

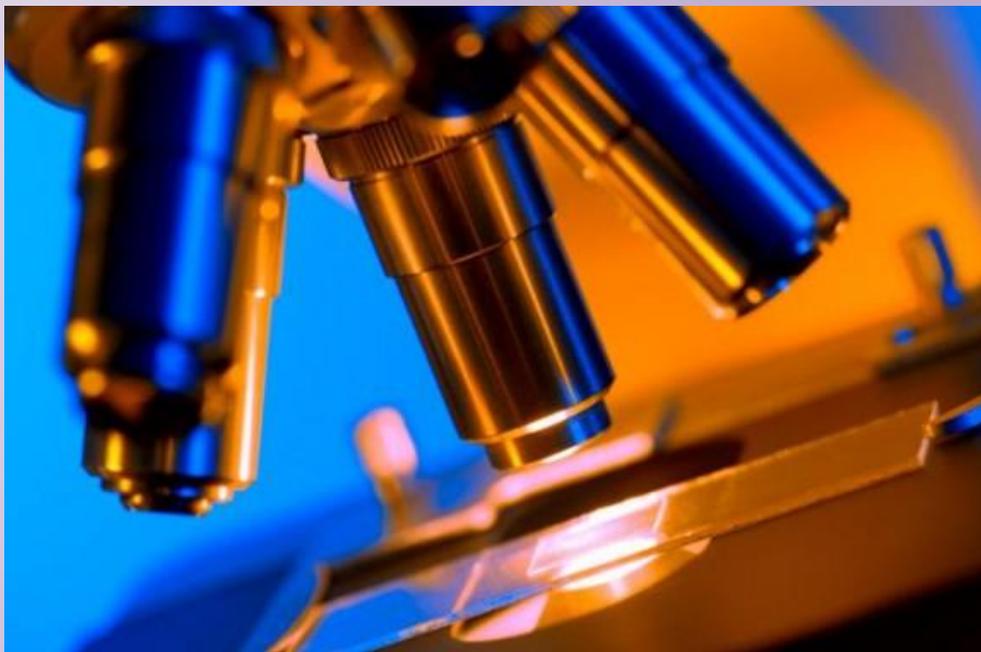


**Доброкачественные изменения.
Слабо выраженные
интраэпителиальные изменения
клеток плоского эпителия (в том
числе CIN I)**

**Татарина
Лидия Евгеньевна**

**Главный внештатный специалист ДЗ ТО
по клинической лабораторной
диагностике**

**Зав. Центром по лабораторному делу и
контролю качества Томской области**



Томск 2019

**КРИТЕРИИ
ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ**

**НАЗОВИТЕ КРИТЕРИИ
ЦИТОЛОГИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ**



Критерии цитологической диагностики

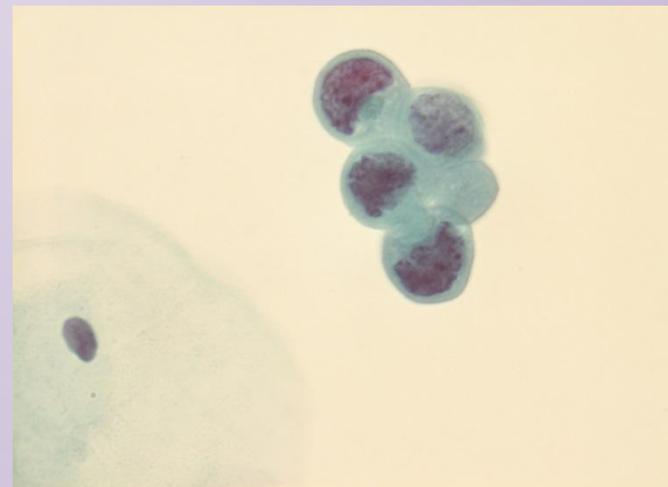
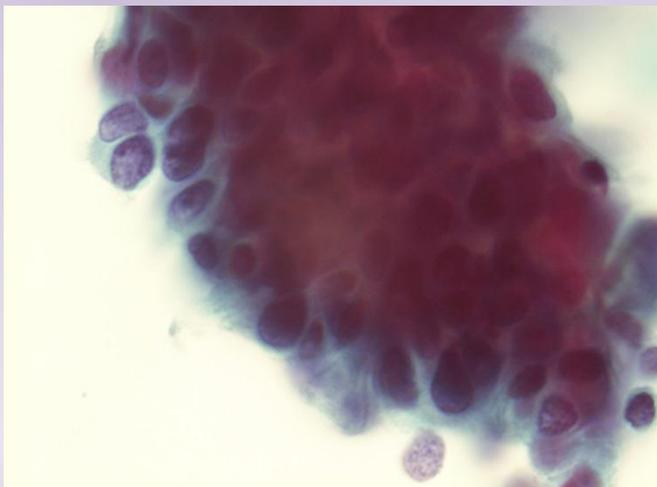
Основу цитологической диагностики составляет - изучение клеток, изменения расположения, структуры, строения.

В цитологической диагностике специалист, исследуя препараты под микроскопом, анализирует клеточный и неклеточный состав на основании известных ему критериев цитологической диагностики:

- Количества клеток,
- Присутствия клеток разного типа,
- Их расположения в структурах и разрозненно,
- Характера структур,
- Размера и формы ядер и клеток,
- Структуры ядра и цитоплазмы,
- Ядерно – цитоплазматического соотношения,
- Наличия или отсутствия клеточного и ядерного полиморфизма и других параметров клеток.

Количество клеток

Определяется прочностью межклеточных связей, обилием стромы. Богатый клеточный состав бывает в низкодифференцированных опухолях, гематосаркомах других опухолях (низкодифференцированный рак, лимфосаркома и др.). Единичные опухолевые клетки встречаются при остеопластической (склеротической) остеогенной саркоме, фиброзирующем раке и других опухолях.



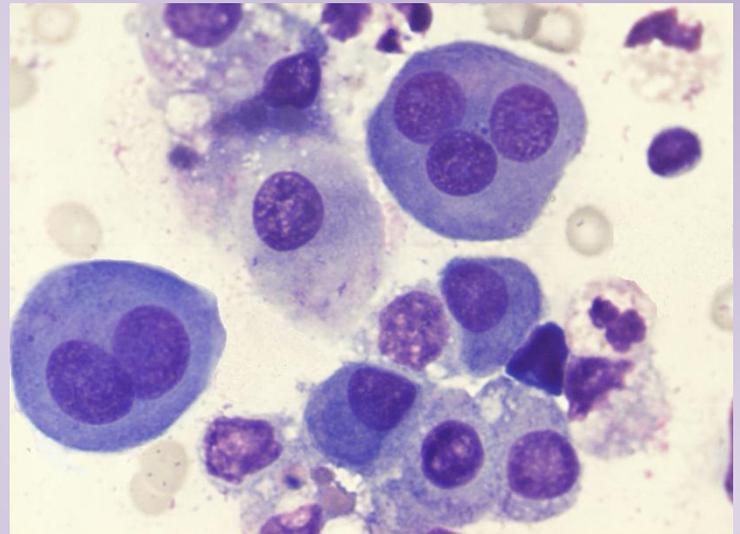
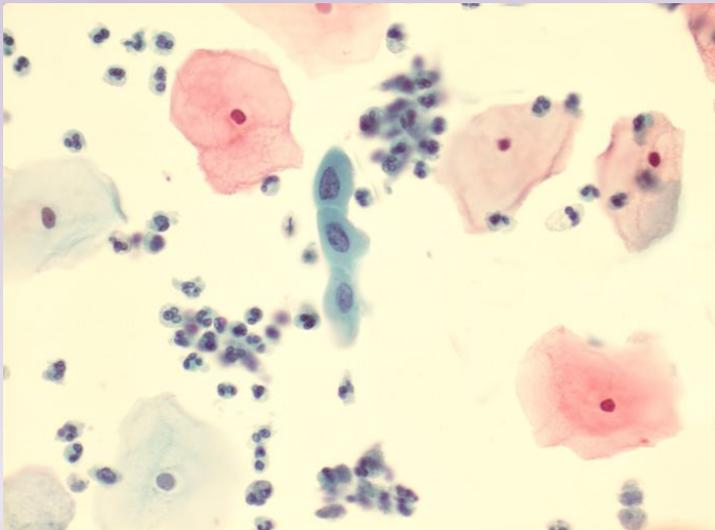
Расположение клеток

Образование комплексов или структур является одним из важнейших диагностических признаков. Клетки в препаратах могут располагаться:

- Разрозненно (клетки лежат поодиночке, отдельно друг от друга)
- В скоплениях (клетки прилегают друг к другу, но достаточно свободно, не образуя структур)
- В структурах (клетки связаны между собой в образования определенного вида): пласты, сотоподобные структуры, полисадоподобные структуры (в виде полосы с «частоколом» ядер), сосочкоподобные структуры (клетки обволакивают друг друга), железистоподобные структуры (структуры округлые, ядра расположены эксцентрически, в центре – секрет, бесструктурное вещество), шаровидные структуры, фолликулярные структуры (клетки располагаются по периферии, в центре структуры – секрет), в виде розеток (однослойная структура, основная часть клеток образует круг, несколько клеток располагаются в

Размеры клеток

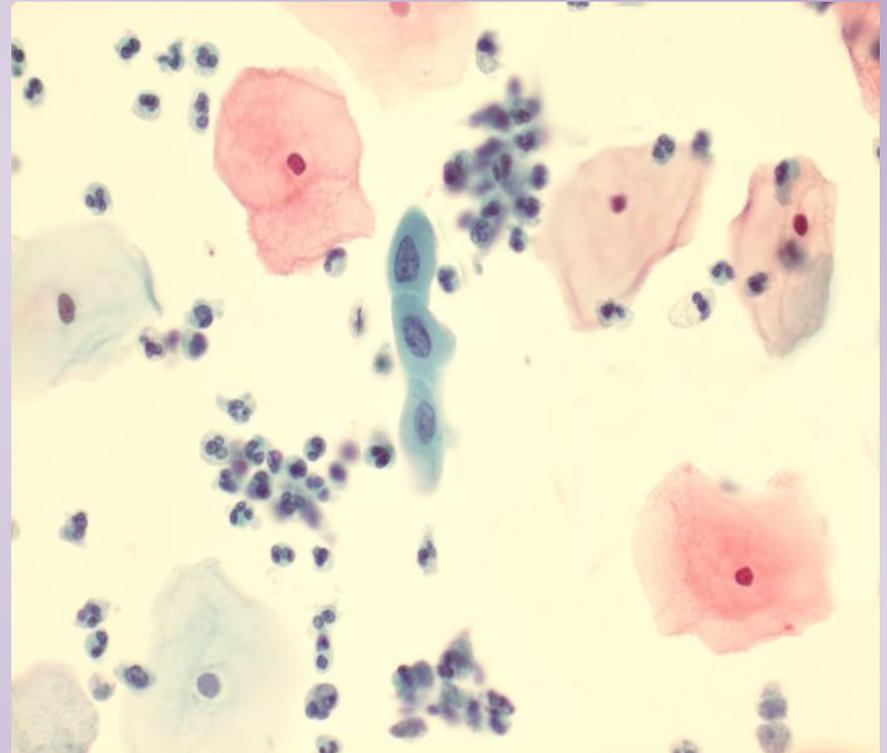
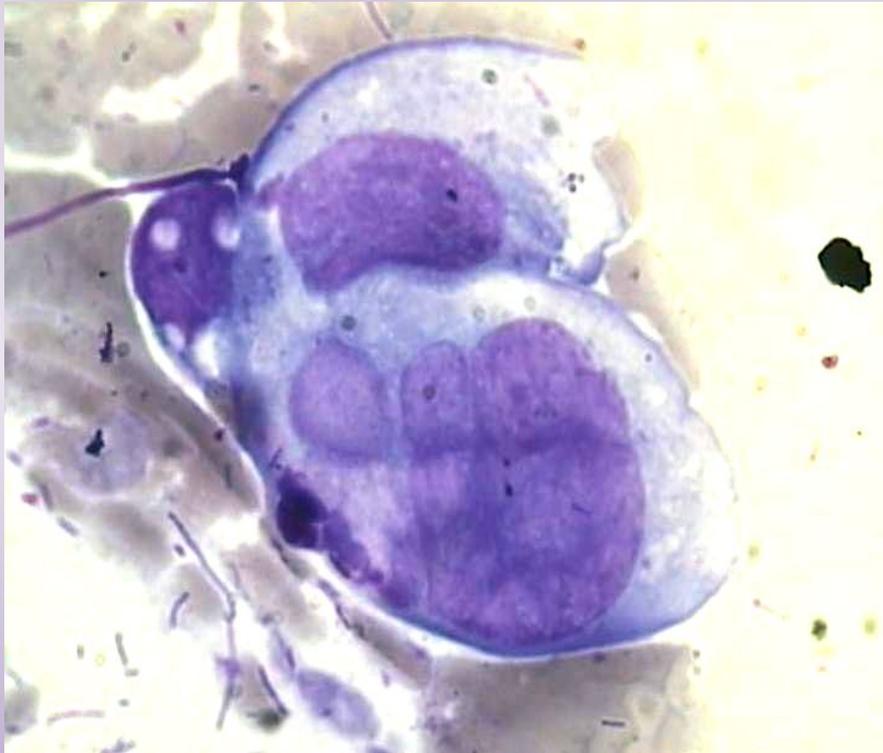
Обычно оценивают в сравнении с размерами нормальных клеток того же типа. Так, размер зрелой клетки плоского эпителия примерно в 10 раз больше клетки эпителия желудка или молочной или щитовидной железы.



Размер ядер

Обычно сравнивают с размером эритроцита.

Если размер ядер меньше эритроцита, они считаются мелкими, если в 1,5 – 2 раза больше – средними, в 3-6 раз больше – крупными, 7 и более – гиганскими.



Характеристика ядер

- **Форма** – округлая, овальная, полигональная (неправильная), вытянутая, бобовидная, в виде перекрученного жгута, булавовидная и др.
- **Размеры** – мелкие (примерно размеры лимфоцита), средних размеров, крупные, гиганские.
- **Расположение** – в центре, эксцентрически, занимает почти всю клетку, «голое» ядро, «голаядерная» клетка (цитоплазма почти не определяется). Необходимо обращать внимание на комплексы ядер, напластовывание ядер.
- **Окрашиваемость** – гипохромия, гиперхромия.

