

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ В РИСК-АДАПТИРОВАННОМ ЦЕРВИКАЛЬНОМ СКРИНИНГЕ\*

### ВВЕДЕНИЕ

*Наука о жидкостной цитологии все еще находится в зачаточном состоянии. Бьюсь об заклад, что Джордж Папаниколау был бы самым большим ее поклонником (Leiman, 2007)*

В начале 70-х годов в Германии были реализованы два проекта, связанные с внедрением компьютерных систем в рамках цитологического скрининга рака шейки матки. Однако вскоре выяснилось, что при автоматизированной системе оценки клеточного материала цитологические препараты должны отвечать определенным критериям: изолированное, в одном оптическом поле (монослое) размещение клеток в препарате, высокая контрастность между ядрами, цитоплазмой и фоном, «четкий и чистый» фон. «Традиционный» Пап-тест не соответствовал этим требованиям. Проблема была решена путем внедрения препарата изолированных клеток (монодисперсии), сепарации и очищения клеток. В результате появилась жидкостная цитология (liquid based cytology, LBC). В настоящее время в Германии используются три LBC-системы: ThinPrep®, SurePath® и метод PapSpin®. Основное различие между LBC-препаратами и «традиционными» Пап-мазками

– чистый фон, который обеспечивает LBC, что помогает адекватно идентифицировать и интерпретировать патологически измененные клетки. Имеющийся опыт свидетельствует, что жидкостные цитологические методы обладают рядом преимуществ (табл. 1, 2) по сравнению с «традиционными» техниками приготовления препарата:

- а) сокращением количества неадекватных образцов;
- б) повышением чувствительности;
- в) возможностью сокращения времени для интерпретации образца.

**В настоящее время в США 98% Пап-тестов основаны на методе жидкостной цитологии.** Метод LBC имеет огромную популярность среди американских цитологов, что убедительно подтвердил директор по цитопатологии «Университета Вермонта» (США), который пожаловался на то, что он «сыт по горло» анализом плохо сохранных образцов, высушенных на воздухе, с пятнами крови на предметных стеклах. Тем более что эти проблемы могут быть полностью устранены с помощью LBC.

В 1943 г. Папаниколау (Papancicolaou) и Траут (Traut) опубликовали знаменитую монографию о цитологическом исследовании эпителия вла-

**REINHARD BOLLMANN**

Институт патологии Бонн-Дуйсдорфа, Бонн, Германия

**РЕЦЕНЗЕНТЫ:**

**Wolfgang Kuhn**

Берлин, Германия

**Jan Dolezil**

Гамбург, Германия

ТАБЛИЦА 1. ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ МЕТОДА ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ - АВТОМАТИЗИРОВАННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стандартизированная подготовка препарата</li> <li>• Клетки обрабатываются осторожно с целью предупреждения повреждений, деформаций</li> <li>• Почти все мазки могут быть исследованы (снижение количества неудовлетворительных препаратов)</li> <li>• Возможность использования биологического материала из консервирующей жидкости для других исследований: цитометрии, иммуноцитохимии, молекулярной диагностики</li> <li>• Клетки на предметном стекле распределяются монослоем</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Более высокие требования к оборудованию и материально-техническому обеспечению</li> <li>• Цитологические препараты, приготовленные методом жидкостной цитологии, отличаются от «традиционных». Поэтому врачи-цитологи должны пройти соответствующее обучение</li> </ul>

ТАБЛИЦА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ЗА ПЕРИОД С 20 ПО 27 АПРЕЛЯ 2004 Г., ОСНОВАННЫЕ НА МЕТОДЕ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ

1. Образец при LBC является более репрезентативным, чем образец при обычном Пап-тесте
2. Уменьшение количества неудовлетворительных препаратов при LBC
3. На одном образце биологического материала могут быть выполнены несколько исследований
4. Значительное увеличение частоты выявления плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокого класса (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)

\* статья опубликована в журнале Gynakol Geburtsmed Gynakol Endokrinol 4(2) (2008): 164–180

галища как методе скрининга рака шейки матки. В это же время были опубликованы статьи о методах Aurel Babes в Румынии [45]. Технология забора клеток эпителия шейки матки, нанесения их на предметное стекло с последующей фиксацией, окрашиванием и микроскопической оценкой с тех пор существенно не изменилась. Способ хорошо себя зарекомендовал и привел в конечном результате к уменьшению количества диагностики карцином шейки матки в Германии. Тем не менее, основной проблемой цитологического скрининга с помощью Пап-теста было получение значительного количества ложноотрицательных результатов. Опубликованные результаты исследования относительно процента упомянутых результатов явились камнем преткновения в Германии: некоторые эксперты утверждают, что частота ложноотрицательных результатов является высокой [38, 31], другие – низкой [23]. Истина, вероятно, находится где-то посередине. На основании мета-анализов предполагается, что частота ложноотрицательных результатов в мире составляет примерно 50% [27]. Такая низкая чувствительность метода может быть компенсирована путем регулярного участия женщин в скрининге. Возможные причины ложноотрицательных результатов цитологии приведены в таблице 3.

ТАБЛИЦА 3. ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ ЛОЖНООТРИЦАТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ «ТРАДИЦИОННОГО» ПАП-ТЕСТА

- Отсутствие атипичных клеток в препарате (неправильный забор образца) в 60–75% случаев
- Атипичные клетки присутствуют, но не могут быть определены из-за плохой фиксации и/или наслоения клеток
- Атипичные клетки присутствуют, но остаются незамеченными специалистом («ошибка скрининга»)
- Атипичные клетки присутствуют и выявлены, но неверно интерпретированы, а, следовательно, сделан ложный вывод

При «традиционном» Пап-тесте сложно стандартизировать подготовительные этапы, особенно перенос клеток на предметное стекло и их фиксацию. В результате подготовленные препараты показывают различную картинку (рис. 1). Метод жидкостной цитологии с помощью автоматизированных технологий решает проблему стандартизации переноса клеток на предметное стекло, их фиксации и окрашивания.

