


 Государственный научный центр  
 Федеральный медицинский  
 биофизический центр  
 имени А.И. Бурназяна  
 ФМБА России

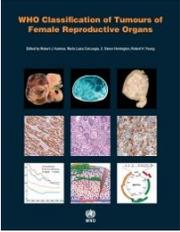
## Диагностика предраковых поражений шейки матки: комплексный подход

Константин Павлов  
[kpavlov@fmbcfmba.ru](mailto:kpavlov@fmbcfmba.ru)

Москва, 2018

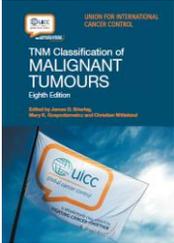
## Источники

- WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4<sup>th</sup> ed., 2014 [www.iarc.fr](http://www.iarc.fr)
- College of American Pathologists [www.cap.org](http://www.cap.org)
- UICC TNM classification of malignant tumors 8<sup>th</sup> ed., 2017 [www.uicc.org](http://www.uicc.org)



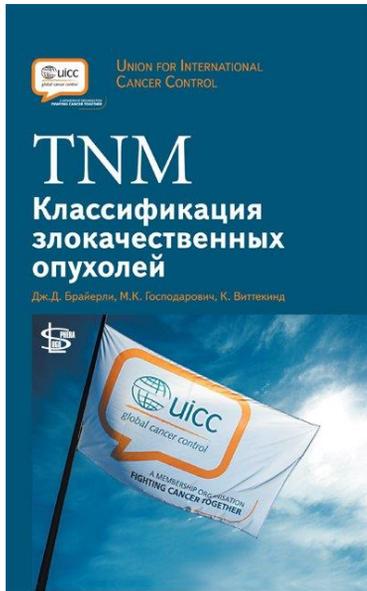


COLLEGE of AMERICAN  
PATHOLOGISTS





## TNM 8<sup>th</sup> edition



- Международное издание - 2017 год;
- Русскоязычное издание - сентябрь 2018 года;
- Используется с 1.01.18 в США и странах Европы;
- Основа для клинических рекомендаций (NCCN);
- Клинические рекомендации RUSSCO основаны на TNM 7<sup>th</sup> ed.

## Темы для обсуждения

- Биология ВПЧ – клинические аспекты;
- Роль ВПЧ-тестирования в диагностике плоскоклеточных поражений шейки матки;
- Цитологическая диагностика плоскоклеточных поражений шейки матки;
- Плоскоклеточные поражения. Терминология и критерии;
- Роль биомаркеров в диагностике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки.

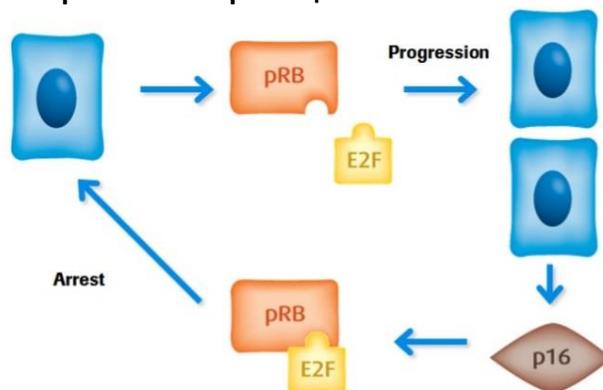
## Биология ВПЧ

2 типа взаимодействия вируса с пораженной клеткой:

- *Транзиторная инфекция*: чаще типы с низким онкогенным риском (6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73, 81), вирус реплицируется в цитоплазме клетки, не встраивается в ее геном, может вызывать усиление пролиферации, инфекция обычно саморазрешается;
- *Трансформирующая инфекция*: типы с высокой онкогенностью (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68; **до 70% - 16 и 18 типы**), встраивается в геном и повреждает его, неконтролируемая пролиферация, моноклональное поражение.

## Биология ВПЧ

### Транзиторная инфекция

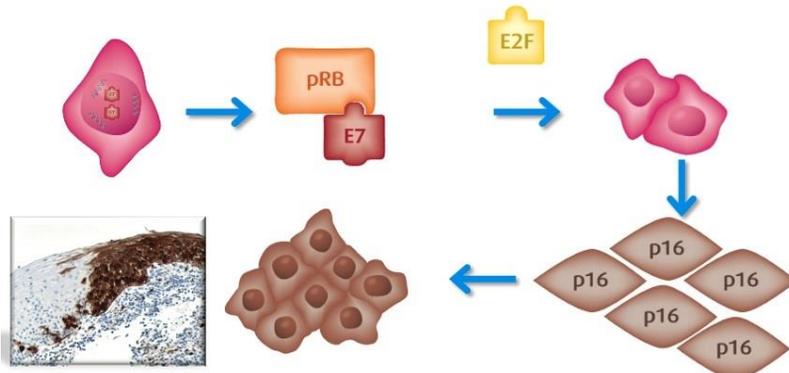


Транзиторная инфекция может усиливать пролиферацию клеток, однако не нарушает взаимодействие между RB и E2F и не влияет на экспрессию p16

