

Co je nového v cytodiagnostice cervikálních prekanceróz?

Dušková J.

Ústav patologie 1. LF UK a VFN a Katedra patologie IPVZ, Vysoká škola zdravotní, CGOP, s.r.o., Praha, Česká republika.
Autorka je členkou Komise pro screening karcinomu děložního hrdla Ministerstva zdravotnictví ČR.

SOUHRN

Cytologické vyšetření stěru z transformační zóny děložního hrdla (Pap test) se v průběhu minulých 80 let prosadilo v mnoha zemích světa jako vysoce účinný nástroj ve snížení incidence dlaždicového karcinomu hrdla; pomáhá odhalit i část adenokarcinomů a přispívá k diagnostice cervikovaginálních zánětlivých stavů.

Vlastní metodika a diagnostická kritéria byla rozsáhle celosvětově unifikována v systémech Bethesda I (1988) a Bethesda II (2002); cytodiagnostika cervikálních prekanceróz je však i v posledních letech živě se vyvíjející oblastí, v níž rozvoj nastává v následujících oblastech:

V úrovni zpracování vzorku:

- došlo k přijetí jednotného typu barvení některou z modifikací Papanicolauova polychromu
- způsob vlastního zpracování stěru se naopak rozdělil do dvou větví „konvenční“ cytologie nátěru (conventional preparation – CP) a cytologie z tekutého media (liquid based preparation – LBP)
- v obou typech zpracování (větší měrou v LBP) jsou uplatňovány doplňující testy

V úrovni vyhodnocení cytologického obrazu:

- na bázi formulovaných standardních diagnostických znaků byly popsány odlišnosti v LBP obrazech jednotlivých diagnostických kategorií formulovaných původně pro CP.
- trvalá pozornost je věnována morfologickým diferenciálně diagnostickým úskalím (tzv. look-alikes).
- citlivost záchytu přednádorových stavů ve screeningu s převažujícími negativními nálezy byla zvyšována zavedením povinných rescreeningů 10–20 % náhodně vybraných negativních vzorků, rychlého pre- nebo postscreeningu celého objemu diagnostikovaného materiálu, popř. vřazením automatizovaného pre- nebo postscreeningu pomocí obrazové analytických systémů.
- některé morfologické nálezy jsou preferenčně doplňovány dalšími testy – zejména průkazem papilomaviru vysokého rizika – HR HPV.
- pozornost je trvale věnována cyto-bioptickým korelacím.

Z hlediska snížení incidence karcinomu hrdla děložního:

- oportunní screening je nahrazován celonárodními programy; jejich hlavními požadovanými znaky jsou:
- vřazení co nejvyššího procenta cílové skupiny
- vyšetření standardizovaným způsobem (CP nebo LBP) v akreditované laboratoři s fungujícími systémy vnitřní a vnější kontroly kvality
- výběrové doplnění nemorfologickými testy
- odpovídající ošetření žen se zjištěnými patologickými nálezy
- nově jsou koncipovány modely programů, v nichž morfologie je až druhým a třetím krokem: screening začíná testem HPV, pokračuje pap testem a kolposkopií; po ní následuje případné bioptické ověření a ošetření pacientky.

Neúspěšnou kontrolou úspěšnosti implementace výše uvedených pokrokových prvků v jednotlivých populačních skupinách je incidence karcinomu děložního hrdla.

Klíčová slova: cervikální cytologie – Pap test – prekancerózy – Národní program screeningu cervikálního karcinomu

What is new in cervical precanceroses cytodiagnosics?

SUMMARY

Cytopathology investigation of the uterine cervix transformation zone smear (Pap test) has been accepted during the last 80 years worldwide as a potent tool in lowering the incidence of squamous cell cervical cancer; it can reveal a proportion of adenocarcinomas as well and contributes to the diagnostics of cervicovaginal infections.

The technique itself and diagnostic criteria have been internationally unified in the systems Bethesda I (1988) and Bethesda II (2002). Nevertheless, the cytodiagnosics of cervical precanceroses continues to develop vividly in the following fields of interest.

In processing the cervical sample:

- Unified polychrome staining has been accepted as compulsory
- Processing of the sample acquired has split into two branches - conventional preparation - CP and liquid based preparation – LBP.
- In both types of processing (mainly in LBP) additional tests are employed.

In evaluation of the cytology features:

- Differences of the petrified diagnostic features formulated formerly for CP in the LBP have been described.
- Differentially-diagnostic pitfalls (look-alikes) are studied.
- Sensitivity of precanceroses detection in a screening routine with the prevalence of negative findings has been improved with compulsory rescreening of 10-20% random selected negative cases as well as rapid pre- or postscreening of the whole material or involvement of automated pre- or postscreening using image analysis systems.
- Some cytomorphology findings are followed with additional tests – especially HR HPV detection.
- Cyto-biopic correlations are constantly studied.

In terms of lowering the incidence of uterine cervix carcinoma:

Opportune screening is substituted with nationwide programs aimed at:

- Involvement of as many women of the target group as possible.
- Standardized investigation (CP or LBP) in an accredited laboratory with functioning systems of external and internal quality control.
- Selective additional investigation with non-morphological tests.
- Appropriate treatment of women with pathology findings.
- Some newly designed nationwide screening models start with a non-morphological test (HPV) followed by a pap test and colposcopy.

