

## Zunanja kontrola kakovosti pregledovanja BMV v okviru programa ZORA, petletne izkušnje

Ana Pogačnik<sup>1</sup>, Alenka Repše Fokter<sup>2,3</sup>, Margareta Strojman Fležar<sup>4</sup>, Vivijana Snoj<sup>5</sup>

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

<sup>2</sup>UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

<sup>3</sup>Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, Celje

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

<sup>5</sup>Splošna bolnišnica Izola, Polje 40, Izola

### Povzetek

S citološkim pregledom brisa materničnega vratu (BMV, test PAP) uspešno odkrivamo predrakave spremembe na ploščatem epiteliju materničnega vratu, vendar je ocenjevanje BMV v veliki meri subjektivno in interpretacija ni vedno enostavna. Ker občutljivost testa ni 100 %, lahko ženske kljub rednim preventivnim BMV zbolijo za rakom materničnega vratu (RMV). Zato je kontrola kakovosti pregledovanja BMV in analiza postopkov glede na citološki izvid sestavni del vsakega presejalnega programa. Strokovni svet Onkološkega inštituta Ljubljana je v skladu s Pravilnikom za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni imenoval strokovno komisijo in jo zadalžil, da ponovno pregleda in oceni brise materničnega vratu bolnic, ki so zbolele za RMV in ugotovi, ali so bili BMV pravilno ocenjeni. V prispevku so predstavljeni rezultati revizije BMV in ugotovitve komisije.

**Ključne besede:** test Pap, kontrola kakovosti, revizija BMV, RMV

### Uvod

Test Pap je krajše ime za bris materničnega vratu (BMV), barvan po Papanicolaou. Je učinkovit presejalni test (z znanimi prednostmi in omejitvami) za odkrivanje predrakavih sprememb na ploščatem epiteliju materničnega vratu. Manj učinkovit in zanesljiv je pri odkrivanju predrakavih sprememb in karcinoma žleznega epitelija materničnega vratu, neuporaben pa je za odkrivanje žleznega karcinoma endometrija. Kljub temu presejalci in citopatologi ocenjujemo spremembe tako na ploščatih kot tudi žleznih celicah, ki so zajete v pravilno odvzetem BMV iz transformacijske cone kot je to opredeljeno v slovenskih in evropskih strokovnih smernicah (1, 2).

Občutljivost BMV pri odkrivanju predrakavih in rakavih sprememb na materničnem vratu je glede na različne raziskave od 29 do 80 %, povprečno pa okoli 60 % (3, 4). Ocenjevanje BMV je v veliki meri subjektivno in interpretacija ni vedno enostavna. V literaturi opisani vzroki za napačno interpretacijo so pogosto drobno-celična diskarioza, krvavi in debeli brisi, napačno ocenjene sincicijske skupine in pri žlezem karcinomu neprepoznane maligne celice dobro-diferenciranega adenokarcinoma (5).

Prav zaradi tega smo se v okviru Programskega sveta (PS) ZORA odločili, da bomo revidirali BMV tistih

žensk, ki so redno hodile na ginekološke preglede, pa so kljub temu zbolele za rakom materničnega vratu. Strokovni svet Onkološkega inštituta Ljubljana, ki je zadolžen za vodenje programa ZORA in upravljanje njegove podatkovne zbirke, je imenoval delovno skupino citopatologinj v sestavi dr. Ana Pogačnik, dr. med., prim. doc. dr. Alenka Repše-Fokter, dr. med., izr. prof. dr. Margareta Strojman-Fležar, dr. med. in Vivijana Snoj, dr. med., in jo zadalžil, da ponovno pregleda in oceni brise materničnega vratu bolnic, ki so zbolele za RMV. S tem se je Slovenija pridružila državam z organiziranimi presejalnimi programi, ki na ta način izvajajo zunanji nadzor kakovosti dela laboratorijev. S ponovnim pregledom brisov ugotavljajo ali je bila prvotna citološka diagnoza postavljena pravilno. Delovna skupina je najprej izdelala protokol in se nato lotila dela.

