1.3 »Vabljenje žensk na preglede«, 1.3.1 »Vabila ženskam, ki imajo izbranega osebnega ginekologa zapisano«:

»*Za ženske, ki že imajo izbranega osebnega ginekologa, veljajo pravila, zapisana v Pravilniku za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (Ur.l. RS, št. 33/2002):*

- *Ženske, ki redno hodijo na preventivne ginekološke preglede in se same naročajo na pregled, je treba razporediti v pregledovalno shemo glede na njihov zadnji citološki izvid.*
- *Ženskam, ki se same ne naročajo na preventivni ginekološki pregled in so imele zadnji pregled opravljen pred več kot tremi leti, izbrani ginekolog pošlje vabilo.«*

Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (Ur. l. RS, št. 33/2002) (1) pa pravi :

- **Člen 1.2.5.: Preventivni pregledi za preprečevanje raka materničnega vratu**

  Drugi odstavek: *»Pregled za preprečevanje raka materničnega vratu se opravi enkrat na tri leta (po dveh negativnih izvidih testa PAP v obdobju enega leta). Na preglede po tej shemi prihajajo ženske, stare 20–64 let, same, na povabilo osebnega ginekologa (opredeljene) ali na vabilo državnega programa ZORA. Ženske, starejše od 64 let, lahko pridejo na preventivni pregled same, niso pa vabljene. Če je izvid njihovega brisa negativen, veljajo zanje pravice iz programa do starosti 74 let.«* Ta pravilnik predvideva, da se v vabljenje neodzivnih žensk vključuje patronažna služba.

- **Člen 1.2.4.: Preventivne aktivnosti za varovanje reproduktivnega zdravja v patronažni dejavnosti** (preventivni obisk pri nosečnici, otročnici in novorojenčku ter ženskah, ki še niso opredelile ginekologa). Zadnji odstavek: *» Pri ženskah, ki se po treh letih ne odzovejo na vabilo na pregled za preprečevanje raka materničnega vratu, patronažna služba opravi svetovalni preventivni patronažni obisk. Podatke ji posreduje regijski odgovorni ginekolog.*

O obiskih pri ženskah, ki se ne odzivajo na vabila za aktivno presejanje na raka materničnega vratu, patronažna služba poroča enkrat letno (do marca v tekočem letu za minulo koledarsko leto) vodji državnega programa ZORA. O svojem delu patronažna služba poroča enkrat letno območnemu koordinatorju za preventivno reproduktivno zdravstveno varstvo.«

Kako organizirati vabljenje, kako (in če) obveščati pacientke o izvidu brisa materničnega vratu (BMV-C), kdaj in kolikokrat poslati pacientki ponovno vabilo, kako vključiti patronažno službo oziroma ali jo zares vključiti, kako pogosto vabiti pacientke, ki še niso spolno aktivne, v omenjenih dokumentih ni natančno navedeno.

Še zmeraj so nedorečena vprašanja, kot npr.:

- Kakšen je nadaljnji postopek vabljenja, če se ženska ne odzove na prvo vabilo ginekologa?
- Ali je ženska vstopnica v program samo ob prvem odvzemu BMV-C ali tudi po vrnitvi v presejanje po predhodnem patološkem brisu ali neneoplastičnih spremembah v brisu?
- Ali je potrebno žensko vabiti s pisnim vabilom tudi po enem letu, potem ko je opravila prvi preventivni pregled z odvzemom BMV-C ali zadošča ustna informacija, da je naslednji bris potreben po enem letu?
- Kakšni naj bodo intervali med BMV-C, če se ženska ne drži navodil oziroma ne opravi dveh pregledov s preventivnim odvzemom BMV-C v razmiku enega leta (+/- 3 mesecev)?
- Kakšni so intervali pri ženski, ki ni imela odvzetega brisa npr. 6 let: ali zadošča en odvzem BMV-C ali dva v razmiku 12 (+/-3) mesecev ?
- Kako pogosto vabiti ženske, ki niso spolno aktivne?
- Kako do podatkov o predhodnih BMV-C ob zamenjavi ginekologa, kadar pacientka prinaša nepopolne podatke?
- Ali je dolžan ginekolog obveščati pacientke o izvidu presejalnega testa, če je ta ocenjen kot normalen?
- Kako obveščati v primerih, ko je bris neuporaben, reaktiven ali patološki?

Ob zagonu DP ZORA smo ginekologi prejeli pisno **Priporočilo za pripravo lokalnih datotek pri ginekologih za izvedbo faze zagona aktivnega vabljenja žensk, ki že imajo izbranega osebnega ginekologa**, ki je določalo, v kakšnih razmikih pošiljati ponovna vabila, kako razporediti pacientke glede na predhodne izvide BMV-C. Ginekologom, ki danes vstopajo v program, niso več dostopna.

Zadrege pa, predvsem zaradi siceršnje obremenjenosti ambulant, nastajajo tudi pri sami organizaciji dela v ambulanti. Ni vseeno, kdaj, v katere termine povabimo pacientke na preventivne preglede, da bo odzivnost dobra. Praviloma je najboljša odzivnost v popoldanskih urah, ki so tudi sicer najbolj zaželene. Če povabljenih pacientk ni na pregled, je čas ginekološkega tima izgubljen. Če pa je povabljenih preveč pacientk in se vse odzovejo, je to vzrok za slabo voljo in pritožbe. Zato bi morda veljalo razmisliti tudi o možnosti vabljenja brez določenega datuma za pregled. Kadar se pacientka po prejemu vabila sama dogovori za termin, je verjetnost, da je ne bo na pregled, zelo majhna.

Še zmeraj pa je velika obremenitev za ginekološke time tudi vse administrativno delo, povezano s programom. Večina ginekoloških timov si pri vabljenju pomaga z računalniškimi programi , v osnovi namenjenimi beleženju storitev za ZZZS, v katere sami vpisujejo izvide BMV-C z zaporednimi številkami brisov, ker jim je tako lažje slediti in je zagotovljena dvojna kontrola. Idealno bi bilo, da bi potekala izmenjava podatkov s citološkimi laboratoriji in registrom ZORA elektronsko, brez prepisovanja izvidov in napotnic, kar bi precej zmanjšalo količino administrativnega dela, povezanega z izvajanjem programa. Ta trenutek, ko uporabljamo zelo različno programsko opremo, se zdi ta rešitev še daleč, a dobra informacijska podpora brez nepotrebnega dela predvsem sester v že sicer preobremenjenih timih bi zagotovo omogočala večjo doslednost pri izvajanju programa.

Obenem pa bi potrebovali navodila, ki bi natančneje določala postopke vabljenja oziroma, določala, kaj je obveznost ginekološkega tima in kje se konča. V sodelovanju s sodelavkami državnega programa ZORA smo tako pripravili predlog dopolnjenih navodil za vabljenje pacientk, ki je usklajeno v navodili za delo v državnem programu ZORA in jih v nekaterih delih dopolnjuje (Priloga 1) ter enotno vabilo za pacientke z neuporabnim, reaktivnim ali patološkim BMV-C (Priloga 2). Gre zgolj za predlog, ki ga morajo pred uvedbo v prakso potrditi še za to pristojne ustanove, kot so Ministrstvo za zdravje in ZZZS. Predlagamo, da se o morebitnih predlogih za spremembo ali dopolnitev predloga povpraša tudi druge ginekološke time.

Uvedba aktivnega presejanja za ginekološke time primarnega nivoja pred leti organizacijsko ni bila enostavna, za prihodnosti pa si želimo, da bi program tekel uspešno, pacientkam prijazno, a tudi izvajalcem prijazno, brez nepotrebnega dela in s čim boljšo informacijsko podporo.

Viri:

1. Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (Ur. l. RS, št. 33/2002, 117/2004, 22/2009)
2. Navodila za delo v državnem programu ZORA. Ljubljana, Onkološki inštitut Ljubljana, 2011
3. Vabilo na presejalni ginekološki pregled
4. Knjižica ZORA. Ljubljana, Onkološki inštitut, Državni program ZORA, 2011
5. Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu. Ljubljana, Onkološki inštitut, 2011

Priloga 1: Predlog dopolnjenih navodil za vabljenje žensk v DP ZORA

1. VABLJENJE NA PRESEJALNE PREGLEDE DP ZORA S STRANI IZBRANEGA GINEKOLOGA

1.1 Splošna navodila

- ginekološki tim vabi svoje opredeljene ženske, stare 20–64 let, tako, **da jim omogoči datum za preventivni pregled v obdobju 3 let +/- 3 mesece;**
- vabilo na presejalni ginekološki pregled (3) je enotno za vso Slovenijo in se pošilja z redno pošto v ovojnici DP ZORA, vabilu je vedno dodana knjižica ZORA (4);
- ženske se lahko na presejalni pregled naročijo tudi same;
- če se ženska na 1. vabilo ne odzove, ji ginekološki tim pošlje 2. vabilo najkasneje 6 mesecev po prvem; lahko pa tudi takoj po tem, ko je ni bilo na pregled;
- vsakemu vabilu je priložena knjižica ZORA;
- ginekološki tim vabi opredeljene ženske na preventivni pregled vsake 3 leta do vključno 64 leta starosti ženske, nato lahko ženska pride na preventivni pregled sama vsake tri leta, do vključno 74 leta; brisi pri ženskah, mlajših od 20 let ali starejših od 74 let, niso preventivni in se odvzamejo zaradi suma na obolenje maternicnega vratu.

1.2 Vstopnice in ponovne vstopnice v program

- vstopnice v program so ženske, ki še nikoli niso imele opravljenega BMV-C**;** **ponovne vstopnice so ženske, ki so zadnji BMV-C imele opravljen pred več kot 5 leti;**
- **po opravljenem prvem odvzemu BMV-C prejmejo vstopnice in ponovne vstopnice pisno vabilo za ponovni pregled, ki omogoča pregled po 12 (+/- 3) mesecih);**
- **ženske, ki se na vabilo na ponovni pregled po 12 (+/- 3) mesecih ne odzovejo in pridejo na pregled kasneje, a prej kot v petih letih, niso ponovne vstopnice in se vključijo po odvzemu drugega brisa v triletno shemo presejanja;**
- ginekološki tim na prvi preventivni ginekološki pregled za odvzem BMV-C povabi vsako opredeljeno žensko po dopolnjenem 20. letu starosti (+/- 3 mesece);
- ženske, ki javijo, da še niso spolno aktivne, prejmejo naslednje vabilo čez 3 leta (+/- 3 mesece);
- vstopnicam v program, ki nimajo izbranega ginekologa, ob vzpostavitvi kontakta z

ginekološko ambulanto ginekolog ponudi izjavo o osebnem izbranem ginekologu; ženske brez izbranega ginekologa morajo opredeliti vsi tisti ginekologi, ki po izračunu ZZZS ne presegajo limita, to je 10 % preseganja povprečnega števila količnikov iz glavarine na ginekologa na območju izpostave ZZZS, kjer ima ginekološka ambulanta sedež.

1.3 Ženske, ki jih izbrani ginekolog ne vabi na presejalne preglede

- ženske brez materničnega vratu (histerektomija z odstranjenim maternicnim vratom ali amputacija materničnega vratu);
- ženske, ki so mlajše od 20 let ali starejše od 64 let;
- ženske, ki so kadarkoli imele raka materničnega vratu (RMV); za te ženske veljajo posebna navodila po zdravljenju RMV;
- ženske, ki se niso odzvale na 2 zaporedni vabili na presejalni pregled; ponovno prvo vabilo pošlje ginekolog po 3 letih (+/- 3 mesecih) od zadnjega vabila**;** če ženska v vmesnem času pride na pregled sama, se jo ponovno vključi v presejanje;
- ženske ki so v obravnavi zaradi bolezenskih sprememb materničnega vratu; ko je zdravljenje ali sledenje zaključeno, se ženska vrne v reden 3-letni presejalni interval (v skladu s smernicami);
- če ženska ginekologu sporoči, da se presejalnih pregledov ne želi udeleževati, ginekolog to zabeleži v zdravstveni karton ženske in je ne vabi več (ginekolog lahko vodi tudi posebno evidenco žensk, ki jih ne vabi več); če ženska kadarkoli kasneje pride na pregled sama, se jo ponovno vključi v presejanje.

1.4 Drugo

- v program ZORA vstopajo vse prebivalke Republike Slovenije v starosti od 20–64 let (tudi ženske, ki so se priselile iz tujine);
- vsaka ženska ima pravico zavrniti sodelovanje v programu ZORA, zato ne priporočamo vključevanja patronažne službe v vabljenje žensk, ki se ne odzivajo na pisna vabila na presejalni pregled;
- ginekološki tim arhivira kopije vseh poslanih vabil na presejalne preglede (vabila so pripravljena v dvojniku) vsaj 5 let , vsako vabljenje tudi vpiše v zdravstveni karton ženske; ginekološki tim lahko vodi tudi posebno evidenco vabljenja na presejalne preglede;

- če je naslov, na katerega ginekološki tim pošlje vabilo ženski na presejalni pregled, napačen, se bo pismo vrnilo v koordinacijski center ZORA, ki bo ginekološkemu timu posredovalo ovojnice s spremenjenim naslovom;
- če ženska zamenja ginekologa in s seboj ne prinese popolne zdravstvene dokumentacije, lahko novi izbrani ginekolog zaprosi Register ZORA za stare izvide, pri čemer mora biti postopek izpeljan v skladu z vsemi določili o varovanju zasebnosti in pravic pacientov;
- material za vabljenje dobijo ginekologi na regionalnih ZZV, citološke napotnice pa jim posredujejo citološki laboratoriji neposredno.

2. SPOROČANJE IZVIDOV IN VABLJENJE NA KONTROLNE PREGLEDE DP ZORA

- ženski izvide pregledov sporoča njen izbrani ginekolog ali ginekolog, h kateremu je bila napotena na nadaljnjo obravnavo;
- če je izvid presejalnega pregleda tak, da zahteva nadaljnjo obravnavo ženske prej kot v priporočenem presejalnem intervalu (neuporaben, reaktiven ali patološki izvid), izbrani ginekolog o tem žensko obvesti pisno z enotnim obrazcem (priloga 2), v katerem jo tudi že povabi na kontrolni pregled; **Obvestilo z vabilom mora biti poslano tako, da so zagotovljeni pravočasni postopki nadaljnje obravnave v skladu s Smernicami za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (5);**
- če je izvid presejalnega pregleda normalen, zaenkrat ženske ni potrebno obveščati pisno, temveč lahko ginekolog ženski že ob odvzemu presejalnega BMV-C pove, da je v primeru normalnega izvida ne bodo obveščali in naj pride na ponovni pregled čez 3 leta (oz. 1 leto, če gre za vstopnico ali ponovno vstopnico v program); lahko pa jo povabi, da sama pokliče in povpraša za izvid;
- ginekolog uporabi enoten obrazec obveščanja in vabljenja ženske na kontrolni pregled tudi, kadar žensko vabi na ponovni kontrolni pregled;
- enotnemu vabilu na kontrolni pregled je vedno priložena knjižica ZORA;
- če se ženska na 1. vabilo na kontrolni pregled ne odzove, ji ginekološki tim čim prej pošlje 2. vabilo na kontrolni pregled; če se ne odzove, jo pokliče po telefonu in če tudi tako ne uspe vzpostaviti kontakta, lahko vključi patronažno službo ali izbranega osebnega zdravnika ženske.

Priloga 2: Osnutek vabila na kontrolni pregled.

Zora
Državni program zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb materničnega vratu

VABILO NA KONTROLNI PREGLED

Spoštovana gospa _____,

dne _____ ste bili v naši ambulanti na ginekološkem pregledu.
Z dosedanjimi izvidi ne moremo zanesljivo izključiti bolezenskih sprememb na materničnem vratu, zato vas vabimo na kontrolni pregled v našo ambulanto, in sicer
dne_____
ob_____ uri.
Na kontrolnem pregledu vam bomo predstavili izvid brisa materničnega vratu in/ali drugih preiskav, ki ste jih opravili na predhodnem pregledu, in vam odgovorili na vsa morebitna vprašanja. Dodatne informacije o kontrolnih pregledih boste našli tudi v priloženi knjižici ter na spletni strani Državnega programa ZORA (http://zora.onko-i.si/).
Vabilo na ponovni pregled ne pomeni, da ste hudo bolni. V večini primerov gre za nenevarne spremembe v brisu materničnega vratu, tehnično neustrezen bris ali le blage spremembe celic materničnega vratu, ki pogosto izzvenijo same, brez zdravljenja. Le redko so prisotne hujše predrakave spremembe materničnega vratu, ki zahtevajo zdravljenje. Da jih bomo lahko izključili vas prosimo, da se pregleda zanesljivo udeležite.
Datum kontrolnega pregleda je usklajen s priporočili strokovnih smernic glede na vaše dosedanje izvide. Če vam datum in ura kontrolnega pregleda ne ustrezata, se lahko prenaročite po telefonu št. _____.

Lepo pozdravljeni,

Ginekološka ambulanta:
Medicinska sestra:
Zdravnik:
Kraj in datum:_____

Delo medicinske sestre v Registru Zora

Mojca Florjančič, Mojca Kuster

Onkološki inštitut Ljubljana

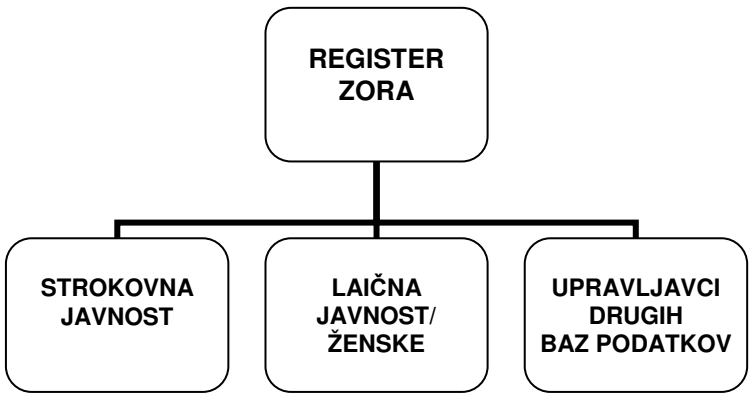
Ključne besede: Register Zora, zbirke podatkov, medicinska sestra, kontakti

Uvod

Državni program Zora (DP Zora) je najstarejši presejalni program v Sloveniji, ki s svojim multidisciplinarnim pristopom uspešno deluje predvsem zaradi dobrega dela številnih ginekologov, medicinskih sester, presejalcev, citopatologov in vseh drugih strokovnjakov, ki so združeni v skupni skrbi za zgodnje odkrivanje in zdravljenje predrakavih in rakavih sprememb materničnega vratu.

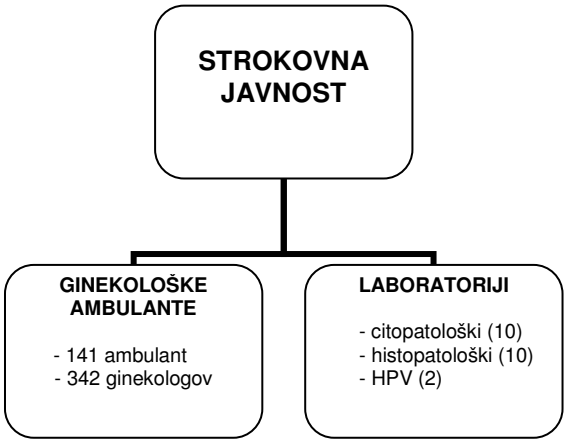
DP Zora tako sodeluje s (Slika 1):

1. Strokovno javnostjo;
2. Laično javnostjo;
3. Upravljavci drugih baz podatkov.



Slika 1. Povezava Registra ZORA z javnostmi

1 STROKOVNA JAVNOST



Slika 2. Povezava Registra Zora s strokovno javnostjo.

1.1 Ginekološke ambulante

Register Zora (RZ) zbira podatke iz 141 ginekoloških ambulant primarne, sekundarne in terciarne ravni, v katerih trenutno jemlje brise materničnega vratu (BMV) 342 specialistov in specializantov ginekologije in porodništva. Sodelovanje z ginekološkimi ambulantami temelji predvsem na skupni skrbi za zdravje žensk, zbiranju podatkov o ženskah, ki jih ginekologi in medicinske sestre vestno vpisujejo na napotnice za citopatološko, histopatološko preiskavo in na napotnice za triažni test HPV ter na pripravah analiz dela ginekologov in ginekoloških ambulant.

Letno poročilo o odvzetih brisih materničnega vratu

Vsako leto ginekologi prejmejo letno poročilo o izvidih BMV, ki so jih odvzeli v prejšnjem koledarskem letu ter za primerjavo tudi slovensko povprečje. V primeru, da ginekolog dela v več ambulantah, prejme poročilo o delu za vsako ambulanto posebej. Za leto 2010 je bilo pripravljenih preko 500 individualnih poročil. Ginekologi v RZ pošljejo povratno informacijo o tem, ali se poročilo sklada z njihovo evidenco. Vsa sporočena neujemanja in napake osebje RZ preveri in odpravi skupaj z laboratoriji in ginekologi, povratna informacija pa pomeni merilo kakovosti podatkov iz laboratorijev.

Seznam žensk brez kontrolnega BMV po patološkem izvidu BMV

Dvakrat letno ginekologi prejmejo seznam žensk, pri katerih v enem letu po zadnjem patološkem BMV RZ nima evidentiranega nobenega izvida BMV. Na te poizvedbe je v letu 2011 odgovorilo 78 % ginekologov. Večina odgovorov (27,8 %) kaže, da je bila ženska na kontrolni pregled povabljena pred kratkim ali po prejemu seznama, 24,2 % žensk je bilo napotenih na histološko preiskavo ali pa že imajo opravljeno histološko preiskavo, 6,8 % žensk pa se ne odzove niti na večkratno povabilo. Odziv ginekologov na te sezname je zelo dober, večina si želi, da bi jih prejeli večkrat letno.

Seznam zapisov s pomanjkljivimi podatki

RZ nekajkrat letno pripravi sezname manjkajočih podatkov, za katere vir podatkov predstavlja ginekološka ambulanta. To so predvsem manjkajoči podatki o mestu in razlogu odvzema BMV, izjemoma pomanjkljivi podatki o identifikaciji ženske. V letu 2011 je bilo pripravljenih preko 200 seznamov, vsi sporočeni odgovori pa so bili zabeleženi v informacijski sistem RZ. Če ginekolog ne prejme seznama to pomeni, da so podatki za njegove pacientke natančno zabeleženi in označeni na napotnicah in v informacijskem sistemu laboratorija in RZ. Vzrok za pomanjkljive podatke so lahko slabo izpolnjena napotnica, slabo vidni podatki na napotnici ali pa pomanjkljiv vnos podatkov v informacijski sistem laboratorija.

Dopolnitev neznanih naslovov vabljenih žensk

Vabila na preventivni ginekološki pregled, ovojnice in knjižice Zora so enotna in za izvajalce brezplačna, plačljiv je strošek poštnine. Večina vabil, ki jih ženske prejmejo od svojega izbranega ginekologa in so poslana na napačen naslov, se vrne v RZ na Onkološki inštitut Ljubljana. Osebje v RZ vso pošto evidentira, na ovojnico dopiše spremenjene osebne podatke (zadnji uradni naslov stalnega ali začasnega prebivališča ženske, spremenjeno ime in priimek) ter ovojnice vrne ustrezni ginekološki ambulanti. V letu 2011 je bilo v 91 ambulant vrnjenih 670 ovojnic z dopolnjenimi podatki.

Telefonski stik z ginekološkimi ambulantami

Z ginekološkimi ambulantami smo povezani dnevno. Večinoma se vprašanja nanašajo na preverjanje spremenjenih podatkov o pacientkah in njihovih izvidih. Pri posredovanju podatkov osebje RZ vedno spoštuje Zakon o pacientovih pravicah in Zakon o varovanju osebnih podatkov.

Gradiva DP Zora

Ginekološke ambulante brezplačno dobijo knjižice Zora, ovojnice, vabila in plakate preko regijskih Zavodov za zdravstveno varstvo (ZZV); napotnice s citološkim izvidom dobijo brezplačno preko citopatoloških laboratorijev; napotnice za triažni test HPV in obrazec Privolitev po pojasnilu pa izvajalci naročijo in prejmejo direktno iz RZ.

Seznam vabljenih žensk z izbranim ginekologom

V letu 2012 bo baza podatkov v RZ predvidoma dopolnjena s podatkom o izbranem ginekologu in ginekološki ambulanti. Ko bodo ti podatki evidentirani za posamezno žensko, bo vsak ginekolog prejel seznam žensk, ki so bile v tekočem letu na preventivni ginekološki pregled povabljene s strani RZ.

Celovit pregled klinične obravnave bolnic, pri katerih je na novo odkrit invazijski rak materničnega vratu (RMV)

Pregled vseh postopkov pri bolnicah, pri katerih je na novo odkrit invazijski RMV, opredeljuje Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni, objavljen v Uradnem listu RS, št. 22/2009. V pregled so vključene bolnice, ki so imele v obdobju 6 do 42 mesecev pred diagnozo RMV registriran en ali več citoloških izvidov BMV, bodisi, da so bili izvidi uporabni in negativni oz. normalni ali pa je bil pri njih vsaj en izvid ocenjen kot manj uporaben, neuporaben ali patološki.