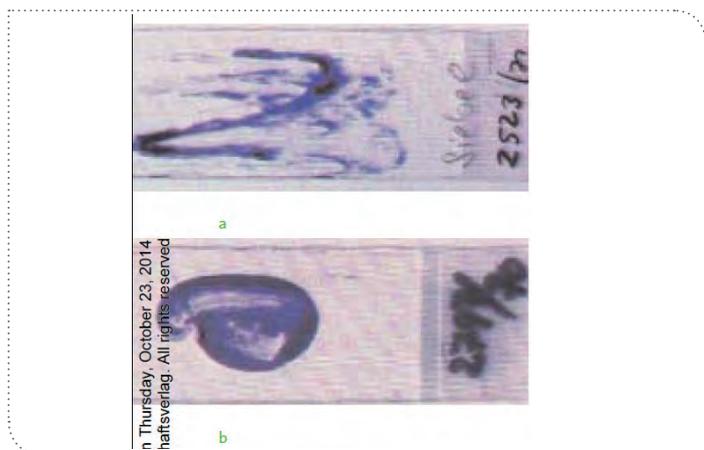


РИСУНОК 1. ПРОБЛЕМЫ ПРИ ПЕРЕНОСЕ КЛЕТОК НА ПРЕДМЕТНОЕ СТЕКЛО: ОБЫЧНЫЙ МЕТОД МАЗКА СЛОЖНО СТАНДАРТИЗИРОВАТЬ

- a) техника волны
- b) техника рисования

### ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ

В 1970 году Германия профинансировала два научно-исследовательских проекта, основанных на компьютерном цервикальном скрининге: LEYTAS (Leyden Texture Analysis System) и FAZYTAN (автоматизированная система визуальной оценки цитологических препаратов). Реализация этих проектов в Германии привела к разработке методов изолированного размещения клеток на стекле, их выделению и очищению (табл. 4), которые в настоящее время являются основными преимущественными характеристиками автоматизированного метода жидкостной цитологии (синонимы: тонкопленочная цитология, монослойная цитология, жидкостная цитология). В идеале, цель «метода изолирования клеток» (монодисперсии) – размещение отдельных клеток в одном оптическом слое (монослое), что позволяет избежать образования комков из клеток и в конечном результате «облегчает» анализ и интерпретацию клеточного материала.

ТАБЛИЦА 4. ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАШИНАМИ

Требования	Техническое решение
<ul style="list-style-type: none"> <li>• изолированное размещение клеток</li> <li>• размещение в одной оптической плоскости (монослое)</li> <li>• высокая контрастность между ядром, цитоплазмой и фоном</li> <li>• чистый фон препарата</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• изолированное размещение клеток (монодисперсия)</li> <li>• выделение клеток и их очищение</li> </ul>

### СИСТЕМЫ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ

В настоящее время в Германии доступны три системы жидкостной цитологии: ThinPrep® (Hologic), BD SurePath™ PapTest (Becton Dickinson) и PapSpin® (ThermoShandon). Основные отличия между системами показаны в таблице 5.

Процедура забора образца клеток практически одинакова для всех автоматизированных технологий (ThinPrep®, SurePath®): после забора клеточного материала щеточкой ее рабочая часть отделяется и помещается в контейнер с жидкостью. Производители оборудования предоставляют обучающую информацию о заборе материала.

Состав жидкостей запатентован и является буферной средой с низким содержанием спирта (метанола), что соответствует требованиям к транспортной и фиксирующей среде для клеток.

### ЦЕЛИ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ

- Использование полученного клеточного материала в полном объеме для цитологического исследования.
- Повышение качества препарата, частично из-за устранения элементов распада (например, воспалительных клеток, слизи, фибрина).
- Оптимизация визуального морфологического анализа на основе более качественной подачи материала.
- Соответствие препарата критериям для компьютерного анализа клеточного материала.
- Использование биологического материала для дальнейших морфологических и неморфологических исследований.

ТАБЛИЦА 5. РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ РАЗНЫМИ МЕТОДАМИ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ

	ThinPrep® (Hologic)	SurePath® (Becton Dickinson)	PapSpin® (ThermoShandon)
Изоляция отдельных клеток (монодисперсия)	Вращение	Естественная седиментация	Посредством круговых (вихревых) движений
Выделение и очищение клетки	Мембранный фильтр	Центрифугирование в градиенте плотности (метод клеточного обогащения)	Нет
Наличие лицензии от Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США	Да	Да	Нет

**ИЗГОТОВЛЕНИЕ ЦИТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДОМ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ**

**Технология SurePath® (Becton Dickinson)**

Данная система основана на центрифугировании в плотном градиенте (рис. 2) – метод «клеточного обогащения». Контейнеры с образцами сначала перемешивают с помощью специального шейкера, что приводит к изоляции отдельных клеток. Далее часть пробы помещают в центрифужную пробирку для центрифугирования в градиенте плотности. В данном процессе клетки разделяются в зависимости от их веса. Гранулоциты, эритроциты и обломки клеток, которые имеют более низкий удельный вес, чем эпителиальные клетки, накапливаются выше градиента плотности, а затем удаляются аспиратором. Между

тем, осевшие формы содержат популяцию клеток, «идеальную» для диагностики; осадок переносится в камеру для осаждения, которая установлена на предметном стекле. На предметном стекле клетки оседают в тонких слоях, а остаток жидкости удаляют. Окрашивание клеточного материала по Папаниколау является неотъемлемой частью автоматизированного процесса.

**Метод PapSpin® (ThermoShandon) и аналогичные методы, например, Turbitek® (Labornord), Liqui-Prep™ (LGM International), GluCyte™ (выборочная диагностика)**

С помощью этих методов клетки изолируют путем круговых движений (вихря), а затем центрифугируют. Заранее клетки не выделяют и не очищают. Однако эти методы еще не получили от FDA разрешения на применение [7].

