

FALEŠNĚ NEGATIVNÍ PAP TEST? CYTOPATOLOG V ROLI ČLENA SKUPINY ZNALCŮ PŘI POZDNÍ DIAGNÓZE CERVIKÁLNÍHO KARCINOMU

Dušková J.

Ústav patologie 1.LF UK a VFN a Katedra patologie IPVZ, Vysoká škola zdravotní,
CGOP, Praha, Česká republika

Autorka je členkou Komise pro screening karcinomu děložního hrdla Ministerstva zdravotnictví ČR

Souhrn

Vyšetření cervikálního cytologického stěru – Pap test – je screeningový nástroj schopný snížit významně incidenci rakoviny děložního hrdla, nikoli však toto onemocnění eradikovat. Má určité (v standardizovaných podmínkách velmi nízké) procento selhání, s nímž však veřejnost nepočítá a lze tudíž čekat nárůst soudních sporů souvisejících s pozdě diagnostikovanými karcinomy hrdla u pacientek, které se screeningu účastnily. Tak jako jsou mezinárodně standardizovány postupy provedení a interpretace tohoto vyšetření (Bethesda 2001), byly vypracovány i postupy přehodnocení uvažované falešně negativních testů (College of American Pathologists 2000(1)). Zdůvodnění návrhu na přijetí těchto standardizovaných postupů odbornou Společností českých patologů a zavzetí do pravidel Národního screeningu cervikálního karcinomu je obsahem článku.

Summary

False Negative PAP test?

Cytopathologist as a Member of Expert Group in Case of Late Diagnosis of Cervical Cancer

The Pap test represents a potent tool in reducing the incidence of cervical cancer, though it is unable to eradicate it totally. Under standardized application it has a (very low) failure rate unexpected by the public. In relation to the National screening program of cervical carcinoma an increase in number of litigation cases is to be expected started by women who took part in the screening program and still developed cervical cancer. Together with the international guidelines of Pap test administration and evaluation (Bethesda 2001), widely adopted guidelines for Expert review of histologic slides and Papanicolaou tests in the context of litigation or potential litigation have been formulated (College of American Pathologists 2000¹).

Arguments for adoption of these guidelines by the Czech Society of Pathologists and their implementation into the National Program of Cervical Cancer Screening are presented.

Čes.-slov. Patol., 46, 2010, No. 3, p. 62–64

Pap test je v současné době celosvětově často užívaný krátký a srozumitelný název pro cytologické vyšetření stěru z děložního hrdla, cílené k zachytu časných stadií cervikálního karcinomu. Mezinárodními dohodami odborných společností bylo dosaženo shody v použití standardizovaného postupu s barvením podle George Papanicolaoua; jeho jméno v krácené podobě v názvu odráží hlubokou úctu, kterou k jeho přínosu mezinárodní cytodiagnostická komunita chová. Druhá část názvu – „test“ nabývá nověji akcentovaného významu v soudně lékařských situacích. Test je zde odlišován od diagnózy.

V souvislosti se současně probíhající celospolečenskou propagací Národního screeningového programu k detekci časných stadií karcinomu děložního hrdla lze očekávat vedle cílového efektu snížení výskytu pokročilých obtížněji terapeuticky ovlivnitelných karcinomů i nárůst výskytu žalob na zanedbání odpovídající diagnostické a léčebné péče od pacientek, které do jisté míry nebo zcela vyhověly požadovanému schématu intervalových kontrol, a přesto u nich byl následně diagnostikován pokročilý karcinom děložního hrdla.

Tato výsledná pro pacientku i zdravotnický systém nepříznivá situace – nutnost adekvátně ošetřit rozvinutý nebo dokon-

ce pokročilý cervikální karcinom – se rozpadá do tří problémových okruhů, jež mohou selhat jednotlivě, nebo (poměrně často) i v kombinaci.

Pacientka nedocházela v asymptomatickém předchorobí na preventivní prohlídky a neměla test proveden. Na tuto častou skutečnost je cílen současný Národní program screeningu karcinomu hrdla. Tato pacientka však nebude podávat žalobu, vědoma si (bohužel až následně) vlastního zanedbání.

Pacientka docházela ke gynekologovi a v úrovni klinické/ambulantní nebyly využity všechny možnosti včasného zachytu přednádorových stavů – posouzení těchto postupů je záležitostí odborníků České gynekologicko-porodnické společnosti.

