

Badano grupę 176 kobiet, u których w przeszłości stwierdzano w rozmazach cytologicznych obecność atypowych komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Wykonano powtórne badanie cytologiczne i badanie kolposkopowe; wynik tego ostatniego był podstawą do pobrania celowanych wycinków. Badanie cytologiczne u 60 kobiet (34,1 proc.) nie potwierdziło wcześniejszego rozpoznania, tj. obecności ASCUS, u pozostałych 116 badanych (65,9 proc.) w 27 przypadkach rozpoznano dysplazję małego stopnia (LSIL), w tym u 6 badanych cytologicznie kobiet stwierdzono koilocyty; natomiast w 1 przypadku rozpoznano dysplazję dużego stopnia (HSIL). U pozostałych 23 kobiet wykryto w rozmazach atypowe komórki metaplastyczne (atypical cells of squamous metaplastic type). Badanie histopatologiczne potwierdziło zmiany typu SIL w 23 przypadkach, HSIL – w 1 przypadku, u pozostałych 7 kobiet wynik badania w kierunku śród nabłonkowej neoplazji był negatywny. Współistnienie śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy z obecnością atypowych komórek nabłonka płaskiego charakteryzowało grupę kobiet, u których potwierdzono obecność 3 lub więcej czynników ryzyka rozwoju CIN lub u których wyniki uprzednio wykonywanych badań cytologicznych były nieprawidłowe.

**Słowa kluczowe:** śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy, atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, badanie cytologiczne.

# Śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy

## związana z obecnością atypowych komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego w rozmazach cytologicznych

*Squamous intraepithelial lesion associated with atypical squamous cells of undetermined significance in cervical smears*

Krzysztof Gilewicz

Poradnia Kolposkopowa Zespołu Przychodni Rejonowych w Rumi

### WSTĘP

Jednym z celów wprowadzenia Protokołu Bethesda (TBS – *The Bethesda System*) do opisu zmian komórkowych spostrzeganych w rozmazach cytologicznych była poprawa jakości i dokładności stwierdzonych nieprawidłowości. Stworzyło to warunki do utworzenia 2 nowych pojęć opisujących morfologię komórek gruczołowych i nabłonka płaskiego, a mianowicie:

- ▶ atypowe komórki gruczołowe – AGUS,
- ▶ nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego – ASCUS.

W związku z powyższym, termin *atypia*, uprzednio odnoszący się wyłącznie do komórki nowotworowej, uzyskał nowe, równie ważne znaczenie rozpoznawcze i wyznaczające jednocześnie dalsze postępowanie.

Częstość występowania ASCUS w rozmazach cytologicznych wynosi ok. 5 proc. i znacznie przewyższa występowanie AGUS (ok. 0,5 proc.) badanych cytologicznie kobiet [1]. Obecność AGUS może być związana zarówno ze śród nabłonkową neoplazją szyjki macicy, hiperplazją endometrium z atypią, zmianami nowotworowymi endometrium czy wreszcie przerzutami nowotworowymi do błony śluzowej macicy z ogniska pierwotnego znajdującego się w jelicie grubym lub jajniku [2]. Natomiast stwierdzenie ASCUS może poprzedzać lub współistnieć ze śród nabłonkową neoplazją szyjki macicy i nakazuje przeprowadzenie kompleksowej diagnostyki w celu wykluczenia CIN.

Atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego odróżniają się od prawidłowych komórek warstwy powierzchniowej i pośredniej przede wszystkim zmianami jądra komórkowego (tab. 1). Ich obecność w rozmazie cytologicznym powinna być

uwzględniona w części opisowej TBS, natomiast w 5-stopniowej klasyfikacji wg Papanicolaou nie są one odpowiednikiem stopnia II. W rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę zmiany komórkowe charakterystyczne dla dysplazji małego stopnia (*low-grade SIL* – LSIL) oraz odczyt nowe i zwyrodnieniowe.

Celem pracy jest analiza skryningowych rozmazów cytologicznych, w których stwierdzono ASCUS i określenie związku ich występowania ze śród nabłonkową neoplazją szyjki macicy.