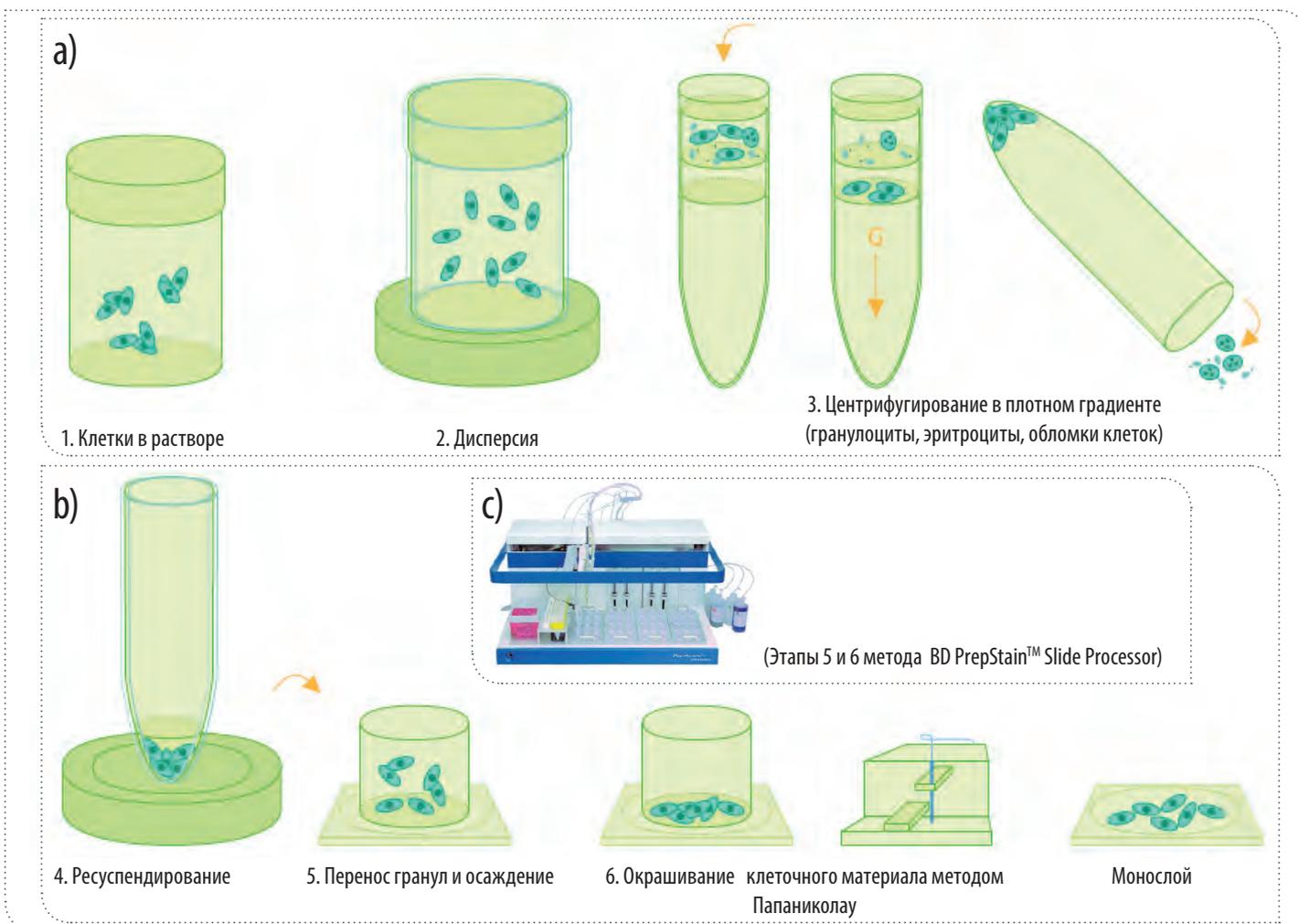


РИСУНОК 1. ЭТАПЫ ТЕХНИКИ SUREPATH®

a–b) принцип центрифугирования в плотном градиенте с последующим осаждением на предметное стекло  
 c) подготовка оборудования BD PrepStain™ Slide Processor

**ЗА И ПРОТИВ: «ЛИЦЕНЗИРОВАННЫЕ» МЕТОДЫ ПРОТИВ «НЕЛИЦЕНЗИРОВАННЫХ»**

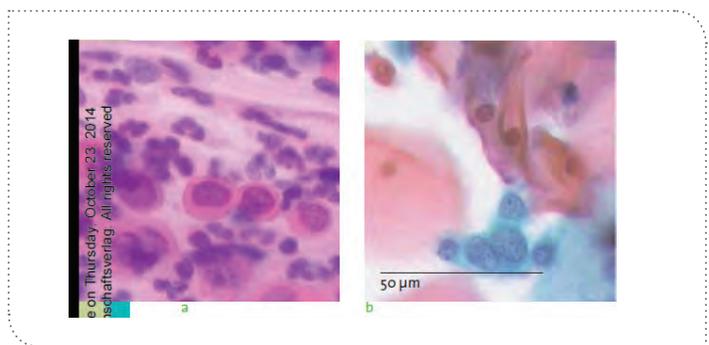
Методы, которые не регламентированы FDA (в том числе PapSpin®), не включают в себя основные этапы стандартизированной подготовки, в частности, выделение клеток и их очищение (табл. 5), поэтому подготовленный препарат по-прежнему содержит воспалительные клетки, кровь, фибрин и детрит, что усложняет его интерпретацию.

Выделение и очищение клеток методом технологий ThinPrep® Pap-test (Hologic) и SurePath® Pap-test (Becton Dickinson) обеспечивает получение диагностически релевантного препарата. С помощью технологий центрифугирования, при которых предварительное выделение и очищение клеток затруднительно, возможно получение только скопления случайно релевантных клеток.

