

Лунёва А.Г., Завадецкая Е.П., Олейник Е.А., Погорелая Л.И., Федорова Т.Т., Кривенко Е.А.
Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика,
Киев, Украина

Luneva A., Zavadetska E., Oliynuk E., Pogorila L., Fedorova T., Krivenko E.
P.L. Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kiev, Ukraine

Цитологический аспект в скрининге патологии шейки матки

Cytological aspect of cervical pathology screening

Резюме

В статье приведена информация, касающаяся вопроса обнаружения клеток с атипией неясного значения при проведении цитологического исследования. Обсуждается история вопроса и тактика ведения пациенток в сомнительных диагностических случаях.

Ключевые слова: цервикальный рак, атипия неясного значения, дисплазия, папилломавирусная инфекция, скрининг, цитологическое исследование, жидкостная цитология.

Resume

The article presents information regarding the detection of cells with atypia of an undetermined significance during cytology. It discusses the history of the problem and tactics of patient's diagnosis in doubtful cases.

Key words: cervical cancer, ASCUS, dysplasia, human papillomavirus infection, screening, cytology, liquid-based cytology.

Европейской стратегией ВОЗ в области охраны репродуктивного здоровья женщин является снижение заболеваемости цервикальным раком. Цервикальный рак все еще остается второй причиной смерти женщин от рака во всем мире. Ежегодно диагностируется почти 470 000 новых случаев инвазивного цервикального рака и около 233 000 женщин умирают от этой болезни [1]. Для решения этой проблемы ВОЗ разработаны скрининговые программы, выполнение которых обеспечит раннюю диагностику и своевременное лечение предраковых состояний.

В свете современных представлений цервикальный рак рассматривается как болезнь, которую можно предотвратить, так как предшествующая ей патология может быть обнаружена с помощью эксфолиативной цитологии и излечена с минимумом побочных эффектов. Необходимо признать, что в настоящее время цервикальный

Выбор теста зависит от организации системы здравоохранения и ее финансовых возможностей, подготовки медработников, наличия лабораторий, транспорта, доступности, стоимости метода [3, 4].

скрининг опирается прежде всего на цитологию, а в основе программы поиска цервикальной патологии лежит классический цитологический метод [2].

Программа скрининга для выявления рака шейки матки должна отвечать двум основным требованиям: быть эффективной и недорогой по стоимости. Скрининговый тест должен быть простым, неинвазивным, чувствительным и специфичным, безопасным, недорогим и доступным. Цитологическое исследование избрано как основное в диагностике цервикальных неоплазий, хотя частота расхождения результатов заключений колеблется от 20 до 28% [3, 5, 6]. Поэтому, по мнению клиницистов, ведение больных, основанное лишь на морфологических данных, не всегда имеет удовлетворительные результаты. Для повышения эффективности проведения скрининговых программ необходимо, наряду с цитологическим методом исследования, использовать дополнительные молекулярно-биологические методы, приобретающие все большее значение в профилактике и прогнозировании заболевания [6–8].

Однако несмотря на непрекращающиеся поиски наиболее эффективных путей скрининга цервикального рака, классический цитологический метод исследования пока не имеет альтернативы [9–12]. Вопрос о качественном, своевременном и как можно более раннем выявлении патологических изменений в клетках, трактуемых как клеточная атипия, предполагающая интраэпителиальные патологические изменения плоского эпителия, остается актуальным. Кроме того, морфологическое исследование дает возможность уточнить характер заболевания и интерпретировать данные, полученные с помощью других методов.

Учитывая значимость цитологического метода исследования, возникает необходимость в улучшении его диагностических возможностей. Стоит задача – как цитологическую диагностику из рутинной утомительной работы превратить в эффективный творческий процесс, в искусство интерпретации. На помощь приходит жидкостная цитология, появление которой было связано с приготовлением тонкослойных препаратов из жидкостей организма. Этот метод получает все большее распространение благодаря возможности использования его в различных областях цитологической диагностики, прежде всего в скрининге заболеваний шейки матки. Жидкостная цитология основана на стандартизации технологии приготовления цитологических препаратов, представляющих «усредненный клеточный состав». Использование этого метода дает возможность проводить молекулярные исследования при возникновении трудностей в цитологической диагностике патологического процесса в конкретном образце [7].

