

# NYÁJAS BESZÉLGETÉSEK

## A méhnyakrákszűrés időszerű kérdései

A BESZÉLGETŐKET MEGHÍVTA, ÉS A KÉRDÉSEKET ÖSSZEÁLLÍTOTTA: BŐSZE PÉTER DR.

*Fővárosi Szent István Kórház Nőgyógyászati Osztály, Budapest*

A BESZÉLGETÉSBEN RÉSZTVEVŐK: BABARCI EDIT DR.<sup>1</sup>, JÁRAY BALÁZS DR.<sup>2</sup>, KÁLMÁN ENDRE DR.<sup>3</sup>, KARI SYRJÄNEN MD.<sup>4</sup>, KOVÁCS ILONA DR.<sup>5</sup>, SZEGEDI MUNKACSOPORT<sup>6</sup>, VASS LÁSZLÓ DR.<sup>7</sup>

*Fővárosi Szent István Kórház Patológiai Osztály, Budapest<sup>1</sup>; Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest<sup>2</sup>; Pécsi Orvostudományi Egyetem Patológiai Osztály, Pécs<sup>3</sup>; Department of Oncology and Radiotherapy, Turku University Hospital Turku, Finland<sup>4</sup>; Kenézy Gyula Kórház Patológiai Osztály, Debrecen<sup>5</sup>; SZTE Általános Orvostudományi Kar Patológiai Intézet, Szeged<sup>6</sup>; P.M. Flór Ferenc Kórház Patológia/Citopatológia Osztály, Kistarcsa<sup>7</sup>*

A „Nyájas beszélgetések” ötlete Nemeskürty Istvántól származik, aki a Rotterdami Erasmus hasonló című munkája alapján nyájas beszélgetéseknek nevezte azt a műfajt, amelyben a beszélgetők nem egymást meggyőzve, hanem a maguk szakismerelete szerint, az olvasó tájékoztatására mondják el véleményüket. Ezen gondolatok alapján nevezzük ezt a rovatot „nyájas beszélgetéseknek”, hangsúlyozva, hogy a megkérdezettek nem vitatkoznak, nem akarják meggyőzni a másikat, hanem csupán kifejtik nézeteiket, mondják el véleményüket.

**1. A nemzetközi gyakorlatban körvonalazódik egyféle irányzat, amely szerint az ASC-US- és az LSIL-kenetek klinikai jelentősége ugyanaz, mondván, hogy az érintettek ellátásában lényeges különbség nincs, különösen a fiataloknál. Kezelheti ezt a kétféle sejteltérést a klinikus egyféleképpen?**

*Babarczi Edit* A választó vonalat a teendőket illetően az életkornál kellene meghúzni. Összevonható az ASC-US és az LSIL a teendőkben, de a fiataloknál sokkal konzervatívabb lehet a klinikus – 1/2, vagy 1 év múlva cytológia kontroll javasolható. Peri-, postmenopausális nőknél tanácsolható a HPV teszt, ebben az életkorban a HPV pozitívítás nagyon prediktív értékű.

*Járay Balázs* Véleményem szerint a gyakorlatban igen, abban az esetben, ha kiegészíti HPV-tipizálással. Ennek az a jelentősége ugyanis, hogyha magas kockázatú vírust nem hordoz a beteg, akkor sebészi beavatkozásra nincs szükség, a citologia ismétlődő fél év múlva. Ha magas kockázatú vírus van jelen,

akkor sem szükséges műtéti beavatkozás, kivéve ha gyanús kolposzkópiás kép is jelen van.

*Kálmán Endre* Köszönöm a megtisztelő felkérést a „Nyájas beszélgetések” rovat a nőgyógyászati rákszűréssel, „pontosabban a sejtkenetekkel” foglalkozó, talán még pontosabban a minták értékelését és annak értelmezését körüljáró beszélgetéshez. Egy beszélgetés esetén jó, ha a felek tisztázzák alapállásukat. A mi tapasztalataink relatíve kisebb esetszámból adódnak, tehát bizonyos kérdésekben viszonylag kevesebb a tapasztaltunk, másrészt klinikához tartozva a beteganyag sem pont olyan, mint a klasszikus szűrésben, több a klinikainak minősülő vizsgálat. Mint kórszövettanász, cytologus nagyon óvatosan közelítem a klinikai teendők kérdését.

Mivel az első kérdés részben a 2. kérdésben visszaköszön, ott válaszolok rá.

*Kovács Ilona* Az ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) eredményei mutattak rá arra, hogy ezen betegcsoportot lehet azonos módon kezelni, azonban a beteg életkora alapján differenciálni kell a további teendőkkel kapcsolatban. A fent említett tanulmány eredményei mutattak rá arra, hogy az adolescens (13-20 éves) populációban ezen betegekben a különböző exciziós kezelések nem indokoltak, hanem a betegek folyamatos követése javasolt.

Az utóbbi évek HPV fertőzéssel és a méhnyak rákmegelőző állapotainak viselkedésével kapcsolatos tudományos eredményei szükségessé teszik, hogy a szülész-nőgyógyász és a citopatológus szakma konszenzuson alapuló egységes gondolkodásmódot alakítson ki a betegek követésével és kezelésével kapcsolatban.

*Szegedi munkacsoport* A klinikai ellátást a borderline ASC-US és LSIL kategóriákban a cytológiai javaslat mellett a Nőgyó-

*Levelezési cím:*

**Prof. dr. Bősze Péter**  
Fővárosi Szent István Kórház Nőgyógyászati Osztály  
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.  
Telefon: 275-2172 Távmasoló: 398-0288  
E-posta: bosze@eagc.eu

gyászati Szakmai Kollégium pontos és részletes állásfoglalása kell, hogy meghatározza. Ebben a betegek kora mellett egyéb, jól definiálható szempontoknak is meg kell fogalmazódnia. A kóros cytológiai lelet megjelenése óta eltelt időt, a kóros leletek ismétlődését és a cytológus javaslatát tartjuk általános szempontoknak, amelyekhez speciális klinikai szempontok: esetlegesen egyidejű terhesség, a kóros lelet megjelenése előtti partnerváltás, fokozott rizikócsoportha tartozás, hormonális változások és egyéb betegségekre kapott kemo- és radiotherapiák cytopathogen hatását együtt kell mérlegelni.

*Vass László* Kezelheti, annak ellenére, hogy citomorfológiailag jelentős különbség van a két elváltozás között. Lényege, hogy ASC-US esetén távolról sem biztos, hogy HPV fertőzés okozta eltérést látunk, LSIL esetén ez főnyomjelző jelek alapján egyértelmű. Első esetben tehát az elváltozás „gyógyulását” vagy „változását” kontrolláljuk, második esetben egy feltételezett HPV fertőzést követünk. Előfordulhat természetesen, hogy az ASC-US kép is HPV jelek irányában fejlődik tovább, de ez nem szükségszerű.