Остается надеяться, что в будущем производители методов, имеющих лицензию FDA, будут следовать иной ценовой политике, оборудование станет более доступным в Европе, как, например, в Бельгии технология ThinPrep®. Мы полагаем, что менее дорогие методы «массового скрининга» может одобрять только ВОЗ. Согласно рекомендациям ВОЗ, политика Цитологического общества Германии (German Cytological Society, DGZ) касательно отклонения применения жидкостной цитологии из-за ее высокой стоимости является «оправданной». Тем не менее, удивительно, что в качестве основного аргумента против использования автоматических технологий жидкостной цитологии (ThinPrep® Pap-test (Hologic) и SurePath® Pap-test (Becton Dickinson)) научным сообществом выбрана цена.

**МОРФОЛОГИЯ КЛЕТОК В ПРЕПАРАТАХ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ (THINPREP® И SUREPATH® PAP-TEST) В СРАВНЕНИИ С «ОБЫЧНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ»**

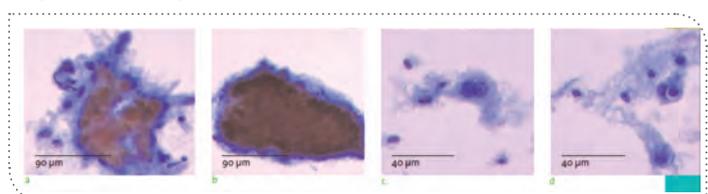
Клетки в препаратах методов жидкостной цитологии обычно очень схожи с клетками в «традиционном» Пап-тесте, хотя их морфология иногда может принципиально отличаться. Самое главное отличие препарата LBC – это изолированное размещение клеток в нем и светлый фон, что позволяет получить «легкий визуальный доступ» к аномальным клеткам, способствуя тем самым их адекватной интерпретации (рис. 3).



**РИСУНОК 3. СРАВНЕНИЕ PAP-ТЕСТА И THINPREP®**  
а) в диагностике Pap III/D более сложно использовать обычные препараты из-за плохой сохранности клеток и нечистого фона препарата  
б) мониторинг результатов после трех месяцев применения метода ThinPrep®: более четкий фон, хорошо сохранившиеся клетки, простой визуальный доступ к диспластическим клеткам

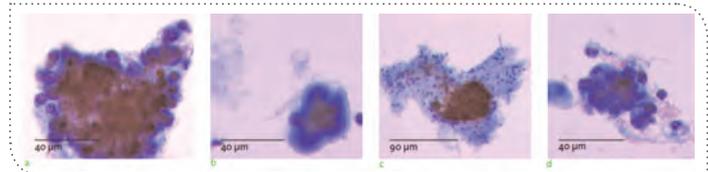
При дисплазии средней степени тяжести и тяжелой дисплазии (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени, HSIL) наиболее часто выявляются изолированные диспластические клетки с меньшими ядрами и клетки с большим ядерно-цитоплазматическим соотношением.

Препараты жидкостной цитологии также отличаются от обычных препаратов тем, что на предметных стеклах находится меньше крови, фибрина и некротических остатков в результате их специальной обработки. На протяжении многих лет при проведении обычной цитологии данные артефакты служили доказательством наличия злокачественных образований (рис. 4).



**РИСУНОК 4. ПЛОСКОКЛЕТОЧНАЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ КАРЦИНОМА**  
а–б) трехмерные клеточные структуры плоскоклеточной эпителиальной карциномы с сильно атипичными ядрами и мелкозернистыми отложениями на краях (опухолевый диатез, похожий на обои)  
с–д) отдельно изолированные клетки плоскоклеточной эпителиальной карциномы с диагностически характерными атипичными ядрами и скоплениями из мелкозернистых отложений (ограниченный опухолевый диатез)

Железистые новообразования также имеют характерную картину в монослойном препарате (рис. 5) и легко узнаваемы.



**РИСУНОК 5. КЛЕТОЧНЫЕ СТРУКТУРЫ РАЗЛИЧНОГО РАЗМЕРА ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ШЕЙКИ МАТКИ; ИМЕЮТСЯ ЖЕЛЕЗИСТЫЕ ОТЛОЖЕНИЯ И ЛЕГКО ОБНАРУЖИТЬ ЗАМЕТНОЕ АТИПИЧНОЕ ЯДРО**

Кроме того, жидкостная цитология дает возможность сохранить и визуализировать важные цитологические детали, например, четкое изображение ядерного хроматина. Это привело к возрождению «неклассических признаков» ВПЧ (вирус папилломы человека), которые уже были описаны много десятилетий назад [39].

**ЦИТОМОРФОЛОГИЯ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ**

Инфицирование ВПЧ приводит к повреждению цитоскелета клетки. Когда цитоскелет разрушается, появляется отличительный цитоплазматический венчик. Это так называемый койлоцитоз (koilocytosis, от греч. koilos – пусто), который чаще всего рассматривается как классический признак ВПЧ. Также существуют вторичные («неклассические») ВПЧ-признаки, которые особенно просто выявить в LBC-препаратах: незавершенный койлоцитоз, незначительный дискератоз, паракератоз, невыраженная гиперхромия ядер, «остроконечные» ядра, бороздчатые ядра, многоядерные клетки, «коревые клетки», кератогиалиноподобные гранулярные клетки, макроциты и скопление цитоплазматических филаментов (рис. 6). Эти вто-

ричные признаки ВПЧ имеют негативное прогностическое значение в 100% случаев. Если они отсутствуют, то вероятнее всего, что женщина ВПЧ-негативна [5].

