

Cytologiczne badania przesiewowe raka szyjki macicy u kobiet i ich znaczenie w okresie po menopauzie

Cytological Screening of the Cervical Cancer and its Significance after Menopause

Andrzej Malarewicz

Cytodiagnostyka nadal jest nieodzownym i pierwszoplanowym badaniem pomocniczym w ocenie stanu klinicznego prawidłowej i zmienionej patologicznie szyjki macicy. Czulość oceny cytologicznej znacznie zwiększyło wprowadzenie do cytodiagnostyki ginekologicznej formułowania wyników badań wg protokołu Bethesda, który zdecydowanie określa kategorie zmian komórkowych podejrzanych i upraszcza ocenę obrazu w niepodejrzanych. Prowadząc skrining cytologiczny raka szyjki macicy aktualnym jest ciągle pytanie, jak często i w jakim wieku kobiety powinny być objęte badaniami, oraz jaki należy wybrać sposób kontroli kobiet z prawidłowymi i nieprawidłowymi wynikami badań cytologicznych. Autor przedstawia różne poglądy na ten temat, zwracając szczególną uwagę na grupę kobiet w wieku po menopauzie. Autor zwraca uwagę na ogromną przydatność w diagnostyce zmian szyjki macicy, obok badań cytologicznych również badań kolposkopowych i testów hybrydacyjnych na DNA HPV.

Wyraża przekonanie, że działanie kliniczne, w ramach którego lekarz ginekolog w każdym badanym przypadku nie tylko pobierałby rozmaz cytologiczny z szyjki macicy, ale wykonywałby równocześnie badanie kolposkopowe, jest koniecznym sposobem postępowania w rozpoznawaniu zmian szyjki macicy. To skojarzone badanie cytologiczno-kolposkopowe uzupełnione badaniami wirusologicznymi wydaje się być najwłaściwszą drogą zmierzającą do wytyczonego celu diagnostycznego

Słowa kluczowe: rak szyjki, menopauza, cytologiczne badania przesiewowe

(Przegląd Menopauzalny 2003; 5:27–30)

Nagromadzone do dzisiaj fakty przemawiają za tym, że cytodiagnostyka nadal jest nieodzownym i pierwszoplanowym badaniem pomocniczym w ocenie stanu klinicznego prawidłowej i zmienionej patologicznie szyjki macicy [1, 2]. Do niedawna, formułując wnioski diagnostyczne zgodnie z klasyfikacją Papanicolaou, wystarczy-

ło obserwowany obraz komórkowy zaliczyć do odpowiedniej grupy cytologicznej. Praktyka kliniczna dowiodła jednak, że klasyfikacja obrazów komórkowych wg Papanicolaou w większości przypadków jedynie częściowo zdaje egzamin w masowych badaniach skriningowych. W badaniach klinicznych natomiast i w kontroli

**Zakład Perinatologii Instytutu Kształcenia Medycznego Akademii Świętokrzyskiej,
kierownik: prof. zw. dr hab. Andrzej Malarewicz**



przebiegu leczenia zmian chorobowych szyjki macicy poprzestanie na zaliczeniu rozmazu do grupy cytologicznej jest niewystarczające. Konieczny jest bowiem dokładny opis i charakterystyka spotykanych w rozmazie komórek. Dotyczy to zwłaszcza obrazów cytologicznych zapalnych, obrazów towarzyszących procesom metaplastyki nabłonkowej, dysplazji i obrazów obserwowanych w zaburzeniach trofiki szyjki macicy. Dokładny opis rozmazu umożliwia monitorowanie prawidłowości przebiegu stanów patofizjologicznych szyjki, ocenę porównawczą jej zmian i kontrolę cytologiczną przebiegu terapii. Powyższe kryteria spełnia zaproponowana w 1988 roku klasyfikacja cytologiczna rozmazów *Bethesda System*, nazywana w Polsce protokołem Bethesda [3, 4]. Protokół ten jest stale uzupełniany i ostatnia jego wersja funkcjonuje pod nazwą *System Bethesda 2001* [5].

