

ПАТОЛОГІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЦИТОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ МАЗКІВ ІЗ ШИЙКИ МАТКИ: СУПЕРЕЧЛИВІ І СКЛАДНІ СИТУАЦІЇ

Smith C.
Abnormal cervical cythology: controversies and challenges
Consultant, 2000: October, 2053-2060

Більшість лікарів, які надають жінкам амбулаторну гінекологічну допомогу, спроможні самостійно вирішити тактику ведення пацієнтки при найпоширеніших патологічних результатах цитологічного дослідження мазків із шийки матки за умови організованого підходу до взяття мазків й інтерпретації результатів. І все ж у деяких випадках прийняття рішення після отримання патологічного результату цитологічного дослідження може бути складним. У цій статті я спиняюсь на практичному аспекті проблеми, розв'язання якої залежить, принаймні частково, від того, наскільки пунктуально спроможна пацієнтка приходити до лікаря і виконувати його рекомендації. Також я пропоную варіанти вибору лікування і подальшого спостереження при низці відхилень від норми цитологічних характеристик цервікальних мазків.

КЛАСИФІКАЦІЯ ПРЕІНВАЗИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

У 1920 році Георг Папаніколау, вивчаючи мазки із піхви і шийки матки, описав особливості патологічних змін у клітинах, проте лише через 20 років це дослідження запровадили як цінний скринінговий метод для виявлення раку шийки матки. Оскільки оригінальна система градації цитологічних даних не задовільняла клініцистів (презентація патанатомічних даних у цій класифікації була недостатньо виразна для клініцистів), з 1960-х років з'явилося кілька різних систем класифікації, які застосовують і тепер.

У 1988 році з'явилася розробка Національного ракового інституту у США — класифікація Bethesda (TBS), яку з усіх описових систем вважають найліпшою. Наприклад, у ситуації, коли в одному і тому ж мазку трапляється суттєве перекривання середньої важкості і важкої дисплазії, цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) 2 і 3 і раку, TBS ліпше описує для клініциста оцінку патологоанатомом потенційної значущості цитологічних відхилень. Базову схему висновку за TBS подаємо в таблиці 2.

Система TBS вимагає від цитолога більш специфічного застосування терміну "атипія", його треба вживати лише коли морфолог не має певності щодо значущості цитологічних змін. Цитологічні відхилення, які однозначно вважають реактивними, описують саме цим способом, а не як атипію плоских клітин невстановленого значення (АПКНЗ, atypical squamous cell of undetermined significance — ASCUS). Атипію клітин, зумовлену запаленням, також не описують як АПКНЗ. Отже, опис, який містить це термін, повинен обов'язково доповнюватися роз'ясненням, що підозрює патолог: реактивний або передраковий/раковий процес. Загалом не більше 5% висновків повинні обмежуватись лише цим поняттям.

Цитологічні зміни, зумовлені папіломавірусом людини, які раніше описували як койлоцитоз, койлоцитозну атипію або кондиломатозну атипію, тепер класифікують як плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня (ПІУНС, low-grade squamous intraepithelial lesions — LSIL), оскільки природний перебіг цих уражень є подібним. В обох випадках спостерігають прогресування до плоскоклітин-

Таблиця 1.
Класифікація преінвазивних змін шийки матки

Клас за Папаніколау	Дисплазія	CIN	Bethesda
I	Норма	Норма	Норма
II	Атипія	Атипія	АПКНЗ
II або III	Дисплазія легкого ступеня	ЦІН I	ПІЕУНС
III	Дисплазія середнього ступеня	ЦІН 2	ПІЕУВС
	Дисплазія важкого ступеня	ЦІН 3	
III або IV	КІС	?	
V	Рак	Рак	Рак

ЦІН — цервікальна інтраепітеліальна неоплазія.

АПКНЗ — атипія плоских клітин нестановленого значення.

ПІЕУНС — плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня.

ПІЕУВС — плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження високого ступеня.

КІС — карцинома *in situ*.

них інтраепітеліальних уражень високого ступеня (ПІЕУВС, high-grade squamous intraepithelial lesions — HSIL) з однаковою частотою (15%), а відрізнити койлоцитоз від ЦІН 1 складно.