<http://www.ventana.com/cervical>

## Биология ВПЧ

### Трансформирующая инфекция (онкогенная)



При трансформирующей инфекции вирусный белок E7 нарушает функцию RB, блокируя его связывание с E2F; Это ведет к усилению клеточной пролиферации, вызывает генетическую нестабильность и гиперэкспрессию p16 (определяется при ИГХ)

<http://www.ventana.com/cervical>

## ВПЧ-тестирование per se

- Позволяет **определить риск** развития
  - 16 и 18 типы ВПЧ – 70% РШМ
  - 12 типов высокого риска
- Позволяет применить **более простые алгоритмы**
  - разделение на три категории: 16&18, 12 прочих, отрицательно
- Позволяет **увеличить интервал** тестирования до 5 лет
  - с цитологией или самостоятельно
- **Лишено субъективности**
  - при условии полностью автоматизированных систем
  - при условии клинической валидации
- Высокопроизводительные системы и тесты в кабинете гинеколога



## ВПЧ-тестирование в программе скрининга

Huh et al.

Journal of Lower Genital Tract Disease • Volume 19, Number 2, April 2015

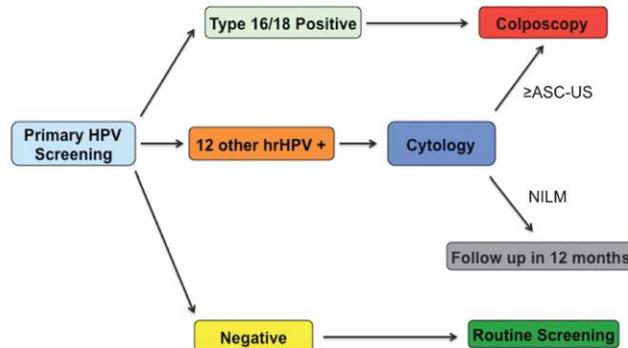


FIGURE 1. Recommended primary HPV screening algorithm. HPV, human papillomavirus; hrHPV, high-risk human papillomavirus; ASC-US, atypical squamous cells of undetermined significance; NILM, negative for intraepithelial lesion or malignancy.

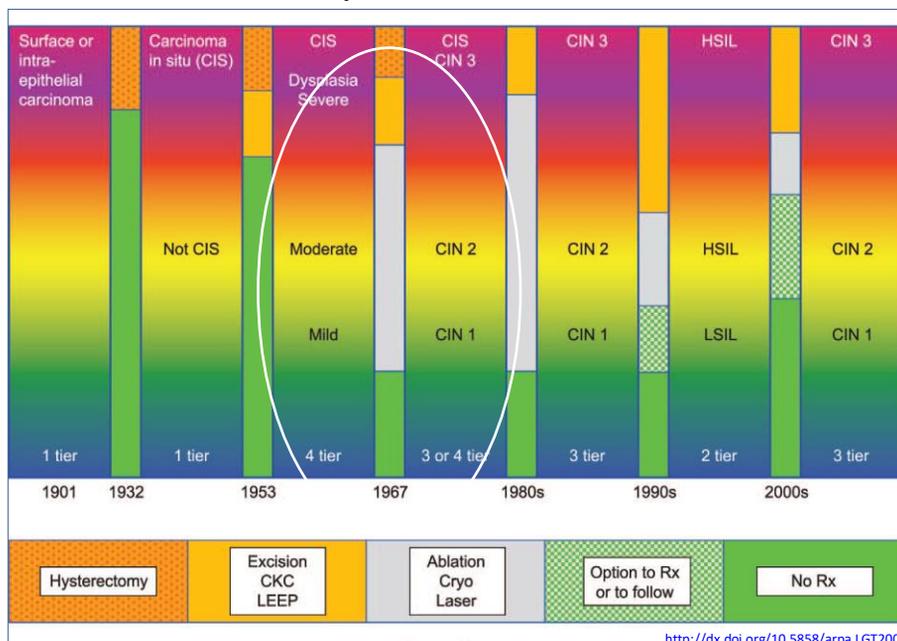
## ВПЧ-тестирование: взгляд патолога и цитолога

- Меньше объем диагностического материала в цитологии («+» или «-»?);
- Больше настороженность патолога в отношении биоптата («смотрю тщательнее»);
- Риск ложноположительных результатов («16 тип – нужно что-нибудь найти»);
- Риск «пропустить» high-grade поражения, не связанные с ВПЧ.

## Цитология: история The Bethesda System

- 1988 г. Предложена единообразная терминология для интерпретации цервикальной/вагинальной цитологии (LSIL, HSIL);
- 1991 г. Предложены критерии адекватности (во второй половине 1990-х гг 90% лабораторий в США используют TBS);
- 1994 г. первый атлас The Bethesda System;
- 2001 г. ASCCP предложила клинические рекомендации для атипии (2-х уровневые для всех и 3-х уровневые для подростков и молодых женщин), в 2006 и 2013 гг почти без изменений;
- 2014 г. выход дополненной классификации (категории атипии не изменились).

