



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

Добавляет
ценность диагнозу

РАК ШЕЙКИ МАТКИ И ЦЕРВИКАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) остается одной из актуальных проблем и одной из наиболее часто встречающихся опухолей женских половых органов, занимая в различных странах второе-третье место в структуре онкогинекологических заболеваний, уступая раку молочной железы и раку тела матки. Значительная вариабельность заболеваемости и смертности от РШМ в различных странах связана с наличием национальных программ цервикального скрининга в стране и процентом охвата женского населения: согласно рекомендациям ВОЗ, широта охвата целевой аудитории населения должна быть не менее 80% для обеспечения эффективности любой скрининговой программы [2, 3]. Основными особенностями РШМ в настоящее время являются: «омоложение» возраста заболевания, связанное с более ранним началом половой жизни; увеличение процента аденокарцином в структуре РШМ до 20%; увеличение заболеваемости после 55 лет.

Основы вторичной профилактики РШМ были заложены Г. Папаниколу в 40-х годах прошлого столетия, когда он предложил использовать цитологическое исследование эпителия шейки матки для своевременного выявления предраковых состояний и их эффективного лечения, что позволяет избежать развития злокачественных процессов в шейке матки. Со времени введения, цитологическое исследование позволило в некоторых странах мира с хорошо организованным скринингом снизить заболеваемость и смертность от РШМ более чем на 50% [2, 3]. Однако, несмотря на определенные успехи, достигнутые в области диагностики и лечения, РШМ продолжает занимать одно из лидирующих положений в структуре онкологической заболеваемости женской половой сферы. Признание вируса папилломы человека (ВПЧ) этиологическим фактором развития данного вида рака привело к разработке первичного ме-

тода профилактики – вакцин, призванных сформировать иммунные механизмы защиты от вируса и тем самым предотвратить развитие рака. Однако данный метод профилактики будет эффективен при повсеместной вакцинации, которая на данный момент во многих странах мира еще не введена на государственном уровне. Это определяет актуальность наличия эффективных скрининговых программ, направленных на своевременное выявление предраковых состояний как наиболее актуального и действенного инструмента борьбы с РШМ на современном этапе медицины.

Лабораторные методы составляют основу цервикального скрининга и постоянно совершенствуются, позволяя не только оценивать характер изменений эпителия шейки матки (цитологическое исследование), но и выявлять этиологический фактор развития РШМ (ВПЧ), определять конкретный генотип и оценивать вирусную нагрузку, дифференцировать эпизодическую и интегрированную стадии вируса. Кроме того, лабораторная диагностика позволяет оценить факторы риска развития РШМ: состояние иммунной системы, гормональный фон, выявлять другие инфекционные агенты и оценивать состояние биоценоза влагалища. В данной статье мы остановимся только на цитологическом исследовании как основе цервикального скрининга.

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ

Цитологические исследования мазков, взятых с поверхности шейки матки (зоны трансформации и цервикального канала), позволяют оценить эпителий шейки матки и выявить наличие интраэпителиальных поражений различной степени злокачественности. Отцом цервикальной цитологии считается Георгиус Папаниколу, который в 1928 г. опубликовал первую статью «Новая диагностика рака», где

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

Добавляет
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ

®



Недостатком цитологического исследования является низкая диагностическая чувствительность, обусловленная высокой зависимостью от качества полученного материала

описал тестирование, позволяющее выявлять РШМ на ранних стадиях, а в 1943 г. совместно с Herbert Traut опубликовал монографию «Диагностика рака тела матки на основе мазка, взятого из влагалища», где описал данную методику цитологического исследования и применил разработанный им метод окрашивания, который по настоящее время связывают с его именем – окраска по Папаниколау. Это дало основу для формирования скрининговых программ в последующие десятилетия в различных странах мира. Программы позволили снизить заболеваемость и смертность от РШМ на 50–70% [2, 3].

Однако широкое использование традиционной цитологии выявило имеющиеся недостатки:

- ❖ высокий процент получения некачественных мазков, требующих повторного забора материала;
- ❖ сложности качественной оценки клеточного материала (малое количество клеток или их избыток, наложение клеток, механическое повреждение клеток, неправильная фиксация, присутствие клеток крови).

