Badania cytologiczne szyjki macicy u kobiet po menopauzie

Problem diagnostyczny – rzeczywisty czy pozorny?

Cytological examinations of the uterine cervix in postmenopausal women. Is the diagnostic problem real or sham?

Andrzej Malarewicz, Jadwiga Szymkiewicz

W literaturze naukowej dotyczącej cytodiagnostyki zmian szyjki macicy sygnalizowany jest wysoki procent rozpoznań cytologicznych fałszywie pozytywnych u kobiet po menopauzie. Te fałszywe rozpoznania dotyczą przede wszystkim częstszego niż u kobiet w okresie dojrzałości płciowej, rozpoznawania w rozmazach komórek atypowych (ang. ASC). Takim rozpoznaniom sprzyjają zarówno wywołane deficytem hormonalnym zmiany w nabłonku atroficznym szyjki macicy, jak i pojawiające się często po menopauzie zaburzenia biocenozy pochwy. Nieprzezroczysta treść pochwowa, wzajemne przyleganie komórek, zmiany zapalne i degeneracyjne w komórkach, cytoliza, obecność nagich jąder komórkowych, kohezja komórek, różna wielkość komórek i jąder oraz nadbarwliwość jąder komórkowych – są to przyczyny stwarzające trudności interpretacyjne rozmazów cytologicznych. Dla uniknięcia w tych przypadkach dylematów terapeutycznych chorób szyjki macicy u kobiet po menopauzie, lekarz klinicysta nie powinien kierować się wyłącznie rozpoznaniami cytologicznymi, lecz obowiązany jest włączyć w tok postępowania diagnostycznego oglądanie szyjki macicy w kolposkopie. Dopiero bowiem taka skojarzona cytologiczno-kolposkopowa diagnostyka pozwala na właściwe zakwalifikowanie zmian szyjki macicy do leczenia i przede wszystkim na odróżnienie stanów parafizjologicznych szyjki od zmian patologicznych.

Słowa kluczowe: *menopauza, cytologia szyjki macicy*

(Przegląd Menopauzalny 2004; 4: 31–34)

W dostępnym piśmiennictwie dotyczącym cytodiagnostyki zmian szyjki macicy sygnalizowany jest wysoki procent rozpoznań cytologicznych fałszywie pozytywnych u kobiet po menopauzie [1, 2]. Te fałszywie pozytywne rozpoznania dotyczą przede wszystkim częstszego niż u kobiet w okresie dojrzałości płciowej rozpoznawania w rozmazach komórek atypowych (ang. ASC – *Atypical Squamous Cells*).

Zakład Perinatologii Instytutu Kształcenia Medycznego Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach; kierownik: prof. zw. dr hab. Andrzej Malarewicz

Komórki atypowe, zgodnie z zaleceniami ekspertów Narodowego Instytutu Rakowego w Bethesda, rozpoznaje się w przypadkach, gdy cechy morfologiczne spostrzeganych w rozmazach komórek nie pozwalają na precyzyjne ich zidentyfikowanie [3]. Rozpoznanie komórek atypowych stawia się więc wtedy, gdy komórki wykazują pewne nieprawidłowości morfologiczne, dotyczące przede wszystkim jądra, i nie są już komórkami prawidłowymi, ale także nie są jeszcze komórkami dysplastycznymi [4, 5]. Zgodnie zatem z propozycją Systemu Bethesda terminu *atypia* nie używa się przy opisywaniu zmian komórkowych przednowotworowych i nowotworowych. Zwraca się jednak uwagę, że komórki atypowe mogą być elementami potencjalnie złośliwymi.

Zdaniem Keating i Wang [6] rozpoznanie komórek atypowych w rozmazach kobiet po menopauzie zwiększa bardziej niż u kobiet w okresie dojrzałości płciowej prawdopodobieństwo istnienia w szyjce macicy SIL (ang. *Squamous Intraepithelial Lesion*). Innego zdania są Flynn i Rimm [7]. Twierdzą oni, że u kobiet po menopauzie w przypadku rozpoznania w rozmazach komórek atypowych, prawdopodobieństwo istnienia w szyjce macicy SIL jest kilkakrotnie (2–3-krotnie) mniejsze niż u kobiet młodych.