## А в это время в гистологии..



# WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4<sup>th</sup> ed., 2014

## Low-grade squamous intraepithelial lesion

### Definition

An intraepithelial lesion of squamous epithelium that represents the clinical and morphological manifestation of a productive HPV infection. Low-grade refers to the associated low risk of concurrent or future cancer.

ICD-O code 8077/0

### Synonyms

Cervical intraepithelial neoplasia, grade 1 (CIN 1); mild squamous dysplasia; flat condyloma; koilocytotic atypia; koilocytosis

## High-grade squamous intraepithelial lesion

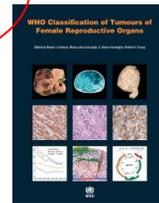
### Definition

A squamous intraepithelial lesion that carries a significant risk of invasive cancer development if not treated [412,1586].

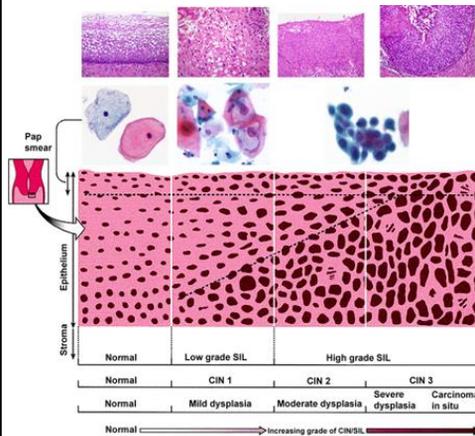
ICD-O code 8077/2

### Synonyms

Cervical intraepithelial neoplasia, grade 2 (CIN 2); cervical intraepithelial neoplasia, grade 3 (CIN 3); moderate squamous dysplasia; severe squamous dysplasia; squamous carcinoma in situ (CIS)



# FIGO Cancer Report 2015



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Gynecology and Obstetrics

www.ijgo.org

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijgo

FIGO CANCER REPORT 2015

Pathology of cancers of the female genital tract

Jaime Prat

Department of Pathology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Autonomous University of Barcelona, Spain

dysplasia and CIS. The sequence of histologic changes from CIN 1 to CIN 3 is shown in Fig. 3 [1,2].

squamous cell carcinoma. The terms CIN, dysplasia, CIS, and squamous intraepithelial lesion (SIL) are commonly used interchangeably [1,2] (Fig. 3).



## Проект LAST

- LAST: low anogenital squamous terminology;
- Оригинальное исследование опубликовано в 2012 году (Arch Pathol Lab Med, J Low Genit Tract Dis, Int J Gynecol Pathol);
- 5 рабочих групп ведущих специалистов (более 50 человек) в сфере диагностики и лечения плоскоклеточных поражений, мета-анализ литературы, консенсусная конференция по принятию рекомендаций;
- Основная цель – унификация терминологии и подходов к использованию биомаркеров в диагностике плоскоклеточных ВПЧ-ассоциированных поражений;
- Публикация в свободном доступе.

<http://dx.doi.org/10.5858/arpa.LGT200570>

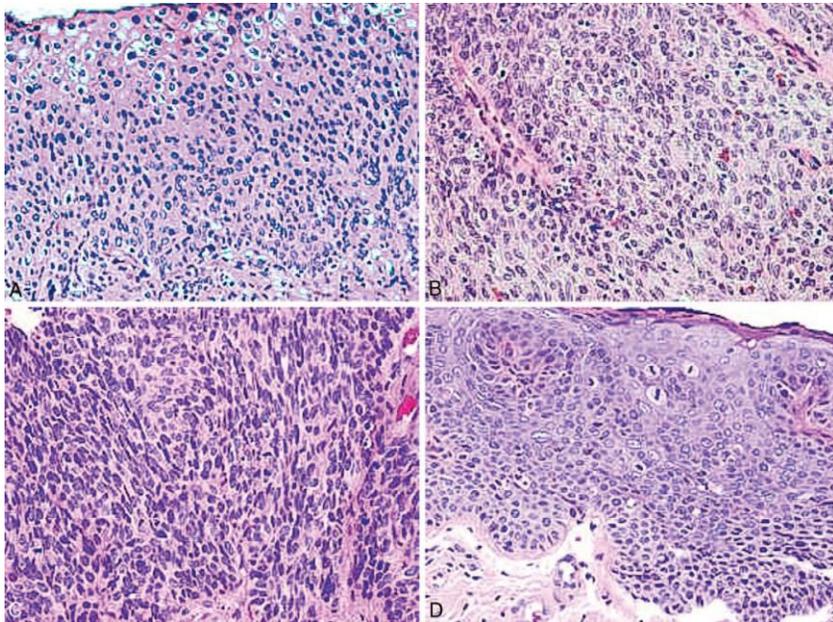
## Плоскоклеточные поражения. Терминология и критерии

- Рабочая группа проекта LAST рекомендует использовать 2-х уровневую классификацию плоскоклеточных поражений: плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой и низкой степени (HSIL и LSIL);
- Основа такой классификации – биология папилломавирусной инфекции;
- Унификация цитологической и гистологической терминологии = оптимизация лечения;
- В заключение в скобках может быть добавлена -IN терминология с указанием локализации процесса (-IN2 – см. раздел «Биомаркеры»).