## **2. Gyakran találkozunk P2 véleményezése mellett ASC-US vagy LSIL kiegészítő megjelöléssel. Máskor a kiegészítő ASC-US vagy LSIL megjelölés mellett P3 áll. Mi a különbség a kettő között? Mit jelent a P2/P3 melletti ASC-US vagy LSIL kiegészítő megjelölés? Hogyan értékelje ezt a klinikus?**

*Babarczy Edit* Sajnos saját gyakorlatunkban is a Bethesda klasszifikáció mellett használjuk a Papanicolaou megjelölést is. Ugyanolyan hektikusan, ahogy a kérdés jelzi. A teendőket a Bethesda klasszifikáció határozza meg, teljesen függetlenül a P2 vagy P3 megjelöléstől. Utóbbiak használatában, ha saját tapasztalatunkat nézem, akkor teszünk P3 megjelölést, ha a kenetben az LSIL jelek mellett nincs más reaktív, reparatív elváltozás.

*Járay Balázs* Ez kizárólag a citológustól függ, semmilyen írott szabály nincs arra vonatkozólag hogy a Bethesda klasszifikáció fogalmai miként feleltethetők meg a PAP rendszer elavult kategóriáival. Ez nyilván azért van, mert sehogysem lehet megfeleltetni a két rendszert egymással, egy szövettani szintű leletező rendszert hiba visszabújtítani a PAP klasszifikáció értékeire.

Másfelől megközelítve miért lenne az LSIL P3? A P3 azt jelenti hogy nem tudom kizárni azt, hogy a betegnek súlyos diszpláziája vagy méhnyakrákja van, az LSIL diagnózis pedig azt jelenti, hogy a betegnek HPV vírus fertőzéssel kapcsolatos enyhe hámtérése van, mely 90%-os valószínűséggel fél-egy éven belül magától elmúlik, teendő vele nincs.

Ha két-három hét alatt két külön nőgyógyásznál megjelenik a beteg – amúgy helytelenül – mindkét helyen LSIL, P3 diagnózist kap, akkor a nőgyógyásznak a jelenlegi szakmai állásfoglalás és talán a módszertani levél szerint is meg kell operálnia a beteget. Többek között ezért nem minősítem P3-

nak az LSIL-t, és még egyszer kihangsúlyoznám, hogy a PAP rendszer használata korszerűtlen, káros, félreérthető, meg kellene szabadulnunk tőle.

*Kálmán Endre* Az alapvető problémát abban látom, hogy bár célként megfogalmazódott, hogy térjünk át a klasszikus Papanicolaou nevezéktanról a Bethesda rendszerre, ez általánosságban nem történt meg, a kettő párhuzamosan fut. Ez igen sajnálatos, mert a fenti értelmezési zavarokhoz vezet. Nálunk ez viszonylag egyszerűen történt. A P osztályozást elhagytuk, mert elfogadtuk a nem teljesen egységes P osztályozás Bethesda konferencián megfogalmazott kritikáját, ill. azt vélelmeztük, hogy ez a pontosabb, kifinomultabb, jobban nyomon követhető terminológia letisztultabb kezelési módokhoz fog vezetni.

Érdemben vizsgálva a kérdést a zavar érthető, mert a két nevezéktan nem fordítható át tökéletesen egymásba. Az LSIL megjelölés lényegében egy olyan vírus cytopathiat jelöl, melyről tudjuk, hogy nagy regressziós hajlammal rendelkezik, mely a klasszikus P nomenklatura szerint bizonyos szempontból reaktívnek is tartható, mint infektív ágens okozta elváltozás. Azonban tagadhatatlan, hogy ennél nagyobb a jelentősége. Az LSIL-t az atypia révén P3 nak kellene, de nehéz annak nevezni, mert ugyan lehet bizonytalanság abban, hogy mi az elváltozás lefolyása, esetleg megfelelő-e a minta reprezentativitása, de a cytológiai jelenség mögött egyértelmű szövettani elváltozás van, azaz a minta cytológiai jelenségének a megítélése nem hordozza azt a bizonytalansági faktort ami a P3 jelentésében benne van. LSIL P2-nek pedig nem felel meg.

Az ASC-US a P2-n belül helyezhető el. Javasolnám elhagyni a P nevezéktant.

Az IARC 2007-s európai ajánlásai az LSIL ill. ASC-US esetében nyilván tartalmaznak hasonlatosságokat, ill. valóban választható lényegében azonos taktika is. Fiataloknál a megfigyelés ismételt kenvétellel elfogadható, idősebbeknél morfológus szemléletéből fakadóan én a colposcopiát ajánlanám, tekintettel arra, hogy LSIL esetén colposcopiával látni kell az elváltozást, ami így megíthető. Ha nem látható persze változtatni kell a taktikán.

*Kovács Ilona* Az ASCUS és az LSIL nem ugyanazt jelenti a citomorfológiai kép alapján, de a klinikai konzekvenciái ugyanazok az előző pont figyelembevételével. A Papanicolaou- és a Bethesda-rendszer egymásnak történő megfeleltetése körülményes, és a két rendszer hibrid alkalmazása félreértésekre adhat okot, továbbá nehézkessé teszi az egységes gondolkodásmód és az egységes irányelvek kialakítását. A Bethesda-rendszer bevezetésekor a Papanicolaou megfeleltetést csak átmeneti időre javasolták, sajnos az egységes rendszerre még a mai napig nem történt meg az áttérés. Tapasztalataink azt mutatják, hogy a Papanicolaou megfeleltetés gond nélkül elhagyható, Hajdú-Bihar megye és Debrecen város szakrendelői vonatkozásában 2003 óta nem alkalmazzuk a Papanicolaou megfeleltetést a szülész-

nőgyógyász kollégákkal egyetértésben és ez semmiféle problémát nem okozott.

*Szegedi munkacsoport* A cytológusnak fel kell vállalnia a kóros és nem kóros leletek felelősségét, ez a Bethesda rendszerben egyértelműen jelezhető. A Papanicolaou beosztást el kell hagyni. A TBS leletekben jelezhető az ismétléskérés okai és az állásfoglalást nehezítő kenetminőségi problémák, valamint a javaslat a diagnózis pontosítása érdekében.

*Vass László* A klinikusnak a Bethesda terminológia és elvrendszer elfogadása óta nem lehet értékelendő információ a P2-P3 megjelölés. A gyógyító orvos csak az ASC-US vagy az LSIL elváltozást értékelheti, ezek döntenek el teendőit. Mindkét esetben 6 hónapos kontroll lehet javasolt, ennek várható eredménye azonban – a fent leírtaknak megfelelően – kissé eltérő skálán mozoghat. A kérdés jól példázta, hogy miért nem szabad a P2-P3 diagnózisokat alkalmazni a XXI. században. A két diagnózis közötti különbség (ez esetben P2 ill. P3) nem a keneten, a sejtképpen van, hanem a citodiagnosztika agyában, gondolkodásmódjában, defenziójában, félelmeiben, szaktudásában!

### **3. Újabban különösen gyakori a P2 mellett a HPV-megjelölés. Mi ennek a klinikai jelentősége? Gyakran látható az ilyen leleteken az, hogy hat hónap múlva ismételt kenetvételel javasolt. Mi várható ettől? Szükséges-e ilyenkor a HPV-meghatározás? Javasoljuk ezt az országos előírásban?**

*Babarczy Edit* A Bethesda klasszifikáció a HPV morfológiai jeleit viselő kenetet a kóros, neoplasticus hámváltozások közé sorolja. Ez azonban önmagában csak maximum enyhe dysplasiát jelent nem prekancerosus állapotot. Tudjuk, hogy a HPV infectio fiatal korban igen gyakori, de az esetek csak kis százalékában alakul ki HSIL. A teendő: 1/2 vagy akár 1 év múlva cytológiai kontroll. Ennek eredményétől függően javasolunk HPV tesztet.