Eksperci ustalający założenia Systemu Bethesda 2001 [8] zaproponowali, aby wśród komórek atypowych rozróżniać 2 kategorie. Kategoria pierwsza – ASC–US (*Atypical Squamous Cells of Undeterminated Significance*) – komórki atypowe nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieprawidłowych kształtach i nieokreślonym znaczeniu. Kategoria druga – ASC–H (*Atypical Squamous Cells – Cannot Exclude H SIL*) – komórki atypowe nabłonka wielowarstwowego płaskiego, w których nie można wykluczyć zmian śródnabłonkowych dużego stopnia. Ryzyko śródnabłonkowej neoplazji szyjki macicy jest większe w przypadku stwierdzenia zmian typu ASC–H niż ASC–US. Znaczenie kliniczne obu rozpoznań jest zatem zrozumiałe.

W stanach prawidłowych tarcza części pochwowej szyjki macicy pokryta jest nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym. Nabłonek ten zbudowany jest z 4 zasadniczych warstw komórkowych: podstawnej, przypodstawnej, pośredniej i powierzchniowej. Obecność poszczególnych warstw w nabłonku i ich rozbudowanie zależy w dużej mierze od sytuacji hormonalnej w ustroju kobiety. W okresie dojrzałości płciowej wpływ estrogenów i gestagenów sprawia, że wszystkie warstwy nabłonka są dobrze rozwinięte. Po menopauzie, na skutek niedostatecznego wydzielania estrogenów, nabłonek płaski szyjki macicy cieńczeje do tego stopnia, że w skrajnych przypadkach składa się tylko z kilku warstw komórkowych (nabłonek atroficzny) [5, 9].

Kanał szyjki macicy wysłany jest nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym. Nabłonek ten, drążąc w głąb podścieliska szyjki, rozgałęzia się i tworzy krypty oraz zagłębienia [10]. Oba nabłonki, walcowaty i wielowarstwowy płaski, w okolicy ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy stykają się ze sobą i tworzą tzw. nabłonkową strefę przejściową. W tej strefie wyróżnić można dojrzały nabłonek wielowarstwowy płaski, dojrzały nabłonek walcowaty i nabłonek metaplastyczny w rozmaitych stadiach zróżnicowania. Rozległość i umiejscowienie strefy przejściowej w stosunku do ujścia zewnętrznego kanału szyjki macicy zmienia się zależnie od wieku. Zetknięcie się obu nabłonków u kobiet w okresie dojrzałości płciowej ma miejsce na powierzchni tarczy części pochwowej albo dokładnie w okolicy ujścia zewnętrznego. Natomiast u kobiet po menopauzie jest ono z reguły wewnątrz kanału szyjki i to tak głęboko, że strefa przejściowa staje się niewidoczna. W rozmazach cytologicznych pobranych z szyjki w tym okresie życia kobiety obecne są wyłącznie komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego. W przypadku wydatnie zmniejszonego wydzielania estrogenów w ustroju, rozmazy zawierają jedynie komórki warstwy pośredniej i przypodstawnej oraz mniej lub bardziej liczne granulocyty wielojądrzaste obojętnochłonne. Brak jest komórek warstwy powierzchniowej. Rozmazy takie określa się mianem rozmazów atroficznych.

Przy prawidłowej biocenozie pochwy komórki leżą luźno rozrzucone w rozmazie i nie tworzą zlepów. Zaburzona biocenoza pochwy sprawia, że komórki przypodstawne przylegają do siebie, tworząc różnej wielkości zespoły, otoczone mało przezroczystą treścią pochwową. W komórkach widoczne są zmiany zapalne i degeneracyjne [11, 12]. Cytoliza powoduje, że pojawiają się w rozmazach liczne *nagie* jądra komórkowe. Część rozpadających się komórek łączy się ze sobą (zjawisko kohezji) i powstają tzw. komórki olbrzymie rzekome. Kohezji ulegają również leukocyty [5].