## Плоскоклеточные поражения. Терминология и критерии

- Плоскоклеточные поражения шейки матки (LSIL и HSIL) – это не часть континуума, а разные процессы;
- Не существует биомаркеров, подтверждающих существование трех категорий вирус-ассоциированного поражения;
- Категория CIN2 – собирательная и требует дополнительного уточнения (low grade vs High);
- Взаимодействие вируса с клеткой плоского эпителия не зависит от анатомической локализации.

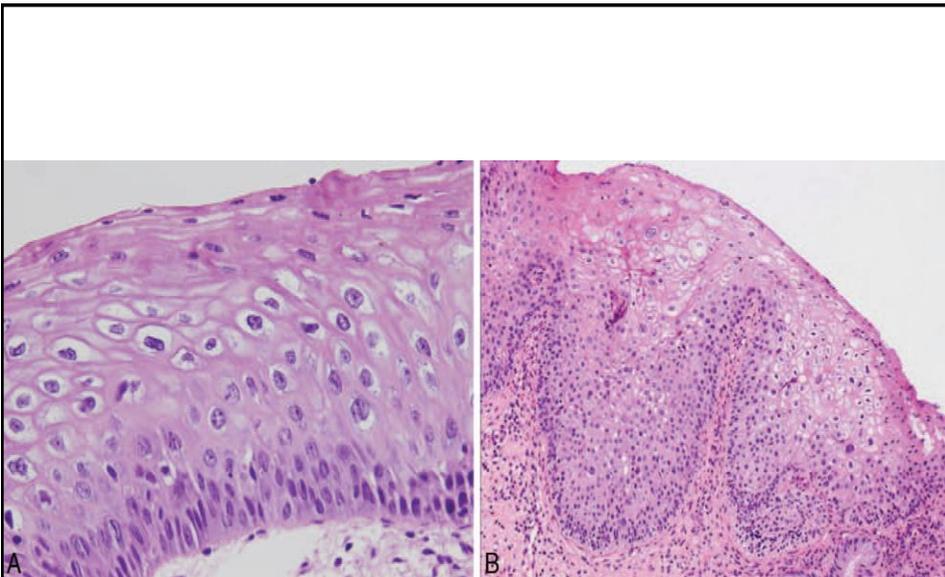
## Унификация терминологии LAST



<http://dx.doi.org/10.5858/arpa.LGT200570>

## LSIL

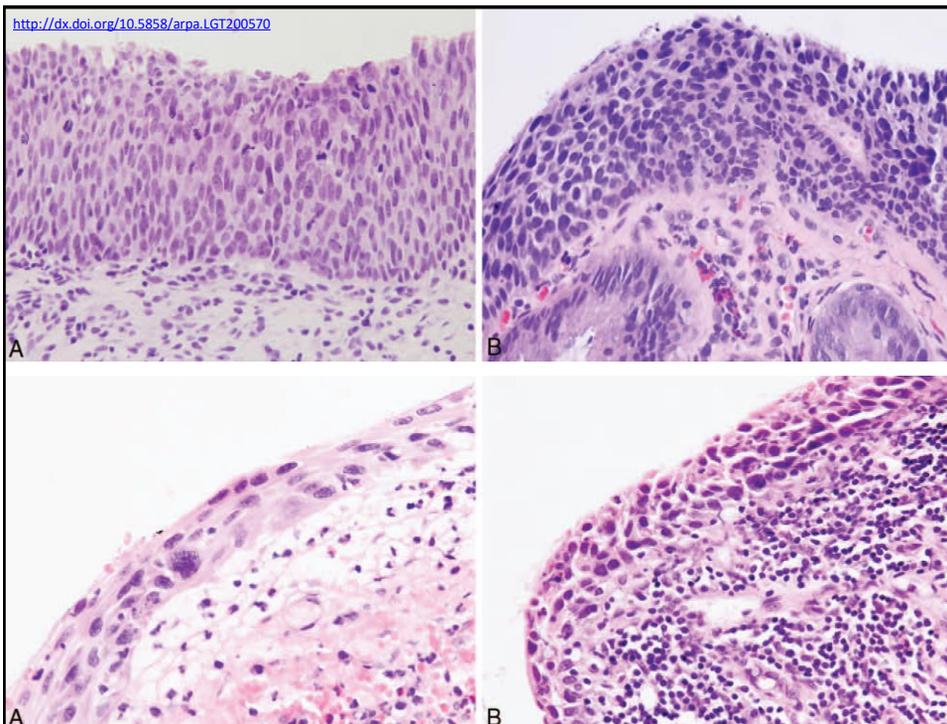
- Пролиферация клеток плоского эпителия с увеличенными ядрами, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, нерегулярными ядерными мембранами; созревание клеток начинается в средней трети эпителиального пласта; фигуры митозов ограничены нижней третью эпителиального пласта;  
и/или
- Наличие койлоцитов (крупные полиморфные ядра, многоядерность и перинуклеарное просветление); отсутствие признаков high-grade поражения.