Система TBS включає такі визначення, як середньої важкості і важку дисплазію, а також карциному *in situ* (КІС), в поняття ПІЕУВС, оскільки ці відхилення неможливо однозначно відрізнити одне від одного, а тактика в усіх таких випадках загалом однакова.

При інтерпретації даних цитологічного дослідження мазків із шийки матки треба пам'ятати таке:

◆ Цитологічне дослідження мазків за Папаніколау — це скринінговий, а не діагностичний тест.

◆ У 10–30% випадків мазків за Папаніколау дослідження дає хибнонегативний результат у пацієток з відомим захворюванням, а 10% описів мазків є хибнопозитивні.

◆ Якщо відсилаєте мазки в нову лабораторію, обговоріть з персоналом звичну практику подання результатів цитологічних досліджень і довідайтесь про відсоток АПКНЗ, ПІЕУНС та ПІЕУВС у цій лабораторії.

◆ Якщо у вас виникають сумніви щодо результату цитологічного дослідження, обговоріть це безпосередньо з лаборантом.

ТАКТИКА

Щодо вибору оптимальної тактики ведення пацієток з патологічними даними дослідження мазків за Папаніколау є суттєві розбіжності. Свій особистий підхід (хоч, можливо, його і не всі підтримають) я називаю «правилом дружини-доньки-сестри-матері», що означає, що пацієнтку треба лікувати так, як би ви хотіли, щоб лікували вашу дружину, доньку, сестру або матір.

Оцінка ризику. Групою низького ризику є моногамні пацієтки, що мали не більше трьох статевих партнерів, які не курять та пунктуально виконують реко-

мендації лікаря. У групу підвищеного ризику входять жінки, в яких було більше трьох статевих партнерів, які інфіковані папіломавірусом людини, ВІЛ-інфіковані, курці, пацієнтки з перенесеними раніше преінвазивними (інвазивними) процесами та ті жінки, які неспроможні дотримуватися лікарських рекомендацій. Та-

Таблиця 2.
Система Bethesda (За ACOG Technical Bulletin, 1993)

Категорія	Особливості
Адекватність мазка для оцінки	Інформативний Інформативний, але є певні обмеження (вказати причину) Неінформативний (вказати причину)
Загальна категоризація	У межах норми Доброякісні цитологічні зміни: див. описовий діагноз Патологія епітеліальних клітин: див. описовий діагноз
Описові діагнози	Доброякісні цитологічні зміни: Інфекція Trichomonas vaginalis Грибки з морфологічними особливостями виду Candida Переважає кокобацил, характерне для бактеріального вагінозу Бактерії з морфологічними особливостями актиноміцетів Цитологічні зміни, типові для вірусу простого герпесу Інші Реактивні зміни: Цитологічні зміни, характерні для: Запалення (зокрема, типова регенерація); Атрофії з запаленням ("атрофічний кольпіт"); Опромінення; Внутрішньоматкового контрацептиву; Інші.
	Патологія епітеліальних клітин Плоскі клітини: Атипія плоских клітин нестановленого значення: конкретизувати* Плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня (ПІЕУНС), які включають зміни при інфекції, спричиненій вірусом папіломи людини [†] , та дисплазію легкого ступеня/ЦІН 1; Плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження високого ступеня (ПІЕУВС), які включають помірну і важку дисплазію (КІС/ЦІН 2 і ЦІН 3) Плоскоклітинна карцинома Залозисті клітини: Цитологічно доброякісні ендометріюідні клітини в жінок у постменопаузі; Атипія залозистих клітин нестановленого значення: конкретизувати*; Аденокарцинома ендоцервіксу; Ендометріюідна аденокарцинома; Позаматкова аденокарцинома.
	Інші злоякісні новотвори: конкретизувати
	Гормональне дослідження (лише для вагінальних мазків): Відповідність віку й анамнезу; Невідповідність віку й анамнезу: конкретизувати; Неможливо визначити, тому що...: конкретизувати.