*Járay Balázs* A HPV meghatározás alapvetően szükséges ezen esetekben és főképp az ASC-US, ASC-H esetekben. Ha magas kockázatú vírus nem mutatható ki, 95% körüli biztonsággal kimondható hogy a beteg nem szenved súlyos diszpláziában vagy karcinómában. Ha veszélyes vírustörzs jelenléte igazolható, akkor 3-6 havi citológiai kontroll, ASC-H esetben konizáció javasolható.

*Kálmán Endre* Mivel mi magunk ezt a gyakorlatot nem követjük, ezért csak gondoljuk a megjelölés értelmét.

Azaz arról lehet szó, hogy akkor, amikor HPV minor, főként citoplazmikus jelei látszanak, nem nyilvánvaló az LSIL, és ez nem is az ASC-US kategóriája, de a megfigyelését jelölni, ill. közölni kívánja a vizsgáló, avagy nem használja a Bethesda ASC terminológiáját, helyette P2 HPV megjelölést alkalmazza a leletező. Mint patológus általában véve, azt tartom szerencsésnek, ha a vizsgáló rögzíti, rögzítheti megfigyeléseit, és nem

csak azokat, melyekből egyértelmű klinikai lépés következik. Ennek külön jelentősége van oktatás, minőség biztosítás, vagy akár tudományos szempontból.

Más oldalról, az is nyilvánvaló, hogy egy patológiai leletből, még a legegyszerűsítettől sem vezethető le mindig egyenesen a klinikai terápiás következmény, hiszen annyi tényező, – kor, szociális helyzet, kulturális fok, beteg-orvos viszony, általános állapot, társbetegségek – mondhatni az élet befolyásolja a klinikai teendőket. Ez különösen igaz a nőgyógyászati cytopathológiai lelet értelmezésére. Ezen felül itt is elmondható Stewart klasszikus mondása, mely szerint a lelet értékét a klinikus és a patológus intelligenciájának az eredője szabja meg. A saját gyakorlatunkban ez a klinikus és a leletező közti megbeszélés során alakul ki, ha ez szükséges. Tudom, hogy általánosságban ezt nem könnyű kivitelezni. A helyzetünket e téren jelentős mértékben segíti, hogy az PTE Patológiai Intézetben néhány területen hosszabb ideje kialakított, klinikailag orientált, stabil munkacsoportok vannak, a klinikus egyértelműen tudja, hogy kit kell hívnia, ill. a személyes jó viszony, kapcsolat miatt, ha jónak látja, megteszi, de mi sem hezitálunk, ha kérdés merül fel.

A megfelelő minősítő körülmények mellett (kor, stb) megfelelő minőségű, mennyiségű, fixáltságú kenet esetében, a HPV tipizálást nem látom szükségesnek, avagy előírandó lehetőségnek. Ha folyadékfázisú mintából, maradékból történne a meghatározás az esetleg javasolható lenne, de a magyar gyakorlat nem ez. A 6-12 hónap közötti ismételt kenetvételel elegendő lehet, esetleg colposcopiával kiegészítve. Azt várjuk ekkorra, hogy a hámnak megfelelő időt hagyva a gyógyulásra, kiküszöbölve az egyéb zavaró tényezőket (gyulladás, atrophia) jobban meg tudjuk ítélni a hám állapotát. Amennyiben HPV infectio okozta a jelenséget, az esetek jelentős részében ez lezajlott már és nincs elváltozás, avagy világosabban látható egyértelműbb elváltozás mutatható ki. Amennyiben ismételt ASC-US áll fenn (persze az előző kenetet is újra meg kell vizsgálni) colposcopiát látnék elsősorban szükségesnek. Amennyiben súlyosabb a cytológiai elváltozás, akkor annak megfelelően kell eljárni. Persze több alternatíva is adódik.

*Kovács Ilona* Ez a problémafelvetés is a két értékelő rendszer összefésülésének nehézkességét mutatja. A HPV infectio konzekvenciái nem a P2 vagy P3 megjelölésen múlnak, sokkal inkább a beteg életkorán. Az ismétlés a citomorfológiai eltérések perszisztálását mutatja a HPV-típusmeghatározás a kolposzkópos eredménnyel együtt a betegkövetés módjának eldöntéséhez nyújt segítséget. A HPV meghatározás ajánlható.

*Szegedi munkacsoport* HPV asszociált jelenségek valódi atypia (LSIL) nélkül. Ismétlődés esetén követést igényel és a beteg felvilágosítását az esetleges rizikó csoportba tartozásról. Véleményünk szerint a perszisztáló HPV infectiot mutató kenetekenél (1,5 éven belül legalább 2x HPV-s cytológia) megilleti a beteget a HPV meghatározás lehetősége és a szűrési intervallumok csökkentése,

ha valóban rizikócsoporthoz tartozik. ASC-US diagnózis esetén a cytológus javaslatára is tanácsos lenne elvégezni a tipizálást.

*Vass László* HPV első fénymikroszkópos gyanúja esetén nemzetközileg is a 6 hónapos kontrol javasolt. Ennek indoka, hogy a betegség folyamata – a rendelkezésünkre álló, akár 5-15 éves (!) periódusban is – követhető legyen. Amennyiben a kép nem változik, vagy javul, további kontrollok, vagy akár azok elhagyása is javasolt lehet. Ha a kép nem javul, sőt romlik, a HPV meghatározás elengedhetetlen. Sokan vélik, hogy helyes ismeri az „első észlelt” HPV kórokozójának altípusát, ez későbbi összevetésekben hasznosan értékelhető eredmény lehet. Kicsiny a valószínűsége annak, hogy alacsony rizikójú vírust találjunk, hazánkban különösen nagy a jelentősége annak, hogy a HPV meghatározás negatív eredménye utólag „ál-pozitív” vírus jelekké minősíti az első kenetben értékelt elváltozásokat. Megítélem szerint az asszonynak is joga, hogy a fertőzés típusát – ha ez érdeklő – ismerje. Ez később a szövettani elváltozás esetén is fontos lehet az összehasonlításhoz.

#### **4. Saját gyakorlatokban a ASC-H-kenet milyen gyakran fordul elő? Mit jelent ez a kenet a klinikus számára? Értékelje a HSIL-kenetekkel megegyezően? Szükséges-e ASC-H egyáltalán?**

*Babarczy Edit* Saját gyakorlatunkban az ASC-H 1% alatti gyakoriságú. A definíció szerint ez azt jelenti, hogy nem zárható ki súlyos dysplasia. Sok oka lehet, hogy miért nem adható egyértelmű diagnózis. Példul kísérő súlyos lob fertőzés, vagy egyéb tényező nehezíti a diagnózis felállítását. 3 hónap után (az esetlegesen szükséges kezelést követően) cytológiai ismétlést szoktunk kérni. Ennek eredményétől (ami akár ismét lehet ASC-H, HSIL vagy regeneráció) függ a további teendő (HPV teszt, szövettan, fél majd 1 év múlva ismétlés). A klinikus ne értékelje az ASCH-t a HSIL kenetekkel megegyezően, ezért szükséges ez a kategória.