<http://dx.doi.org/10.5858/arpa.LGT200570>

## HSIL

- Пролиферация клеток плоского эпителия с увеличенными ядрами, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, нерегулярными ядерными мембранами; признаки созревания клеток отсутствуют/ограничены верхней третью пласта клеток, фигуры митозов определяются не только в нижней, но и средней и верхней части эпителиального пласта.



Роль биомаркеров в диагностике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки

- 3 биомаркера используются (согласно данным литературы): p16, ProEx C и Ki-67;
- LAST Project: «p16 - единственный маркер с достаточным уровнем доказательности... рекомендован к использованию»;
- ProExC и Ki-67 могут быть использованы как самостоятельно, так и в сочетании с p16 (данных недостаточно для рекомендации).

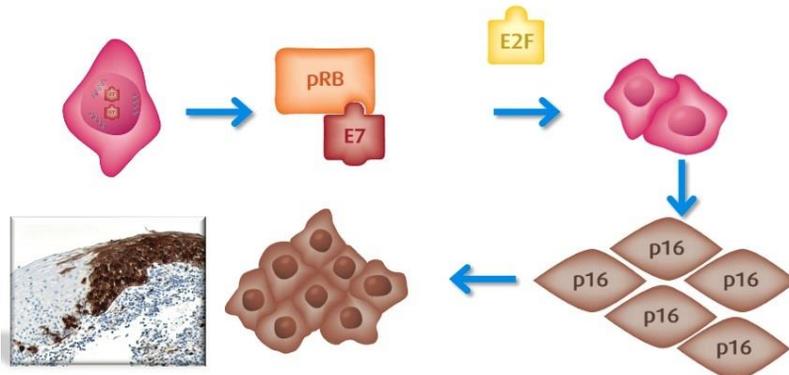
<http://links.lww.com/LGT/A6>

Роль биомаркеров в диагностике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки

- p16 - ген опухолевый супрессор, препятствует диссоциации комплекса RB+E2F и переходу клетки в S-фазу клеточного цикла;
- Белки ВПЧ E6 и E7 связываются с RB, высвобождая E2F (фактор транскрипции), и стимулируют деление клетки;
- Белок RB вызывает повышение экспрессии p16 – возможность для ИГХ-диагностики.

## Биология ВПЧ

### Трансформирующая инфекция (онкогенная)



При трансформирующей инфекции вирусный белок E7 нарушает функцию RB, блокируя его связывание с E2F; Это ведет к усилению клеточной пролиферации, вызывает генетическую нестабильность и гиперэкспрессию p16 (определяется при ИГХ)

<http://www.ventana.com/cervical>

### Роль биомаркеров в диагностике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки

p16 в диагностике ВПЧ-ассоциированных поражений (NordiQC, Assessment Run 26 2009):

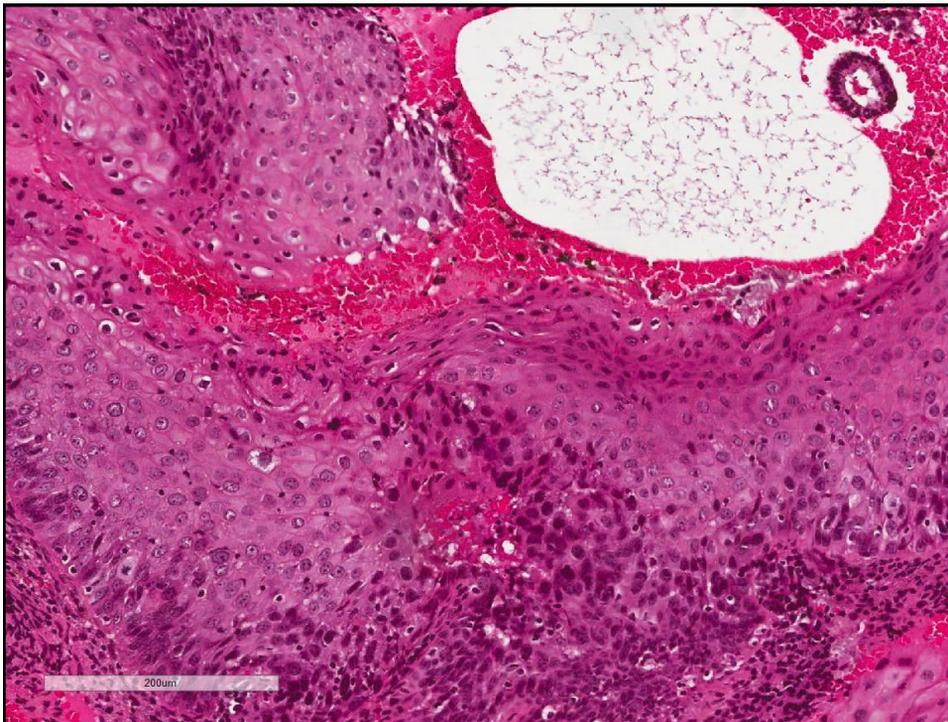
- Клоны: JC8, **E6H4**, G175-405, 16P04 and 16P07;
- Протокол демаскировки: тепловая (Ventana);
- Контроль: миндалина (ФДК – ядерная + цитоплазматическая, слабо/умеренно-выражена).

