



Рак шейки матки и цитологический скрининг: выдача результатов ПАП-теста в соответствии с системой Бетесда (2001)



О.В. РЫКОВА, руководитель клинического направления
лабораторной диагностики медицинской лаборатории «Синэво»

Представлены принципы формирования заключений ПАП-теста в соответствии с терминологической системой Бетесда (2001) и корреляция их с формулировками по другим цитологическим классификациям.

Ключевые слова: рак шейки матки, цервикальный скрининг, традиционная цитология, жидкостная цитология, ПАП-тест, терминологическая система Бетесда.

Рак шейки матки (РШМ) остается актуальной проблемой онкологической гинекологии во всем мире, занимая 2-3-ье место в структуре заболеваемости и смертности вследствие неоплазий этой локализации. В настоящее время разработаны эффективные методы профилактики данной формы рака: вторичная – основана на цитологическом исследовании эпителия шейки матки по методу Г. Папаниколау и первичная – вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ). Предложенная в 80-х годах прошлого века Харальдом цур Хаузенем (Harald zur Hausen) теория этиологической роли ВПЧ в развитии РШМ в 2008 г. была отмечена Нобелевской премией. Новые знания изменили понимание канцерогенеза РШМ и частично послужили поводом к внесению коррекций в классификации цитологических исследований. В декабре 1988 г. группа специалистов в области цитологии, гистопатологии и клинической онкологии собралась в городе Бетесда (штат Мэриленд, США) для разработки и принятия новой системы классификации заключений цитологического исследования шейки матки. До того времени использовались классификации по Папаниколау, по типам дисплазий и цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН).

Основной целью разработчиков было формирование системы выдачи результатов, которая базируется на знаниях об этиологической роли ВПЧ, понимании процесса канцерогенеза и будет признана во всем мире как цитологами, так и клиницистами. В результате была принята новая терминологическая система Бетесда (Terminology Bethesda system), которая пересматривалась в 1991 и 2001 гг. и на сегодняшний день рекомендована как наиболее оптимальная цитологическая классификация [1].

Особенности новой терминологической системы заключаются в следующем.

- Выделение двух основных категорий патологии, которые отличаются тактикой ведения пациентов: LSIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion, интраэпителиальные поражения низкой степени злокачественности) – наблюдательная и HSIL (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion, интраэпителиальные поражения высокой степени злокачественности) – кольпоскопическая.
- Выделение категорий ASC-US (Atypical Squamous Cells Of Undetermined Significance, атипичные клетки плоского эпителия неясного значения)/ASC-H (Atypical Squamous

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»

Cells Cannot Exclude HSIL, атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL) для плоского эпителия и AGC-US (Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance, атипичные клетки железистого эпителия неясного значения)/AGC favor neoplastic (Atypical Glandular Cells, favour neoplastic, атипичные клетки железистого эпителия, похожие на неопластические) для железистого эпителия, с помощью которых можно своевременно выявить предраковые изменения на начальных этапах развития патологии.

Сегодня в мире существует несколько классификаций:

- для цитологических мазков – по Папаниколу; система Бетесда;
- для гистологических препаратов – классификация ВОЗ; классификация ЦИН.

Согласно Приказу МЗ Украины от 04.01.2001 г. № 1 «Об утверждении форм медицинской учетной документации, используемой в лабораториях лечебно-профилактических заведений», интерпретация результатов цитологического исследования в нашей стране осуществляется в соответствии с классификацией Папаниколау (модифицированной). Алгоритмы оказания помощи пациентам построены в соответствии с категориями данной системы (Приказ МЗ Украины от 02.04.2014 г. № 236 «Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при дисплазии и раке шейки матки»). Внедрение жидкостной цитологии, предусматривающей формулировку заключений в соответствии с терминологической системой Бетесда, обуславливает необходимость предоставлять акушерам-гинекологам Украины информацию о корреляциях между различными классификациями для возможности определять тактику ведения женщины (рис.) [4].

Формирование заключения цитологического исследования в соответствии с системой Бетесда (2001)

Одним из факторов, обеспечивающих эффективность цитологического исследования в рамках цервикального скрининга, является указание в направлении (помимо паспортных данных пациентки) сведений о диагнозе, дате последней менструации или длительности менопаузы, проводимом лечении (заместительной гормональной терапии, приеме оральных контрацептивов). Все эти данные позволяют адекватно оценить характер изменений эпителия шейки матки и выдать соответствующее цитологическое заключение [2].

Оценка качества цитологического мазка

В лаборатории в первую очередь оценивается удовлетворительность качества цитологического мазка, которая характеризуется:

- адекватностью взятия материала из шейки матки – получением достаточного количества клеток плоского эпителия, зоны трансформации и цилиндрического эпителия;
- способом формирования мазка (при традиционной цитологии материал после взятия наносится прямо на стекло, при жидкостной – помещается в специальный транспортный контейнер и уже в лаборатории с помощью специального оборудования наносится на стекло в виде монослойного препарата).

