

Цитологическое заключение в соответствии с терминологической системой The Bethesda system 2014 года: что нового?

О.В. Рыкова, Т.П. Богомаз
Медицинская лаборатория «Синэво»

В статье представлены принципы формирования заключений по результатам ПАП-теста в соответствии с терминологической системой Бетесда 2014 года и корреляция их с заключениями по другим классификациям цитологических выводов.

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

Цитологическое исследование эпителия шейки матки сегодня по-прежнему занимает основное место в цервикальном скрининге несмотря на все современные знания о роли вируса папилломы человека (ВПЧ) и предложенных на сегодня алгоритмах использования ВПЧ-тестирования как теста, дополняющего цитологическое исследование (так называемый котестинг), или теста сортировки патологических результатов ПАП-теста или теста первичного скрининга. Предложенное еще в 40-х годах прошлого столетия Г. Папаниколау, данное исследование показало свою эффективность в снижении заболеваемости и смертности от рака шейки матки (РШМ) более чем на 50% при обеспечении регулярности обследования женщин и полноценном охвате целевой аудитории. Главное преимущество цитологического исследования перед ВПЧ-тестированием – возможность выявить наличие интраэпителиальных поражений различной степени злокачественности, что дает основания для определения дальнейшей тактики ведения и лечения женщины.

Основными мировыми руководствами по цитологическому скринингу рекомендовано выдавать цитологические заключения в соответствии с системой Бетесда. Что это за система цитологических заключений?

В декабре 1988 года группа специалистов в области цитологии, гистопатологии и клиницисты собрались в городе Бетесда, штат Мериленд, США, для разработки и принятия новой системы формирования заключений цитологического исследования эпителия шейки матки. Основной целью было формирование системы выдачи заключений, которая будет признана во всем мире как цитологами, так и клиницистами и базироваться на знаниях об этиологической роли ВПЧ и понимании процесса канцерогенеза. До того времени во всем мире использовали систему выдачи по Папаниколау, терминологию дисплазий и ЦИН. В результате была принята новая терминологическая система Бетесда 1988 года «The 1988 Bethesda System (TBS)», которая потом была пересмотрена в 1998 и 2001 годах. Последний пересмотр был сделан в 2014 году.

На сегодняшний день данная классификация рекомендована во всем мире как наиболее оптимальная система выдачи цитологического заключения и по-прежнему предлагает двухуровневую систему отчетности для плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (LSIL и HSIL), которые отражают биологию инфицирования ВПЧ: продуктивную (эписомальную), соответствующую категории LSIL, и интегрированную, соответствующую категории HSIL.

Причиной пересмотра системы Бетесда в 2014 году послужило несколько факторов:

- более широкое внедрение жидкостной цитологии в рамках цервикального скрининга;
- добавление совместного тестирования (ПАП-тест и ВПЧ-тестирование) и, в последнее время, первичного тестирования на ВПЧ в качестве дополнительных опций скрининга;
- расширение понимания роли ВПЧ в канцерогенезе;
- широкое внедрение вакцинации против ВПЧ;
- накопление опыта использования алгоритмов скрининга и менеджмента женщин, основанных на данной терминологической системе (ASCCP, 2006, 2012).

Доктор Риту Найяр, президент Американского общества цитопатологов, в 2014 году сформировал целевую группу под председательством д-ра Дэвида Уилбура, которая была разделена на 12 групп, каждая из которых отвечала за 1 из 12 глав атласа. Группы провели обзор литературы и предложили новое и расширенное содержание. Проект рекомендаций обсуждался через интернет-ресурс в период с марта по июнь 2014 года. В общей сложности были учтены 2454 комментария от специалистов из 59 стран. Этот процесс завершился в уточнении позиций и содержания системы выдачи заключения Бетесда 2001 г., которые затем были включены в систему 2014 года (TBS-2014) и в третье издание атласа Бетесда, где отражены основные принципы формирования тех или иных заключений.

Цитологическое заключение в соответствии с системой Бетесда 2014 г. содержит пункты, приведенные ниже.

Тип цитологического препарата

- традиционный препарат (ПАП-тест);
- препарат, приготовленный методом жидкостной цитологии;
- другие.

Адекватность цитологического препарата (оценка качества препарата)

- материал, удовлетворительный для исследования (описание присутствия или отсутствия клеток эндоцервикального компонента и зоны трансформации, указание других факторов качества препарата, например, частичное закрытие элементами крови, воспаления, другие);
- материал, неудовлетворительный для исследования (с указанием причины отказа от оценки препарата или неудовлетворительности качества цитологического препарата для оценки характера эпителиальной атипии).

Основные категории

- Отрицательные в отношении интраэпителиальных поражений и злокачественности (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy, NILM);
- Другие (например эндометриальные клетки у женщин ≥45 лет)
- Интраэпителиальная атипия (см. интерпретация, указание атипии в плоском или железистом эпителии).

