

PAPANICOLAOU TEST PRI ODKRIVANJU RAKA MATERNIČNEGA VRATU

Marija Us-Krašovec

Uvod

Papanicolaou test, okrajšano "Pap test", je že praznoval petdesetletnico. Leta 1945 je Ameriško kancerološko društvo priporočilo uporabo tega testa za mikroskopsko preiskavo razmaza vsebine zadnjega forniksa nožnice, v sekundarni preventivi raka materničnega vratu (RMV). K širjenju metode je v začetku veliko prispeval nov pripomoček za odvzem brisa, dvozobi leseni loparček, ki ga je oblikoval kanadski zdravnik Ayre leta 1947. Z loparčkom odvezamemo bris neposredno s površine materničnega vratu in iz cervikalnega kanala, predvsem s transformacijske cone. Analiza cervikalnega brisa je bila v primerjavi z razmazom, napravljenim iz vsebine zadnjega forniksa, enostavnejša, hitrejša in zanesljivejša (1).

Pap test so v različnih delih sveta postopoma in na različne načine vključevali v preventivo in detekcijo RMV. V literaturi je veliko podatkov o vplivu Pap testa na zbolewnost in umrljivost za invazivnim RMV. Rezultati enih študij podpirajo, drugih pa nasprotujejo predpostavki, da je razvoj invazivnega skvamoznega RMV počasen in stopenjski. Prehod iz intraepitelijske spremembe, imenovane displazija (sinonim - cervikalna intraepitelijska neoplazma - CIN, skvamozna intraepitelijska lezija - SIL), ki se razvije iz blage oblike v intraepitelijski rak, je dolg, v povprečju 6-10 let, prehod od intraepitelijskega raka do invazivne oblike pa je prav tako dolg, okoli 10 let. Pri manjšem deležu žensk, (okoli 5%) se intraepitelijski rak razvije dokaj hitro v invazivno obliko, verjetno v manj kot treh letih. Domnevno se tudi invazivni RMV v približno 10% razvije neposredno, brez vmesnih stopenj.

Spremljanje žensk z intraepitelijskimi lezijami, ki so odklonile zdravljenje, je pokazalo, da največ ena od 10 intraepitelijskih lezij napreduje, druge ostanejo na isti stopnji mnogo let, ali pa celo nazadujejo. Biološkega potenciala posamezne spremembe ta čas ne moremo opredeliti. Morda nam bo to uspelo z novo kvantitativno metodo slikovne citometrije (2-4).

Analize presejalnih programov v nekaterih državah Severne Amerike, v Britanski Kolumbiji in v skandinavskih državah so jasno dokumentirale statistično značilen padec incidenčne stopnje in stopnje smrtnosti za invazivnim RMV.

V državi Kentucky so organizirali presejanje leta 1956 in uspeli zajeti 94% tarčne populacije. Stopnja zbolewnosti je v obdobju 1971-73 padla v primerjavi z obdobjem pred presejanjem za 57.2%, stopnja smrtnosti pa za 51.5% (5). V Britanski Kolumbiji so pričeli z organiziranim presejanjem, ki je zajelo 85% tarčne populacije leta 1949. Incidenca RMV je v letu 1955 bila 28.4/100.000

prebivalk, v letu 1985 samo še 6.4/100.000. Smrtnost pa se je znižala od 11.4/100.000 v letu 1955 na 3.1/100.000 v letu 1985 (6). V Finski, Islandiji in Švedski imajo organizirane programe za presejanje za vso deželo, ki so zajeli več kot 70% ogroženih žensk, v Norveški in Danski pa je organizirano presejanje omejeno samo na nekatere predele in je zajelo v Norveški le 5% ogrožene populacije, v Danski pa 40%. Značilni padec zbolevnosti in smrtnosti so zabeležili v Finski, Islandiji in Švedski. V Norveški pa je trend zbolevnosti v opazovalnem obdobju ostal skoraj enak (7).

