

## MEDICINE AND PHARMACY

### Рідинна цитологія в діагностиці раку шийки матки

**Сльчанінова Тамара Іванівна<sup>1</sup>, Радченко Віталій Володимирович<sup>2</sup>,  
Сердюк Анна Василівна<sup>3</sup>, Сутуга Ганна Олександрівна<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> кандидат медичних наук, доцент;  
Дніпровський державний медичний університет; Україна

<sup>2</sup> кандидат медичних наук, доцент;  
Дніпровський державний медичний університет; Україна

<sup>3</sup> Військовий госпіталь В/ч А 1249; Україна

<sup>4</sup> Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 4»  
Дніпровської міської ради; Україна

**Анотація.** Рак шийки матки є важливою проблемою для охорони здоров'я в усьому світі в зв'язку з величезним рівнем захворюваності в країнах, що розвиваються. Рак шийки матки має тривалу передракову стадію, відому як дисплазія шийки матки або цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (ЦІН). Залежно від ступеня тяжкості, ЦІН може бути 1, 2 або 3 ступеня. Одним з найбільш ефективних методів скринінгу та профілактики раку шийки матки є виявлення цих передракових утворень за допомогою цитологічного дослідження шийки матки. Фарба Папаніколау, вперше винайдена доктором Джорджем Ніколасом Папаніколау, стала важливим досягненням для мікроскопічної оцінки відшарованих клітин шийки матки. З роками цей метод традиційно став більш поширеним і дав чудові результати, настільки, що захворюваність на рак шийки матки в розвинених країнах почала знижуватися. Однак, почали виявлятися деякі недоліки пов'язані зі звичайними мазками Папаніколау – незадовільні зразки через непрозорість матеріалів, хибнонегативні та помилкові негативні результати через недоліки при відборі зразків та у зв'язку з низькою чутливістю. Для подолання цих недоліків традиційного мазка Папаніколау в 1996 році було запроваджено рідинну цитологію. З того часу провели багато досліджень, щоб порівняти ефективність традиційного мазка Папаніколау та рідинної цитології. У цій статті представлений погляд практикуючих лікарів з питань, що стосуються ефективності цитології шийки матки, порівняння звичайного Пап-мазка і рідинної цитології, а також висвітлення плюсів і мінусів кожного методу.

**Ключові слова:** рідинна цитологія, традиційна цитологія, цервікальний мазок, рак шийки матки.

Висока захворюваність на рак шийки матки спостерігається в багатьох країнах Африки, Азії, значно нижче в Європі та США. У світі щохвилини одна жінка помирає від цієї підступної хвороби. В Україні рак шийки матки займає третє місце по смертності серед злоякісних новоутворень у жінок. Так, щорічно в Україні реєструється близько 4000 нових захворювань

## MEDICINE AND PHARMACY

і вмирає близько 1600 жінок. Щодня рак шийки матки забирає життя п'ятьох українок.

Найчастіше хвороба виникає у віці після 35 років, високий рівень захворюваності зберігається до 80-річного віку. У молодих жінок захворювання протікає більш злоякісно. До факторів ризику виникненням інвазивного раку шийки матки, відносять:

- кількість статевих партнерів у жінки протягом життя;
- вік, в якому розпочато статеве життя;
- сексуальна поведінка статевого партнера;
- наявність імуносупресії;
- куріння.

Відомо, що рак шийки матки протікає безсимптомно протягом тривалого періоду і тільки лабораторні дослідження допомагають виявити його на ранній стадії.

Для вчасної діагностики необхідне виконання такого діагностичного алгоритму: цитологічне обстеження, обстеження на вірус папіломи людини (ВПЛ), обстеження з використанням 3% оцтової кислоти та розчину Люголя, кольпоскопія, при потребі – прицільна біопсія, кюретаж цервікального каналу.

В програмах скринінгу раку шийки матки жінкам виконується цитологічне дослідження мазків цервікального епітелію. Цитологічний метод відносно дешевий, доступний та помірно ефективний для діагностики захворювань шийки матки. Злоякісний процес найчастіше виникає на місці стику багат шарового плоского епітелію з циліндричним, тобто в зоні трансформації. Тому саме з цієї ділянки важливо отримати клітинний матеріал для цитологічного дослідження. У репродуктивний період, в залежності від типу зони трансформації, вона може бути розташована як на ектоцервіксі так і на межі нижньої та середньої третин цервікального каналу. У вагітних вона частіше локалізується на ектоцервіксі. А у менопаузі навіть може локалізуватися вище середини цервікального каналу.

