

Günekotsütoloogiliseks uuringuks proovimaterjali võtmine

1. Eesmärk

Juhend määratleb emakakaela, tupe ja vulva vähieelsete muutuste varajaseks avastamiseks, diagnoosimiseks ja jälgimiseks teostatavale günekotsütoloogilisele uuringule proovimaterjalide võtmise ja patoloogiakeskusele edastamise reeglid kvaliteetsete uuringutulemuste tagamiseks.

2. Kehtivus

Juhend kehtib Regionaalhaigla diagnostikakliiniku laboratooriumis ja patoloogiakeskuses ning kirurgiakliiniku naistehaiguste keskus. Regionaalhaigla gruppi kuuluvate teiste haiglate juhatused kehtestavad sama juhendi kohandatuna.

3. Mõisted ja kasutatavad lühendid

LBC (*ingl liquid-based cytology*) – vedelikupõhine tsütoloogia.

4. Tegevuskirjeldus

4.1 Üldised põhimõtted

4.1.1 Günekotsütoloogiliseks uuringumaterjaliks on emakakaelalt ja/või emakakaelakanalist, tupevõlvilt või vulvalt spetsiaalse spaatli ja/või harjaga võetud rakuline uuringumaterjal.

4.1.2 Günekotsütoloogiliseks uuringuks proovimaterjali võtmisel lähtutakse uuringu meetodist:

- Konventsionaalne günekotsütoloogiline uuring – uuringumaterjal tõmmatakse alusklaasile, mis fikseeritakse koheselt 96% alkoholis;
- Vedelikupõhine günekotsütoloogiline (LBC) uuring – uuringumaterjal pannakse spetsiaalse säilituslahusega proovianumasse.

4.2 Uuringu kvaliteeti mõjutavad tegurid


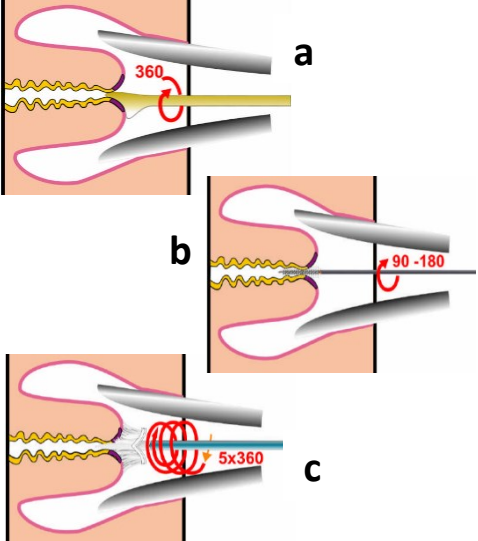
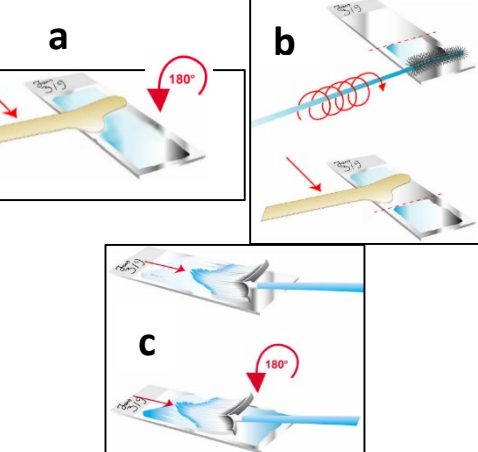

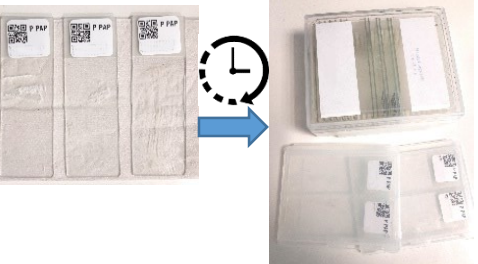
- Menstruaaltsükkel – uuringumaterjal on soovitatav võtta menstruaaltsükli 10.-20. päeval. **Kindlasti ei tohiks analüüsi võtta menstruaatsiooni ajal**, mille tõttu on adekvaatse hinnangu andmine raskendatud vere ja/või lameepiteelirakkude tsütolüüsi tõttu.
- Rohke põletik – enne proovi võtmist **eemaldada emakakaelalt põletikuline eksudaat**. Põletikulised elemendid segavad proovimaterjali hindamist ning reaktiivsed rakulised muutused võivad viia vale-positiivsete või vale-negatiivsete tulemuste edastamiseni.
- Rohke lima – enne proovimaterjali võtmist **eemaldada õrnalt ringjate liigutustega liigne lima**. Emakakaelal olev üleliigne lima ei sisalda olulisel määral rakulist materjali ja ei ole seetõttu diagnostiliselt olulise tähtsusega.
- Libestid/lubrikandid – võimalusel tuleks **vältida libestite/lubrikantide kasutamist** spekulumi niisutamiseks. Lubrikandi asendamiseks sobib vähese sooja vee kasutamine, vajadusel võib kasutada väikeses koguses veepõhist karbomeerivaba lubrikanti ainult spekulumi välimisel küljel.
- Emakakaela ärritused - 48 tundi enne uuringut ei tohi patsient kasutada tupe kaudu manustatavaid ravimeid, kontratseptiive või teha tupedušši.