Zmodyfikowana klasyfikacja mikroskopowych obrazów cytologicznych *System Bethesda 2001* ma na celu z jednej strony uściślenie rozpoznań cytologicznych zmian szyjki macicy, a z drugiej polepszenie współpracy cytolog – lekarz klinicysta, z korzyścią przede wszystkim dla badanych pacjentek. Podkreśla się, że formułowanie wyników przesiewowych badań cytologicznych wg protokołu Bethesda zwiększa znacznie czułość oceny cytologicznej, dzięki zdecydowanemu określeniu kategorii zmian komórkowych podejrzanych i uproszczeniu oceny obrazów niepodjęrzanych. Przydatność protokołu Bethesda 2001 w profilaktyce raka szyjki macicy jest niewątpliwa i w krajach masowo wykonujących badania profilaktyczne przyczynia się do skutecznego zmniejszenia zachorowalności i umieralności kobiet z powodu tego raka.

Prowadząc skrining cytologiczny raka szyjki macicy ciągle aktualne jest pytanie, jak często i w jakim wieku kobiety powinny być objęte badaniami. Nie bez znaczenia też jest wybór sposobu kontroli kobiet z prawidłowymi i nieprawidłowymi wynikami badań [6].

U.S. Preventive Services Task Force twierdzi, że istnieje niewiele bezpośrednich danych, pozwalających na ustalenie optymalnego wieku rozpoczęcia i zakończenia badań przesiewowych [7]. Otrzymywane dotychczas dane sugerują, że największe korzyści w skriningu raka szyjki macicy można osiągnąć rozpoczynając badania w ciągu 3 lat od podjęcia przez kobiety aktywności seksualnej lub w razie jej braku, po ukończeniu 20. roku życia. USPSTF nie zaleca kontynuowania rutynowych badań cytologicznych po 65. roku życia u kobiet nienależących do grupy wysokiego ryzyka rozwoju tego nowotworu, u których wynik wykonanego w ostatnim okresie rozmazu był prawidłowy.

Według zaleceń *American Cancer Society* (ASC) z badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy należy zrezygnować dopiero po 70. roku życia. Przeprowadzanie tych badań u kobiet starszych zaleca się jedynie w przypadkach, gdy kobiety nie poddawały się wcześniej badaniom przesiewowym. Kobiety ponad siedemdziesięcioletnie, u których uzyskano prawidłowe wyniki

w 3 kolejnych badaniach cytologicznych lub te, u których nie uzyskano nieprawidłowego wyniku w ciągu ostatnich 10 lat mogą bezpiecznie zaprzestać dalszych badań [8].

Z kolei zgodnie z zaleceniami *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) badania cytologiczne należy wykonywać u wszystkich kobiet prowadzących życie płciowe (lub jeśli ukończyły 18. rok życia) raz w roku [2]. Jeśli w trzech lub więcej kolejno po sobie przeprowadzanych badaniach wynik nie odbiegnie od stanu prawidłowego, to u kobiet z niskim ryzykiem można wydłużyć odstępy między badaniami i wykonywać je z częstością ustaloną przez lekarza prowadzącego. Natomiast u kobiet z przebytą śródnabłonkową neoplazją szyjki macicy, przebytym zakażeniem HPV lub innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową oraz gdy zachowania seksualne obarczone są dużym ryzykiem, rozmazy należy pobierać w odstępach jednorocznych.

Centrum Onkologii Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie i Polski Komitet Zwalczania Raka, mając na uwadze przede wszystkim względy organizacyjne i ekonomiczne, proponują wykonywanie badań cytologicznych nie rzadziej niż co 3 lata i prowadzenie skринingu cytologicznego wśród kobiet w wieku od 30. do 60. roku życia [9]. W wieku późniejszym, w przypadku dwóch kolejnych wyników prawidłowych, nasi onkolodzy zalecają zaprzestanie dalszych badań. Jednak Bain i Crocker [10] oraz Hildesheim i wsp. [11] przypominają, że u niektórych kobiet rak szyjki macicy przebiega gwałtownie. Liczba takich raków wykazujących szybką dynamikę rozwoju sięgać może w niektórych populacjach nawet do 25%. Pojawiają się one zarówno u kobiet młodych, poniżej 30. roku życia, jak i obserwowane są u kobiet ponad sześćdziesięcioletnich. Ponadto Mandelblatt i wsp. [12] zaobserwowali, że u kobiet po 65. roku życia rozpoznawana jest 1/4 przypadków raka szyjki i w tej grupie wiekowej notowanych jest 41% wszystkich zgonów z powodu raka szyjki macicy.

