



**НОВІ АСПЕКТИ В ОРГАНІЗАЦІЇ
І ПРОВЕДЕННІ ЦИТОЛОГІЧНОЇ
ДІАГНОСТИКИ ЗЛОЯКІСНИХ
ПУХЛИН**

**МАТЕРІАЛИ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНОГО СЕМІНАРУ**

НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ

4 листопада 2013 року
Київ

Современное состояние цитологического скрининга рака шейки матки в Украине

Л.С. Болгова

Национальный институт рака, Киев

Начало организации профилактических осмотров женщин с цитологическим исследованием для выявления рака шейки матки (РШМ) в Украине было положено в нашем институте еще в 70-х годах прошлого столетия руководителем научно-исследовательской лаборатории цитологической диагностики профессором А.Н. Мельником. Проведенные им установочные и текущие рабочие семинары, конференции для врачей, участвующих в профилактических осмотрах, дало ощутимые результаты в прошлом столетии, и в настоящее время можно проследить невысокую смертность от РШМ тех женщин, которым с тех пор проводят профилактические осмотры.

На Всесоюзном совещании (Рига, 1980 г.), посвященном цитологическому методу исследования в раннем выявлении злокачественных опухолей при массовых профилактических осмотрах населения, были доложены первые их результаты.

Доказано, что выявленные цитологическим методом предраковые состояния (дисплазия умеренная и тяжелая) после лечения могут претерпевать обратное развитие, предотвращая рост инфильтративной формы РШМ, лечить которую весьма сложно, многозатратно и часто неэффективно.

В настоящее время во всех областях Украины проводятся профилактические осмотры, которые могут служить прообразом так называемого скрининга. Доказательством этому являются отчеты, которые нам прислали заведующие централизованными цитологическими лабораториями из областных и городских клинических онкологических диспансеров. В материалах отчетов поданы значительно отличающиеся между собой результаты профилактических осмотров. Отмечены большие колебания по всем показателям — количеству обследованных пациенток, качеству полученных образцов из шейки матки, выявлению дисплазий, диагностике рака. Создается впечатление о неэффективности представленных данных. Стало очевидным, что, к сожалению, существует много проблем в проведении обследований женщин для выявления предраковых состояний и ранних стадий РШМ. Прослеживается искажение объективных данных. Однако регистрация смертности населения раскрывает истинное положение дел с запущенными стадиями РШМ. Этот показатель отображен

в ежегодном Бюллетене Национального канцер-регистра, по нему можно судить о качестве скрининга.

Пример скрининга в Великобритании свидетельствует о том, что только общегосударственная компьютерная популяционная база данных о всех пациентках помогла, начиная с 1988 г., проводить эффективный скрининг РШМ.

Данный пример приведен для того, чтобы подчеркнуть важность организации и применения компьютерных систем при выполнении программы по скринингу РШМ. То есть проведение скрининга — это важная общегосударственная проблема, в первую очередь организационная.

Одним из важных звеньев в цепи проведения скрининга РШМ является система базовой подготовки врача-цитолога, которая в Украине отсутствует.

Национальный институт рака многое сделал в этом направлении. В 2009 г. принят Закон Украины «Про затвердження Загальнодержавної програми боротьби з онкологічними захворюваннями на період до 2016 року», в котором говорится о введении в установленном порядке в перечень врачебных специальностей специальности врача-цитолога. Кроме того, в настоящее время сотрудниками научно-исследовательской лаборатории цитологической диагностики создается пакет документов для выполнения указанного Закона Украины.

Таким образом, для эффективного скрининга РШМ необходима общегосударственная программа, которая включала бы финансирование, выполнение и контроль всех звеньев этой важной работы. Но в настоящее время, до создания такой программы, следует подготовить яркие, краткие, значимые информационные материалы, для максимальной демонстрации разместить их в поликлиниках, стационарах, возле регистратуры и в неведущих учреждениях, в которых работают или часто бывают женщины. Очень важно на местном уровне поднять вопрос о насущных проблемах скрининга РШМ в средствах массовой информации. При непосредственном обследовании женщин необходимо улучшить качество получения диагностического материала для цитологического исследования.

Можно надеяться, что ежегодные совещания в поликлиниках, посвященные результатам цитологического скрининга с участием гинеколога, цитолога и организатора здравоохранения, с составлением протоколов заседания и организационных выводов смогут улучшить результаты скрининга РШМ, что благотворно скажется на здоровье женщин Украины.

Девитализирующие цитологические эффекты неoadьювантной терапии у больных раком грудной железы

Л.С. Болгова, М.Г. Махортова, Т.Н. Туганова
Национальный институт рака, Киев

Для повышения эффективности лечения и улучшения дальнейшего прогноза заболевания у больных раком грудной железы (РГЖ) применяют различные виды неoadьювантной терапии (НАТ): внутривенную (ВВ), внутриартериальную (ВА) полихимиотерапию (ПХТ) и в комбинации с криодеструкцией (КД), гормонотерапией (ГТ). Использование НАТ у больных РМЖ требует четкой интерпретации для определения ее биологического эффекта на клеточном уровне. Цитологический метод позволяет проводить сравнительную оценку качественных и количественных изменений опухолевых клеток до и после НАТ.

Цель — определить девитализирующие эффекты структурных изменений клеток РГЖ, индуцированные разными вариантами НАТ.