На результативность морфологического метода влияет прежде всего уровень квалификации специалиста. Для подготовки цитолога, после которой он может самостоятельно принимать решение в дифференциальной диагностике реактивных состояний, дисплазий (CIN, SIL) и карцином, требуется не менее 3–5 лет обучения под руководством опытного специалиста. Поэтому проблема качественного и последовательного обучения клинических цитологов требует своего решения.

Трудности, с которыми могут столкнуться цитологи при проведении исследований цервикальных и влагалищных мазков, многообразны, но прежде всего они связаны с дифференциальной диагностикой атипических клеток неясной этиологии (ASCUS). В ряде случаев клеточная атипия отражает либо чрезмерный доброкачественный процесс или реактивное состояние эпителия на действие постороннего агента, либо является потенциально серьезным патологическим изменением, которое не может быть определено классифицировано, но может быть прогностически опасно. Сведения, полученные в результате исследований, говорят о том, что у 70–80% обследованных женщин (в структуре выявленной патологии) установлен воспалительный процесс, в более половины случаев он классифицируется как хроническое воспаление [2, 8]. Дифференциальная диагностика между морфологическими признаками хронического воспаления и дисплазией часто бывает затруднительной, толкование таких клеточных изменений субъективно и зависит от индивидуального диагностического порога каждого цитолога.

Давно существует мнение, что необходим термин для отражения сомнительных случаев при проведении цитологического исследования. Большинство авторов соглашаются, что такой термин особенно важен при скрининге цервикального рака для сообщения о двусмысленности результатов исследования [3, 9–12]. Обсуждение темы о выборе адекватной терминологии проходит в разных странах мира, но этот вопрос все еще остается проблематичным и противоречивым.

В 1988 г. Национальным институтом по изучению рака в США была предложена цитологическая система оценки теста Папаниколау – Bethesda system, которая впоследствии стала широко применяться в мировой медицине. Все эпителиальные изменения были разделены на 2 вида: ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) – клеточная атипия плоского эпителия неопределенной значимости; SIL (Squamous Intraepithelial Lesions) – интраэпителиальные поражения плоского эпителия, которые, в свою очередь, бывают низкой (LSIL – Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions) и высокой степени выраженности (HSIL – High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions) [13]. В этой классификации клеточные изменения более значимые, чем реактивные, но количественно или качественно недостаточные для постановки диагноза дисплазии (CIN, SIL), поскольку относятся к категории «атипичных клеток плоского эпителия неясного значения» (ASC-US), включающую морфологически разнообразную атипию клеток. Хотя до конца охарактеризовать все варианты клеточной атипии неясного значения не представляется возможным, в литературе приводится ряд описаний. Например, если при изучении мазка цитолог видит атипичные клетки плоского эпителия промежуточного слоя со «зрелой» цитоплазмой, увеличенным ядром в 2,5–3 раза по сравнению с размером ядра обычной промежуточной клетки, со слабой гиперхромией, мелкозернистым, равномерно распределенным хроматином (как при поражении папилломавирусной инфекцией), ему приходится дифференцировать между легкой дисплазией (CIN I, LSIL) и клеточными изменениями реактивного характера.

Примером может служить и вариант с обнаружением в мазке атипичных метаплазированных эпителиальных клеток с ограниченной,

плотной, амфотильной цитоплазмой, с резко выраженными границами, с увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, гиперхромией и одинаково равномерно распределенным мелкозернистым хроматином. Также можно выявить клеточные изменения, которые трудно классифицировать как плоские, цилиндрические или метаплазированные по происхождению, которые также включены в эту подгруппу. Как ASC-US рассматривается и нагромождение ядер, и аномальное распределение хроматина при пролиферативном процессе.

Особенно ярко спектр реактивных и атипичных изменений проявляется на фоне атрофии. Цитологические признаки могут включать увеличение ядра, гиперхромия, аномалию в распределении хроматина, ороговеющую цитоплазму. Сюда же относятся изменения, описываемые как «атипичный парацератоз» и «дискератоз». Они характеризуются миниатюрными многоугольными эпителиальными клетками с плотной оксифильной цитоплазмой, маленькими пикнотичными ядрами и/или могут показывать увеличенное соотношение ядра и цитоплазмы, аномальную и угловатую форму ядра, а также темный, неравномерно распределенный хроматин [13, 14].

Кроме того, ASC-US включает случаи, в которых присутствуют артефакты, часто в результате слабой фиксации или других технических причин. Это обуславливает наличие нечеткого материала, что препятствует визуализации, а значит, и трактовке результата [15].