W świetle wyżej przedstawionych danych wydaje się, że skrining cytologiczny należy prowadzić u wszystkich kobiet aż do późnej starości.

Nieco inne poglądy na temat prowadzenia cytologicznych badań przesiewowych w starszym wieku mają eksperci *U.S. Preventive Service Task Force* [7]. W oparciu o posiadane dane twierdzą oni, że ponieważ po pierwsze: wskaźniki zachorowalności i chorobowości w przypadku CIN, po osiągnięciu najwyższych wartości w środkowym okresie wieku rozrodczego zaczynają się zmniejszać ok. 4. dekady życia; po drugie: rak szyjki macicy wg posiadanych przez nich danych, nie ma bardziej inwazyjnego charakteru ani szybszego przebiegu niż rak u kobiet młodszych; po trzecie: odsetek CIN 3 u kobiet w starszym wieku jest mały; to można założyć, że niebezpieczeństwo rozwoju zmian dużego stopnia oraz raka zmniejsza się wraz z wiekiem kobiety. Prawidłowe wyniki wcześniejszych badań cytologicznych jeszcze bardziej zmniejszają to ryzyko. Można więc zaprzestać



badania przesiewowych po 65. roku życia lub pozostawić tę decyzję zainteresowanej kobiecie pod warunkiem, że w przeszłości badania cytologiczne były przeprowadzane.

Przyszłość badań cytologicznych nieuchronnie związana jest z testami wykrywającymi HPV o wysokim potencjale onkogennym [13]. Opracowywane są różne modele badań, w których określa się korzyści płynące z oznaczania HPV w połączeniu z przeprowadzanymi badaniami przesiewowymi [14]. Dostępnym w handlu zestawem służącym do wykrywania HPV jest system *Hybrid Capture* drugiej generacji. Czulość i swoistość tego systemu zbliżona jest do metody PCR (łańcuchowej reakcji polimerazy), wykorzystywanej jednak na razie prawie całkowicie do dociekań naukowych [15].

Przydatność testu hybrydacyjnego w skryningu cytologicznym Meijer i wsp. [16] upatrują przede wszystkim u kobiet w wieku tuż powyżej 30. roku życia, czyli u kobiet z dużym ryzykiem przetrwania zakażenia HPV. Inni autorzy [17] sugerują, że kobiety po 30. roku życia, u których wynik trzech kolejnych badań cytologicznych byłby prawidłowy i test w kierunku wykrycia zakażenia HPV ujemny, można pominąć w dalszym programie badań profilaktycznych.

Sherlaw-Johnson i wsp. [18] w teście wykrywającym HPV widzą narzędzie przesiewowe pierwszego rzutu, są nawet skłonni do wykonywania badań cytologicznych tylko wtedy, gdy w pochwie kobiet stwierdzi się typy HPV o wysokim potencjale onkogennym. Najbliższe lata pokażą, na ile hipotezy wyżej wspomnianych autorów potwierdzą się w codziennej praktyce klinicznej.

Klasyfikacja mikroskopowych obrazów cytologicznych wg systemu Bethesda wprowadziła do diagnostyki cytologicznej termin *komórki atypowe* [19]. Poleca się używania tego terminu w przypadkach, gdy cechy morfologiczne komórek nie pozwalają na precyzyjne ich zidentyfikowanie [1], gdy komórki wykazują pewne nieprawidłowości morfologiczne (dotyczące przede wszystkim jądra) i nie są już komórkami prawidłowymi, ale nie są jeszcze komórkami dysplastycznymi [20, 21]. Terminu *atypia* cytolog nie używa przy opisywaniu zmian komórkowych przednowotworowych i nowotworowych, ale musi pamiętać, że komórki atypowe mogą być elementami potencjalnie złośliwymi. Z tego powodu *System Bethesda* 2001 rozróżnia dwie kategorie komórek atypowych nabłonka płaskiego:

1. *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance* (ASCUS) – kategoria zgodna z pojęciem komórek atypowych proponowanym przez system Bethesda w 1988 roku.
2. *Atypical Squamous Cells – cannot exclude H SIL* (ASC-H) – kategoria komórek atypowych nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w których nie można wykluczyć zmian śródnabłonkowych dużego stopnia.