Изучены цитограммы диагностического пункционного и операционного материала 73 больных РГЖ. Из них 17 пациенток с РГЖ без применения НАТ (контрольная группа); 18 — после воздействия неoadьювантной ВВ ПХТ; 10 — неoadьювантной ВА ПХТ; 10 — после проведения КД; 9 — неoadьювантной ПХТ и КД; 9 больных — после применения неoadьювантной ПХТ и ГТ. Все наблюдения верифицированы гистологическим методом. Для определения влияния индуцированных НАТ изменений применяли цитоморфологические и цитогенетические исследования. В окрашенных по методу Паппенгейма препаратах изучали количественные и качественные признаки клеток согласно разработанной нами «Схеме формализованной оценки структурных изменений клеток РГЖ до и после воздействия НАТ», включающей 57 признаков и их градаций. В каждом наблюдении анализировали по 100 опухолевых клеток. Цитогенетическое исследование проводили на препаратах, окрашенных по методу W. Howell, D. Black в модификации Л.С. Болговой и соавторов. Проводили подсчет ядрышкообразующих регионов хромосом в ядрах 50–100 опухолевых клеток у каждой больной. Основные морфофункциональные типы ядрышек (компактные, нуклеолонемные, кольцевидные и микроядрышки) изучали согласно классификации П.В. Челидзе, О.В. Зацепиной (1988). Микроскопию проводили с помощью оптической системы микроскопа МБИ 15-2 (×100; ×400; ×900). Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью «Statistic for Windows».

При сравнительном анализе данных контрольной группы и групп после НАТ

выявлено, что значительные изменения клеток РГЖ касаются в большей степени структурных признаков ядер и ядрышек. Так, учитывали ядра с лизированной цитоплазмой, двуядерные клетки. Оценивали количество ядер различных размеров, формы и тинкториальных особенностей: крупные, полиморфные, гиперхромные, гипохромные. Изучали структуру хроматина: равномерная, неравномерная, компактная, разреженная, глыбчатая.

Выявлено, что количество ядер с лизированной цитоплазмой после неoadьювантной ВА ПХТ увеличено по сравнению с контролем в 1,7 раза, а после ПХТ и КД — в 2,1 раза, при остальных видах НАТ этот показатель ниже. Также отмечено сравнительное увеличение полиморфных ядер при указанных методах НАТ. Подобная тенденция прослеживается при изучении ядер с крупными ядрышками. Количество ядер с компактной структурой хроматина значительно меньше в препаратах после ВА ПХТ и ПХТ с КД (в 2,9 и 3,1 раза соответственно) по сравнению с ВВ ПХТ и ПХТ с ГТ (в 4,1 и 4,9 раза соответственно) и контролем.

При сравнительном исследовании ядрышковых организаторов в группах больных без применения НАТ и после выявления определенного содержания активных типов ядрышек в ядрах опухолевых клеток. Ядрышки компактного типа в группе без НАТ составили $0,15 \pm 0,01$. После применения терапии их количество варьировало в зависимости от варианта НАТ. Так, после сочетанной ПХТ и КД количество компактных ядрышек уменьшилось ($0,10 \pm 0,01$), что свидетельствует о снижении функциональной активности клеток. Более чем в 2 раза их количество увеличилось после ПХТ и ГТ ($0,38 \pm 0,02$), что является показателем повышенной функциональной активности. Количество нуклеолонемных ядрышек значительно увеличилось с уровнем в контрольной группе от $1,69 \pm 0,01$ до $3,00 \pm 0,05$ после применения ПХТ и ГТ, несколько меньше — после КД ($2,07 \pm 0,03$). После НАТ возросло количество неактивных микроядрышек в сравнении с группой без ее воздействия ($7,49 \pm 0,11$); в материале 2 групп больных после ВВ ПХТ выявлено $9,43 \pm 0,11$; ВА ПХТ — $8,84 \pm 0,08$.

Полученные результаты исследования позволили выявить девитализирующие эффекты в клетках РГЖ, проявившие себя в различной степени в зависимости от вида индуцированной НАТ. Они характеризовались различной степенью деструктивных изменений ядерного и ядрышкового аппарата исследованных опухолевых клеток. Отмечали лизис цитоплазмы, разрежение хроматина, гипохромия ядер, уменьшение количества гиперхромных ядер

с компактной структурой хроматина. Под воздействием различных вариантов индуцированной НАТ изменялся состав выявляемых морфофункциональных типов ядрышек, позволяющий оценивать функциональное состояние опухолевых клеток.

Современные возможности проведения скрининга заболеваний шейки матки

Л.И. Воробьева

Национальный институт рака, Киев

Рак шейки матки (РШМ) не является проблемой сегодняшнего дня и только нашей страны — ежегодно выявляют более 500 тыс. новых случаев заболевания в мире, а для 300 тыс. женщин этот диагноз стал смертным приговором.

В Украине, по уточненным данным, в 2011 г. выявлено 5343 больных РШМ, что составило 20,9 на 100 тыс. населения. Смертность от этого заболевания — 2191 женщина (8,9 на 100 тыс.). 14,8% из числа пациенток с впервые выявленной патологией не прожили 1 года после установленного диагноза, что свидетельствует о запущенной стадии заболевания. Занимая второе место по распространенности среди онкогинекологической патологии, РШМ остается самой актуальной проблемой. Ее актуальность возросла после установления ведущей роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в генезе РШМ, после чего возникла необходимость пересмотра действующих программ скрининга.

Сегодня система традиционных профилактических осмотров на предмет выявления эрозий, цитологических исследований, биопсий, разработанная еще в 60–70-х годах в Советском Союзе, уже не приносит веских результатов. Нет организованных контингентов, вернее даже если они и есть, то работодатель не заинтересован в их оздоровлении. Поэтому так называемый скрининг по обращению (оппортунистический) стал неэффективен. Организованный цитологический скрининг, созданный МЗ в виде программы на 2005–2010 гг., к сожалению, поддержан только группой энтузиастов в нескольких областях. Тем не менее это дало возможность организовать в стране 513 кабинетов патологии шейки матки и увеличить выявление ранних форм РШМ.

Во многих странах мира, где используется цитологический метод в государственных программах скрининга, заболеваемость РШМ снизилась более чем на 60%. Эффективность скрининга зависит от участия женщин в программе. Так, в странах Европы и мира, где организованы скрининговые программы, по-прежнему до 20% населения не охвачены обследованием. Причины разные:

- нехватка времени;
- неприятность исследования;
- культурные, религиозные причины;
- низкая информированность населения о заболевании;
- отсутствие клинических проявлений (чаще всего в этой группе населения выявляют рак в запущенных формах).