* Атипію плоских або залозистих клітин нестановленого значення треба далі конкретизувати, якщо це можливо, як правдоподібно запалення або правдоподібно передраковий/раковий процес.

[†] Зміни у клітинах, спричинені папіломавірусом людини (які раніше описували як койлоцитозну атипію або конділоматозну атипію) тепер включають у категорію ПІЕУНС.

Таблиця 3.
Техніка виконання мазка для цитологічного дослідження
(за Папаніколау)

◆	Візьміть мазок до того, як ви виконаєте бімануальне дослідження.
◆	Уникайте потрапляння в мазок змащуючих речовин (допустима лише невелика кількість води).
◆	Перед тим, як взяти матеріал із шийки матки, делікатно зніміть з неї слиз і вагінальні виділення.
◆	Мазок для цитологічного дослідження беруть раніше, ніж мазок для обстеження на хвороби, які передаються статевим шляхом.
◆	Для виконання процедури потрібно, щоб була видима ціла шийка матки.
◆	Для взяття мазка із піхвової частини шийки матки застосовуйте шпатель, для отримання матеріалу з цервікального каналу — ендцервікальну щіточку.
◆	Важливо зафіксувати мазок (спреєм або рідиною) протягом 3-4 секунд після взяття матеріалу.
◆	Потрапляння в мазок невеликої кількості крові допустиме, проте якщо в пацієнтки виражена кровотеча або менструація, відкладіть обстеження на пізніше.
◆	При наявності великої кількості вагінальних виділень легенько зніміть їх з шийки матки так, щоб не пошкодити її епітелій.
◆	Якщо в пацієнтки гострий цервіцит або гострий кольпіт, а шийка матки при огляді в дзеркалах різко змінена, можна взяти мазок після лікування названих станів, проте відсоток незадовільних результатів, спричинених запаленням, загалом низький.

ким пацієнткам треба частіше призначати контрольні огляди, а при виявленні патологічних змін у мазках застосовувати агресивніший підхід.

АПКНЗ. Консенсусу щодо ведення і лікування пацієнток з таким результатом немає. Відомо, проте, що при подальшому спостереженні у 25–60% таких жінок виявляють ПІЕУНС та ПІЕУВС (із них ПІЕУВС у 15% пацієнток). Пацієнткам групи низького ризику доцільно призначати повторне обстеження через кожні 4 місяці протягом 2 років; якщо в наступних мазках виявляють патологію або якщо стан не регресує протягом 2 років, то виконують кольпоскопію з кюретажем цервікального каналу та прицільною біопсією підозрілих ділянок. Як альтернативу можна відразу рекомендувати кольпоскопію, кюретаж цервікального каналу та прицільну біопсію. Пацієнткам групи високого ризику, особливо тим, за якими подальше спостереження складне, я рекомендую виконувати ці процедури відразу ж.

ПІЕУНС. Приблизно у 30–60% пацієнток із ПІЕУНС упродовж наступних двох років відбувається регресування цього стану до норми, проте у 25 із них настає помірна або важка дисплазія (HSIL). Для пацієнток групи низького ризику тактикою вибору є повторне цитологічне дослідження через кожні 4 місяці упродовж 2 років з кольпоскопією, кюретажем цервікального каналу та прицільною біопсією при прогресуванні патології або за відсутності її регресування через 2 роки.

Як альтернативу можна відразу рекомендувати кольпоскопію, кюретаж цервікального каналу та прицільну біопсію. Пацієнткам групи високого ризику треба виконувати ці процедури при першому обстеженні.

ПІЕУВС (дисплазія середнього і важкого ступеня, КІС/ЦІН 2 і ЦІН 3). Пацієнткам з таким діагнозом треба виконати кольпоскопію, кюретаж цервікального каналу та прицільну біопсію шийки матки. Лікування треба планувати лише після того, як будуть відомі результати гістологічних досліджень. Недоцільно розпочинати лікування відразу ж після огляду. Близько 30–40% пацієток, яким під час кольпоскопії виконали кріохірургічне втручання, процедуру ексцизії петлею-електродом (loop electrode excision procedure — LEEP) або процедуру ексцизії зони трансформації великою петлею (large loop excision procedure of the transformation zone — LLETZ), зазнають надто агресивного або недостатньо радикального лікування, про що пізніше свідчать дані гістологічного дослідження.