Интерпретация/результат

Отрицательные в отношении интраэпителиальных поражений и злокачественности (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy, NILM)

Неопухолевые изменения (с указанием типа изменений)

- Неопухолевые клеточные изменения:
 1. Плоскоклеточная метаплазия;
 2. Кератоз;
 3. Трубная метаплазия;
 4. Атрофия;
 5. Изменения, связанные с беременностью.
- Реактивные клеточные изменения, связанные с:
 1. Воспалением (включая репаративные изменения);
 - а) лимфоцитарным (фолликулярным) цервицитом
 2. Воздействием радиации.
 3. Внутриматочной контрацепцией.
- Наличие железистых клеток после гистерэктомии.

Специфические инфекционные агенты:

- *Trichomonas vaginalis*;
- Грибковые организмы, морфологически сходные с *Candida spp.*;
- Изменения флоры, соответствующие бактериальному вагинозу;
- Бактерии, морфологически сходные с *Actinomyces*;
- Клеточные изменения, связанные с вирусом *Herpes simplex*;
- Клеточные изменения, связанные с *Cytomegalovirus*.

Другие

- Клетки эндометрия (у женщин в возрасте ≥ 45 лет)

Примечание: при условии, если результат цитологического исследования: Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy (NILM).

Эпителиальная атипия

Атипия плоского эпителия

- Клетки плоского эпителия с атипией:
 - i) неясного значения (ASC-US: Atypical squamous cells of undetermined significance);
 - ii) не исключающие высокую степень поражения (ASC-H: Atypical squamous cells cannot exclude HSIL);
- интраэпителиальные поражения низкой степени злокачественности (LSIL: Low-grade squamous intraepithelial lesion). Включает: признаки ВПЧ-инфекции, легкую дисплазию, ЦИН-1;
- интраэпителиальные поражения высокой степени злокачественности (HSIL: High-grade squamous intraepithelial lesion). Включает: умеренную, тяжелую дисплазию (ЦИН-2, ЦИН-3), подозрение на рак, рак in situ, CIS.

Атипия железистого эпителия

- Атипичные клетки железистого эпителия (без дополнительного уточнения (БДУ) или с уточнением в комментариях):
 - а. эндоцервикальные клетки;
 - б. эндометриальные клетки;
 - с. железистые клетки
- Атипичные клетки железистого эпителия:
 - а. эндоцервикальные клетки /железистые клетки с подозрением на неоплазию (AGC favor neoplastic)
- Эндоцервикальная аденокарцинома in situ (AIS)
- Аденокарцинома:
 - а. эндоцервикальная;
 - б. эндометриальная;
 - с. внематочная;
 - д. без дополнительного уточнения (БДУ).

Другие злокачественные новообразования (указать какие)

Дополнительные тесты (результаты исследования)

Указание использования компьютеризированной интерпретации препарата (если применялась).

Замечания и рекомендации (по желанию): краткие и в соответствии с клиническими рекомендациями, опубликованными профессиональными организациями.

Глава 1 атласа Бетесда посвящена вопросам оценки качества цитологического препарата

Оценка адекватности образца (цитологического препарата) рассматривается многими специалистами как наиболее важный компонент качества системы Бетесда.

Качественный препарат является одним из ключевых факторов в обеспечении эффективности цитологического исследования, а именно – диагностической чувствительности цитологии. Терминологическая система Бетесда 2014 г. выделяет два основных заключения:

- удовлетворительное (описание наличия или отсутствия материала зоны трансформации и эндоцервикса, других факторов, обнаруженных в цитологическом препарате);
- неудовлетворительное (с указанием причины).

Согласно руководству, критериями удовлетворительно для интерпретации цитологического препарата является наличие:

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

Однако не всегда в образец попадает достаточное количество клеток цилиндрического или метаплазированного эпителия при условии достаточного количества плоскоклеточного. Это может быть связано с особенностями шейки матки и возможностью получить полноценный материал из канала шейки матки. Данная ситуация возможна в случаях зоны трансформации 3-го типа, выраженных воспалительных процессов, сужения канала шейки матки. Тогда согласно требованиям системы Бетесда мазок расценивается как удовлетворительный, но указывается, что нет или мало клеток железистого эпителия. Это определяет необходимость поиска причин сложности получения эндоцервикального компонента и, по возможности, их устранения и повторного взятия материала. Однако, в случаях выраженного сужения канала, глубокого расположения зоны стыка это не всегда приводит к улучшению качества взятия материала, что требует рассмотрения других методов оценки характера патологических изменений. Критериями неудовлетворительного качества мазка является перекрытие его элементами воспаления или эритроцитами более чем на 75%, недостаточное количество клеток плоского эпителия.