Brez dvoma je Pap test bistveno prispeval k znižanju zbolevnosti za invazivnim rakom materničnega vratu in je z zgodnjim odkrivanjem boleznih velikemu številu žensk rešil življenje. Zagotovo pa še vedno veliko žensk zboli za invazivnim RMV. Zato so skrbno analizirali presejalne programe, ki so bili neuspešni, in rezultate uporabe Pap testa, kot obveznega dela ginekološkega pregleda. Ugotovili so vrsto strokovno-organizacijskih pomanjkljivosti in napak.

Vzroki za neučinkovitost Pap testa

Presejanje je multidisciplinarna dejavnost, ki mora biti dobro koordinirana in vodena. Uspeh detekcije ni odvisen samo od pregleda brisa materničnega vratu, temveč tudi od strokovno neoporečno opravljenega dela vseh sodelujočih in od sodelovanja preiskovanke (8, 9).

Strokovne pomanjkljivosti in napake so možne na vseh nivojih:

Klinični zdravnik ne odvzame brisa v spekulih, bris odvzame samo s površine materničnega vratu, odvzame ga šele po končanem ginekološkem pregledu, bris razmaže in fiksira neustrezno, na napotnici ne navede pomembnih podatkov, ne ukrepa pravilno ob patološkem izvidu preiskave.

Laboratorijski tehnik: Napake pri evidentiranju, barvanju in končni izdelavi preparatov so redke. Pomembnejše so napake pri mikroskopski preiskavi preparata. Pri nenatančnem in hitrem pregledu ali zaradi neizkušenosti in neznanja presejalec spregleda oz. ne spozna celic s patološkimi spremembami.

Citopatolog: Napačna interpretacija sprememb - patološko spremembo oceni prenizko ali previsoko. Sporočilo citopatologa kliniku o ugotovljenih spremembah je lahko nenatančno ali nerazumljivo oblikovano.

Preiskovanka: Če pride na pregled neposredno po menstruaciji, če je 24 ur pred pregledom jemala zdravilo v obliki vaginalnih vložkov, če je pred pregledom opravila sedečo kopel, bo še tako skrbno odzvet bris neustrezen. Če se ne odzove vabilu na kontrolni pregled ali če odkloni nadaljnje diagnostične in terapevtske postopke, bo učinek Pap testa ničen.

Organizacijske pomanjkljivosti pri izvajanju detekcije:

- presejalni programi ali preiskave brisa ob ginekološkem pregledu zajamejo samo manjši krog žensk iz tarčne populacije;
- sistem klicanja na kontrolne preglede in spremljanje bolnic s patološkimi izvidi je neustrezen;

- intervali med kontrolnimi pregledi so predolgi;
- evidenca opravljenih preiskav je neustrezna;
- po opravljeni preiskavi se preparat zavrže ali pa se arhivirajo samo preparati, ki so suspektni ali pozitivni za karcinom.

Ukrepi za uspešno detekcijo RMV

Poleg kritik neučinkovitosti Pap testa v strokovnih glasilih, so se koncem osemdesetih let pojavile kritike tudi v javnosti, predvsem v Ameriki (10, 11). Le v redkih laboratorijih Severne Amerike so opravljali do tedaj kontrolo kakovosti dela. Zato so jo skušali uvesti in z dodatnimi ukrepi podkrepiti tako v Ameriki kakor tudi v Nemčiji, Angliji, Nizozemski in drugod. Pri oblikovanju ukrepov (ponekod zakonsko obveznih) so sodelovala strokovna združenja, vladne organizacije, včasih tudi zavodi za socialno zavarovanje (12-15).

Med ukrepe za uspešnejšo detekcijo sodijo:

I. regulativni predpisi -

- o organizaciji laboratorija za presejanje (najmanjše število preiskav, maksimalno število preparatov na osebo v delovnem dnevu, evidenca, arhiviranje, sistem kontrolnih pregledov)
- o izobrazbi citopatologa,
- o izobrazbi laboratorijskega tehnika - presejalca,
- o izvajanju kontrole kakovosti dela.