Атипіві залозисті клітини невстановленого значення (АЗКНЗ, atypical glandular cells of undetermined significance — AGUS). Консенсусу щодо оптимальної тактики в таких пацієток немає. У третини жінок, в яких результат цитологічного дослідження описують як реактивні зміни у клітинах, є дисплазія. Через це я рекомендую виконувати в таких випадках кольпоскопію, кюретаж цервікального каналу (або взяття мазків ендцервікальною щіточкою), прицільну біопсію та біопсію ендометрію. Якщо підозрюють новотвори із залозистих клітин або якщо в пацієтки спостерігають персистентний АЗКНЗ, який не корелює з даними дослідження ендцервіксу, отриманого при кюретажі, я рекомендую кріоконізацію, інколи з діагностичним вишкрібанням стінок матки. Для пацієток, у яких виявляють АЗКНЗ водночас з ендометріюїдними клітинами, методом вибору є діагностичне вишкрібання стінок матки і цервікального каналу з гістероскопією.

Плоскоклітинна карцинома. Пацієнтку треба скерувати до вузького спеціаліста, у якого є досвід хірургічного лікування цього захворювання і вибору тактики при таких результатах цитологічного дослідження.

ВИБІР ЛІКУВАННЯ

Помірна дисплазія, ЦІН 1, конділоматозні зміни, ПІЕУНС у поєднанні з відсутністю патології при гістологічному дослідженні ендцервіксу. Для пацієток, спроможних ретельно дотримуватися рекомендацій та в яких ці патологічні зміни не прогресують, достатньо повторного цитологічного дослідження через кожні 4–6 місяців протягом 2 років. За цей час приблизно в 30–60% випадків спостерігають спонтанне регресування названих відхилень. Якщо результати цитологічного дослідження не повертаються до норми впродовж 2 років, що підтверджують також біопсією, методом вибору є кріодеструкція. Альтернативна тактика — це негайна кріодеструкція після першої біопсії з подальшим цитологічним дослідженням через кожні 6 місяців протягом 2 років. Для пацієток, неспроможних ретельно дотримуватися рекомендацій, та для жінок групи ризику я рекомендую кріодеструкцію з подальшим повторним цитологічним дослідженням через кожні 6 місяців протягом 2 років за умови нормальних даних цитологічного дослідження.

Дисплазія середнього ступеня, ЦІН 2 і відсутність патологічних змін при гістологічному дослідженні ендцервіксу. У таких випадках я рекомендую ексцизію петлею-електродом або великою петлею з наступним цитологічним дослідженням через кожні 6 місяців протягом 2 років (за умови нормальних результатів цих досліджень). Альтернатива — це кріоконізація з аналогічним подальшим спостереженням.

Таблиця 4.
Найпоширеніші ускладнення
при хірургічному лікуванні шийки матки

Кріодеструкція патологічної ділянки шийки матки

Нерадикальність виконання операції

Стеноз цервікального каналу

Дисменорея

Неплідність

Зникнення видимої зони трансформації (що призводить до труднощів при подальшій кольпоскопії або спричинює її неможливість).

Петлева ексцизія*

Нерадикальність виконання операції

Біль (спричинений анестезією, самою операцією або ними обома)

Кровотеча (гостра або віддалена)

Істміко-цервікальна недостатність

Стеноз цервікального каналу

Дисменорея

Неплідність

Зникнення видимої зони трансформації

Кріоконізація

Нерадикальність виконання операції

Серйозні ускладнення анестезії

Кровотеча (гостра або віддалена)

Істміко-цервікальна недостатність

Стеноз цервікального каналу

Дисменорея

Неплідність

Зникнення видимої зони трансформації

* LEEP (loop electrode excision procedure) — процедура ексцизії петлею-електродом; LLETZ (large loop excision of the transformation zone) — процедура ексцизії зони трансформації великою петлею.