### MATERIAŁ I METODA

W ciągu 30 mies. (tj. od 01.06.1997 do 31.12.1999) pobrano 4 800 wymazów cytologicznych, średni wiek badanych kobiet wynosił 35,6. Preparaty barwiono hematoksyliną i eozyną lub metodą Papanicolaou i oceniano, postępując się Protokołem Bethesda. 93,5 proc. z nich zostało ocenionych jako prawidłowe, w 6 proc. przypadków wykryto obecność atypowych komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Tę grupę kobiet (288 przypadków) poddano dalszej analizie. Z obserwacji wykluczono 15 kobiet, u których czas od rozpoznania do pobrania kontrolnego wymazu cytologicznego był krótszy niż 6 mies., u 10 pacjentek wynik ponownego badania cytologicznego odczytywany w innym ośrodku nie określał, czy w rozmazie stwierdzano ASCUS (postęgowano się 5-stopniowo skalą wg Papanicolaou), wykluczono również 75 kobiet będących w czasie pobierania materiału w różnych okresach ciąży. Z pozostałej grupy 191 kobiet zaproszonych w celu ponownego badania cytologicznego, zgłosiło się 176. Wykonano również badanie kolposkopowe, które w 30 przypadkach (17,04 proc.) wykaza-

A group of 176 women, which were confirmed to have had atypical squamous cells in the cervical smears, was analysed. Repeated cervical smear and colposcopic examination were conducted; the result of the latter one was the ground to taking the exact biopsy. Cervical examination of 60 women (34,1%) did not confirm the earlier diagnosis, that is the presence of ASCUS, the examinations of the remaining 116 patients (65,9%) proved the presence of LSIL in 27 cases. 6 patients had HPV cytopathic effect and 1 had HSIL. The examination of the remaining 23 women revealed atypical cells of squamous metaplastic type in smears. Histopathologic examination confirmed the SIL-type changes in 23 cases, HSIL in one case; the results of the SIL examination of 7 women were negative. Co-existence of SIL and the presence of ASCUS featured in the group of women that were confirmed to have 3 or more CIN evolution risk factors or women whose results of recently conducted cervical examinations were beyond normal limits.

*Key words: cervical intraepithelial neoplasia, atypical squamous cells of undetermined significance, Papanicolaou smear.*

ło nieprawidłowości (tab. 2.). Pobrano celowane wycinki i stwierdzono:

- w 16 przypadkach dysplazję małego stopnia,
- w 1 dużego stopnia,
- u 7 badanych wynik badania wykluczył dysplazję.

Kontrolne rozmazy cytologiczne wykazały brak ASCUS u 60 (34,1 proc.) badanych cytologicznie kobiet, a w pozostałej grupie 116 (65,9 proc.) kobiet wykryto:

- LSIL – w 27 rozmazach (w tym w 6 preparatach różne formy koilocytów),
- HSIL w 1 preparacie,
- ASCUS – 66 rozmazów,
- atypowe komórki metaplastyczne w 23 przypadkach.

W żadnym z pobranych preparatów u kobiet, u których wcześniej stwierdzano w rozmazach ASCUS, nie stwierdzono obecności komórek nowotworowych.

## WYNIKI I OMÓWIENIE

Wśród 176 badanych cytologicznie kobiet, u których we wcześniej wykonanych badaniach stwierdzono ASCUS, w 60 przypadkach nie potwierdzono ich obecności w ponownym badaniu, natomiast w 27 rozmazach wykryto komórki dysplastyczne. Z tej grupy 128 kobiet (72,2 proc.) było leczonych zachowawczo, a 12 (6,8 proc.) zabiegowo (fotokoagulacja, krioterapia) z powodu nie poddających się leczeniu zachowawczemu parafizjologicznych zmian części pochwowej szyjki macicy. Obecność ASCUS w rozmazach cytologicznych była związana z potwierdzoną badaniem histopatologicznym dysplazją z 9,7 proc. analizowanego materiału, co jest zbliżone z danymi z piśmiennictwa [3] i potwierdza opinię o małym potencjale onkogenym atypowych komórek nabłonka płaskiego czy zmian typu *mild dysplasia*. Można zaryzykować stwierdzenie, że ta grupa kobiet kwalifikowała się do dalszej diagnostyki, biorąc pod uwagę obecność u każdej badanej czynników ryzyka rozwoju CIN i raka szyjki macicy (tab. 3.).

Istnienie 2 lub większej liczby czynników ryzyka w powiązaniu z obecnością ASCUS w rozmazach cytologicznych może być zwiastunem śród nabłonkowej neoplazji szyjki macicy. Podobny pogląd wyraża Richard [4], który sądzi, że obecność ASCUS jest jedynym czułym markerem diagnostycznym skrycie rozwijającej się neoplazji.