Сдвиг ядроно – цитоплазматического соотношения в пользу ядра или цитоплазмы.

Характеристика ядер

- **Строение хроматина** – равномерное, регулярное, хроматин тонко – дисперсный, мелкозернистый, грубозернистый (в виде грубых глыбок), конденсация хроматина по краю ядерной мембраны, распределен неравномерно, равномерно, разряжен.
- **Строение ядерной мембраны** – мембрана сохранена, четкие контуры, нечетко очерчена, имеются разрывы, не на всем протяжении прослеживается.
- **Ядрышки** – просматриваются, определяются, не просматриваются, количество, форма – округлая, неправильная, разнообразные по форме и размерам, четкость границ.

Характеристика ядер

- **Цитоплазма** – обильная, умеренная, скудная, цвет (голубой, серо-голубой, розовый, розово – фиолетовый и др.), окрашена равномерно, неравномерно, стекловидная, включения (зерна, пылевидная зернистость, пенистая цитоплазма и др.), признаки секреции, четкость границ (четкие, неровные, сливаются с фоном), вакуолизация.

Существенным признаком является характер цитоплазмы, наличие включений в ней.

- **Фон препарата** – часто имеет большое диагностическое значение. Фоном препарата могут быть элементы периферической крови или воспаления, сопровождающего опухолевый процесс, клеточный детрит, межклеточное вещество (имеет значение при определении тканевой принадлежности)

**КЛЕТКИ ПЛОСКОГО ЭПИТЕЛИЯ
С АТИПИЕЙ НЕЯСНОГО
ЗНАЧЕНИЯ (ASC-US)**

Клетки плоского эпителия с атипией неясного значения (ASC-US)

Клетки плоского эпителия с более выраженными изменениями, чем при реактивных изменениях, но недостаточно показательными для установления LSIL.

Используется, когда сложно дифференцировать реактивные и патологические изменения (неоплазии). Часто клеточные изменения при воспалении сходны с таковыми при неоплазии.

Клетки плоского эпителия с атипией неясного значения (ASC-US)

Если ASC-US выявляется при воспалительных процессах, повторное исследование следует проводить не ранее, чем через 2 месяца после лечения.

По данным обследования назначается лечение сопутствующей патологии (противовоспалительная терапия или терапия гормонами).

Если при повторном цитологическом исследовании через 3 – 6 месяцев присутствует ASC-US, то в соответствии с алгоритмом первичного скрининга с использованием теста на вирус папилломы человека (ВПЧ) женщине проводят кольпоскопию, или при показаниях биопсию.

Цитологические признаки ASC-US

- Увеличение ядра до $2/3$ объема клетки
- Хроматин распределен равномерно, без существенной гиперхромии, могут быть ядрышки
- Контуры ядра правильные, ровные, но могут изменяться при вариации размера ядра
- Клетки могут быть округлой, овальной формы, напоминать метаплазированные
- Размер клеток варьирует

Цитологические признаки ASC-US



Рис. 90. ASCUS. Мазки, полученные при профилактическом осмотре у разных больных. Клетки промежуточного типа с укрупненным ядром, контуры ядра четкие, хроматин распределен неравномерно. При повторном исследовании в динамике у обеих пациенток установлены признаки папилломавирусной инфекции: **а** – окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$; **б** – окрашивание гематоксилин-эозином, $\times 600$

Цитологические признаки ASC-US

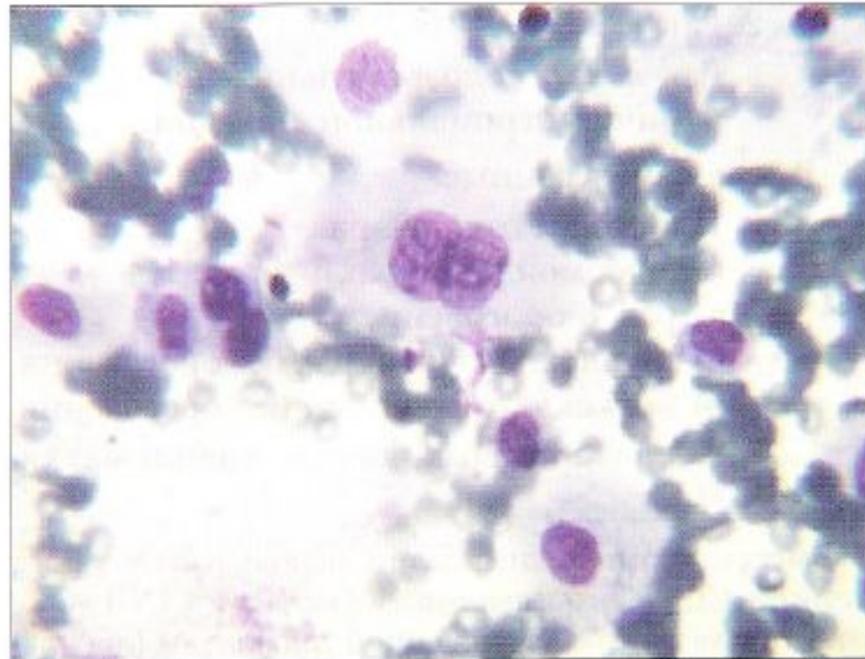
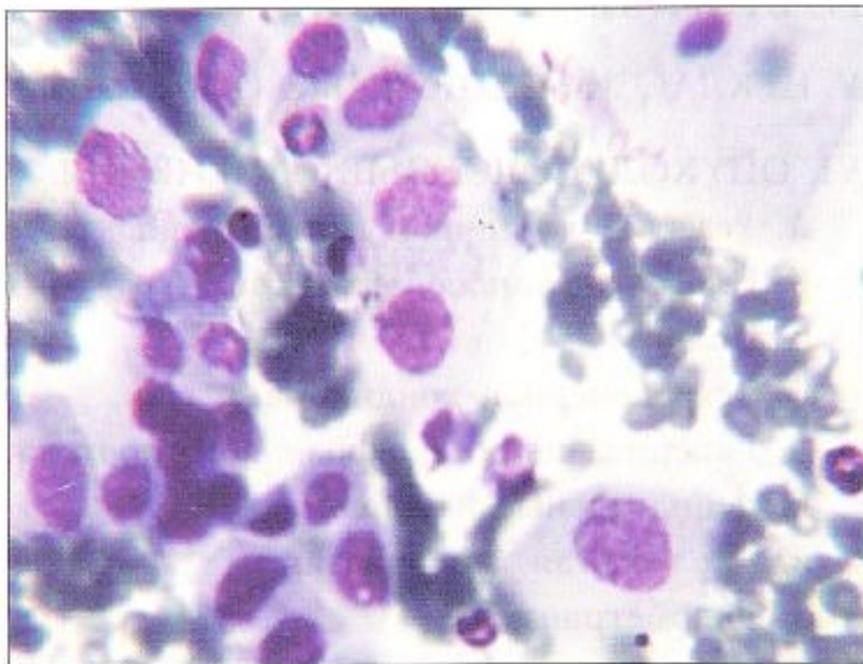


Рис. 91. ASCUS. Мазок из эктоцервикса. Среди элементов крови и элементов воспаления обнаружены клетки с атипией неясного значения (реактивные изменения, дисплазия?). После лечения воспаления клеточный состав соответствовал норме. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 500$

Цитологические признаки ASC-US

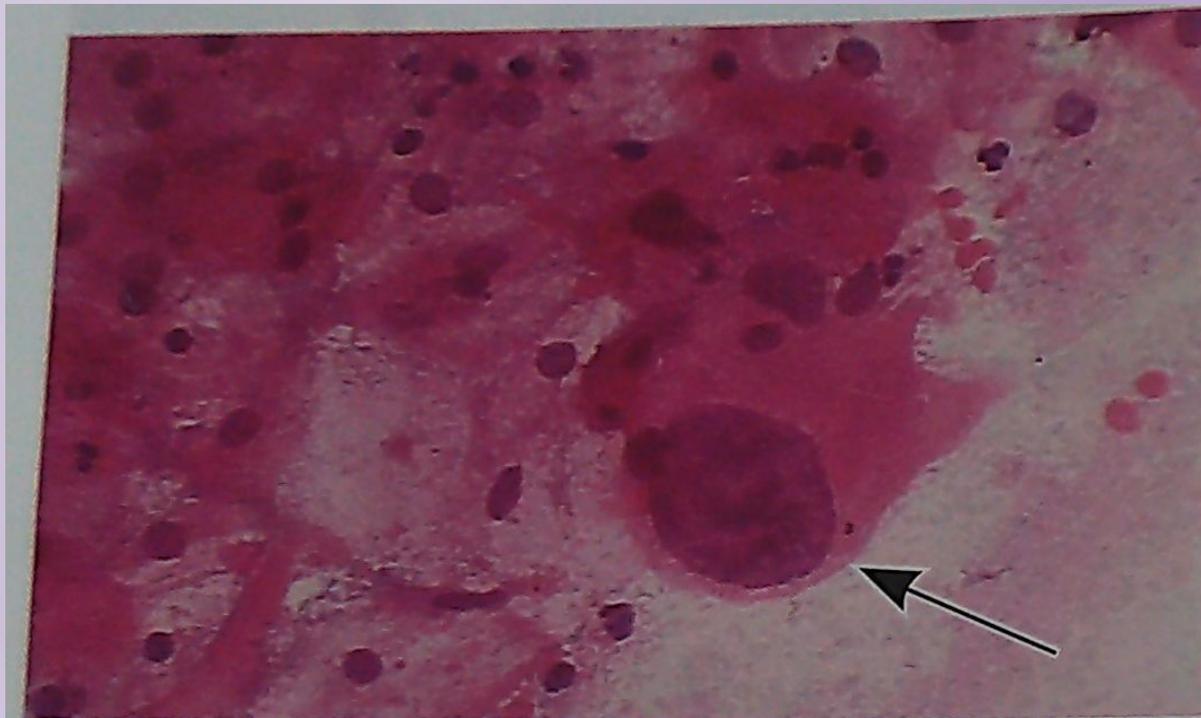


Рис. 172. ASC-US. Материал из шейки матки. Клетка плоского эпителия с крупным ядром, сглаженным хроматином, неровным контуром цитоплазмы (отмечена стрелкой), небольшая лейкоцитарная реакция. *Заключение:* найденные изменения трудно дифференцировать между реактивными изменениями и дисплазией (ASC-US). В динамике выявлена умеренная дисплазия. Окрашивание гематоксилин-эозином. $\times 400$

Цитологические признаки ASC-US

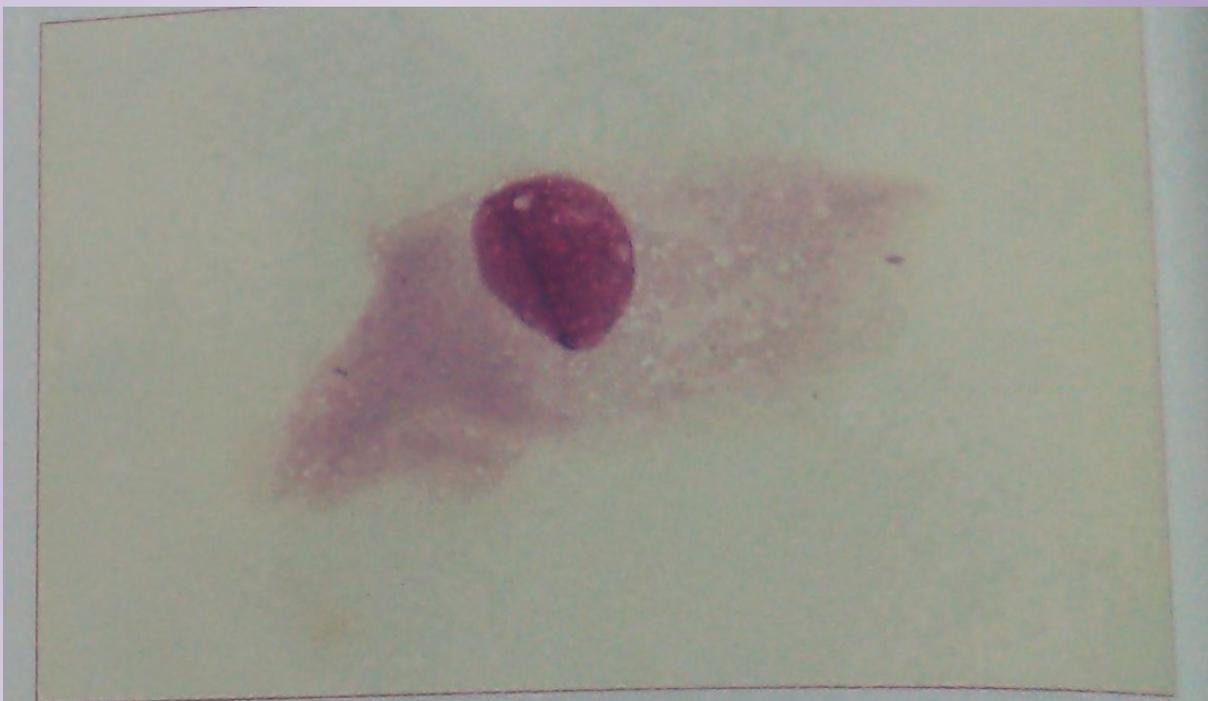


Рис. 173. ASC-US. Материал из шейки матки. Клетка плоского эпителия с укрупненным ядром, неровным контуром ядерной мембраны. Заключение: найденные изменения трудно дифференцировать между реактивными изменениями и дисплазией (ASC-US). В динамике выявлена слабая дисплазия и ВПЧ-инфекция. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 1000$