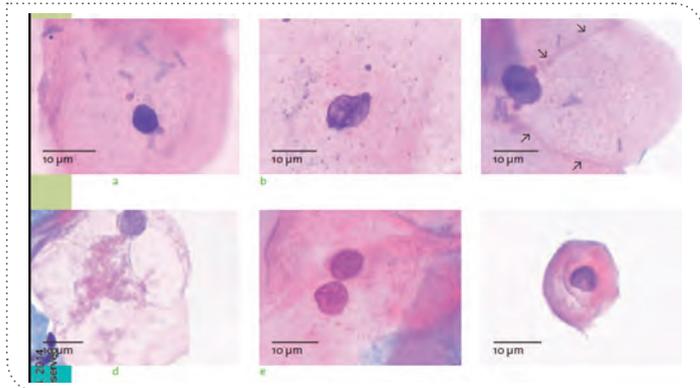


РИСУНОК 6. НЕКЛАССИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ВПЧ

- a) преждевременный койлоцитоз и микроядра
- b) кератогиалиноподобные гранулированные клетки; веретенообразные ядра с продольным сгибом
- c) щелеподобные складки в цитоплазме и протрузия эктоплазмы; два придатка ядра (протрузия? развитие микроядер?)
- d) «кореподобные клетки» со скоплением гранулированных клеток в центре
- e) клетки с двойными ядрами
- f) паракератоз

Основываясь на собственных результатах, мы убеждены, что если тщательно выявлять указанные признаки, цитологическая чувствительность повышается. Мы также считаем, что хорошие результаты, полученные с помощью жидкостной цитологии, обусловлены лучшим сохранением мелких цитологических деталей. Сочетанная оценка этих критериев с рекомендуемым ВПЧ-типоспецифичным ПЦР-анализом является неотъемлемой частью модели Бонна (Bonn Model) для профилактики рака [9].

### ЖИДКОСТНАЯ ЦИТОЛОГИЯ В КАЧЕСТВЕ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО ПАП-ТЕСТА - ВОЗМОЖНОСТЬ ЭКОНОМИИ ЗАТРАТ НА ЗДРАВООХРАНЕНИЕ?

Кроме получения ложноотрицательных цитологических результатов, возможны ложноположительные цитологические находки, что является причиной низкой прогностической ценности (positive predictive value, PPV) положительного цитологического исследования. Согласно данным литературы, PPV атипичных результатов цитологического исследования составляет от 11,4% [31, 33] до 70,6% [38] по отношению к гистологическому диагнозу «цервикальная интраэпителиальная неоплазия II стадии». В Германии расходы на последующие уточнения цитологических результатов и лечение неспецифических и аномальных находок, выявленных с помощью цервикальной цитологии, составляют 55 млн евро [40]. Поэтому метод, повышающий PPV, может значительно уменьшить расходы:

- повышение PPV всего на 1% в цитологической профилактике рака избавит 1 200 женщин от ненужных затрат на лечение и сократит расходы службы здравоохранения [1];
- одной из главных мер, принятых для повышения PPV, является ВПЧ-сортировка атипичных цитологических находок. В нашем материале мы достигли PPV, равной 82% [11]. Соотношение стоимость/эффективность ВПЧ-сортировки основывается на выборочно-аналитической модели [41].

Следовательно, методы жидкостной цитологии (автоматизированные технологии) обеспечивают оптимальную платформу для риск-адаптированной многомодальной профилактики гинекологического рака с высокой PPV. А при одновременном проведении генотипирования ВПЧ можно достичь PPV, равной 88,2%, для цервикальной дисплазии и карциномы средней и высокой степени ( $\geq$  цервикальной интраэпителиальной неоплазии II) [9]. В современной литературе не описаны методы, позволяющие достичь более высокой PPV. Такой многомодальный риск-адаптированный скрининг рака шейки матки позволяет избежать ненужного хирургического вмешательства и снижает затраты.

### ВАЛИДНОСТЬ

Пилотное исследование, проводившееся в Англии Департаментом здравоохранения по внедрению жидкостной цитологии с помощью автоматизированных технологий, показало, что количество неудовлетворительных препаратов снизилось с 9,1% (обычная цитология) до 1,6% (жидкостная цитология) [26]. Кроме того, скрининг увеличился на 9%. Эти результаты были достаточным основанием для включения жидкостной цитологии в Программу профилактики рака в Англии (England's cancer prevention program). Официальные отчеты (в т. ч. из Шотландии) подтверждают более высокую частоту выявления и более высокую PPV [49].

Критерии, согласно которым метод жидкостной цитологии (SurePath® BD) был регламентирован FDA:

- утвержден в качестве альтернативы обычному Пап-тесту (1999);
- одобрен как более эффективный метод (+ 64,4%) для выявления поражений средней и тяжелой степени по сравнению с обычным Пап-тестом (2003);
- фокусная точечная система (Focal Point System) одобрена для первичного скрининга цитологических препаратов (25% препаратов система идентифицирует как «без патологических изменений», таким образом не требуя «дальнейшего пересмотра»).

В настоящее время для PapSpin® и других тонкопленочных методов лицензирование не проводилось.

### ПОВЫШЕНИЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЬНОСТИ

Английское пилотное исследование показало повышение скрининга на 9% при использовании препаратов методом жидкостной цитологии [26] с применением автоматизированных технологий. Этот процент становится еще выше при сочетании с компьютерными методами [14, 15, 48].