Komórki przypodstawne przyjmują różne kształty. Jądra komórkowe są albo duże pęcherzykowate, albo małe pyknotyczne. Występująca *anisocytosis, anisokariosis* i *heterochromasio* powoduje trudności interpretacyjne i budzi podejrzenie istnienia dysplazji szyjki macicy, a nawet jej nowotworzenia. Nierzadko te trudne do określenia komórki rozpoznawane są jako komórki atypowe. Kamiński i wsp. [13] oraz Abati i wsp. [1] polecają w tych przypadkach wykonanie testu Meigsa (aplikacja dopochwowa estrogenów przez 5–10 dni i ponowna ocena cytologiczna). Stwierdzenie w rozmazie, po wykonanym teście, komórek z 2-krotnie powiększonymi (w porównaniu z komórkami intermedialnymi) hiperchromatycznymi, nieregularnymi i różnokształtnymi jądrami, daje podstawę do rozpoznania ASC–US i wymaga niezwłocznego wyjaśnienia obserwowanych obrazów.

Interpretację omawianych obrazów cytologicznych i odróżnienie w rozmazach atroficznych komórek prawidłowych od atypowych czy dysplastycznych ułatwia fakt, że komórki podejrzane, częściej niż prawidłowe, leżą w rozmazie rozproszone lub w niewielkich skupieniach; natomiast komórki prawidłowe pokrywają rów-

no całe pole widzenia mikroskopu [1, 13]. Komórki podejrzane charakteryzują się zazwyczaj dużym jądrem komórkowym. Zdaniem Medley i Surtees [14] decydującymi jednak kryteriami, pozwalającymi zakwalifikować komórki do kategorii komórek podejrzanych są nadbarwliwość jąder komórkowych, nierównomierne rozmieszczenie chromatyny w jądrze i nieregularne obrysy błony jądrowej. Natomiast wielkość jądra jest kryterium drugorzędnym.

Toczącym się w szyjce macicy procesom zapalnym i reparacyjnym towarzyszy występowanie w rozmazach komórek, które wykazują zmiany odczynowe, określane w Systemie Bethesda [15, 16] jako RCC (ang. *Reactive Cellular Change*). Zwyrodnieniu wodniczkowemu cytoplazmy tych komórek towarzyszy nieznaczne powiększenie jąder komórkowych. Jądra są normochromatyczne i mają regularne obrysy błony jądrowej. Z natury niezłośliwe i odzwierciedlające zapalenie lub odnowę nabłonka komórki są dość często rozpoznawane, zwłaszcza przez niedoświadczonych cytologów, jako komórki atypowe (ASC).

W procesach reparacyjnych szyjki macicy pojawiają się w rozmazach komórki metaplastyczne. W rozmazach kobiet po menopauzie są one też nierzadko rozpoznawane jako komórki atypowe. Rozpoznaniom takim sprzyjają nieco większe niż zazwyczaj jądra komórkowe (przesunięcie stosunku wielkości jądra do cytoplazmy na korzyść jądra) i pofałdowana błona jądrowa.

Obok komórek atypowych nabłonka wielowarstwowego płaskiego (ASC) dużo kłopotów rozpoznawczych u kobiet po menopauzie sprawiają pojawiające się w rozmazach atroficznych komórki walcowate. Ze względu na występujące w tych komórkach zmiany degeneracyjne (wakuolizacja cytoplazmy, cytoliza, hiperchromazja powiększonych jąder komórkowych) cytolog ma problemy ze zdecydowaniem, czy oglądane komórki walcowate są komórkami prawidłowymi, czy podejrzanymi i rozpoznaje komórki gruczołowe atypowe (ang. AGC – *Atypical Glandular Cells*) [17]. Zdaniem Congiarella i Chhieng [18] takie rozpoznania u kobiet po menopauzie należy traktować bardzo poważnie, obecność bowiem tych komórek w rozmazach atroficznych, częściej niż komórek atypowych nabłonka płaskiego, jest odzwierciedleniem toczących się w szyjce macicy poważnych procesów patologicznych.