Цитологические признаки ASC-US

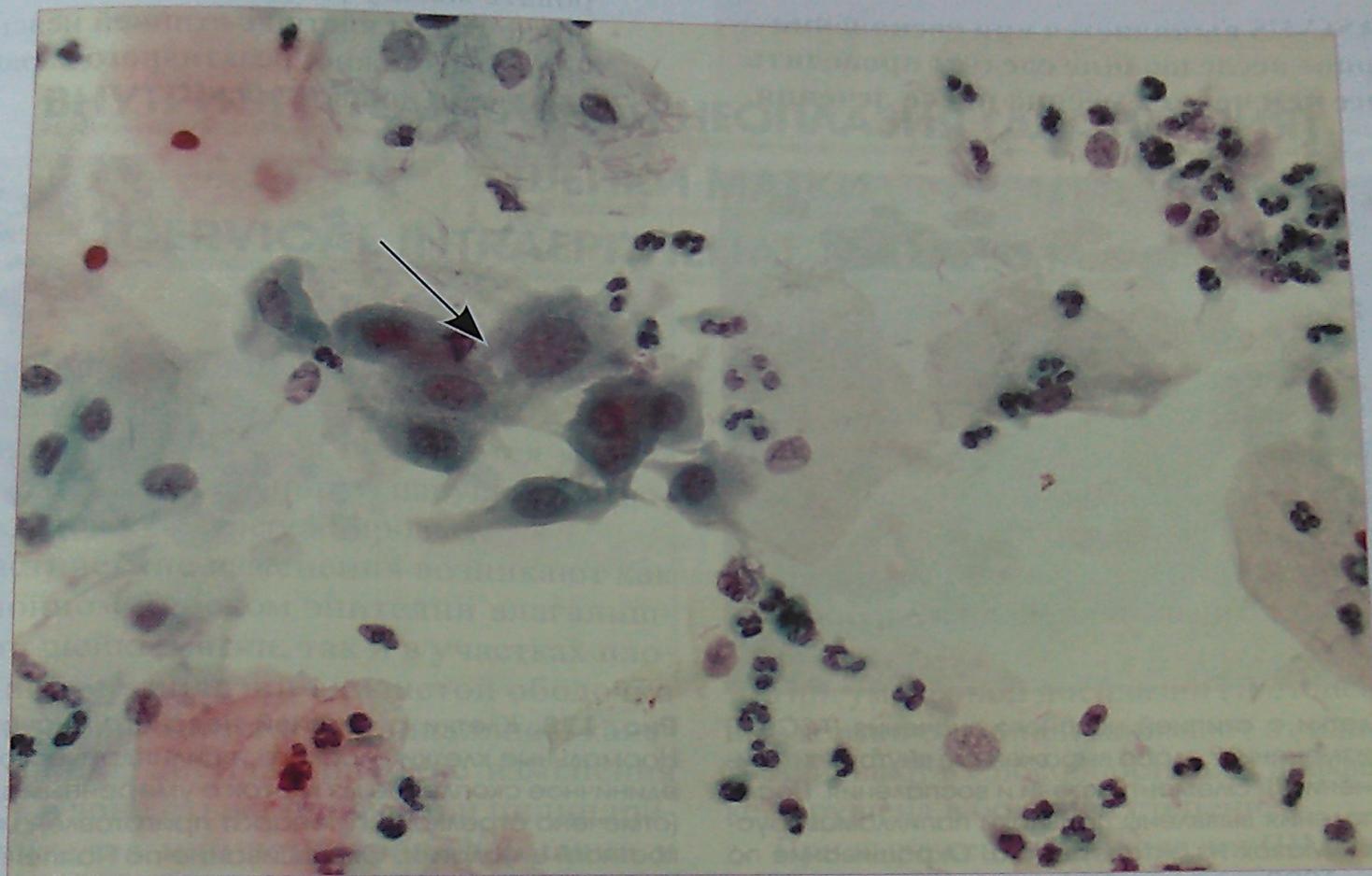
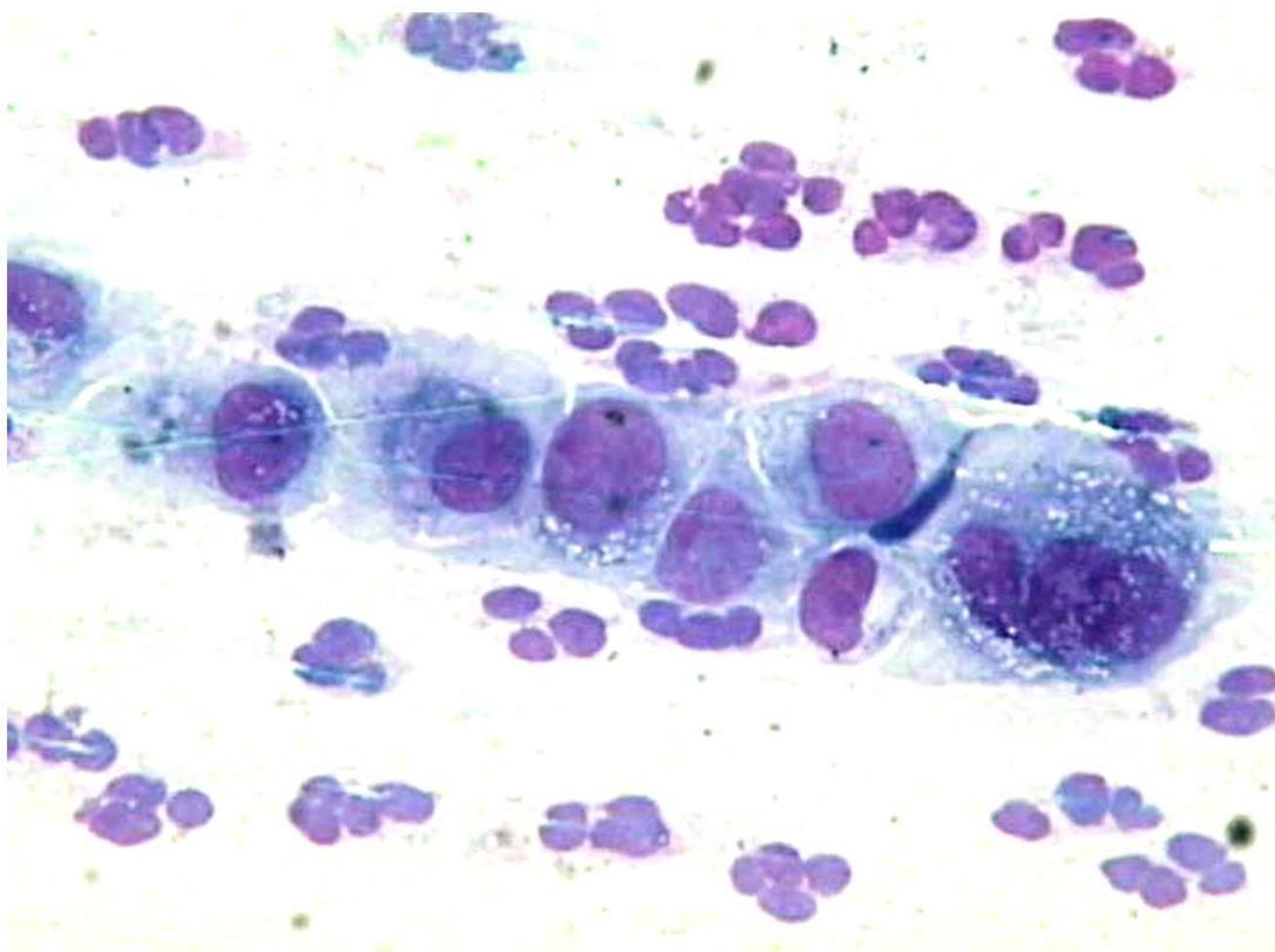


рис. 175. Метаплазированные клетки (отмечены стрелкой). В одной из клеток укрупненное ядро, границы ровные, хроматин распределен равномерно, небольшие участки конденсации хроматина. Если изменения в препарате только такого типа, можно отнести их к реактивным или к ASC-US. Препарат приготовлен методом жидкостной цитологии. Окрашивание по Папаниколау. $\times 1000$

Патологические изменения плоского эпителия: клетки плоского эпителия неясного значения (ASC-US)



Цитологические признаки ASC-US

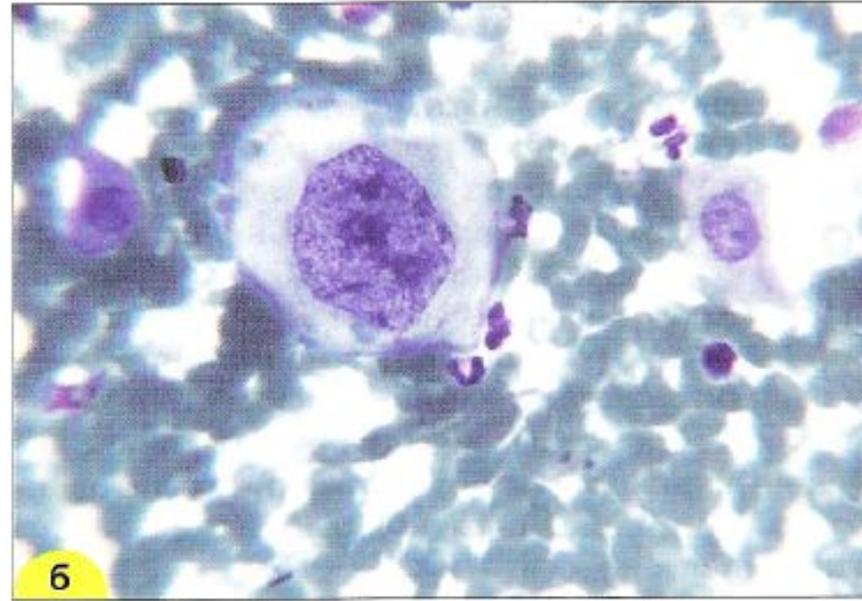
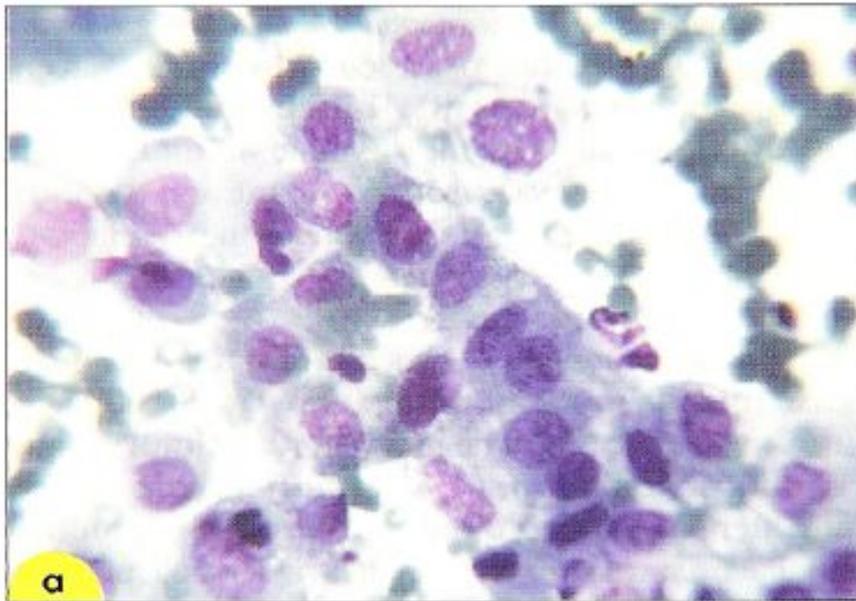


Рис. 92. Дисплазия, выявленная только при повторном исследовании: **а** – мазок из шейки матки. Обнаружены группы из метаплазированных клеток с укрупненными ядрами (ASCUS); **б** – мазок из цервикального канала этой же больной, взятый через неделю. Найденные изменения соответствуют дисплазии. Клетка с крупным ядром, контуры ядерной мембраны неровные, хроматин распределен неравномерно. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 500$

**КЛЕТКИ ПЛОСКОГО ЭПИТЕЛИЯ
С АТИПИЕЙ НЕЯСНОГО
ЗНАЧЕНИЯ, НЕ
ИСКЛЮЧАЮЩИЕ
ВЫРАЖЕННОЕ
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЕ
ПОРАЖЕНИЕ (ASC-H)**

Клетки плоского эпителия с атипией неясного значения, не исключающие HSIL (ASC-H)

Клетки плоского эпителия с изменениями, подозрительными на наличие CIN II – III (HSIL).

Составляет 5 – 10 % от ASC-US.

Если женщина является носительницей ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66-го типов) и отмечаются признаки ASC-H, рекомендуется проведение кольпоскопии.

Цитологические признаки ASC-H

- Высокое ядро – цитоплазматическое отношение
- Ядро неправильной формы, хроматин распределен неравномерно, может наблюдаться гиперхромия
- Размер клеток варьирует (чаще мелкий)
- Форма клеток округлая или полигональная с отростками цитоплазмы по типу атипичной (незрелой) плоскоклеточной метаплазии.