Эффективные меры профилактики в разных странах базируются на постоянно совершенствующихся стратегиях скрининга. Цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование являются приоритетными скрининговыми направлениями. В некоторых странах, где цитологическая служба плохо организована, ВПЧ-тест является скрининговым.

В Украине исторически сложилось так, что цитологическое исследование является основным в ранней диагностике РШМ.

Представлен интересный доклад Ланы Оболенской из Швеции. Основной причиной возникновения вируса РШМ является ВПЧ. В Швеции, где скрининговая программа работает более 40 лет, участие женщин составляет всего 70%, причем 83% запущенных форм РШМ выявлены именно у женщин, не участвующих в программе скрининга. Следует отметить, что в 25% случаев РШМ развивается у тех женщин, у которых при цитологическом исследовании не выявлено патологии при последнем осмотре. Профессором Эриком Виландером (Швеция) разработан метод для скрининга РШМ — ВПЧ-тест. Для этого изобретено специальное устройство для самозабора материала из влагалища (QUINTIP), который используют преимущественно для выявления групп риска среди женщин в возрасте старше 50 лет. QUINTIP зарегистрирован в Украине и может быть использован для скрининга РШМ, особенно у женщин старших возрастных групп, неохваченных скрининговой программой.

Лана Оболенская (представитель фирм Финляндии и Швеции, занимающихся совместными разработками) продемонстрировала устройство QUINTIP, объяснила принцип его применения для самозабора материала. Устройство в удобной упаковке с подробной инструкцией для использования высылают женщине по почте на домашний адрес. Самостоятельно женщина производит забор материала, который во вложенном конверте отправляет в указанную лабораторию.

При выявлении высокоонкогенного вируса женщина подлежит дообследованию (особенно старшие возрастные группы), так как это может свидетельствовать о наличии персистирующей формы вируса — основной причины возникновения РШМ.

Комп'ютеризований скринінг захворювань шийки матки — надійний інструмент об'єктивної діагностики

Я.Ф. Колеснік, М.Я. Колеснік

Білоцерківський обласний онкологічний диспансер

З метою підвищення ефективності цитологічного скринінгу раку шийки матки (РШМ) на базі цитологічної лабораторії Білоцерківського обласного онкологічного диспансеру розроблено спеціальну комп'ютерну програму, яку використовують з 2004 р.

Щорічно в цитологічній лабораторії проводять близько 70 тис. цитологічних досліджень.

За допомогою організаційно-методичних заходів, використовуючи отримані дані, нам вдалося вийти на стабільний, об'єктивний рівень виявлення передпухлинної, злоякісної патології шийки матки, а також знизити показник неінформативних мазків до 0,45% і препаратів без залозистого епітелію — у 2 рази (21,0%).

При аналізі отриманих комп'ютерних даних з'являється можливість проаналізувати роботу всього ланцюга цитологічного скринінгу РШМ від якості та кількості взятих мазків суб'єктами цього процесу до якості роботи кожного лікувального закладу, задіяного в цитологічному скринінгу. Тобто ми можемо оцінити роботу як кожного лікаря чи акушера первинної ланки, так і роботу закладу в цілому.

На основі отриманого досвіду роботи цитологічного скринінгу прийнято рішення з метою підвищення рівня вчасної діагностики передпухлинних захворювань і злоякісних новоутворень затвердити наказом по Департаменту (управлінню) охорони здоров'я в м. Біла Церква з 2013 р. як рейтингові показники для оцінки якості роботи лікувально-профілактичних закладів:

- охоплення жінок профілактичними оглядами з цитологічним дослідженням;
- рання діагностика злоякісних пухлин;
- діагностика візуальних форм злоякісних новоутворень (шкіра, ротова порожнина, лімфатичні вузли, грудна залоза, шийка матки, пряма кишка, щитоподібна залоза).

Підсумки і короткі висновки роботи автоматизованого цитологічного скринінгу в Білоцерківському обласному онкологічному диспансері за 2004–2013 рр.:

1. Автоматизований цитологічний скринінг РШМ є комплексом заходів, який умовно складається з 3 етапів:

- підготовчий;
- автоматизована обробка даних;
- організаційно-методичний (проектний).

2. Одним із головних і важливих питань в автоматизованому цитологічному скринінгу є механізми залучення пацієнтів до такого обстеження (приклад Бельгії з ситуацією стосовно раку грудної залози, Данії і Фінляндії — з РШМ тощо).

3. За допомогою автоматизованого цитологічного скринінгу ми можемо щомісячно, щоквартально інформувати персонально всіх суб'єктів цього процесу про кількісні та якісні показники їх роботи з відповідними висновками і впливами.

4. Автоматизований цитологічний скринінг РШМ допоміг нам виявити популяційний склад жіночого населення, яке підлягає профілактичним оглядам і одержує їх:

- зведено до мінімуму фальшиві мазки при отриманні діагностичного матеріалу;
- зменшено майже в 3 рази кількість неінформативних мазків (VI тип) до 0,45%;
- зменшено кількість мазків без циліндричного епітелію в 2 рази з 42 до 21% в 2012 р.;
- активізовано роботу оглядових кабінетів, лікарів-терапевтів, гінекологів, підвищено рівень виявлення на ранніх стадіях раку тіла матки, раку грудної залози, РШМ *in situ* в 2 рази (РШМ, I стадія — від 34,0% у 2008 р. до 56,0% — у 2012 р.; в Україні в 2012 р. — 20,0%);
- знижено показники смертності від РШМ (летальність до року до 10% (-53%); Україна — 14,8%), загальної смертності від РШМ до 6,7% (-36%) (Україна — 8,9%). У процесі проведення автоматизованого цитологічного скринінгу встановлено, що основною причиною занедбаності РШМ та ін. є контингент жінок, які є, як правило, неорганізованим населенням, що не підпадає під цитологічний скринінг. Не можна чекати швидких позитивних результатів від введення автоматизованого скринінгу, оскільки необхідно змінити цілий ряд суб'єктивних факторів у мисленні як пацієнтів, так і медичних працівників.