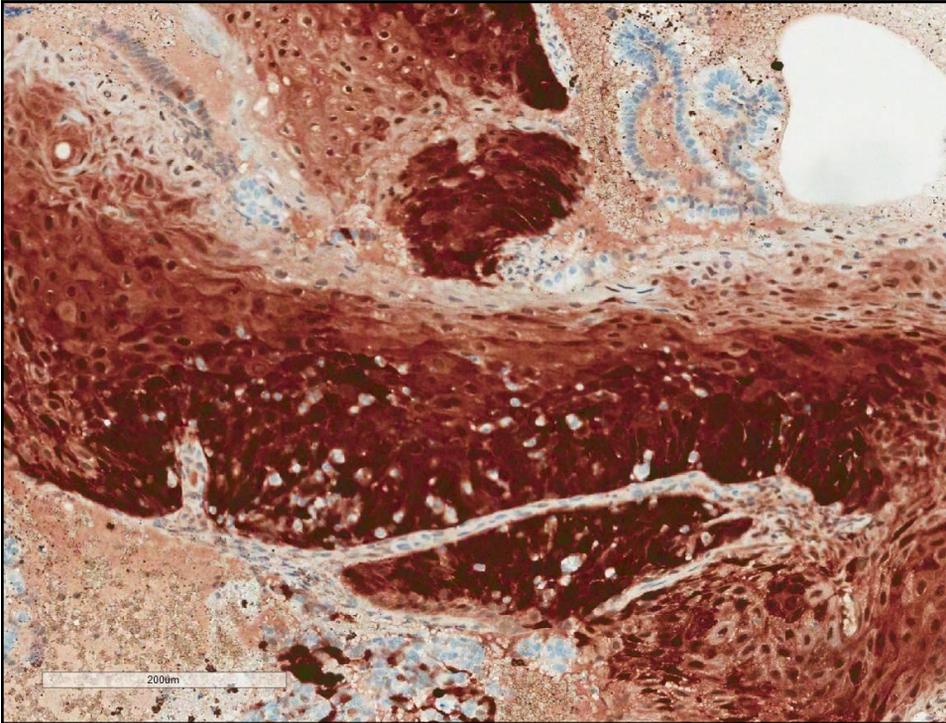
[http://www.nordiqc.org/downloads/assessments/26\\_59.pdf](http://www.nordiqc.org/downloads/assessments/26_59.pdf)

## Роль биомаркеров в диагностике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки

Оценка результатов ИГХ p16 в плоском эпителии:

- Выраженная диффузная (блок) реакция = **положительная реакция**;
- Ядерное или ядерное + цитоплазматическое диффузное окрашивание базальных клеток с вовлечением как минимум *нижней трети* эпителиального пласта;
- Все другие типы окрашивания – **отрицательная реакция!**