При традиційному цитологічному дослідженні має місце низька чутливість -53% (багато хибно позитивних і хибно негативних результатів) та низька відтворюваність (50% аденокарцином не були виявлені при контрольних цитологічних дослідженнях). На жаль в 70 - 90% випадків причиною хибно-негативних цитологічних відповідей є неякісне одержання матеріалу для цитологічного дослідження, а в 10-30% – помилкова інтерпретація цитологічних даних. Саме тому весь світ шукає нові методи діагностики, найбільш точні і в той же час прості, доступні великій кількості жінок. Сьогодні набув

## MEDICINE AND PHARMACY

розповсюдження інноваційний метод діагностики дисплазії та раку шийки матки – рідинна цитологія, він став доступним і в Україні.

Якщо звернутися до витоків рідинної цитології, то передумови для її виникнення ще у першій половині ХХ ст. описав відомий лікар Г. Папаніколау. Саме він запропонував методику гінекологічного скринінгу, яку дуже швидко визнали у більшості прогресивних країн світу як золотий стандарт профілактики раку шийки матки.

Рідинна цитологія – це спосіб підготовки цитологічних препаратів для їх подальшого перегляду в лабораторії. Виходячи з цього, система рідинної цитології має складатися з декілька етапів. Стандартизація методу починається на преаналітичному етапі з моменту одержання матеріалу. Сама процедура отримання матеріалу з поверхні шийки матки для традиційного і рідинного методу не відрізняється. Щіточку вводять у цервікальний канал, обережно направляючи центральну її частину по осі каналу. Далі щітку повертають на 360 градусів (як правило, за годинниковою стрілкою від 3 до 5 разів). Наконечник щіточки поміщається у флакон з рідиною-стабілізатором. Такий спосіб забезпечує доставку до лабораторії 100% зібраних клітин у контейнері з рідиною-консервантом в оптимальних умовах.

Наступний етап – виготовлення препаратів рідинної цитології на склі та фарбування їх за методом Папаніколау (PAP-тест). Останній етап – це вивчення препаратів та формування звіту за результатами цитологічного дослідження.

Клітини в препараті, якій готується за цим методом (відмінно від традиційного методу), розташовувані у вигляді моношару, окремо одна від одної, без накладання поверхні однієї клітини на іншу. У препараті завдяки цьому методу відсутні «незрозумілі» клітини, такі як еритроцити, лейкоцити, фрагменти клітин слизу, флора тощо.

Цитологічні висновки щодо препаратів рідинної цитології у лабораторії здійснюються за системою Bethesda (2014), в якій не просто стандартизовано термінологію, а ще й враховано чіткі критерії формулювання висновку, спираючись на морфологічні критерії (табл. 1).

Таблиця 1

Системи для оцінки PAP-теста

Класи (1954)	Дисплазія (1968)	ЦИН (CIN) (1978)	Бетезда (2014)
Клас I	нормальна	нормальна	NILM
Клас II	Запальна атипія або пухлинна	Запальна атипія, або пухлинна	ASCUS

## MEDICINE AND PHARMACY

Продовження табл. 1

Клас II	HPV	HPV	LSIL
Клас II	Атипія з HPV	Конділоматозна атипія та койлоцитотична атипія	LSIL
Клас II	Дисплазія легкого ступеня	CIN I	LSIL
Клас III	Дисплазія помірного ступеня	CIN II	HSIL
Клас III	Дисплазія важкого ступеня	CIN III	HSIL
Клас IV	Рак in situ	Рак in situ	HSIL
Клас V	Інвазивний рак	Інвазивний рак	Інвазивний рак

Згідно цієї класифікації зміни плоского епітелію оцінюють наступним чином:

NILM (Negative for intraepithelial lesion or malignancy) – відсутність внутриклітинного ураження або злоякісності, тобто цитограма в межах норми.

ASC-US (Atypical squamous undetermined significance) – атипіві клітини з невизначеними ознаками. На цій стадії зміни є зворотними.

ASC-H (Atypical squamous cells cannot exclude HSIL) – атипіві клітини плаского епітелію, коли не можна виключити дисплазію.

LSIL (Low-Grade SIL) – клітини з ознаками порушення, низький ступінь злоякісності, легка дисплазія.

HSIL (High-Grade SIL) – ураження високого ступеня злоякісності, підозра на рак.

CIS (Carcinoma in situ) – інвазивний плоскоклітинний рак.

Зміни залозистого епітелію:

AGC-US (Atypical glandular cells of undetermined significance) – атипіві клітини залозистого епітелію невиясненого значення.

AGC favor neoplastic (Atypical glandular cells, favor neoplastic) – атипіві клітини з підозрою на неоплазію (передракове ураження).

AIS (Adenocarcinoma in Situ) – аденокарцинома.

Система Bethesda об'єднала світ завдяки універсальним цитологічним висновками, зрозуміла ученим та клініцистам у різних країнах, що дає змогу обмінюватися інформацією, консультувати складні випадки.