*Járay Balázs* Az ASC-H saját anyagunkban 0,4%, irodalmi adatok szerint 0,2-0,5%. A szakirodalom úgy foglal állást, hogy magas kockázatú HPV fertőzés esetében az ASC-H HSIL-ként kezelendő.

*Kálmán Endre* ASC-H természetesen létezik, és nem gyakori, mert nem is lehet az (nálunk 0,24%). A jelentősége nem azonos a két véleménynek. HSIL egyértelmű colposcopiát, annak eredményének függvényében pedig biopsia/therápiás beavatkozás indokol. ASC-H esetében szintén colposcopia javasolt, de ez esetben nagyobb valószínűséggel fennáll annak az esélye, hogy megfelelően értékelhető colposcopia mellett sem látható a cytológiai leletet magyarázó elváltozás. Ebben az esetben több lehetőség adódik, ismételt kenet 6-12 hónap múlva, ennek függvényében HPV tipizálás egy év múlva.

*Kovács Ilona* Az ASCH 0,4%-ban fordul elő. Véleményünk szerint az ASCH kenetek fokozott observációt indokolnak. Sa-

ját tapasztalataink és az irodalmi adatok is azt mutatják, hogy ezekben az esetekben magasabb arányban fordul elő a későbbi szövettani mintákban high grade lézió, mint az ASCUS esetében. Természetesen a cytológiai laboratóriumokban fontos ezen diagnózisok arányának figyelemmel kísérése, nem jó ha a cytológus a HSIL felvállalása helyett az ASCH szűrkezőnáját választja.

*Szegedi munkacsoport* Az ASC-H előfordulása változó, 2008-ban 0,2% volt. Az ASC-H diagnózis eseteinkben inkább a suboptimalis kenetek bizonytalansági tényezőjét jelzi (az arány praxisfüggő), és csak kisebb számban a HGSIL kritériumainak részleges hiányát. A nemzetközi megítélés is vegyes. Mivel a diagnózis meglehetősen szubjektív, a mi gyakorlatunkban ép kolposzkópos kép mellett a HGSIL Borderline laesiojaként ítéljük meg, és ha a kenet nem optimalis minőségű, korai ismétlést javasolunk. Ha a kenet jól értékelhető, hisztológia javasolt.

*Vass László* Az ASC-H diagnózisa igen fontos. Alapja, hogy amennyiben az ASC diagnózisa mögött daganat megelőző állapot van, az csaknem mindig kis sejtes, high grade lezió. Ezért az ASC-H kenet úgy értékelendő és követendő, mintha egy HSIL-t megelőző állapot lenne! Gyakorisága minőségbiztosítási mutató: nem lehet több, mint az összes ASC diagnózis 5%-a!

#### **5. A Papanicolaou-beosztásban megkülönböztetünk P4- és P5-elváltozásokat. Ezeket a Bethesda összevonja a HSIL-csoportban, ami azt jelentheti, hogy a HSIL-kenetek klinikai jelentősége nem mindig egyforma. Mit tegyen a klinikus? Értékelje a HSIL-keneteket mindig egyféléképpen?**

*Babarczy Edit* Az irodalom szerint a HSIL cytológia diagnózist szövettani vizsgálat követi. Azonban a Bethesda klasszifikáció is ismeri a CIN2, CIN3 csoportokat. Saját gyakorlatunkban ha CIN2 a diagnózis, általában 3 hónap múlva kérünk egy ismétlést (hiszen még a CIN2 is nagy százalékban visszafajlődik!). Ennek eredményétől függ a további teendő. CIN3 és in situ carcinománál szövettani vizsgálatot javasolunk.

*Járay Balázs* Van olyan nézet, mely szerint a CIN II eseteket ki kell venni a HSIL csoportból, ezzel egyet tudok érteni, de ehhez nagyon képzett szakemberekre van szükség és igen precíz minőség ellenőrzésre, ez pedig nincs meg teljes mértékben jelenleg Magyarországon.

A HSIL citológiai diagnózis magas kockázatú HPV DNS egyidejű jelenléte esetén műtéti beavatkozás indikációja, kivéve speciális esetekben mint például terhesség, egyéb betegségek egyidejű fennállása.

*Kálmán Endre* A Papanicolaou-beosztás P4- és P5 kategóriája semmiképp nem vonódik össze a Bethesda rendszerben. A P5 a kóros laphám elváltozás/ invazív lapcarcinoma, mirigyhám elváltozás/adenocarcinoma/ egyéb malignus daganat Bethesda kategóriával egyenlő.

*Kovács Ilona* A nőgyógyász mindig a beteg életkorával, a koleszkópos eredménnyel és a HPV státusszal együtt értékeli a HSIL-t. A Bethesda-rendszer a HSIL csoporton belül differenciálásra ad lehetőséget (CIN2, CIN3) ez lehetővé teszi a személyre szabott terápia kialakítását az érintett nőbeteg kapcsán. A HSIL CIN 2 esetében, ahol egyes irodalmi adatok 64%-ban írnak le regressziót, kevésbé radikálisan kell eljárni, mint a CIN3, CIS esetében különösen adolescens korban. Véleményünk ebben hasonló az ASCCP ajánlásához.

*Szegedi munkacsoport* A cytológia korlátai miatt a HGSIL elváltozások egyértelműen szövettani vizsgálatot igényelnek

*Vass László* A HSIL a CIN2-CIN3 (utóbbin belül a Cc. in situ) elváltozásokat is tartalmazza. Így malignus, de nem invazív elváltozást jelöl! Mivel még ezen csoportban is van spontán regresszió, egy 3 hónapos kontroll a beteg korának és kórelőzményének ismeretében itt is indokolt lehet (negatív előzmény, 25 év alatti beteg, nem terhes, stb.). Annál is inkább így van, mert a hazai citodiagnosztika sajnos inkább az „ál-pozitivitás” felé értekel. (A diagnosztika biztonsága az akár nem is helyes indikáció alapján, de megoperált beteg?!) A nőgyógyászati gyakorlat sem kifejezetten műtét ellenes (Nem is igazi sebész, aki nem „szeret” operálni?!) Itt sem vagyok a P4,P5 barátja, de ezt a terminológiát példának véve: a HSIL kenet lehet P4, de P5 (bizonyosan invazív rák!) aligha. A klinikus viselkedése műtét felé irányuló, megfelelő kontroll vizsgálatokat követően, figyelembe véve az asszony kórelőzményét és nőgyógyászati „helyzetét”.