Частота развития CIN II – III СУЩЕСТВЕННО ВЫШЕ У ЖЕНЩИН С ASC-H (37-42 %), чем у женщин с ASC-US (11 – 15 %)

Цитологические признаки ASC-H

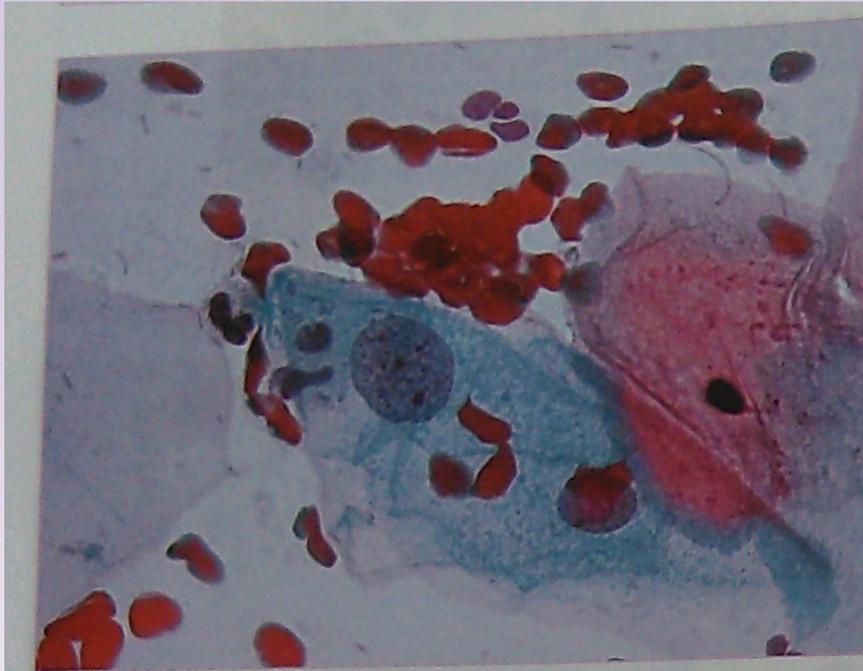


Рис. 177. Клетки с атипией неясного значения (ASC-US) (реактивные изменения? слабо выраженные внутриэпителиальные изменения?). Элементы крови и воспаления. После лечения воспаления выявлены признаки папилломавирусной инфекции. Мазок из эктоцервикса. Окрашивание по Папаниколау. $\times 1000$

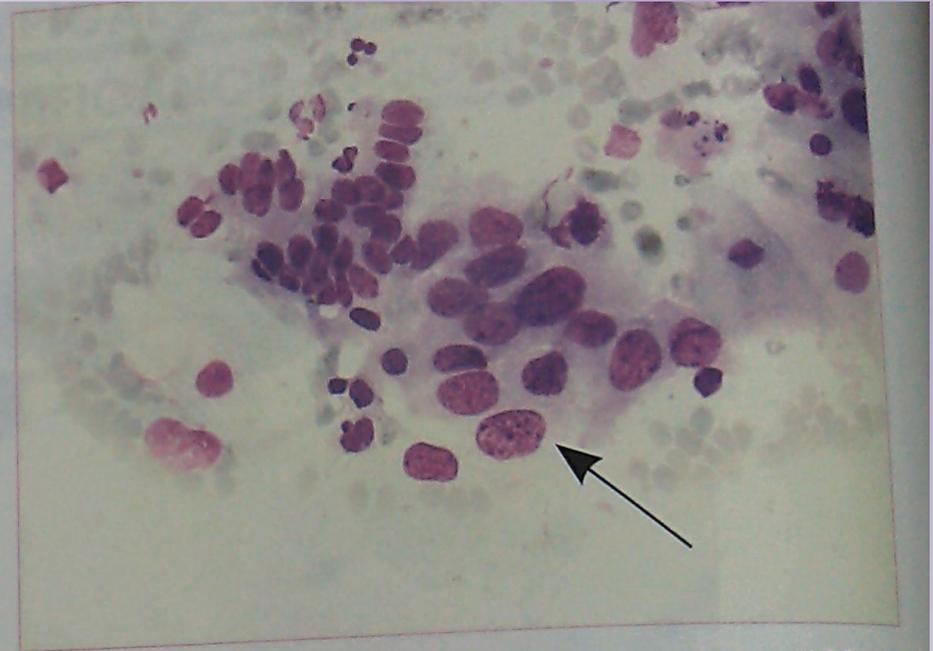


Рис. 178. Клетки с атипией неясного значения (ASC-H). Нормальные клетки плоского и цилиндрического эпителия, единичное скопление из клеток с умеренным дискариозом (отмечено стрелкой). Препарат приготовлен методом жидкостной цитологии. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 400$

Цитологические признаки ASC-H

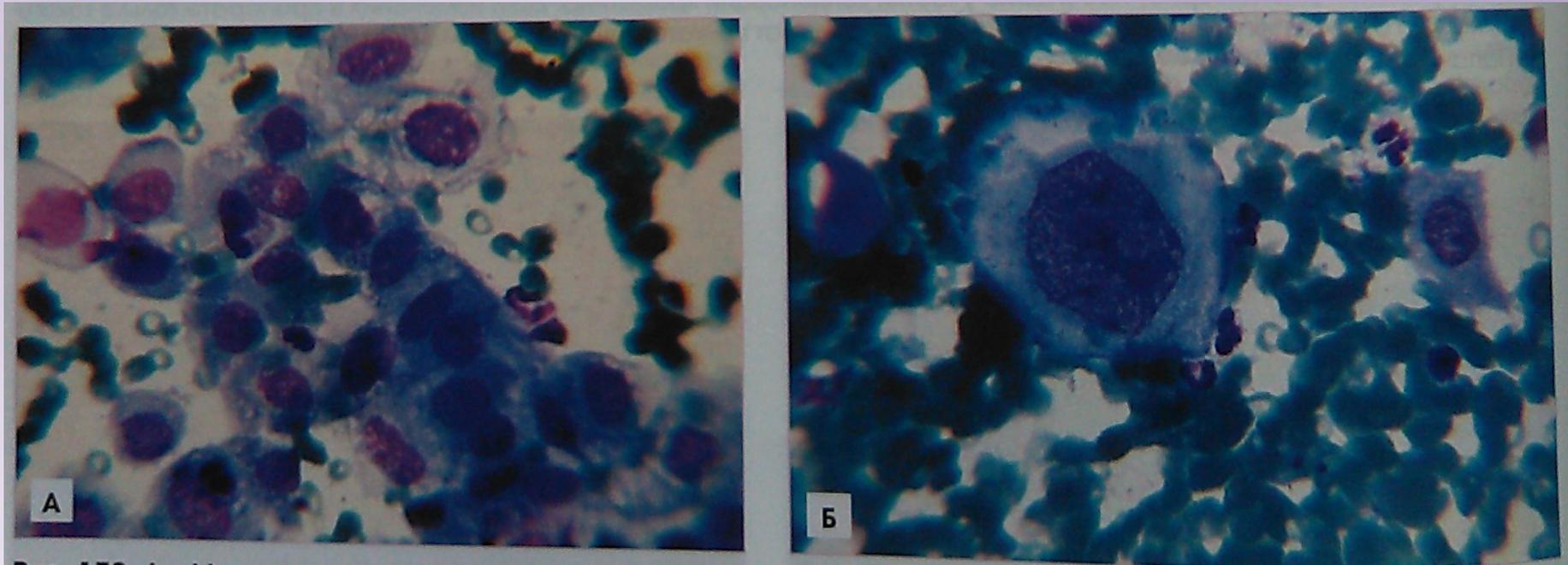


Рис. 179. А – Мазок из шейки матки. Группы из метаплазированных клеток с укрупненными ядрами (ASC-H). Б – мазок из цервикального канала этой же больной, взятый после лечения. Клетка с крупным ядром, контуры ядерной мембраны неровные, хроматин распределен неравномерно. Найденные изменения соответствуют дисплазии. Окрашивание по Паппенгейму. А – $\times 400$. Б – $\times 1000$

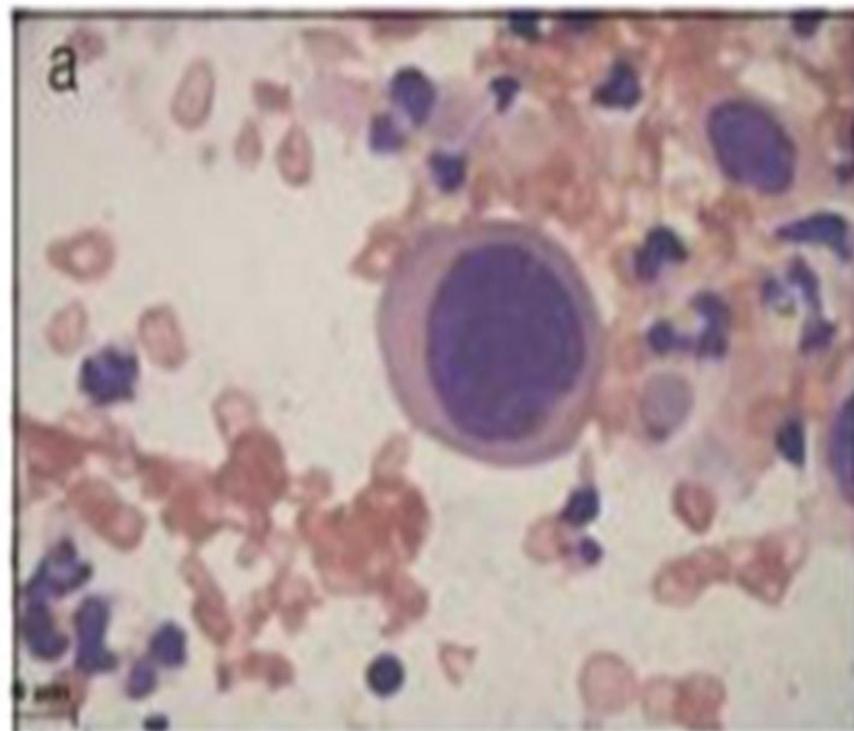


Рис.2(а,б). Клетки плоского эпителия с атипией неясного значения, не исключающие HSIL (atypical squamous cells of undetermined significance cannot exclude HSIL (ASC-H): а - цитологическая картина, б – кольпоскопическая картина

Варианты цитологических заключений

При обнаружении изменений в эпителии неясного значения возможны следующие варианты заключений:

- Найдены изменения трудно дифференцировать между реактивными изменениями и дисплазией*
- Обнаружены клетки с атипией неясного значения, возможно, реактивного характера*
- Обнаружены клетки, трактовка которых затруднена (с дискариозом, гиперхромией и т.д.)*

**ИЗМЕНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С
ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ
ЧЕЛОВЕКА
(HPV)**

Вирус папилломы человека (HPV)

Известно более 80 типов вируса папилломы человека (ВПЧ), вызывающих различные поражения, наиболее распространенными из которых являются бородавки и кондиломы кожи и слизистых оболочек.

Более 20 типов ВПЧ способны инфицировать слизистые оболочки гениталий.

В настоящее время доказана и уже не подвергается сомнению роль ВПЧ как основного этиологического фактора в возникновении и развитии рака шейки матки.

Вирус папилломы человека (HPV)

Известно более 80 типов вируса папилломы человека (ВПЧ), вызывающих различные поражения, наиболее распространенными из которых являются бородавки и кондиломы кожи и слизистых оболочек.

Более 20 типов ВПЧ способны инфицировать слизистые оболочки гениталий.

В настоящее время доказана и уже не подвергается сомнению роль ВПЧ как основного этиологического фактора в возникновении и развитии рака шейки матки.

Харальд Хаузен в 1983 году открыл этиологическую причину РШМ.

Вирус папилломы человека (HPV)

Воздействие ВПЧ на слизистую оболочку:

- ❖ Продуктивное (пример: кондиломы)
- ❖ Трансформирующее (Пример: 1)внутриэпителиальные поражения – дисплазия, внутриэпителиальный рак 2)инвазивный рак)

В зависимости от выраженности трансформирующего потенциала ВПЧ подразделяют на группы «низкого» и «высокого» риска.

Встречается бессимптомное носительство

Вирус папилломы человека (HPV)

Группа *«низкого»* риска:

HPV 6, 11, 42, 43 типа

Группа *«высокого»* риска:

HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 50,
51, 56, 58, 64, 68-го типа

Цитологические признаки HPV

Цитологические признаки папилломавирусной инфекции:

Четкие признаки:

Койлоцитарная атипия
Амфофилия цитоплазмы
Двухъядерные клетки
Многоядерные клетки

Косвенные признаки:

Паракератоз
Дискератоз

Цитологические признаки HPV

«Койлоцитарная» атипия:

- Возможно наличие двухядерных клеток
- Ядра гиперхромные, увеличены в разной степени. Мембрана ядер неровная, складчатая
- Хроматин часто смазанный (ядра приобретают вид «матового стекла»)
- В части клеток может отмечаться кариорексис
- Цитоплазма обильная, характерно наличие обширной околядерной зоны просветления

Цитологические признаки HPV

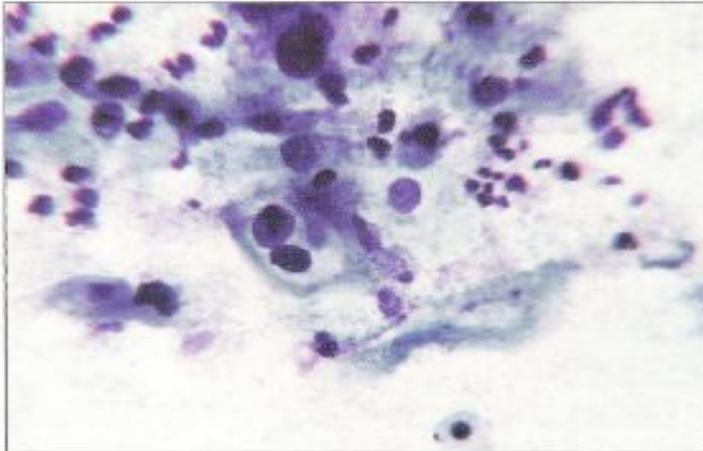


Рис. 93. Признаки папилломавирусной инфекции: двухъядерные койлоциты. Ядра крупные, расположены в виде «пенсне» с дегенеративными изменениями. Выражена околядерная зона просветления. Окрашивание по Паппенгейму. $\times 400, 1000$