Наприкінці минулого століття відразу кілька біотехнологічних компаній взялися за створення «автоматичного скринера» – машини, яка хоча б частково могла перебрати на

## MEDICINE AND PHARMACY

себе роботу лікаря-цитолога. Результатом цих розробок стали три технічні рішення, майже одне за одним запропоновані трьома американськими компаніями:

- 1993 р. – компанія TriPath запропонувала систему SurePath.

- 1996 р. – компанія Hologic – систему ThinPrep.

- 2006 р. – компанія MonoGen – систему Monoprep.

Практичному лікареві-гінекологу важливо не тільки обирати, яку цитологію використовувати (традиційну або рідинну), але і яку рідинну, тому що існують різні технології. Одна з них – технологія компанії Becton Dickinson (BD) Sure Path™ (США), яка має низку переваг: схвалена FDA з 1999 р., з 2004 р офіційно схвалено NICE в Англії та Уельсі, зареєстрована в Україні. BD підвищує якість цитологічного препарату за рахунок технології збагачення клітинного матеріалу (спеціальна технологія видалення всіх домішок, які можуть перешкоджати отриманню якісного моношарового препарату)

Етап стандартизації для методу BD починається на преаналітичному етапі з моменту забору матеріалу. Сама процедура отримання матеріалу з поверхні шийки матки для традиційного і рідинного методу не відрізняється. Оптимальний час забору матеріалу для цитологічного дослідження 10-20-й день менструального циклу, оптимально в його середині.

Наконечник щітки поміщається у флакон з рідиною-стабілізатором. У такий спосіб 100% зібраних клітин доставляються до лабораторії у контейнері з рідиною-консервантом в оптимальних для збереження клітин умовах. Доведено, що цей етап є дуже важливим, адже тільки він забезпечує збереження клітинного матеріалу в повному обсязі, тоді як промивання пристрою для забору матеріалу з подальшою його утилізацією (як до прикладу в методі Thin Prep) призводять до втрати, іноді значної, частини клітинного матеріалу.

У контейнері BD клітини не втрачаються, не деформуються, а транспортуються в лабораторію в оптимальних для них умовах. І вже в лабораторії здійснюється багатоетапний процес підготовки і фарбування препаратів на станції BD.

Цей процес починається з переміщення контейнеру на прилад Vortexer, який завдяки вібрації сприяє максимальному перемішуванню зразка і рівномірному розподілу клітин у розчині. Потім прилад BD Prep Mate одноразовим шприцом проколє контейнер, ще кілька разів перемішує вміст і обережно під кутом нашаровує клітинну суспензію на запатентований

## MEDICINE AND PHARMACY

полісахаридний гель. Під час двох послідовних центрифугувань буде видалено всі сторонні домішки: кров, слиз, частину елементів запалення, дебрис із осадженням клітинної суспензії на дно пробірки через градієнт щільності полісахаридного гелю. В результаті ми отримуємо концентрований, очищений від домішок клітинний осад, який і використовується для приготування препаратів.

Потім пробірки з очищеним клітинним концентратом поміщаються на фарбувальну станцію BD Prep Stain, на якій відбувається процес нанесення клітинного матеріалу на скло і фарбування цитологічного препарату за Папаніколау в автоматичному режимі.

Матеріал наноситься у спеціальні камери, дном яких є предметне скло BD SurePath™ зі спеціальним покриттям для кращої адгезії клітин до поверхні.

Препарати рідинної цитології BD фарбуються за Папаніколау стандартними готовими барвниками з автоматичним контролем часу експозиції. Це дає змогу отримати стандартно пофарбовані препарати, що дуже важливо для морфологічної оцінки.

Перевагою методу рідинної цитології також є можливість виконувати кілька видів досліджень з одного контейнера, це імуноцитохімічне та молекулярне тестування (ко-експресія білків p16 і Ki-67); визначення вірусу папіломи людини (ВПЛ) високого канцерогенного ризику та інфекцій, що передаються статевим шляхом. Один зразок матеріалу дає змогу визначити наявність вірусу ВПЛ високого канцерогенного ризику, вірусне навантаження, наявність інтраепітеліальних змін у ПАП-тесті та, за потреби, імуноцитохімічну відповідь маркерів проліферації, що формулює комплексний результат різних методів лабораторного дослідження і допомагає гінекологу обрати оптимальну тактику ведення пацієнтки.