Stern control of successful implementation of the achievements listed above is expressed in uterine cervix cancer incidence.

Keywords: cervical cytology – Pap test – precanceroses – National programme of cervical cancer screening

Cesk Patol 2012; 48(1): 22–29

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AIS	adenocarcinoma in situ
AGC	atypical glandular cells – atypické žlázoové buňky
ASC	atypical squamous cells – atypické skvamózní buňky
ASC-H	atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion – atypické skvamózní buňky, nelze vyloučit intraepitelovou lézi vysokého stupně
ASC-US	atypické skvamózní buňky neurčitého významu
CIN	cervical intraepithelial lesion – cervikální intraepitelová léze
CP	conventional preparation – konvenční preparát (nátěr)
HSIL	high-grade squamous intraepithelial lesion – skvamózní intraepitelová léze vysokého stupně
HPV	human papillomavirus – lidský papilomavirus
HR HPV	high risk human papillomavirus – lidské papilomaviry vysokého rizika
LSIL	low-grade squamous intraepithelial lesion – skvamózní intraepitelová léze nízkého stupně
LBC	liquid based cytology – cytologie z tekutého media
LBP	liquid based preparation – preparát z tekutého media
NILM	negative for intraepithelial lesion or malignancy – negativní pro intraepitelovou lézi nebo malignitu
SIL	squamous intraepithelial lesion – skvamózní intraepitelová léze
TBS	The Bethesda System – Bethesda systém
TZ	transformation zone – transformační zóna

ÚVOD A HISTORICKÁ POZNÁMKA

Cytologické vyšetření se ve světě i u nás jako metoda pro diagnostiku nádorových procesů prosazovalo poměrně zvolna. Můžeme být hrdi na jedno z prvních publikovaných využití v oblasti urologické cytologie z pera Viléma Dušana Lambly (1). S vývojem cytodiagnostiky nádorových procesů děložního hrdla je však pevně spojena osobnost řeckého lékaře George Nicolase Papanicolaoua – a to do té míry, že je zejména v zahraniční literatuře nazýváno krátkým a výstižným termínem obsahujícím zkratku jeho jména – Pap-test.

(Slovo „test“ se nyní v názvu objevuje častěji než dříve užívané Pap smear, a to nejen z důvodu narůstajícího podílu cytologických vyšetření provedených metodou tenké vrstvy z tekutého vzorku – Li-

✉ Adresa pro korespondenci:

Doc. MUDr. Jaroslava Dušková, CSc., FIAC,
Ústav patologie 1. LF UK
Studničkova 2,
128 00 Praha 2
tel: +420224968688
e-mail: jaroslava.duskova@lf1.cuni.cz

quid Based Cytology – LBC postupy, Thin Prep nebo SurePath - ale také proto, že ze soudního hlediska se prosazuje pohled na toto vyšetření jako na test, který je nutno posoudit v kontextu s ostatními výsledky vyšetření, nikoli jako na diagnózu. Vedle základní i expertní kolposkopie se jedná při stanovení výsledné diagnózy zejména o stav infekce lidským papilomavirem, jehož onkogenní účinek na vznik karcinomu děložního hrdla obou hlavních histologických typů je prokázán.)

První Papanicolaouova publikace (2) o nyní celosvětově přijaté metodě byla stížena téměř úplným nezájmem. Teprve řada dalších publikací v průběhu více než třiceti dalších let jeho profesního života dokázala o významu cytologického vyšetření stěru děložního hrdla v detekci časných stádií dlaždicobuněčného karcinomu cervixu přesvědčit. Pomáhá odhalit i část adenokarcinomu a přispívá k diagnostice cervikovaginálních zánětlivých stavů.

V zemích, které Pap test dokázaly uplatnit v širokém populačním měřítku (Velká Británie a skandinávské země), poklesla incidence karcinomu děložního hrdla na zlomky původních hodnot a je oproti současné české přibližně čtvrtinová.

Vlastní metodika a diagnostická kritéria byla rozsáhle celosvětově uniřkována v systémech Bethesda I z r. 1988 (3) a Bethesda II z r. 2002 (4). Cytodiagnostika cervikálních prekanceróz je však i v posledních letech živě se vyvíjející oblastí, v níž rozvoj nastává v úrovni metodické, interpretační i implementační.

Následující text si klade za cíl podat přehled současně uznávaných možností, ale zároveň i limitů cytodiagnostiky patologických (zejména přednádorových) stavů děložního hrdla – Pap testu, a to z pohledu cytopatologa prosazujícího těsnou klinicko-morfologickou spolupráci. Klinickým spolupracovníkům byl pohled cytopatologa na tuto problematiku, vzájemnou spolupráci a reálné možnosti metody rovněž podán (5).

TECHNOLOGICKÉ MODIFIKACE PAP TESTU

Odběr cytologického materiálu z děložního hrdla

V našem uspořádání zdravotnického systému je realizován v naprosté většině lékařem - gynekologem za kolposkopické kontroly. Prosadilo se většinou užití komerčně vyráběných odběrových nástrojů. Volba odběrového nástroje a celá technologie odběru mají za cíl co nejrepresentativnější zastoupení buněčné populace transformační zóny – místa nejcitlivějšího pro onkogenní působení papilomaviru – v případě kolposkopicky viditelné léze pak se zacílením na odběr z ní.

Možné limity pro zisk buněk z případné přítomné léze jsou následující:

a) anatomické :