Pacientka docházela ke gynekologovi a v úrovni klinické/ambulantní byly využity všechny možnosti včasného zachytu přednádorových stavů. Pak je předmětem následného posouzení situace negativní (zpravidla opakovaně) výsledek cytologického vyšetření – Pap testu. Posouzení, zda bylo, či nebylo možno z archivovaných cytologických stěrů, jež jsou dostupné k opakovanému přehodnocení, zjistit časnější stadia následně diagnostikovaného karcinomu, patří zcela nepo-

chybně do kompetence oboru patologie reprezentovaného pro posuzování zkušenými specialisty – cytopatologem.

JAK POSTUPOVAT V REVIZI PREPARÁTŮ PAP TESTU V PŘÍPADĚ SOUDNÍHO SPORU A POŽADAVKU NA ZNALECKÝ POSUDEK?

Žalob v souvislosti s uvažovaným podhodnocením Pap testu u nás až dosud (na rozdíl od bohužel ne vzácných situací pozdní diagnózy karcinomu hrdla) zatím nebylo mnoho. To je stav, který se nepochybně z řady příčin změní. V kontextu mezinárodního porovnávání lze nejen očekávat nárůst požadavků na přehodnocení původně negativního Pap testu, ale je rovněž vysoce žádoucí přebírat rozpracované a standardizované postupy revizí. Nejen z důvodů ekonomicko-racionálních, ale zejména z hlediska objektivní závěru pro žalující i žalovanou stranu. Mnoha primárními i metaanalytickými studii je doloženo, že tento diagnostický test má určité procento selhání, které sice celou řadou postupů účinně snížit, nikoli však zcela eliminovat (2–6). V jedné z novějších studií (5) činí selhání testu 0,321 %, s minutím jednoho dlaždicobuněčného karcinomu v každých 188 tisících testech a jednoho adenokarcinomu v každých 20 000 testech; horší výsledky pro detekci adenokarcinomu jsou zdůvodňovány tím, že nejde primárně o vyšetření vytvořené pro screening často hlouběji v endocervixu vznikajícího adenokarcinomu. Tento příznivě vyznívající údaj však vypovídá o souhrnném výsledku rozsáhlých statistických souborů ve vztahu k vzniklým karcinomům dlaždicového a cylindrického epitelu. Je třeba zdůraznit, že podíl *primárně* falešně negativních výsledků ve vztahu k *přednádorovým* stavům je zřetelně vyšší. Souborné tyto problematiku pojednává ve svém přehledu Frable (2). V jeho metaanalýze se falešná negativita zjištěná v osmi citovaných publikacích (používajících ke stanovení těchto počtů odlišné technologie) pohybuje mezi 15–22 %. Mechanismus, kterým je kompenzována nenulová chybovost pap testu, je jak zejména jeho opakování v intervalu, který je u ženy bez imunitní nedostatečnosti výrazně kratší, než doba nutná pro integraci HPV a progresi prekancerózy. Nicméně zamlčování této skutečnosti v rámci kampaně cílené na co nejvyšší účast žen ve screeningových programech by vyvolalo nepřiměřená očekávání a zvýšilo pohotovost k podávání žalob.

Praxe užívaná v minulosti při žalobách uvedené povahy znamenala zpravidla nominaci několika zkušených cytopatologů, jimž byl případ předestřen k posouzení se znalostí celého průběhu předchorebí i následně diagnostikovaného rozvinutého karcinomu hrdla. Tento postup je ovšem dnes již neobhájitelný (7). Přehodnocení předpokládaně falešně negativních preparátů netrvá obvyklých 5–12 minut screeningového času, nýbrž někdy až hodiny (8). Bylo totiž zjištěno, že v obdobné modelové situaci je revidující cytopatolog znalý nepříznivého vývoje schopen nalézt sporné a minimálně zastoupené „litigation“ či dokonce „jail“ cells (9) (možno přeložit jako buňky právní odpovědnosti, za jejichž přehlédnutí hrozí i vězení) i v nátěrech od pacientek, které prokazatelně zůstávají dlouhodobě zdravé. Je zde tedy nepochybný doklad zaujatého pohledu na složitou biologickou realitu. Nelze říci, že by kritéria hodnocení byla tak subjektivní, jak by tento pokus naznačoval. Jde spíše o skutečnost, že morfologické znaky dysplastických a nezářných buněk se zčásti překrývají a i nátěr, hodnocený v prvním bodě jako uspokojivý v rámci Bethesda systému 2001 může vykazovat místně omezenou hodnotitelnost – například pro ložiskové znepřehledňující vrstvení buněk. Proto jsou součástí vyhodnocovacího systému Bethesda kategorie atypických buněk (ASC US – dlaždicových nejasného významu, ASC H – dlaždicových – nutno vyloučit těž-

kou dysplazii, AGC NOS – žlázoých nejasného významu, AGC FN žlázoých spíše nádorové povahy). Uvedené diagnostické kategorie jsou sice definovány pozitivními znaky, nicméně představují i takto kategorie s různou měrou statisticky zvýšeným rizikem následného nádorového onemocnění. Ve studiích intra- a interobservační variability jsou zatíženy rozptylem hodnocení i u velmi zkušených cytopatologů (10, 11).