Все приведенные примеры демонстрируют ситуации, когда невозможно принять окончательное решение в отношении наличия или степени патологических изменений материала. Дифференциальная диагностика клеточной атипии неясного значения довольно обширна. Она включает реактивные изменения, дисплазию (CIN, SIL) и карциному. И хотя любая классификация не идеальна, без определенных ориентиров в вопросах скрининга цервикального рака обойтись трудно [9, 14].

В 2001 г. состоялся очередной семинар под эгидой Национального института рака США, после которого во многих странах мира была внедрена терминологическая Bethesda system (TBS), наиболее соответствующая механизму цервикального канцерогенеза [9, 15, 16].

На этом семинаре были пересмотрены вопросы клеточной атипии неясного значения и заменена категория ASC-US на термин «атипичные клетки плоского эпителия» (ASC). Эту категорию трактуют как клеточную атипию, предполагающую интраэпителиальные патологические изменения плоского эпителия, которых количественно или качественно недостаточно для безусловного толкования. ASC в свою очередь подразделяется на две подгруппы: атипичные сквамозные клетки неопределенного значения (ASC-US) и атипичные сквамозные клетки, не включающие интраэпителиальные поражения плоского эпителия высокой степени выраженности (ASC-H). Эта терминология предполагает исключение большинства ASC-US, склонных к реактивности, и выделение случаев, вызывающих опасения о наличии тяжелых интраэпителиальных поражений плоского эпителия (HSIL), что чрезвычайно важно, ASC-US являлся наиболее частым цитологическим диагнозом (39% случаев), связанным с HSIL, подтвержденным биопсией [17–21].

В последнем прочтении TBS по-прежнему разделяет SIL на две категории:

- 1) LSIL, которые являются морфологическим отражением продуктивной вирусной инфекции, включают койлоцитоз и другие цитологические признаки папилломавирусной инфекции (HPV), а также легкую дисплазию (CIN I);
- 2) HSIL часто связаны с вирусной персистенцией, высоким риском прогрессии и включают в себя CIN II и CIN III, а также карциному *in situ*.

Таким образом, ASC-US определяется как «цитологические изменения, которые предполагают интраэпителиальный патологический процесс в плоском эпителии, но которым не хватает убедительного толкования». ASC-US включает меньшее количество случаев, ранее классифицированных как склонных к реактивности и больше склонных к дисплазии, но при этом исключает случаи, предполагающие умеренную и тяжелую дисплазию. Как полагают многие исследователи этого вопроса, на долю ASC-US приходится подавляющее большинство (90–95%) сообщений по ASC в большинстве лабораторий [14, 20].

Количество случаев дисплазии, подтвержденной биопсией, у пациенток, находящихся под последующим наблюдением с диагнозом ASC-US, во многом зависит от возраста. Предклимактерические особенности клеток, атрофия и изменения, связанные с гормональной заместительной терапией, могут вводить в заблуждение и приводить к гипердиагностике.

Категория (ASC-H) – атипические клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить высокую степень поражения, занимает среднее значение между ASC-US и плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени тяжести. Выделение данной категории способствует более быстрой диагностике некоторых завуалированных случаев умеренной (CIN II) и тяжелой дисплазии (CIN III, HSIL).

Таким образом, отделение ASC-H от остальных ASC имеет несомненное клиническое значение и более высокую прогнозируемую величину по HSIL (24–96%). В большинстве исследований эта подгруппа передает клиницистам информацию о пациентке с повышенным риском, которой необходима кольпоскопия, а возможно, и гистологическое исследование. Подобная классификация атипичных клеток неясного значения распределяет женщин по разным группам риска по отношению к внутриэпителиальным поражениям плоского эпителия [16, 21].

Частота постановки диагноза дисплазии у пациенток при последующем наблюдении с предварительным цитологическим заключением ASC-US колеблется от 10 до 61%. Большинство из этих диагнозов представляют собой легкую дисплазию, которая часто не требует лечения в силу спонтанной регрессии. У небольшого количества женщин (5–10% случаев ASC-US), находящихся под наблюдением, обнаруживается умеренная либо тяжелая дисплазия.

Категория ASC-H, обладает слабой воспроизводимостью, но получила мощную поддержку у многих цитологов, основанную на ее высокой предсказуемости по умеренной и тяжелой дисплазии. Эта категория – отражение мнения о значении атипичных метапластических и незрелых метапластических клеток, двусмысленных в отношении тяжелого внутриэпителиального поражения плоского эпителия. Считается, что ASC-H составляет от 5 до 10% от общего количества ASC [19, 22].