Глава 2 атласа Бетесда посвящена вопросам выдачи заключений из категории неопухолевых изменений. Негативные в отношении интраэпителиальных поражений и злокачественности мазки, NILM

Система Bethesda 2014 была расширена за счет описания клеточных изменений, не связанных с наличием неопластических процессов.

К данной категории относятся все образцы, в которых не выявлены клеточные признаки неоплазии. Очень важным является понимание, что в данную категорию включаются не только мазки, в которых не выявлено каких-либо изменений, но и мазки, в которых могут быть выявлены те или иные микроорганизмы, воспалительные или репаративные изменения, которые отражают доброкачественные изменения, связанные с целым рядом причин. Это в первую очередь гормональные сдвиги, колебания pH, воспаление в ответ на инфекцию. Кроме того, возможны изменения, обусловленные влиянием внешних факторов (воздействие радиации, инородных материалов).

Неопухольевые изменения (с указанием типа изменений)

1. Плоскоклеточная метаплазия: наличие метаплазированных клеток в препарате в небольшом количестве свидетельствует о том, что эпителий из зоны трансформации попал в препарат. Большое количество метаплазированного эпителия в материале может быть при заживающем эктропионе.

2. Паракератоз, гиперкератоз: процессы ороговения в верхних слоях эпителия могут быть вызваны защитной реакцией клеток и проявляться при хронических воспалительных процессах, воздействии гормональными препаратами, реакцией на ВПЧ-инфекцию, нарушением трофики тканей. Окраска по Папаниколу позволяет цитологу четко дифференцировать клетки с пара- и гиперкератозом. Паракератоз часто встречается при вирусных инфекциях, в частности при ВПЧ-инфекции. По нашим наблюдениям, наличие клеток с паракератозом у женщин без интраэпителиальных поражений сочетается с невысокими титрами ВПЧ высокого онкогенного риска. При увеличении титра в препаратах кроме паракератоза появляются диспластические изменения в клетках.

3. Трубная метаплазия: состояние, в результате которого эндоцервикальный эпителий шейки матки замещается на эпителий, имеющий строение, сходное с эпителием маточной трубы. Трубную метаплазию диагностируют после хирургического вмешательства на шейке матки.

4. Атрофия: при снижении уровня эстрогенов клетки плоского эпителия не созревают до поверхностных слоев, и в препарате в зависимости от степени атрофии преобладают клетки парабазальные и промежуточные. Иногда при атрофии цитологически сложно дифференцировать наличие интраэпителиальных поражений, так как парабазальный эпителий может довольно «атипично» реагировать на воспалительный процесс (а степень дисплазии зависит от наличия парабазальных клеток в препарате и их атипии). Если невозможно исключить неопластические изменения, женщине следует назначить местное лечение эстрогенами и затем взять ПАП тест повторно или использовать иммуноцитохимические маркеры для определения доброкачественности процесса.

5. Изменения, связанные с беременностью: клеточные изменения во время беременности могут быть неверно истолкованы как предопухольевые или опухолевые в первую очередь потому, что отмечаются изменения в ядрах, что связано с гормональными изменениями. Могут встречаться клетки плоского эпителия с укрупненными ядрами и измененной структурой хроматина, в цилиндрическом (эндоцервикальном) эпителии можно наблюдать реакцию Ариас–Стеллы – большие единичные клетки и синцитиальные пласты с мелковакуолизированной цитоплазмой. При наличии таких клеток в препарате (без знания анамнеза пациентки) ошибочно может быть диагностирован железистый рак.

Реактивные изменения:

1. Воспалительные, включая репаративные: эпителиальные клетки не принимают активного участия в воспалительной реакции, но реагируют на нее путем дегенеративных и регенеративных изменений, то есть гибелью клеток вследствие репаративного процесса и роста. Эпителизация дефектов слизистой оболочки, вызванных воспалением (репарация), происходит за счет выраженной пролиферации клеток – клетки увеличиваются в размерах, появляются гипертрофированные ядрышки (особенно такие изменения выражены при гонорейной, хламидийной, герпетической, трихомонадной

инфекциях). Активно репарирующие клетки могут приобретать атипичный вид и цитологически не всегда отличимы от неопластических изменений. Поэтому при репаративных процессах может быть установлен диагноз ASC-US, который предполагает наблюдение в динамике и дообследование.

2. Лимфоцитарный цервицит характеризуется лимфоидной инфильтрацией шейки матки. Эти доброкачественные изменения чаще выявляют в постменопаузе, и они не сопровождаются симптомами заболеваний. Цитологически дифференциальную диагностику проводят с лимфосаркомой.