Při vyžádané revizi Pap testu je třeba rovněž vzít v potaz okolnost, že první hodnocení provádějí screeneri – cytotechnologové. Tito specialisté mají zkouškou ověřenou nelékařskou kvalifikaci. Pracují v normou určeném množství 60–90 stěrů hodnocených v průběhu jednoho pracovního dne (americká norma zmiňuje maximum 100 preparátů v průběhu 24 hodin) (12). Tato okolnost znamená možnost minutí málo vyžděného nebo sporného nálezu, zejména z kategorie neurčitých buněčných změn. Objektivní zhodnocení, zda vyšetření konkrétního posuzovaného případu bylo pod standardem takto definovaných podmínek je základem pravidel zhodnocení uvažovaného screenerského pochybení. Metoda je v originále nazývána „Multiple Slide Blinded Rescreening“. Českým ekvivalentem by nejspíše mohl být „Zaslepený rescreening mezi více preparáty“. Popis a aplikace představují zvláštní kapitolu z pera Austina a Holladaye (14) v Mac de Mayově monografii (10).

Pracovní metodou tohoto postupu je reprodukce obvyklých podmínek vyšetření následovaná matematicko-statistickým zhodnocením. Tyto postupy byly poprvé použity v Leidenu (13). Preparát upravený a označený tak, aby nebyl rozeznatelný od okolních, je vřazen s průvodkou obdobně upravenou do obvyklé denní dávky screenerů. Ti nevědí, že mají v obvyklé dávce preparát, který je předmětem soudního sporu. Navíc jsou zařazena i „validační“ pozitivní skla, jejichž správná identifikace je podmínkou zařazení výsledku nově získaného v zaslepeném rescreeningu do analýzy.

Statistická významnost tohoto postupu: je-li údajně neidentifikovaný pozitivní nálezu prohlášen za negativní u dvou z deseti následných screenerů slepého testu, je vysoce překročena hladina náhodné negativity, povaha nálezu je sporná a nemuselo by se dále šetřit.

Popsaná a technologicky podrobně rozpracovaná metoda byla přijata naprostou většinou odborných společností státních institucí a lokálních cytologických pracovišť v USA, např.:

American Society of Cytopathology
American Society for Clinical Pathology
College of American Pathologists
American Society for Cytotechnology
a dalšími (1).

Podobně, byla-li chyba v úrovni hodnocení cytopatologem, musí být následně přehodnocení provedeno nezávislými cytology v podobně zaslepeném uspořádání. Trvalé sledování cytologicko-histologických korelací představuje účinný nástroj kontroly kvality Pap testů (15). Zároveň lze histopatologickou kontrolou odhalit i tendenci k falešně pozitivním biopstickým nálezům na hrdle po výkonech indikovaných na podkladě pozitivního Pap testu (16).

NAVRHOVANÁ OPATŘENÍ

V době, kdy zahajujeme Národní program screeningu karcinomu děložního hrdla a v souvislosti s ním provádíme kroky ke standardizaci cytologického screeningu (Pap testu), je samozřejmě přijímanou skutečností, že jsme v národním standardu převzali systém mezinárodní – Bethesda 2001.

Podobně samozřejmým by mělo být i převzetí standardizovaných postupů následného hodnocení předpokládaně falešně negativních stěrů v soudních sporech.

O popsané metodě expertního přehodnocení referovala

autorka již v roce 2007 na schůzi poradního sboru Výboru SČP ČLS JEP v Hradci Králové s výzvou, aby se odborná společnost oficiálně přihlásila k uplatnění těchto postupů.

Podobně je třeba získat pro stanovisko k uplatnění standardizovaných přehodnocovacích postupů i souhlas Komise MZD pro Národní program screeningu karcinomu děložního hrdla.

Vlastní realizace si žádá ustavení pracovní skupiny expertů splňujících kvalifikační kritéria formulovaná v materiálech College of American Pathologists (2).

Požadavky na znalecký posudek by měly směřovat do této pracovní skupiny; musí být vícečetná i proto, aby bylo možno z přehodnocení vyloučit přímo ve sporu zainteresované subjekty.