С полной версией статьи можно ознакомиться по ссылке: <http://gyn.akademos.de/pdfdown/akademos-cme-130-0f4cefbe.pdf>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Baak, J., Kruse, A., Janssen, E., van Diermen, B. "Predikitive testing of early CIN behaviour by molecular biomarkers." *Cell Oncol*, 27(2005): 277–280.
2. Bayer-Pietsch, E., Flenker, H. "Gynakologische Zytologie mit der PapSpin-Technik. Eine Alternative zum konventionellen Abstrich nach Papanicolaou?" *Frauenarzt*, 45(2004): 1057–1062.
3. Bentz, J.S., Rowe, L.R., Gopez, E.V., Marshall, C.J. "The unsatisfactory ThinPrep Pap Test: missed opportunity for disease detection?" *Am J Clin Pathol*, 117(2002): 457–463.
4. Bicotti, C.V., Dawson, A.E., Dziura, B., Galup, L., Darragh, T., Rahemtulla, A., Wills-Frank, L. "Assisted primary screening using the automated ThinPrep Imaging System." *Am J Clin Pathol*, 123(2005): 281–287.
5. Bollmann, M., Bankfalvi, A., Trosic, A., Speich, N., Schmitt, C., Bollmann, R. "Can we detect cervical human papillomavirus (HPV) infection by cytomorphology alone? Diagnostic value of non-classic cytological signs of HPV effect in minimally abnormal Pap test." *Cytopathology*, 16(2005): 13–21.
6. Bollmann, R., Bollmann, M., Henson, D.E., Bodo, M. "DNA Cytometry confirms the Utility of the Bethesda System for the Classification of Papanicolaou Smears." *Cancer Cytopathol*, 93(3) (2001): 222–228.
7. Bollmann, R., Jordan, B. "Technische Voraussetzungen einer validierten Flüssigkeitszytologie. Reicht die einfache Zytocentrifugation?" *Frauenarzt*, 46(2005): 402–405.
8. Bollmann, R., Torka, R., Schmitt, J., Bollmann, M., Mehes, G. "Determination of Ploidy and Steroid Receptor Status in Breast Cancer by Laser Scanning Cytometry." *Cytometry*, 50(2002): 211–215.
9. Bollmann, R., Varnai, A.D., Bankfalvi, A., Bollmann, M. "Risikoadaptierte multimodale gynakozytologische Krebsvorsorge – PapTest der Zukunft?" *Pathologie*, (5)2007: 334–338.
10. Bollmann, M., Varnai, A.D., Griefingholt, H., Bankfalvi, A., Callenberg, H., Speich, N., Schmitt, C., Bollmann, R. "Predicting treatment outcome in cervical diseases using liquidbased cytology, dynamic HPV genotyping and DNA cytometry." *Anticancer Res*, 26(2B) (2006): 1439–1446.
11. Bollmann, R., Bankfalvi, A., Griefingholt, H., Trosic, A., Speich, N., Schmitt, C., Bollmann, M. "Validity of combined cytology and human papillomavirus (HPV) genotyping with adjuvant DNA-cytometry in routine cervical screening: Results from 31031 women from the Bonn-region in West Germany." *Oncol Rep*, 13(2005): 915–922.
12. Cervical Screening, Wales. *Statistical Report 2006*. Cardiff: Cervical Screening Wales KC 2006; 53/61/65.
13. Davey, E., Barratt, A., Irwig, L., Chan, S.F., Macaskill, P., Mannes, P., Saville, A.M. "Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: A systematic review." *Lancet*, 367(2006): 122–132.
14. Davey, E., d'Assuncao, J., Irwig, L., Macaskill, P., Chan, S.F., Richards, A., Farnsworth, A. "The Accuracy of Cervical Cytology: A comparison between the ThinPrep Imaging System and conventional Methods." *BMJ*, 31(2007): 335. Epub Jun 29, 2007.
15. Davey, E., Irwig, L., Macaskill, P., d'Assuncao, J., Richards, A., Farnsworth, A. "Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study." *BMJ*, 335(2007): 31–35.
16. Department of Health. *Cervical Screening Programme*. London. Statistical Bulletin 24(2003), October 2003.
17. Gupta, S., Halder, K., Khan, V.A., Sodhani, P. "Cell block as an adjunct to conventional Papanicolaou smear or diagnosis of cervical cancer in resource-limited settings." *Cytopathology*, 18(2007): 309–315.
18. Horn, L.C., Raptis, G., Nanning, H. "DNA Cytometric Analysis of Surgically Treated Squamous Cell Cancer of the Uterine Cervix, Stage pT1b1-pt2b." *Anal Quant Cytol Histol*, 24(1) (2002): 23–29.
19. Hutchinson, M.L., Isenstein, L.M., Goodman, A., Hurley, A.A., Douglass, K.L., Mui K.K., Patten, F.W., Zahniser, D.J. "Homogenous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the ThinPrep Processor." *Am J Clin Pathol*, 101(2) (1994): 215–219.
20. Institute of Management and Administration. *Diagnostic testing and technology report: anatomic pathology and cytology: continued growth driven by Pap testing*. Washington. G2 Reports January 2007.
21. Leiman, G. "Liquid-Based Cytology: Under Scrutiny Down-Under." *Diagn Cytopathology*, 35(7) (2007): 379–380.
22. Mao, C., Balasubramian, A., Yu, M., Kiviat, N., Ridder, R., Reichert, A., Herkert, M., von Knebel Doeberitz, M., Koutsky, L.A. "Evaluation of a new p16(INK4A) ELISA test and a high-risk HPV DNA test for cervical cancer screening: results from proof-of-concept study." *Int J Cancer*, 120(11) (2007): 2435–2438.
23. Marquardt, K., Büttner, H.H., Broschewitz, U., Barten, M. "Die Restinzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland." *Frauenarzt*, 45(2005): 811–815.
24. McQueen, F., Duval, E. "Using a quality control approach to define an «adequately cellular» liquid based cervical cytology specimen." *Cytopathology*, 17(2006): 168–174.
25. Mehes, G., Speich, N., Bollmann, M., Bollmann R. "Chromosomal Aberration Accumulate in Polyploid cells of High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL)." *Pathol Oncol Res*, 10(3) (2004): 142–148.
26. Moss, S., Gray, A., Legood, R., Henstock, E. *Evaluation of HPV/LBC cervical screening pilot studies. First report to the Department of Health on evaluation of LBC*. London. Department of Health (2002).
27. Nanda, K., McCarty, D.C., Myers, E.R., Bastian, L.A., Hasselblad, V., Hickey, J.D. "Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review." *Ann Intern Med*, 6(132)(10) (2000): 810–819.
