

Ponovni pregled brisov materničnega vratu. Notranja kontrola kakovosti dela citološkega laboratorija

A. Pogačnik, M. Fležar Strojan, B. Smith in J. Zalar

Izvleček

V dobro organiziranih presejalnih programih za odkrivanje predrakavih sprememb na vratu maternice je nujna dobra kontrola kakovosti. Pri odkrivanju patoloških sprememb visoke stopnje laboratoriji uporabljajo različne načine ponovnega pregleda brisov materničnega vratu (BMV). Na Oddelku za citopatologijo Onkološkega inštituta v Ljubljani izvajamo notranjo kontrolo kakovosti od leta 2006 dalje v okviru šole za presejalce. V triletnem obdobju od 2006 do 2008 smo od januarja do julija pregledali 54.000 BMV, kandidati šole pa so znova pregledali 6813 (12,6 %) BMV. Napačno negativno stopnjo (NNS) smo računali po formuli: napačno negativni primeri / (napačno negativni primeri + PIL VS) krat 100. Ob ponovnem pregledu smo 302 od 6813 (4,4 %) BMV razvrstili v višjo kategorijo. Iz skupine negativnih, tj. normalnih brisov (A), smo v negativne, tj. reaktivne (B), prerazporedili 221 (3,2 %) BMV. V 73 primerih (1,1 %) smo oceno iz negativnega spremenili v patološke spremembe nizke stopnje, v 7 primerih (0,1 %) pa smo ploščatocelične intraepitelijske lezije nizke stopnje (PIL NS) prerazporedili v ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (PIL VS). V 1 primeru (0,015 %) smo negativen BMV prekvalificirali v PIL VS (pravi napačno negativni BMV). Histopatološka preiskava je v 7 primerih potrdila CIN 2 in CIN 3, v 1 primeru pa je bila diagnoza CIN 1. NNS je v naši študiji za PIL NS 2,4 %, za PIL VS 1,3 %. Menimo, da bi morali tudi v Sloveniji uvesti obvezen ponovni pregled BMV v okviru notranje kontrole kakovosti dela. Kontrola kakovosti, ki smo jo uvedli v našem laboratoriju v okviru Šole za presejalce, je primerna in jo lahko zaradi pomanjkanja presejalcev še naprej uporabljamo.

Uvod

V državah z organiziranimi programi za odkrivanje predrakavih sprememb na materničnem vratu izvajajo kontrolo kakovosti pregledovanja brisov materničnega vratu (BMV) na različne načine in na različnih ravneh. V ZDA je obvezno ponovno pregledovanje 10 % naključno izbranih negativnih BMV (1, 2), v Veliki Britaniji pa uporabljajo metodo hitrega pregledovanja negativnih in neuporabnih BMV (rapid rescreening), ko s posebno tehniko znova hitro (v 1 minuti) pregledajo preparat (3, 4, 5). V nekaterih laboratorijih so poskušali tudi s hitrim pregledom vseh BMV (rapid prescreening) še pred rednim pregledovanjem BMV (6, 7).

V evropskih smernicah za kontrolo kakovosti odkrivanja predrakavih sprememb, objavljenih leta 2008, najdemo le načine, ne pa tudi priporočil o določitvi najboljšega načina odkrivanja napak pri pregledovanju BMV (8). Med njimi so že omenjeno ponovno pregledovanje 10 % naključno izbranih negativnih brisov, hitro pregledovanje vseh negativnih in neuporabnih brisov, hitro pregledovanje vseh brisov pred rutin-

skim pregledom, avtomatizirano pregledovanje in še nekateri drugi načini. Tudi v Sloveniji nimamo predpisanega obveznega načina izvajanja kontrole kakovosti pregledovanja BMV, s katerim bi zmanjšali število napačno negativnih izvidov. V primeru obvezne uvedbe sistematične kontrole kakovosti s ponovnim pregledovanjem normalnih, tj. negativnih BMV bi v večini laboratorijev potrebovali več presejalcev. Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani smo v okviru Šole za presejalce leta 2006 prvič poskusno uvedli ponovno pregledovanje že pregledanih BMV, ker smo imeli v letu 2006 premalo vsakodnevnih BMV za redno presejanje. Pilotni poskus se je izkazal kot uspešen, zato smo v šolskih letih 2007/08, 2008/09 in 2009/2010 za izobraževanje kandidatov naše šole uporabili že pregledane BMV iz preteklih let, izbrane po načinu, ki se uporablja za ponovni pregled v okviru notranje kontrole kakovosti. Želeli smo ugotoviti, ali smo v primarnem presejanju spregledali spremembe na celicah, ki odstopajo od normale, in predvsem, ali smo spregledali ploščatocelične intraepitelijske lezije visoke stopnje (zmerno in hudo diskariozo).