II. kontrola kakovosti dela -

1) notranja:

- ponoven pregled poprejšnjega negativnega izvida ob novem brisu ki kaže patološke spremembe,
- ponoven pregled preparata z negativnim izvidom brisa preiskovanke, ki sodi v visoko rizično skupino,
- korelacija citološkega preparata s preparatom kirurške biopsije,
- vključevanje preparatov z znano diagnozo med redno delo, - ponovni pregledi 10% naključno izbranih negativnih brisov (ne priporočajo, ker je najmanj učinkovito),
- evalvacija lastnih diagnostičnih rezultatov

III. Zunanja kontrola:

- občasni pregledi 10-20 preparatov, ki jih pripravi ekspertna skupina za testiranje usposobljenosti citopatologov in citoteknikov.

IV. Med dejavnike, ki lahko zmanjšajo učinkovitost detekcije sodi, tudi poročilo o opravljeni preiskavi brisa, t.j. izvid. Ekspertna skupina Nacionalnega inštituta za rak iz ZDA je priporočila, da naj izvid preiskave vsebuje, poleg

ocene kakovosti preparata in osnovne kategorizacije preiskave, opisno jasno oblikovano diagnozo patološkega procesa, z navodili za nadaljnji postopek (17).

V. K učinkovitejši detekciji sodi tudi usposobljenost zdravnika, ki jemlje bris.

VI. In ne nazadnje je potrebno podučiti ženske in javnost o Pap testu, o njegovi učinkovitosti, pa tudi o tem, da en negativen test še ne zagotavlja popolne varnosti.

Stanje v Sloveniji

V Sloveniji še nismo opravili celostne analize izvajanja in učinka detekcije na pojavljanje RMV (17).

Letno pregledamo okoli 300.000 brisov, vendar ne vemo, kolikšen del ženske populacije smo zajeli s preiskavo, niti katere starostne skupine. Ne moremo opraviti kontrole kakovosti dela laboratorijev, ker večina njih do sedaj ni hranila preparatov brez patoloških sprememb ali z manjšimi spremembami. Prav tako ne moremo ugotoviti, ali so ženske, ki so zbolele za invazivnim RMV, hodile na preglede, kako pogosto je bil bris vzet in kakšni so bili rezultati preiskave.

Iz analiz o incidenci RMV in preživetju bolnic s to boleznijo, ki jih je večinoma opravil Register raka za Slovenijo, lahko povzamemo, da tako zbolewnost kot umrljivost od leta 1986 več ne upadeta. Pri mladih ženskah, v starostnem obdobju od 35-44 let, pa je incidenca invazivne oblike RMV porasla. Po mnenju Pompe Kirnove bi bilo potrebno organizirati aktivno detekcijo RMV za vso Slovenijo ali pa vsaj za predele z višjo incidenco (18, 19).

Organizirana aktivna detekcija zahteva neoporečno, vsklajeno delovanje vseh členov. Zato je predhodno potrebno:

1. ugotoviti število laboratorijev, ki opravljajo preiskave cervikalnih brisov, njihovo organizacijo, opremljenost in zmogljivost ter določiti število preparatov, ki jih lahko presejevalec zanesljivo pregleda v enem dnevu;
2. ugotoviti število laboratorijskih delavcev in njihovo izobrazbo;
3. določiti število žensk, ki bodo vsako leto na novo vstopile v presejevalni program;
4. vzpostaviti kontrolo kakovosti dela;
5. oblikovati novo napotnico, vpeljati enotno izrazoslovje in enotno oblikovanje izvidov;
6. oblikovati program za osnovno in stalno izobraževanje presejalcev;
7. opremiti laboratorije z računalniki in jih povezati s centrom, ki bo organiziral, nadziral in analiziral učinke detekcije;
8. imenovati vodjo detekcijskega programa.

Vodja detekcijskega programa bo šele na osnovi zbranih podatkov, ob sodelovanju strokovnjakov, mogel oblikovati strategijo detekcije RMV v Sloveniji.