### Material in metode

Do sedaj je komisija izvedla pet revizij BMV, v katere so bile vključene bolnice, ki so zbolele v letih 2006 do 2010. V revizijo BMV so bile vključene ženske, ki so imele v času 6 do 42 mesecev pred histološko diagnozo RMV negativen bris ali ugotovljeno atipijo ploščatih celic, atipijo žleznih celic, ploščatocelično intraepitelisko lezijo stopnje ali Pap II (v letih 2004 in 2005, po stari klasifikaciji). Ženske so bile izbrane v revizijo ne glede na to ali je bil zadnji BMV pred histološko diagnozo rak

ocenjen kot intraepitelijska lezija (ploščatocelična ali žlezna) visoke stopnje ali celo rak materničnega vratu. Izbor žensk je opravilo osebje centralnega Registra ZORA. Za vsak citopatološki laboratorij so posebej pripravili seznam vprašljivih BMV, to je tistih BMV, ki smo jih hoteli revidirati in dodali še dvakratno število naključno izbranih (kontrolnih) BMV žensk enake starosti, odvzetih pri istem ginekologu v istem letu. Kontrolne BMV so izbrali zato, da bi bil ponoven pregled objektivni in čim bolj podoben primarnemu presejanju, kajti citopatologinje tako ne vedo, kateri BMV so vprašljivi in kateri kontrolni.

Predsednica PS ZORA je poslala vodjem citoloških laboratorijev dopis, s katerim jih je obvestila o izvedbi kontrole kakovosti dela v citoloških laboratorijih. V dopisu je zaprosila, da za revizijo izbrane preparate BMV pošljejo v centralni Register ZORA. Vodje laboratorijev so se brez izjeme odzvali vabilu. V revizijo nismo vključili BMV žensk, ki so jih pregledovali laboratoriji SIZE in privatni laboratorij Radmile Obradovič, ker ta dva laboratorija od leta 2010 nista več sodelovala v programu ZORA.

Prispele preparate so v centralnem Registru ZORA zakodirali in med seboj pomešali vprašljive in kontrolne BMV iz različnih laboratorijev. Preparate so opremili s seznamom kod in dodali letnice rojstva žensk. Tako so bili izpolnjeni pogoji, da citopatologinje, ki smo ponovno pregledale BMV, nismo mogle prepoznati vprašljivih BMV in smo lahko vse BMV neobremenjeno ocenile.

Vsaka članica delovne skupine je ločeno pregledala vse BMV v celoti, izvide ponovnega pregleda je zabeležila na obrazec in svoje ocene poslala v centralni Register ZORA, kjer so jih vnesli v skupen obrazec. BMV, pri katerih so se ocene razlikovale, smo pogledale skupaj na večglavem mikroskopu in se s konsenzom odločile za skupno oceno. Šele potem smo preparate ponovno odkodirale in ločile vprašljive BMV od kontrolnih, nakar je sledila analiza rezultatov. Namen ponovnega pregleda BMV je bil na čimbolj objektivni način ugotoviti, ali so bili prvotni citološki izvidi pravilno ocenjeni ali podcenjeni. Za pisanje končnega poročila smo podatke revizije povezali s podatki Registra raka RS in Registra ZORA.

## Rezultati

V petletnem obdobju smo skupaj pregledale 1078 BMV, od teh 359 vprašljivih in 719 kontrolnih. Po mnenju delovne skupine citopatologinj v večini preparatov ni sprememb, ki bi zahtevale histopatološko preiskavo. V prvem letu revizije (2006) je bil delež podcenjenih BMV največji, v naslednjih letih

se je delež zmanjševal in je zadnja 3 leta podoben. Večina podcenjenih BMV (91%) je iz let 2003–2008 in samo 8 % BMV je iz kasnejšega obdobja (2009–2010).