Для підвищення ефективності цитологічного скринінгу РШМ необхідно:

- перебудувати, активізувати роботу первинної ланки охорони здоров'я в плані виходу на обстеження кожного жителя персонально з необхідним набором обстежень;
- активізувати доступну санітарно-освітню роботу серед населення, зокрема неорганізованого;
- активізувати систематичну організаційно-методичну роботу з працівниками ланки охорони здоров'я, які проводять цитологічний скринінг (оглядові кабінети, жіноча кон-

сультація, поліклініка), а не тільки інформувати керівників лікувально-профілактичних закладів;

- орієнтуватися на досягнення європейських показників захворюваності і смертності від РШМ;
- постійно вдосконалювати програми цитологічного скринінгу РШМ.

Цитологічний скринінг рака шийки матки: вопрсы термiнологiи

Т.А. Магась, Е.А. Логинова

Национальный институт рака, Киев

Актуальность вопроса терминологии, используемой в ходе проведения цитологического скрининга, обусловлена системным подходом к ведению пациентов и необходимостью врачей различных специальностей говорить «на одном языке» о той или иной патологии.

Цитологический скрининг РШМ берет свое начало с предложенного Г. Папаниколу цитологического исследования вагинального мазка, получившего название Пап-тест.

Трудоемкость методики окраски и высокая стоимость реактивов, используемых в оригинальной рецептуре окраски цервикагинальных образцов по Папаниколу, привели к разработке других методик. В разных странах последователи морфологических школ используют различные методы окраски цитологических препаратов: метод Папаниколу и его модификации (Руденко, Куница, REAP); гематоксилин и эозин, азур-эозиновые смеси (по Паппенгейму, Романовскому, Лейшману, Diff-Quick). Однако применение различных способов окраски не меняет сути исследования, а может являться взаимодополняющим фактором.

В силу углубления представлений о патогенезе РШМ, установления роли вируса папилломы человека в этом процессе и для повышения чувствительности и воспроизводимости результатов скрининга в 1988 г. в Национальном институте рака США разработана и принята новая цитологическая классификация, получившая название терминологической системы Бетесда (ТБС). Классификация несколько раз пересматривалась (1991 г., 2001 г.) и ныне является наиболее широко используемой.

Основными пунктами ТБС являются:

- тип образца (традиционный или жидкостный);
- адекватность образца (соответствие его определенным требованиям по качественно-количественным характеристикам);
- интерпретация/результат исследования.

Редакция ТБС 2001 г. предполагает 2 категории образцов: удовлетворительный и неудовлетворительный. Для

классификации «удовлетворительный» образец должен содержать 8–12 тыс. хорошо визуализируемых клеток плоского эпителия в традиционном мазке и как минимум 5 тыс. клеток плоского эпителия в жидкостном препарате. К обозначению «удовлетворительный» обязательны комментарии цитолога о наличии или отсутствии элементов эндоцервикса или зоны трансформации. Последние должны быть представлены не менее 10 хорошо сохранными эндоцервикальными или метаплазированными клетками. Отсутствие эндоцервикальных клеток отмечается цитологом, но не является критерием для классификации мазка как «неудовлетворительного», если материал из цервикального канала берется нецервикальной щеточкой у женщин в период менопаузы. В свою очередь, к категории «неудовлетворительный» относятся образцы, которые не могут быть обработаны в лаборатории, поскольку не подписаны или разбиты, а также образцы с малым количеством материала или более чем на 75% перекрытые элементами воспаления или эритроцитами.

Согласно цели скрининга — отбора пациенток для дообследования, все цервикальные образцы оценивают как:

- негативные в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности;
- аномалии или изменения эпителиальных клеток.

Негативными являются образцы, в которых нет клеточных признаков неоплазии. При этом в них могут присутствовать:

- неспецифические реактивные и репаративные изменения, связанные с воспалением, облучением, наличием внутриматочной спирали, атрофии (с воспалением или без); трубная метаплазия, типичный парацератоз, гиперкератоз, лимфоцитарный цервицит;
- различные микроорганизмы (*Trichomonas vaginalis*, дрожжевые грибы, морфологически идентичные *Candida spp.*, изменения флоры, соответствующие бактериальному вагинозу, бактерии, морфологически идентичные *Actinomyces spp.*, клеточные изменения, соответствующие герпесвирусной инфекции).

Согласно представляемой классификации, неинвазивные, интраэпителиальные патологические изменения плоского эпителия представлены поражениями низкой и высокой степени, поскольку в рамках скрининга принципиальное значение имеет установление степени риска перехода выявленных изменений в инвазивный рак, что и определяет тактику ведения пациентки. Разделение плоскоэпителиальных поражений на 2 группы вместо 3 (слабая, умеренная и тяжелая дисплазия — CIN I,

CIN II, CIN III) обусловлено различным биологическим смыслом этих категорий: поражения низкой степени (LSIL) — это морфологическое проявление продуктивной вирусной инфекции, в то время как поражения высокой степени (HSIL) являются следствием трансформирующего действия вируса папилломы человека и носят молекулярно-генетические черты опухолевого процесса. Объединение в одну категорию умеренной, тяжелой дисплазии и карциномы *in situ* способствует повышению достоверности цитологических заключений и сведению к минимуму количества расхождений с патогистологическим исследованием, так как около 70% случаев поражения высокой степени носят полиморфный, сочетанный характер. Отдельно выделены категории «атипичных клеток плоского эпителия»:

- неясного значения (ASC-US) — клеточные изменения, которые более значимы, чем реактивные, но количественно или качественно недостаточны для установления диагноза «плоскоклеточное интраэпителиальное поражение»;
- не исключающие HSIL (ASC-H) — категория, занимающая среднее положение между ASC-US и плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени.