Brak sprecyzowanych dla prekursorów gruczołowego raka szyjki macicy jednolitych kryteriów cytologicznych sprawia, że ocena nieprawidłowych cech morfologicznych komórek walcowatych jest w dużym stopniu subiektywna. Prawidłowe komórki walcowate szyjki macicy są nieco większe od komórek przypodstawnych nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Owalne lub okrągłe jądra mają wyraźną błonę jądrową i delikatną, równomiernie rozmieszczoną chromatynę. W rozmazach występują w grupach przypominających *plaster miodu.* Obrysy komórek są wyraźne. Cytoplazma jest cyanochłonna. Rzadko w warunkach prawidłowych spotyka się komórki walcowate eozynochłonne.

Zdarza się, że w rozmazach atroficznych pojawiają się tzw. komórki walcowate hiperplastyczne [5]. Są one duże, ale zwraca uwagę zachowany prawidłowy stosunek jądra do cytoplazmy. Te niezłośliwe komórki, zwłaszcza kiedy posiadają nadbarwliwe jądra, przypominają wyglądem komórki gruczolakoraka i są powodem błędnie dodatnich rozpoznań cytologicznych. O właściwym rozpoznaniu decyduje większa różnorodność wielkości i kształtu komórek raka oraz wyraźne zmiany degeneracyjne w komórkach nowotworowych.

Jak wynika z przedstawionych wyżej danych diagnostyka cytologiczna zmian szyjki macicy u kobiet po menopauzie sprawia cytologom wiele trudności interpretacyjnych. Nie miałyby one większego znaczenia, gdyby nie powodowały poważnego dylematu, jaki mają lekarze klinicyści, zmuszeni do podejmowania ostatecznej decyzji odnośnie leczenia zmian szyjki macicy u kobiet po menopauzie [19]. Dylemat taki stwarza zwłaszcza niezdecydowanie cytologa i zbyt częste niepotrzebne rozpoznawanie komórek atypowych w rozmazach atroficznych (ASC i AGC). Jak już wspomniano, pod tym rozpoznaniem kryją się bowiem zarówno zmiany szyjki macicy nowotworowo niepodejrzane, jak i przednowotworowe, a nawet rak [6]. W tym miejscu należy zgodzić się ze zdaniem Madeja i Madeja [20], że podejmowanie decyzji odnośnie terapii zmian szyjki macicy nie powinno opierać się wyłącznie na rozpoznaniu cytologicznym. Ginekolog ma możliwość oglądania szyjki macicy również w kolposkopie. Dopiero takie skojarzone cytologiczno-kolposkopowe postępowanie diagnostyczne pozwala na właściwe zakwalifikowanie zmian szyjki macicy do leczenia i na odróżnienie przede wszystkim stanów parafizjologicznych szyjki macicy od zmian patologicznych [21, 22].

Summary

Scientific literature concerning cytodiagnostics of changes of the uterine cervix informs about a high rate of cytological diagnoses with false positive results in post – menopausal women. In most cases, these false diagnoses are connected with more frequent recognition of ASC in cytosmears. Conductive to these diagnoses are changes in atrophic epithelium of the uterine cervix induced by hormone deficiency and disturbances in biocenosis of the vagina which often appear after the menopause age. Opaque vaginal content, cell – cell adherence, inflammatory and degenerative changes in cells, cytolysis, presence of "naked" cel-

lular nuclei, cell cohesion, different sizes of cells and nuclei and hyperchromatosis of cellular nuclei – these are the causes making interpretation of cytosmears difficult. In order to avoid therapeutic dilemmas as regards diseases of the uterine cervix in post – menopausal women, clinicians should not be guided by cytological diagnoses only, instead the diagnostic procedure should include colposcopy diagnosis allows for correct qualification of changes of the uterine cervix for treatment and, first of all, distinguishing paraphisiological conditions from pathological ones.