70 % žensk s podcenjenim BMV je imelo ploščatocelični karcinom, 28,8 % adenokarcinom in ena adenoskvamoznim karcinom. Pri ženskah s podcenjenimi BMV je bil RMV v 82,2 % odkrit v stadiju IA ali IB, kljub temu, da je bil 1 ali največ 2 BMV pri teh ženskah prenizko ocenjen. V 78 % je bil zadnji BMV ocenjen kot intraepitelijska lezija visoke stopnje (ploščatocelična ali žlezna) in zaradi tega je bila ženska poslana na biopsijo, ki je odkrila RMV.

Med ploščatoceličnimi karcinomi so glavni razlog za podcenjevanje BMV sincicijske skupine diskariotičnih celic v atrofičnih brisih, slabo pregledni brisi zaradi vnetja ali krvi, v katerih so skrite neprepoznane skupine diskariotičnih celic, ali pa spregledane posamezne blede pobarvane diskariotične celice. Med žleznimi karcinomi je glavni razlog za podcenjene brise brez dvoma neprepoznavanje žleznih atipij pri dobro diferenciranih adenokarcinomih, razen tega so bile v nekaterih BMV skupine celic adenokarcinoma zasušene zaradi česar so se osnovne značilnosti atipičnih celic (kot je hiperkromazija) zabrisale.

## Razpravljanje

V Sloveniji smo leta 2003 uvedli državni presejalni program za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb na materničnem vratu – ZORA. Analiza primerov RMV pri ženskah, ki so redno hodile na ginekološke preglede in odvzeme BMV mora biti sestavni del vsakega presejalnega programa. Analiza mora biti celovita in mora izključiti napake pri odvzemu BMV, ugotoviti mora pravilnost citološke ocene in seveda tudi preveriti pravilnost postopkov glede na citološki izvid (2). V letih 2008–2012 je strokovna komisija pet let zaporedoma izvajala revizijo oz. ponovni pregled negativnih BMV in BMV, ki so bili ocenjeni kot patološke spremembe nizke stopnje, da bi ugotovili ali so bili BMV pri ženskah, ki so zbolele za RMV v letih 2006–2010, prenizko ocenjeni.

Zelo je pomembno, da je komisija pregledovala BMV neobremenjeno, kar pomeni, da citopatologinje nismo vedele kateri BMV so vprašljivi in kateri kontrolni (6-8). Delež podcenjenih kakor tudi absolutno število podcenjenih BMV po letih pada skladno s padanjem incidence RMV. V letu 2006 je sicer manjše absolutno število podcenjenih BMV, vendar v letu 2006 v revizijo ni bil vključen laboratorij SB Celje, ker so sami opravili revizijo na podoben način še predno je začela z delom komisija,

zato ponovna revizija s strani delovne skupine citopatologin ni bila smiselna.

Sorodni podatki iz literature so zelo različni, saj je ugotavljanje napačno negativnih izvidov različno. V meta-analizi 28 objavljenih študij je bilo povprečno 47 % (0–85,7 %) BMV podcenjenih (9). Slovenska komisija je računala podcenjenost glede na število BMV, ki smo jih uvrstili v ponoven pregled, kar predstavlja enega od načinov ocenjevanja podcenjenosti. Odstotek podcenjenih BMV bi lahko računali na vse brise, ki so jih imele ženske, ki so zbolele za RMV v določenem obdobju, ali pa na vse presejalne BMV v istem letu. Ne glede na to pa so naši rezultati primerljivi ali celo boljši kot jih najdemo v literaturi (9).

Namen revizije ni bil samo odkriti napake, pomembno je, da se na napakah učimo in skušamo preprečiti ponovne napačne ocene. Zato komisija vsako leto po opravljeni reviziji BMV obvesti vodje laboratorijev o oceni njihovih BMV, nakar v laboratoriju sami ponovno pregledajo BMV in analizirajo napake. V letu 2009 smo organizirali tudi posebno delavnico, v katero smo vključili vse člane Sekcije za citopatologijo, na delavnici so presejalci in patologi pregledovali in ocenjevali BMV, ki smo jih ocenile kot podcunjene.