ZÁVĚRY

Vyšetření cervikálního cytologického stěru (PAP test) patří k nejuspěšnějším vyšetřením schopným dramaticky snížit výskyt cervikálního karcinomu. Nelze však u něho docílit nulové chybovosti. V rámci standardizace všech kroků souvisejících se zavedením Národního programu screeningu karcinomu děložního hrdla je třeba standardizovat i revizní postupy a přizpůsobit je mezinárodně přijatým pravidlům. Jejich rozpracování bylo motivováno explozí žalob v USA v 90. letech. Poté, kdy byly na úrovni College of American Pathologists formulovány směrnice pro nezaujaté přehodnocení v případech hrozících nebo již probíhajících právních sporů, vedlo přijetí standardizovaných revizních postupů k významné redukci soudních sporů. Tato okolnost spolu s přiměřenou osvětou ve veřejnosti znamená v konečném důsledku redukci nákladů na soudní spory, které by se promítly do ceny poskytovaných testů a oslabil tak roli Pap testu jako zatím neúčinnějšího nástroje snížení nemocnosti rakovinou děložního hrdla.

LITERATURA

1. **Fitzgibbons P.L., Austin R.M.:** Expert review of histologic slides and Papanicolaou tests in the context of litigation or potential litigation. Surgical Pathology Committee and Cytopathology Committee of the College of American Pathologists. Arch. Pathol. Lab. Med. 124, 2000, 1717–1719.
2. **Frable W.J.:** Does a zero error standard exist for the Papanicolaou smear? A pathologist's perspective. Arch. Pathol. Lab. Med. 121, 1997, 301–310.
3. **Austin R.M.:** College of American Pathologists Conference XXX on quality and liability issues with the Papanicolaou smear: introduction. Arch. Pathol. Lab. Med. 121, 1997, 227–228.

4. **Austin R.M.:** College of American Pathologists Conference XXX on quality and liability issues with the Papanicolaou smear: summation. Arch. Pathol. Lab. Med. 1997, 121, 341–342. Review.
5. **Raab S.S., Grzybicki D.M., Zarbo R.J., Jensen C., Geyer S.J., Janosky J.E., Meier F.A., Vrbin C.M., Carter G., Geisinger K.R.:** Frequency and outcome of cervical cancer prevention failures in the United States. Am. J. Clin. Pathol. 2007, 128, 817–824.
6. **Sherman M.E., Dasgupta A., Schiffman M., Nayar R., Solomon D.:** The Bethesda Interobserver Reproducibility Study (BIRST): a web-based assessment of the Bethesda 2001 System for classifying cervical cytology. Cancer 111, 2007, 15–25.
7. **Frable W.J.:** Blinded review of Papanicolaou smears. Cancer 2004, 102, 133–135.
8. **Austin R.M.:** Results of blinded rescreening of Papanicolaou smears versus biased retrospective review. Arch. Pathol. Lab. Med. 1997, 121, 311–4.
9. **Frable W.J.:** "Litigation cells" in the Papanicolaou smear: extramural review of smears by "experts". Arch. Pathol. Lab. Med. 1997, 121, 292–5.
10. **R. Mac De May :** The Pap Test. ASCP Press. Chicago , 2005, 250–260
11. **Geisinger K.R., Vrbin C., Grzybicki D.M., Wagner P., Garvin A.J., Raab S.S.:** Interobserver variability in human papillomavirus test results in cervicovaginal cytologic specimens interpreted as atypical squamous cells. Am. J. Clin. Pathol. 128, 2007, 1010–1014.
12. **Kline T.S.:** The challenge of quality improvement with the Papanicolaou smear. Arch. Pathol. Lab. Med. 121, 1997, 253–255.
13. **Bosch M.M., Rietveld-Scheffers P.E., Boon M.E.:** Characteristics of false-negative smears tested in the normal screening situation. Acta Cytol. 36, 1992, 711–716.
14. **Austin R.M., Holladay E.B.:** Lesson from litigation in: R. Mac De May: The Pap Test. ASCP Press. Chicago , 2005, 250–260
15. **Raab S.S., Jones B.A., Souers R., Tworek J.A.:** The effect of continuous monitoring of cytologic-histologic correlation data on cervical cancer screening performance. Arch. Pathol. Lab. Med. 132, 2008, 16–22.
16. **Dalla Palma P., Giorgi Rossi P., Collina G., Buccoliero A.M., Ghiringhelo B., Lestani M., Onnis G., Aldovini D., Galanti G., Casadei G., Aldi M., Gomes V., Giubilato P., Ronco G., NTCC Pathology Group.:** The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histologic lesions found in the NTCC trial. Am. J. Clin. Pathol. 129, 2008, 75–80.

*Adresa pro korespondenci:
Doc. MUDr. Jaroslava Dušková, CSc, FIAC,
Ustav patologie 1.LF UK,
Studničkova 2,
128 00 Praha 2
email: jaroslava.duskova@lf1.cuni.cz*