Metode dela

Iz arhiva Oddelka za citopatologijo OI v Ljubljani smo z računalniškim programom izbrali naključne številke preparatov BMV. Vsaka naključno izbrana številka je predstavljala prvi preparat določen za ponovni pregled. Nato smo dodali naslednje zaporedne številke, in sicer vsak dan toliko števil, kolikor preparatov je kandidat moral pregledati na določen dan (npr. 20, 30 ali 40 preparatov). Tako izbiranje arhivskih preparatov je bilo še najbolj podobno rutinskemu pregledovanju BMV, saj je vključeval vse BMV – negativne in tiste s spremenjenimi celicami.

V triletnem obdobju od 2006 do 2008 smo na Oddelku za citopatologijo od januarja do julija pregledali 54.000 preparatov, kandidati šole pa so znova pregledali 6813 (12,6 %) BMV. Vse preparate BMV, kjer originalna diagnoza ni bila »normalen bris (A)« ali »negativen bris – vnetje (B – vnetje)«, smo fotokopirali, preden smo odstranili prvotne oznake za spremenjene celice na objektih steklih. Tako smo lahko sledili razliko v oznakah, če se prvotna in ponovna diagnoza nista ujemali.

Ob ponovnem pregledu so kandidati dobili vse potrebne podatke za pregled BMV iz originalne napotnice.

Vse BMV, kjer se prvotna ocena ni ujemala s kandidatovo, je znova v celoti pregledala učiteljica presejalke. Preparate, ki so odstopali od normale, in predvsem patološke brise je še enkrat pregledala tudi citopatologinja.

Napravili smo računalniško bazo podatkov in vanjo vnesli številke preparatov, prvotne diagnoze, kandidatove diagnoze, oceno učiteljice presejalke, pri patoloških brisih pa še oceno citopatologinje. Ob koncu ponovnega pregleda preparatov smo analizirali rezultate in izračunali odstotek neujemanja prvotnih in znova pregledanih izvidov.

Statistična analiza: napačno negativno stopnjo (NNS) smo izračunali posebej za patološke spremembe nizke stopnje (PS NS), kamor spadajo atipične ploščate celice (APC), atipična metaplazija (AM), blaga diskarioza in atipične žlezne celice, ter posebej za ploščatocelične lezije visoke stopnje (PIL VS). Pri izračunu smo uporabili naslednjo formulo (9).

$$NNS = \frac{\text{napačno negativni izvidi}}{\text{napačno negativni} + \text{številu ugotovljenih patoloških sprememb v rednem presejanju}} \times 100$$

Rezultati

Ob ponovnem pregledu smo od skupno 6813 BMV v višjo kategorijo razvrstili 302 (4,4 %) BMV (tabela 1).

	A, prerazporejeni v B	A + B, prerazporejeni v PS NS	A + B, prerazporejeni v PIL VS	PS NS, prerazporejeni v PIL VS	Skupaj
Število	221 (73 %)	73 (24 %)	1 (0,33 %)	7 (2,3 %)	302 (100 %)

Legenda:

A – negativni, normalni BMV

B – negativni, reaktivni BMV

PS NS – patološke spremembe nizke stopnje (atipične ploščate celice, atipična metaplazija, blaga diskarioza, atipične žlezne celice)

PIL VS – ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje (zmerna in huda diskarioza)

Tabela 1. Število BMV, ki so bili ob ponovnem pregledu razporejeni v višjo kategorijo.

V tabeli 2 so rezultati brisov, ki so bili ob ponovnem pregledu ocenjeni kot PIL VS, in njihove histološke diagnoze.

Številka primera	Prvotna citološka diagnoza	Ponovni pregled, citološka diagnoza	Histološka diagnoza
1	negativno	PIL VS	CIN 2
2	atipija ploščat. celic	PIL VS	CIN 3
3	blaga diskarioza	PIL VS	CIN 3
4	blaga diskarioza	PIL VS	CIN 2
5	atipija ploščat. celic	PIL VS	CIN 3
6	blaga diskarioza	PIL VS	CIN 1
7	blaga diskarioza	PIL VS	CIN 3
8	blaga diskarioza	PIL VS	CIN 2

Legenda: PIL VS – ploščatocelična intraepitelijska lezija visoke stopnje

Tabela 2. Osem primerov, pri katerih je bila prvotna diagnoza glede na ponovni pregled podcenjena, in primerjava s histološko diagnozo.

V triletnem obdobju od 2006 do 2008 smo od januarja do julija v primarnem presejanju odkrili 2870 blagih patoloških sprememb (1689 primerov APC, 267 AM, 914 PIL NS) in 611 primerov PIL VS. S ponovnim pregledom 12,6 % BMV v istem obdobju smo ugotovili, da je napačno negativna stopnja za skupno APC, AM in PIL NS v naši raziskavi 2,48-odstotna, za PIL VS pa 1,5-odstotna.