1.2 Laboratoriji

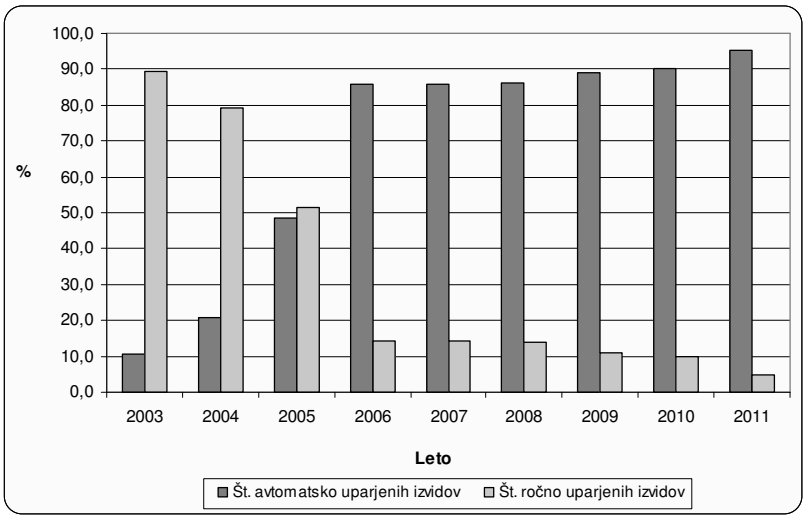
RZ zbira podatke o izvidih iz 10 citopatoloških laboratorijev, 10 histopatoloških laboratorijev in 2 laboratorijev, ki pregledujeta triažne teste HPV.

1.2.1 Citopatološki laboratoriji

RZ zbira citološke izvide BMV od leta 1998. Trenutno je evidentiranih 3.109.156 citoloških izvidov BMV.

Mesečno sprejemanje datotek s citološkimi izvidi

Citopatološki laboratoriji v RZ vsak mesec pošljejo datoteko z izvidi BMV v natančno predpisani obliki, kot jo določajo Metodološka navodila za informacijski sistem citoloških izvidov BMV 2011. V RZ podatke preverimo in jih uvozimo v informacijski sistem. Natančno zabeleženi izvidi (zapisi) s popolno obstoječo enotno matično številko občana (EMŠO) se k ustrezni ženski uparijo avtomatsko, nepopolni zapisi pa so uparjeni ročno. V začetku delovanja programa Zora je bilo avtomatično uparjenih le 10 % zapisov, sedaj pa se je kakovost vnosa podatkov močno izboljšala in je avtomatično uparjenih že 95 % zapisov (Slika 3).



Slika 3. Število avtomatično in ročno uparjenih izvidov v informacijski sistem Registra Zora po letih.

V treh citopatoloških laboratorijih že uporabljajo aplikacijo Zoci, ki omogoča standardiziran in centraliziran način za vnos podatkov ter samodejno povezavo z RZ. Na ta način se izognejo večini napačno in nepopolno zabeleženih izvidov in s tem močno skrajšajo čas od vnosa izvida BMV v informacijski sistem laboratorija do uvoza izvida v informacijski sistem RZ.

Seznam zapisov s pomanjkljivimi podatki

Nekajkrat letno citopatološki laboratoriji prejmejo seznam zapisov, pri katerih del podatkov manjka, so napačni ali pa se je pri preverjanju izkazalo, da se med seboj ne ujemajo. Največkrat gre za pomanjkljivo ali napačno zabeležene vrednosti citološkega izvida (mesto in razlog odvzema, šifra ginekologa in napotne ambulante, obrazložitve manj in neuporabnih BMV, šifre presejalca in citopatologa,…). Zaradi bolj kakovostnega in natančnega označevanja rubrik na napotnici in vnosa podatkov v laboratorijih iz obrazca Citološki izvid, se je število nepravilnosti v zadnjih letih precej zmanjšalo, kljub temu pa RZ letno dopolni nekaj tisoč pomanjkljivih zapisov. Popravke in manjkajoče podatke zabeležijo v informacijski sistem laboratorija njihovi administratorji, osebje RZ pa vodi evidenco prispelih popravkov in jih tudi vnese v informacijski sistem RZ.

Letno poročilo o odvzetih brisih materničnega vratu

RZ vsako leto pošlje citopatološkim laboratorijem letno poročilo o izvidih BMV, ki so jih pregledali v njihovem laboratoriju ter za primerjavo tudi slovensko povprečje. Vsa sporočena neujemanja in napake RZ preveri in odpravi skupaj z laboratoriji.

Obrazec Citološki izvid

Standardizirani obrazec Citološki izvid je za citopatološki laboratorij brezplačen. V začetku leta vodje laboratorijev naročijo predvideno letno količino obrazcev. Naročeno količino prejmejo neposredno iz tiskarne, vse naslednje pošiljke pa iz RZ.

Telefonska povezava s citopatološkimi laboratoriji

Telefonsko smo s citopatološkimi laboratoriji povezani dnevno. Večinoma se vprašanja nanašajo na preverjanje spremenjenih podatkov o pacientkah in njihovih prejšnjih izvidih. Pri posredovanju podatkov osebje RZ vedno spoštuje Zakon o pacientovih pravicah in Zakon o varovanju osebnih podatkov.

Revizija citoloških brisov materničnega vratu

Ponoven pregled BMV pri bolnicah, ki so zbolele za rakom materničnega vratu, poteka po protokolu v okviru strokovnega nadzora nad kakovostjo delovanja citopatoloških laboratorijev od leta 2006.

V ponoven pregled so zajeti BMV žensk, ki so po podatkih Registra raka RS v določenem letu zbolele za RMV in so imele v obdobju med 6 in 42 meseci pred diagnozo RMV negativen BMV, v BMV atipijo ploščatega epitelija, atipične metaplastične celice, atipične žlezne celice ali PIL NS. V ponoven pregled je vključeno tudi dvojno število stekelc kontrolne skupine. Rezultati ponovnega pregleda so objavljeni v Poročilu o opravljeni reviziji brisov bolnic z RMV zbolelih v posameznem letu. Osebje RZ sodeluje pri pripravi seznamov ustreznih žensk po laboratorijih, sprejemanju stekelc z BMV, evidentiranju, anonimiziranju arhivskih številk, koordinaciji dela ter vnosu in analiziranju podatkov.

1.2.2 Histopatološki laboratoriji

RZ zbira izvide histoloških preiskav od leta 2004. Trenutno je v registru evidentiranih 64.865 izvidov.

Mesečno sprejemanje izvidov v RZ

Izvid histološke preiskave ni standardiziran, zato laboratoriji v RZ pošiljajo kopije izvidov v papirni obliki, en laboratorij pa pošilja podatke v elektronski obliki. Laboratoriji izvide pošiljajo mesečno, v letu vsi skupaj nekaj preko 8.000. V RZ osebje vse izvide kodira in ročno vnese v informacijski sistem k ustrezni ženski.

Izvidi s pomanjkljivimi podatki

Vse pomanjkljivo izpolnjene obrazce RZ vrne v laboratorij in zaprosi za dopolnitve. Popravke osebje RZ vnese v informacijski sistem k ustrezni ženski.

Povezava s histopatološkimi laboratoriji

Tudi s histološkimi laboratoriji smo povezani dnevno. Večinoma se vprašanja nanašajo na preverjanje spremenjenih podatkov o pacientkah in njihovih prejšnjih izvidih.

1.2.3 Laboratorija za analizo triažnih testov HPV

RZ zbira izvide triažnih testov HPV od leta 2010. Trenutno je evidentiranih 10.127 izvidov.

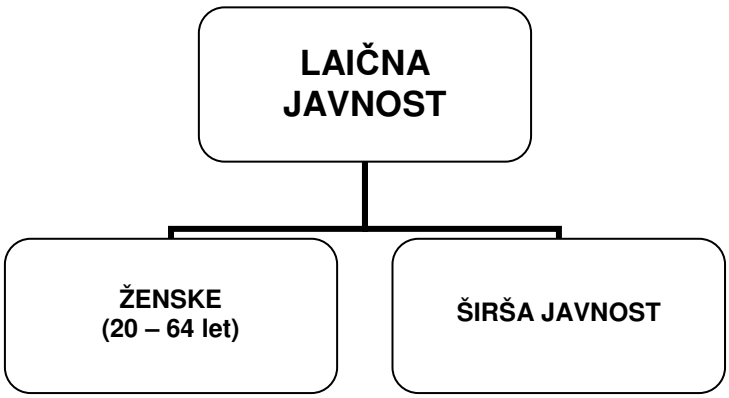
Mesečno sprejemanje izvidov v RZ

Izvide triažnih testov HPV oba laboratorija v RZ pošiljata mesečno, v točno predpisani obliki.
Tisti izvidi, ki so natančno izpolnjeni, so k ustreznim ženskam uparjeni avtomatsko, vse ostale pa je treba zabeležiti ročno.

Izvidi s pomanjkljivimi podatki

V primeru, da ginekolog na napotnici za triažni test HPV ne označi vseh predpisanih rubrik, RZ zaprosi za dopolnitev manjkajočih podatkov. Osebje RZ dopolnitve sporoči v laboratorij in jih zabeleži v informacijski sistem.

2 LAIČNA JAVNOST



Slika 4. Povezava Registra Zora z laično javnostjo.

2.1 Ženske – ciljna skupina programa

Pošiljanje centralnih vabil na preventivne ginekološke preglede

Koordinacijski center RZ pošilja centralna vabila na preventivne ginekološke preglede vsem ženskam, starim 20 do 64 let, ki imajo prebivališče v Republiki Sloveniji in so registrirane v Centralnem registru prebivalstva, ne glede na to, ali imajo že izbranega ginekologa ali ne. Ženske, ki prejmejo centralno vabilo iz RZ, nimajo evidentiranega še nobenega izvida BMV ali pa je od datuma odvzema zadnjega brisa minilo že več kot 4 leta, zato so še posebej ogrožene za

predrakave ali rakave spremembe. Taki ženski mora ginekolog preventivni pregled omogočiti čim hitreje oziroma v enem mesecu po vzpostavitvi prvega kontakta. Pri prvem obisku ženska, ki še nima izbranega ginekologa, podpiše izjavo o osebnem izbranem ginekologu. Nove ženske so dolžni sprejeti oz. opredeliti ginekologi, ki po izračunu Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (ZZZS) ne dosegajo limita 10% preseganja povprečnega števila količnikov iz glavarine na ginekologa na območju izpostave ZZZS, kjer ima ginekološka ambulanta sedež.

Če se ženska centralnemu vabilu ne odzove (RZ v enem letu ne evidentira nobenega izvida BMV) in nima statusa za vabljenje »neustrezna« (starost >65 let, smrt, pisni odgovor nimam maternice) ali »dokončna neodzivnica« (2x brez odgovora in evidentiranega izvida BMV, pisni odgovor *ne želim sodelovati v programu Zora*), prejme najkasneje v 2. letu po prvem vabilu ponovno vabilo iz našega centra. Če se ženska ne odzove niti na ponovno vabilo, dobi status »dokončna neodzivnica«. Tem ženskam RZ ne pošilja več centralnih vabil na preventivne ginekološke preglede. Status »dokončna neodzivnica« se spremeni takoj, ko RZ zabeleži izvid BMV.

Vabilo RZ obsega pisno vabilo z anketo, frankirano ovojnico za odgovor, knjižico Zora in seznam ginekologov iz regije stalnega prebivališča ženske. Ženske s stalnim prebivališčem na dvojezičnem območju prejmejo dvojezična vabila z dodano madžarsko oziroma italijansko knjižico Zora.

V letu 2011 je bilo iz RZ poslanih 48.487 vabil ženskam, ki v bazi RZ nimajo evidentiranega še nobenega izvida BMV ali pa je od zadnjega pregleda minilo že več kot 4 leta. Od leta 2003, ko se je DP Zora razširil na področje celotne Slovenije, je bilo skupaj poslanih 390.571 prvih in ponovnih vabil.

Posodabljanje seznama ginekologov po zdravstvenih regijah

Sezname ginekologov po zdravstvenih regijah (priloga vabilom in objava na spletni strani http://zora.onko-i.si/) skupaj z ZZV osebje RZ posodablja večkrat letno tako, da telefonsko pokliče vse ginekološke ambulante ter zabeleži morebitne spremembe (naslov ambulante, telefonske številke, imena in priimki ginekologov, čakalne dobe in termini za naročanje).

Odgovori žensk na vabila

Del vabila na ginekološki pregled predstavlja anketni vprašalnik, ki ga ženska izpolnjenega vrne v RZ v priloženi frankirani ovojnici. Vedno pogostejši so tudi odgovori v elektronski obliki ali po

telefonu. Vse odgovore osebje RZ vnese v informacijski sistem; v letu 2011 je bilo zabeleženih 9.437 odgovorov, skupaj pa že 74.699.

Komunikacija z ženskami

Osebje RZ letno pisno oziroma po telefonu odgovori več kot 1.000 ženskam na vprašanja, povezana z DP Zora. Novice, novosti in najpogostejša vprašanja z odgovori so objavljeni na spletni strani programa Zora (htpp://zora.onko-i.si).

2.2 Širša javnost

Za promocijo programa v širši javnosti RZ skrbi predvsem z delitvijo informativnih gradiv na javnih mestih ter predstavitvijo programa na prireditvah in spletni strani programa Zora http://zora.onko-i.si/.

3 UPRAVLJAVCI DRUGIH BAZ PODATKOV



Slika 5. Povezava Registra Zora z upravljavci drugih baz podatkov.

Ministrstvo za zdravje

RZ z Ministrstvom za zdravje sodeluje predvsem s posredovanjem analiz podatkov ter pri pripravi zakonskih in finančnih osnov za vrednotenja programa.

Register raka RS (RRRS)

RZ vsako leto pošlje RRRS seznam žensk s histopatološkimi izvidi, ocenjenimi kot cervikalna intraepitelijska neoplazija (CIN) 3, cervikalna glandularna intraepitelijska neoplazija (CGIN) 2 in RMV. RRRS na osnovi teh podatkov spremlja kakovost pošiljanja prijav rakavih bolezni.

RRRS vsako leto RZ pošlje seznam novih bolnic z RMV, ki služi kot osnova za pregled vseh postopkov pri obravnavi teh bolnic.

Centralni register prebivalstva (CRP) in Register prostorskih enot (RPE)

Baza RZ mesečno posodablja s podatki CRP in RPE (uvoz cca 50.000 sprememb mesečno). V prihodnosti bo uvoz teh sprememb potekal avtomatično vsako noč.

Zavodi za zdravstveno varstvo in Inštitut za varovanje zdravja (IVZ)

S koordinatorji reproduktivnega varstva žensk na ZZV-jih RZ sodeluje pri posodabljanju seznamov ginekologov in ginekoloških ambulant ter deljenju gradiv programa Zora za ginekološke ambulante.

Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije

RZ na ZZZS redno pošilja analize za spremljanje kazalnikov DP Zora. Šifrant ginekologov in ginekoloških ambulant RZ redno usklajuje s šifrantom ZZZS.

Programerske hiše

RZ za kakovostno delo nujno potrebuje dobro in sodobno informacijsko podporo. Za usklajeno delo z zunanjimi izvajalci RZ pripravlja enotna Metodološka navodila za informacijske sisteme citoloških izvidov, histoloških izvidov in izvidov triažnih testov HPV, ki jih programerske hiše uporabijo pri izgradnji ali posodobitvi informacijskih sistemov.

Zaključek

Državni program Zora z vsemi, ki v njem sodelujejo (ginekologi, medicinske sestre, patologi, citopatologi, presejalci ter drugo osebje in ženske s svojo udeležbo) uspešno zmanjšuje zbolevnost za rakom materničnega vratu med slovenskimi ženskami že od leta 2003. Po podatkih RRRS je leta 2003 zbolelo 210 žensk, leta 2010 pa 139; incidenčna stopnja se je zmanjšala iz 20,6 na 13,4 novih

primerov (na 100.000 prebivalcev). Pregledanost žensk v treh letih je 72,2 %, v petih letih pa 82,3 %, kar kaže na dobro ozaveščenost žensk in prepoznavnost programa. Veliko težavo ženskam povzročajo prezasedene telefonske linije, dolga čakalna doba na pregled in majhno število ginekologov, zato pogosto, po nekaj neuspešnih poizkusih, prenehajo z naročanjem na ginekološki pregled in se vabilu ne odzovejo.

Delo in komunikacijo vseh sodelujočih bi olajšal in pospešil sodoben, v obstoječe informacijske sisteme ginekoloških ambulant in laboratorijev integriran informacijski sistem programa Zora, v katerem bi bili hitro in enostavno, hkrati pa na varen način dostopni izbrani podatki o ženskah in njihovih izvidih, brez večkratnega ročnega prepisovanja istih podatkov. Zagotovo pa bi mnogo težav odpravili tudi z boljšo komunikacijo vseh vpletenih v mrežo najstarejšega preventivnega programa.

Viri (po abecednem vrstnem redu):

Poročilo o delu državnega programa Zora 2009-2011, še neobjavljeno.

Primic Žakelj M, Uršič Vrščaj M, Pogačnik A, Ivanuš U. Navodila ginekologom za delo v programu Zora. Posodobitev 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2011.

Register ZORA, Onkološki inštitut Ljubljana, objavljeni in še neobjavljeni podatki.

Spletna stran programa Zora: http://zora.onko-i.si/

Prikaz primerov s področja odkrivanja in zdravljenja predrakavih sprememb in raka materničnega vratu

Koordinator: Alenka Repše Fokter

Atipija žleznega in ploščatega epitela

Simona Hutter Čelik, dr. med., spec. citopatolog, asist. Kristina Gornik Kramberger, dr. med., spec. citopatolog **

* UKC Maribor

Atipične žlezne celice, prikaz dveh primerov

Dzhamilyat Abdulkhalikova, dr. med., specializantka ginekologije in porodništva, Dušan Deisinger, dr. med., spec. ginekologije in porodništva *, Vivijana Snoj, dr. med., spec. citopatolog*, Sabrina Zajec, univ. dipl. biol.*, Urška Ferletič, univ. dipl. biol *, Sandra Jezeršek, dr. med., spec. patolog**

* Splošna bolnišnica Izola

Patološki brisi v pozni pomenopavzi – kako ukrepati?

*Cvetka Skušek Fakin, dr. med., spec. ginekologije in porodništva *, Branko Antolovič, dipl. inž. lab. biomed.**, Nina Irgel, univ dipl. biol**, prim. doc. dr. Alenka Repše Fokter, dr. med., spec. citopatolog**, dr. Snježana Frković Grazio, dr. med., spec. patolog****

*Zdravstveni dom Trbovlje, **Splošna bolnišnica Celje, *** UGK Ljubljana

Pomen multidisciplinarnega pristopa v presejalnem programu

Doc. dr. Damir Franić, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Uršula Salobir Gajšek, dr. med. spec. ginekologije in porodništva **, Ana Katarina Seher, univ dipl. biol.**, Lidija Salobir, univ dipl biol.**, prim. doc. dr. Alenka Repše Fokter, dr. med., spec. citopatolog **, prim. Simona Šramek Zatler, dr. med., spec. patolog***

* Zasebna ginekološka ordinacija Dr. Franić, **Splošna bolnišnica Celje

Problemi ginekologa, citologa in patologa pri interpretaciji citoloških in histoloških izvidov

*Miroslav Gračak, dr. med. spec. ginekolog *, Ana Katarina Seher, univ dipl. biol.**, prim. doc dr. Alenka Repše Fokter, dr. med., spec. citopatolog **, prim. Simona Šramek Zatler, dr. med., spec. patolog**, dr. Snježana Frković Grazio, dr. med., spec. patolog****

*Ginekološka ambulanta, ZD Žalec, **Splošna bolnišnica Celje, *** UGK Ljubljana

Atipija žleznih celic: prikaz dveh primerov

Eva Macun, dr. med., spec. ginekologije in porodništva, Simona Uhan Kastelic, dipl. ing. lab. biomed.**, doc dr. Veronika Kloboves Prevodnik, dr. med., spec. citopatolog**, doc. dr. Srečko Kovačič, dr. med., spec. patolog****

*Splošna bolnišnica Jesenice, **Onkološki inštitut Ljubljana, ***UGK Ljubljana

Izročki predavanj

Aktivnosti DP ZORA v letu 2011

Maja Primic Žakelj in Urška Ivanuš s sodelavkami
Programa in registra ZORA

Novosti programa ZORA v letu 2011

- Uvedba nove napotnice s citološkim izvidom po Bethesdi 2002 s prenovljenimi navodili za laboratorije;
- Prenova Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu;
- Posodobitev Navodil ginekologom za delo v programu ZORA ;
- Dopolnitev napotnice za triažni test HPV;
- Posodobitev informativne zgibanke/knjižice za ženske.

Podpora ginekologom pri nasprotovanju predlogu za povečanje realizacije preventive v primarnem zdravstvenem varstvu žensk

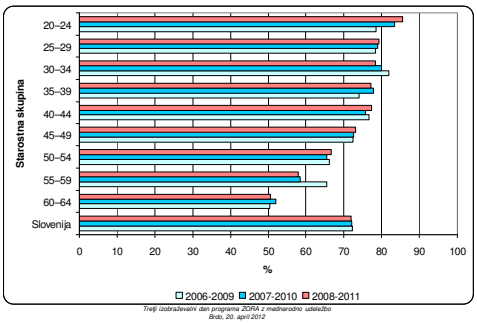
- Primerjava rezultatov realizacije programa preventive raka materničnega vratu za leto 2010 (podatki ZZZS) s 3-letno pregledanostjo po registru ZORA: po teh podatkih kar nekaj izvajalcev ni doseglo 70-odstotne pregledanosti v treh letih, čeprav so v letu 2010 presegli 70 %.

Nekaj primerov iz primerjave med podatki ZZZS in RZ

NAZIV IZVAJALCA	P0153=tretjina opredeljenih 20-64	R0153	R (ZZZS)	ŽENSKE Z BMV ZORA/P	INDEKS ZORA/P 1 leto (na tretjino opredeljenih)	ŽENSKE Z BMV ZORA/P v 3 letih	Ocena vseh opredeljenih 20-64	INDEKS ZORA /P 3 leta=stopnja pregledanosti
Izvajalec 1	1.312	1.645	**125,4**	1.601	**122,1**	5.695	3.935	**144,7**
Izvajalec 2	1.239	2.118	**171,0**	1.022	**82,5**	3.089	3.716	**83,1**
Izvajalec 3	1.199	1.706	**142,2**	1.571	**131,0**	3.275	3.598	**91,0**
Izvajalec 4	295	377	**127,9**	284	**96,4**	610	884	**69,0**
Izvajalec 5	1.455	1.129	**77,6**	1.045	**71,8**	3.158	4.365	**72,4**
Izvajalec 6	2.425	2.035	**83,9**	2.128	**87,8**	5.104	7.274	**70,2**
Izvajalec 7	528	458	**86,7**	456	**86,3**	1.180	1.585	**74,4**
Izvajalec 8	293	315	**107,4**	271	**92,4**	650	880	**73,8**
Izvajalec 9	1.504	1.321	**87,8**	1.393	**92,6**	3.859	4.512	**85,5**
Izvajalec 10	1.424	1.443	**101,3**	1.425	**100,1**	3.695	4.271	**86,5**
Izvajalec 11	1.510	1.256	**83,2**	1.426	**94,6**	3.370	4.530	**74,4**
Izvajalec 12	1.330	1.414	**106,3**	1.348	**101,4**	3.389	3.990	**84,9**
Izvajalec 13	1.530	1.251	**81,8**	1.308	**85,5**	3.404	4.590	**74,2**
Izvajalec 14	2.877	2.558	**88,9**	2.235	**77,7**	5.592	8.632	**64,8**
Izvajalec 15	1.317	1.307	**99,2**	1.198	**90,9**	3.209	3.952	**81,2**
Izvajalec 16	980	1.215	**124,0**	1.057	**107,8**	2.406	2.941	**81,8**
Izvajalec 17	3.342	2.898	**86,7**	1.929	**57,7**	4.598	10.025	**45,9**

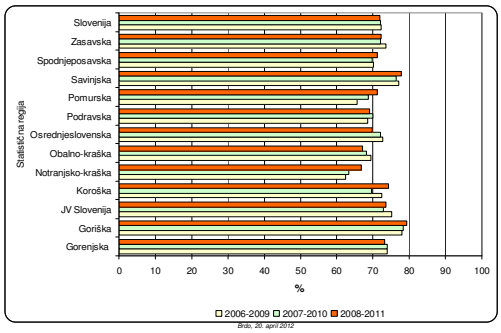
Nekateri kazalniki delovanja programa ZORA-1

Pregledanost v letih 2006-2011



Nekateri kazalniki delovanja programa ZORA-2

Pregledanost v letih 2006-2011 po statističnih regijah



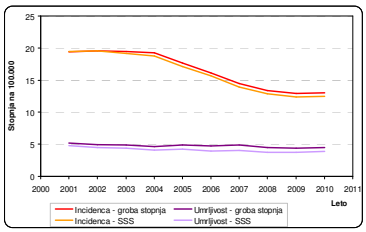
Rezultati izvidov BMV - 1

- V letu 2010 je bilo pri 230.101 ženskah odvzetih in pregledanih 249.532 BMV, v triletnem obdobju (1. 7. 2008–30. 6. 2011) pa je bilo pri skoraj 500.000 ženskah (495.627) pregledanih 753.381 BMV.
- Med vsemi izvidi BMV, registriranimi v registru ZORA leta 2010, je bilo kot presejalnih opredeljenih 76,5 %, približno 9 % je bilo kontrolnih, približno 10 % pa je bilo pregledanih zaradi kliničnih težav. V zadnjih treh letih so se ti odstotki ustalili in so vsako leto približno enaki.