**6. Számos érv támasztja alá a CIN1, CIN2 és CIN3 csoportosítás helyességét. A Bethesda azonban csak két csoportot különböztet meg: LSIL és HSIL. Az ASCCP-útmutató többek között ezt úgy hidalja át, hogy a CIN2-t és CIN3-at összevonja „súlyos CIN” név alatt. A CIN2 messze nem azonos a CIN3-mal: egyes adatok szerint akár 60-70%-ban is visszafejlődhet. Jó választás a Bethesda-felosztás alkalmazása? Európa többnyire megmaradt az enyhe, közepes, súlyos dysplasia megjelölések mellett, de az eredeti Papanicolaou-beosztást is megfelelően tájékoztatónak tartják.**

*Babarczi Edit* Mi is úgy gondoljuk, hogy CIN2 és CIN3 nem azonos, de a Bethesda felosztás is lehetőséget ad az elkülönítésre, és mi élünk is vele.

*Járay Balázs* A PAP beosztás szerintem elavult, legfeljebb kényelmi szempontokkal lehet indokolni fennmaradását, a betegek általában ezt ismerik, erre kérdeznék rá.

A Bethesda rendszer nyilván nem tökéletes, bonyolult kissé, de igen pontos, számonkérhető, egyértelmű terminus technicusokat alkalmaz, mindenhol ugyanazt jelenti, míg egy P3-as diagnózis nem értelmezhető biztonsággal, ha a későbbi szövettan gyulladás avagy rák, akkor is igaza volt a citologusnak. Részemről hajlok arra, hogy a CIN II csoportot kivegyük a HSIL csoportból.

*Kálmán Endre* A morphologiai beosztások, klasszifikációk természetellenesek, a mindennapi gyakorlatot segítő mankók. A CIN1-2-3 csoportosítás, mint morphologiai jelenség nem kérdőjelezhető meg, a szöveti jelenség értelmezése viszont az ismeretek függvényében változhat.

A CIN1-t inkább cytopathiaként értékelhetjük, kifejezett regressziós hajlammal. Lényegileg nem különül el, bár morphologiailag más, mint a hegyes függőly. Ezért a SIL nevezéktan ezt LSIL-ként összevonja. Az elváltozás polyclonalis, magas kockázatú és nem magas kockázatú HPV egyaránt szerepel a kialakulásában.

CIN1-t meghaladó hámelváltozás esetén (CIN2, 3) pedig vírus integráció, klonalitás, a valódi neoplasticus állapotnak megfelelő jelenségek húzódnak meg a morphologiai kép mögött. A CIN2 és 3 gyakrabban jár együtt, mint CIN1 és 3 vagy CIN1 és 2. Ezen okok miatt van jogosultsága a HSIL összevonásnak. Másik oldalról kétségtelen, hogy még ezek az elváltozások is visszafejlődhetnek, elpusztulhatnak, a rákos elfajulás nem törvényszerű. A CIN2-nek minősített esetekben nagyobb mértékű a visszafejlődési hajlam.

Ezért talán klinikailag vitatható, hogy CIN2-t tényleg egy klap alá lehet-e vonni a CIN3-mal.

Ugyanakkor érthető a cytologia és kórszövettani diagnózis összehasonlíthatóságának az igénye, és ehhez megfelelően alkalmazható, reprodukálható, elfogadható séma a LSIL/HSIL. Személy szerint én a kombinált alkalmazást támogatom. Cytologiailag/klinikailag a kérdés ott húzódik meg, hogy kellően reprodukálható-e a CIN2, CIN3 elkülönítés, kellő biztonságot adna-e a CIN2 LSIL-be sorolása.

*Kovács Ilona* A CIN2 és CIN3 megítélésénél és terápiás konzekvenciáinál a beteg korát kell elsősorban figyelembe venni és egyedi módon kell az egyes eseteket a különböző terápiás stratégiákba illeszteni. Azt gondolom, hogy egységes szűrő és értékelő rendszer bevezetése és az ahhoz kapcsolódó konszenzuson alapuló iránymutatások meghatározása a fontos. Bármelyik felosztás vagy beosztás mechanikus alkalmazása káros lehet, hasznos lenne interdiszciplináris vélemény kialakítása (onko-team?)

*Szegedi munkacsoport* A CINII-III beosztás szöveti kritériumokon alapul, a cytológiában ezekre csak indirekt jelek utalnak. A CINII-III-nak megfelelő HGSIL-ben nem lehet a visszafejlődésre várni, egyértelműen hisztológiát igényelnek.

*Vass László* Európa sem tartja megfelelőnek az eredeti Papanicolaou beosztást! (EU UEMS szakbizottsága, EFCS szakbizottságai, napi gyakorlat a Brit szigetektől Olaszorszáig). A CIN2 és CIN3 hisztológiai különbözősége nyilvánvaló de az is az, hogy a klinikus gyógyító gondolkodását meghatározó határ a szövettan megelőző citológia során a CIN1 vs. CIN2/CIN3 között, és nem a CIN1/CIN2 vs. CIN3 között húzódik.

Ezt számos daganat sejt evolúciós és molekuláris adat is alátámasztani látszik. Kétségtelen azonban, hogy 6-12 hónapot meghaladó CIN2, folyamatos progressziót alátámasztó CIN3, műtét irányába mutat. A szövettani diagnosztika pedig az egész világon megmaradt a „klasszikus” háromágú felosztás mellett, jól követhető gyneco onkológiai teendőkkel. A legújabb brit terminológia is szóhasználatában megtartja ugyan a „diskariózis”-t, a München terminológia is megtartja a P „osztályok” használatát, de elveiben mindkettő már a CIN1 vs. CIN2/CIN3 határ mellett foglal állást és a Bethesda elv rendszert követi. Összefoglalva: a napi nemzetközi gyakorlatban ma már nem látok ellentmondást a citológia „két karja” ill. a szövettan „három karja” között, még ugyanazon beteg esetében sem.

## 7. Formálódik egy P2+ csoport. Mi erről a véleménye?

*Járay Balázs* Először is nagyon nem szeretem a PAP beosztást, így egy P2+ csoport bevezetését teljes mértékben feleslegesnek tartom, a PAP beosztást nem szabad a jövőben alkalmazni, ehhez azonban konszenzusra van szükség először a saját szakmánkban, ezt követően a nőorvosokkal. Érdekes módon számos helyen már elhagyták, semminemű fennakadást nem okozott ez, a magánpraxisokban a legnehezebb átállni a piacvesztés fenyegető réme miatt.

*Kálmán Endre* Nincs benne tapasztalatunk.

*Kovács Ilona* Az országosan egységes rendszer és gondolkodásmód kialakítása rendkívül fontos, mert ehhez lehet egységes terápiás irányelveket kialakítani. Lehet a Papanicolaou-rendszert további alcsoportokkal kiegészíteni, de mindennek csak akkor van értelme, ha ehhez egységes gondolkodásmód társul az országban. Nem biztos, hogy hasznos lenne a nemzetközileg is összemérhető adatokat szolgáltató, és már számos intézményben alkalmazott Bethesda-rendszert felcserélni egy egyedi rendszerre.

*Szegedi munkacsoport* A TBS leletekben a szöveges diagnózisok jelzik az ilyen elváltozásokat, ezért a Papanicolaou jelölésekre nincs szükség.

*Vass László* Indokolatlan bizonytalanságot kelt, érdekes dolgot lehet írni róla. Figyelembe véve a betegség természetes viselkedését, aligha lesz valaha is jelentősége!