Proovimaterjal tuleb võtta enne äädikhappe testi!

- Rasedus ja sünnitusjärgne periood – PAP testi soovitatakse teostada mitte varem kui 3 kuud pärast sünnitust, varasemad uuringud võivad viia vale-positiivsete või vale-negatiivsete tulemusteni.
- Kiiritus ja kemoteeraapia – põhjustab erinevaid rakulisi muutuseid, mis võivad viia vale-positiivsete või vale-negatiivsete tulemusteni.
- Atroofia – muutused rakulistes struktuurides raskendavad adekvaatse hinnangu andmist.

4.2.1 Bethesda süsteemi järgi hinnatakse proovimaterjal adekvaatseks või mitteadekvaatseks. Preparaadid, kus üle 75% materjalist varjab veri, põletikuline materjal või esinevad kuivamisdefektid (nõrk fikatsioon), loetakse mitteadekvaatseks ja vastuses märgitakse ära mitteadekvaatsuse põhjus. Samuti hinnatakse mitteadekvaatseks preparaadid, kus lameepiteeli rakkude arv ei ole diagnoosimiseks piisav.

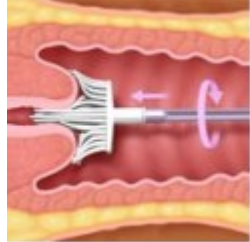



4.3 Uuringumaterjali võtmine konventsionaalsel meetodil

	<p>Lihvitud servaga alusklaasi matile otsale kirjutada hariliku pliatsiga patsiendi ees- ja perekonnanimi ning isikukood või uuringunumber (selle olemasolul) või kleepida uuringunumbri ja QR koodiga spetsiaalne kleeps.</p>
	<p>Proovimaterjali võtmiseks kasutada ühte kolmest meetodist: 1) Ayre spaatel üksinda 2) spaatel (Ayre/ümara otsaga) + endotservikaalne hari (soovituslik meetod) 3) tservikaalne hari (<i>Cervex Brush</i>) üksinda Asetada spaatel (a) vastu emakakaela nii, et spaatli pikem ots oleks suunatud kaelakanalisse, ja keerata õrnalt ringja liigutusega 360°, säilitades pidevat kontakti emakakaelaga. Asetada endotservikaalne hari (b) 2/3 ulatuses kaelakanalisse ja võtta proov ringjate liigutustega 90°-180° ulatuses. Kasutades proovivõtuks tservikaalset harja (c) asetada hari emakakaelale nii, et selle keskmised pikemad harjakesed ulatuksid kaelakanalisse ja lühemad harjakesed oleksid tihedalt vastu emakakaela. Keerata harja kerge survega kellaosuti suunas 5 täispööret (360°).</p>
	<p>Uuringumaterjal kanda alusklaasile markeeringuga samale poolele ühtlase õhukese kihina. Ainult Ayre spaatliga võetud materjal kanda alusklaasile pikisuunas spaatli mõlemalt poolt (a). Spaatel + hari meetod: materjal kanda spaatli ühtlaste ristisuunas tõmmetega klaasi keskmisele kolmandikule. Klaasi välimisel kolmandikule kanda materjal endotservikaalselt harjalt, rullides harja vastupidises suunas võtmisele ühtlase pikisuunas liigutusega (b). Tservikaalselt harjalt kanda materjal pikisuunas klaasile harja mõlemalt küljelt (c).</p>
	<p>Uuringumaterjaliga klaas asetada koheselt 30 minutiks fikseeruma 96% etanooliga täidetud kaanega suletavasse anumasse või kasutada fikseerimiseks spetsiaalset aerosooli (nt <i>CytoFixx</i>). Aerosooli pihustada klaasile täisnurga all vertikaalselt 20 cm kauguselt. Vältida tilkade teket (liiga palju aerosooli). Mitte lasta uuringumaterjalil enne fikseerimist kuivada! <u>96% etanooli vahetada iga päev või vähemalt iga 20 klaasi järel</u> (kasutada graafikut). Fiksaatorit vahetades loputada anumad voolava vee all, puhastades ka selle põhja, ja kuivatada täielikult.</p>
	<p>Fikseeritud preparaadiklaas tõsta õhu kätte kuivama, uuringumaterjaliga pool üleval. Aerosooliga fikseeritud klaasid jätta samuti õhu kätte kuivama. Kuivad preparaadiklaasid asetada transpordikonteinerisse ning saata patoloogiakeskusesse.</p>