Качественный мазок является одним из ключевых факторов обеспечения эффективности цитологического исследования, а именно диагностической чувствительности метода. В терминологической системе Бетесда (2001) выделяются две основных категории образцов: «удовлетворительный» и «неудовлетворительный». Согласно руководству, критериями удовлетворительного для интерпретации мазка является наличие:

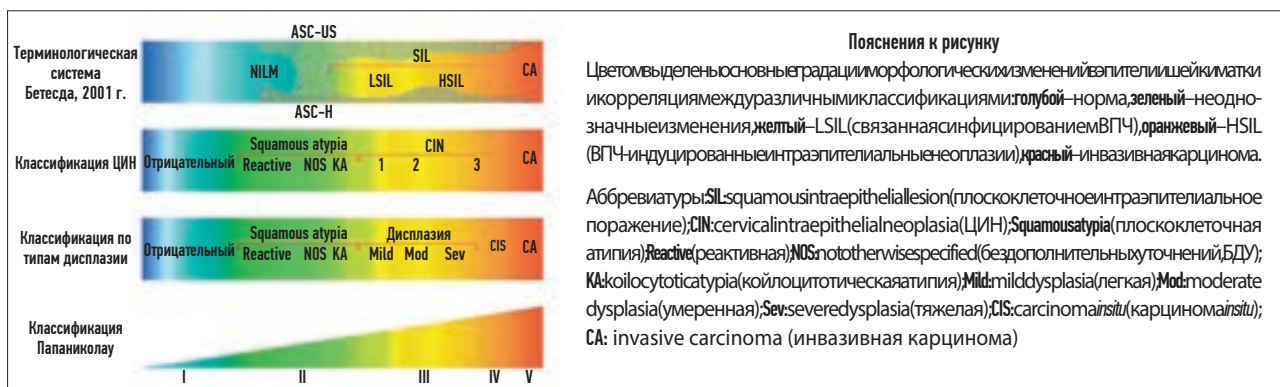


Рисунок. Сравнение 4 цитологических классификаций: системы Бетесда (2001), классификации ЦИН, классификации по типам дисплазии, классификации Папаниколау

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»



- 8000-12 000 клеток плоского эпителия для традиционной цитологии;
- 5000 клеток плоского эпителия для мазков жидкостной цитологии;
- не менее 10 клеток цилиндрического или метаплазированного эпителия.

Однако не всегда в препарат попадает достаточное количество клеток цилиндрического или метаплазированного эпителия при достаточном количестве плоскоклеточного. Это может быть связано с особенностями шейки матки, определяющими возможность получить полноценный материал из цервикального канала. Такая ситуация возможна в первую очередь в случаях зоны трансформации III типа [3]. При этом, согласно требованиям системы Бетесда, мазок расценивается как удовлетворительный, но ограниченный для адекватной оценки изменений цилиндрического эпителия. В этом случае необходимо найти причины затруднений получения мазка из эндоцервикального канала, по возможности устранить их и повторно взять материал. Тем не менее в случаях выраженного сужения канала или глубокого расположения зоны стыка цилиндрического и плоского эпителиев улучшение качества препарата не всегда возможно, что требует поиска других методов оценки характера патологических изменений.

Критериями неудовлетворительного качества мазка является перекрытие его элементами воспаления или эритроцитами более чем на 75%, а также недостаточное количество клеток плоского эпителия.

Интерпретация цитологического мазка

После оценки адекватности мазка цитолог на основании характера клеточных изменений формирует заключение в соответствии с принятыми классификациями.

Согласно терминологической системе Бетесда (2001), выделяют следующие категории мазков:

- Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy (NILM, негативные в отношении интраэпителиальных поражений или злокачественности);
- для оценки плоского эпителия шейки матки:
 - ASC-US;
 - ASC-H;
 - LSIL;
 - HSIL;
 - Squamous cell carcinoma (инвазивная плоскоклеточная карцинома);
- для оценки цилиндрического эпителия шейки матки:
 - AGC-US;
 - AGC favor neoplastic;

- AIS: Endocervical adenocarcinoma *in situ* (эндоцервикальная аденокарцинома *in situ*);
- Adenocarcinoma (аденокарцинома).

Кроме того, в материале выявляются некоторые виды микроорганизмов или изменения, характерные для инфицирования. В соответствии с требованиями системы Бетесда в заключении необходимо отметить наличие или отсутствие следующих возбудителей: *Trichomonas vaginalis*; коккобациллярной флоры; грибов, морфологически сходных с родом *Candida spp.*; бактерий, морфологически сходных с *Actinomyces*; клеточных изменений, связанных с вирусом *Herpes simplex*. Поскольку достаточно высокий процент микроорганизмов не входит в данный перечень, при выявлении воспалительных изменений и отсутствии вышеперечисленных микробов необходимо проводить дополнительное обследование женщины, в первую очередь методами молекулярной диагностики.