3. Лучевые изменения: появляются уже через несколько дней после начала терапии, характеризуются наличием большого количества лейкоцитов и эритроцитов с некротическими массами, позже фаза деструкции сменяется лимфоидной реакцией. Большая часть постлучевых изменений исчезает через 6 мес, однако у части пациенток наличие измененных диспластических клеток можно наблюдать на протяжении всей жизни. Прогностическое значение постлучевой дисплазии достоверно не изучено.

4. Изменения, связанные с внутриматочной контрацепцией: наличие ВМС как инородного тела приводит к определенным нарушениям – реактивным изменениям в клетках железистого эпителия, наличию элементов хронического воспаления.

Возбудители: Trichomonas vaginalis, коккобациллярная флора, грибы, морфологически сходные с родом Candida spp., бактерии, морфологически сходные с Actinomyces, клеточные изменения, связанные с вирусом Herpes simplex, Cytomegalovirus.

Таким образом, достаточно большой процент традиционных возбудителей воспалительного процесса не входит в данный перечень, что приводит к необходимости при получении результатов цитологического исследования с воспалительным характером изменений и отсутствием перечисленных выше микроорганизмов проводить дополнительное обследование женщины, в первую очередь методами молекулярной диагностики.

Другие:

- Эндометриальные клетки (у женщин старше 45 лет).

Глава 3 атласа Бетесда посвящена вопросам целесообразности указания эндометриальных клеток у женщин старше 45 лет

Отслоившиеся клетки эндометрия являются нормой при обследовании женщин во время менструации и пролиферативной фазы менструального цикла. Обнаружение их в период постменопаузы может рассматриваться как один из признаков неоплазии эндометрия. В 1988 году вводится указание данных клеток у женщин в постменопаузе для информирования врачей о возможном наличии патологии эндометрия. В 2001 году рекомендовано отмечать наличие эндометриальных клеток у женщин уже старше 40 лет, учитывая, что зачастую данных о менопаузальном статусе нет. Это привело к увеличению количества исследований состояния эндометрия, но в большинстве случаев это было необоснованным. Поэтому в системе Бетесда 2014 года возраст увеличен до 45 лет для снижения количества необоснованных процедур.

Таким образом, цитологическое заключение категории NILM в соответствии с системой Бетесда 2014 года позволяет оценить характер незлокачественных изменений эпителия шейки матки и определить тактику ведения и лечения женщины, необходимость дополнительного обследования для установления этиологии патологического процесса.

Продолжение в следующем номере

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво



АНАЛІЗ —
НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ
ЗРОБИ ХІД РАЗОМ
З «СІНЕВО»



**ПАП-ТЕСТ
РІДИННА ЦИТОЛОГІЯ
BD SurePath™**

**ВИКЛЮЧІТЬ РАК ШИЙКИ МАТКИ У СВОЄЇ
ПАЦІЄНТКИ! ПРИЗНАЧТЕ ПАП-ТЕСТ!**
Дослідження доступне у 186 центрах в Україні!

Цитологічне заключення відповідно до термінологічної системи The Bethesda system 2014 року: що нового?

О.В. Рыкова, Т.П. Богомаз

У статті представлені принципи формування цитологічних висновків за результатами ПаП-тесту відповідно до термінологічної системи Бетесда 2014 року і кореляція їх із висновками за іншими класифікаціями цитологічних висновків.

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

The cytologic conclusion in accordance a terminology system The Bethesda system 2014: what's new?

O.V. Rykova, T.P. Bogomaz

The paper presents the principles of the conclusions Pap test in accordance with the terminology system Bethesda, 2014, and their correlation with other classifications cytological findings.

Key words: cervical cancer, cervical screening, traditional cytology, liquid-based cytology, PAP-test, The Bethesda system.

Сведения об авторах

Рыкова Ольга Васильевна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03680, г. Киев, ул. Академика Палладина, 46/2, корпус 3. E-mail: o.rykova@synevo.com.ua

Богомаз Татьяна Петровна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03680, г. Киев, ул. Академика Палладина, 46/2, корпус 3

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. Herbert, C. Bergeron, H. Wiener, U. Schenck, P. Klinkhamer, J. Bulten, M. Arby. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cervical cytology terminology. *Cytopathology* 2007, 18, 213–219.
2. M. Arbyn, A. Anttila, J. Jordan, G. Ronco, U. Schenck, N. Segnan, H. G. Wiener, A. Herbert, J. Daniel (technical editor), L. von Karsa. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening Second Edition, 2008 г.
3. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Springer. 3rd Edition. Nayar, Ritu; Wilbur, David C. (Eds), 2015.
4. Solomon D: Foreword; in Nayar R, Wilbur DC (eds): The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes, ed 3. New York, Springer 2015.
5. Nayar R1, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. «The reports of my demise have been greatly exaggerated.» . *Acta Cytol.* 2015;59(2):121-32. doi: 10.1159/000381842. Epub 2015 May 19.

Статья поступила в редакцию 17.02.17