Все это приводит к возможности либо своевременно не выявить клетки с предраковыми изменениями в результате наличия обильного фона, либо некорректно оценить характер изменений в результате наложения клеток и других факторов влияния.

Диагностическая чувствительность цитологического мазка в среднем составляет около 60%, а это значит, что в 40% случаев результаты не соответствуют степени имеющихся изменений (являются ложноотрицательными) [1, 2]. Это привело к поиску более эффективных методов получения качественного мазка и в 1996 г. в США была впервые предложена жидкостная цитология (Liquid Based Cytology, LBC). Данный метод цитологии основан на том, что собранные клетки эпителия шейки матки помещают в специальную жидкую среду и направляют в лабораторию, где мазок готовится специальным оборудованием и затем проводится окрашивание.

Жидкостная цитология устраняет некоторые проблемы традиционной цитологии, что обеспечивает повышение диагностической чувствительности цитологического скрининга:

- ❖ сохраняет весь образец, полученный с шейки матки;
- ❖ влажная фиксация в консервирующей жидкости усиливает четкость клеточных структур и исключает появление артефактов при высушивании на воздухе;

- ❖ позволяет получить тонкий репрезентативный монослойный препарат, благодаря которому можно своевременно выявить единичные клетки с предраковыми изменениями и обосновать дополнительное обследование;
- ❖ дает возможность готовить дополнительные препараты (до 5), если первый оказался неудовлетворительным;
- ❖ образец может быть использован для проведения вспомогательных исследований: выявление инфицирования ВПЧ, определение маркеров пролиферации p16/ki-67 и других маркеров.

Однако клиницисту необходимо учитывать, что качество цитологического исследования в обеспечении эффективности вторичной профилактики (независимо от того, какой метод приготовления мазка используется) зависит от:

- ❖ строгого соблюдения правил подготовки;
- ❖ качества взятия материала (соблюдение техники взятия материала специальными инструментами);
- ❖ качества окраски;
- ❖ квалификации цитолога;
- ❖ стандартизации формирования и выдачи заключений.

ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ К ЦИТОЛОГИЧЕСКОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ

В европейском руководстве «European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology» (2007), указаны факторы, которые могут повлиять на качество получаемого мазка и которые необходимо исключить перед взятием материала для обеспечения эффективности цитологического тестирования [1, 2]:

- ❖ менструация, кровянистые выделения;
- ❖ воспалительный процесс во влагалище, наличие инфекции;
- ❖ менее 24 ч после полового контакта;
- ❖ тяжелая атрофия (менопауза);
- ❖ беременность, послеродовой период (до 6–8 недель после родоразрешения) и лактация;
- ❖ физические манипуляции или воздействие химических и/или медикаментозных веществ: вагинальный осмотр, применение кремов, жидкостей, лубрикатов, препаратов местного действия, спринцевания (менее чем за 24 ч до взятия мазка), кольпоскопия и проведение проб с уксусной кислотой и раствором Люголя (менее чем за 24 ч), забор цервикального мазка (менее чем за 3 недели), операции на шейке матки (менее чем за 3 месяца).

Добавляет
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ



Все вышеперечисленные факторы могут повлиять на качество цитологического мазка и привести к получению некорректного цитологического заключения.

ПРАВИЛА ПОЛУЧЕНИЯ И ОБРАБОТКИ МАТЕРИАЛА ДЛЯ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Цитологическая диагностика будет эффективной при получении материала не только из зоны трансформации, но и эпителия цервикального канала [2]. Именно наличие клеток этих зон говорит о качестве мазка и позволяет цитологу наиболее адекватно провести оценку характера изменений и дать цитологическое заключение. Для взятия материала должны применяться только специальные инструменты, гарантирующие получение клеток со всех указанных зон и обеспечивающие информативность препарата: щетка Валаха (cervex-brush), cervex-brush combi, цитобраш (эндоцервикальная щетка).