В отношении железистых поражений шейки матки цитологическое исследование имеет несколько ограниченную специфичность. Согласно ТБС, железистые поражения представлены атипичными эндоцервикальными/эндометриальными/железистыми клетками без дополнительного уточнения, атипичными эндоцервикальными/железистыми клетками с подозрением на неоплазию, эндоцервикальной аденокарциномой *in situ*, аденокарциномой эндоцервикальной/эндометриальной/внепочечной/без дополнительного уточнения.

Позитивно зарекомендовавшая себя система ТБС, получив широкое распространение во всем мире, окончательно вытеснила из научной литературы и практического использования систему классов по Папаниколау, но не нашла применения в Украине — ни в системе последипломной подготовки врачей-цитологов, ни в практической деятельности большинства участников скрининга. Существующая нормативная база (Медична документація, форма № 215/о, затверджена наказом МОЗ України від 04.01.2001 р. № 1) ограничивает использование рассматриваемой терминологии. Это обстоятельство приводит к определенной путанице в интерпретации цитологических заключений и неадекватности ведения пациенток с патологией шейки матки. Отсутствие единой терминологической базы и критериев оценки также усложняет, а в ряде случаев

делает невозможной и статистическую обработку данных, получаемых в разных учреждениях в рамках проведения скрининга.

Для устранения этих проблем представляется необходимым формирование рабочей группы, которая бы разрешила ряд связанных с этим задач, состоящих в:

- разработке и внедрении нового протокола (результата) цитологического исследования на базе ТБС 2001;
- создании учебного центра по подготовке и переподготовке специалистов, задействованных в скрининге, и их сертификации;
- разработке методических рекомендаций по проведению скрининга РШМ в соответствии с современными требованиями.

Цитологическое исследование экссудатов как первый этап морфологической диагностики опухолей яичника

С.В. Мариненко, Л.С. Болдова, Т.М. Ярошук, Т.Н. Туганова, Е.Н. Рутковская
Национальный институт рака, Киев

Клиническая диагностика рака яичника до настоящего времени остается одним из наиболее трудных разделов онкогинекологии. Своевременное выявление и целенаправленное комплексное лечение пациенток со злокачественными новообразованиями яичника возможно лишь с учетом морфологического исследования.

В большинстве случаев клиническая симптоматика злокачественных опухолей яичника на ранних стадиях весьма сходна с картиной доброкачественных опухолей. Одним из первых симптомов при раке яичника зачастую является асцит или плеврит, которые нередко сочетаются. Среди причин асцита у женщин рак яичника занимает первое место. На долю карциноматозных плевральных выпотов приходится около 10%. В классических случаях при наличии опухолевого выпота, обусловленного серозной карциномой яичника, в препаратах определяются железистоподобные и папиллярные структуры, часто с крупными вакуолями в цитоплазме. Вспомогательным диагностическим признаком опухолей яичника является наличие псаммомных телец, которые представляют собой слоистые известковые образования. При отсутствии подобных цитоморфологических критериев предположить первичный опухолевый очаг в яичнике по клеточному составу экссудата весьма затруднительно. Перечисленные сложности удается преодолеть с помощью дополнительных способов исследования. Одним из таких методов является иммуноцитохимический (ИЦХ), основанный на высокоспецифичной реакции антиген-антитело. ИЦХ исследование с маркером Her-EP4 позволяет получить

положительную реакцию с клетками эпителиальной природы в материале экссудата; в других клеточных элементах, присутствующих в экссудате, этот маркер не экспрессируется. ИЦХ исследование помогает отличить пролиферирующий мезотелий от клеток эпителия, однако не дает возможности судить о степени злокачественности процесса.

Целью исследования является оценка возможности цитологического метода с использованием ИЦХ реакции с эпителиальным антигеном (клон *Вег-EP4*) в исследовании экссудатов при опухолях яичника.

Цитологически и иммуноцитохимически исследованы экссудаты из серозной полости 39 пациенток с клиническим диагнозом опухоли яичника. Из них у 12 (31%) больных диагноз подтвержден гистологическим методом, у остальных 27 (69%) — клинко-рентгенологическим. Цитологические препараты окрашивали по Папленгейму. Проводили ИЦХ реакцию с эпителиальным антигеном *Вег-EP4*. Исследования проводили с помощью микроскопа Olympus CX21 ($\times 100$; $\times 200$; $\times 400$; $\times 1000$).

Из 39 больных в 31 (80%) случае выявлены классические признаки аденокарциномы, которые подтверждены положительной ИЦХ реакцией с *Вег-EP4*.

В 8 наблюдениях обнаружены клетки с нечеткими признаками атипии. Опухолевые клетки экссудата отличаются мноморфизмом, имеют небольшие и средние размеры. Форма клеток округлая, а в структурах и комплексах — нередко кубическая и призматическая. Ядра клеток среднего, иногда крупного размера с четкими, ровными контурами расположены эксцентрически. Хроматин часто интенсивной окраски и имеет равномерный рисунок. Ядрышки встречаются редко, одиночные и мелкие, иногда едва различимы. Цитоплазма — насыщенно синяя, в большинстве клеток окружает ядро нешироким ободком; в других — обильная, относительно светлая, негомогенная, мелкозернистая. Клетки располагаются в пластах, что напоминает расположение мезотелия, но морфологические клеточные признаки близки к эпителиальным. Провести дифференциальную диагностику между клетками реактивного мезотелия и опухолевыми очень сложно.

После проведения ИЦХ исследования в 3 наблюдениях гистологически подтвержденной серозной цистаденокарциномы выявлена положительная реакция с *Вег-EP4*. В 2 мультифокальных аденокарциномах отмечена отрицательная реакция.

В 1 из 3 доброкачественных серозных опухолей выявлена положительная экспрессия с *Вег-EP4*, в 2 — отрицательная.

В результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы.

- Цитологическое исследование экссудатов при опухолях яичников часто является первым и единственным методом морфологической верификации клинического диагноза до начала лечения.
- Сложности исследования экссудатов из серозных полостей при опухолях яичника вызваны структурными особенностями их клеток.
- Экссудат может быть как реактивным, так и с наличием опухолевых клеток, что обусловлено микроскопическим строением опухоли яичника.
- При сложности дифференциальной диагностики пролиферирующего мезотелия и клеток опухоли яичника необходима дополнительная ИЦХ реакция с эпителиальным маркером *Вег-EP4*.
- Дополнительное применение ИЦХ метода позволяет выявить эпителиальные клетки в экссудатах, но характер процесса можно установить только с учетом их морфологических признаков.

Соціально-економічні аспекти доцільності проведення скринінгу раку шийки матки в Україні

Ю.Й. Михайлович, З.П. Федоренко, А.В. Журбенко

Національний інститут раку, Київ

У світі рак шийки матки (РШМ) залишається однією з найбільш поширених форм злоякісних новоутворень (ЗН), займаючи друге місце за частотою виникнення і третє — за смертністю серед усіх онкопатологій у жінок. Найвища захворюваність характерна саме для країн, що розвиваються. На сьогодні скринінг в онкології є практично єдиним профілактичним методом, застосування якого сприяє зниженню рівня смертності від окремих видів ЗН. В Україні як державі з обмеженими фінансовими ресурсами нарізла потреба в соціально-економічному обґрунтуванні доцільності проведення популяційного скринінгу РШМ із наданням кількісної оцінки «затрати-ефективність» та якісної — «школа-користь», а також в окресленні низки організаційних заходів для його впровадження.

У міжнародній медичній спільноті існує два види цитологічного скринінгу РШМ: організований (систематичний), спрямований на всю популяцію жіночого населення, яка підлягає скринінгу із визначенням його періодичності, та неорганізований (спорадичний), або рутинний, — обстеження підлягають лише ті жінки, які звернулися до лікувально-профілактичної установи з будь-якого приводу. Зазвичай найбільш ефективним є організований скринінг — саме через можливість охопити цитологічним дослідженням більшу кількість жінок.

Проміжними ознаками ефективності програми є підвищення частоти діагностованого передраку та раку на ранніх стадіях, що дозволяє забезпечити адекватне комплексне лікування хворих на зазначену нозологічну форму ЗН. Кінцевою метою скринінгу має бути зниження смертності від ЗН на популяційному рівні.

Впровадження скринінгової програми складається з таких кроків:

- формування бази даних;
- запрошення на обстеження;
- процес обстеження;
- лікування виявленої патології;
- контроль за групою ризику;
- зворотній зв'язок із пацієнтами.

Організаційна методологія популяційного скринінгу РШМ передбачає визначення чисельності населення в регіоні, складання його повікової характеристики, проведення заходів щодо поінформування населення про рак, передракові захворювання та фактори ризику. Без налагодження такої роботи неможливо досягти потрібної ефективності скринінгу. Умовою належної організації скринінгу є одночасна участь у роботі різних ланок медичної служби (первинної, вторинної — спеціалізованої, третинної — високоспеціалізованої), ретельна підготовка фахівців, які проводять скринінг, тісна співпраця лікарів первинної ланки загальної лікувальної мережі та лікарів спеціалізованих лікувальних закладів.

Скринінгова програма має складатися з таких етапів:

- комп'ютерного (формування бази даних усього жіночого населення, яке проживає в регіоні, районі, селі, її повікова та постатева характеристика; аналіз бази даних та відбір пацієнтів за віком і статтю, які підлягають скринінгу, визначення наявності чи відсутності факторів ризику, зазначення дати і результату останнього обстеження);
- клінічного (запрошення на обстеження, огляд онколога, взяття матеріалу для дослідження та направлення його до лабораторії);
- лабораторного (за результатами дослідження встановлюють наявність або відсутність патології, роблять відмітку про дату наступного запрошення на обстеження при виявленні патології і необхідності в дообстеженні);
- дообстеження (призначаються додаткові методи обстеження для спростування або підтвердження наявності патології; у разі підтвердження пацієнта направляють на лікування);
- лікування (проводиться у загальнолікувальному закладі неонкологічного профілю або спеціалізованій онкологічній установі залежно від виявленої патології);

- обліку та диспансерного спостереження (обов'язковий постійний моніторинг бази даних, її поновлення з урахуванням вікової категорії населення і результатів скринінгу; диспансерний нагляд за хворими, запрошення на повторне обстеження), включаючи фільтрацію, сортування, групування та архівацію даних за роками — організація збереження даних у зручній та легкодоступній формі;
- догляду та надання паліативної допомоги.

Проблему максимально повного охоплення населення державною програмою скринінгу необхідно здійснювати за допомогою широкомасштабної роз'яснювальної роботи, поширення популярних друкованих матеріалів (брошур, пам'яток, листівок), залучення засобів масової інформації та доповідей експертів, які можуть надавати інформацію неспеціалізованою мовою.

Важливим аспектом ефективності скринінгу є не тільки охоплення обстеженням визначеної категорії населення, а й ретельний облік пацієнтів із виявленими факторами ризику та подальша чітка організаційна робота з ними. Через безсимптомний перебіг передпухлинних захворювань або РШМ на ранніх стадіях більшість хворих не вбачають потреби в подальшому спостереженні, і зв'язок із ними, як правило, втрачається. Тому потрібна копітка роз'яснювальна робота, особливо серед осіб із факторами ризику, щодо необхідності диспансерного спостереження задля того, щоб зусилля, спрямовані на впровадження скринінгових програм, не виявилися марними, а державні кошти, виділені на їх реалізацію, не були витрачені даремно.