Rezultati izvidov BMV - 2

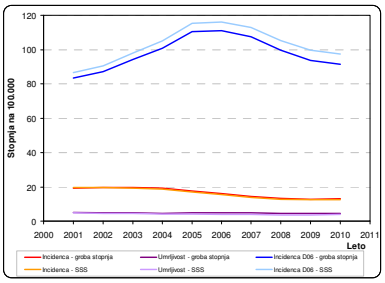
- Od vseh 190.965, v letu 2010 registriranih izvidov presejalnih BMV, jih je bilo 88,6 % opredeljenih kot normalnih, 5,5 % z reaktivnimi spremembami, patoloških izvidov je bilo 5,7 %;
- V zadnjih letih se odstotek patoloških sprememb v presejalnih brisih postopno manjša (6,5 % v letu 2007, 4,9 % v letu 2011).
- Med patološkimi izvidi presejalnih BMV so prevladovale spremembe nizke stopnje (atipične ploščate in žlezne celice, atipična ploščatocelična metaplazija in blaga diskarioza), ki jih je bilo leta 2010 5,2 %;
- patoloških sprememb visoke stopnje je bilo v presejalnih BMV manj kot 1 %.

Groba in starostno standardizirana incidenčna in umrljivostna stopnja RMV, Slovenija 2001-2010



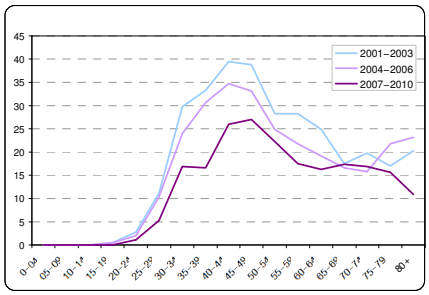
Register raka RS

Groba in starostno standardizirana incidenčna in umrljivostna stopnja RMV in incidenca CIN 3



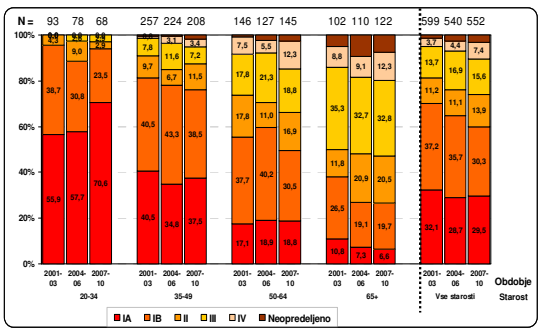
Register raka RS

Starostno specifična stopnja RMV v treh časovnih obdobjih, Slovenija 2001-2010



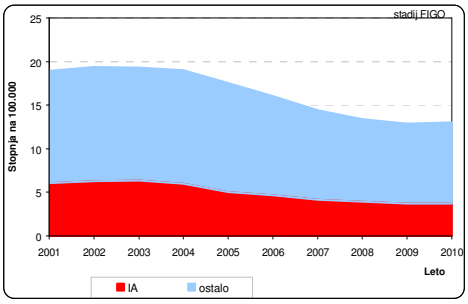
Register raka RS

Odstotni deleži kliničnih stadijev FIGO pri bolnicah, zbolelih v letih 2001-2010



Register raka RS

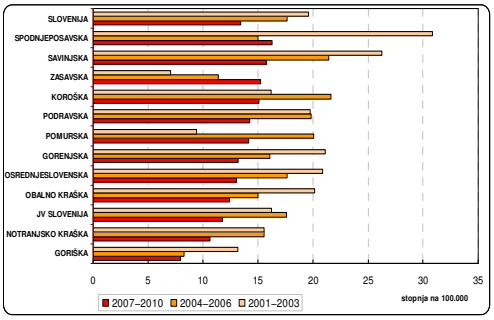
Incidenčna stopnja RMV po kliničnem stadiju FIGO 1A in ostalih, Slovenija 2001-2010



Tretji izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Brdo, 20. april 2012

Register raka RS

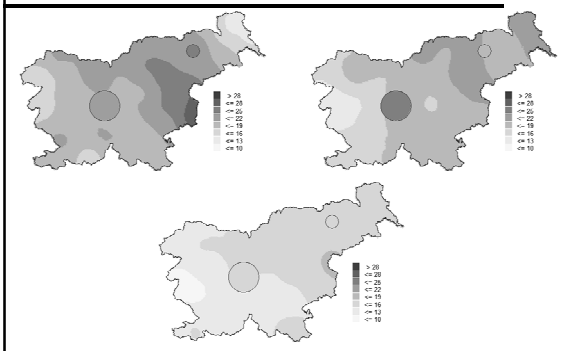
Incidenčna stopnja RMV po statističnih regijah, Slovenija 2001-2010



Tretji izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Brdo, 20. april 2012

Register raka RS

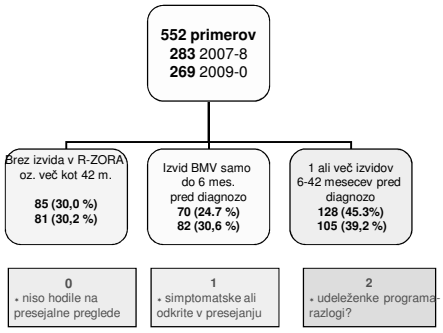
Zemljevidi incidence RMV v Sloveniji v 3 obdobjih



Tretji izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Brdo, 20. april 2012

Register raka RS

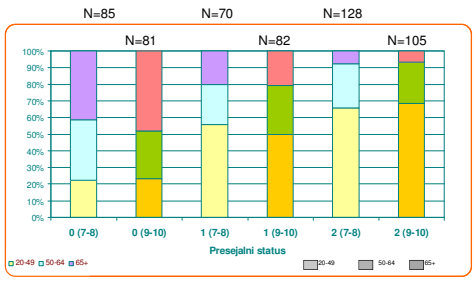
Porazdelitev bolnic z RMV, diagnosticiranih v letih 2007-2010 glede na zgodovino BMV



Tretji izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Brdo, 20. april 2012

Register raka RS in register ZORA

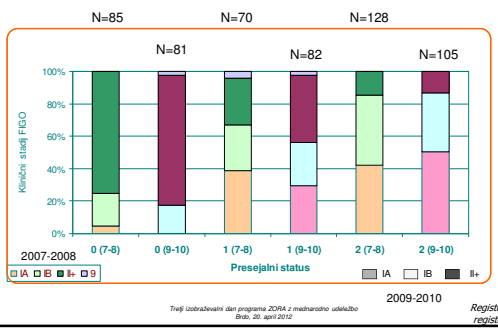
Bolnice z RMV iz let 2007-2008 in 2009-2010 po starosti glede na presejalni status



Tretji izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Brdo, 20. april 2012

Register raka RS in register ZORA

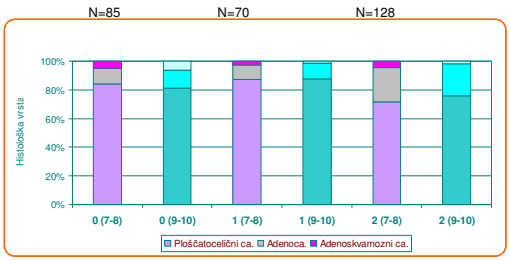
Bolnice z RMV iz let 2007-2008 in 2009-2010 po kliničnem stadiju FIGO glede na presejalni status



Tretji izobraževalni dan programa ZORA z mednarodno udeležbo
Brdo, 20. april 2012

Register raka RS in register ZORA

Bolnice z RMV iz let 2007-2008 in 2009-2010 po histološki vrsti glede na presejalni status



Zaključki

- Program ZORA uspešno deluje predvsem zaradi dobrega dela številnih ginekologov v primarnem zdravstvenem varstvu žensk, presejalcev, citopatologov in patologov v laboratorijih in vseh drugih strokovnjakov, ki sodelujejo v multidisciplinarnem postopku presejanja in zdravljenja predrakavih in rakavih sprememb maternicnega vratu.
- Seveda nas čakajo vedno novi izzivi: standardizacija in informatizacija histoloških in kolposkopskih izvidov, podatkov o zdravljenju in sklenitev kroga v okviru e-ZORE.
- Vsem za sodelovanje iskrena hvala!

Atrofični brisi

Alenka Repše Fokter

Oddelek za patologijo in citologijo
Splošna bolnišnica Celje

Uvod

- tudi z najbolje organiziranimi presejalnimi programi ne moremo odkriti vseh karcinomov maternicnega vratu:

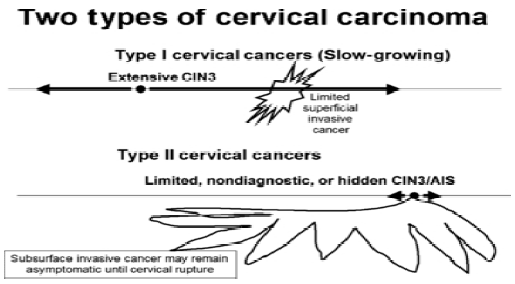
  - hitro rastoči karcinomi,
  - karcinomi pri mlajših ženskah,
  - cervikalni karcinomi z žlezno diferenciacijo,
  - **karcinomi pri starejših ženskah**

Vir: Austin RM, Zhao C. Type 1 and type 2 cervical carcinomas: some cancers are more difficult to prevent with screening. Cytopathology 2012, 23: 6-12.

Zakaj?

- Manjša stopnja pregledanosti
- Slabši imunski odziv
- Težje dostopna transformacijska cona (TZ)
- Atipična atrofija v BMV in z njo povezana interpretacija

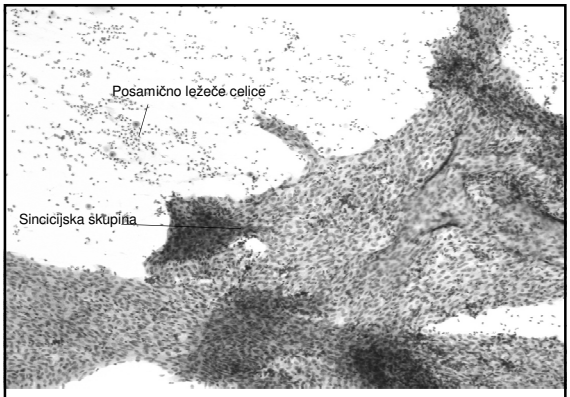
Zakaj?

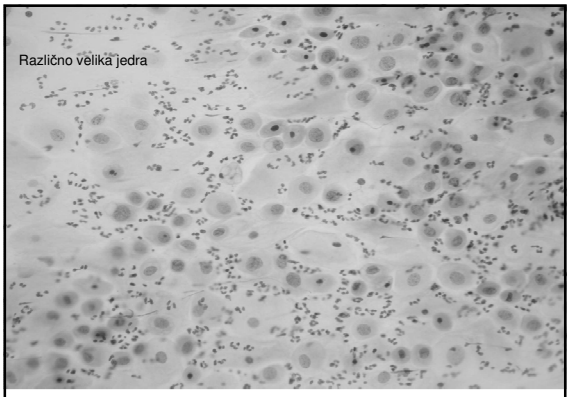


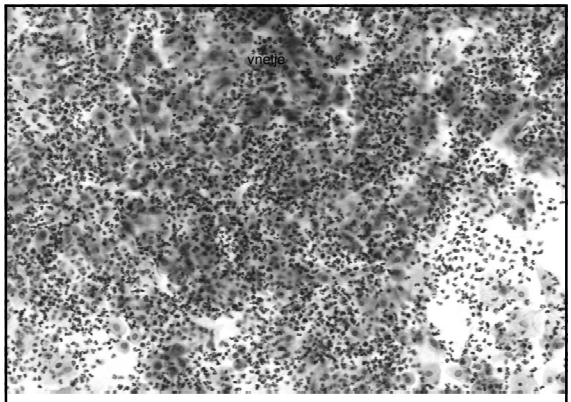
Vir: Cytopathology, 2012

Normalna atrofija

- Parabazalne celice, posamične in v sincicijskih skupinah
- Jedra so pogosto različno velika
- Gola jedra (fragilnost celic)
- “blue blobs” (bazofilna telesca – “mumificirane” parabazalne celice)
- Vnetje (“atrofični vaginitis”)

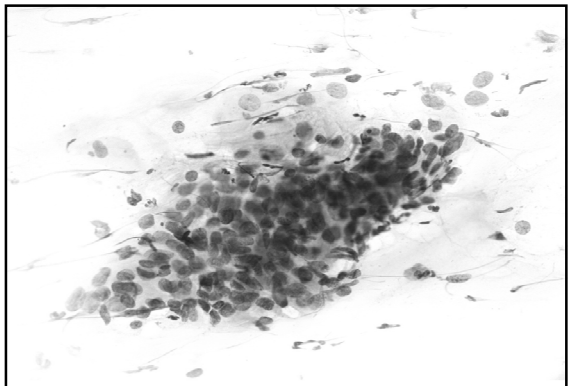






Atipična atrofija

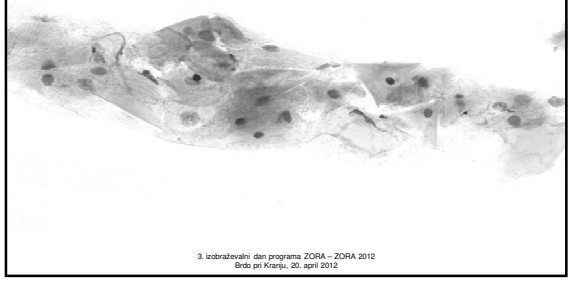
- Izrazito povečana jedra
- Pleomorfizem
- Zgoščen kromatin
- Skupine atipičnih hiperkromnih jeder, ki se med seboj prekrivajo (“hyperchromatic crowded groups –HCG”)
- Nepravilnosti jedrnih membran



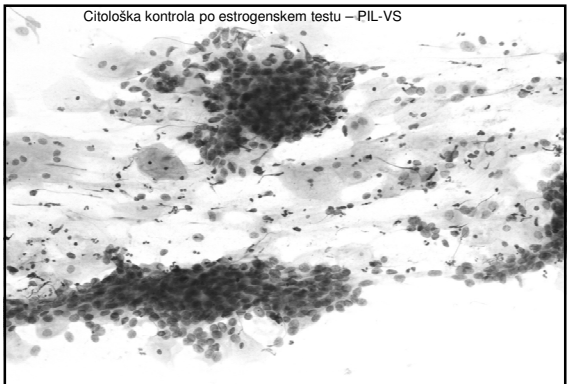
Atipična atrofija – kako do pravilne interpretacije?

- Kolposkopija??
- HPV test
- Citološka kontrola po estrogenskem testu

Citološka kontrola po estrogenskem testu – normalen bris

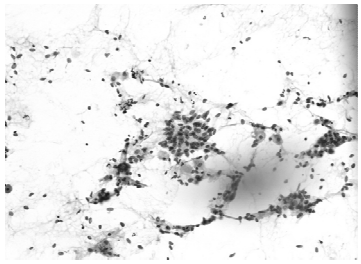


Citološka kontrola po estrogenskem testu – PIL-VS



Druge diferencialno diagnostične dileme

- Žlezne celice – endocervikalne
  - normalne
  - atipične



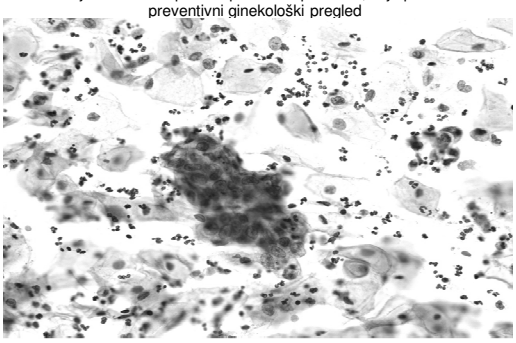
Endometrijske celice

- Presejalni program ZORA ni namenjen odkrivanju patoloških sprememb na endometriju
- Pozornost pri prisotnosti endometrijskih celic po 40. letu! (tudi normalnih)
- Prisotnost atipičnih endometrijskih celic v BMV je vedno patološki izvid!

Atipične endometrijske celice

- Najpogosteje so posledica benignih sprememb
  - endometrijski polipi
  - kronični endometritis
  - endometrijska hiperplazija….
- Ne pozabimo na možnost endometrijskega karcinoma in ukrepajmo kot je zapisano v Smernicah za ginekologe!

Endometrijski karcinom pri asimptomatski pacientki, ki je prišla na redni preventivni ginekološki pregled



Zaključek

- Ocenjevanje atrofičnih brisov je eno najzahtevnejših področij ginekološke citopatologije
- Poleg znanja je potrebna izjemna natančnost in zbranost presejalcev in citopatologov (pregledati morajo več 10.000 celic dnevno!)
- Z našimi problemi v interpretaciji morajo biti seznanjeni ginekologi, da bomo skupno lahko reševali najzahtevnejše primere

ADENOKARCINOM MATERNIČNEGA VRATU

VIVIJANA SNOJ
ANA POGAČNIK

SPLOŠNA BOLNIŠNICA IZOLA
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

ADENOKARCINOM

- ŽLEZNI KARCINOM
- NASTANE IZ ENDOCERVIKALNIH VISOKOPRIZMATSKIH CELIC, IZ SUBKOLUMNARNIH REZERVNIH CELIC, REDKO IZ OSTANKOV MEZONEFRIČNIH VODOV

INCIDENCA

WHO

- 85 – 90 % PLOŠČATOCELIČNIH KARCINOMOV
- 10 – 15 % ŽLEZNIH KARCINOMOV

INCIDENCA - SLOVENIJA

Leto	Žlezni ka.	Ploščatocelični ka.	Adenoskvamozni ka.	Drugi	Skupaj
2001	29	157	11	4	201
2002	22	150	12	4	188
2003	19	171	13	7	210
2004	14	169	8	7	198
2005	14	153	8	5	180
2006	25	120	14	3	162
2007	23	121	6	3	153
2008	24	97	7	2	130
2009	25	97	6	2	130
2010	20	115	2	2	139
Skupaj	215	1350	87	39	**1691**

REGISTER RAKA

DEJAVNIKI TVEGANJA

- OKUŽBA S HPV – 16, 18
- VEČ SPOLNIH PARTNERJEV
- STAROST OB PRVEM SPOLNEM ODNOSU
- HORMONSKA KONTRACEPCIJA

HISTOLOŠKA RAZDELITEV

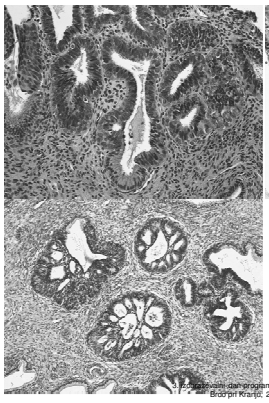
- IN SITU ADENOKARCINOM (AIS)
- ZGODNJI INVAZIVNI ADENOKARCINOM
- INVAZIVNI ADENOKARCINOM
  - MUCINOZNI
  - ENDOMETRIOIDNI
  - SVETLO CELIČNI
  - SEROZNI
  - MEZONEFRIČNI

MAKROSKOPSKA SLIKA

- ½ ADENOKARCINOMOV JE EKSOFITIČNIH, POLIPODNIH ALI PAPILARNIH
- NODULARNI, EKSULCERIRANI
- GLOBOKA INVAZIJA CERVIKSA DAJE SLIKO SODČASTEGA CERVIKSA
- 15 % BOLNIC NIMA MAKROSKOPSKO VIDNEGA KARCINOMA

IN SITU ADENOKARCINOM

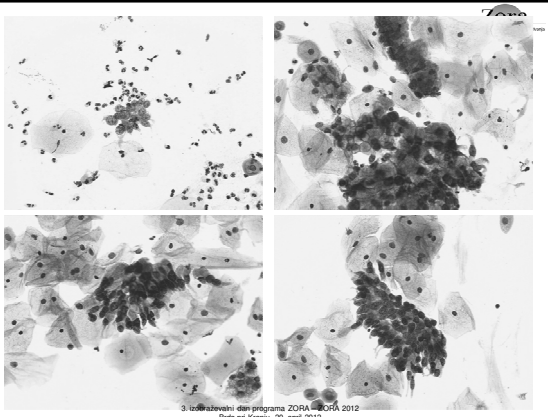
- PORUŠENA ZGRADBA ŽLEZ – ŽLEZA V ŽLEZI, PAPILARNI POGANJKI V SVETLINE ŽLEZ
- ŽLEZE SO OPETE S KARCINOMSKIM EPITELOM – NAGRUČEN EPITEL, JEDRA SO POVEČANA, HIPERKROMNA, MITOZE



IN SITU ADENOKARCINOM

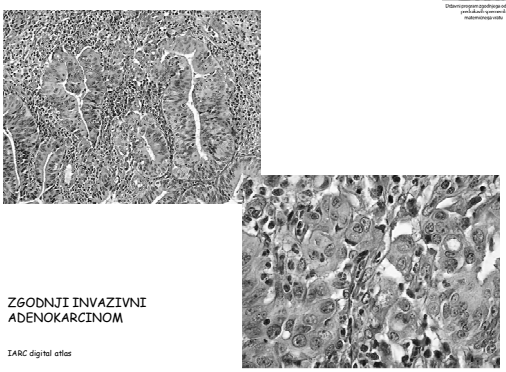
CITOLOŠKE ZNAČILNOSTI AIS

- OZADJE - ČISTO
- UREJANJE CELIC - TRIDIMENZIONALNE SKUPINE, TRAČKI, ROZETE, "PERJENJE"JEDER
- CITOPLAZMA – BLEDA, DROBNO VAKUOLIZIRANA
- JEDRA – NAGRUČENA, HIPERKORMNA,NUKLEOLI NISO IZRAZITI



ZGODNJI INVAZIVNI ADENOKARCINOM

- INVAZIJA V OKOLNO STROMO JE MINIMALNA, TAKO DA PRAKTIČNO NI ZASEVKOV V REGIONALNE BEZGAVKE
- IA1 GLOBINA INVAZIJE </= 3 MM
- IA2 > 3 MM </= 5 MM



ZGODNJI INVAZIVNI ADENOKARCINOM

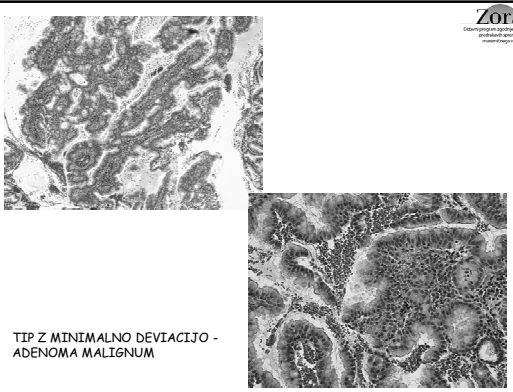
IARC digital atlas

INVAZIVNI ADENOKARCINOM

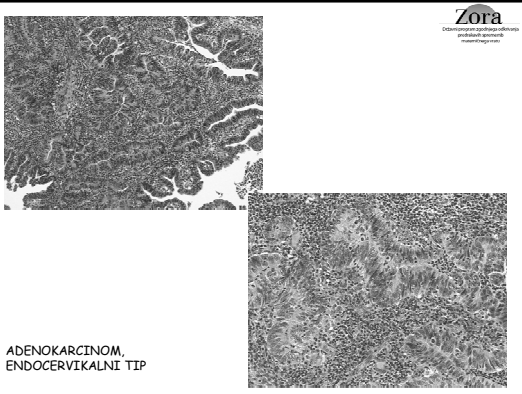
- HETEROGENA SKUPINA NEOPLAZEM Z RAZLIČNIMI HISTOLOŠKIMI SLIKAMI
- MUCINOZNI ADENOKARCINOM – 57%
- ENDOMETRIOIDNI – 30 %
- SVETLOCELIČNI – 10%
- OSTALI – 3 %

MUCINOZNI ADENOKARCINOM

- ENDOCERVIKALNI TIP
  - ADENOMA MALIGNUM
  - VILOGLANDULARNI
- INTESTINALNI TIP
- PEČATNOCELIČNI TIP



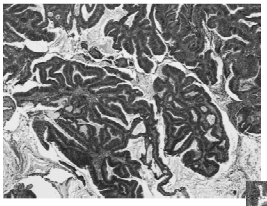
TIP Z MINIMALNO DEVIACIJO - ADENOMA MALIGNUM