Mimo precyzyjnego opisu kryteriów morfologicznych atypowych komórek nabłonka płaskiego oraz charakterystyki rozmazów komórkowych odpowiadających dysplazji małego i dużego stopnia, nadal nie można przewidzieć, kiedy (i czy w ogóle) nastąpi progresja zmian. Wieloletnie obserwacje kobiet z nieprawidłowymi wynikami badań cytologicznych wskazują, że prawdopodobieństwo progresji jest bardzo małe [3]. W prezentowanym materiale stwierdzono w badaniu cy-

tologicznym w 27 przypadkach LSIL i w 1 przypadku HSIL w grupie badanych kobiet z obecnością ASCUS we wcześniej wykonanych rozmazach. Badanie cytologiczne cechuje się wysoką czułością, ale dopiero uzupełnione kolposkopia, szczególnie w przypadkach subklinicznej infekcji HPV szyjki macicy, staje się cennym narzędziem w diagnostyce wczesnych postaci CIN. W omawianej grupie badanych cytologicznie kobiet o biopsji zdecydował nieprawidłowy obraz kolposkopowy i w 17 przypadkach (56,7 proc. przebadanych kolposkopowo) rozpoznano dysplazję. Należy pamiętać, że wynik badania cytologicznego jest obarczony pewnym błędem, sięgającym ok. 10 proc. pobranych rozmazów i wynikających z nieprawidłowego pobrania, utrwalenia, wybarwienia czy wreszcie błędu odczytu. Analiza fałszywie negatywnych wyników badań cytologicznych wskazuje, że najczęstszą przyczyną pomyłek diagnostycznych jest zbyt mała ilość nieprawidłowych elementów nabłonkowych w rozmazach, które pozostają niezauważone w trakcie odczytu preparatu. Różnice wielkości i wychwytu hematoksyliny przez jądro komórkowe mogą być tak subtelne w grupie komórek rozpoznanych jako ASCUS i LSIL, iż te ostatnie mogą zostać nie rozpoznane.

Odsetek kobiet, u których po rozpoznaniu w pierwszym badaniu cytologicznym ASCUS stwierdzono w następnym LSIL, może sięgać nawet 57 proc. [3], a ponad połowa kobiet, u których wykryto w badaniu cytologicznym komórki nowotworowe, poddawała się uprzednio regularnym badaniom skryningowym. W konsekwencji fałszywie ujemny wynik badania uspokaja czujność lekarza, a pacjentka poinformowana o prawidłowym wyniku badania może już nie zgłosić się na kontrolne badanie w wyznaczonym terminie. Taktyka postępowania wobec otrzymania wyniku badania cytologicznego, w którym są obecne atypowe komórki nabłonka paraepidermoidalnego, jest w każdym przypadku indywidualna i musi uwzględniać dane z wywiadu, obraz kliniczny i wynik badania kolposkopowego. Wydaje się, że włączenie badania kolposkopowego w tok postępowania diagnostycznego i wykonanie w razie wskazań celowanej biopsji jest bardziej właściwym sposobem postępowania niż postawa wyczekująca (*treat and repeat, wait and see*) [5]. Przemawia za tym wysoka czułość i specyficzność kolposkopii i cytologii w odniesieniu do etiopatogenezy CIN i raka szyjki macicy, jeśli założymy istnienie wieloczynnikowego patogennego bodźca oddziałującego na nabłonki części pochwowej [6]. Dotyczy to szczególnie grupy kobiet, u których stwierdzano w przeszłości nieprawidłowe wyniki badania cytologicznego i które pałą nałogowo papierosy, mają złe warunki socjoekonomiczne czy stwierdza się u nich subkliniczną postać infekcji HPV. Są one szczególnie narażone na rozwój śród nabłonkowej neoplazji i raka szyjki macicy.

Tab. 1. Kryteria morfologiczne ASCUS

<b>jądro komórkowe</b>	powiększone (ok. 2–3 razy większe od jądra komórki warstwy pośredniej, wielkość powierzchni ok. 100 µm), może być nadbarwliwe, brzeg równy, rzadko nieregularny obrys jądra, czasami dwujądrazastość, brak zmian charakterystycznych dla infekcji HPV
<b>cytoplazma</b>	ilość i wygląd podobnie jak w komórkach warstwy pośredniej, może być zmniejszona (jak w niedojrzałej metaplastacji)
<b>występowanie w rozmazach</b>	zazwyczaj pojedynczo, w grupach – jako atypowe komórki metaplastyczne ( <i>atypical repair</i> )

Tab. 2. Wyniki badania kolposkopowego u kobiet, u których wykonano celowaną biopsję

Obraz kolposkopowy	Zmiany jednopostaciowe	Zmiany wielopostaciowe	LSIL	HSIL
	ilość kobiet (proc.)	ilość kobiet (proc.)	ilość kobiet (proc.)	ilość kobiet (proc.)
zbielenie nabłonka po próbie octowej	3 (12)	1 (3,2)	4 (14,8)	1 (33,3)
poletkowanie zwykłe	7 (28)	2 (6,5)	8 (29,6)	0 (0,0)
punkcikowanie zwykłe	4 (16)	9 (29)	6 (22,2)	0 (0,0)
nietyпова strefa regeneracji	10 (40)	15 (48,4)	5 (18,6)	1 (33,3)
ogniska pierwotnie białego nabłonka	1 (4)	4 (12,9)	4 (14,8)	1 (33,3)
<b>RAZEM</b>	<b>25 (100)</b>	<b>31 (100)</b>	<b>27 (100)</b>	<b>3 (100)</b>