Razprava

Znano je, da je pregled BMV ali test Pap najučinkovitejši test za odkrivanje predrakavih sprememb na vratu maternice, vendar pa ni 100-odstotno zanesljiv. Razlogi za to so večplastni. Do napake lahko pride že pri odvzemu, ko v BMV niso zajete patološko spremenjene celice, ali pa pri presejanju teh celic ne prepoznamo. Razlogi za to so lahko različni – BMV so lahko zasušeni, slabo fiksirani (ob odvzemu) in zato slabo pobarvani ali pa je v njih malo spremenjenih celic in jih zato ob pregledu prezremo. Zato se laboratoriji zelo trudijo, da bi odkrili in preprečili napake, ki nastanejo pri odčitavanju BMV. V Sloveniji je notranja kontrola kakovosti dela laboratorijev sicer predpisana v Pravidniku o pogojih, ki jih morajo izpolnjevati laboratoriji za pregledovanje BMV (10,11), vendar način izvajanja kontrole kakovosti pri negativnih ali neuporabnih BMV ni predpisan. Za zdaj je odločitev o obsegu tega dela notranje kontrole še vedno prepuščena laboratorijem in ti jo izvajajo glede na kadrovske zmogljivosti. Tudi v evropskih smernicah o zagotavljanju kakovosti v cervikalnem presejalnem programu (8) so za zdaj zapisana samo priporočila, kako naj laboratoriji izvajajo notranjo kontrolo kakovosti pregledovanja BMV. Kot že omenjeno, v ZDA (1, 2) in v nekaterih evropskih državah (12) znova pregledajo 10 % negativnih in neuporabnih BMV, čeprav v literaturi najdemo podatke, da taka kontrola ne daje prepričljivih rezultatov oz. da je razmerje med ceno (dodatnim delom, potrebnim za ponovno pregledovanje BMV) in učinkom (odstotek odkritih potencialnih in začetnih neoplastičnih sprememb) »neracionalno« (13, 14).

Na Oddelku za citopatologijo OI v Ljubljani v okviru Šole za presejalce notranjo kontrolo kakovosti izvajamo od leta 2006. Glavni namen ponovnega pregleda BMV je odkriti prave napačno negativne brise, to je tiste BMV, ki so bili ocenjeni kot negativni, morali pa bi biti ocenjeni kot PIL visoke stopnje, kajti v tem primeru bi bili namesto redne kontrole BMV čez 3 leta priporočeni ciljana biopsija ob kolposkopiji in histološka opredelitev procesa. V naši skupini smo imeli samo eno tako žensko, in pri njej je bila histološko dokazana cervikalna intraepitelijska neoplazija (CIN) stopnje 2. Od preostalih 7 žensk, pri katerih smo popravili diagnoze iz PIL nizke stopnje v PIL visoke stopnje je histološka diagnoza pri 6 ženskah pokazala CIN 2 in CIN 3, pri 1 ženski pa CIN 1 (tabela 2). Ali smo pri tej ženski ob reviziji previsoko ocenili spremembe v BMV? Morda, ker v tem BMV prevladujejo spremembe na celicah, ki spadajo v skupino PIL NS, in le posamezna jedra kažejo hujšo stopnjo diskarioze. Zato je bila naša prvotna diagnoza PIL NS najverjetneje pravilna.

Pri 221 BMV, ki smo jih prerazporedili iz skupine negativnih, tj. normalnih brisov (A) v negativne, tj. reaktivne (B), lahko rečemo, da niso bili podcenjeni v taki meri, da bi to predstavljalo kakršno koli nevarnost za zdravje žensk, zato v teh primerih ginekologov nismo obveščali o svojih ugotovitvah. V 71 primerih, pri katerih smo prekvalificirali oceno iz negativnega (A in B) v APC, AM in PIL nizke stopnje, pa smo ginekologom poslali obvestila in smo jim priporočili, naj tem ženskam v skladu z Navodili za poenotenje izvidov BMV spet odvzamejo BMV (15).

Pri ponovnem pregledu smo ugotovili, da je NNS v naši seriji 2,48 % za patološke spremembe nizke stopnje in 1,5 % za PIL VS, kar je primerljivo s podatki iz literature, kjer najdemo NNS od 1,6 do 28 % (9). Glavni razlogi za podcenjene BMV

so bodisi maloštevilne atipične celice v brisu bodisi zasušeni in slabo odvzeti brisi. V redkih primerih pa je morfološko spremenjene celice spregledal presejalac, morda zaradi motenj koncentracije med delom ali nezkušenosti (13, 16, 17).