Повторный, цитологический мазок или образец для жидкостной цитологии сокращает количество сомнительных случаев ASC-US [18–20].

Оценка характера поражения слизистой шейки матки зависит от квалификации цитолога, который должен уметь ориентироваться не только в исследуемом материале, но и иметь представление о проблеме диагностики цервикальных неоплазий. Только в таком случае специалист сможет стать консультантом лечащего врача по вопросам цитологической диагностики патологических процессов, иметь возможность обратной связи с гинекологом. Необходимо принять во внимание мировой опыт ведения пациенток в сложных диагностических случаях согласно общепринятым протоколам диагностики и своевременного лечения. Приоритет в ведении больных остается за гинекологом, но цитологическое заключение является ключевым и влияет на направленность выбранного лечения.

Учитывая трудности, с которыми могут столкнуться цитологи при проведении исследования, можно сказать, что наличие клеточной атипии неясного значения всегда было проблемой и, вероятно, будет оставаться таковой в будущем. В сложных диагностических случаях предлагаются несколько вариантов наблюдения за пациентками, включающие повторное цитологическое исследование, кольпоскопию, биопсию и тестирование на папилломавирусную инфекцию [15, 23]. Нет смысла проводить лечение спонтанно регрессирующих патологических изменений, однако необходимо в контексте скрининга, направленного на предотвращение цервикального рака, не пропустить случаи, когда невозможно исключить тяжелое поражение эпителия. Необходимо прийти к согласованию в отношении вариантов стандартизированного наблюдения и лечения пациенток.

В результате проведенного анализа данных литературы, посвященных этому вопросу, просматриваются два пути ведения пациенток. При обнаружении ASC-US приемлемой тактикой мониторинга является цитологическое наблюдение. Рекомендуются повторные цитологические мазки каждые 4–6 месяцев в течение 2 лет. При тенденции к ухудшению морфологических характеристик или стойкой пограничной аномалии, пациентка должна быть направлена на кольпоскопическое исследование. Сторонники этой стратегии наблюдения за пациенткой утверждают, что подавляющее большинство патологических изменений (ASC-US) – доброкачественные, и поэтому не требуют дальнейшего лечения, так как высокий процент этой патологии будет спонтанно регрессировать. В качестве потенциально-положительной стороны этой тактики отмечается также отсутствие настороженности пациентки из-за более углубленного обследования [17–22].

Если же устанавливается ASC-H, то есть как минимум два пути дальнейшего обследования больных. В первом случае пациентка направляется на кольпоскопию с последующим проведением биопсии. В другом – при наличии морфологических признаков папилломавирусной инфекции проводится HPV DNA-тестирование. При обнаружении HPV канцерогенного типа переходят к кольпоскопии. В том случае, если канцерогенный тип не обнаружен, следует продолжать цитологическое наблюдение. Большинство ученых пришли к выводу, что сортировка по HPV – чувствительный и жизненно важный вариант исследования при ASC-H, имеющий более высокую чувствительность и специфичность для обнаружения тяжелой дисплазии [7, 23, 24].