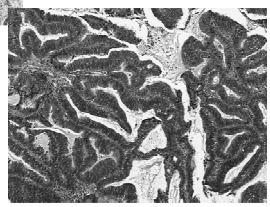


ADENOKARCINOM, ENDOCERVIKALNI TIP

ENDOMETRIOIDNI ADENOKARCINOM

- PODOBEN PRIMARNEMU ADENOKARCINOMU ENDOMETRIJA
- STRATIFICIRAN EPITEL
- OVALNA/PODOLGOVATA JEDRA
- PIČLA CITOPLAZMA, NI MUCINA

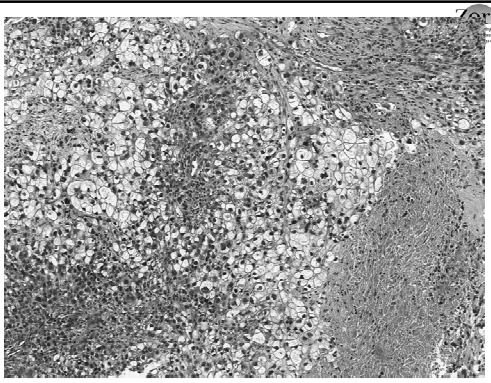




ENDOMETRIOIDNI ADENOKARCINOM

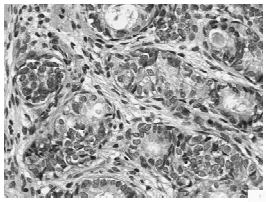
SVETLOCELIČNI KARCINOM

- OBILNA, SVETLA CITOPLAZMA
- VELIKA, HIPERKROMNA JEDRA
- DIETILSTILBESTROL

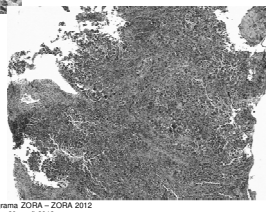


OSTALI KARCINOMI

- SEROZNI ADENOKARCINOM – ZELO REDEK, PODOBEN OVARIJSKEMU ALI ENDOMETRIJSKEMU
- MEZONEFRIČNI – ZRASTE IZ OSTANKOV MEZONEFRIČNIH VODOV



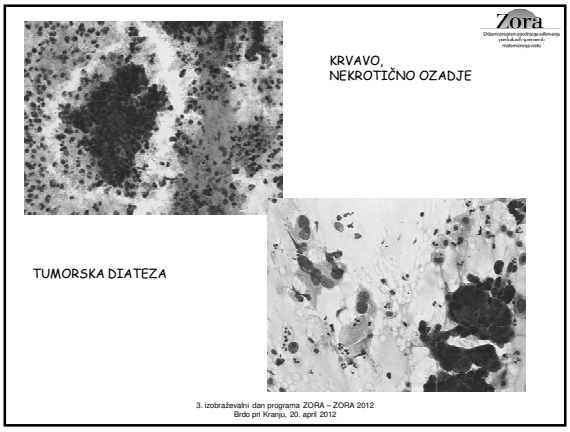
MEZONEFRIČNI ADENOKARCINOM

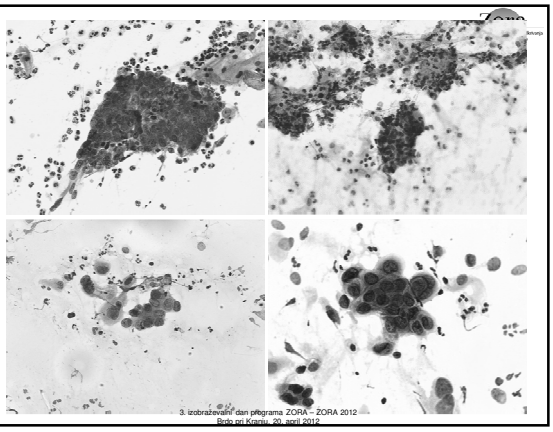


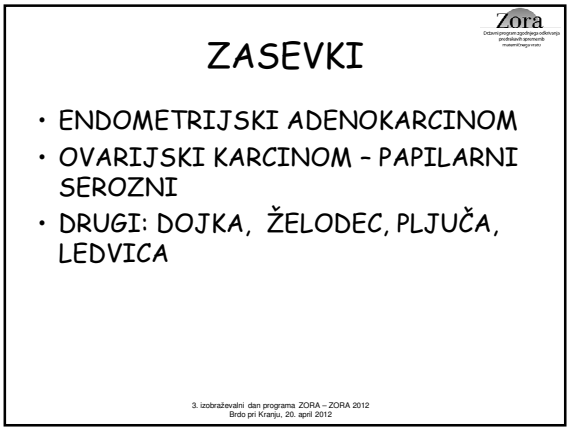
PAPILARNI SEROZNI KARCINOM

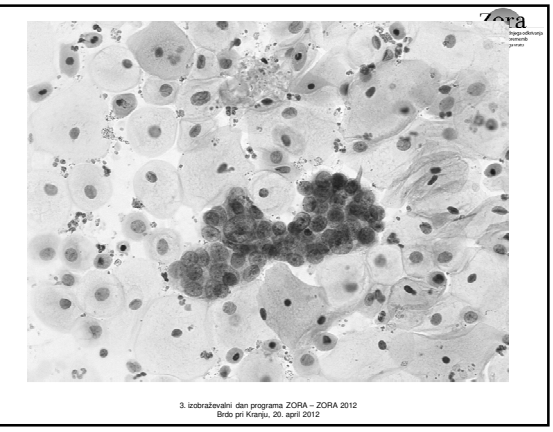
CITOLOŠKE ZNAČILNOSTI INVAZIVNEGA ADENOKARCINOMA

- OZADJE – KRVAVO, NEKROTIČNO
- VEČJE, TRIDIMENZIONALNE SKUPINE IN POSAMEZNE CELICE
- CITOPLAZMA BLEDA ALI EOZINOFILNA
- JEDRA VELIKA, LAHKO PLEOMORFNA
- KROMATIN GROBOZRNAT
- PRISOTNI SO NUKLEOLI
- MITOZE


Zora
KRVAVO,
NEKROTIČNO OZADJE
TUMORSKA DIATEZA
3. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2012
Brdo pri Kranju, 20. april 2012

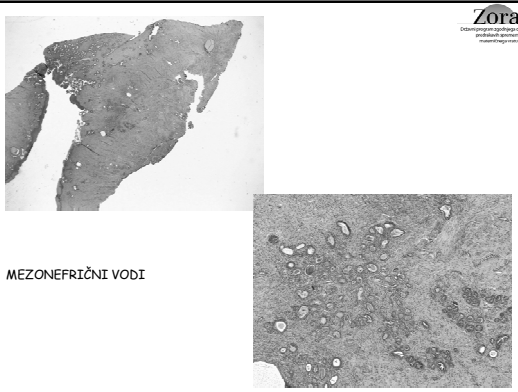

3. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2012
Brdo pri Kranju, 20. april 2012


Zora
ZASEVKI
• ENDOMETRIJSKI ADENOKARCINOM
• OVARIJSKI KARCINOM – PAPILARNI SEROZNI
• DRUGI: DOJKA, ŽELODEC, PLJUČA, LEDVICA
3. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2012
Brdo pri Kranju, 20. april 2012


3. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2012
Brdo pri Kranju, 20. april 2012


Zora
DIFERENCIALNA DIAGNOZA HISTOLOGIJA
• TUBARNA METAPLAZIJA
• MIKROGLANDULARNA HIPERPLAZIJA
• ENDOMETRIOZA
• OSTANKI MEZONEFRIČNIH VODOV
3. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2012
Brdo pri Kranju, 20. april 2012

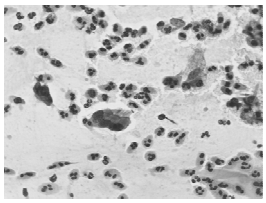

3. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2012
Brdo pri Kranju, 20. april 2012

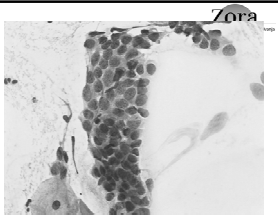


MEZONEFRIČNI VODI

DIFERENCIALNA DIAGNOZA CITOLOGIJA

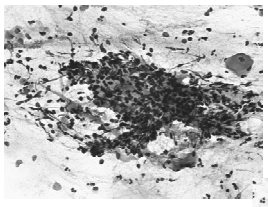
- TUBARNA METAPLAZIJA
- SPODNJI UTERINI SEGMENT
- MENSTRUACIJSKI ENDOMETRIJ
- REAKTIVNE ENDOCERVIKALNE CELICE
- "EFEKT" KRTAČKE





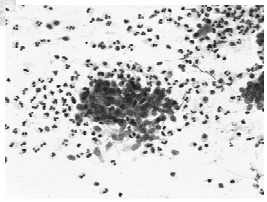


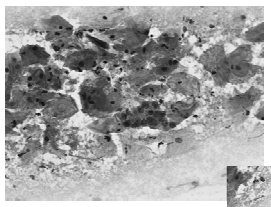
TUBARNA METAPLAZIJA



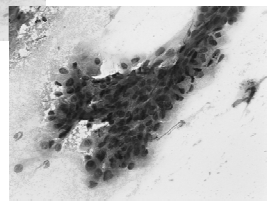
SPODNJI UTERINI SEGMENT

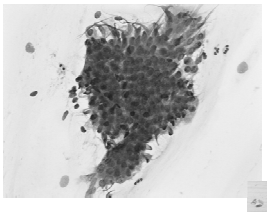
ENDOMETRIJSKE CELICE



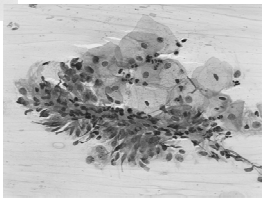


REAKTIVNE CELICE





EFEKT KRTAČKE





LANDESKRANKENHAUS GRAZ WEST
Teaching Hospital of the Medical University Graz
Pathology

SYSTEMCERT ISO 9001:2000 zertifiziert

Histopathologic Evaluation of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in Tissue Biopsy Samples: Dilemmas and Solutions

Sigurd Lax
Department of Pathology,
General Hospital Graz West
Graz, Austria

Global Incidence of cervical carcinoma (2000)

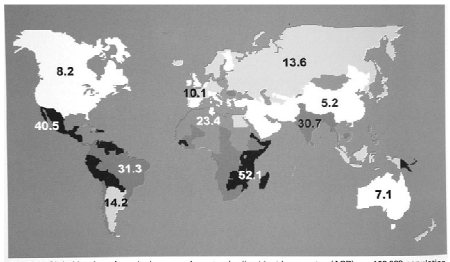
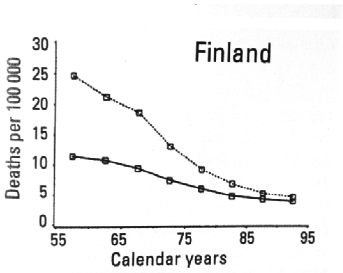


Fig. 5.01 Global burden of cervical cancer. Age-standardized incidence rates (ASR) per 100,000 population and year. From Globocan 2000 (846).

Epidemiology of cervical carcinoma

- HPV
- Socio-economic status
- Dramatic decrease of the incidence by cervical cytology screening

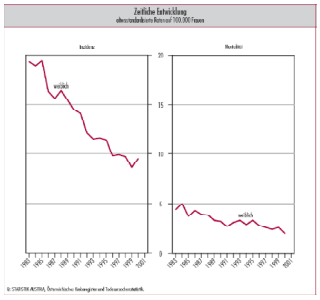
Incidence and Mortality of Cervical Carcinoma in Finland



WHO: Tumours of the Female Genital Tract, 2003

Incidence and Mortality of Cervical Carcinoma in Austria 1983-2001

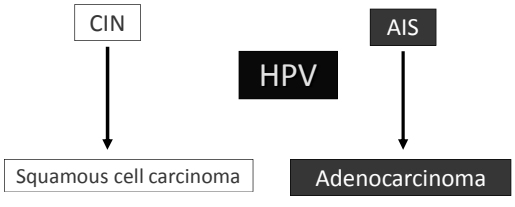
2007: <6



2007: 2

Statistik Austria, 2004

Cervical carcinoma and precursor

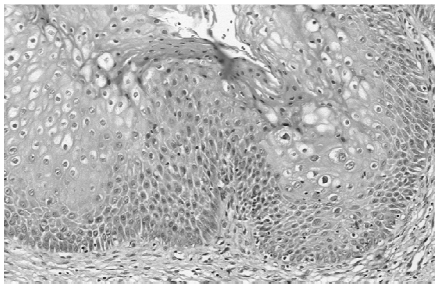


Classification of Squamous Precursor Lesions

Traditional	WHO	Bethesda
Mild dysplasia	CIN1	LSIL
Moderate dysplasia	CIN2	HSIL
Severe dysplasia	CIN3	
Carcinoma in situ		

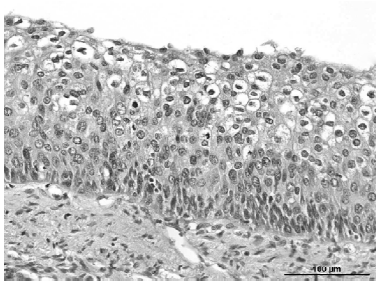
Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Cervical Intraepithelial Neoplasia 1 (CIN 1)



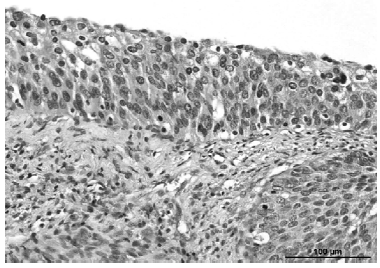
Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 (CIN 2)



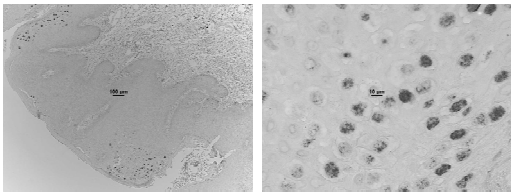
Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Cervical Intraepithelial Neoplasia 3 (CIN 3)



Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

HPV DNA demonstrated by in situ Hybridisation



Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

First exposure to HPV16 and development of high grade CIN

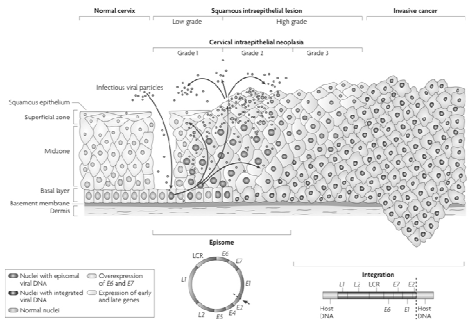
Woodman et al., Lancet 2001

Time since first exposure (months)	Relative hazards ratio (95% CI)*
Unexposed	1·00
≤6	5·98 (1·33–26·85)
6–12	18·02 (5·50–59·03)
12–18	14·22 (3·76–53·86)
>18	2·60 (0·75–8·99)

HPV=human papillomavirus. CIN=cervical intraepithelial neoplasia. *Controlling for any other HPV exposure.

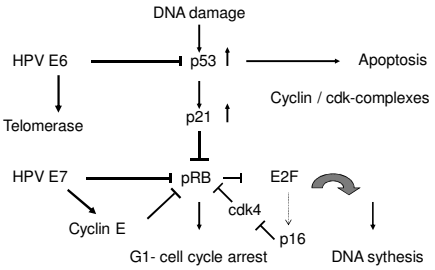
Table 4: **Risk of high-grade CIN in relation to time since first exposure to HPV 16**

Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo



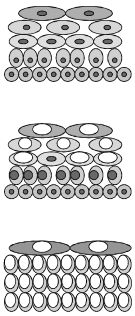
Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo Woodman et al., Nature Rev 2007

Molecular mechanisms of HPV on the host cell



Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Cell Transformation in Squamous Intraepithelial Lesions



Terminally differentiated cells

Committed cells
Basal and stem cells

LSIL / CIN 1

Transformed terminally differentiated cells

Committed cells
Basal and stem cells

HSIL / CIN 2&3

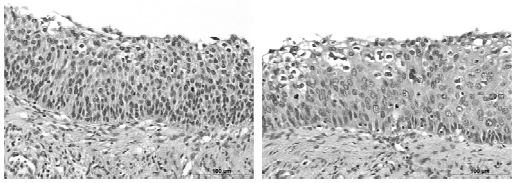
Lack of terminal differentiation

Transformed basal/stem and committed cells

Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo Modified after Crum C et al. Mod Pathol 2000

2 lesions from the same patient

CIN3 / HSIL **CIN2 / HSIL**



Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

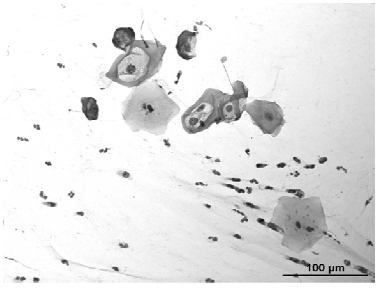
Distinguishing Features of L/HSIL

Wright et al., in: Blaustein, 6th ed., 2011

Feature	LSIL	HSIL
HPV type	Any anogenital	High risk
Koilocytosis	Frequent	Rare
Ploidy	Diploid or polyploid	Most aneuploid
Abnormal mitosis	Absent	Frequent
Location undifferentiated cells/mitosis	Lower third	Upper 2 thirds

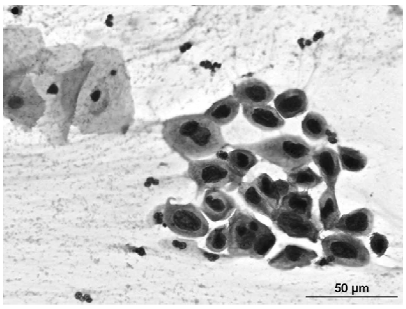
Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

LSIL



Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

HSIL



Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Problems and Questions

- Diagnostic uncertainty due to poor reproducibility, in particular of CIN 2
- Further diagnostic weaknesses:
  - Reactive versus CIN1
  - Reactive/metaplastic versus CIN3
- Uncertain potential of progression of the various lesions
- Biomarkers for improved diagnostic accuracy

Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Natural History of Various CIN

	% Regression	% Persistence	% Progression
CIN1	57	32	11
CIN2	43	35	22
CIN3	32	56	12

Mitchell et al., JNCI 1996

Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Toronto Long Term Follow up of Abnormal Cytology

Holowaty et al., JNCI 1999

Degree Dysplasia	% Progression 2/10 y	% Regression 2/10 y
Mild	0.6 / 12	44 / 88
Moderate	1.5 / 17	33 / 83
Severe	2.8 /21	

Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Interobserver Agreement for CIN

- Varies among different studies
- Substantial disagreement due to problems with CIN1 and CIN2
- Improved results by using weighted k-statistics

Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

The Natural History of CIN2

Castle et al., Gynecol Oncol 2009

- 40% of undiagnosed CIN2 seem to regress within 2 years
- CIN2 containing HPV16 seems to progress more likely compared to CIN2 with other HPV types

Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Reproducibility of CIN between experts

Carreon et al., Int J Gynecol Pathol, 2007

- Population-based study in Costa Rica
- Comparison of local pathologists and 2 experts
- Diagnosis correlated with HPV and cytology
- CIN3: 81/84%, CIN2: 13/31% agreement
- Oncogenic HPV: 94% (CIN3) and 72% (CIN2)
- Abnormal cyto: 81% (CIN3) and 61% (CIN2)
- CIN3 is better reproducible and can better validated by HPV test and cytology than CIN2

Reproducibility of CIN between experts

Carreon et al., Int J Gynecol Pathol, 2007

TABLE 3. *Concordance of diagnoses between 2 secondary quality assurance pathologists*

NCI reviewer 1 diagnoses	NCI reviewer 2 diagnoses				
	Negative, n (%)	CIN1, n (%)	CIN2, n (%)	CIN3, n (%)	Total, n (%)
Negative	45 (91.8)	4 (8.2)	0 (0)	0 (0)	49 (55.1)
CIN1	8 (32.0)	12 (48.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	25 (28.1)
CIN2	1 (25.0)	2 (50.0)	0 (0)	1 (25.0)	4 (4.5)
CIN3	0 (0)	0 (0)	3 (27.3)	8 (72.7)	11 (12.4)
Total, n (%)	54 (60.7)	18 (20.2)	8 (9.0)	9 (10.1)	89 (100)

Weighted κ = 0.71 (95% CI, 0.61–0.82).

Interobserver Agreement for CIN

Cai et al., AJSP 2007

- 4 experts; QC slide panel (n=185)
- Both inter- and intraobserver variability good among experts if weighted k-values used (0.75-0.86 and 0.74-0.94, respectively)
- Best for non-CIN and CIN3
- Worst for CIN2
- Disagreement more frequent between neighbouring categories

TABLE 1. Characteristics of the Quality Control Slides

Difficulty of Slides	"Gold Standard" Diagnosis				
	Negative	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Total
Gold standard reached unanimously	60 (84.5%)	6 (31.6%)	7 (19.4%)	28 (47.5%)	101 (54.6%)
Gold standard reached through consensus meeting	11 (15.5%)	13 (68.4%)	29 (80.6%)	31 (52.5%)	84 (45.4%)

Interobserver Reproducibility of CIN2

Cai et al., AJSP 2007

TABLE 3. Interobserver Agreement by Category of Diagnosis

	No. Paired Observations				Category-specific κ (Range)
	Non-CIN	CIN 1	CIN 2	CIN 3	
Non-CIN	**760**	59	23	18	0.81 (0.79-0.84)
CIN 1		**161**	38	1	0.57 (0.52-0.63)
CIN 2			**157**	113	0.38 (0.33-0.44)
CIN 3				**643**	0.74 (0.71-0.77)
			Overall weighted κ		0.80 (0.78-0.82)

The diagnostic problem of CIN2

- Mixture of CIN1 (1/3) and undercalled CIN3 (2/3) (Castle et al. 2007)
- Overcall of CIN1 more likely?! (Galgano et al., 2008)
- Unclear, which CIN2 progress
- High prevalence of HPV16 (43%)
- 2nd opinion for CIN2 recommended to increase diagnostic accuracy
- p16 immunohistochemistry as aid? (Dijkstra et al., 2010)

HPV16 Genotyping a Benchmark for Cervical Biopsy Interpretation ?

Galgano et al. AJCP, 2008

- ALTS population (ASCUS+LSIL); n=5060
- 10 centers+expert panel
- Hybrid Capture 2 and HPV genotyping
- % of HPV16 positivity correlated with severity of lesion
- But significant discrepancy between centers
- Agreement between centers and experts weak regarding CIN2</>

HPV16 Genotyping a Benchmark for Cervical Biopsy Interpretation ?

Galgano et al. AJCP, 2008

Table 1B
Comparison of Paired Biopsy Diagnoses by Two Pathology Groups in Relation to the Percentage of hc2+ and the Percentage of HPV-16+ as Detected by the Line Blot Assay*

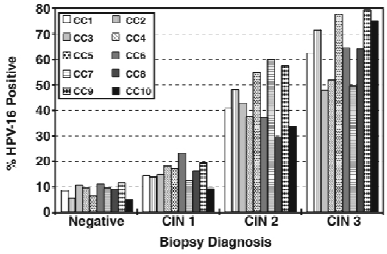
	QC Pathology						
Clinical Cancer Pathology	Negative	Atypical	CIN 1	CIN 2	CIN 3+	Total	P
Negative							
No. (%) of cases	2,302 (61)	9 (2)	24 (2)	10 (1)	4 (0)	2,351 (42)	
hc2+ (%)	42	63	61	80	50	44	
HPV-16+ (%)	6	0	9	14	25	6	
Atypical							
No. (%) of cases	468 (9)	35 (1)	48 (1)	11 (1)	7 (0)	569 (10)	
hc2+ (%)	67	69	67	73	100	68	
HPV-16+ (%)	10	12	8	0	29	11	
CIN							
No. (%) of cases	568 (12)	22 (1)	786 (16)	115 (2)	23 (0)	1,526 (31)	
hc2+ (%)	82	95	87	93	91	76	.02
HPV-16+ (%)	14	9	7	21	43	16	.003
CIN 2							
No. (%) of cases	25 (1)	1 (0)	110 (2)	241 (5)	147 (3)	524 (11)	
hc2+ (%)	61	67	95	92	96	91	.0
HPV-16+ (%)	15	13	31	44	59	42	< .0001
CIN 3+							
No. (%) of cases	7 (0)	4 (0)	6 (0)	62 (1)	210 (4)	289 (6)	
hc2+ (%)	71	50	100	95	97	96	.9
HPV-16+ (%)	33	25	60	53	67	63	.27
Total							
No. (%) of cases	3,370 (61)	83 (2)	983 (20)	444 (9)	391 (8)	4,915	
hc2+ (%)	45	67	86	94	96		
HPV-16+ (%)	10	10	9	37	61		
P							
hc2+ (%)			.001	< .0001	.4		
HPV-16+ (%)			< .0001	< .0001	.02		

CIN, cervical intraepithelial neoplasia; hc2, Hybrid Capture 2; HPV, human papillomavirus; QC, quality control.
* P values are for trend tests among women who had at least CIN 1 as diagnosed by both pathology groups.

Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

HPV16 Genotyping a Benchmark for Cervical Biopsy Interpretation ?

Galgano et al. AJCP, 2008



Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

P16 immunostaining as an alternative to histology review for reliable grading of CIN

Dijkstra et al., J Clin Pathol 2010

- Combined use of HE and p16 ImHC significantly improves accuracy of interpreting and grading cervical lesions on biopsies
- Accuracy of CIN grading of a single pathologist with p16 adjunct comparable to expert panel
- P16 staining of cervical lesions should be implemented in daily routine

Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

P16 immunostaining as an alternative to histology review for reliable grading of CIN

Dijkstra et al., J Clin Pathol 2010

Table 1 Kappa values for agreement between pairs of pathologists before and after additional interpretation of $p16^{INK4a}$ stained sections

All histological categories	H&E-based diagnosis	95% CI	p16-supported diagnosis	95% CI
Kappa values (weighted)				
PA1 versus PA 2	0.44	0.19 to 0.64	0.82	0.52 to 0.92
PA1 versus PA 3	0.66	0.47 to 0.79	0.80	0.67 to 0.88
PA 2 versus PA 3	0.53	0.29 to 0.70	0.79	0.54 to 0.91
Group (mean) kappa	0.54	0.38 to 0.69	0.80	0.66 to 0.89
Kappa values (unweighted)				
Two categories (≤CIN1−CIN2/3)				
PA 1 versus PA 2	0.32	0.04 to 0.55	0.80	0.66 to 0.88
PA 1 versus PA 3	0.64	0.44 to 0.78	0.67	0.48 to 0.80
PA 2 versus PA 3	0.37	0.11 to 0.58	0.80	0.67 to 0.88
Group (mean) kappa	0.44	0.27 to 0.60	0.76	0.64 to 0.84

CIN, cervical intraepithelial neoplasia; PA, pathologist.

Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

P16 immunostaining as an alternative to histology review for reliable grading of CIN

Dijkstra et al., J Clin Pathol 2010

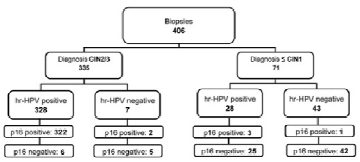


Figure 2 High-risk human papillomavirus (hrHPV) status and $p16^{INK4a}$ expression in relation to the consensus diagnosis. Results of both hrHPV DNA testing and immunohistochemical analysis of the $p16^{INK4a}$ protein expression (dichotomised into 'positive' (scores 3/4) and 'negative' (scores 0/1/2)), on 406 biopsy samples in relation to the histology grade according to the consensus diagnosis. CIN, cervical intraepithelial neoplasia.

Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

"Surrogate markers" for CIN diagnosis

- P16
- Ki-67
- HPV
- L1

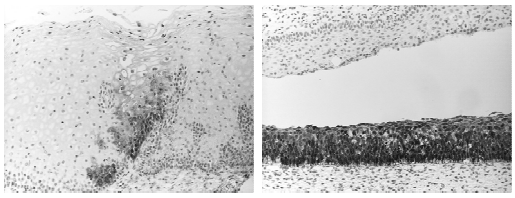
Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

p16INK4

- Overexpression in CIN, AIS and most carcinomas;
- Association with HPV: RB Inactivation ?!
- Good correlation with SIL/CIN
- Detection of dysplastic cells in Pap smears (Klaes et al. Int J Cancer 2001)

Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

P16 in low and high grade CIN



Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

p16 and CIN

Klaes et al., AJSP 2002, Branca et al., IJGP 2004, Tringler et al. Hum Pathol 2004

- Diffuse positive p16 immunoreactivity only in invasive carcinomas, CIN2/3 and CIN1 associated with high risk HPV
- Part of CIN 1-3 negative for p16
- No predictive value for high risk HPV clearance after conisation, no prognostic value for carcinomas
- Positivity also in reactive and metaplastic epithelium

Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Ki-67 (Mib 1)

- Expression during the cell cycle
- In normal epithelium expression only in suprabasal and a few basal cells (hormone dependence)
- HPV infection leads to activation of the cell cycle
- LSIL: positive cells in the superficial third of the epithelium (not found in reactive changes)
- HSIL: multple positive cells throughout the epithelium
- Assist in the distinction of SIL from reactive changes !

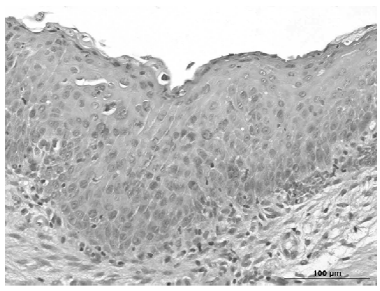
Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Pap III / ASCUS-H



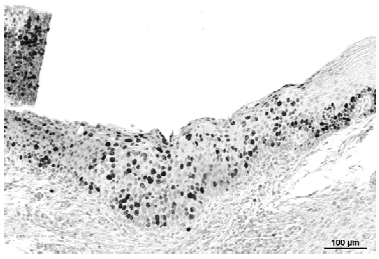
Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Atypical Squamous Epithelium



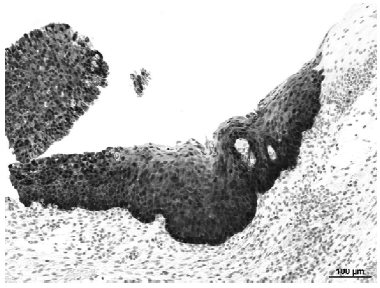
Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Ki-67



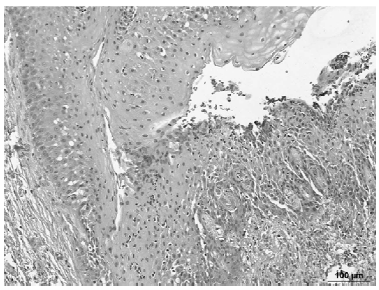
Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

p16



Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

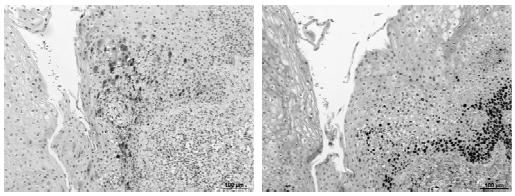
Reactive or CIN



Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

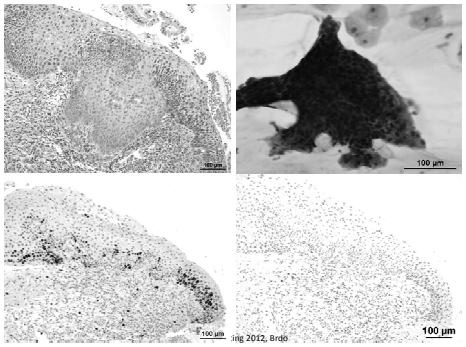
Reactive Changes

p16 **Ki-67**



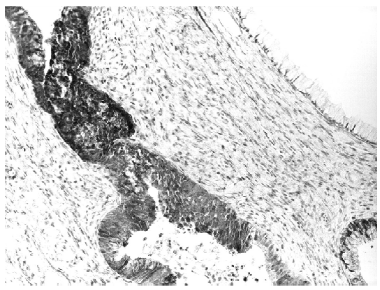
Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Reactive versus neoplastic



Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

P16 is overexpressed in AIS



Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Cervical Lesions and P16

Galgano et al., AJSP 2010

- P16 more sensitive than HE histology
- For the distinction between CIN and reactive/metaplastic changes reliable
- Ki-67 seems to provide no additional information ?
- P16 seems to be particularly helpful for CIN2

Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Immunohistochemistry HPV L1

Negri, AJSP 2008, Galgano, AJSP 2010; Hoshikawa, Path Res Pract 2010

- Not widely in use; in combination with p16?
- Specific proof of HPV L1 capsid protein
- Indicates productive phase
- Prognostic value for CIN1?
  - L1 positive: 21-27% progression
  - L1 negative: 80-97% progression
- No distinction between CIN1 and reactive

Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Combination of L1 and p16

Negri et al. AJSP, 2008

TABLE 3. Combined Expression of p16 and L1 in CIN1

	p16 + L1 −	p16 + L1 +	p16 − L1 +	p16 − L1 −
Group A (n = 38)	26 (68.42%)	12 (31.58%)	—	—
Group B (n = 28)	1 (3.57%)	7 (25%)	4 (14.29%)	16 (57.14%)

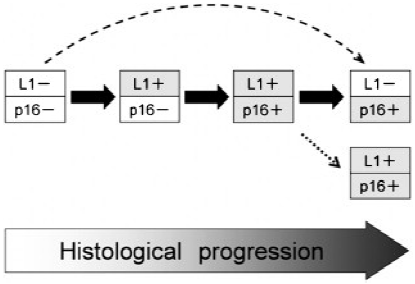
Group A: cases with coexistent CIN1 and CIN3. Group B: CIN1 with spontaneous regression. CIN indicates cervical intraepithelial neoplasia.

- Many L1-/p16- lesions seem to be reactive
- Assessment of the progression potential of CIN1?

Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

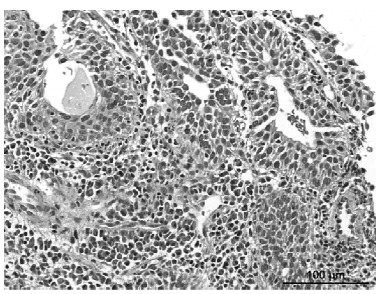
L1, p16 and Progression

Hoshikawa et al., Path Res Pract 2010



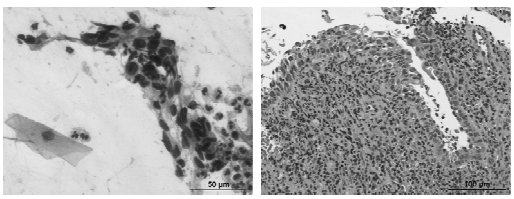
Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Caveat of high grade CIN

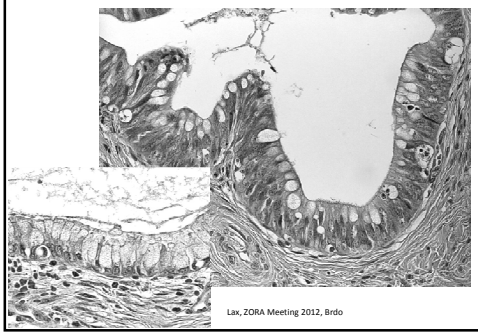


High grade CIN in crypts/glands may resemble atypical glandular epithelium

CIN3 as glandular mimic



Adenocarcinoma in situ (AIS)



Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

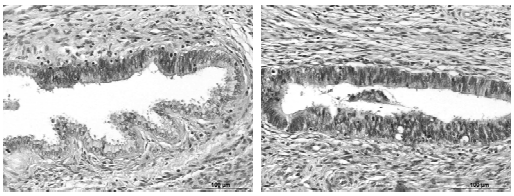
Adenocarcinoma in situ (AIS/ACIS)

- Normal glandular or surface epithelium replaced by neoplastic epithelium
- No invasion
- Concomitant CIN in ca. 50%
- Atypical Pap Smear only in 50%
- Dysplasia not used (poor reproducibility)
- CGIN: British terminology

Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

2 lesions of the same patient

Dysplasia? **AIS**



Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Take Home Message

- Inter-/intraobserver agreement for CIN in particular valuable for negative and CIN3
- CIN2 is a problematic lesion
- 2nd opinion or p16 adjunct suggested
- P16 most important surrogat marker for HPV
- Add of Ki-67 not necessary but may be helpful
- HPV L1 Protein immunohistochemistry not widely used (informs about CIN1 progression)

Lax, ZORA Meeting 2012, Brdo

Klinični pomen p16 v cervikalni neoplaziji

Margareta Strojan Fležar
Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Histopatološka diagnostika cervikalne intraepitelijske neoplazije – HPV/nove metode

- Histopatološki pregled - končna diagnoza za zdravljenje
- = zlati standard
- Kontrola kakovosti dela citologije in kolposkopije

Osnovne zahteve histopatološkega pregleda

- Ustrezen vzorec (odščip ali konus MV)
- MAKROskopski opis
- Laboratorijska obdelava vzorcev
- MIKROskopski pregled in OCENA / DIAGNOZA
- Ujemanje CITO/HISTO

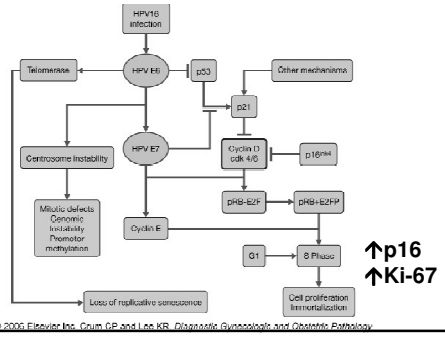
↓

DODATNE METODE

Določanje HPV

- In situ hibridizacija
- Določanje tipov HPV?
- Manj občutljiva kot PCR
- Dokaz okužbe
- NE POTRDI NEOPLAZIJE!

Nadomestni biološki označevalci HPV-VT okužbe



↑p16
↑Ki-67

© 2009, Elsevier Inc. Crum CP and Lee KR. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*

Ki-67

- Označevalec celičnega ciklusa
- +Ki-67 v vseh jedrih razen v fazi G0
- Normalen epitelij: +bazalne/parabazalne celice v spodnji tretjini
- HPV efekt: +Ki-67 v zgornjih slojih
- DD: Reaktivno/CIN1
- DD: Atrofija/CIN2 in CIN3

Resnick et al. Hum Pathol 1996

p16

- Od ciklina odvisni inhibitor tirozin-kinaze
- HPV-E7 → Rb → aktivacija p16 → motnje regulacije celičnega ciklusa in displazija
- p16 bolj specifičen, manj občutljiv kot HC2 za dg. CIN2 in CIN3

Klaes et al. Int J Cancer 2001

p16 + Ki-67

- Kombinacija zviša občutljivost in specifičnost za DD: CIN1/CIN2 in CIN3 in neg/reakt

Van Niekerk et al. Gynecol Oncol 2007

1. Atipična ploščatocelična metaplazija ali CIN?

- 52-letna ženska
- Kl. dg.: APC-N, +HPV triažni test
- Odščipi porcije iz jod neg. mest
- Histo/HE: Atipična ploščatocelična metaplazija ali CIN?
- p16: difuzno in intenzivno obarvana jedra (in citoplazma) v celotni debelini epitelija
- Ki-67: + jedra v celotni debelini epitelija
- Histo dg: **CIN3**, kron. cervicitis, hude stopnje

2. Atipična ploščatocelična metaplazija ali CIN?

- 39-letna ženska
- Kl.dg.: Portio suspecta
- Konizacija LLETZ
- Histo/HE: Atipična ploščatocelična metaplazija ali CIN?
- Negativen p16
- Ki-67+ v bazal/parabazal sloju
- Lahko v pos. c. šibko + citopazma
- Histo dg: **Atipična ploščatocelična metaplazija**

3. Ocena stopnje CIN

- 55-letna ženska
- Kl. dg.: CIN2-3
- konizacija
- Histo/HE: CIN2 in CIN3?
- p16: difuzno in intenzivno obarvana jedra (in citoplazma) v celotni debelini epitelija v CIN3, manj intenzivno obarvana zg. tretjina v CIN2
- Histo dg: **CIN2 in CIN3**

4. Ocenjevanje sprememb v termično poškodovanih resekcijskih robovih LLETZ-a

- 35-letna ženska
- Kl.dg.: CIN1, PAP C recid.
- Konizacija LLETZ
- Histo/HE - termične poškodbe: CIN2 ali metaplazija?
- p16: difuzno in intenzivno obarvana jedra (in citoplazma) v celotni debelini epitelija
- Ki-67: + jedra v celotni debelini epitelija
- Histo dg: **CIN2**

5. Ocenjevanje atipije v endocervikalnem žleznem epiteliju

- 34-letna ženska
- Kl.dg.: Portio suspecta, PAP PIL-VS (ZmD)
- Konizacija LLETZ
- Histo/HE: atip. pl. metapl. + fokus AIS?
- p16: difuzno in intenzivno obarvana jedra (in citoplazma) v stratificiranem atipičnem žleznem epiteliju
- Ki-67: + jedra v celotni debelini stratificiranega atipičnega žleznega epitelija
- Histo dg: **endocervikalni AIS (fokus) in atip. pl. metapl.**

6. *Kondilom*

- 33-letna ženska
- Kl.dg.: Condylomata portionis/tu portionis?
- Konizacija LLETZ
- Histo/HE: kondilom ali CIN1?
- p16 negativen
- +HPV 6 / 11 (ISH)
- Histo dg: kondilom

7. Izvor PC/A-karcinoma maternične vratu

- 35-letna ženska
- Kl.dg.: PAP PIL-NS, AŽC, +HPV triažni test, kontaktne krvavitve, suspektna porcija
- Odščipi iz sumljivih mest na porciji
- Histo/HE: Slabo diferenciran karcinom, primarni? (Ni N pl epit ali CIN)
- p16+: močno, difuzno pozitiven, CK5/6 +
- Histo dg: Slabo diferenciran ploščatocelični karcinom maternične vratu

SKLEP

- p16 (+Ki-67) uporabna v rutinski histopatološki diagnostiki
- Razlikovanje med CIN in posnemovalci (neneoplastičnimi spremembami)
- Ocena CGIN/AIS
- Termične poškodbe LLETZ (robovi)
- Izvor PC/A-karcinoma maternične vratu

HISTOPATOLOŠKA DIAGNOZA KLJUČNA ZA ZDRAVLJENJE!

Kolposkopski primeri žleznih sprememb

prim. Tatjana Kodrič, dr. med

ZD Lenart

KOLPOSKOPSKI PRIMERI ŽLEZNI SPREMEMB

- kolposkopija žleznih sprememb je zahtevna
- značilne kolposkopske slike za prepoznavanje žleznih sprememb ne obstajajo
- večina zgodnjih adenokarcinomov odkrita naključno

LOKACIJA ŽLEZNE LEZIJE

- žlezne spremembe se pojavijo znotraj TZ
- v 50 % se pojavijo v cervikalnem kanalu
- stika s skvamokolumnarno mejo ni

METAPLAZIJA ŽLEZNEGA EPITELA



KOLPOSKOPSKA SLIKA ŽLEZNIH SPREMEMB

- značilni so rdeči plaki med žleznim epitelijem

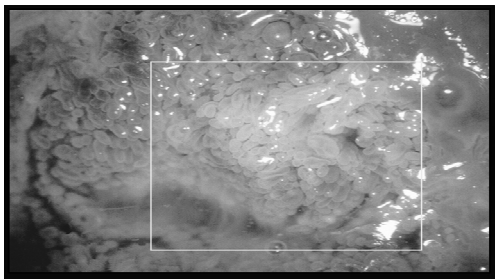
ADENOKARCINOM MV



KOLPOSKOPSKA SLIKA ŽLEZNIH SPREMEMB

- zlivanje papil

ZLIVANJE PAPIL



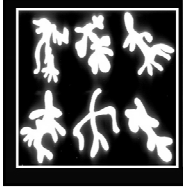
Papillary AIS.

ATIPIČNO ŽILJE

- koreninasto
- vejasto
- atipično

VASCULAR EXPRESSIONS IN ADENOCARCINOMA IN SITU

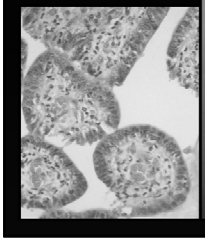
Character-writing vessels.

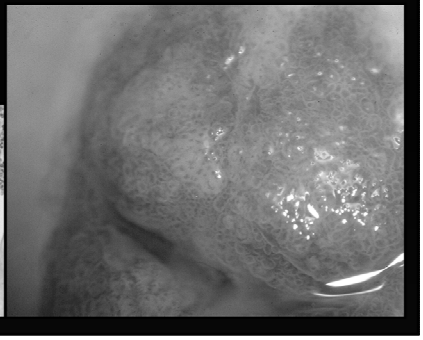




VASCULAR EXPRESSIONS IN ADENOCARCINOMA IN SITU

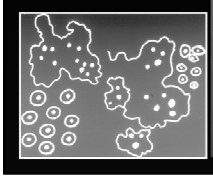
Dot-like vessels.





VASCULAR EXPRESSIONS IN ADENOCARCINOMA IN SITU

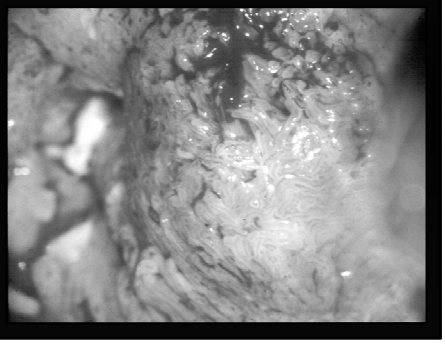
Dot-like vessels after acetic acid.





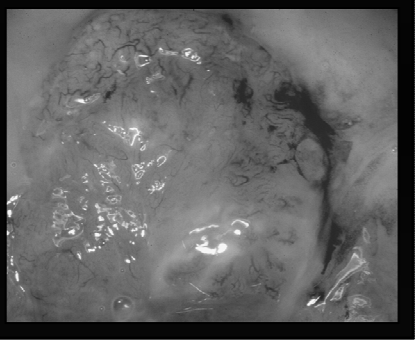
VASCULAR EXPRESSIONS IN ADENOCARCINOMA

Looped vessels.



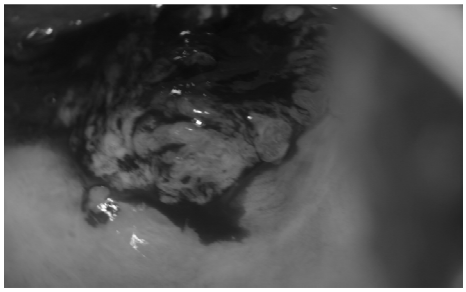
VASCULAR EXPRESSIONS IN ADENOCARCINOMA

Waste thread like vessels and character writing like vessels.