Key words: *menopause, cytology of the uterine cervix*

Piśmiennictwo

1. Abati A, Jaffurs W, Wilder AM. *Squamous atypia in the atrophic cervical vaginal smear: a new look at an old problem.* Cancer 1998; 84: 218–24.
2. Weintraub NT, Violi E, Freedman ML. *Cervical cancer screening in women aged 65 and over*. J Am Geriatr Soc 1987; 35: 870–5.
3. Lundberg GD. *The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses.* JAMA 1989; 262: 931–34.
4. *The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses: revised after the second National Cancer Institute*. Acta Cytol 1993; 37: 115–24.
5. Malarewicz A. *Cytodiagnostyka patologii szyjki macicy.* Blackhorse, Warszawa 2002.
6. Keating JT, Wang HH. *Significance of a Diagnosis of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance for Papanicolaou Smears in Perimenopausal and Postmenopausal Women.* Cancer 2001; 93: 100–5.
7. Flynn K, Rimm DL. *Diagnosis of "ASCUS" in women over age 50 is less likely to be associated with dysplasia.* Diagn Cytopathol 2001; 24: 132–6.
8. Malarewicz A. *Uwagi dotyczące zmodyfikowanej klasyfikacji obrazów cytologicznych System Bethesda 2001.* Ginekologia po Dyplomie 2003; 5: 36–40.
9. Stachowiak G, Jędrzejczyk S, Połać I, et al. *Atrofia narządów moczowo-płciowych u kobiet po menopauzie.* Przegl Menopauz 2003; 2: 48–51.
10. Odeblad E, Rudolfsson C. *Cervical Mucus in Human Reproduction.* In: T*he Biology of the Cervix.* Red. Blandau RJ, Moghissi K. The University of Chicago Press, Chicago 1973; 267–70.
11. Radew AE, Rose PG, Rodriguez M, et al. A*typical Squamous Cells of Undetermined Significance in Women over 55. Comparison with the General Population and Implications for Management.* Acta Cytol 1994; 43: 357–62.
12. Saminathan T, Lahoti C, Kannan V, et al. *Postmenopausal Squamous – cell Atypias: a Diagnostic Challenge.* Diagn Cytopathol 1994; 11: 226–30.
13. Kaminski PF, Sorosky JI, Wheelack JB, et al. *The Significance of Atypical Cervical Cytology in an Older Population.* Obstet Gynecol 1989; 73: 13–5.
14. Medey G, Surtees VM. *Squamous Atypia in the Atrophic Cervical Vaginal Smear.* Cancer 1998; 84: 200–1.
15. *The Revised Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses Raport of the 1991 Bethesda Workshop.* Acta Cytol 1992; 36: 273–6.
16. Soofer SB, Sidawy MK. *Reactive Cellular Change. Is there an Increased Risk for Squamous Intraepithelial Lesion?* Cancer 1997; 81: 144–7.
17. Richart RM. *Bethesda 2001: Jaki wpływ będzie miał nowy sposób opisywania wyników wymazu cytologicznego na praktykę kliniczną?* Ginekologia po Dyplomie 2002; 4: 42–59.
18. Cangiarella JF, Chhieng DC. *Atypical Glandular Cells – an Update.* Diagn Cytopathol 2003; 29: 271–279.
19. Anton RC, Ramzy I, Schwartz MR, et al. *Should the Cytologic Diagnosis of "Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance" Be Qualified?* Cancer 2001; 93: 93–9.
20. Madej J, Madej JG. *Kolposkopia*. W: *Ginekologia*. Red. Z. Słomko. PZWL, Warszawa 1997; 115–65.
21. Malarewicz A, Rokita W. *Kolposkopia praktyczna*. Blackhorse, Warszawa 2004.
22. Malarewicz A. C*ytologiczne badania przesiewowe raka szyjki macicy u kobiet i ich znaczenie w okresie po menopauzie.* Przegl Menopauz 2003; 5: 27–30.

Adres do korespondencji

UP 25
Box 715
ul. Pomorska 45/3
25-343 Kielce
e-mail: andrzejmalarewicz@interia. pl