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Болгова, Л.С. Цитологический скрининг рака шейки матки: пособие для врачей / Л.С. Болгова, Т.Н. Туганова, Л.И. Воробьева [и др.]. – Киев, 2007. – 148 с.
2. Воробьева, Л.И. Цитологический скрининг рака шейки матки / Л.И. Воробьева // Здоров'я України. – 2008. – № 2/1. – С. 18.
3. Завадецкая, Е.П. Актуальные вопросы цитологической диагностики заболеваний женской половой сферы / Е.П. Завадецкая, Т.Т. Федорова, Н.Б. Тихая, А.Ю. Нечай // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2001. – Вип.10, Т. 2. – С. 574–581.
4. Коколина, В.Ф. Папилломавирусная инфекция / В.Ф. Коколина, В.В. Малиновская; пособие для врачей. – Москва, 2008. – С. 234.
5. Кравец, Б.Б. О роли цитологического исследования в профилактике и ранней диагностике рака шейки матки / Б.Б. Кравец, Е.П. Маркова, О.М. Гантюк, Н.И. Климова // Новости клинической цитологии России. – 2001. – Т. 5, № 3–4. – С. 135–137.
6. Лигирда, Н.Ф. Обгрунтування комплексного органозберігаючого лікування церві кальних інтраепітеліальних неоплазій та початкового раку шийки матки у пацієнток молодого віку: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 2006. – 20 с.
7. Раскин, Г.А. Эффективность использования жидкостной цитологии в сочетании с иммуноцитохимическими исследованиями в сравнении с традиционной цитологией и ПЦР-анализом ВПЧ высокого онкогенного риска в диагностике дисплазий и РШМ / Г.А. Раскин, С.В. Петров, Р.В. Орлова // Вопросы онкологии. – 2009. – № 2. – С. 192–195.
8. Подистов, Ю.И. Современные диагностические возможности в определении предрака и рака шейки матки (обзор литературы) / Ю.И. Подистов, К.П. Лактионов, Н.Н. Петровичев // Клини. лаб. диагностика. – 2003. – № 3. – С. 15–24.
9. Родионова, О.М. Организационные аспекты цитологического скрининга рака шейки матки / О.М. Родионова, В.И. Апаневич, С.В. Юдин // Новости клинической цитологии России. – 2006. – Т. 10, № 1–2. – С. 17–22.
10. Шабалова, И.П. Критерии диагностики заболеваний шейки матки. Цитологический атлас / И.П. Шабалова. – Москва: Губернская медицина, 2001. – 117 с.
11. Хмельницкий, О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки / О.К. Хмельницкий. – Санкт-Петербург, 2000. – 336 с.
12. Юрасова, Ю.В. Эффективность использования стандартных цитологических заключений при профилактических гинекологических осмотрах / Ю.В. Юрасова, Н.Ю. Полонская, Т.Ю. Сокольская // Новости клинической цитологии России. – 2003. – Т. 7, № 3–4. – С. 15–19.
13. Smith, A.E. Review of the Bethesda System atlas does not improve reproducibility or accuracy in the classification of atypical squamous cells of undetermined significance smears / A.E. Smith, M.E. Sherman, D.R. Scott [et al.] // Cancer. – 2000. – Vol. 90. – P. 201–206.
14. Cenci, M. Controversial categories in cytopathology of the uterine cervix: ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance. / M. Cenci, A. Chieppa, A. Vecchione // Minerva Gynecol. – 2001. – Vol. 53. – P. 49–55.
15. Davey, D.D. Atypical epithelial cells and specimen adequacy: current laboratory practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology / D.D. Davey, S. Woodhouse, P. Styer [et al.] // Arch Pathol. Lab. Med. – 2000. – Vol. 124. – P. 203–211.
16. Anton, R.C. Should the cytologic diagnosis of "atypical squamous cells of undetermined significance" be qualified an assessment including comparison between conventional and liquid-based technologies. / R.C. Anton, I. Ramzy, M.R. Schwartz [et al.] // Cancer. – 2001. – Vol. 93. – P. 93–99.
17. Keating, J.T. Significance of a diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance for Papanicolaou smears in perimenopausal and postmenopausal women. / J.T. Keating, H.N. Wang // Cancer. – 2001. – Vol. 93. – P. 100–105.

18. Flynn, K. Diagnosis of "ASCUS" in women over age 50 is less likely to be associated with dysplasia. / K. Flynn, D.L. Rimm // *Diag Cytopathol.* – 2001. – Vol. 24. – P. 132–136.
19. Sherman, M.E. Qualification of ASCUS: a comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage Study / M.E. Sherman, D. Solomon, M. Schiffman // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2001. – Vol. 116. – P. 386–394.
20. NCI Bethesda System 2001. Bethesda system for reporting results of cervicovaginal cytologic disease. Available at: <http://www.Bethesda2001.cancer.gov>. Accessed December 28, 2001.
21. Harris, J.E. Re: Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial [letter] / J.E. Harris // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2001. – Vol. 93. – P. 950–952.
22. Herbst, A.L. The management of ASCUS cervical cytologic abnormalities and HPV testing: a cautionary note / A.L. Herbst, K.E. Pickett, M. Follen [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 98. – P. 849–851.
23. Подистов, Ю.И. Роль вируса папилломы в развитии предрака и рака шейки матки (обзор литературы) / Ю.И. Подистов // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2003. – № 5. – С. 44–50.
24. Патология шейки матки и генитальные инфекции / под ред. проф. В.Н. Прилепской. – Москва : МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.

Поступила в редакцию 25.06.2014

Контакты

e-mail: ganna.lunyova@gmail.com

(Лунёва Анна Геннадьевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики Национальной академии последипломного образования имени П.Л. Шупика)