Zora

INVAZIVNA RAST
INVAZIVNI ŽLEZNI KARCINOM MV



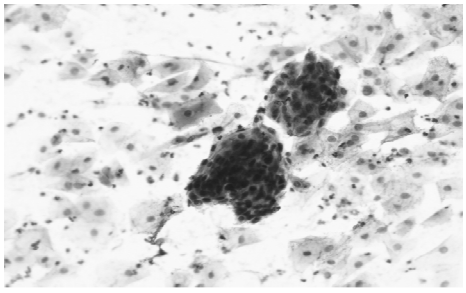
Zora

PRIMER ŠT. 1

- M. S., 40 let
- P: 0 Ab: 0
- BMV : APC I.2008 in 2009 in B vnetje
- BMV: junij 2010 PIL-VS
- JULIJA 2010 HSC resekcija submukoznega mioma
- Exc : okt. 2010 CIN
- KOLPO : NTD –BE
- LLETZ april 2011 CIN 3, ACIS –v zdravo

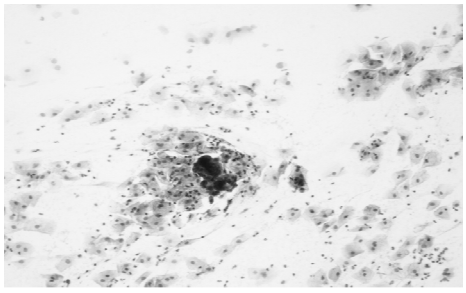
Zora

M.S., 40 LET

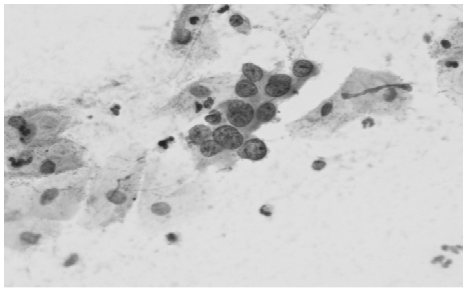


Zora

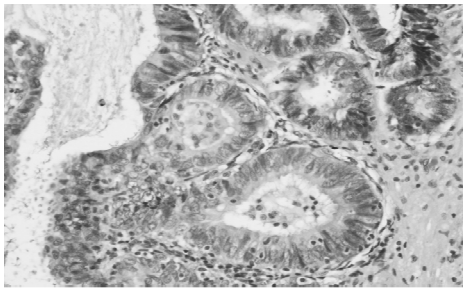
M.S., 40 LET



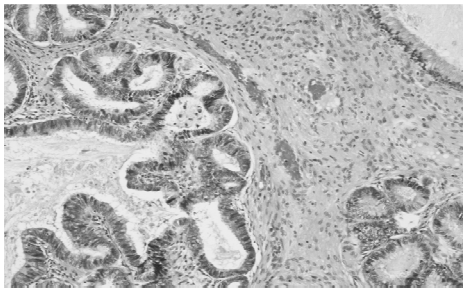
M.S., 40 LET



KONUS CIN 3, ACIS ENDOCERVIKALNI TIP



M.S., 40 LET
KONUS CIN 3, ACIS ENDOCERVIKALNI TIP



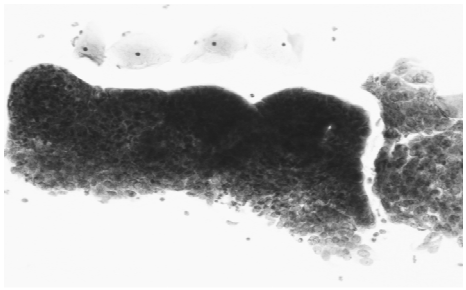
PRIMER ŠT.2

- Ž.B., 35 let
- P: 2
- BMV 2008 A
- BMV sept. 2011 PIL-VS, AŽC, endometrijalne celice
- Kolposkopija atipična vaskularizacija
- Suspektno za karcinom
- Exc : nov. 2011 invazivni žlezni karcinom dobro diferenciran, endometrioidni tip G1

PRIMER ŠT. 2

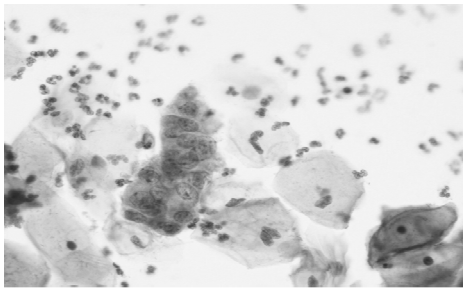
- Konizacija nov. 2011
- Histološki izvid:
- Invazivni adenokarcinom vratu maternice
- Endometrioidni tip, G 1
- Invazija v stromo 1,3 cm, horizontalna 2,5 cm

Ž.B., 35 LET



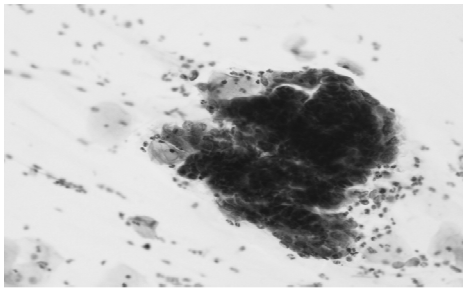
Zora

Ž.B., 35 LET



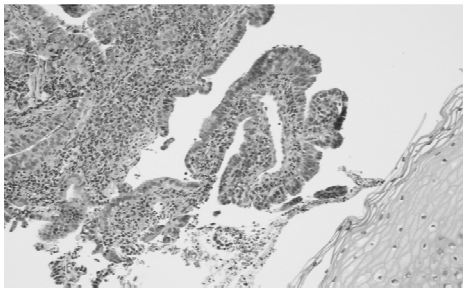
Zora

Ž.B., 35 LET



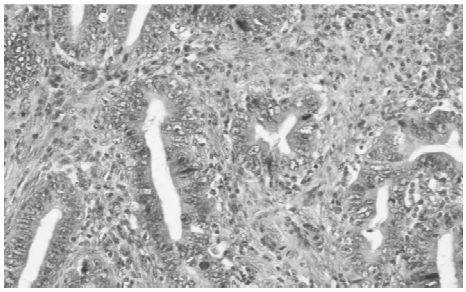
Zora

Ž. B., 35 LET



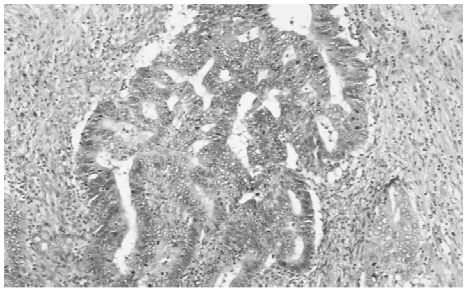
Zora

Ž. B., 35 LET



Zora

Ž.B., 35 LET



Zora

KOLPOSKOPSKI PRIMERI ŽLEZNIH SPREMEMB

ZAKLJUČEK:

- kolposkopija žleznih sprememb je zelo zahtevna
- potrebna je dosledna kolpskopska preiskava - korak za korakom
- pozornost usmerjena na žilje
- ustrezna izbira mesta odščipa, endocervikalna kiretaža

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

Kaj je pomembno pri celoviti obravnavi žleznih sprememb materničnega vratu?

Doc. dr. Špela Smrkolj, dr. med.
Prim. Andrej Možina, dr. med.
As. dr. Leon Meglič, dr. med.
As. dr. Nina Jančar, dr. med.

Ginekološka klinika Ljubljana

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

UVOD

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

Bolezenske spremembe žleznih celic

- V **BMV** so prisotne v **0,5 % - 1 %.**
- Večinoma gre za **atipične žlezne celice = AŽC**

⇩

- **Velik izziv za citologa in za kolposkopista!**
- V 50 % CIN, AIS, CA *(Vir: Goff, Obstet. Gyn, 1992)*

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

Table 2. Neoplasias Discovered with AGUS Pap Smears (N = 606)

Reactive AGUS (n = 390)	Neoplastic AGUS (n = 198)	Undetermined AGUS (n = 20)
62 CIN (32 CIN 1, 10 CIN 2, 12 CIN 3) 2 squamous carcinoma of cervix 1 adenocarcinoma of cervix 4 simple hyperplasia of endometrium 3 complex hyperplasia of endometrium 2 adenocarcinoma of endometrium 1 low-grade sarcoma of ovary Total 75 (19%)	56 CIN (17 CIN 1, 14 CIN 2, 25 CIN 3) 7 squamous carcinoma of cervix 5 adenocarcinoma in situ of cervix 7 adenocarcinoma cervix 4 simple hyperplasia of endometrium 1 complex hyperplasia of endometrium 14 adenocarcinoma of endometrium 1 mixed mesodermal tumor of uterus Total 105 (54%)	7 CIN (4 CIN 1, 3 CIN 3) 1 simple hyperplasia of endometrium Total 8 (40%)

AGUS, atypical glandular cells of undetermined significance; CIN, cervical intraepithelial neoplasia.

Vir: Goff, Obstet. Gyn, 1992

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

Nizko rizični BMV : tveganja

- Atipične ploščate celice

5 – 17 % VRD

0.1 - 0.2 % Ca

- Atipične žlezne celice

9 – 54 % VRD

1 – 9 % Ca

VIR: Consensus Guidelines ASCCP, Jama 2004

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

Žlezne spremembe v Sloveniji

- Razlike med laboratoriji! (Citološka diagnostika je zahtevna in nezanesljiva)
- Kolposkopska diagnostika je težavna in nezanesljiva!
- Delež adenokarcinomov med karcinomi materničnega vratu je do 20 %, prekanceroz žleznega izvora pa je med vsemi odkritimi samo 2 %!
- Med atipičnimi žleznimi celicami pričakujemo v do 50 % hudo displazijo tipa CIN II ali CIN III in v do 10 % že invazivni karcinom.

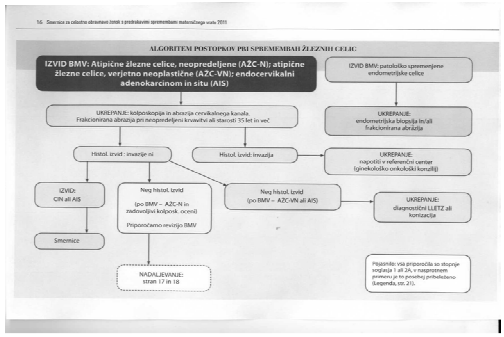
ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO
KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

OBRAVNAVA AŽC

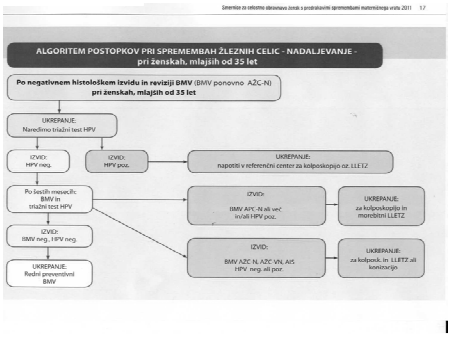
ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO
KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora



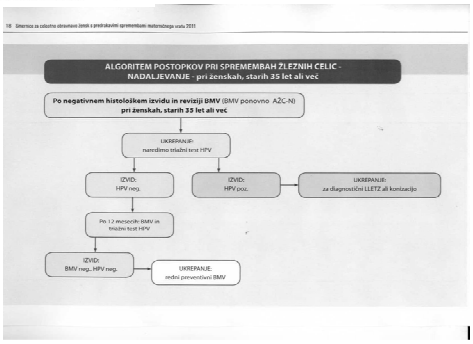
ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO
KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora



ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO
KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora



ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO
KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

I. Pravilo pri obravnavi AŽC

- Ne ponavljaj rutinsko citologijo !!!
- Skrbna kolposkopija: Tz1, Tz2, Tz3

+

- Abrazija CK in ev. biopsija

+

- Frakc.abrazija pri starosti >35 let ali neopredeljeni krvavitvi
- Več glav več ve!



ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO
KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

II. Pravilo pri obravnavi AŽC

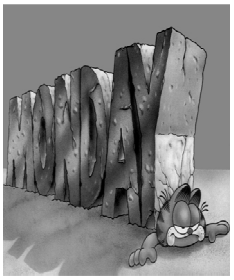
- Zanesljivost abrazije CK je nizka (85 % lažno? negativnih izvidov) *(Vir: M Novak, A Možina. Analiza zdravljenja prekanceroz. GK, 2005)*
- Preveri ustreznost kiret oz. vzdrževanost
- Ponovi PAP čez 6 mesecev – če je neg., še HPV test! (glej Smernice 2011)

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO
KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

III. Pravilo pri obravnavi AŽC

Ponovitev AŽC po neg.abraziji



Dg.Leetz ali konizacija

Nulipara, mala lezija!

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO
KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

IV. Pravilo pri obravnavi AŽC

- Če si v dvomu, napravi dg. lletz!



ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO
KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

V. Pravilo pri zdravljenju AIS

- Primarna metoda je konizacija ≈ "priporočilo"
- AIS v Leetzu (robovi bp) ≈ "sprejemljivo"
- Destrukcija je nesprejemljiva metoda!
- 10 let sledenja

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO
KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

KOLPOSKOPIJA ŽLEZNIH SPREMEMB

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO
KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

Kolposkopija žleznih sprememb



- Principi kolposkopije ostajajo enaki, vendar:

- Prvi resni problem nastopi, ker je žlezni epitel viden le pri ⅔ preiskovank.
- Možen je multifokalen vznik, predvsem pa so pogoste mešane oblike sprememb.
- Zaradi vsega naštetega je priporočeno, da se take bolnice kolposkopsko obravnavajo v referenčnih centrih.
- Histologija je odločilna za diagnozo!

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO
KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

Kolposkopija žleznih sprememb

- Pogoste so žilne anomalije lasnic in ne vijačnic, ki so značilnost ploščatoceličnih oblik invazije.
- Izločanje mukusa je lahko obilno, predvsem pa so vidna izvodila žlez, ki so znotraj atipične transformacijske cone.
- Papile se združujejo in dajejo vtis običajne metaplazije.
- Ne vidimo punktacij in mozaikov, pač pa rdečino ali bel plak, ki ni povezan s ploščatim epitelijem.
- Invazivni karcinom se kaže s papilarno rastjo nad nivojem porcije.

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

Adenocarcinoma in situ (AIS)

≈Kako pojasniti samo 2 % delež žleznih komponent v prekancerozah?

≈Je razvoj v invazivno obliko hitrejši kot pri planocelularni obliki ali gre le za nezanesljivost naših diagnostičnih metod?

≈Analiza pokaže, da je v do 70 % v teh spremembah tudi komponenta planocelularnih prekanceroz, kar olajšuje prepoznavo.



3. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2012
Brdo pri Kranju, 20. april 2012

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

Adenocarcinoma invasivum

- 20 % delež,
- Asimptomatski v 60 %
- Prognoza enaka
- Pap nezanesljiv
- Porast pri mladih <35



3. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2012
Brdo pri Kranju, 20. april 2012

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

ZDRAVLJENJE ŽLEZNIH SPREMEMB

3. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2012 Brdo pri Kranju, 20. april 2012

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

Zdravljenje žleznih sprememb

- Destrukcijske metode pri prekancerozah zaradi pogosto spregledane težje patologije niso indicirane!!
- Primarna metoda zdravljenja adenokarcinoma in situ je klasična konizacija. Izjemoma pri mlajših bolnicah, ki še želijo roditi lahko napravimo velik LLETZ.
- Pri spremembah, ki so odstranjene v zdravem, moramo zaradi možnosti multifokalnega pojavljanja bolnice slediti z brisi na pol leta še vsaj 4 krat.
- Kadar pa lezija ni odstranjena v zdravem, je obvezna rekonizacija ali histerektomija, odvisno od želja bolnice.

3. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2012 Brdo pri Kranju, 20. april 2012

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

SLEDENJE BOLNIC

3. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2012 Brdo pri Kranju, 20. april 2012

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

Sledenje bolnic

- Praviloma sledimo bolnice po posegu še vsaj 2 leti z brisi vsakih 6 mesecev, nato pa vsaj enkrat letno še 8 let (skupaj torej do 10 let po zdravljenju).

3. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2012 Brdo pri Kranju, 20. april 2012

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

ZAKLJUČKI

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

Zaključki I.

- Obravnava žleznih sprememb je izjemno težka in zahtevna.
- Citologija in kolposkopija sta težavni in nezanesljivi.
- Delež adenokarcinomov med karcinomi maternično vratu je do 20 %,
- prekanceroz žleznega izvora pa je med vsemi odkritimi samo 2 %!

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

Zaključki II.

- Med atipičnimi žleznimi celicami pričakujemo v do 50 % hudo displazijo tipa CIN II ali CIN III in v do 10 % že invazivni karcinom.
- Atipije žleznih celic ne preverjamo citološko: Kolposkopiraj – biopsiraj – abradiraj cervikalni kanal!

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

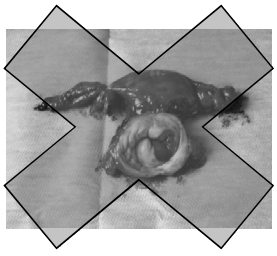
Zaključki III.

- Primarna metoda je konizacija.
- Destrukcija je nesprejemljiva metoda!
- 10 let sledenja po zdravljenju.

ZDRUŽENJE ZA GINEKOLOŠKO ONKOLOGIJO KOLPOSKOPIJO IN CERVIKALNO PATOLOGIJO

Zora

Hvala za pozornost!



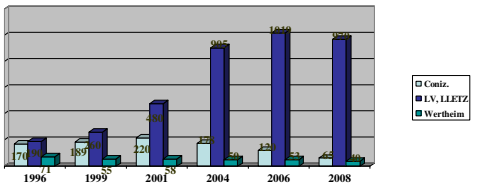
NOSEČNOST PO ZDRAVLJENJU CIN IN ZAČETNEGA RMV

Branko Cvjetićanin
GINEKOLOŠKA KLINIKA UKC LJUBLJANA

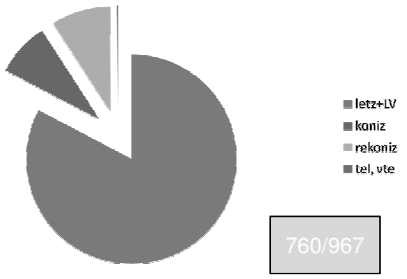
CERVIKALNA INTRAEPITELIJSKA NEOPLAZIJA-CIN

- Nizkotvegane displazije: CIN 1
- Visokotvegane displazije: CIN 2 in CIN 3
- HPV okužba – visokotvegani genotipi (16, 18…)
- Vztrajanje okužbe več kot 1 leto
- 10%-15% CIN 1 po več kot 1 letu v CIN 2 oz. CIN 3

Naraščanje odkritih in zdravljenih CIN Ginekološka klinika 1996-2008



Konzervativno zdravljenje



ZDRAVLJENJE CIN

A. DESTRUKTIVNE TEHNIKE – metode zdravljenja z uničevanjem epitela TZ
   1. LASERSKA VAPORIZACIJA EPITELA (S KOLPOSKOPIJO)
   2. ELEKTROKOAGULACIJA EPITELA
   3. KRIOTERAPIJA IN HLADNA KOAGULACIJA

B. EKSCIZIJSKE TEHNIKE – diagnostične in metode zdravljenja z izrezovanjem TZ oz. porcije
   1. DIATERMIJSKA (ELEKTRO) ZANKA (LLETZ ,LEETZ, LETZ)
   2. KONIZACIJA : 2a) klasična – hladna s skalpelom
      2b) s harmoničnim skalpelom
      2c) laserska konizacija

C. EKSTIRPACIJSKE TEHNIKE - HISTEREKTOMIJA – radikalna terapija
   1. VAGINALNA (VTE; TVE)
   2. LAVH
   3. ABDOMINALNA

INDIKACIJE ZA IZBIRO TEHNIKE ZDRAVLJENJA

- 1. HISTOLOŠKA DIAGNOZA
- 2. CITOLOŠKI IZVID (PAP)
- 3. KOLPOSKOPSKI IZVID
- 4. FERTILNOST oz. želja po ohranitvi reproduktivne funkcije
- 5. STAROST
- 6. SOČASNE BOLEZNI

PREDNOSTI IN SLABOSTI KIRURŠKIH TEHNIK ZDRAVLJENJA CIN

- DESTRUKTIVNE TEHNIKE:

PREDNOSTI :

natančna destrukcija (kolposkopija – LV), minimalno invazivne, ambulantno ali dnevna bolnica, brez anestezije ali lokalno Xylocaine sprej, redke komplikacije, kratkotrajen bolniški stalež (1dan), ni pomembnega vpliva na fertilnost in izid nosečnosti, uspešnost okoli 90 %

SLABOSTI :

ni tkiva za histološko preiskavo, dolgotrajno celjenje (tudi 3 tedne) z izcedkom, drage aparature (laser, izolirana spekula, odvod dima)

PREDNOSTI IN SLABOSTI KIRURŠKIH TEHNIK ZDRAVLJENJA CIN

- EKSCIZIJSKE TEHNIKE:

LETZ

PREDNOSTI : hitra, v lokalni anesteziji (subepitelno ali paracervikalni blok 6-15 ml Xylocain 1%), dnevna bolnica, kratek bolniški stalež (do 3 dni), tkivo (minikonus) za HP, klinično nepomemben vpliv na fertilnost in izid nosečnosti

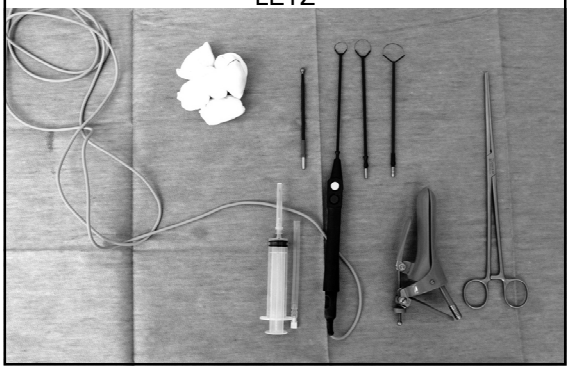
SLABOSTI : velikost ekscizije omejena z velikostjo zanke, termična poškodba robov tkiva za HP, dolgotrajno celjenje z izcedki in krvavitve (tudi do 3 tedne)

KLASIČNA KONIZACIJA

PREDNOSTI: velikost konusa odvisna le od kirurga, večja možnost izreza v zdravo, gladki nepoškodovani robovi

SLABOSTI: hospitalizacija 2 dni, splošna anestezija, daljši bolniški stalež (7-14 dni), slab vpliv na izid nosečnosti (več prezgodnjih porodov)

LETZ



LETZ



LETZ- MINIKONUS



SODOBNO ZDRAVLJENJE ZAČETNEGA RMV

- Incidenca RMV v Sloveniji :1997 23/100.000; 2010 13,4/100.000
- Začetni stadiji : $1A_1$ - brez limfvaskularne invazije
  - z limfovaskularno invazijo

  $1A_2$ - globina invazije 3-5mm

  $1B_1$ - začetni, velikost tumorja do 2cm

IZBIRA TEHNIKE IN METODE ZDRAVLJENJA ZAČETNEGA RMV

- ODVISNA OD:

1. HISTOLOŠKEGA IZVIDA (planucelularni karcinom, adeno karcinom)

2. CITOLOŠKEGA (PAP) IN KOLPOSKOPSKEGA IZVIDA

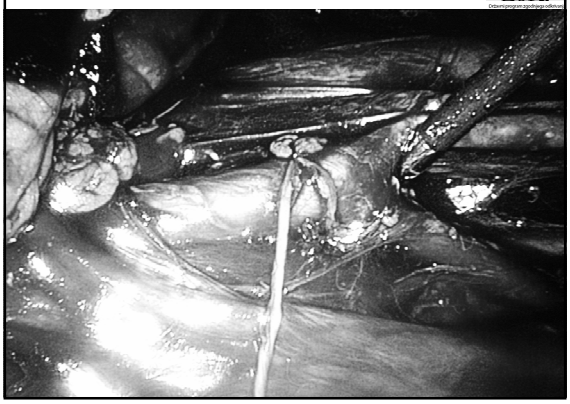
3. STAROSTI PACIJENTKE IN FERTILNOSTI oz. ŽELJE PO OHRANITVI REPRODUKTIVNE FUNKCIJE

- OBRAVNAVA IN ZDRAVLJENJE OPREDELJENA V NOVIH SMERNICAH ZDRAVLJENJA RMV – OBJAVA 2012

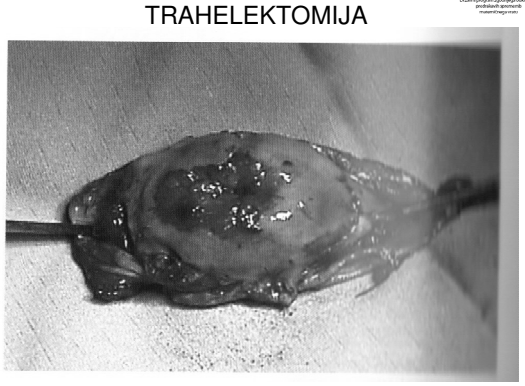
ZDRAVLJENJE ZAČETNEGA RMV

- STADIJ 1A1 BREZ LIMFOVASKULARNE INVAZIJE : **KONIZACIJA**, VTE, LAVH, TEL
- STADIJ 1A1 Z LIMFOVASKULARNO INVAZIJO : **KONIZACIJA**, **TRAHELEKTOMIJA (amputacija cerviksa) Z LAPAROSKOPSKO PELVIČNO LIMFADENEKTOMIJO(LPL),** LAVH z LPL, TEL z PL
- STADIJ 1A2: **TRAHELEKTOMIJA ali RADIKALNA TRAHELEKTOMIJA z LPL**, LAVH z LPL, TEL z PL
- STADIJ 1B1 < 2 cm : **RADIKALNA TRAHELEKTOMIJA z LPL**, RADIKALNA VAGINALNA HISTEREKTOMIJA (sec.Schauta-Amreich) z LPL, LAVRH z LPL, RADIKALNA HISTEREKTOMIJA (sec.Wertchaim Maigs Novak) z nerv sparing in PL

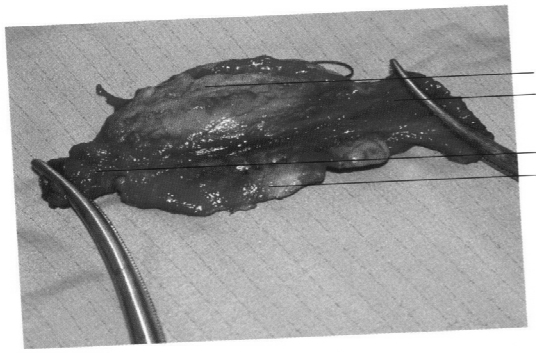
LPL



TRAHELEKTOMIJA



RADIKALNA TRAHELEKTOMIJA



NOSEČNOST PO ZDRAVLJENJU CIN

- KLASIČNA KONIZACIJA IN LETZ – NEUGODEN VPLIV NA NOSEČNOST:
- Bertole 1988: 36 % prezgodnjih porodov in večje število prezgodnjih porodov med 28. in 32. tednom gestacije
- Novak-Antolič, Pajntar in Verdenik 1997: konizacija kot dejavnik tveganja za prezgodnji porod
- Verdenik 2001: konizacija na 2. mestu med dejavniki tveganja za prezgodnji porod
- Guzej in Lovšin 2003-2004: 3x več prezgodnjih porodov po klasični konizaciji (17,8 % po konizaciji in 5,6 % brez) in 2x več prezgodnjih porodov po drugih konizacijah – LETZ (12 % po LETZ-u in 5,6 % brez)
- Bindas in Novak-Antolič 2002–2005: 18 % prezgodnjih porodov in 12 % nizka porodna teža (<2500g) po klasični konizaciji in 13 % prezgodnjih porodov in 10 % nizka porodna teža po LETZ-u proti 6 % prezgodnjih porodov in nizke porodne teže pri kontrolni skupini

NOSEČNOST PO ZDRAVLJENJU ZAČETNEGA RMV

- SPONTANA ZANOSITEV?
- ZANOSITEV IVF-ET
- SPLAVI, PREZGODNJI PORODI.
- POROD SC

1. KONIZACIJA : REDNE KONTROLE, pp CERCLAGE
2. TRAHELEKTOMIJA : CERCLAGE OB POSEGU
3. RADIKALNA TRAHELEKTOMIJA : CERCLAGE OB POSEGU, LPSC CERCLAGE? - OB POSEGU? - PRED ZANOSITVIJO? – OB NOSEČNOSTI?

3. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2012
Brdo pri Kranju, 20. april 2012

NOSEČNOST PO TRAHELEKTOMIJI IN RADIKALNI TRAHELEKTOMIJI Z LPL

- Reproduktivni podatki: 64 % živorojenih otrok (Plante in sod)

50 nosečnosti pri 31 ženskah:

- 16 % zgodnjega spontanega splava
- 4 % splavov v 2. trimestru

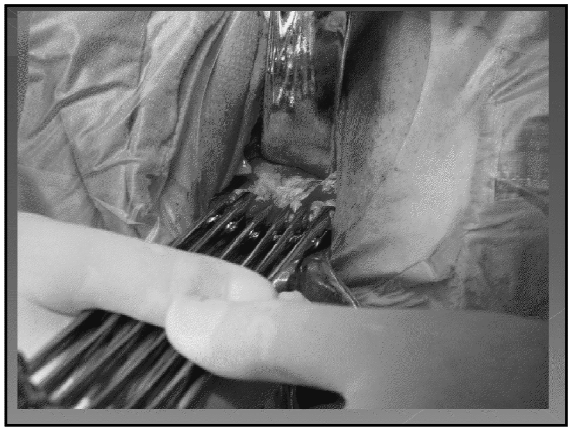
- 36 nosečnosti (72 %) do 3. trimestra: 8 % pred 32. tednom, 14 % med 32. in 36. tednom in 28 (78 %) porodov ob terminu

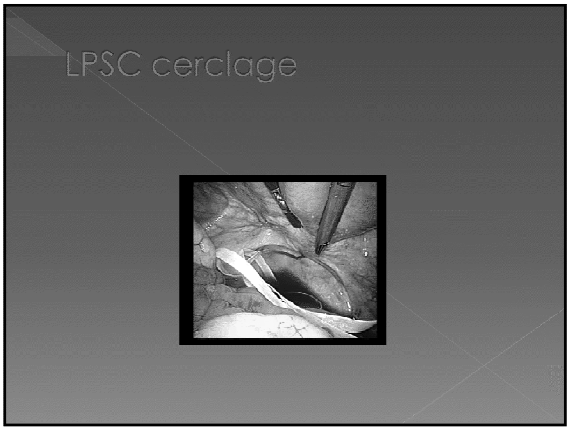
3. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2012
Brdo pri Kranju, 20. april 2012

NOSEČNOST PO TRAHELEKTOMIJI IN RADIKALNI TRAHELEKTOMIJI Z LPL V SLOVENIJI

- 12 bolnic z začetnim RMV 1A2 do 1B1 (<2cm) zdravljenih z radikalno trahelektomijo in LPL na Ginekološki kliniki Ljubljana od 2007 do 2012
- 3x spontani splav (9., 18. in 19. teden)
- Pri dveh bolnicah po spontanem splavu v 2. trimestru LPSC cerklaža
- Obe bolnici porod s carskim rezom ob roku
- 2 živorojena, zdrava otroka (2011)

3. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2012
Brdo pri Kranju, 20. april 2012





ZAKLJUČEK

- ŠTEVILO NOSEČNOSTI IN PORODOV PO ZDRAVLJENJU CIN IN ZAČETNEGA RMV NARAŠČA
- NEUGODEN VPLIV KIRURŠKEGA ZDRAVLJENJA CIN NA NOSEČNOST: VEČJE ŠTEVILO PREZGODNJIH PORODOV IN NIŽJA PORODNA TEŽA
- NEKOLIKO MANJŠI VPLIV LETZ-a NA IZID NOSEČNOSTI
- MANJ RADIKALNE KIRURŠKE TEHNIKE ZDRAVLJENJA ZAČETNEGA RMV (KONIZACIJA, TRAHELEKTOMIJA, RADIKALNA TRAHELEKTOMIJA Z LPL) OMOGAČAJO NOSEČNOST IN POROD ZDRAVEGA OTROKA TUDI BOLNICAM Z ZAČETNIM RMV (1A1 DO 1B1 < 2cm)
- PREVIDNA IZBIRA BOLNIC, INDIKACIJ, KIRURŠKIH TEHNIK IN DOSLEDNO UPOŠTEVANJE SMERNIC V ZDRAVLJENJU CIN IN ZAČETNEGA RMV PREDVSEM V REPRODUKTIVNEM OBDOBJU

3. izobraževalni dan programa ZORA – ZORA 2012
Brdo pri Kranju, 20. april 2012

Smernice za obravnavo bolnic z rakom materničnega vratu v Sloveniji

Milan Baškovič, Sonja Bebar, Matej Bračko, Olga Cerar, Branko Cvjetićanin, Astrid Djurišić, Andraž Dovnik, Albert Peter Fras, Borut Kobal, Leon Meglič, Andrej Možina, Maja Primic Žakelj, Primož Petrič, Vesna Sgerm-Robič, Vida Stržinar, Barbara Šegedin, Iztok Takač, Aleš Vakselj, Marjetka Uršič Vrščaj, Špela Smrkolj, Andrej Zore

- Ginekološki malignomi. Doktrina zdravljenja ginekoloških malignomov, Onkološki inštitut in Univerzitetna ginekološka klinika v Ljubljani, 2002.
- Smernice za obravnavo bolnic z RMV v Sloveniji, 2012:
  Onkološki inštitut Ljubljana,
  UKC Ljubljana, Ginekološka klinika in
  UKC Maribor, Klinika za ginekologijo in perinatologijo.
- Internetna objava (http://zora.onko-i.si/): 1.2. do 15.2.2012.
- Recenzija: prof. dr. S. Rakar, prof. dr. B. Zakotnik, doc. dr. B. Kragelj.

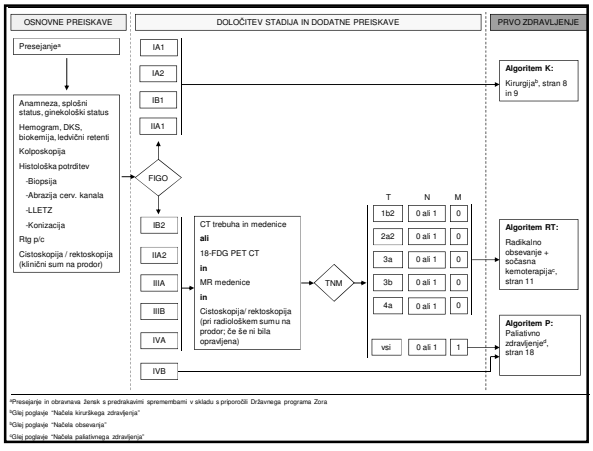
- Osnovni namen presejalnih programov za raka materničnega vratu je zmanjšati incidenco in umrljivost.
- Kakovostno zdravljenje bolnic z RMV, ki temelji na sodobnih znanjih in smernicah, je pomemben dejavnik pri zmanjševanju umrljivosti teh bolnic.

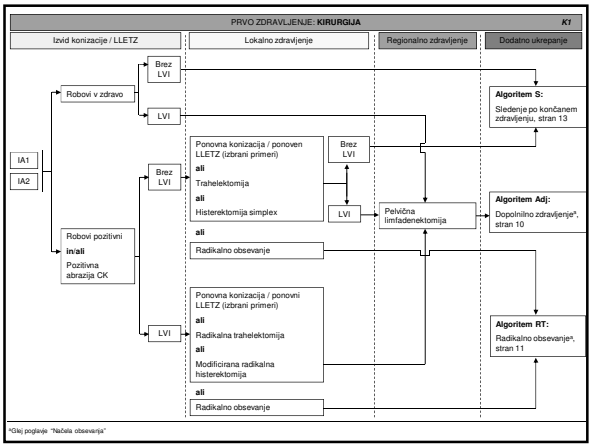
Vsebina smernic

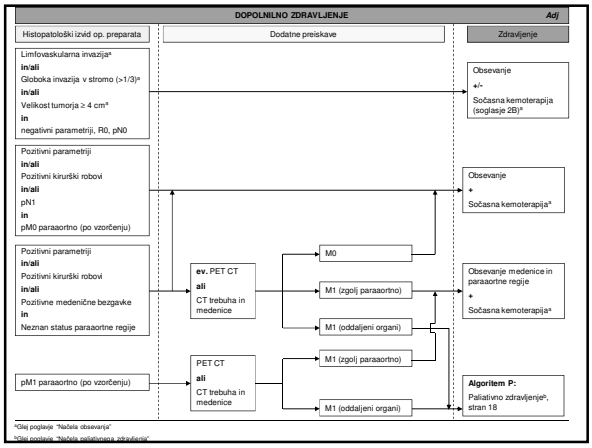
- Prvi del: algoritmi za strokovno ukrepanje, razdeljeni v pet podenot.
- Drugi del: pojasnila in utemeljitev ukrepov v algoritmih.
- Tretji del: spletne strani, razpredelnica s FIGO in TNM klasifikacijo, slovar okrajšav.

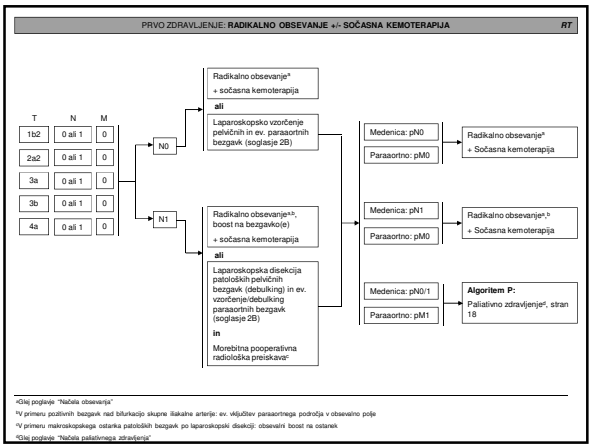
Stadiji FIGO (2009) in TNM

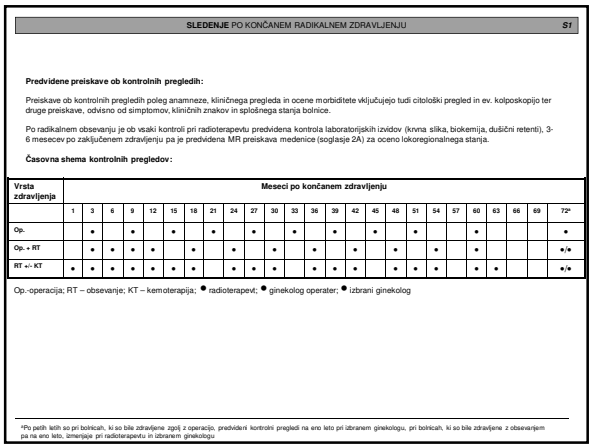
Stadij	T (tumor)	N (bezgavke)	M (metastaze)
I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IA1	T1a1	N0	M0
IA2	T1a2	N0	M0
IB	T1B	N0	M0
IB1	T1b1	N0	M0
IB2	T1b2	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIA1	T2a1	N0	M0
IIA2	T2a2	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
III	T3	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T3b T1, T2, T3	**KATERIKOLI N** **N1**	M0 M0
IVA	T4	katerikoli N	M0
IVB	katerikoli T	katerikoli N	M1




PRVO ZDRAVLJENJE: KIRURGIJA
K1
Izvid konizacije / LLETZ
Lokalno zdravljenje
Regionalno zdravljenje
Dodatno ukrepanje
IA1
IA2
Robovi v zdravo
Brez LVI
LVI
Ponovna konizacija / ponoven LLETZ (izbrani primeri)
ali
Trahelektomija
ali
Histerektomija simplex
Brez LVI
LVI
Pelvična limfadenektomija
Algoritem Adj:
Dopolnilno zdravljenje, stran 10
Algoritem S:
Sledenje po končanem zdravljenju, stran 13
ali
Radikalno obsevanje
Robovi pozitivni
in/ali
Pozitivna abrazija CK
Ponovna konizacija / ponovni LLETZ (izbrani primeri)
ali
Radikalna trahelektomija
ali
Modificirana radikalna histerektomija
Algoritem RT:
Radikalno obsevanje, stran 11
ali
Radikalno obsevanje
*Glej poglavje "Načela obsevanja"


DOPOLNILNO ZDRAVLJENJE
Adj
Histopatološki izvid op. preparata
Dodatne preiskave
Zdravljenje
Limfovaskularna invazija
in/ali
Globoka invazija v stromo (>1/3)
in/ali
Velikost tumorja ≥ 4 cm
in
negativni parametriji, R0, pN0
Obsevanje
+/-
Sočasna kemoterapija (soglasje 2B)
Pozitivni parametriji
in/ali
Pozitivni kirurški robovi
in/ali
pN1
in
pM0 paraaortno (po vzorčenju)
Obsevanje
+
Sočasna kemoterapija
Pozitivni parametriji
in/ali
Pozitivni kirurški robovi
in/ali
Pozitivne medenične bezgavke
in
Neznan status paraaortne regije
ev. PET CT
ali
CT trebuha in medenice
M0
M1 (zgolj paraaortno)
M1 (oddaljeni organi)
Obsevanje medenice in paraaortne regije
+
Sočasna kemoterapija
pM1 paraaortno (po vzorčenju)
PET CT
ali
CT trebuha in medenice
M1 (zgolj paraaortno)
M1 (oddaljeni organi)
Algoritem P:
Paliativno zdravljenje, stran 18


PRVO ZDRAVLJENJE: RADIKALNO OBSEVANJE +/- SOČASNA KEMOTERAPIJA
RT
T
N
M
1b2
2a2
3a
3b
4a
0 ali 1
0
N0
N1
Radikalno obsevanje
+ sočasna kemoterapija
ali
Laparoskopsko vzorčenje pelvičnih in ev. paraaortnih bezgavk (soglasje 2B)
Radikalno obsevanje
+ sočasna kemoterapija
ali
Laparoskopska disekcija patoloških pelvičnih bezgavk (debulking) in ev. vzorčenje/debulking paraaortnih bezgavk (soglasje 2B)
in
Morebitna pooperativna radiološka preiskava
Medenica: pN0
Paraaortno: pM0
Medenica: pN1
Paraaortno: pM0
Medenica: pN0/1
Paraaortno: pM1
Radikalno obsevanje
+ Sočasna kemoterapija
Radikalno obsevanje
+ Sočasna kemoterapija
Algoritem P:
Paliativno zdravljenje, stran 18


SLEDENJE PO KONČANEM RADIKALNEM ZDRAVLJENJU
S1
Predvidene preiskave ob kontrolnih pregledih:
Preiskave ob kontrolnih pregledih poleg anamneze, kliničnega pregleda in ocene morbiditete vključujejo tudi citološki pregled in ev. kolposkopijo ter druge preiskave, odvisno od simptomov, kliničnih znakov in splošnega stanja bolnice.
Po radikalnem obsevanju je ob vsaki kontroli pri radioterapevtu predvidena kontrola laboratorijskih izvidov (krvna slika, biokemija, dušični retenti), 3-6 mesecev po zaključenem zdravljenju pa je predvidena MR preiskava medenice (soglasje 2A) za oceno lokoregionalnega stanja.
Časovna shema kontrolnih pregledov:
Vrsta zdravljenja
Meseci po končanem zdravljenju
1 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36 39 42 45 48 51 54 57 60 63 66 69 72a
Op.
Op. + RT
RT +/- KT
Op.-operacija; RT – obsevanje; KT – kemoterapija; ● radioterapevt; ● ginekolog operater; ● izbrani ginekolog


Zora
HVALA ZA POZORNOST!
3. izobraževalni dan programa ZORA
Brdo pri Kranju, april 2012

KAJ JE POTREBNO VEDETI PRI ODVZEMU BMV IN TESTA HPV

Tadeja Štrumbelj
ZD Ljubljana, BGP Kranj

Leto 2011

- klasifikacija BMV-C po Bethesdi
- nove indikacije za uporabo HPV-TT, ki sodijo med pravice iz zdravstvenega zavarovanja
- sprejetje novih Smernic za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu

Anamneza in pojasnila

- vprašanja usmerjena v znamenja sumljiva za RMV
- razložiti potek, namen in pomen ginekološkega pregleda ter odvzema BMV-C in morebitnega HPV-TT
- razložiti kdaj in kako bo pacientka izvedela za izvid

Namestitev preiskovanke in pregled v spekulih

- sproščena namestitev
- dobra preglednost nožnice in materničnega vratu
- pred pregledom pripravimo potrebne pripomočke

Odvzem BMV-C

- bris ektocerviksa – lesen loparček po Ayeru s koničasto podaljšanim vrhom
- bris endocerviksa – krtačka cytobrush
- bris sprememb, ki jih s standardnim brisom nismo zajeli

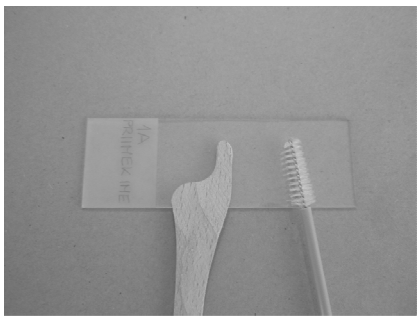
Odvzem BMV-C

- bris vzamemo s celotne TZ – pazimo, da je pri ženskah s TZ pomaknjeno v kanal ne izpustimo z obema brisoma
- ženske, ki še niso rodile
- ženske z obliteriranim cervikalnim kanalom

Razmaz brisov

- oba brisa na isto stekelce, ki je na peskanem delu označeno z interno oznako ambulante ter imenom in priimkom pacientke
- bris endocerviksa – razmaz na zunanjo tretjino stekelca
- bris ektocerviksa – razmaz na notranjo tretjino stekelca

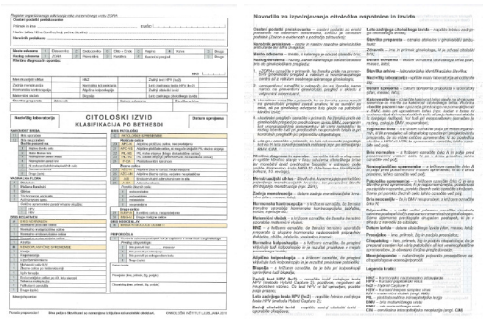
Razmaz brisov



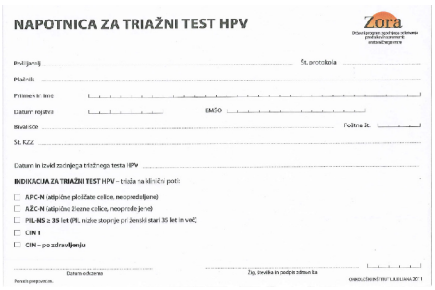
Fiksacija BMV-C

- v nekaj sekundah po odvzemu, preden se posuši
- 95% ali 96% alkohol
- fiksativ v razpršilu (vsebuje še Carbowax, ki zagotovi boljšo zaščito celic)

Citološka napotnica



Indikacije za HPV-TT



NAPOTNICA ZA TRIAŽNI TEST HPV

Št. protokola

EMŠO

INDIKACIJA ZA TRIAŽNI TEST HPV – izbira na klinični poti:

- ☐ ASC-H (atipične ploščate celice, neopredeljene)
- ☐ AEC-H (atipične žlezne celice, neopredeljene)
- ☐ PIL-NS ≥ 35 let (PI, nizke stopnje pr/ ženski star 35 let in več
- ☐ CIN 1
- ☐ CIN – po zdravljenju

Odvzem HPV-TT

- odvzamemo po odvzemu BMV-C in pred kolposkopijo
- za odvzem in transport vzorcev uporabljamo komplet DNAPAP Cervical sampler (krtačka in transportno gojišče)

Odvzem HPV-TT



Odvzem HPV-TT



Zapis o ginekološkem pregledu

- zapišemo vse anamnestične podatke in klinične ugotovitve
- ob morebitnem neskladju izvida ginekološkega pregleda in BMV-C opozorimo citologa in/ali opravimo diagnostične preiskave

Za konec

- naj bodo preventivni BMV-C res preventivni
- naj steče aktivno vabljenje pacientk starih 20 – 64 let vsaka tri leta v vseh ambulantah primarnega nivoja
- naj na primarnem nivoju dela toliko timov, da bomo imeli dovolj časa za kakovostno obravnavo vsake naše pacientke

IZKUŠNJE S TRIAŽNIM TESTOM HPV PO ENEM LETU

Urška Ivanuš, dr. med.
Izr. prof. dr. Maja Primic Žakelj, dr. med.
Izr. prof. dr. Marjetka Uršič Vrščaj, dr. med.
in sodelavke Programa in registra ZORA

Onkološki inštitut Ljubljana

Novosti 2011

Posodobljene Smernice za celostno obravnavo žensk s predrakavimi spremembami materničnega vratu (1. oktober 2011):

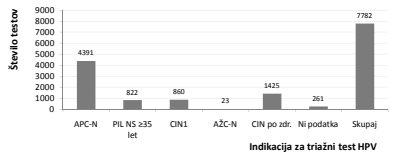
- dodani 2 indikaciji: AŽC-N, po zdravljenju CIN
- uporaba triažnega testa HPV "obvezna"

Posodobitev: napotnice za triažni test HPV, informacijskega sistema za izvide triažnih testov HPV v laboratorijih in Registru ZORA, metodoloških navodil za prenos e-izvidov iz laboratorijev v Register ZORA.

Ureditev: plačilo novih indikacij s strani ZZZS.

Število testov HPV 1/3

Slika 1. Število triažnih testov HPV po indikacijah, 2011. Označeno je število testov pri posamezni indikaciji. Vir: Register ZORA.

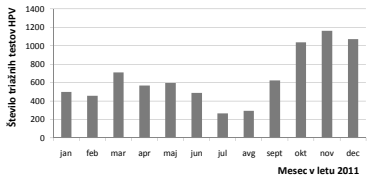


Število triažnih testov HPV je bilo v letu 2011 nekoliko manjše od pričakovanega.

Register ZORA in laboratorija poizvedujeta za manjkajočimi podatki na napotnici.

Število testov HPV 2/3

Slika 2. Število HPV-TT po mesecih, 2011. Vir: Register ZORA.

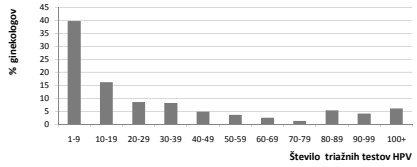


Povprečno mesečno število testov se je po uvedbi smernic podvojilo.

Največ je k povečanemu številu testov doprinesla nova indikacija "po zdravljenju CIN".

Število testov HPV 3/3

Slika 3. Število triažnih testov HPV na ginekologa, 2011. Vir: Register ZORA

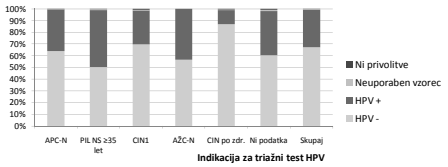


V povprečju je ginekolog opravil 31,5 testov pri 31 ženskah.

Največ ginekologov (39,7 %) je opravilo manj kot 10 testov, nekateri ginekologi (6,1 %) so opravili tudi več kot 100 testov.

Izvidi testov HPV 1/3

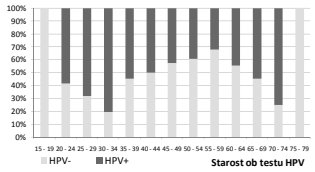
Slika 4. Delež posameznih izvidov triažnega testa HPV, 2011. Vir: Register ZORA.



Delež neuporabnih vzorcev in testov brez privolitve in je pričakovano majhen.

Negativen izvid – bolj varna, predčasna vrnitev v presejanje.
Pozitiven izvid – napotitev na kolposkopijo (pomembna kakovost kolposkopske in histopatološke diagnostike za preprečevanje prekomerne invazivne diagnostike in zdravljenja)

Izvidi testov HPV 2/3



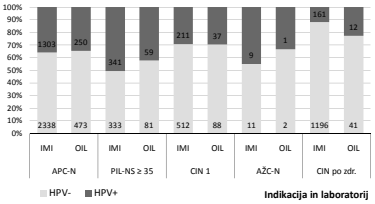
Slika 5. Delež pozitivnih in negativnih izvidov triažnih testov HPV pri indikaciji PIL-NS ≥ 35 let glede na starost ženske ob testiranju, 2011. Vir: Register ZORA.

9 % testov zaradi narejeno pri ženskah mlajših od 35 let. Mlajše ženske so imele povprečno večji delež pozitivnih izvidov kot starejše (**70,8 %** v primerjavi s **47,0 %**).

Pri mlajših ženskah s PIL-NS naj se ne bi uporabljal triažni test, temveč naj bi se po 6 mesecih z BMV-C preverilo, ali so pri ženski še prisotne patološke spremembe. Če so, sklepamo, da je ženska najverjetneje (še vedno) HPV pozitivna in zato priporočamo kolposkopijo. Preverjanje, ali je ženska res HPV pozitivna, ni priporočeno, prav zaradi visokega deleža HPV-pozitivnih izvidov.