Ob analizi vzrokov za podcenjenost BMV pri ploščatoceličnem karcinomu so v zadnjem letu na prvem mestu neprepoznane slabo pregledne sincicijske skupine diskariotičnih celic in redkeje posamezne diskariotične celice, ki so skrite med krvjo in vnetnimi elementi. Ostali razlogi za podcenjenost, opisani v literaturi (10) – kot so debeli in zaradi vnetja nepregledni brisi, so bili zadnjih letih manj pogosti kot v prejšnjih. Pomembno vlogo ima tudi število abnormalnih celic v BMV. Po podatkih iz literature je v brisih, ki vsebujejo manj kot 50 patoloških celic, možnost napačno negativnega izvida 23,7-krat večja kot v brisih, ki vsebujejo več kot 200 patoloških celic (11). Pri žlezem karcinomu pa se rakaste celice težko luščijo, ker so globoko v cervikalnem kanalu, po drugi strani pa so dobro diferencirani žlezni karcinomi težko prepoznavni v BMV.

Vredno je omeniti, da je pri 71 (78,8 %) od skupno 90 žensk, pri katerih smo ugotovili podcenjenost BMV imelo zadnji bris pred diagnozo RMV ocenjen kot zmerna ali huda diskarioza oziroma huda atipija žleznih celic, zaradi katerih je bila indicirana histopatološka preiskava. Predvidevamo, da je bil razlog za napotitev na histopatološko preiskavo citološki izvid pri asimptomatskih pacientkah, medtem ko so bili pri 19 (21%) ženskah razlogi drugi. Zanimivo je spremljati razmerje podcenjenih BMV

med ploščatoceličnimi in žleznimi karcinomi. Odstotek podcenjenih BMV v naši skupini se nekoliko razlikuje od razmerja med incidenco ploščatoceličnih (74,5%) in žleznih (16,1%) rakov vratu maternice za isto obdobje, kar se dobro ujema s podatki iz literature. V literaturi najdemo podatek, da je manjši odstotek podcenjenih brisov pri žleznih RMV, ker je adenokarcinom, ki nastane v žlezah visoko v cervikalnem kanalu, težje odkriti z običajnim brisom (12, 13).

Analizirali smo tudi razporeditev podcenjenih BMV po stadiju obolenja. Ugotovili smo, da je bil RMV pri 74 (82,2%) bolnicah kljub temu, da je bil v preteklosti njihov BMV podcunjen, odkrit v stadiju IA ali IB, kar se ujema z nizko umrljivostjo za RMV v Sloveniji.

Z analizo smo tudi ugotovili, da je 91 % BMV, ki so bili podcunjeni, iz začetnega obdobja po uvedbi programa ZORA (2003–2008) in samo 8 % BMV iz kasnejših let (2009–2010). Prvo revizijo BMV smo opravili pri ženskah, ki so za RMV zbolele leta 2006, kar pomeni, da smo revidirali BMV odvzete in interpretirane v letih 2003–2005. V naslednjih revizijah smo pregledovali BMV vse do leta 2010. V prvem obdobju še nismo imeli organizirane šole za presejalce, prvič smo jo organizirali leta 2006. V šoli smo v letih 2006–2009 izobrazili 15 presejalcev začetnikov. Ti presejalci so nadomestili tiste, ki so se upokojili, oziroma so prenehali delati v privatnih laboratorijih brez nadzora, to je v laboratorijih, ki niso dobili dovoljenja za delo v programu ZORA. V okviru šole za presejalce smo dodatno organizirali 3 enotedenske tečaje z zaključnim izpitom. Tečajev se je udeležilo 14 presejalcev, ki so že delovali na področju presejanja, vendar niso imeli opravljene Šole za presejalce. Tako imamo v Sloveniji po letu 2009 novo generacijo presejalcev z enotno izobrazbo. Zato smatramo, da bi se morala kakovost presejanja po letu 2009 še izboljšati in odražati tudi na manjšem odstotku podcenjenih izvidov.