## 8. Mi a helyzet a kenetek minőségellenőrzésével?

*Babarczi Edit* A kenetek minőségellenőrzése elengedhetetlen. A mi gyakorlatunkban az asszisztensek egymás anyagait tekintik át napi rendszerességgel. Magánpraxisomban pedig a szűrő asszisztens után valamennyi kenetet megnézem.

*Járay Balázs* A citológiában két módon folyik a minőség ellenőrzés, vagy 100%-os ún. gyors rescreening-et alkalmazunk, vagy a kenetek 15-25%-ának teljes értékű újraértékelése folyik,

hazánkban nem tudom hol tud ez folyamatosan megvalósulni, néhány labor biztosan megteszi, biztos van ahol erre nincs mód. E mellett össze kéne vetni a citológiai vizsgálatok eredményeit a végleges szövettani eredményekkel és specificitás, szenzitivitást meghatározni évente.

*Kálmán Endre* Ez egy fontos sarokpont. Biztosan van ezen a téren javítani valónk. Az utóbbi időben nehezíti helyzetünket a PTE-n, hogy az új fejlesztésű beteg informatikai rendszer, kérésünk ellenére sem támogatja ilyen irányú munkánkat. A minőség biztosítás legjelentősebb része az eset kontrollra fókuszálódik. Erre a regionális intézmény jelleg miatt kiválóak a lehetőségeink. Azaz a nőgyógyászati operáltak korábbi Pap cytológiával való összevetése folyamatosan zajlik. A belső dokumentációt javítanunk kell.

*Kovács Ilona* A kenetek minőségellenőrzése az ANTSZ szűrési protokolljának megfelelően történik minimum 10% kerül újra szűrésre a negatív kenetekből. Az intézményekben működtetett minőségügyi rendszer részeként a citológiai laboratóriumra vonatkozó indikátorok között alkalmazzuk az ASC arányt, az álnegatív, álpozitív esetek folyamatos követését a szenzitivitás specificitás évenkénti értékelését. Figyelemmel kísérjük az értékelhetetlen kenetek arányát, a átmeneti zóna sejtjeinek létét ebben a nőgyógyász kollégákkal jó együttműködés jött létre és a visszajelzéseink hatására az irodalmi adatokhoz közelítő arányt tudtunk elérni. A QualiCont segítségével külső minőségellenőrzésben is részt veszünk.

*Szegedi munkacsoport* A minőségellenőrzésnek a kenetek jó technikai minőségének biztosításával a praxisokban kellene kezdődnie. Célszerű lenne maximális előfordulási rátát meghatározni az inadequat minták arányára. A citológiai laboratóriumok működésének külső és belső minőségbiztosítására kidolgozott rendszerek léteznek, de megfelelő számú szakszemélyzet és pénz hiányában ezek a követelmények nem mindig teljesíthetők. Nagyobb területi lefedettségű patológiákon a hisztológiai belső kontroll működik, és ez a praxisokban is megvalósítható, ha a betegek figyelmét a műtetre küldés előtt felhívják a szövettani lelet kikérésének és megőrzésének fontosságára.

*Vass László* Neuralgikus pont. Hazánkban talán a pozitív kenetek többes megítélése gyakorlat (bár indokolatlanul sok az „ál-pozitív” lelet), a negatív kenetek több lépcsős vizsgálata valószínűleg csak néhány laborban folyik. Magunk vezető előszűrő és orvos minimum 25-30%-os negatív kenet újravizsgáló kontrolljával dolgozunk. Laboratoriumunkban minden citológiai kenetet értékelő orvos köteles évi minimum 500 primér szűrést végezni. Aligha érthető számomra, hogy egy orvos, amennyiben csak évi 5-7%-nyi normálistól eltérő kenetet lát, csak 0,5-0,7%-nyi rákot lát a nőgyógyászati citológiában, hogy ítélni meg negatív kenetek gyakorló ismerete nélkül a differenciál diagnosztikailag problémás eseteket. (Elképzelhető jó kolposzkópiái gyakorlat oly módon, hogy az orvos csak pozitív irányban eltérő portio felszint lát egész életében?)

A Bethesda terminológia pontos minőségbiztosítási kritériumokat is tartalmaz, ezek követése kötelező lenne:

- dysplasticus sejt vagy daganatsejt jelenlétében a kenet nem lehet ÉRTÉKELHETETLEN.
- Konvencionális kenetekben a sejtszám 8 000 – 10 000 között kell legyen a keneten, ez „referencia” ábrákkal becsülhető.
- Legalább 10 jól megítélhető strukturájú endocervikális vagy laphám metaplaziát mutató sejt kell ahhoz, hogy a transformációs zona jelenléte bizonyított legyen. Degenerált sejtek nyákban nem értékelendők.
- ASC-H az összes ASC diagnózis 5%-10% (?) vagy kevesebb %-nyi arányát teheti ki.
- ASCUS/AGUS nem lehet több mint: az összes kenet 3-5%-a
- Arányok: ASCUS/AGUS: LSIL/HSIL/CC = 3-4:1
- „Atypusos mirigyhámsejtek” megjelölés aránya egy szokványos cytologiai laboratóriumban 1% alatt kell, hogy legyen” (előfordulása az irodalomban 0,3-0,5%)

Fentiekhez szükséges, hogy egy laboratórium minimum 15 000 kenet/év anyagot dolgozzon fel, egyébként az „eltérő” esetek száma oly alacsony, hogy a tévedések nem felmérhetőek!

Leghelyesebb az össze negatív kenet 100%-os rapid „re-screening”-je lenne, ez 30 másodperc/kenet minőségbiztosító értékelés során. Hazánkban jelen bérszínvonal mellett ez nem finanszírozható.

**9. A kóros (atípusos) mirigysejtek tartalmazó keneteket a Bethesda AGC-NOS, AGC-FN és AIS csoportokba osztja. Ezek jelentőségét a nemzetközi irodalom nem ítéli meg egységesen. Van értelme ennek a csoportosításnak? A saját gyakorlatban milyen arányban fordulnak elő ezek a kenetek? Mi a klinikai jelentősége ennek a csoportosításnak, avagy elég az összes kóros mirigysejtet tartalmazó kenetet egységesen értékelni? Mennyire különíthetők el a méhnyakból, a méhnyálkahártyáról, méhkürt/petefészekről származó mirigysejtek?**

*Babarczy Edit* Az atypusos mirigyhám kiszűrésének is nagy jelentősége van. A különböző csoportokba való sorolásnak véleményem szerint már kisebb a jelentősége. Valamennyi atypusos mirigyhámot jelző cytologiai diagnózisnál a teendő hasonló – elkerülhetetlen a szövettani vizsgálat – akár csak egy endocervikális abrúzió formájában, de akár conisatio is.

Az endocervikális és endometriális mirigyhám jól elkülöníthető. A tapasztalat megszerzésében nekem legtöbbet a radikális trachelectomia műtéten átesett betegek cytologia követése segítette. (A kenetek sok endocervikális és endometriális mirigyhámsejtet tartalmazhatnak).

Petefészek tumorból származtatható atypusos mirigyhám cervix cytologiai kenetekben saját gyakorlatunkban (sok-sok év alatt, nagy nőgyógyászati centrumban) igen ritka (amit felismertünk, összesen két eset).