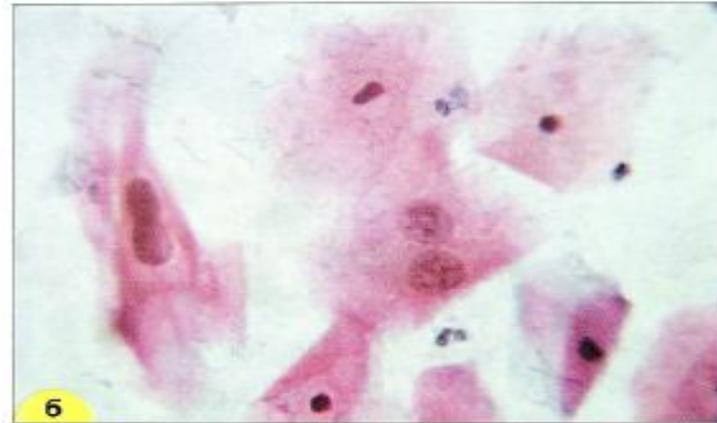
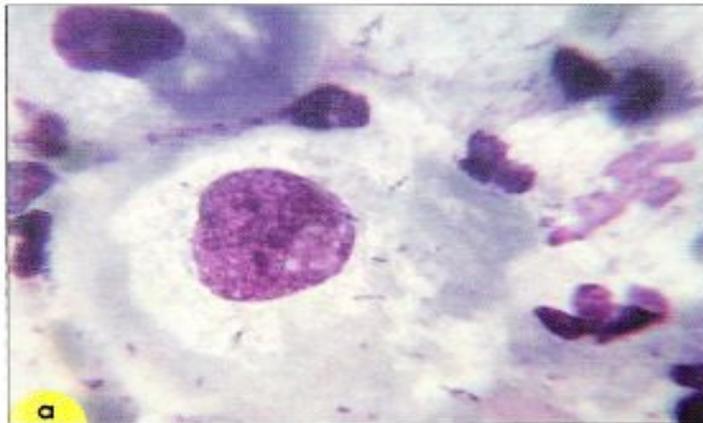
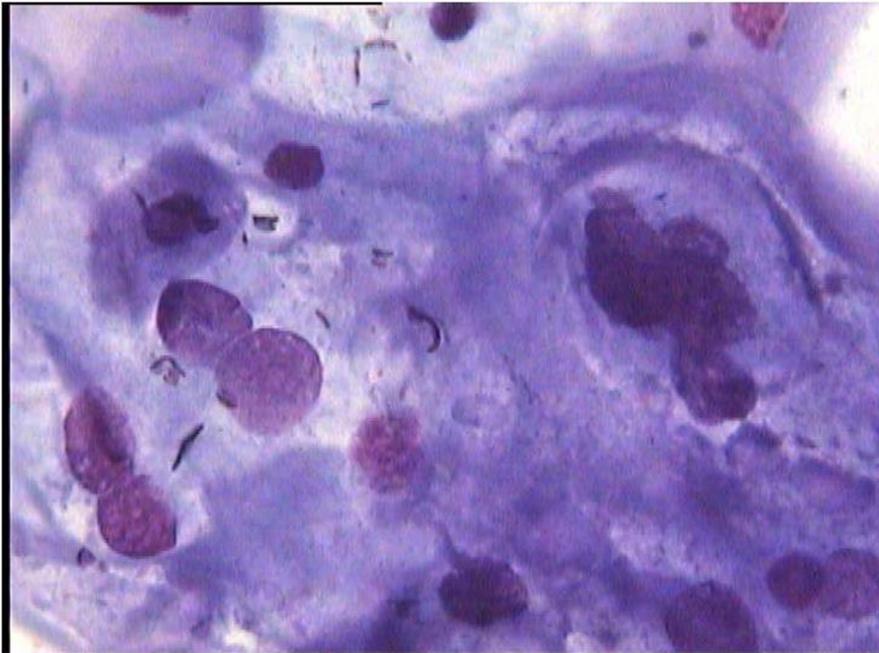
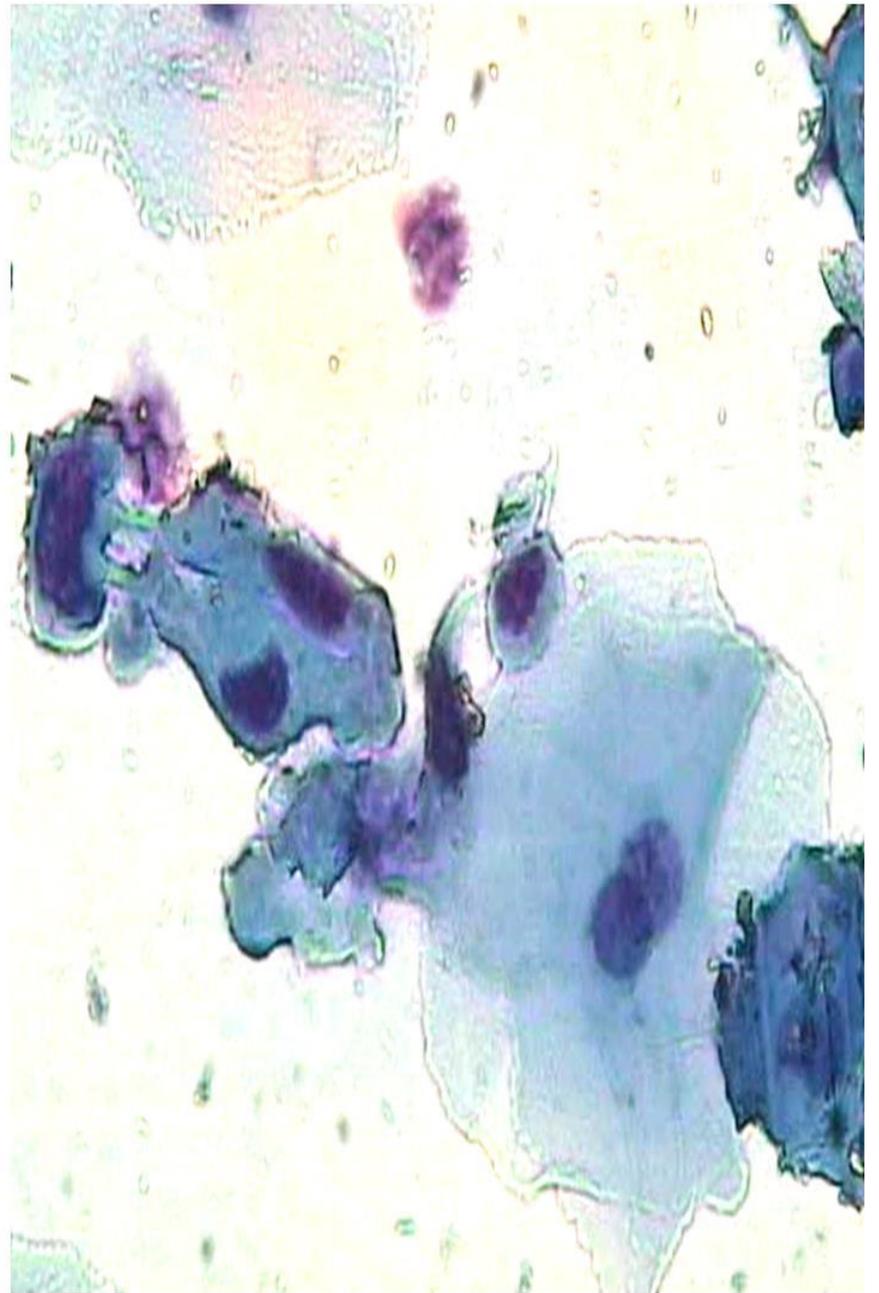
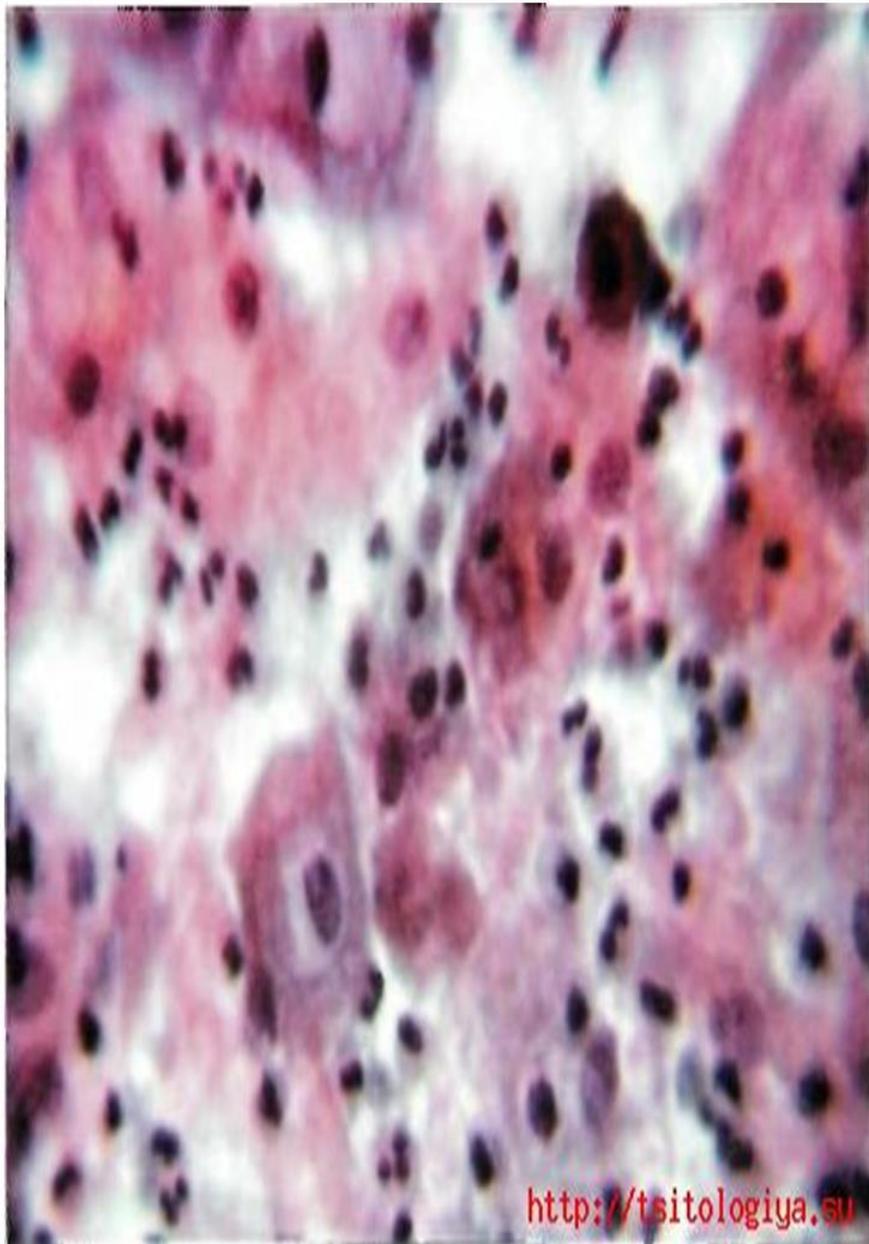


Рис. 94. Признаки папилломавирусной инфекции в мазке из шейки матки: **а** – койлоцит – крупная клетка плоского эпителия, ядро укрупнено, выражены дегенеративные изменения ядра и цитоплазмы. Околядерная зона просветления с неровными границами. По периферии клетки цитоплазмы уплотнены. Окрашивание по Романовскому. $\times 1000$; **б** – двухъядерные койлоциты крупных размеров. Ядра укрупнены, расположены в виде «пенсне», цифры «8». Окрашивание по Папаниколау. $\times 500$

Плоское интраэпителиальное поражение
низкой степени (HPV, слабая дисплазия -
CIN I)







**Слабо выраженные
интраэпителиальные
изменения клеток плоского
эпителия (CIN I)**

Цервикальный скрининг в профилактике РШМ

- Проведение тотального обследования женского населения при помощи простого унифицированного метода
 - организованный скрининг,
 - в рамках диспансеризации или профилактических осмотров
 - оппортунистический скрининг



Цель скрининга онкопатологии шейки матки

- **Снизить заболеваемость РШМ** -
выявление и лечение Н-SIL (CIN2/CIN3)
- **Снизить смертность от РШМ** -
выявление РШМ на ранней стадии

Скрининговый тест должен обладать:

- **высокой чувствительностью** –
не пропускать Н-SIL
- **высокой специфичностью** –
снизить количество женщин неоправданно
направляемых на кольпоскопию и биопсию

Традиционный цервикальный скрининг

Цитология
ПАП-тест

SIL

Кольпоскопия

Биопсия + гистология

NILM

Очередная
цитология
через 1-3 года

Недостатки ПАП-теста

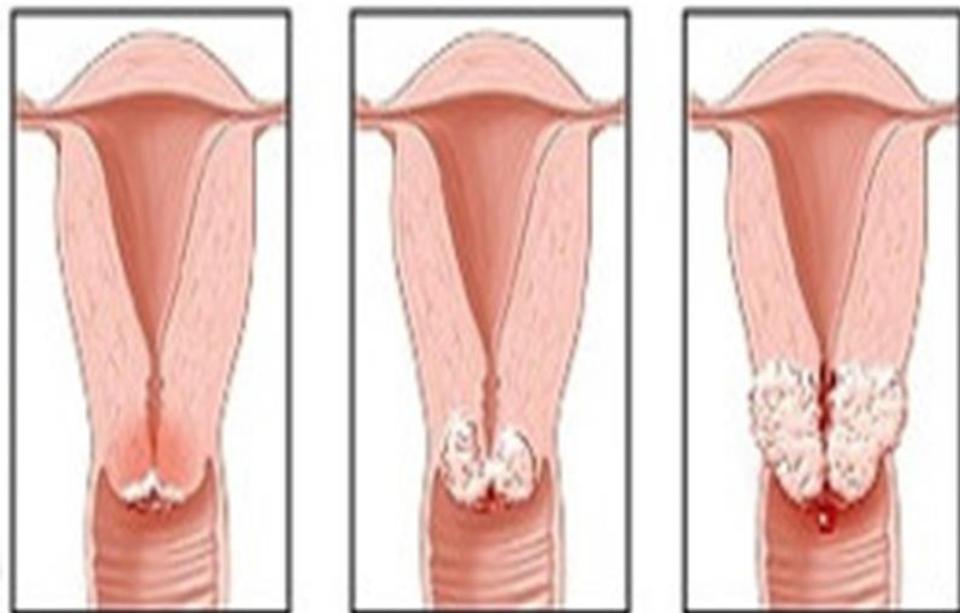
1. Низкая чувствительность
2. Проблемы стандартизации
3. Низкая воспроизводимость



Дисплазия

Согласно определению ВОЗ, дисплазия – это патологический процесс, при котором в части толщи эпителиального слоя появляются клетки с разной степенью атипии и нарушается способность клеток к дифференцировке.

Как правило, диспластические изменения начинаются в зоне стыка плоского и цилиндрического эпителия (зоне трансформации) и в цервикальном канале.