28. NHS CSP publication. *External Quality Assessment Scheme for the Evaluation of Papanicolaou Staining in Cervical Cytology*. London. Department of Health (2004).
29. Obwegeser, J., Schneider, V. "Thin-layer cervical technology: A new meta-analysis." *Lancet*, 367(2006): 88–89.
30. Papanicolaou, G.N., Traut, H.F. *Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear*. New York. Commonwealth Fund (1943).
31. Petry, K.U., Menton, S., Loenen-Frosch, F., de Carvalho, G.H., Holz, B., Schopp, B., Garbrecht-Buettner, S., Davies, P., Boehmer, G., van den Akker, E., Iftner, T. "Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients." *Br J Cancer*, 88(2003): 1570–1577.
32. Renshaw, A.A., Young, N.A., Birdsong, G.G., Styer, P.E., Davey, D.D., Mody, D.R., Colgan, T.J. "Comparison of performance of conventional ThinPrep gynecologic preparations in the College of American Pathologists Gynecologic Cytology Program." *Arch Pathol Lab Med*, 128(2004): 17–22.
33. Ronco, G., Segnan, N., Giorgi-Rossi, P., Zappa, M., Casadei, G.P., Carozzi, F., Palma, P.D., del Mistro, A., Folicaldi, S., Gillio-Tos, A., Nardo, G., Naldoni, C., Schincaglia, P., Zorzi, M., Confortini, M., Cuzick, J. "Human Papillomavirus Testing and Liquid-Based Cytology: Results at Recruitment From the New Technologies for Cervical Cancer Randomized Controlled Trial." *J Natl Cancer Inst*, 98(2006): 765–774.
34. Ronco, G., Cuzick, J., Pierotti, P., Cariaggi, M.P., dalla Palma, P., Naldoni, C., Ghiringhella, B., Giorgi-Rossi, P., Minucci, D., Parisio, F., Pojer, A., Schiboni, M.L., Sintoni, C., Zorzi, M., Segnan, N., Confortini, M. "Accuracy of liquid based cytology versus conventional cytology; overall results of the new technologies for cervical screening (NTCC) randomized controlled trial." *BMJ*, 335(2007): 28–31.
35. Ronco, G., Vineis, C., Montanari, G., Orlassino, R., Parisio, F., Arnaud, S., Berardengo, E., Fabbri, T., Segnan, N. "Impact of the AutoPap (currently Focal Point) Primary Screening System Location Guide Use on Interpretation Time and Diagnostic." *Cancer*, 99(2003): 83–88.
36. Rosenthal, D.L., Geddes, S., Trimble, C.L., Carson, K.A., Alli, P.M. "The PapSpin: A Reasonable Alternative to Other, More Expensive Liquid-Based Papanicolaou Tests." *Cancer Cytopathology*, 108(3) (2006): 137–143.
37. Schenk, U., Schwarz, G. "Probleme der Präparationstechnik." *Micro Acta Suppl*, 6(1983): 13–19.
38. Schneider, A., Hoyer, H., Lotz, B., Leistritz, S., Kühne-Heid, R., Nindl, I., Müller, B., Haerting, J., Dürst, M. "Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy." *Int J Cancer*, 89(2000): 529–534.
39. Schneider, A., Meinhardt, G., de Villiers, E.M., Gissmann, L. "Sensitivity of the cytologic diagnosis of cervical condylooma in comparison with HPV DNA hybridization studies." *Diagn Cytopathol*, 3(1987): 250–255.
40. Schneider, A., Schwarz, T.F., Hammerschmidt, T., Rash, R.M., Siebert, U. "Vorgehen und Kosten bei der Abklärung und Behandlung unklarer und abnormaler zytologischer Befunde des Pap-Abstrichs im Rahmen der Krebsfrüherkennungsuntersuchung en." *Geburth Frauenheilk*, 67(2007): 859–865.
41. Sheriff, S.K., Petry, K.U., Ikenberg, H., Crouse, G., Mazonson, P.D., Santas, C.C. "An economic analysis of human papillomavirus triage for the management of women with atypical and abnormal Pap smear results in Germany." *Eur J Health Econ*, 8(2) (2007): 153–60. Epub Feb 17, 2007.
42. Siebert, U., Muth, C., Sroczyński, G., Velasco-Garrido, M., Gerhardus, A., Gibis, B. *Dunnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen im Rahmen der Krebsfrüherkennung*. Sankt Augustin. Asgard-Verlag (2003): 35.
43. Sokolova, I., Algeciras-Schmich, A., Song, M., Sitailo, S., Policht, F., Kipp, B.R., Voss, J.S., Halling, K.C., Ruth, A., King, W., Underwood, D., Brainard, J., Morrison, L. "Chromosomal biomarkers for detection of human papillomavirus associated genomic instability in epithelial cells of cervical cytology specimens." *J Mol Diagn*, 9(5) (2007): 604–611.
44. Solomon, D., Nayar, R. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes // 2nd ed*. Heidelberg. Springer (2004).
45. Tasca, L., Östör, A.G., Babes, V. "History of Gynecologic Pathology." *Int J Gynecol Pathol*, 21(2002): 198–202.
46. Varnai, A.D., Bollmann, M., Bankfalvi, A., Speich, N., Schmitt, C., Griefingholt, H., Kovács, K., Klorzsis, C., Bollmann, R. "Predictive testing of early cervical pre-cancer by detecting human papillomavirus E6/E7 mRNA in cervical cytologies up to high-grade squamous intraepithelial lesions: Diagnostic and Prognostic implications." *Oncol Rep*, 19(2) (2008): 457–465.
47. Varnai, A.D., Bollmann, M., Bankfalvi, A., Griefingholt, H., Pfening, N., Schmitt, C., Pajor, L., Bollmann, R. "The spectrum of cervical diseases induced by low-risk and undefined-risk HPV5: implication for patient management." *Anticancer Res*, 27(1B) (2007): 563–570.
48. Wilbur, D., Prey, M., Miller, W., Pawlick, G., Colgan, T. "The AutoPap System for Primary Screening in Cervical Cytology. Comparing the Results of a Prospective, Intended-Use Study with Routine Manual Practice." *Acta Cytol*, 42(1998): 214–220.
49. Williams, A. "Liquid based cytology and conventional smears compared over two 12 month periods." *Cytopathology*, 17(2006): 82–85.
50. Yeoh, G.P.S., Chan, K.W. "Cell block preparation on residual ThinPrep sample." *Diagn Cytopathol*, 21(1999): 427–31.
51. Zhang, F.F., Banks, H.W., Langford, S.M., Davey, D.D. "Accuracy of ThinPrep Imaging System in Detecting Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions." *Arch Pathol Lab Med*, 131(2007): 773–776. □