Таким чином, нині організований цитологічний скринінг — це єдиний ефективний профілактичний спосіб боротьби з РШМ. Програма цитологічного організованого скринінгу має діяти постійно, адже лише за такої умови можливо досягти зниження захворюваності та смертності від РШМ, а з плином часу утримувати ці показники на низькому рівні. Для ефективної роботи популяційної скринінгової програми РШМ, у першу чергу, необхідно забезпечити найбільший відсоток охоплення скринінгом жіночого населення, ретельну підготовку кадрів, задіяних у реалізації цієї програми, адекватне лікування та подальше динамічне спостереження за пацієнтами з виявленими патологіями. Лише за умови дотримання цих вимог будуть виконані усі завдання скринінгової програми, а кошти, виділені на її реалізацію, будуть витрачені даремно.

Рідинна цитологія — міф чи реальність

В.В. Торбенко

Глобал Біо-маркетинг Груп, Київ

Рідинна цитологія у сучасній медицині — це досить поширена у розвинутих країнах діагностична методика, що дає додаткові можливості лікарю встановити діагноз. Якщо звернутися до витоків рідинної цитології, то передумови для її виникнення ще у першій половині ХХ ст. описав відомий лікар Г. Папаніколау. Саме він запропонував методику гінекологічного скринінгу, яку дуже швидко визнали у більшості прогресивних країн світу як золотий стандарт профілактики раку шийки матки. Ця методика настільки популярна у США, що кількість PAP-тестів у цій країні щороку сягає 50 млн. Зрозуміло, що перегляд та оцінка такої кількості зразків потребує наявності величезної кількості лікарів-цитологів. Цитологічний скринінг має бути не тільки ефективним щодо раннього виявлення передракових станів, будучи соціальним явищем, а також і економічно вигідним. Тому виникла ідея на певному етапі довірити частину завдань зі скринінгу цитологічних препаратів машині. Наприкінці минулого століття відразу кілька біотехнологічних компаній США взялися за створення «автоматичного скринера» — машини, яка хоча б частково могла перебрати на себе роботу лікаря-цитолога. Результатом цих розробок стали три технічні рішення, майже одне за одним запропоновані трьома американськими компаніями:

- 1993 р. — компанія TriPath запропонувала систему SurePath.
- 1996 р. — компанія Hologic — систему ThinPrep.
- 2006 р. — компанія MonoGen — систему Monoprep.

Отже, що таке рідинна цитологія? Рідинна цитологія — це спосіб приготування цитологічних препаратів для їх подальшого перегляду в лабораторії. Виходячи з цього, система рідинної цитології має складатися з 3 модулів: 1 — процесор для виготовлення препаратів рідинної цитології на склі; 2 — процесор для фарбування цих препаратів за методом Папаніколау і 3 — автоматичний сканер, який перевіряє весь препарат, клітину за клітиною, і виявляє клітини з ознаками, відмінними від «нормальних» значень, запрограмованих у приладі. Зрозуміло, що для ефективної роботи такого сканера клітини в препараті мають розташовуватися у вигляді моношару, окремо одна від одної, без накладання поверхні однієї клітини на іншу. У препараті також мають бути відсутні «незрозумілі» клітини, такі як еритроцити, лейкоцити, фрагменти клітин слизу, флора тощо. Сканер, з одного боку, пропонує попередній

автоматичний перегляд цитологічних препаратів, а з іншого — вимагає виключної стандартизації мазків стосовно наявності в них лише добре збережених клітин плоского та циліндричного епітелію шийки матки. Таким чином, маємо полегшення та пришвидшення роботи цитолога і водночас — втрату значної кількості інформації, яку кваліфікований цитолог зазвичай отримує від додаткових елементів, наявних у зразку, але небажаних для автоматичного сканування. Крім того, автоматичні сканери налаштовані на певний кольоровий спектр, зазвичай монохромний, що є відмінним від кольорової гама класичного PAP-тесту. Це викликає певні незручності при подальшому перегляді препаратів скринерами та цитологами. Тож чи може існуюча автоматична система замінити лікаря-цитолога? Так, може! Але лише в 16% випадків, які в середньому класифікуються системою як «норма» та підлягають лише перегляду скринером. Цікаво також, наскільки можна довіряти результатам автоматичного перегляду препаратів, чи може автоматичний сканер помилятися? Результати тривалих спостережень демонструють, що в середньому автоматичні скануючі системи припускаються помилок у 3% випадків!

Які ж основні вимоги до процесорів рідинної цитології? Прилад має бути швидким, не спотворювати вмісту первинного матеріалу, не руйнувати пухлинні комплекси, якщо такі є, під час центрифугування, мати досить велике поле, яке б забезпечувало наявність вільно розташованих клітин у кількості, що відповідає вимогам системи Bethesda. У таблиці наведено основні характеристики процесорів рідинної цитології. Дані таблиці свідчать, що розмір поля є однією з основних характеристик, які визначають ефективність рідинної цитології. У зв'язку з цим слід зазначити неприпустимість використання цитологічних центрифуг для гінекологічного скринінгу. Їх поля діаметром 6 мм категорично недостатньо для вільного розташування клітин епітелію шийки матки у кількості, що відповідає вимогам системи цервікального скринінгу. Для досягнення необхідної кількості клітин потрібно виготовити 17(!) полів діаметром 6 мм. Тож коли і де рідинна цитологія може бути ефективною? Рідинна цитологія для гінекологічного скринінгу може бути корисною для:

а) великих лабораторій, що можуть довірити перегляд препаратів автоматичному сканеру;

б) лабораторій, в яких використовують, крім класичного PAP-тесту, інші цитологічні методики: цитохімію, імуноцитохімію, гібридизацію *in situ*, інші молекулярні методики;

в) комерційних лабораторій.