Дійсно, при використанні рідинної цитології маємо полегшення та пришвидшення роботи цитолога, але водночас і втрату значної кількості інформації, яку кваліфікований цитолог зазвичай отримує від додаткових елементів, наявних у зразку, але небажаних для автоматичного сканування. Крім того, автоматичні сканери налаштовані на певний кольоровий спектр, зазвичай монохромний, що є відмінним від кольорової гама класичного PAP-тесту. Це викликає певні незручності при подальшому перегляді препаратів скринерами та цитологами. Тож чи може існуюча автоматична система замінити лікаря-цитолога? Так, може! Але лише в 16% випадків, які в середньому класифікуються системою як «норма» та підлягають лише перегляду скринером. Цікаво також, наскільки можна довіряти

## MEDICINE AND PHARMACY

результатам автоматичного перегляду препаратів, чи може автоматичний сканер помилятися? Результати тривалих спостережень демонструють, що в середньому автоматичні скануючі системи припускаються помилок у 3% випадків.

Цитологічний скринінг має бути не тільки ефективним щодо раннього виявлення передракових станів, а також і економічно вигідним. Хоча дебати між діагностичною ефективністю звичайного Пап-мазка та рідинної цитології тривають, не можна заперечувати той факт, що звичайний Пап-мазок зручний і простий у виконанні, а також не вимагає високотехнологічного обладнання. Витрати на тестування за допомогою рідинної цитології потребують дорогого автоматизованого пристрою та обмежують її використання в бідних і розвинених країнах. Рідинна цитологія має перевагу над звичайним мазком Папаніколау, оскільки дає чіткішу мікроскопічну картину, а матеріал може бути збережений для подальшого тестування. На тлі недостатнього фінансування існує необхідність переглянути економічну ефективність методу рідинної цитології порівняно зі звичайним мазком, особливо за відсутності тестування на ВПЛ у більшості державних центрів.

Після того, як понад шість десятиліть тому було започатковано мазок Папаніколау, у сфері скринінгу раку шийки матки з'явилось безліч технологічних розробок. Метод рідинної цитології є вагомим модифікацією процедури цитологічного дослідження шийки матки. В Україні, незважаючи на те, що в багатьох приватних центрах відбувся перехід від традиційного Пап-мазка до рідинної цитології, в державних закладах, на жаль, традиційний Пап-мазок все ще зберігає свою важливість як метод вибору в умовах обмежених ресурсів.

Можна зробити висновок, що, оскільки нові технології продовжують розвиватися, зусилля повинні бути достатньо обережними, щоб гарантувати, що неперевершений минулий успіх буде продовжений у майбутньому. Наскільки б корисним не був звичайний мазок Папаніколау, рідинна цитологія має чимало переваг над ним. Більшість країн, що розвиваються, прийняли рідинну цитологію як метод першого ряду для скринінгу раку шийки матки. Наразі залишається відкритим питання, чи є рідинна цитологія достатньо ефективною, щоб повністю замінити традиційний мазок Папаніколау у діагностиці патології шийки матки та попередженні раку шийки матки.

### References:

- [1] Радченко Ю, Комофілова О. Огляд керівництва ВООЗ із цервікального скринінгу Київ, 2020. «Лабораторна справа» - № 5/2020 -, с.48-49.

## MEDICINE AND PHARMACY

- [2] Болгова Л.С. Цитологія органів і тканин людини. – К. Книга-плюс, 2018. 288 с.
- [3] Т.П.Богомаз, О.В.Небильцова. Рідинна цитологія: не всі методи однакові. Який метод обрати? Медичні аспекти здоров'я жінки. 3 (132)' 2020. с. 37-42.
- [4] Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J. et al. / Screening for cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2018. Vol. 320. № 7. H. 674-686.
- [5] Dasgupta S. The Efficiency of Cervical Pap and Comparison of Conventional Pap Smear and Liquid-Based Cytology: A Review. Cureus. 2023 Nov 6;15(11):e48343.
- [6] Kituncharoen S., Tantbirojn P., Niruthisard S. Comparison of Unsatisfactory Rates and Detection of Abnormal Cervical Cytology Between Conventional Papanicolaou Smear and Liquid-Based Cytology (Sure Path) Asian Pac J Cancer Prev. 2015; 16 (18).
- [7] Honarvar Z, Zarisfi Z, Salari Sedigh S, Masoumi Shahrabak M. Comparison of conventional and liquid-based Pap smear methods in the diagnosis of precancerous cervical lesions. J Obstet Gynaecol. 2022 Aug;42(6):2320-2324.
- [8] Hashmi AA, Naz S, Ahmed O, Yaqeen SR, Irfan M, Asif MG, Kamal A, Faridi N. Comparison of Liquid-Based Cytology and Conventional Papanicolaou Smear for Cervical Cancer Screening: An Experience From Pakistan. Cureus. 2020 Dec 26;12(12):e12293.
- [9] Perkins RB, Guido RS, Castle PE, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. J Low Genit Tract Dis 2020; 24:102.