4.4 Uuringumaterjali võtmine vedelikupõhisel meetodil

Proovimaterjali võtmiseks kasutatakse spetsiaalset säilituslahust sisaldavat *ThinPrep® PAP test* proovivõtuanumat ja *Rovers Cervex Brush®* harjakest.

Üldpõhimõtteks on vältida vere, lima, põletiku eksudaadi ja lubrikandi sattumist proovi.

	Proovianumaga kaasas olnud harja abil võtta emakaelalt proovimaterjal - asetada harjake emakakaelale nii, et selle keskmised pikemad harjakesed ulatuksid kaelakanalisse ja lühemad harjakesed oleksid tihedalt vastu portiot. Keerata harja kergete survega kellaosuti suunas 5 täispööret (360°).
	Loputada harja koheselt säilituslahusega täidetud <i>ThinPrep®</i> proovianumas, surudes harja 10 korda vastu anumaga põhja harjaseid lahku lükates. Seejärel loputada/keerutada harja anumaga, et harjakeste küljest vabaneks veelgi rohkem materjali. Visake harjake ära!
	Proovianum sulgeda keerates korki kellaosuti suunas kuni korgil olev märgistusjoon ühtib anumal oleva märgistusjoonega.
	Kleepida proovianumale patsiendi andmete ja uuringunumbriga kleeps ning saata proovianum Patoloogiakeskuse uuringute vastuvõttu. NB! Emakakaelavähi sõeluuringu raames võetud LBC proovimaterjalide käsitlemiseks vt pt 4.6.1.

4.5 Günekotsütoloogilise uuringu tellimuse vormistamine ja proovimaterjali laborisse saatmine

4.5.1 Uuringu teostamise eelduseks on korrektselt vormistatud tellimus kas elektroonsel kujul (eelistatult) või pabersaatekirjal.

4.5.2 Tellimuse elektroonsel vormistamisel järgida Patoloogiaalaste uuringute elektroonse tellimise juhendit.

4.5.3 Tellimusel on kohustuslik ära märkida:

- proovimaterjali **täpne lokaliseerimine ja fikseerimine (96% alkohol või LBC säilituslahus)**;
- patsiendi günekoloogilised andmed, sh **viimane menstruatsioon/menopausi algus, rasestumisvastased vahendid, günekoloogilise ravi toimimisel vastav info**;
- eelnevate uuringute, operatsioonide ja **HPV staatust** kajastav info;
- kliiniline diagnoos (konkreetset günekoloogilist seisundit/haigust kajastav ja/või uuringu teostamise põhjuseks olev diagnoos).

4.5.4 Korrektselt markeeritud ja pakendatud uuringumaterjalid saata patoloogiakeskuse uuringute vastuvõttu (Emakakaelavähi sõeluuringu raames võetud LBC proovimaterjalide käsitlemiseks vt pt 4.6.1). Günekotsütoloogilised materjalid saata eraldi pakendatuna histoloogilistest materjalidest, et vältida kokkupuudet 10% puhverdatud formaliniis (4% formaldehüüd) fikseeritud uuringumaterjalidega.

4.6 Vedelikupõhise günekotsütoloogia (LBC) uuringute tellimine ja proovimaterjalide transport

4.6.1 Emakakaelavähi sõeluuring

4.6.1.1 Proovimaterjal võtta ThinPrep PAP test LBC topsti.

4.6.1.2 Tellida **Labori uuring**: Molekulaardiagnostika blankett /emakakaelakanalikaabe /Inimese papilloomiviiruse paneel/XXX-HPV NAT panel screen ja saata proovimaterjal Mustamäe C-korpuse III korrusel asuvasse laborisse.