Показник	ThinPrep 2000	SurePath	Monoprep	CellPrep
Принцип дії	Мембранні фільтри	Центрифугування + седиментація	Мембранні фільтри	Мембранні фільтри
Час виготовлення 1 скла, с	70	-	90	26
Розмір поля препарату, мм	20	13	20	20
Кількість полів зору в 1 препараті	100	42,3	100	100
Кількість клітин в 1 полі	50	118,3	50	50
Ефективність порівняно із мазком, %	+18	+7,2	+26	+26

Рідинна негінекологічна цитологія дозволяє приготувати інформативні цитологічні препарати із будь-яких «незручних» клітинних суспензій: геморагічних, гнійних, із вмістом слизу, наприклад харкотиння, з ознаками клітинного розпаду, субклітинних тощо. Дає можливість послідовно приготувати цитологічні препарати для спеціальних методик — імуноцитохімії, молекулярного аналізу тощо. Спрощує приготування цитологічних препаратів та дозволяє обмежити їх кількість, достатню для інформативного об'єму, до 1–2 скелець. Якість таких препаратів повністю контролюється лабораторією. Дає можливість організувати доставку матеріалу з віддалених клінік, забезпечуючи прекрасне збереження морфології клітин і консервацію матеріалу.

Цитоморфологические и цитогенетические особенности доброкачественных и злокачественных эпителиальных опухолей яичника

Т.М. Ярошук¹, Л.С. Болгова¹,
Т.М. Туганова¹, С.В. Мариненко¹,
О.В. Степанушко²

¹Национальный институт рака, Киев

²Черниговская городская больница № 2

Морфологическая диагностика опухолей яичника остается одним из наиболее сложных разделов онкоморфологии, что обусловлено многообразием гистологических типов данных новообразований. Современная диагностика опухолей и опухолевидных образований яичника требует применения комплекса диагностических методов для выявления и определения конкретной нозологической формы. Обязательным и решающим в установлении диагноза и выборе тактики лечения больных с опухолями яичника является морфологическое исследование.

Наряду с гистологическим методом исследования опухолей яичника все шире применяются цитологический. Последний используют как в процессе обследования больных, так и во время оперативного вмешательства для установления характера роста новообразования и степени его распространения.

Цель исследования — изучить цитоморфологические и цитогенетические особенности доброкачественных и злокачественных эпителиальных опухолей яичника.

Изучен операционный материал доброкачественных и злокачественных эпителиальных опухолей яичника, взятый от 28 женщин в возрасте от 20 до 74 лет, прооперированных в Национальном институте рака МЗ Украины. Цитологические препараты, приготовленные путем соскоба из удаленных опухолей, окрашивали по методу Паппенгейма и W. Howell, D. Black в модификации отечественных авторов. При гистологическом исследовании новообразований у 13 больных установлен диагноз серозной цистаденомы, у 5 — серозной цистаденокарциномы, у 6 — муцинозной цистаденомы, у 4 — муцинозной цистаденокарциномы.

В цитологических препаратах серозной цистаденомы выявлены бесструктурные слизистые массы в виде тяжей или мелкозернистого детрита. Количество клеточных элементов и степень их пролиферации были различными — от единичных групп до большого количества мелких клеток с выраженными признаками гиперплазии. В препаратах выявлены группы, пласты и разрозненно расположенные мноморфные клетки мелкого и среднего размера округло-овальной формы. Опухолевые клетки цистаденомы — с умеренно развитой цитоплазмой или цитоплазмой в виде узкого ободка различной интенсивности окрашивания. В цитоплазме небольшой части клеток содержится оксифильная зернистость. Ядра округло-овальной формы с ровными контурами и равномерной мелколыбчатой или мелкозернистой структурой хроматина содержат мелкие единичные ядрышки.

Клетки муцинозной цистаденомы выявляют преимущественно в группах. Ядра опухолевых клеток расположены как в центре, так и эксцентрично, напоминая клетки кишечного эпителия. Часть клеток имеет светлую вакуолизированную цитоплазму, другая часть окрашена в интенсивные базофильные тона и содержит оксифильные гранулы.

Фон мазка представлен различными по степени выраженности оксифильными массами.

Серозный рак — наиболее частая злокачественная опухоль яичника. Цитологические препараты при нем характеризуются наличием трех типов клеток. Полиморфные клетки среднего и крупного размера расположены в железистоподобных структурах и солидных пластах. При этом клетки содержат гиперхромные ядра и гипертрофированные ядрышки. Клетки второго типа мелкие, расположены в виде папиллярных структур с эксцентрично размещенным ядром, умеренно развитой цитоплазмой и наличием вакуолей в части из них. Клетки третьего типа округлые, мезотелиоподобные, с нерезко выраженными признаками атипии, расположены в виде однослойных пластов.

Для муцинозной аденокарциномы характерны фон мазка в виде оксифильного мелкозернистого детрита и значительное количество клеток с нерезко выраженными признаками полиморфизма. Клетки располагаются в группах и разрозненно. Цитоплазма клеток муцинозной аденокарциномы интенсивно базофильная, часто зернистая. Ядра округло-овальной формы, средних размеров, с мелкозернистой структурой хроматина. Они содержат полиморфные ядрышки с четкими контурами. При исследовании цитологических препаратов муцинозной аденокарциномы отмечают наличие призматических клеток, морфологически похожих на кишечный эпителий с хорошо развитой цитоплазмой, содержащей большие светлые вакуоли.

При сравнении показателей морфофункциональных типов ядрышек в группах больных с доброкачественными и злокачественными новообразованиями яичника выявлено, что абсолютное, процентное и общее их содержание значительно выше в клетках злокачественных опухолей. Также выявлено большее абсолютное и процентное содержание ядрышек в опухолях муцинозного типа по сравнению с серозными.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать следующие выводы:

1. Проведенные исследования дали возможность установить характерные цитоморфологические и цитогенетические признаки для каждой гистологической группы эпителиальных опухолей яичника.

2. Выявленные признаки могут быть использованы для дифференциальной диагностики при исследовании асцитической жидкости, смывов с брюшной полости и пункционного материала новообразований яичника на дооперационном и субоперационном этапе.