Med argumenti v podporo detekciji je trditev, da je zdravljenje predstopenj invazivnega RMV mnogo cenejše, kot zdravljenje njegove invazivne oblike.

Težko pa je oceniti, koliko sredstev porabimo, če je detekcija neuspešna in nenadzorovana. Po mnenju nekaterih je pomemben delež preiskovank, pri katerih iz objektivnih ali subjektivnih razlogov nepravilno ocenimo patološke spremembe. Te ženske moramo spremljati, ponavljati Pap test in druge preiskave in končno s kirurško biopsijo opredeliti naravo patološkega procesa.

Učinkovito in obenem racionalno detekcijo bomo imeli le, če bomo tudi pri nas v citopatoloških laboratorijih uvedli naštete regulative. Zlasti pomembna je kontrola kakovosti dela, brez katere ne bi smeli opravljati teh preiskav laboratoriji v sklopu zdravstvenih ustanov in predvsem privatni laboratoriji.

Literatura:

1. Koss LG. Cervical (PAP) smear: new directions. *Cancer* 1993; 71: 1406-12.
2. Fox C. Biological behavior of dysplasia and carcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98:960-7.
3. Richart RM, Barton BA. A follow-up study of patients with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105:386-93.
4. Palčič B, MacAuley C. malignancy associated changes: can they be employed clinically? In: Wied GL et al, eds. *Compendium on the computerized cytology and histology laboratory, tutorials on cytology* 1994: 157-65.
5. Christopherson WM. Mass population screening for cervical cancer. *Tumori* 1976; 62:297-301.
6. Anderson GH, Boyes DA, Benedet JL. Organisation and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia 1955-85. *Br Med J* 1988; 296:975-8.
7. Hakama M. Trends in the incidence of cervical cancer in the Nordic countries. In: Magnus K ed. *Trends in cancer incidence: causes and practical implications*. New York: Hemisphere Publ. Co. 1982:279-92.
8. Chamberlain J. Reasons that some screening programmes fail to control cervical cancer. *IARC Sci Publ* 1986; 76:161-8.
9. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. *JAMA* 1989; 261:737-43.
10. Marx JL. The annual PAP smear: an idea whose time was gone? *Science* 1979; 205:177-8.
11. *Newsweek*, Jan 25, 1988.
12. Lundberg GD. Quality assurance in cervical cytology: the Papanicolaou cmeaar council of scientific affairs. *JAMA* 1989; 262:1672-9.
13. Flakner H, Schneider V. Quality assurance in Germany. In: Wied GL et al, eds. *Compendium on quality assurance, proficiency testing and work load limitations in clinical cytology*. Chicago: *Tutorials of Cytology* 1995: 122-4.

14. mcGoogan E. Quality assurance in cervical screening in the United Kingdom: ensuring that quality continues to improve. In: Wied GL et al, eds. Compendium on quality assurance, proficiency testing and work load limitations in clinical cytology. Chicago: Tutorials of Cytology 1995: 125-33.
15. Hanselaar AGJM, Vooijis P. Quality assurance in cytology in the Netherlands. In: Wied GL et al, eds. Compendium on quality assurance, proficiency testing and work load limitations in clinical cytology. Chicago: Tutorials of Cytology 1995: 142-7.
16. Editorial Committee: The Bethesda system for reporting cervical vaginal cytologic diagnoses. *Acta Cytol* 1993; 37:115-26.
17. Us-Krašovec M, Rainer S. Sekundarna preventiva raka materničnega vratu. *Zdrav Vestn* 1991; 60:419-20.
18. Pompe Kirn V, Kovačič J, Primic Žakelj M. Epidemiological evaluation of cervical cancer screening in Slovenia up to 1986. *Eur J Gynecol Oncol* 1992; 13:75-82.
19. Pompe Kirn V, Volk N. Epidemiološke značilnosti raka materničnega vratu pri mladih ženskah v Sloveniji. *Zdrav Var* 1994; 33:1-4.