V drugi izdaji Evropskih smernic za zagotavljanje kakovosti v presejanju za raka materničnega vratu iz leta 2008, so objavljena posodobljena in razširjena navodila o poteku presejalnih programov v državah Evropske unije. Obširno so zajete tudi smernice za delovanje citoloških laboratorijev in opisana navodila za kontrola kakovosti na različnih ravneh citoloških laboratorijev, prav tako pa so opisana tudi navodila za kontrola postopkov pri ženskah s patološkimi BMV. Citopatologi smo se vestno lotili odkrivanja napak pri pregledovanju BMV in ugotovili, da so podobni rezultati objavljeni v literaturi. V letu 2009 se je prvič izvajala tudi revizija postopkov pri bolnicah, ki so hodile na preglede in kljub temu zbolele za RMV. Žal ta analiza iz objektivnih razlogov ni bila dokončana, zaradi pomanj-

kanja kadra in volje pa začeto delo ni nadaljevano. Zelo pomembno je, da skušamo pomanjkljivosti odkriti, se iz njih učiti in jih nato v čim večji možni meri odpraviti.

### Literatura

1. Pogačnik A, Stojan Fležar M, Repše-Fokter A, Snoj V, Kirbiš Srebotnik I, Primic-Žakelj M. Navodila za citološke izvide brisov materničnega vratu – klasifikacija po Bethesda. (Instructions for cytological records of cervical smears – the Bethesda classification). Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2011.
2. Wiener HG, Klinkerkhmer P, Schenck U, et.al. Laboratory guidelines and quality assurance practices for cytology. In: Arbyn M, Anttila A, Jordan J et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2<sup>nd</sup> ed. International Agency for research on cancer; 2008:153-172.
3. Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Sufihara K, Kashimura M. Early cervical neoplasia confirmed by conisation: diagnostic accuracy of cytology, colposcopy and punch biopsy. *Acta Cytol* 1996; 40: 241-246.
4. Tabara S, Saleh AD, Andersen WA, Barber SR, Taylor PT, Crum CP. The Bethesda classification for squamous intraepithelial lesions: histologic, cytological and viral correlates. *Obstet Gynecol* 1992;79:338-346.
5. Frable WJ. Error reduction and risk management in cytopathology. *Semin Diagn Pathol* 2007; 24(2):77-88.
6. Coleman DV, Poznansky JJR. Review of cervical smears from 76 women with invasive cervical cancer: cytological findings in medicolegal implication. *Cytopathology* 2006;17:127-136.
7. Renshaw AA, Young ML, Holladay BE. Blinded review of Papanicolaou smears in context of litigation. *Cancer (Cancer cytopathol)* 2004;102:136-141.
8. Austin RM, Holladay BE. Lesson from litigation. In: *The pap Test*. deMay RM (ed), Chicago, American Society of Clinical Pathology, 2005:250-252.
9. DeMay RM. Failure of the Pap test. In: *The Pap test*. DeMay RM, Chicago, American Society of Clinical Pathology, 2005:250-252.
10. Hock YL, Ramaiah S, Wall ES et al. Outcome of women with inadequate cervical smears followed up for five years. *J Clin Pathol* 2003;56:592-595
11. Davey DD. Quality and liability issues with the Papanicolaou smear. The problem of definition of errors and false-negative smears. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 267-269.
12. Renshaw AA, Mody DR, Lozano RL et al. Detection of adenocarcinoma in situ of the cervix in Papanicolaou tests: Comparison of diagnostic accuracy with other high grade lesions. *Arch pathol Lab Med* 2004;128: 153-157.
13. Kallir T, Simsir A, Dermopoulos HB, Dermopoulos RI. Obstacles to the early detection of endocervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol pathol* 2005; 24: 399-403.