Komórki atypowe nierzadko rozpoznawane są u kobiet w wieku okołomenopauzalnym i u starszych [22, 23]. Zaburzona biocenoza pochwy u tych kobiet powo-

duje pojawianie się w rozmazach komórek zmienionych zapalnie i komórek degeneracyjnych. Dziwaczne kształty tych komórek sprawiają często trudność w określeniu ich właściwego charakteru morfologicznego. Interpretacja rozmazów cytologicznych u kobiet po menopauzie wymaga od cytologa ogromnego doświadczenia i świadomości, że pod obrazami komórek atypowych kryć się może śródnabłonkowa neoplazja i rak szyjki macicy. Dotyczy to zwłaszcza obrazów komórek atypowych nabłonka gruczołowego. Po weryfikacji histologicznej takich obrazów Chhieng i wsp. [24] w 58% przypadków rozpoznali w szyjce raka gruczołowego.

Zdarza się, że u kobiet starych zaburzona biocenoza pochwy doprowadza do rozpadu cytoplazmy komórek nabłonka szyjki macicy. Rozpadające się komórki łączą się ze sobą (następuje zjawisko tzw. kohezji komórkowej) tworząc zespoły komórkowe nazywane w cytologii *komórkami olbrzymimi rzekomymi*. Komórki te mogą być mylnie rozpoznane jako nowotworowe. Zjawisko kohezji dotyczy również leukocytów. Układają się one wtedy w rozmazach w ogromne i intensywnie barwiące się wielojądrowe twory komórkowe.

Częstymi obrazami cytologicznymi u kobiet po menopauzie są rozmazy atroficzne. Obecne w tych rozmazach wolnoleżące tzw. *nagie*, pozostałe po rozpadzie komórek jądra komórkowe obok zmienionych nabłonkowych komórek podstawnych (*anisocytosis i anisokaryosis*), mogą budzić podejrzenie dysplazji i nowotworzenia. Pacjentki z takimi obrazami cytologicznymi powinny być kwalifikowane do grupy kobiet specjalnej troski i kierowane do ponownych badań cytologicznych, do badań kolposkopowych i niejednokrotnie do badań histologicznych, czyli należy je poddać kompleksowemu postępowaniu diagnostycznemu [1, 2].

Nadal mało popularnym wśród klinicystów sposobem diagnostycznym zmian szyjki macicy jest badanie kolposkopowe. A przecież kolposkopia, zarówno ze względu na nierzadkie pojawianie się w rozmazach komórek atypowych, jak i otrzymywane wyniki cytologiczne fałszywie negatywne, powinna być wykonywana u wszystkich badanych cytologicznie kobiet i wprowadzona w tok postępowania diagnostycznego zmian szyjki macicy u każdej badanej kobiety. Madej [25] twierdzi, że utrzymująca się powszechnie wiara w niezawodność cytodiaagnostyki i niewykonywanie kolposkopii jest poważnym błędem, jaki popełnia lekarz w ocenie stanu szyjki macicy.

Marzy mi się takie działanie kliniczne, w ramach którego każdy polski lekarz ginekolog u każdej badanej ginekologicznie kobiety nie tylko pobiera rozmaz cytologiczny, nawet z pozornie zdrowej szyjki macicy, ale wykonuje równocześnie badanie kolposkopowe. Jestem przekonany, że takie obligatoryjnie skojarzone badanie cytologiczno-kolposkopowe, uzupełnione w przyszłości testami wirusologicznymi jest najwłaściwszą drogą zmierzającą do precyzyjnego rozpoznawania zmian podejrzanych szyjki macicy.



Summary

Cytologic diagnostics is still the most important auxiliary investigation in clinical evaluation of normal, and pathological cervix. Sensivity of cytologic evaluation was significantly improved after Bethesda protocol introduction. During cytologic screening of cervical carcinoma the following questions are still actual: how often and at what age women should be examined, and what kind of follow-up should be chosen for women with normal and abnormal results of cytologic diagnostics. Author introduces various points of view concerning to this topic, regarding especially group of women after menopause. Author underlines great usefulness of colposcopy and tests for DNA HPV hybridization in diagnostics of cervical lesions.

In author's opinion clinical evaluation including both cytologic diagnostics and colposcopy is optimal in diagnostics of cervical lesions.