Menimo, da bi morali tudi v Sloveniji uvesti obvezen ponovni pregled BMV v okviru notranje kontrole dela. Pri izbiri najustreznejše metode bi se morda glede na prednosti, ki jih po literaturi sodeč kaže metoda hitrega ponovnega pregleda pred celotnim pregledom 10 % negativnih BMV, opredelili zanjo (13, 14, 18). Naš način ponovnega pregleda BMV se sicer razlikuje od opisanih v literaturi, vendar se je v danih okoliščinah prav tako izkazal za uspešnega in ga nameravamo ohraniti tudi v šolskem let 2009/10. Seveda pa bomo morali v svojih laboratorijih v vsakem primeru zaposliti več presejalcev, če se bomo odločili, da bomo v redno delo vključili ponovni pregled BMV kot notranjo kontrolo kakovosti dela citoloških laboratorijev pri odkrivanju predrakavih sprememb vratu maternice. To pa bo BMV tudi podražilo.

Z uvedbo državnega presejalnega programa za zgodnje odkrivanje predrakavih sprememb na materničnem vratu ZORA smo se leta 2003 tudi v Sloveniji pridružili tistim državam, ki sistematično pregledujejo BMV, da bi zmanjšale zbolevnost za rakom materničnega vratu. Uspeh seveda ne pride niti čez noč niti sam od sebe. Izkušnje drugih držav, pa tudi naše kažejo, da je za doseganje uspeha potreben določen čas, tudi 10 in več let, predvsem pa je uspeh odvisen od dobrega sodelovanja med ginekologi, citopatologi, presejalci, epidemiologi in sodelavci iz javnega zdravstva, informatiki in ne nazadnje seveda od ozaveščenosti in pripravljenosti žensk za sodelovanje v presejalnem programu. V 6 letih smo že uspeli doseči številne postavljene cilje, vendar uspešnost programa lahko še izboljšamo, npr. pri izboljšanju kontrole kakovosti dela ginekologov in citoloških laboratorijev.

Viri

1. http://phppo.cdc.gov/clia/pdf/PHSA_353.pdf.
2. Inhorn SL, Shalkham JE, Mueller GB. Quality assurance programs meet CLIA requirements. *Diagn Cytopathol* 1994; 11: 105–200.
3. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/ervecalwhodoeswhat.html>.
4. Dudding N. Rapid Rescreen: A viable alternative to 1:10? *Diagn Cytopathol* 2001; 24: 219–221.
5. Shield PW, Cox NC. The sensitivity of rapid (partial) review of cervical smears. *Cytopathology* 1998; 9: 84–92.
6. Saville M, Mitchell H. Randomized controlled trial evaluating rapid pre-screen of cervical cytology specimens. *Cytopathology* 2004; 15: 12–17.
7. Nascimento Tavares SB, de Sousa NLA, Manrique EJC, de Albourquerque ZBP, et al. Rapid pre-screening of cervical smears as a method of internal quality control in a cervical screening programme. *Cytopathology* 2008; 19: 254–259.
8. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, Bulten J, Bergeron C, Herbert A. Laboratory guidelines and quality assurance practices for cytology. In European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening sec.edn. Arbin M, Anttila A, Jordan J et al. (eds) Brussels. Office for Official Publication in European Communities; 2008: 154–172.
9. Rensaw AA. A practical problem with calculating the false negative rate of Papnicolaou smear interpretation by rescreening negative cases alone *Cancer Cytopathol* 1999; 6: 351–353.
10. Uradni list RS št. 68-3652/2001.
11. Uradni list RS št. 128-5351/2004.
12. Cochand-Priollet B, Vicent S, Vielh P. *Cytopathology in France*. *Cytopathology* 2004; 15: 163–166.
13. Lemay C, Meisels A. 100% rapid (partial) rescreening for quality assurance: *Acta Cytol* 1999; 43: 86–88.
14. Kaminsky FC, Burke RJ, Haberle KR, Mullins DL. Rescreening policies in cervical cytology and their effect on detecting the truly positive patient. *Acta Cytol* 1995; 39: 239–245.
15. Pogačnik A, et al. Navodila za poenotenje izvidov BMV. 2. prenovljena izd. Ljubljana: Onkološki inštitut 2005.
16. Lee BCK, Lam SY, Walker T. Comparison of false negative rates between 100% rapid review and 10% random full rescreening as internal quality control methods in cervical cytology screening. *Acta Cytol* 2009; 53: 271–276.
17. Manrique EJC, LC Amaral RG, Souza NLA, Tavares BN, Albuquerque ZPB, Zeferino. Evaluation of 100% rapid rescreening of negative cervical smears as quality assurance measure. *Cytopathology* 2006; 17: 116–120.
18. Faraker CA. Rapid review. *Cytopathol* 1998; 9: 71–76.