Рак шейки матки - стадии

Вид шейки матки
при вагинальном
обследовании



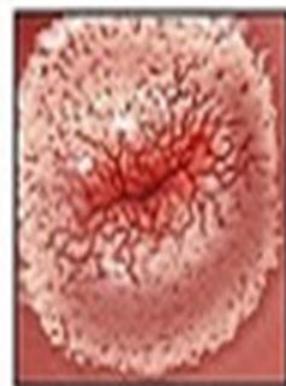
Норма



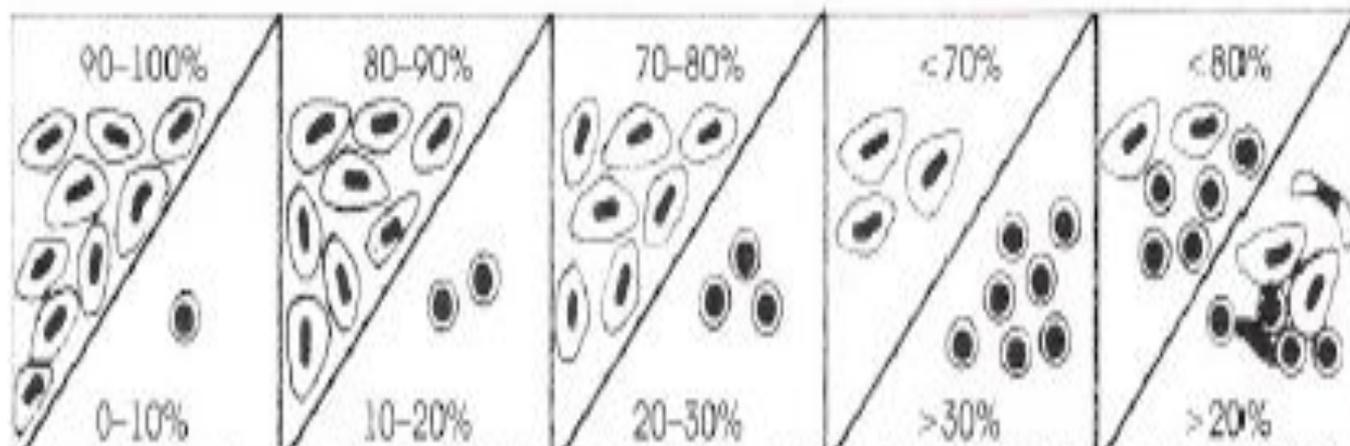
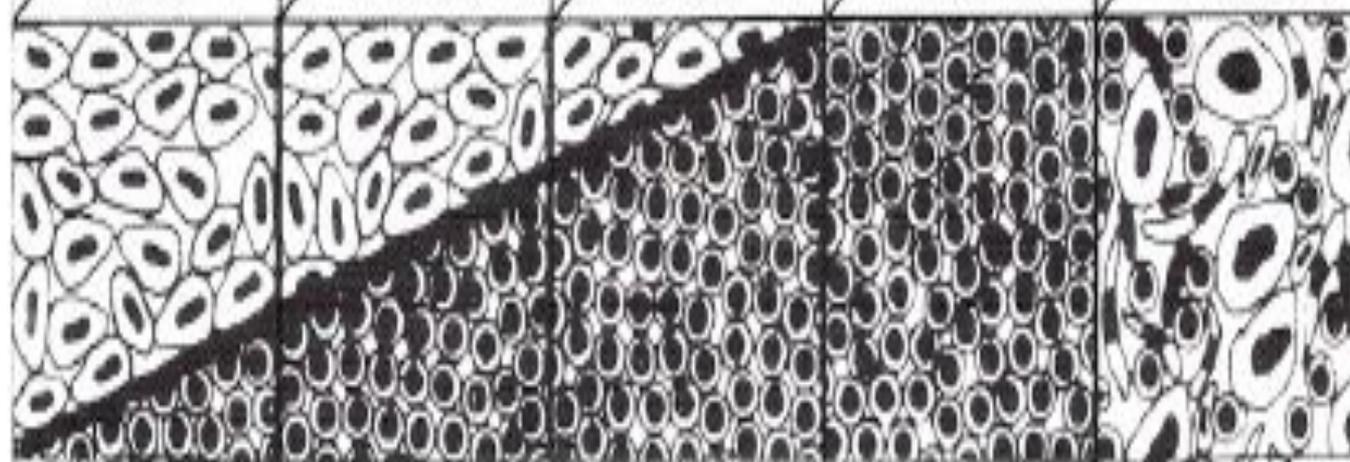
Стадия I



Стадия II



Стадия III

а**б**

слабо выраженная дисплазия	умеренная дисплазия	выраженная дисплазия	внутри-эпителиальный рак	микроинвазивный рак
----------------------------	---------------------	----------------------	--------------------------	---------------------

Рис. 99. Схема цитологических и гистологических изменений при дисплазии и раке: **а** – процентное содержание клеток разного типа с дискариозом (зрелых с обильной цитоплазмой и незрелых со скудной цитоплазмой) в цитологических мазках; **б** – изменения в гистологических препаратах

Дисплазия

Согласно определению ВОЗ, дисплазия – это патологический процесс, при котором в части толщи эпителиального слоя появляются клетки с разной степенью атипии и нарушается способность клеток к дифференцировке.

Как правило, диспластические изменения начинаются в зоне стыка плоского и цилиндрического эпителия (зоне трансформации) и в цервикальном канале.

Чем больше выражена дисплазия, и чем больший участок эпителия поражен, тем больше клеток с атипией попадает в цитологический препарат.

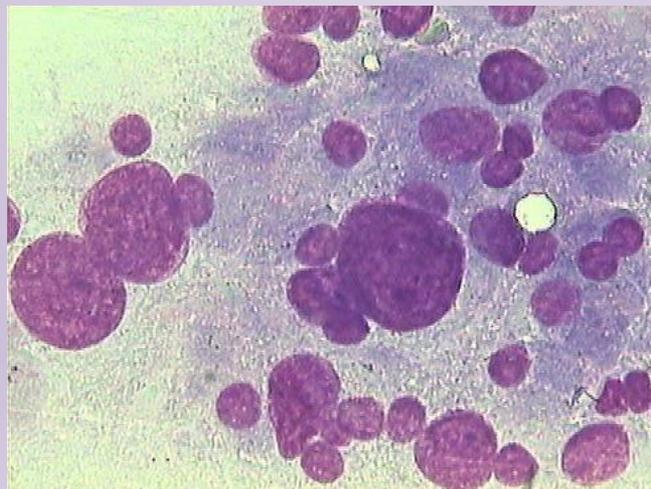
Злокачественные поражения (клеточный и ядерный полиморфизм)

- Увеличение и уменьшение размеров клеток (анизоцитоз)
- Увеличение и уменьшение размеров ядер (анизокариоз)
- Изменение формы ядер
- Неровные контуры ядерной мембраны
- Неровное распределение хроматина
- Изменение структуры хроматина (грубые глыбки, гранулы разных размеров, нагромождение хроматина, тяжистый, петлистый хроматин, борозды)
- Распределение хроматина
- Наличие многоядерных клеток, фигур деления (атипичные митозы)
- «голые» ядра разрушенных клеток разного размера и формы
- Изменение характера окрашивания цитоплазмы (неравномерное окрашивание разных участков)

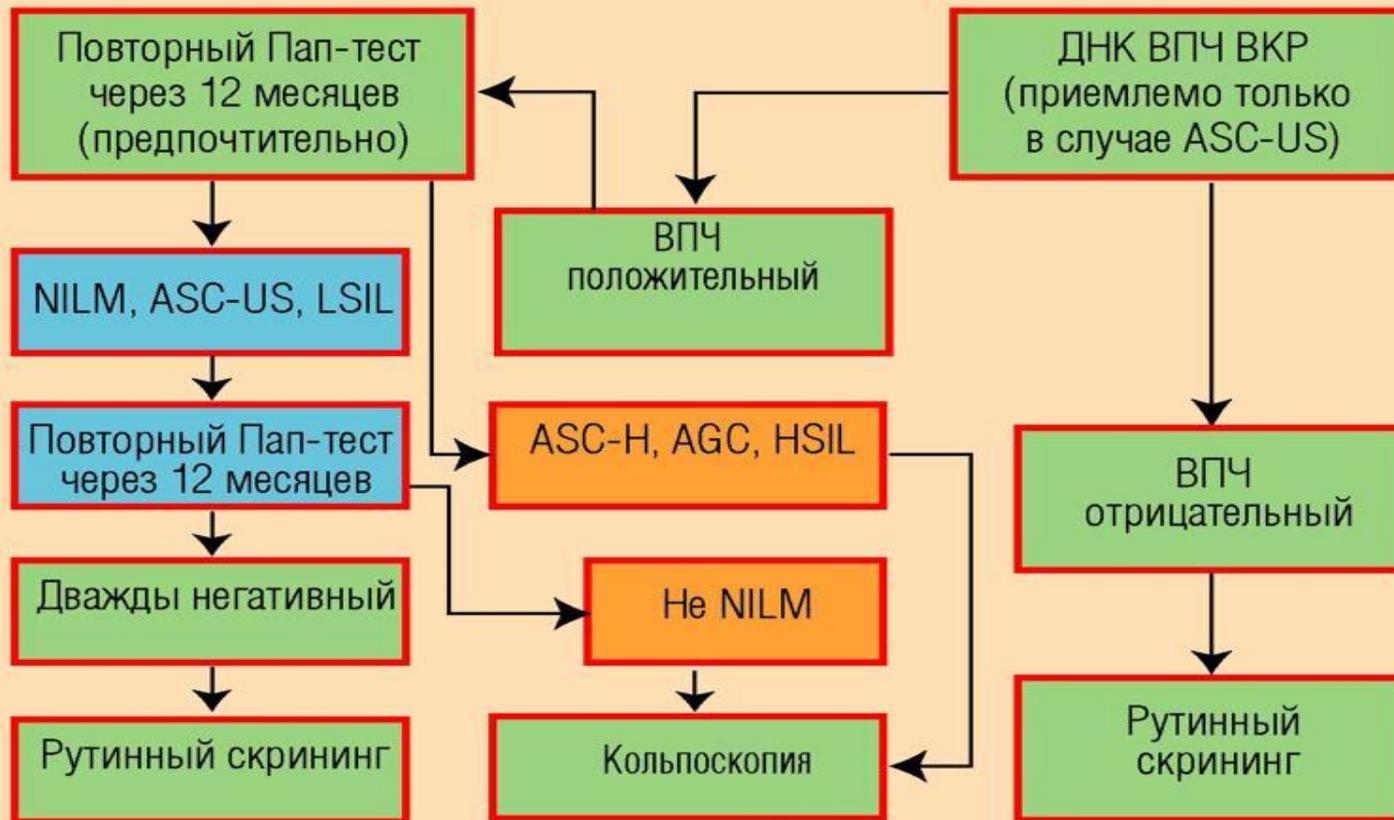
Злокачественные поражения (образование комплексов из клеток)

- Разное расстояние между клетками
- Нагромождение клеток
- Потеря полярности – ядра клеток ориентированы в разных направлениях

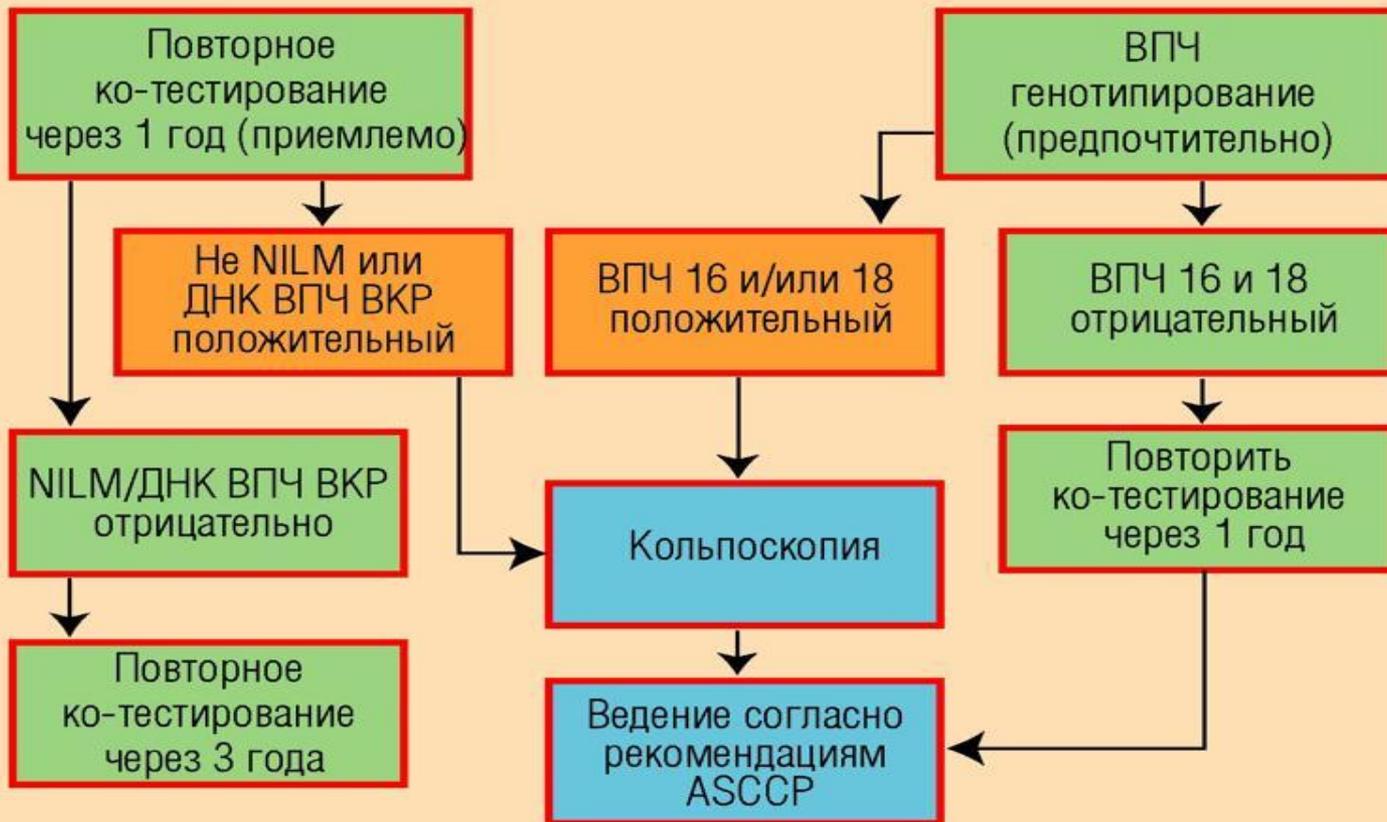
Изменение фона препарата: появление зернистых масс, лейкоцитов, эритроцитов, что создает вид «грязного» фона.