Key words: cervical cancer, menopause, cytologic screening

Piśmiennictwo

1. Malarewicz A. *Ilustrowana cytodiagnostyka ginekologiczna*. BGW, Warszawa 1994.
2. Malarewicz A. *Cytodiagnostyka patologii szyjki macicy*. Blackhorse, Warszawa 2002.
3. National Cancer Institute Workshop. *The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnostics*. Acta Cytologica 1989; 33: 33-567.
4. Noda K. *Cervical Intraepithelial Neoplasia and Microinvasive Carcinoma of the Cervix*. In: Sasano N (red.). Gynecological Tumors. Springer-Verlag, Berlin 1992; 87.
5. Richart RM, Cox JT, Davey DD. *Bethesda 2001. Jaki wpływ będzie miał nowy sposób opisywania wyników wymazu cytologicznego na praktykę kliniczną?* Ginekologia po Dyplomie 2002; 4: 42-59.
6. Malarewicz A. *Badania przesiewowe (skrining) raka szyjki macicy u kobiet po menopauzie. Problem kliniczny? Społeczny? Ekonomiczny?* Menopauza 2003; 1: 1-6.
7. *Badania przesiewowe w kierunku raka szyjki macicy. Zalecenia U.S. Preventive Services Task Force*. Medycyna Praktyczna – Ginekologia i Położnictwo 2003; 3/25: 9-16.
8. Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, et al. *American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer*. CA Cancer J Clin. 2002; 52: 8-22.
9. Wronkowski Z, Chmielarczyk W. *Wczesne wykrywanie nowotworów*. Służba Zdrowia 1988; 95-6: 22-4.
10. Bain R W, Crocker DW. *Rapid onset of Cervical Cancer in an Upper Socioeconomic Group*. Amer J Obstet Gynecol 1983; 146: 366-371.
11. Hildesheim A, Hddjimichel O, Schwartz PE, et al. *Risk Factors for Rapid-Onset Cervical Cancer*. Amer J Obstet Gynecol 1999; 180: 571-7.
12. Mandelblatt J, Gopaul I, Wistreich M. *Gynecological Care Elderly Women*. JAMA 1986; 256: 367-71.
13. Kirwan JMJ, Herrington CS. *Human Papillomavirus and Cervical Cancer: Where are we Now?* Br J Obstet Gynaecol 2001; 108: 1204-13.
14. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, et al. *A Systematic Review of the Role of Human Papillomavirus Testing within a Cervical Screening Programme*. Health Technol Assess 1999; 3: 1-196.
15. Kuhn L, Denny L, Pollack A, et al. *Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings*. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 818-25.
16. Meijer CJLM, Rosendaal L, van der Linden C. *Human papillomavirus testing for primary cervical screening*. In: Franco E. Monsonego J, eds. *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Oxford, Blackwell Science pp 338-347.
17. Cuzick J, Beverly E, Ho L, et al. *HPV testing in primary screening of older women*. Br J Cancer 1999; 81: 548-54.
18. Sherlaw-Johnson C, Gallivan S, Jenkins D. *Evaluation cervical screening programmes for developing countries*. Int J Cancer 1997; 72: 210-6.
19. Bonfiglio TA. *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. A Continuing Controversy*. Cancer (Cancer Cytopathology) 2002; 96: 125-7.
20. Anton RC, Ramzy I, Schwartz MR, et al. *Should the Cytologic Diagnosis of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. Be Qualified?* Cancer (Cancer Cytopathology) 2001; 93: 93-9.
21. Raab SS. *Subcategorization of Papanicolaou Tests Diagnosed as Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*. Amer J Clin Pathol 2001; 116: 631-4.
22. Medley G, Surtees VM. *Squamous Atypia in the Atrophic Cervical Vaginal Smear*. Cancer (Cancer Cytopathology) 1998; 84: 200-1.
23. Keating JT, Wang HH. *Significance of a Diagnosis of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance for Papanicolaou Smears in Perimenopausal and Postmenopausal Women*. Cancer (Cancer Cytopathology) 2001; 93: 100-5.
24. Chhieng DC, Rigert P, Cohen JM, et al. *Clinical Significance of Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance in Postmenopausal Women*. Cancer (Cancer Cytopathology) 2001; 93: 1-7.
25. Madej J. *Kolposkopia*. PZWL, Warszawa 1982.

Adres do korespondencji

Zakład Perinatologii
Instytutu Kształcenia Medycznego
Akademii Świętokrzyskiej
al. IX Wieków Kielc 19
25-317 Kielce