## WNIOSKI

Z przeprowadzonych badań można wysnuć następujące wnioski:

► pojawienie się w rozmazach cytologicznych atypowych komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego może być zwiastunem skrycie rozwijającej się śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy i wymaga rozszerzonej diagnostyki z badaniem kolposkopowym i w wybranych przypadkach z celowaną biopsją,

► czynnikami predykcyjnymi ryzyka wystąpienia CIN jest obecność ASCUS w poprzednio wykonywanych badaniach cytologicznych, powiązana z subkliniczną postacią infekcji HPV szyjki macicy i nałogowym paleniem tytoniu,

► mając na uwadze potrzebę ujednoczenia terminologii stosowanej w patomorfologii i cytodiagnostyce ginekologicznej oraz wzrostu wykrywalności CIN i raka szyjki macicy, wydaje się konieczne wprowadzenie

Protokołu Bethesda jako obowiązującego i powszechnie stosowanego standardu oceny preparatów cytologicznych oraz przeszkolenie w tym zakresie wszystkich osób zajmujących się w Polsce diagnostyką cytologiczną.

## PIŚMIENNICTWO

- Manetta A, Keefe K, Lin F, Ahdoor D, Kaleb V. *Atypical glandular cells of undetermined significance in cervical cytologic findings*. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 888.
- Zweizig S, Noller K, Rede F, Collis S, Resseguie L. *Neoplasia Associated with Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance on Cervical Cytology*. Gynecologic Oncology 1997; 65: 314.
- Bonfiglio TA. *The Cytopathology of Squamous Epithelial Lesions of the Cervix and Vagina*. [In] *Gynecologic Cytopathology*. Bonfiglio TA, Erozan YS. (ed.). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia-New York 1997; 73.
- DeMay RM. *Cytopathology of false negatives preceding cervical carcinoma*. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1110.
- Lonky NM, Navarre GL, Saunders S, Sadeghi M, Walde-Tsodik G. *Low-Grade Papanicolaou smears and the Bethesda System: A Prospective Cytopathologic Analysis*. Obstet Gynecol 1995; 85: 716.
- Basta A. *Znaczenie infekcji wirusowej (HPV) oraz obniżonego poziomu witaminy A w surowicy krwi jak i niektórych czynników osobniczych i środowiskowych w morfogenezie raka szyjki macicy*. Rozprawa habilitacyjna, Akademia Medyczna Kraków 1990; 118.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Krzysztof Gilewicz**

Poradnia Kolposkopowa  
Zespołu Przychodni Rejonowych w Rumi  
ul. Kujawska 15/59  
84-232 Rumia

Tab. 3. Czynniki ryzyka rozwoju CIN i raka szyjki macicy w odniesieniu do obecności ASCUS, koilocytów i zmian typu LSIL i HSIL w badaniu cytologicznym oraz nieprawidłowego obrazu kolposkopowego

Lp.	Czynniki ryzyka	ASCUS w rozmazie I badanie 288 kobiet	ASCUS w rozmazie II badanie 66 kobiet	Koilocyty 6 kobiet	Nieprawidłowy obraz kolposkopowy (30 kobiet)	HSIL (1)	LSIL (30)
1	doustna antykoncepcja	87 (30,2 proc.)	28 (42,4 proc.)	6 (100 proc.)	21 (70 proc.)	1 (100 proc.)	19 (70,4 proc.)
2	palenie tytoniu	171 (59,4 proc.)	47 (71,2 proc.)	5 (83,3 proc.)	26 (86,7 proc.)	1 (100 proc.)	25 (92,6 proc.)
3	więcej niż 3 partnerów seksualnych	42 (14,6 proc.)	15 (22,7 proc.)	6 (100 proc.)	14 (46,7 proc.)	1 (100 proc.)	15 (55,6 proc.)
4	niski poziom socjoekonomiczny	96 (33,4 proc.)	33 (50 proc.)	2 (33,4 proc.)	21 (70 proc.)	0 (0,0 proc.)	21 (77,8 proc.)
5	nieprawidłowe wyniki poprzednich badań cytolog.	28 (9,7 proc.)	11 (16,7 proc.)	5 (83,3 proc.)	9 (30 proc.)	1 (100 proc.)	10 (37 proc.)
6	więcej niż 2 odbyte porody	48 (16,7 proc.)	22 (33,4 proc.)	2 (33,4 proc.)	5 (16,7 proc.)	0 (0,0 proc.)	13 (48,1 proc.)
7	ektopia szyjki macicy	97 (33,7 proc.)	46 (69,7 proc.)	5 (83,3 proc.)	12 (40 proc.)	1 (100 proc.)	14 (51,9 proc.)