**ПРИМЕНЕНИЕ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ В РИСК-АДАПТИРОВАННОМ ЦЕРВИКАЛЬНОМ СКРИНИНГЕ**

**Reinhard Bollmann**, Институт патологии Бонн-Дуйсдорфа, Бонн, Германия

В настоящее время существует три системы жидкостной цитологии (liquid based cytology, LBC), используемые в Германии: ThinPrep®, SurePath® и метод PapSpin®. Между LBC-препаратами и обычными Пап-мазками очень мало цитоморфологических различий. Основное различие заключается в чистом фоне, который обеспечивает LBC, что помогает легче идентифицировать и интерпретировать патологические клетки.

Имеющийся опыт свидетельствует, что жидкостные цитологические методы обладают следующими преимуществами по сравнению с традиционными техниками исследования мазка: а) сокращение доли неадекватных образцов, б) улучшение чувствительности, в) возможность сокращения времени для интерпретации образца.

В настоящее время в США 98% Пап-тестов основаны на жидкостной цитологии.

**Ключевые слова:** жидкостная цитология, мазок Папаниколау, блок клеток, ДНК-цитометрия, молекулярный PAP-тест.

**ЗАСТОСУВАННЯ РІДИННОЇ ЦИТОЛОГІЇ В РИЗИК-АДАПТОВАНОМУ ЦЕРВИКАЛЬНОМУ СКРИНІНГУ**

**Reinhard Bollmann**, Інститут патології Бонн-Дуйсдорфа, Бонн, Німеччина

Нині існує три системи рідинної цитології (liquid based cytology, LBC), які використовуються в Німеччині: ThinPrep®, SurePath® та метод PapSpin®. Між LBC-препаратами і звичайними Пап-мазками дуже мало цитоморфологічних відмінностей. Основна відмінність полягає в чистому фоні, який забезпечує LBC, що допомагає легше ідентифікувати та інтерпретувати патологічні клітини.

Наявний досвід свідчить, що рідинні цитологічні методи мають наступні переваги у порівнянні з традиційними техніками дослідження мазка: а) скорочення частки неадекватних зразків, б) покращення чутливості, в) можливість скорочення часу для інтерпретації зразка.

У даний час у США 98% Пап-тестів базуються на рідинній цитології.

**Ключові слова:** рідинна цитологія, мазок Папаніколау, блок клітин, ДНК-цитометрія, молекулярний PAP-тест.

**LIQUID-BASED CYTOLOGY FOR RISK-ADAPTED CERVICAL SCREENING**

**Reinhard Bollmann**, Institute of Pathology Bonn-Duisdorf, Bonn, Germany

Currently, there are three liquid based cytology (LBC) systems used in Germany: the ThinPrep®, the SurePath® and the PapSpin® method. There are only very few differences between the cytomorphology of LBC and conventional Pap smears. The main difference is the clear background provided by LBC, which makes it easier to identify and interpret abnormal cells. So far, evidence suggests that liquid-based cytological methods offer the following advantages compared to traditional smear techniques: a) a reduction in the proportion of inadequate specimens, b) an improvement in sensitivity, and c) a possible reduction in specimen interpretation times.

In the USA, 98% of the Pap tests are nowadays liquid-based.

**Keywords:** liquid cytology, Pap smear, cell block, DNA cytometry, molecular PAP tests.

ПОВІДОМЛЕННЯ	Отримувач <b>ТОВ «Трилист»</b> Код ЄДРПОУ <b>35422926</b> Рахунок УАН <b>2600289830 в АБ «Укргазбанк», м. Київ</b> <span style="float: right;">МФО <b>320478</b></span>				
	Платник _____ Прізвище, ім'я, по-батькові _____ Поштовий індекс та адреса платника _____				
	<table border="1"> <tr> <td>Вид платежу</td> <td>Сума</td> </tr> <tr> <td><b>Передплата на журнал «Репродуктивна ендокринологія» № 1-6, 2015 р.</b></td> <td><b>330 грн</b></td> </tr> </table>	Вид платежу	Сума	<b>Передплата на журнал «Репродуктивна ендокринологія» № 1-6, 2015 р.</b>	<b>330 грн</b>
Вид платежу	Сума				
<b>Передплата на журнал «Репродуктивна ендокринологія» № 1-6, 2015 р.</b>	<b>330 грн</b>				
	Дата здійснення операції «__» _____ 20__ р. Підпис платника _____ Підпис банку _____				
КВИТАНЦЯ	Отримувач <b>ТОВ «Трилист»</b> Код ЄДРПОУ <b>35422926</b> Рахунок УАН <b>2600289830 в АБ «Укргазбанк», м. Київ</b> <span style="float: right;">МФО <b>320478</b></span>				
	Платник _____ Прізвище, ім'я, по-батькові _____ Поштовий індекс та адреса платника _____				
	<table border="1"> <tr> <td>Вид платежу</td> <td>Сума</td> </tr> <tr> <td><b>Передплата на журнал «Репродуктивна ендокринологія» № 1-6, 2015 р.</b></td> <td><b>330 грн</b></td> </tr> </table>	Вид платежу	Сума	<b>Передплата на журнал «Репродуктивна ендокринологія» № 1-6, 2015 р.</b>	<b>330 грн</b>
Вид платежу	Сума				
<b>Передплата на журнал «Репродуктивна ендокринологія» № 1-6, 2015 р.</b>	<b>330 грн</b>				
	Дата здійснення операції «__» _____ 20__ р. Підпис платника _____ Підпис банку _____				