Негативные в отношении интраэпителиальных поражений и злокачественности мазки (NILM)

К данной категории относятся все мазки, в которых не обнаружены клеточные признаки неоплазии. Очень важным является понимание, что в эту категорию включаются не только образцы, в которых не выявлено каких-либо изменений, но и препараты, в которых могут быть обнаружены те или иные микроорганизмы, воспалительные или репаративные изменения, отражающие доброкачественные процессы, связанные с целым рядом причин. Это прежде всего гормональные сдвиги, колебания pH, воспалительная реакция на микроорганизмы. Кроме того, возможны изменения, обусловленные влиянием внешних факторов (воздействие радиации, инородных материалов). Именно поэтому допустимы два варианта формулировки заключения:

- NILM (тип I, цитограмма в пределах нормы);
- NILM (тип II, воспалительный тип мазка).

Атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASC-US)

В мазке наблюдаются клеточные изменения более выраженные, чем реактивные, но количественно или качественно недостаточные для постановки диагноза LSIL.

Атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить высокую степень поражения (ASC-H)

В препарате отмечается наличие выраженных клеточных изменений, но количество пораженных клеток недостаточно для постановки диагноза HSIL. Данная категория позволяет своевременно выявлять начальные предраковые изменения (умеренную или тяжелую дисплазию).

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»

Интраэпителиальные поражения низкой степени злокачественности (LSIL)

К этой категории относятся мазки, в которых выявлены клетки с признаками ВПЧ-инфицирования (койлоциты) или начальные изменения, соответствующие категории легкой дисплазии. Поэтому возможны следующие варианты заключений:

- LSIL (тип III, легкая дисплазия, ЦИН 1);
- LSIL (тип III, признаки ВПЧ-инфекции, койлоцитоз).

Интраэпителиальные поражения высокой степени злокачественности (HSIL)

Мазки с указанием данной степени изменений плоского эпителия свидетельствуют о выраженных нарушениях, предраковых стадиях и требуют соответствующего дообследования с последующим лечением. В соответствии с корреляциями между различными терминологическими системами, которые приняты в мире, возможна следующая формулировка заключений:

- HSIL (тип III, умеренная дисплазия, ЦИН 2);
- HSIL (тип III, тяжелая дисплазия, ЦИН 3);
- HSIL (тип IV, подозрение на рак, рак *in situ*)

Инвазивная плоскоклеточная карцинома (CIS)

Характер клеточных изменений соответствует наличию рака и вариант заключения предполагается следующий:

- CIS (тип V, инвазивный плоскоклеточный рак).

Выводы

В настоящее время цитологическое исследование во многих странах мира остается основным методом скрининга РШМ: использование традиционного цитологического исследования или более чувствительной жидкостной цитологии зависит от возможностей каждой отдельно взятой страны. Согласно современным руководствам по цервикальному скринингу, заключения цитологического исследования должны формулироваться в соответствии с терминологической системой Бетесда (2001). Выдача заключения цитологического исследования в соответствии с данной системой позволяет:

- стандартизировать формат цитологических заключений во всем мире для возможности обмена опытом тактики ведения женщин с различными типами патологии;
- выделение категорий ASC-US/ASC-H для плоского эпителия и AGC-US/AGC favor neoplastic для железистого дает возможность повысить диагностическую чувствительность цитологического скрининга.

В Украине регламентированной системой формирования цитологического заключения является

терминология по Папаниколау (модифицированная), и диагностический алгоритм обследования, лечения и наблюдения пациенток базируется на категориях данной классификации. Внедрение жидкостной цитологии в нашей стране и формулировка заключений в соответствии с системой Бетесда определяют необходимость указания в заключениях не только категорий, определенных данной терминологией, но и корреляции с другими системами для возможности использовать полученные результаты при определении тактики ведения пациентки.

Список использованной литературы

1. Herbert A., Bergeron C., Wiener H. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology // *Cytopathology*. – 2007. – Vol. 18. – P. 213-219.
2. Arbyn M., Anttila A., Jordan J. et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second Edition, 2008 г.
3. Comprehensive Cervical Cancer Control: A guide to essential practice, 2010, World Health Organization, http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241547006_eng.pdf.
4. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Springer. 3rd Edition. Nayar R., Wilbur D.C. (Eds), 2015.

Рак шийки матки і цитологічний скринінг: видача результатів ПАП-тесту відповідно до системи Бетесда (2001)

О.В. Рикова

Представлено принципи формування висновків ПАП-тесту відповідно до термінологічної системи Бетесда (2001) та кореляція їх із формулюваннями за іншими цитологічними класифікаціями.

Ключові слова: рак шийки матки, цервікальний скринінг, традиційна цитологія, рідинна цитологія, ПАП-тест, терминологическая система Бетесда.

Cervical cancer and cytological screening: PAP-test conclusions according to the Terminology Bethesda System (2001)

O.V. Rykova

The article presents the principles of the PAP-test conclusions according to the Terminology Bethesda system (2001) and their correlation with other classifications of cytological findings.

Keywords: cervical cancer, cervical screening, traditional cytology, liquid-based cytology, PAP-test, the Terminology Bethesda system.

□

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»