Izvidi testov HPV 1/3

Slika 6. Delež pozitivnih in negativnih izvidov triažnih testov HPV glede na indikacije, primerjava obeh laboratorijev, 2011. Označeno je število testov v posamezni kategoriji. Vir: Register ZORA.



Laboratorija sta primerljiva glede deležev pozitivnih in negativnih izvidov po indikacijah.

Zaključki

- Triažni test HPV prinaša številne prednosti v obravnavo žensk s predrakavimi spremembami. Izkoristiti jih bo mogoče le s kakovostno izvedbo testiranja v skladu s smernicami in rednim spremljanjem rezultatov.
- Pomembno vlogo v spremljanju in nadzoru kakovosti na področju triažnega testa HPV bo imela tudi analiza novih primerov RMV, ki bo po eni strani pokazala ali se triažni test HPV uporablja v skladu s priporočili smernic in do katere mere se lahko zanesemo na izvid testa.

Zaključki

- Ena izmed glavnih prednosti uvedbe triažnega testa HPV je hitrejša in bolj varna vrnitev žensk z negativnim izvidom v presejanje in s tem zmanjšana obremenitev žensk in ginekoloških ambulant.
- Ena izmed glavnih skrbi po uvedbi triažnega testa je preprečevanje čezmerne invazivne diagnostike in zdravljenja žensk s pozitivnim izvidom triažnega testa HPV, in sicer z zagotavljanjem dobre kakovosti kolposkopske in histopatološke diagnostike.
- Tudi v bodoče je smiselno vlagati napore tako v zagotavljanje in nadzor kakovosti izvajanja triažnega testiranja na HPV na vseh ravneh, kot tudi v izobraževanja strokovne in laične javnosti o pomenu in koristih uporabe triažnega testa HPV v spremljanju žensk z izbranimi predrakavimi spremembami materničnega vratu.

KAKO UKREPATI V AMBULANTI TAKRAT, KO SE ŽENSKA NE ODZIVA NA VABILA NA GINEKOLOŠKI PREGLED?

Urška Gašper Oblak dr.med.spec.ginekologije in porodništva
Renata Toff Jovan dr.med.spec.ginekologije in porodništva
Olga Kambič dipl. m. s

ZD Ljubljana

ZAKONSKA OSNOVA

Pravilnik za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni (Ur. l. RS. št. 33/2002, 117/2004, 22/2009)

Navodila za delo v državnem programu ZORA, posodobljena izdaja iz leta 2011

Cilj programa ZORA:

Vsaj 70% žensk v starosti 20-64 let enkrat v treh letih opraviti ginekološki pregled in odvzem brisa materničnega vratu za citološki pregled (BMV-C)

Namen prispevka:

- Dopolnjena navodila za vabljenje
- Enoten obrazec za vabljenje žensk na kontrolne preglede pri neuporabnem, reaktivnem ali patološkem BMV-C

VABLJENJE PACIENTK V OKVIRU PREVENTIVE RAKA MATERIČNEGA VRATU

Vabimo ženske stare 20-64-let

- **GINEKOLOG:** pisna vabila ženskam, ki imajo izbranega osebnega ginekologa in se same ne naročijo na pregled v roku treh let
- **KOORDINACIJSKI CENTER ZORA:**
  - Pisna vabila ženskam, ki nimajo izbranega osebnega ginekologa
  - Pisna vabila ženska, ki v registru ZORA nimajo zabeleženega izvida BMV-C v zadnjih 4 letih, ne glede, ali imajo izbranega osebnega ginekologa

Predlog:

Redno obveščanje izbranega osebnega ginekologa, katere njegove pacientke so povabili iz registra ZORA **(MOŽEN KAZALEC KAKOVOSTI)** 2X letno

PRAVILNIK ZA IZVAJANE PREVENTIVNEGA ZDRAVSTVENEGA VARSTVA NA PRIMARNI RAVNI (Ur. L. št. 33/2002)

Člen 1.2.5.: Preventivni pregledi za preprečevanje raka materničnega vratu

Drugi odstavek: *"Pregled za preprečevanje raka materničnega vratu se opravi enkrat na tri leta (po dveh negativnih izvidih testa PAP v obdobju enega leta)*

Na preglede po tej shemi prihajajo ženske, stare 20-64 let, same, na povabilo osebnega ginekologa (opredeljene)ali na vabilo državnega programa ZORA. Ženske, starejše od 64 let, lahko pridejo na preventivni pregled same, niso pa vabljene. Če je izvid njihovega brisa negativen, veljajo zanje pravice iz programa do starosti 74 let."

VABLJENJE NEODZIVNIH PACIENTK

Člen 1.2.4. : Preventivne aktivnosti za varovanje reproduktivnega zdravja v patronažni dejavnosti (preventivni obiski pri nosečnici, otročnici in novorojenčku ter ženskah, ki še niso opredelile ginekologa)

Zadnji odstavek: *"Pri ženskah, ki se po treh letih ne odzovejo na vabilo na pregled za preprečevanje raka materničnega vratu,* ***patronažna služba opravi svetovalni patronažni obisk.*** *Podatke ji posreduje regijski odgovorni ginekolog. O obiskih pri ženskah, ki se ne odzivajo na vabila za aktivno presejanje na raka materničnega vratu, patronažna služba poroča enkrat letno (do marca v tekočem letu za minulo koledarsko leto) vodji državnega programa ZORA. O svojem delu patronažna služba poroča enkrat letno območnemu koordinatorju za preventivno reproduktivno zdravstveno varstvo."*

NEODZIVNE ŽENSKE

Nedorečeno:

- Nadaljni postopek vabljenja, če se ženska ne odzove na prvo vabilo osebnega ginekologa? Kdaj je potrebno poslati ponovno vabilo?
- Ali vključiti patronažno službo?

Predlog navodil za vabljenje neodzivnic:

- Prvo vabilo, nato drugo vabilo najkasneje 6 mesecev po prvem
- Vsaka ženska ima pravico zavrniti sodelovanje v programu ZORA, zato **ne vključujemo patronažne službe pri zdravih ženskah**

VSTOPNICE V PROGRAM ZORA

Nedorečeno:

- Ali je ženska vstopnica v program **samo ob prvem odvzemu BMV-C** ali tudi po vrnitvi v presejanje po predhodnem patološkem brisu ali neneoplastičnih spremembah v brisu?
- Ali žensko **vabiti s pisnim vabilom tudi po enem letu,** potem ko je opravila prvi preventivni pregled z odvzemom BMV-C ali zadošča ustna informacija, da je naslednji bris potreben po enem letu?
- Kakšni naj bodo intervali med BMV-C, če se ženska ne drži navodil, oz. ne opravi dveh pregledov s preventivnim odvzemom BMV-C v razmiku enega leta (±3 mes.)?
- Kakšni so intervali pri ženski, ki nima odvzetega BMV-C npr. 6 let: ali zadošča en odvzem BMV-C ali dva v razmiku 12 (±3 mes.)?

VSTOPNICE V PROGRAM ZORA

Predlog navodil:

- Vstopnice → še nikoli opravljen BMV-C
- Ponovne vstopnice → **zadnji BMV-C pred več kot 5 leti**
- Dopolnjenih 20 let starosti → prvo pisno vabilo ginekološkega tima opredeljeni pacientki
- Po opravljenem prvem odvzemu BMV-C → vstopnice in ponovne vstopnice **→ pisno vabilo za ponovni pregled po 12 mes. (± 3 mes.)**

Če se pacientka na odzove na vabilo na ponovni bris po 12 mesecih, ampak pride na pregled kasneje, vendar prej kot v petih letih	**Vabila oz. pregledi na 3 leta (± 3 mes.)**
Po vrnitvi v presejanje (po neuporabnem, reaktivnem ali patološkem BMV-C ali po zdravljenju predrakavih sprememb)	**Vabila oz. pregledi na 3 leta (± 3 mes.)**
Ženske, ki javijo, da še niso spolno aktivne	**Vabilo čez 3 leta (± 3 mes.)**

OBVEŠČANJE PACIENTK O NORMALNEM IZVIDU BMV-C

Nejasno:

Ali je dolžan ginekolog obveščati pacientke o izvidu presejalnega testa, če je ta ocenjen kot normalen?

Predlog navodil:

- Izvide pregledov ženski sporoča njen izbrani ginekolog ali ginekolog, h kateremu je bila napotena na nadaljnjo obravnavo
- Če je izvid presejalnega pregleda **normalen,** za enkrat ženske **ni potrebno obveščati pisno,** lahko pa se žensko povabi, da sama povpraša za izvid
- Varovanje podatkov: kako je s telefonskim, elektronskim sporočanjem podatkov?

OBVEŠČANJE PACIENTK O NEUPORABNEM, REAKTIVNEM ALI PATOLOŠKEM IZVIDU BMV-C

Nejasno:

Kako in kdaj obveščati pacientke?

Predlog navodil:

- Pisno z enotnim obrazcem (ki stopi v veljavo dne 1.10.2012 ?), v katerem jo tudi že povabi na kontrolni pregled v skladu s smernicami
- Isti obrazec za prvi in nadaljne preglede
- Enotnemu vabilu na kontrolni pregled je **vedno priložena knjižica ZORA**
- Neodzivne ženske z neuporabnim, reaktivnim ali patološkim BMV-C
  - Čim prej drugo vabilo na kontrolni pregled (izbrani ginekolog)
  - Če se ne odzove
    - ✓ Jo pokliče po telefonu
    - ✓ Morda vključi izbranega osebnega zdravnika ženske
    - ✓ Morda vključi patronažno službo

Glava DP Zora

VABILO NA KONTROLNI PREGLED

Spoštovana gospa _____,

dne _____ ste bili v naši ambulanti na ginekološkem pregledu.

Z dosedanjimi izvidi ne moremo zanesljivo izključiti bolezenskih sprememb na materničnem vratu, zato vas vabimo na kontrolni pregled v našo ambulanto, in sicer

dne_____
ob _____ uri.

Na kontrolnem pregledu vam bomo predstavili izvid brisa materničnega vratu in/ali drugih preiskav, ki ste jih opravili na predhodnem pregledu, in vam odgovorili na vsa morebitna vprašanja. Dodatne informacije o kontrolnih pregledih boste našli tudi v priloženi knjižici ter na spletni strani Državnega programa ZORA (http://zora.onko-i.si/).

Vabilo na ponovni pregled ne pomeni, da ste hudo bolni. V večini primerov gre za nenevarne spremembe v brisu materničnega vratu, izključno neustrezen bris ali le blage spremembe celic materničnega vratu, ki pogosto izzvenijo same, brez zdravljenja. Le redko so prisotne hujše predrakave spremembe materničnega vratu, ki zahtevajo zdravljenje. Da jih bomo lahko izključili vas prosimo, da se pregleda zanesljivo udeležite.

Datum kontrolnega pregleda je usklajen s priporočili strokovnih smernic glede na vaše dosedanje izvide. Če vam datum in ura kontrolnega pregleda ne ustrezata, se lahko prenaročite po telefonu št. _____.

Lepo pozdravljeni,

_____
Ginekološka ambulanta:

Medicinska sestra:

Zdravnik:

Kraj in datum:_____

SEZNAMI ZA VABLJENJE

Osnova za kreiranje seznamov za vabljenje → povezanost in izmenjava informacij med ginekologi, registrom ZORA, citologi, histopatologi, centralnim registrom prebivalstva

Težave zaradi:

- Različnih računalniških sistemov in nepovezanosti
- Dodatnega administrativnega dela
  - Vnašanje rezultatov BMV-C v računalnik
  - Prepisovanje rezultatov BMV-C v zdravstvene kartone
  - Vodenje knjige BMV-C
    - ✓ Zaradi lažje dostopne informacije o rezultatu
    - ✓ Kontrola zaporedne številke brisa in datuma

Cilji: elektronska oblika vseh seznamov

KAKO PACIENTKE RAZPOREDITI V PREGLEDOVALNO SHEMO

Ali vabiti z datumom in uro za odvzem BMV-C?

- Prednosti:
  - Je po smernicah
  - Vabljenje poteka v enem koraku
  - Z določenim datumom jim zagotovimo pregled
- Slabosti:
  - Najboljše popoldanske termine namenimo vabljenim pacientkam
  - Zaradi različne odzivnosti manj predvidljiv potek dela (bodisi gneča ali izpad)
  - Bistveno večji delež žensk ne pride na pregled
  - Ne katerim ženskam ne ustreza datum ali ura (vedno možnost prenaročitve po tel)

Dilema: ali naročiti en dan v tednu ali med kurativnimi pregledi

KAKO PACIENTKE RAZPOREDITI V PREGLEDOVALNO SHEMO

Ali vabiti brez datuma za odvzem BMV-C, le s tel. št. ginekološke ambulante?

- Prednosti:
  - Ženska dobi želen datum in uro
  - Ambulantno delo je bolj tekoče, ker ženske, ki se same naročijo, tudi pridejo na pregled
- Slabosti:
  - Ni po smernicah
  - Potrebno voditi evidenco žensk, ki se same ne naročijo
  - Ponovno vabljenje z datumom in uro

ADMINISTRATIVNO DELO POVEZANO S SLEDENJEM BMV-C

Ugotovitve opravljenih kontrol, dvojni nadzor

- Vodenje knjige BMV-C
- Vodenje knjige brisov na HPV
- Vodenje knjige histoloških izvidov
- Vnos rezultatov v računalnik

Dve možnosti vabljenja z datumom in uro

- Vabilo pošljemo takoj, ko dobimo izvid BMV-C, HPV
- Vabilo pošljemo v mesecu, ko je potrebna kontrola BMV-C, HPV

Zahteva zakona o pacientovih pravicah

- Da pacientko, ki je naročena več kot 30 dni, pisno obvestimo 7 dni pred datumom pregleda
- Računalniški program tega ne omogoča avtomatsko, sicer ogromno dodatnega administrativnega dela

ZA KONEC

Aktivno presejanje za ginekološke time primarnega nivoja niti pred leti ob zagonu pred leti niti sedaj organizacijsko ni enostavno.

Kaj si želimo?

- Uspešen in učinkovit računalniški program
- Ženskam prijazen način vabljenja in dela
- Izvajalcem prijazen način dela, s čim boljšo izmenjavo podatkov in brez nepotrebnega dela

HVALA ZA VAŠO POZORNOST



DELO MEDICINSKE SESTRE V REGISTRU ZORA

Mojca Florjančič, v.m.s.
Mojca Kuster, v.m.s.

Onkološki inštitut Ljubljana

UVOD-1

- Državni program Zora je najstarejši presejalni program v Sloveniji;
- s svojim multidisciplinarnim pristopom uspešno deluje že od leta 1998;
- dobro delo številnih ginekologov, medicinskih sester, presejalcev, citopatologov in vseh drugih strokovnjakov.

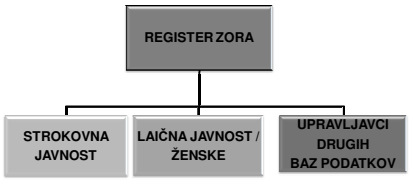
UVOD-2

ZNAČILNOST:

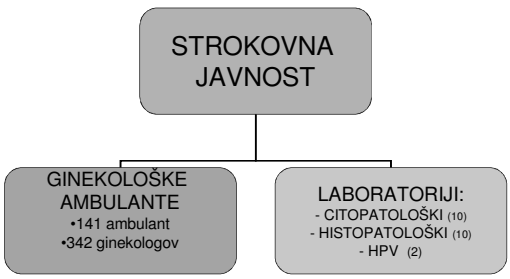
SKUPNA SKRB VSEH ZA
ZGODNJE ODKRIVANJE
IN ZDRAVLJENJE
PREDRAKAVIH IN
RAKAVIH SPREMEMB
MATERNIČNEGA VRATU



POVEZAVA RZ Z JAVNOSTMI



POVEZAVA RZ S STROKOVNO JAVNOSTJO



GINEKOLOŠKA AMBULANTA-1

- 141 ginekoloških ambulant;
- 342 ginekologov (tisti, ki so odvzeli BMV v letu 2011);
- letna poročila o delu ginekologov po ambulantah s slovenskim povprečjem (> kot 500 individualnih poročil letno);
- seznam žensk brez kontrolnega BMV v enem letu po patološkem izvidu BMV;

GINEKOLOŠKA AMBULANTA-2

- seznam zapisov s pomanjkljivimi podatki (n>200 seznamov letno);
- dopolnitev neznanih naslovov vabljenih žensk (l. 2011 v 91 ambulant vrnjenih 670 ovojnic);
- telefonski stik z ginekološkimi ambulantami;
- distribucija gradiv DP Zora;

GINEKOLOŠKA AMBULANTA-3

- celovit pregled klinične obravnave bolnic, pri katerih je na novo odkrit invazijski RMV;
- PLAN 2012: vsak ginekolog prejme seznam svojih opredeljenih žensk, ki so dobile centralno vabilo iz RZ – ko bo baza podatkov RZ dopolnjena s podatki o izbranem ginekologu in ginekološki ambulanti.

CITOPATOLOŠKI LABORATORIJ-1



- zbiranje podatkov od leta 1998;
- 10 citopatoloških laboratorijev;
- trenutno število izvidov: 3.109.156;
- mesečno sprejemanje datotek s citološkimi izvidi;
- vzorec zapisa:

0703972505081036316367PRIMEKIMENASLOV12A9 A43 120118112-0552903821010220120202201211SA10000001000000000000000000010032969602201220029615054020333050909PRIMEKIMENASLOV13B10 A44 120118212-0552903821010220120202201211 0A010000011000000000000000000010032969602201217049845053540398898982PRIMEKIMENASLOV14A11 A45 120118312-Z6603821010 220120202201211 0A010000011000000000000000000100VNETJE329696902201 2

CITOPATOLOŠKI LABORATORIJ-2

- seznam zapisov s pomanjkljivimi podatki;
- letno poročilo o odvzetih brisih maternicnega vratu po laboratorijih s slovenskim povprečjem;
- distribucija obrazca Citološki izvid;
- telefonska povezava s citopatološkimi laboratoriji;
- revizija citoloških BMV.

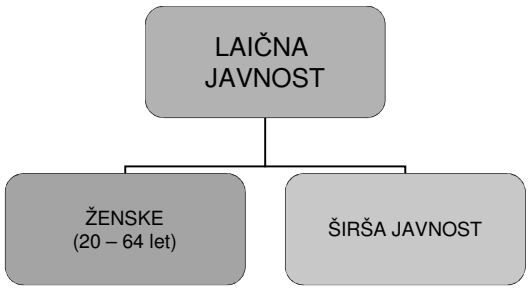
HISTOPATOLOŠKI LABORATORIJ-1

- zbiranje podatkov od leta 2004;
- 10 histopatoloških laboratorijev;
- trenutno število izvidov: 64.865;
- mesečno sprejemanje izvidov v RZ;
- ročen vnos nestandardiziranih izvidov;
- izvidi s pomanjkljivimi podatki;
- povezava s histopatološkimi laboratoriji.

LABORATORIJ ZA PREGLED TRIAŽNIH TESTOV HPV-1

- zbiranje podatkov od oktobra 2010;
- 2 laboratorija za analizo triažnih testov HPV;
- trenutno število izvidov: 10.127;
- mesečno sprejemanje izvidov v RZ;
- izvidi s pomanjkljivimi podatki;
- kontakt z laboratorijema.

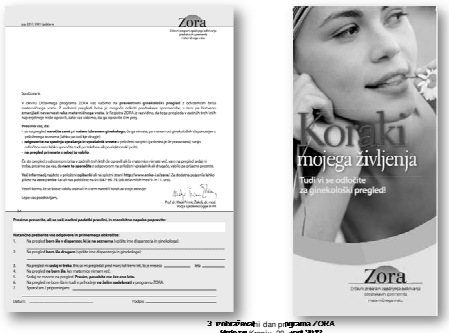
POVEZAVA RZ Z LAIČNO JAVNOSTJO



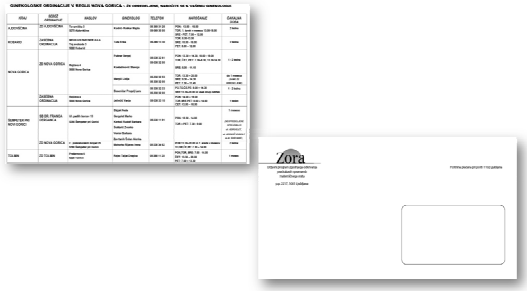
ŽENSKE - 1

- pošiljanje centralnih vabil na preventivne ginekološke preglede (leta 2011: 48.487 vabil, 2003-2011: 390.571 vabil);
- dvojezična vabila in knjižice Zora;
- posodabljanje seznamov ginekologov po zdravstvenih regijah;
- odgovori žensk na vabila (leta 2011: 9.437 odgovorov, 2003-2011: 74.699 odgovorov);
- komunikacija z ženskami (> 1.000 odgovorov letno);

CENTRALNA VABILA- VABILO in KNJIŽICA ZORA



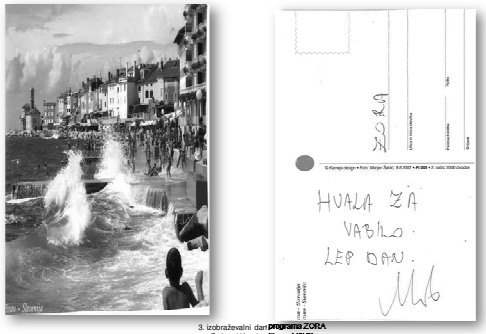
CENTRALNA VABILA- SEZNAM GINEKOLOGOV in FRANKIRANA OVOJNICA



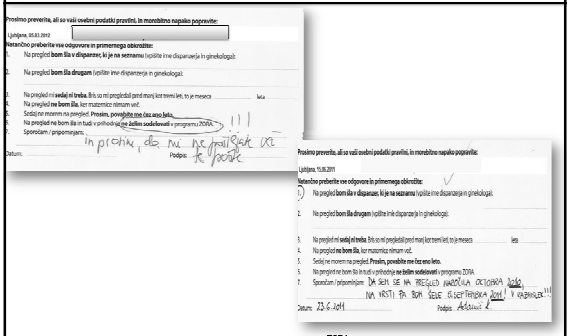
CENTRALNA VABILA- MADŽARSKA IN ITALIJANSKA KNJIŽICA ZORA



ŽENSKE-1: POHVALA



ŽENSKE-2 - KRITIKA



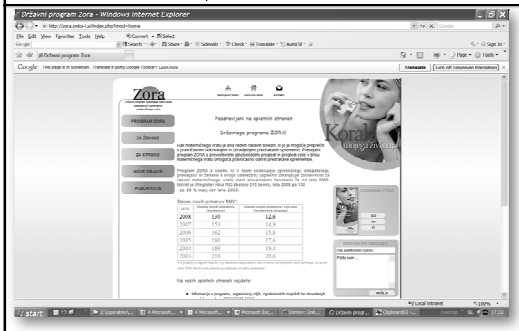
ŠIRŠA JAVNOST-1

- promocija programa na prireditvah;
- distibucija materialov.





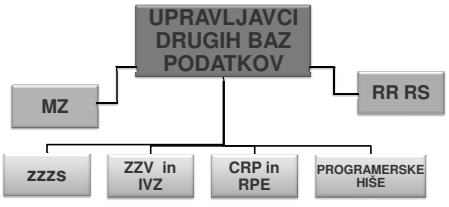
ŠIRŠA JAVNOST-2: http://zora.onko-i.si/



ŠIRŠA JAVNOST-3: http://zora.onko-i.si/



POVEZAVA RZ Z UPRAVLJAVCI DRUGIH BAZ PODATKOV





HVALA ZA POZORNOST!

Kazalo avtorjev

po abecednem vrstnem redu

Predavanja:

Branko Cvjetićanin
Mojca Florjančič
Urška Gašper Oblak
Helena Gutnik
Urška Ivanuš
Nina Jančar
Olga Kambič
Borut Kobal
Tatjana Kodrič
Mojca Kuster
Sigurd Lax
Leon Meglič
Andrej Možina
Ana Pogačnik
Maja Primic Žakelj
Alenka Repše Fokter
Špela Smrkolj
Vivijana Snoj
Margareta Strojan Fležar
Tadeja Štrumbelj
Renata Toff Jovan
Marjetka Uršič Vrščaj

Prikaz primerov:

Dzhamilyat Abdulkhalikova
Branko Antolovič
Dušan Deisinger
Urška Ferletič
Damir Franić
Snježana Frković Grazio
Kristina Gornik Kramberger
Miroslav Gračak
Simona Hutter Čelik
Nina Irgel
Sandra Jezeršek
Veronika Kloboves Prevodnik
Srečko Kovačič
Eva Macun
Alenka Repše Fokter
Lidija Salobir
Uršula Salobir Gajšek
Ana Katarina Seher
Cvetka Skušek Fakin
Vivijana Snoj
Simona Šramek Zatler
Simona Uhan Kastelic
Sabrina Zajec