Важка дисплазія, ЦІН 3, ПІЕУВС, КІС і нормальні дані гістологічного дослідження ендocerвіксу. Я рекомендую кріоконізацію і діагностичне вишкрібання стінок матки, після чого — цитологічне дослідження через кожні 4 місяці протягом року (за умови нормальних результатів). Якщо у вас достатній досвід виконання петлевої ексцизії (тобто якщо ви виконали понад 50–100 таких операцій і виконуєте принаймні 1–2 такі процедури або кріоконізації протягом місяця), можна виконати це втручання з подальшим аналогічним спостереженням. За відсутності досвіду таких операцій ліпше скерувати пацієнтку до досвідченого фахівця.

Патологічні зміни ендocerвіксу та ендометрію. Для таких пацієток я рекомендую діагностичне вишкрібання стінок матки, ліпше з гістероскопією, і кріоконізацію.

Мікроінвазивний або інвазивний рак шийки або тіла матки. Цей діагноз зобов'язує скерувати пацієнтку в установу з досвідом лікування таких хвороб.

Невідповідність даних цитологічного і гістологічного досліджень. Якщо дані цитологічного дослідження і патогістологічного дослідження належать до різних категорій важкості, треба виконати діагностичне вишкрібання стінок матки і кріоконізацію. Йдеться, наприклад, про випадки, коли

при цитологічному дослідженні мазка виявили АПКНЗ, при гістологічному дослідженні матеріалу з цервікального каналу і матки —патологічних змін не було, а біопсія засвідчила щонайбільше помірну дисплазію; або ж при цитологічному дослідженні виявляють ПІЕУВС, дані гістологічного дослідження ендocerвіксу й ендометрію нормальні, а при біопсії виявляють легку або помірну дисплазію.

Обговорення ускладнень лікування. Через те, що жоден з варіантів терапевтичної тактики не є абсолютно безпечним, а також враховуючи поширеність кріохірургічних втручань та петлевих ексцизій, треба інформувати пацієнту про типові ускладнення таких операцій (таблиця 4).

У записник клініциста

- Пацієнткам групи низького ризику, в яких виявляють атипію плоских клітин нествановленого значення або плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня (ПІЕУНС), можна запропонувати повторне цитологічне дослідження через кожні 4 місяці протягом 2 років; кольпоскопію, кюретаж цервікального каналу і прицільну біопсію виконують при прогресуванні патологічних змін при наступних обстеженнях або за відсутності регресування названих відхилень протягом 2 років. Як альтернативу можна запропонувати відразу ж кольпоскопію, кюретаж цервікального каналу і прицільну біопсію. Цю другу тактику також рекомендують для пацієнток групи високого ризику.
- Пацієнткам з плоскоклітинними інтраепітеліальними ураженнями високого ступеня або середньої важкості/важкою дисплазією виконують кольпоскопію, кюретаж цервікального каналу і прицільну біопсію. Перед тим, як скласти план лікування, треба проаналізувати результати гістологічного дослідження.
- Пацієнткам з атипією залозистих клітин нествановленого значення треба виконати кольпоскопію, кюретаж цервікального каналу (або забір матеріалу ендocerвікальною щіточкою), прицільну біопсію і в разі потреби – біопсію ендометрію. При підозрі на новоутвори із залоз виконують кріоконізацію шийки матки (у разі потреби – з діагностичним вишкрібанням стінок матки).
- Пацієнткам, які спроможні ретельно дотримуватися рекомендацій, при виявленні дисплазії помірного ступеня, цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, ПІЕУНС і за наявності нормальних результатів гістологічного дослідження ендocerвіксу можна запропонувати повторні цитологічні дослідження через кожні 4–6 місяців протягом 2 років. Приблизно у 30–60% випадків названі відхилення за цей час спонтанно регресують. Персистування вказаних патологічних змін є показанням для повторної кольпоскопії, кюретажу цервікального каналу та прицільної біопсії; адекватними методами лікування в таких випадках є кріохірургічні або інші операції такого типу. Для пацієнток групи ризику рекомендують кріохірургічне лікування з повторним цитологічним дослідженням через кожні 6 місяців протягом 2 років за умови, що дані цього дослідження нормальні.

Переклад Зореслави Городенчук

Reprinted with kind permission of "Consultant"