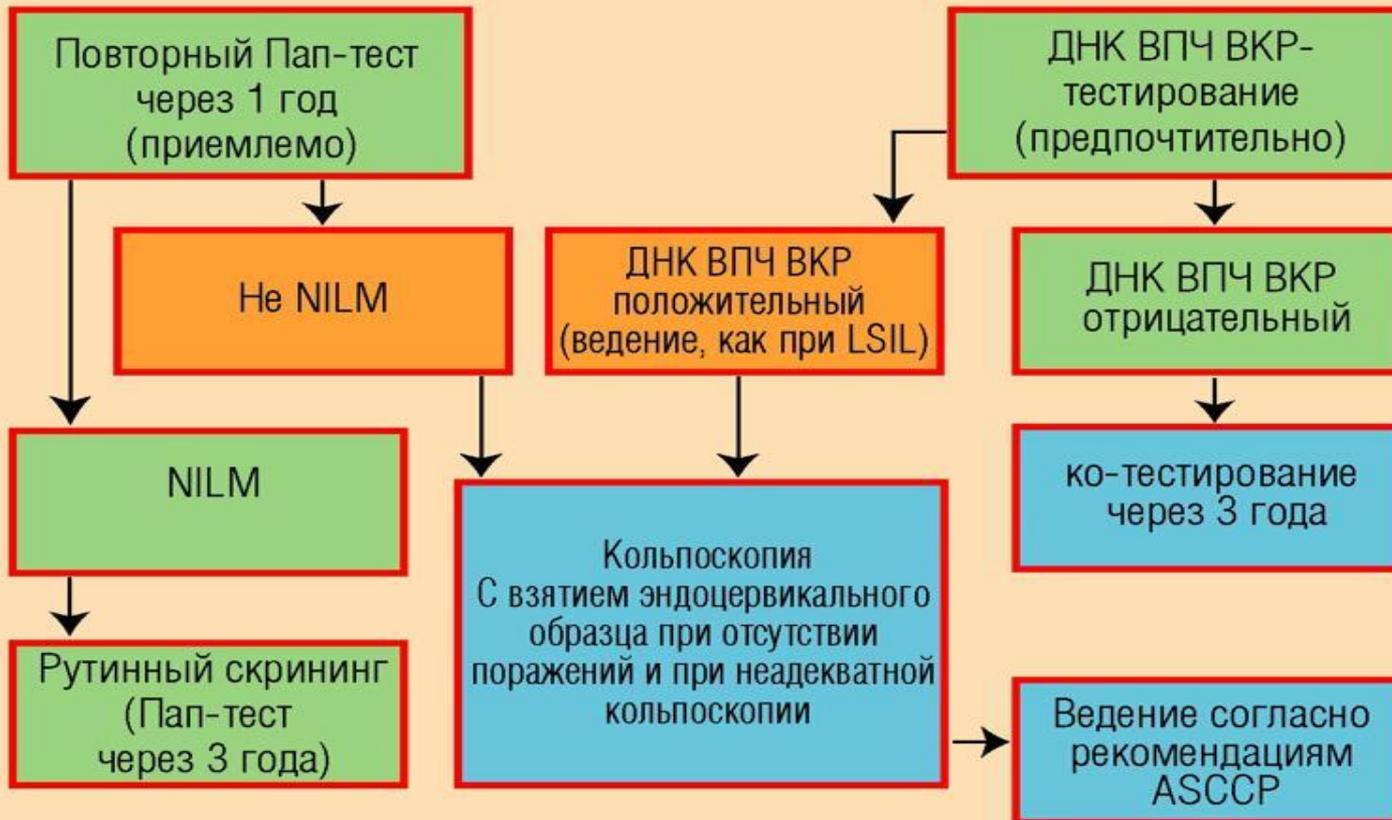
Ведение пациенток в возрасте 21-24 года с цитологическими заключениями: ASC-US, LSIL.



Ведение пациенток в возрасте ≥ 30 лет с результатами ко-тестирования: NILM/ ДНК ВПЧ ВКР +



Ведение пациенток с цитологическим заключением: ASC-US.



Главное преимущество ко-тестирования

Ко-тестирование ДНК ВПЧ ВКР/Пап-тест

обладает более высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике CIN2+ и позволяет увеличить скрининговый интервал, что приводит к минимизации таких негативных эффектов скрининга, как психоэмоциональный дискомфорт при положительных тестах, дополнительные визиты к гинекологу и затраты на дообследования и неоправданные лечебно-диагностические мероприятия.

ASCP



Интервалы скрининга

Оптимальный интервал - временной промежуток, в течение которого, CIN2+ гарантированно не проявится или не прогрессирует в CIN3+.

Ежегодный скрининг не приемлем.

Интервалы скрининга зависят от возраста и клинического анамнеза.

Женщины в возрасте от 21 года до 29 лет:

Метод скрининга	Временной интервал
Только Пап-тест	1 раз в 3 года

ДНК ВПЧ-ВКР тест не проводят

ASCP



Женщины в возрасте от 30 до 65

Метод скрининга	Временной интервал
Ко-тестирование (предпочтительно)	раз в 5 лет
Пап-тест (приемлемо)	1 раз в 3 года

Почему ко-тестирование считают предпочтительным среди женщин от 30 до 65 лет:

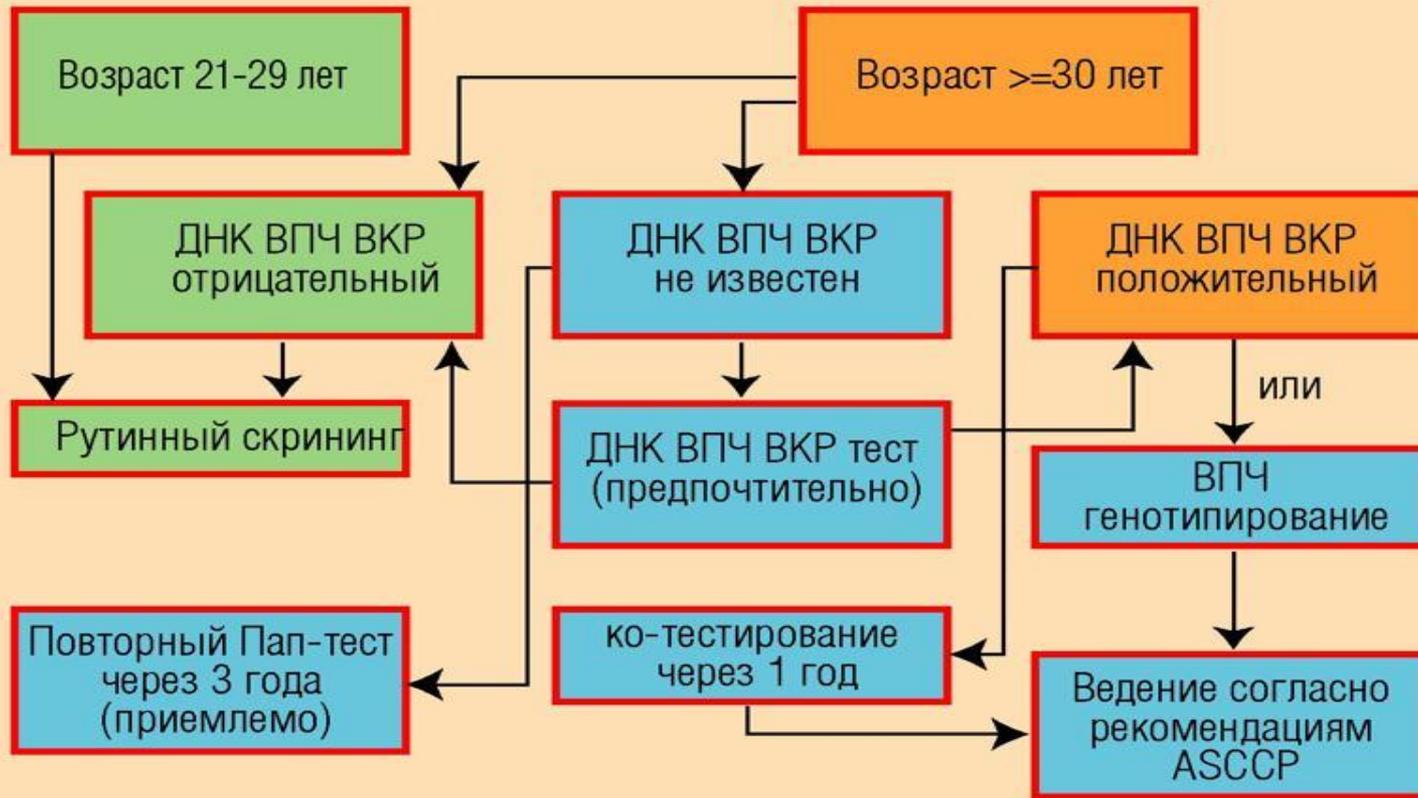
" Ко-тестирование с периодичностью 1 раз в 5 лет позволяет улучшить диагностику CIN2+ и, одновременно уменьшить количество первичных диагнозов CIN3+, в сравнении с Пап-тестом, проводимым 1 раз в 3 года;

" Ко-тестирование существенно улучшает диагностику злокачественных поражений железистого эпителия: аденокарцином и предраковых состояний (Katki et al, 2011). 63% всех случаев аденокарцином диагностируют в 5-летний период после результата ко-тестирования ДНК ВПЧ ВКР 16/18+/ NILM.

Возможна ли ВПЧ-сортировка?

Специалисты ASCCP в настоящее время не видят альтернативы ко-тестированию с периодичностью 1 раз в 5 лет или Пап-тесту с периодичностью 1 раз в 3 года для женщин старше 30 лет, так как ко-тестирование улучшает диагностику CIN2+ в сравнении с самостоятельным ДНК ВПЧ ВКР тестом и позволяет избежать неоправданных кольпоскопий, которые неизбежно последуют после получения положительного ДНК теста из-за низкой его специфичности.

Цитологическое заключение: NILM. Нет зоны трансформации



Цитологические признаки злокачественности



Слабо – выраженная дисплазия клеток МПЭ (CIN I)



Рис. 101. Дисплазия I: **а** – клетки, характерные для дисплазии I промежуточного типа среди неизмененных клеток (отмечены стрелками). $\times 250$; **б** – клетки промежуточного типа со слабым дискариозом (ядра увеличены, контуры неровные); хроматин распределен неравномерно (участки конденсации хроматина). Окрашивание по Папаниколау. $\times 1000$

Слабо – выраженная дисплазия клеток МПЭ (CIN I)

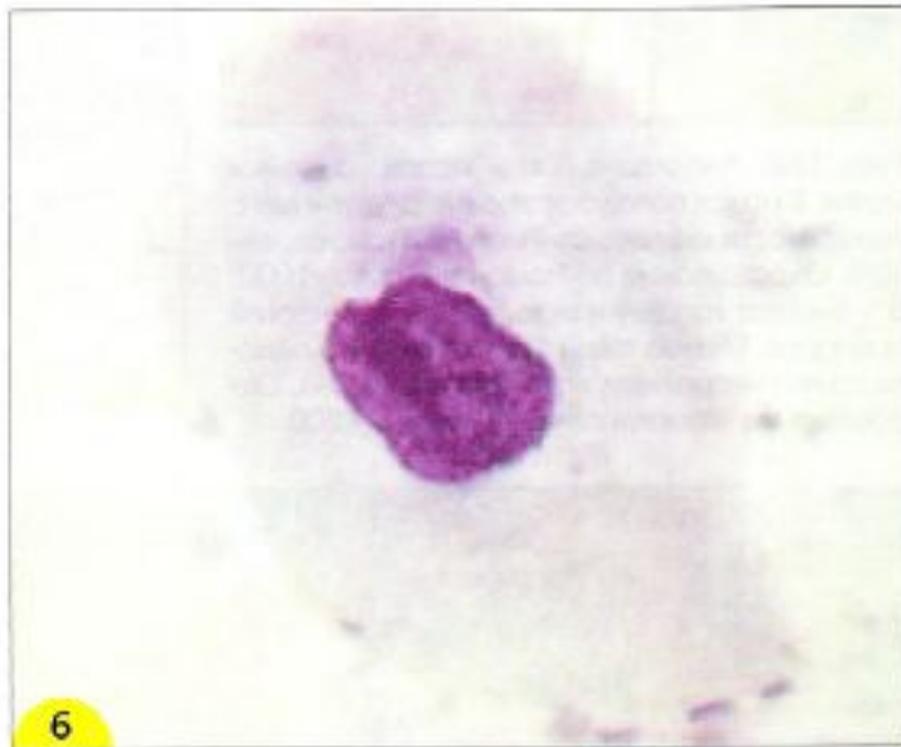
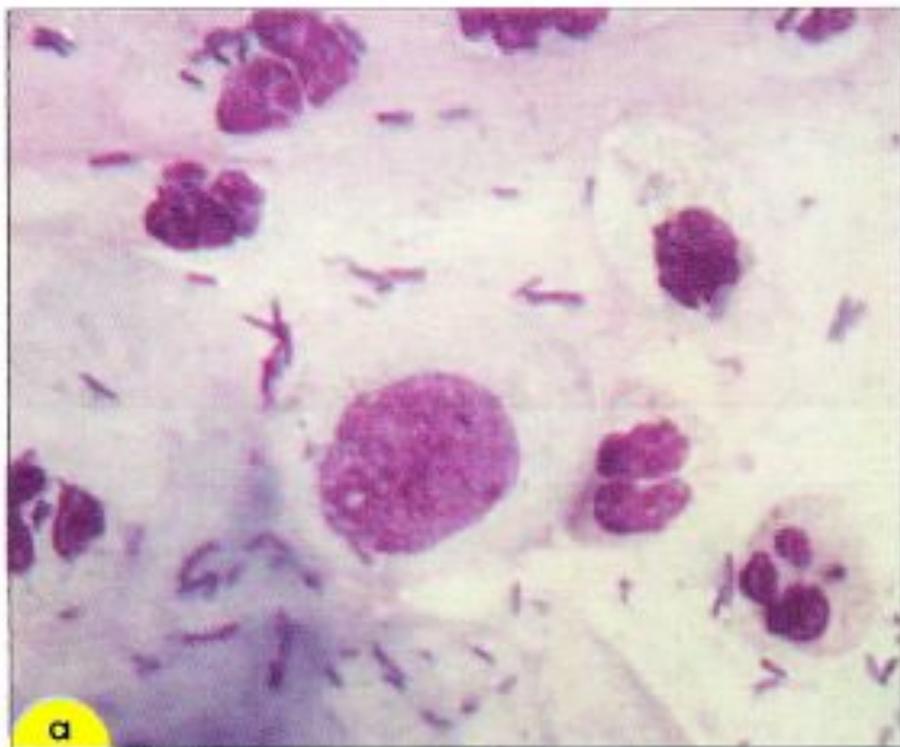


Рис. 102. Дисплазия I. Клетки со слабым дискариозом: **а** – парабазального типа: ядро увеличено, контуры неровные, хроматин распределен неравномерно. Флора – типа лактобацилл; **б** – промежуточного типа: ядро с вдавлением, участки конденсации хроматина. Мазок из эндоцервикса. Окрашивание по Романовскому. $\times 1000$