При направлении на цитологическое исследование или интерпретации полученных результатов особое внимание необходимо обращать на тип зоны трансформации у женщины. Согласно вышеуказанному руководству, наиболее адекватный материал можно получить только при первом или втором типе зоны трансформации, при третьем типе есть высокая вероятность получения недостаточного материала из цервикального канала и, соответственно, некорректности оценки наличия и степени патологических изменений [1, 2].

После взятия материал наносится на стекло (в случае традиционной цитологии) и высушивается на воздухе, а в случае жидкостного цитологического исследования – материал помещается в жидкую консервирующую среду с последующим формированием мазка в условиях лаборатории. После получения мазков в лаборатории проводится окрашивание – наиболее эффективным в мире признано окрашивание мазков по Папаниколу, т. к. именно данные краски позволяют хорошо прокрасить структуры клетки, в первую очередь ядро.

ФОРМИРОВАНИЕ ЗАКЛЮЧЕНИЯ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Одним из факторов, обеспечивающих эффективность цитологического исследования в рамках цервикального скрининга, является указание в направлении, помимо паспортных данных о пациентке, данных о диагнозе, дате последней менструации или длительности менопаузы, проводимом лечении (заместительная гормональная терапия, прием оральных контрацептивов). Все эти данные позволят адекватно оценить характер изменений эпителия шейки матки и выдать адекватное цитологическое заключение.

В лаборатории цитолог, в первую очередь, оценивает удовлетворительность качества взятия материала: согласно руководству, критериями полноценного для интерпретации мазка является наличие 8 000–12 000 клеток плоского эпителия для традиционной цитологии или 5 000 для жидкостной, при условии наличия не менее 10 клеток цилинд-

рического или метаплазированного эпителия [1, 2]. После оценки адекватности мазка цитолог, на основании характера клеточных изменений, формирует цитологическое заключение, в соответствии с принятыми классификациями.

Сегодня в мире существует несколько классификаций:

- для цитологических мазков: по Папаниколу; системе Бетесда (The Bethesda System, TBS);

- для гистологических препаратов: классификация ВОЗ; классификация CIN (цервикальной интраэпителиальной неоплазии).

На сегодняшний день основными мировыми руководствами по цитологическому скринингу рекомендовано выдавать цитологические заключения, в соответствии с системой Бетесда (2001), которая выделяет следующие категории изменений [1, 2, 3]:

- NILM: negative for intraepithelial lesion or malignancy (отрицательные в отношении интраэпителиальных поражений и злокачественности).

- Для оценки плоского эпителия шейки матки:

- ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения);

- ASC-H: atypical squamous cells cannot exclude HSIL (атипичные клетки плоского эпителия, не позволяющие исключить HSIL);

- LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion (интраэпителиальные поражения низкой степени злокачественности);

- HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion (интраэпителиальные поражения высокой степени злокачественности);

- squamous cell carcinoma (инвазивная плоскоклеточная карцинома).

- Для оценки цилиндрического эпителия шейки матки:

- 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 с подозрением на неоплазию);

- AIS: endocervical adenocarcinoma in situ (эндоцервикальная аденокарцинома in situ);

- adenocarcinoma (аденокарцинома).

Одной из особенностей данной классификации является выделение категорий ASC-US/ASC-H для плоского эпителия и AGC-US/AGC favor neoplastic для железистого эпителия, которые позволяют своевременно заподозрить возможное наличие предраковых состояний и обосновать необходимость более углубленного обследования женщины.

Выдача заключения цитологического исследования, в соответствии с TBS, позволяет:

- стандартизировать формат цитологических заключений во всем мире для возможности обмена опытом тактики ведения различных типов патологии;

Добавляет
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ



выделение категорий ASC-US/ASC-H для плоского эпителия и AGC-US/AGC favor neoplastic позволяет повысить диагностическую чувствительность цитологического скрининга.

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 в каждой отдельной стране. Однако, несмотря на явное преимущество и доказанную эффективность в профилактике РШМ цитологического мазка при проведении скрининговых исследований, по сравнению с другими методами диагностики РШМ, цитологическое исследование имеет и существенные недостатки, которые могут усложнить работу гинеколога и повлиять на своевременность лечения. В первую очередь это недостаточная диагностическая чувствительность, об-

условленная высокой зависимостью от качества полученного материала.