*Járay Balázs* Saját anyagunkban az ASC-H-nál kissé alacsonyabb százalékban fordul elő, ez jóval kevesebb mint például Hollandiában, ennek okát nem tudom magyarázni.

A felosztást logikusnak tartom, bár az intra és interobserver szórás általában nagy. Az AIS-nak klasszikus, jól felismerhető cytologiai jelei vannak, jó kenetből az egyéb lokalizációból származó mirigyhámsejtek elkülöníthetőek.

*Kálmán Endre* Nehéz erről a kérdéstről saját tapasztalatok alapján nyilatkoznom, mivel igen alacsony ezen esetek száma, összesítve 0,4% nagyságrendbe esik. Más a súlya az AIS-nek, a AGC NOS/AGC FN-hez képest. A súlyossági véleményétől eltérő jelentőségű az eredetre vonatkozó megjelölés, ha mondjuk, endocervicálnak véleményezett az elváltozás, és ott nem igazolható forrás, akkor gondolni kell a további lehetőségekre is, azaz klinikailag mindenképp a problémásabb eset kategóriáját képezik a mirigyhám léziók, és mint ilyenek csoportot képeznek. Bár tudom, hogy ez nem közvetlen klinikai szempont, de a mirigyhám elváltozások finomabb kiértékelése is tanulási folyamat a cytologus számára, melyre újabban egyre nagyobb hangsúly fekszik, ezért az esetek elemzésekor fontos tudnunk, hogy mit gondoltunk egy adott cytologiai jelenségről, ezért is van értelme a kategorizálásnak. A végső szót a jelenleg még nem kellő mennyiségű, de egyre gyűlő tapasztalatok alapján lehet majd kimondani.

*Kovács Ilona* A mirigyhám-elváltozások gyakorisága a szűrési és szövettani anyagunkban nem magas (AGC-NOS 0,2-0,3% az AGC 0,05% az AIS 0,006%). A mirigyhám-elváltozások belül fontos az alcsoportok létrehozása. Saját adataink azt mutatják, hogy az AGC-NOS csoportban 74,4%-ban fordultak elő benignus léziók és 25,6%-ban pedig high grade léziók (mirigybe terjedő CIN3, CIS; GIN). Az AGC-FN csoportban 38,4% volt benignus lézió és 61,6%-ban high grade lézió (mirigybe terjedő CIN3, CIS; in situ adenocarcinoma, invazív adenocarcinoma). Az AIS esetében valamennyi esetben igazolódott mirigybe terjedő CIS vagy adenocarcinoma. Mindez azt mutatja, hogy ezen csoportokat nem lehet egységesen megítélni; az AGC-NOS és az AGC FN csoport elkülönítése hasznos lehet.

Az uterus különböző régióiból, illetve a petefészekből származó mirigyos tumorok nem mindig különíthetők el, vannak olyan daganattípusok, melyek minden említett területen megjelenhetnek primer tumorként (pl. endometrioid adenocarcinoma).

Az esetek egy részében a GIN és a mirigybe terjedő CIN vagy CIS nem különíthető el egyértelműen. A citológiának nem feltétlenül kell törekednie a primer tumor kiindulásának megadására, a célja sokkal inkább az, hogy a még panasz nem okozó daganatra vagy daganatmegelőző állapotra felhívja a figyelmet és így esélyt biztosítson és lehetőséget adjon a betegnek betegség időben történő korrekt ellátására.

*Szegedi munkacsoport* Ha a mirigysejtek még jól értékelhetőek, és megfelelő számban vannak a kenetben, a diagnosztikus ka-

tegoriák nagy gyakorlattal rendelkező cytopathológus által meghatározhatók. Laboratóriumunkban, 2008-ban összesen 0,09%-ban diagnosztizáltunk atypusos mirigysejteket cervicális keneteken, 41%-ban atypusos laphámsejtek mellett. Mivel nagy az álpozitivitás aránya, jelentőségük mind endometrialis mind cervicális elváltozás gyanúja esetén a további vizsgálatok elindításában van, melyek klinikailag már egységesíthetők.

*Vass László* Az AGC-NOS, AGC és AIS fontos diagnózisok, kellő gyakorlattal elsajátíthatóak. A citológiai diagnózis fontos elemei. Mivel viszonylag újonnan leírt és használt jelenségekről van szó, nem mernék abban állást foglalni, hogy milyen tényleges klinikai viselkedésmódot indokálnak. Minél több eset válik ismertté, annál egyértelműbbé válik a meghatározható gyógyító algoritmus is. Gyakoriságuk fentieknek megfelelően összesen sem haladhatja meg a kenetek 1%-át. A méhnyálkahártya még elkülöníthető, a méhkürt és petefészkek sejtek megjelenése csaknem „egyszer az életben” kihívás a citodiagnosztika számára.

Valós lényegét a problémának az adja, hogy az AGC-NOS és az AGC esetében méretüket tekintve egyik „legveszélyesebb” sejt-csoporttal foglalkozunk: ilyen sejt lehetnek basalis endocervicális eredetűek, méhnyálkahártyáról származóak, de hasonlíthatnak ezen sejtekre a degenerált endometrium (exodus), az endometriális stroma, follikuláris lymphocytá (follikuláris cervicitis), irritált bazális sejtek mellett számos egyéb, ritkább sejt típusok is. Valódi differenciál diagnosztikai kihívás! Az AIS ugyanakkor nehéz, de eléggé objektív diagnózis.

#### **KIEGÉSZÍTÉS** *Kari Syrjänen*

**Kérdés** **From your article to be published in the next issue of the CME Journal of Gynecologic Oncology it appears that you are in favour of the continuing development of CIN1 to CIN2 to CIN3 (CIS) to invasive cancer. What about the clonal evolution? What is the clinical implication of small CIN3 surrounded by CIN1 or even by normal epithelium?**

Evidently, there must be a kind of clonal selection when some lesion progresses to CIN3. Finding CIN1 lesion around is a very common occurrence, and indeed, this is one of the reasons why biopsy does not invariably reach the correct diagnosis, if the biopsy is taken not from the most serious site. This also explains the usually moderate only concordance between biopsy and cone, where also the most severe lesions are present. In pathology, the lesion must always be graded according to the most severe lesion site, in other words, if CIN3 is there, it must be diagnosed irrespective what is in the surroundings. Most likely, one day this type of clonal selection can be identified by some markers (a topic briefly discussed at the end). Already now, one such indicator could be integration of HR-HPV, which sometimes happens quite early in the process, i.e. in some CIN1 lesions already. Our group has published some data on that recently (1). We do not use CIS any longer, only CIN1, CIN2 and CIN3. CIS belongs to dysplasia nomenclature, which is rarely used any longer anywhere.