Слабо – выраженная дисплазия клеток МПЭ (CIN I)

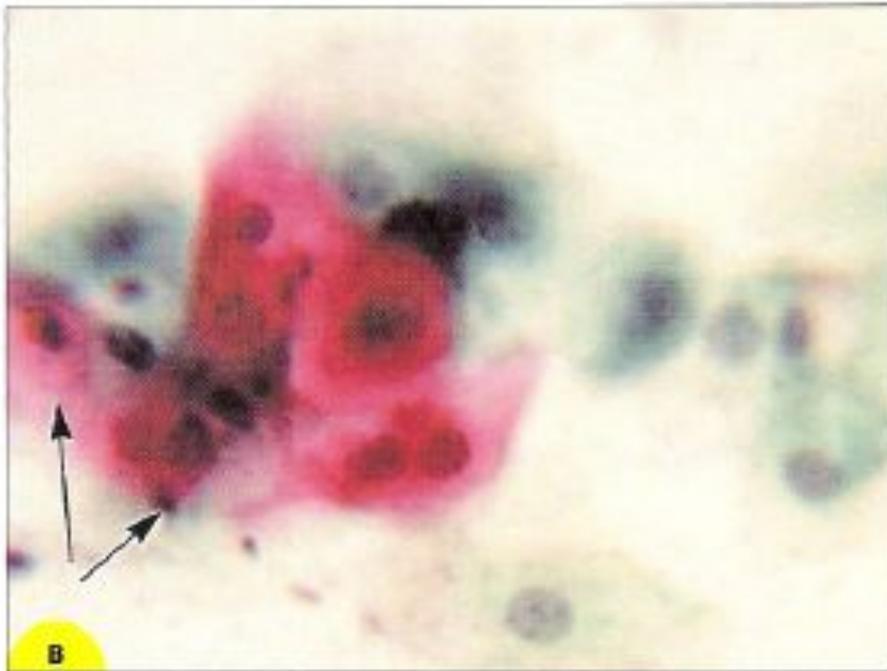
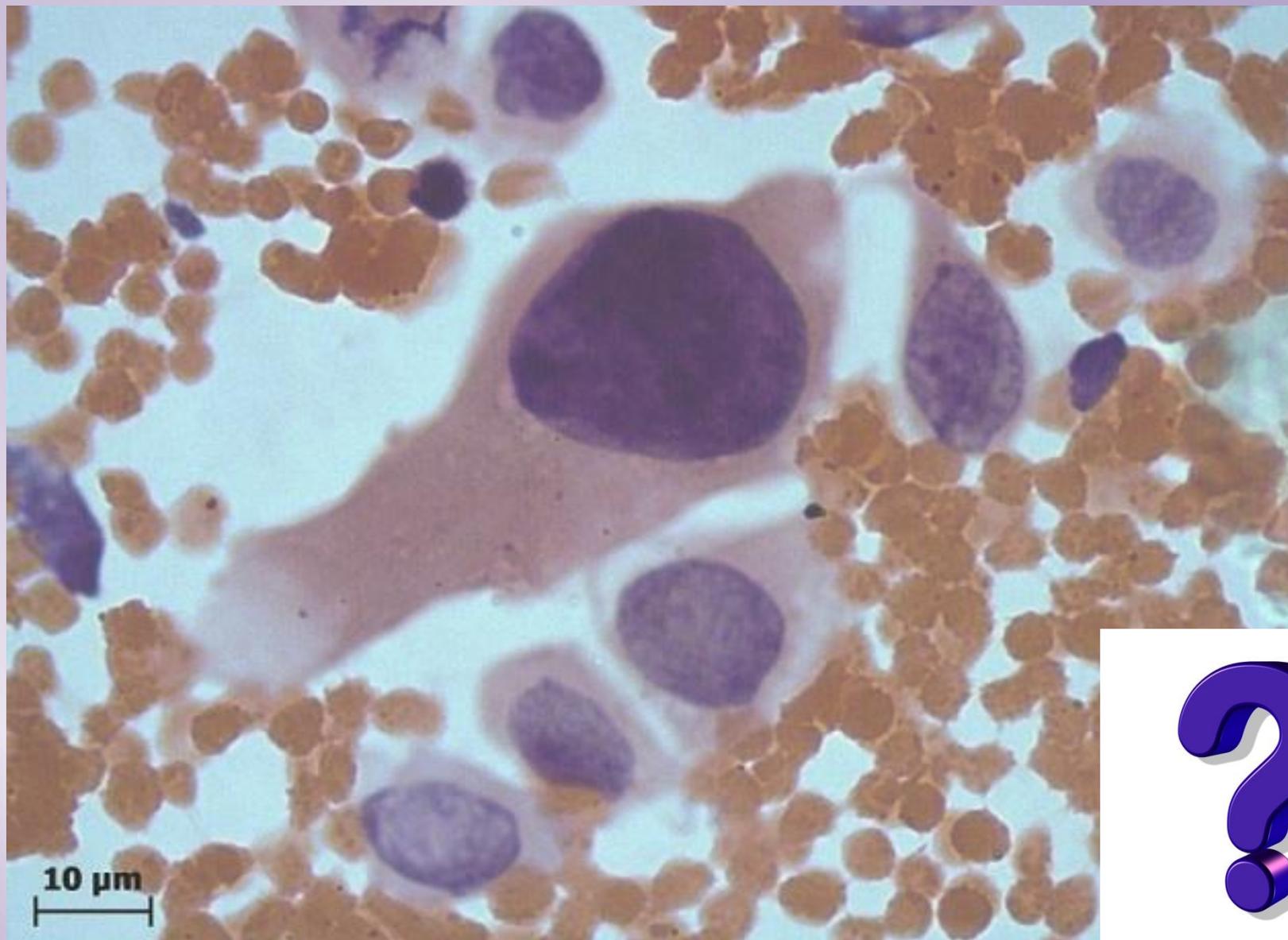
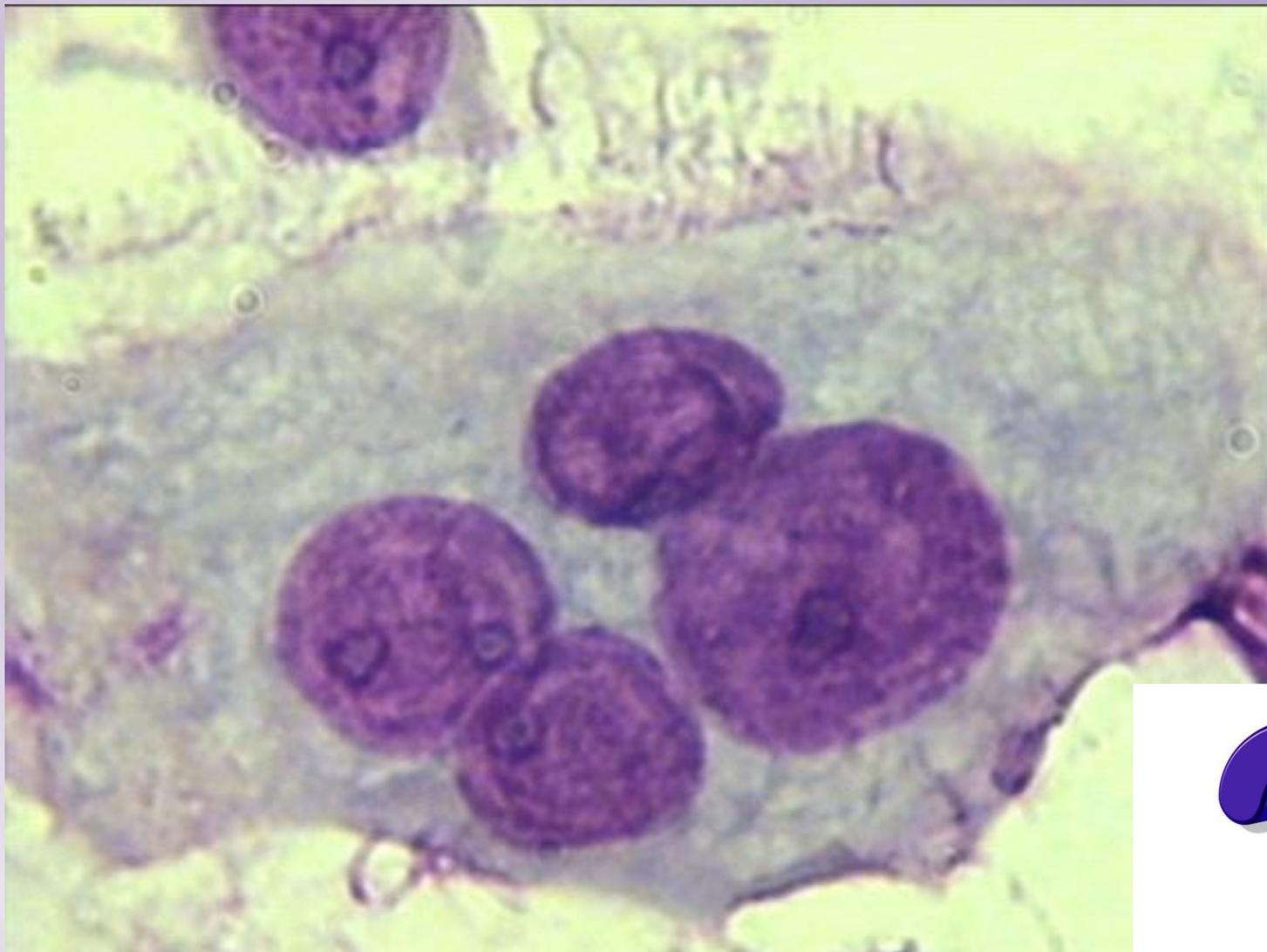


Рис. 103. Признаки папилломавирусной инфекции и слабой дисплазии в одном препарате. Мазок из шейки матки: **а** – участок дискератоза [1], койлоциты [2]. $\times 500$; **б** – паракератоз. Структура из мелких клеток с мелкими пикнотичными ядрами. $\times 500$; **в** – дискератоз. Клетки небольших размеров с крупными гиперхромными ядрами (отмечены стрелками). $\times 500$; **г** – клетка промежуточного типа с дискариозом, характерным для слабой дисплазии. Окрашивание по Папаниколау. $\times 500$

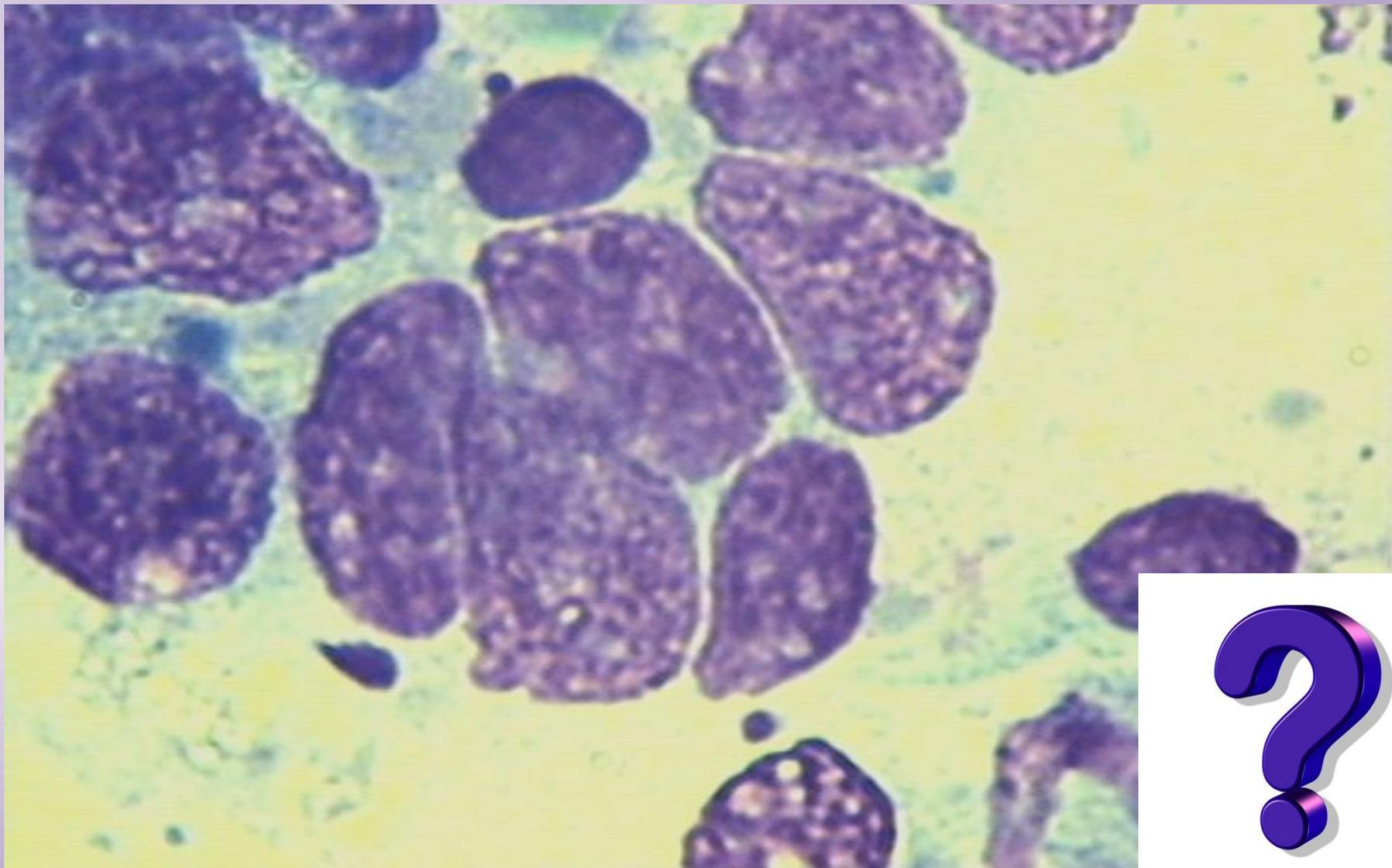
Цитологические признаки злокачественности



Цитологические признаки злокачественности



Цитологические признаки злокачественности





**Благодарю
за
внимание !**

**Тел/факс: (382-2) 915-076
Tatarinovalida@mail.ru**