Стремление увеличить эффективность программы скрининга и признание ВПЧ как этиологического фактора развития РШМ привело к разработке молекулярных методов выявления вируса с учетом основных эффектов воздействия вируса на клетку, которые имеют высокую диагностическую чувствительность по сравнению с цитологическим исследованием. Современные стратегии цервикального скрининга объединили эти два метода: недостаточная диагностическая чувствительность цитологического исследования дополняется высокой чувствительностью ВПЧ-тестирования. Клиницисту сочетание этих двух методов позволит своевременно выявить начальные, предраковые стадии и провести лечение, что, в свою очередь, позволит снизить заболеваемость и смертность от РШМ у женщин Украины. О современных возможностях ВПЧ-тестирования и алгоритмах диагностики в рамках цервикального скрининга читайте в следующем номере журнала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Herbert, A., Bergeron, C., Wiener, H., Schenck, U., Klinkhamer, P., Bulten, J., Arby, M. "European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology". *Cytopathology*, 18(2007): 213-219.
2. Arbyn, M., Anttila, A., Jordan, J., Ronco, G., Schenck, U., Segnan, N., Wiener, H.G., Herbert, A., Daniel, J. (technical editor), von Karsa, L. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second Edition (2008).

3. World Health Organization. "Comprehensive Cervical Cancer Control." A guide to essential practice (2010), http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241547006_eng.pdf?ua=1.



РАК ШЕЙКИ МАТКИ И ЦЕРВИКАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

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

В статье представлены современные лабораторные аспекты цитологического исследования в рамках обеспечения эффективного цервикального скрининга: факторы влияния на качество цитологии, сравнение традиционной и жидкостной цитологии, вопросы стандартизации выдачи заключений цитологического исследования, в соответствии с системой Бетесда (The Bethesda System).

Сочетание цитологического исследования с тестированием на вирус папилломы человека позволяет врачу-клиницисту своевременно выявить начальные, предраковые стадии и провести лечение, что, в свою очередь, позволит снизить заболеваемость и смертность от рака шейки матки у женщин Украины.

Ключевые слова: рак шейки матки, цервикальный скрининг, традиционная цитология, жидкостная цитология, ПАП-тест, The Bethesda System.

РАК ШИЙКИ МАТКИ І ЦЕРВІКАЛЬНИЙ СКРИНІНГ

О.В. Рыкова, керівник клінічного напряму лабораторної діагностики медичної лабораторії «Сінево»

У статті представлені сучасні лабораторні аспекти цитологічного дослідження в рамках забезпечення ефективного цервікального скринінгу: фактори впливу на якість цитології, порівняння традиційної та рідинної цитологій, питання стандартизації видачі висновків цитологічного дослідження, відповідно до системи Бетесда (The Bethesda System).

Поєднання цитологічного дослідження з тестуванням на вірус папіломи людини дозволяє лікарю-клініцисту своєчасно виявити початкові, передракові стадії та провести лікування, що, в свою чергу, дозволить знизити захворюваність та смертність від раку шийки матки у жінок України.

Ключові слова: рак шийки матки, цервікальний скринінг, традиційна цитологія, рідинна цитологія, ПАП-тест, The Bethesda System.

CERVICAL CANCER AND CERVICAL SCREENING

O.V. Rykova, head of the clinical areas of laboratory diagnosis medical laboratory «Synevo»

The paper presents the modern laboratory aspects of cytology in the framework of an effective cervical screening: factors affecting the quality of cytology, comparing conventional and liquid-based cytology, standardization issue opinions cytology according to the Bethesda system (The Bethesda system).

The combination of cytology with HPV testing enables the clinician to identify and treated the initial, pre-cancerous stage in time, and also enables to reduce morbidity and mortality from cervical cancer in women in Ukraine.

Keywords: cervical cancer, cervical screening, traditional cytology, liquid-based cytology, Pap-test, The Bethesda System.