**Kérdés** **You are in favour of the 3-grade CIN terminology. What about cytology? Do you use 3-grade cytology? What is the European situation in this context? What about the ASC-H category? What is PAP Class+? Cells suggestive of invasive cancer” is equal with PAP Class V?**

Yes, in histopathology, I would prefer using the CIN classification, due to reasons which were given in the text. As to cytology, that is a different thing. To my mind, the best existing classification is the British, which makes distinction between mild, moderate and severe dyskaryosis. These correspond to Pap Class III and IV. In Europe, many countries have moved to TBS (Bethesda system), while some major countries still use modified PAP (Germany, Netherlands, Austria, Finland) etc. Class V means invasive cancer. In Finland, we started using Class II+ in the 1980's, and that is equivalent to ASC-US in TBS, meaning a smear that is obscure while not being fully dyskaryotic and not entirely benign. We have one paper in press in *Acta Cytologica*, where we compared the different transformations of Papanicolaou to TBS, and the key is how one defines Class II+ and also Class II (2). The best option is to include Class II within normal category of TBS, while Class II+ should be included in ASC-US category. ASC-H is really a misfortunate category, and should be abandoned and such lesions included in dyskaryotic (SIL) category, because many of them eventually have CIN lesion in the biopsy.

As you underlined, there is no perfect correlation between cytology and histology and patients with any abnormal Pap smear should be referred to colposcopy. We examine by colposcopy all women who present with PAP smear Class III according to the traditional Papanicolaou classification. This is equivalent to mild dyskaryosis in the British system and LSIL in the TBS. The rationale is that despite the fact that the vast majority of these women harbour a CIN1 lesion (or less); there are some who have already CIN2 and sometimes even CIN3 detectable on colposcopy. If abnormality is less than that, we prefer repeated smear. Then the question is whether to refer for colposcopy after two or three mild abnormalities (ASC-US or Class II).

**Kérdés** **The diagnosis of CIN is actually not on colposcopy but on colposcopically directed biopsy. Is this correct?**

Absolutely. You are right. This means that CIN1 is diagnosed in biopsy, not colposcopy. Colposcopy cannot be used for accurate grading of cervical lesions, which must always be based on biopsy.

**Kérdés** **We do not follow this practice as we use colposcopy in the primary setting and for me „referral to colposcopy” has been for a long time misleading and perhaps it is so today. Now I understand that referral to colposcopy is almost invariably means referral to colposcopy and directed biopsy. Am I right?**



In practice, yes, colposcopy referral means that also biopsy is taken. This must be the practice in over 95% of referrals, I guess, and only in cases, when colposcopy is absolutely normal, one might consider not taking a biopsy.

**Kérdés What about the atypical glandular cells?**

This is the most difficult topic. I cannot claim myself as an expert in this field, but I have done some work on this subject as well, together my Brazilian colleagues and Dr. Silvano Costa (Bologna) who has more experience in these. The message from our three recent papers is quite similar: AGC diagnosis should be regarded as an alarming sign that should evoke prompt examination and treatment as well as careful follow-up. This is because in a high percentage of cases, one detects high-grade CIN associated with these lesions.

**Kérdés Further, I would appreciate your opinion regarding the current practice in evaluating the atypical glandular cells (AGC). Do you use AGC-NOS, AGC-FN designations?**

Personally no. The main reason is that such artificial definitions would have little clinical relevance. Any time when AGC diagnosis is launched, one should carefully examine the patient anyway, because of the published evidence on their frequent links with high-grade CIN and HPV.

**Kérdés What are the clinical implications of these?**

The Bethesda people evidently claim that there is some clinical relevance, but again, we Europeans should be more practical. Any AGC diagnosis is an alarm sign and needs careful assessment by colposcopy, biopsy or even curettage, if anything is not visible. Colposcopy is quite problematic in many cases, as particularly emphasized in our recent paper. Another paper recently appeared in Int J Gynec Cancer, where this is even more accentuated. (3).

**Kérdés Should we include all AGC in AIS?**

Referring once again to our HPV Textbook (4), there is a special chapter on Glandular lesions. There we describe the different terminologies used, and describe the development that has led to the current practice of dividing AIS and AGC. In cytology, one should be able to make distinction between AGC and AIS, but again, the relevance is small, because of the above mentioned issues.

**Kérdés Do you use any grading in this context, if so, what is the management?**

Indeed, there is a grading also available for glandular precancer lesions generally called GCIN or CGIN (whatever). Originally,

the authors claimed to be able to make distinction into 3 grades, but it soon became obvious that this is not highly reproducible. To my mind, in histology, one should use AIS and low-grade GCIN, meaning that all high-grades would be included into AIS, and ONLY very mild abnormalities (which truly exist, however), are better called GCIN (glandular cervical intraepithelial neoplasia) or CGIN (cervical glandular intraepithelial neoplasia). In cytology, we need two categories only: AGC (all milder-grade lesions) and AIS (high-grade, but not cancer).

**Kérdés All in all, what are the major points for clinicians?**

I think the major point is to recognize a) that all AGC (irrespective of grade) must be taken seriously and prompt a proper assessment, b) not all precancers are equally severe, but there are low-grade lesions (GCIN) as well. The natural history of glandular lesions is poorly known, because there are no such prospective studies as for CIN. c) AGC (GCIN) is frequently associated with high-grade CIN and high-risk HPV types, and even after radical treatment d) recurrence (residual) is not rare, which e) necessitates very close monitoring post-treatment, and in that f) HPV testing seems to be quite useful because discloses an eventual recurrence (residual) much more accurately and earlier than cytology alone.

**IRODALOM**

1. Peitsaro P., Johansson B., Syrjänen S. Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique. *J Clin Microbiol.* 2002 Mar; 40(3):886-91.
2. Syrjänen KJ, Shabalova IP, Petrovichev N, Kozachenko VP, Zakharova T, Pajani A, Podistov JI, Chemeris G, Sozaeva LG, Lipova EV, Tsidaeva I, Ivanchenko O, Pshpurko G, Zakharenko S, Nerovjina R, Kljukina LB, Erokhina OA, Branovskaja MF, Nikitina M, Grunberga V, Grunberg A, Juschenko A, Santopietro R, Cintorino M, Tosi P and Syrjänen SM. Reproducibility of classification and correction for verification bias as determinants of performance of PAP smear cytology in screening setting: Experience from the NIS Cohort Study. *Acta Cytologica.* 2009; In press.
3. Costa S, Marra E, Martinelli GN, Santini D, Casadio P, Formelli G, Pelusi C, Ghi T, Syrjänen K, Pelusi G. Outcome of conservatively treated microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix during a 10-year follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Jan-Feb; 19(1):33-8.
4. Syrjänen KJ & Syrjänen SM, Papillomavirus Infections in Human Pathology, Wiley 2000; pp. 1-615

**ZÁRÓGONDOLATOK** A beszélgetésekben most is hazánk szakmai tekintélyei közül néhánytól kértünk választ abban a reményben, hogy talán országos szinten is közelíteni tudjuk az elveket. Természetesen messzemenően szem előtt tartjuk a „Nyájas beszélgetések” alapelvét, miszerint a „beszélgetők” nem egymást meggyőzve, hanem az olvasó tájékoztatására mondják el véleményüket, amelyeket a nyájas beszélgetések természetéből adódóan teljes terjedelemben, egyetlen betű változtatása nélkül – tehát nem szerkesztve, magyarázva – közlünk, és véleményt sem fűzünk hozzá. Meggyőződés, hogy a „Nyájas beszélgetések” mindnyájunk épülésére szolgálnak.