4.6.1.3 HPV-positiivse uuringutulemuse korral saadetakse LBC proovimaterjal edasi patoloogiakeskusesse, kus tehakse tellimus ja teostatakse vedelikupõhine günekotsütoloogiline uuring HPV/NAT leiu täpsustamiseks.

4.6.2 Tavapärane günekoloogiline läbivaatus

4.6.2.1 Proovimaterjal võtta ThinPrep PAP test LBC topsi.

4.6.2.2 Ainult LBC uuringu tellimiseks teha **Patoloogia uuring** -> Günekotsütoloogiline uuring ja märkida fiksatsiooniks LBC säilituslahus ja proovimaterjal saata Patoloogiakeskuse vastuvõttu.

4.6.2.3 HPV uuringu ja LBC uuringu koos tellimiseks (LBC + HPV) teha 2 eraldi tellimust:

1) **labori uuring** – molekulaardiagnostika blankett /emakakaelakanalikaabe /Inimese papilloomiviiruse paneel/**Cx-HPV kõrge riski DNA paneel**;

2) **patoloogia uuring** – günekotsütoloogiline uuring ja märkida fiksatsiooniks LBC säilituslahus.

4.6.2.4 LBC + HPV komplekstelliguse korral **kleepida LBC proovitopsile 2 kleepsu - labori ja patoloogia tellimuste kleepsud**. Proovinõu saata Mustamäe C-korpuse III korrusel asuvasse laborisse, kus pärast HPV testi teostamist saadetakse proovimaterjal patoloogia keskusesse LBC uuringu teostamiseks.

4.7 **LBC proovimaterjali säilitamine ja täiendavate uuringute tellimine**

4.7.1 LBC proovimaterjali säilitatakse patoloogiakeskuses 4 nädalat alates proovimaterjali võtmisest.

4.7.2 Selle aja jooksul on võimalik samast proovimaterjalist tellida vajadusel lisaks HPV uuring, mille tellimise näidustused lähtuvad Eesti Naistearstide Seltsi ravijuhendist „Emakakaela, tupe ja vulva vähieelsete muutuste diagnoosimise, jälgimise ja ravi juhend”.

4.7.3 Tellija arst teeb labori uuringu „Cx-HPV kõrge riski DNA paneel“ analüüsi tellimuse ja teavitab e-kirjaga HPV uuringu soovist patoloogiakeskuse sekretäri (sekretar.patoloogia@regionaalhaigla.ee), kes korraldab LBC proovimaterjali saatmise laborisse.

5. **Viited**

5.1 Kaasnevad dokumendid

5.1.1 Patoloogiaalaste uuringute elektroonse tellimise juhend.

5.2 Algallikad

5.2.1 Arbyn M. & Flemish Working Party Sampling. A technical guideline: collection of adequate Pap smears of the uterine cervix. Scientific Institute of Public Health 2000; IPH/EPI-REPORTS 4, 1-53. Kättesaadav: https://www.wiv-isp.be/epidemiology/epinl/cervixnl/s_eng1.pdf Vaadatud 28.04.2021.

5.2.2 Emakakaela, tupe ja vulva vähieelsete muutuste diagnoosimine, jälgimine ja ravi. Eesti Naistearstide Seltsi ravijuhend, versioon 4. Kättesaadav: <https://www.ens.ee/ravijuhendid/gynekoloogia> Vaadatud 04.05.2021.

5.2.3 Emakakaelavähi sõeluuringu tegevusjuhend. Eesti Haigekassa, 2020.

5.2.4 European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, 2nd Edition. Kättesaadav: https://screening.iarc.fr/doc/ND7007117ENC_002.pdf Vaadatud 28.04.2021.

5.2.5 Hologic ThinPrep Protocol: Rovers® Cervex-Brush® Combi device. Kättesaadav: <https://www.hologic.com/sites/default/files/styles/thinprep/pdf/Pap%20Collection%20Guide%20Rovers%20Cervex%20Brush%20Combi.pdf> Vaadatud 06.05.2021.

5.2.6 Manual for Cytology. Kättesaadav: https://screening.iarc.fr/doc/Cancer_resource_Manual_3_Cytology_New.pdf Vaadatud 06.05.2021.

Katrin Tiivoja
Tsüto- ja hematopatoloogia osakonna juhtiv bioanalüütik
617 2441

Evelin Anion
Laborispetsialist

Valdkond: Patoloogia uuringud

Alavaldkond: Patoloogia proovimaterjali võtmine

Märksõnad: günekotsütoloogiline uuring, LBC, emakakaelavähi sõeluuring