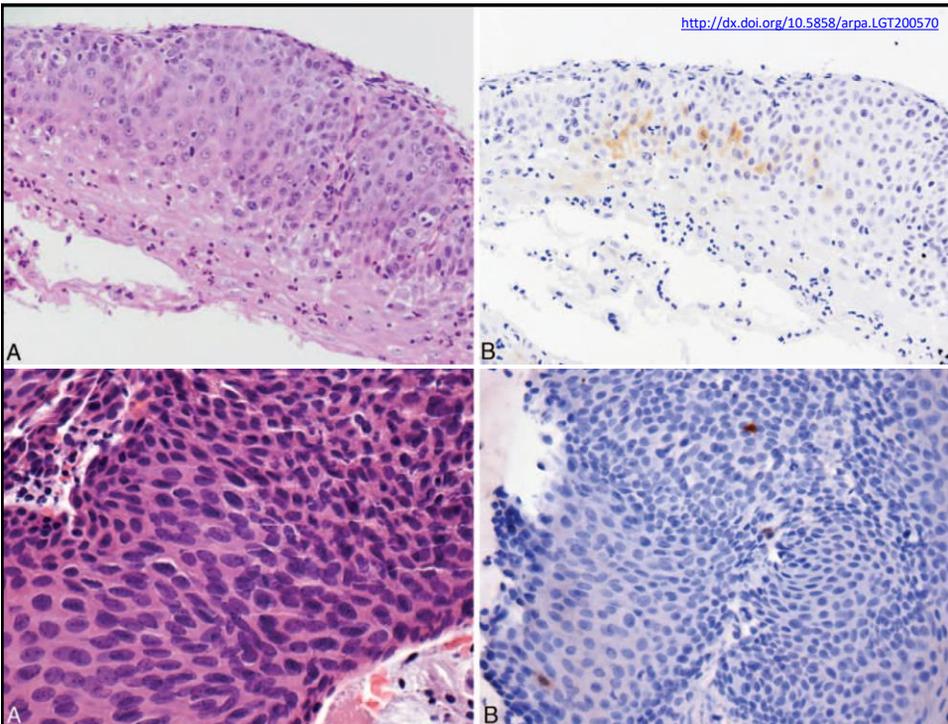
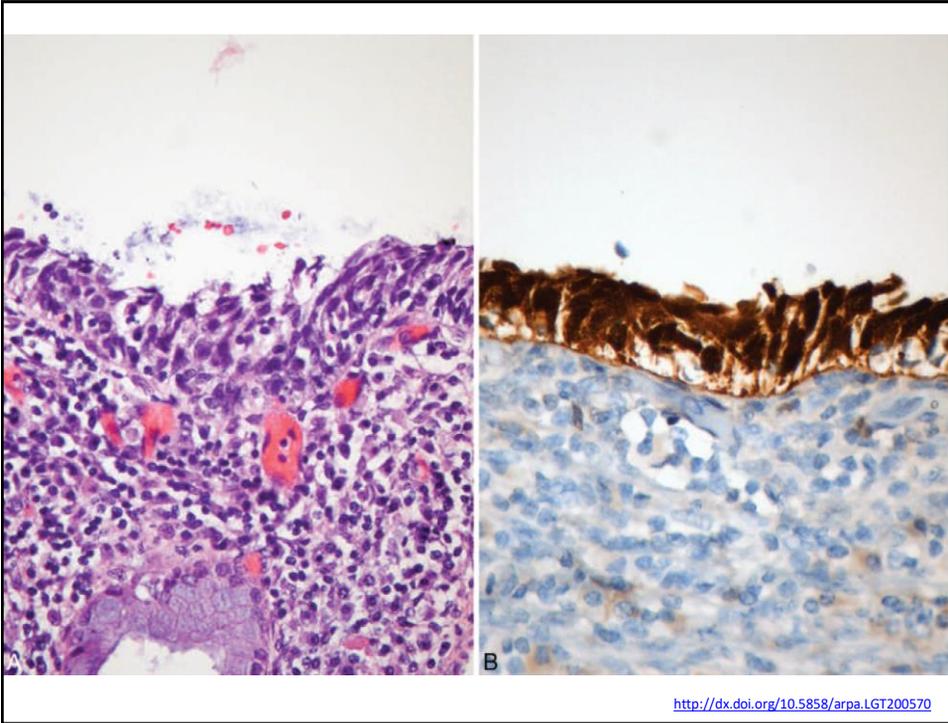


## Роль биомаркеров в диагностике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки

Рекомендации проекта LAST:

1. Рекомендуется использовать ИГХ p16 в ситуации, когда дифференциально-диагностический ряд включает предраковое поражение (-IN2/-IN3) и морфологически сходные процессы без злокачественного потенциала (атрофия, незрелая плоскоклеточная метаплазия, репаративные изменения, тангенциальный срез);

**Положительный p16 = HSIL**, отрицательный – LSIL или не ВПЧ-связанные изменения.

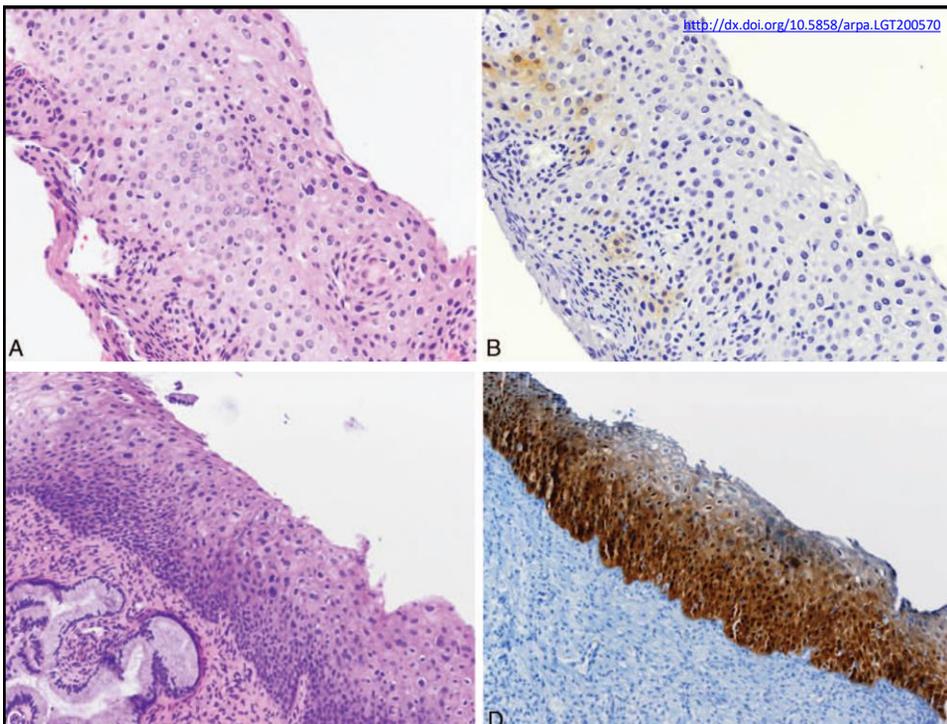


Роль биомаркеров в диагностике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки

Рекомендации проекта LAST:

2. Если патолог определяет образование как CIN2 (пользуясь терминологией и критериями -IN), при этом образование может быть отнесено как к low-grade так и high-grade категории, рекомендуется использовать ИГХ p16 для уточнения диагноза;

**Положительный p16 = HSIL.**



## Роль биомаркеров в диагностике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки

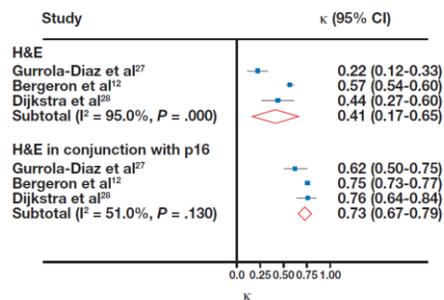
### Рекомендации проекта LAST:

- р16 рекомендуется использовать в тех ситуациях, когда имеются разногласия между патологами по поводу характера патологического процесса, при наличии в дифференциально-диагностическом ряде предракового поражения (-IN2 или -IN3);

## Роль биомаркеров в диагностике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки

### Повышение воспроизводимости диагноза:

- Метаанализ (LAST 2 года спустя): CIN2 без p16 ( $\kappa = 0,41$ ; 0,17-0,65); CIN2 с p16 – ( $\kappa = 0,73$ ; 0,67-0,79); [Reuschenbach, 2014];

DOI: [10.1309/AJCP3TPHV4TRIZEK](https://doi.org/10.1309/AJCP3TPHV4TRIZEK)

## Роль биомаркеров в диагностике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки

Рекомендации проекта LAST:

- 4. Не рекомендуется** использовать p16 в качестве рутинного дополнения к классической гистологии (H&E) в тех ситуациях, когда ВПЧ-ассоциированные изменения отсутствуют или диагностированы как -IN1 или -IN3;

## Рекомендация #4: детали

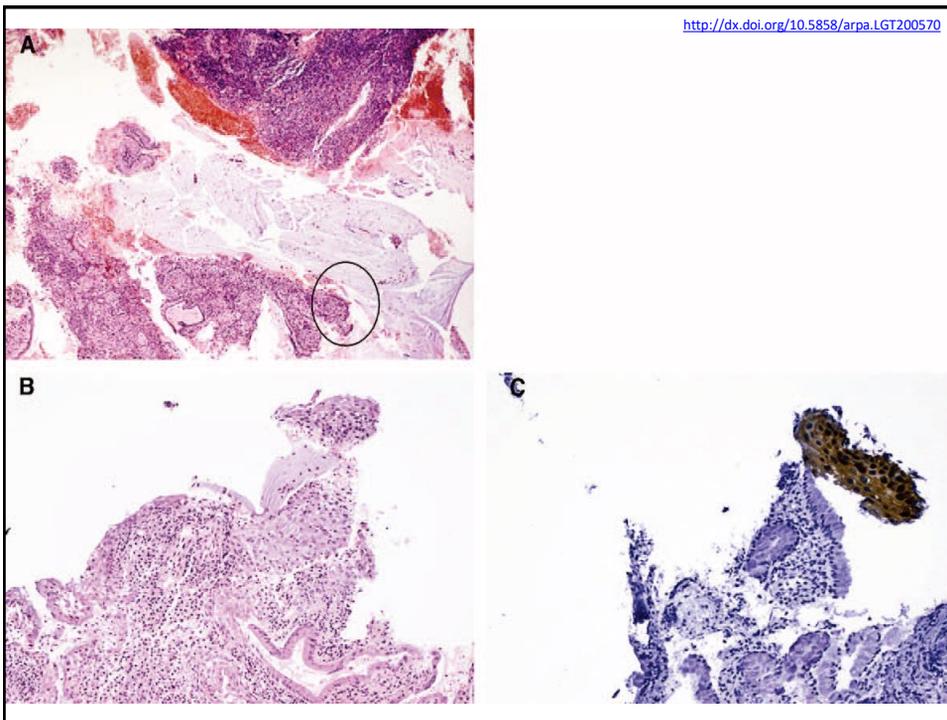
- p16-позитивный LSIL (до 30% CIN1 p16+):
  - риск оценки как high-grade образования и неправильного лечения;
  - нет накопленных данных о течении p16+ LSIL – вероятно, выше риск прогрессии; возможно, отдельная категория поражения [Ozaki S, 2011];
- p16-негативный HSIL (p16+ 80-90% CIN2 и 99% CIN3):
  - Нет данных о течении p16-негативного HSIL, риск недооценки и неправильного лечения.

## Роль биомаркеров в диагностике ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки

### Рекомендации проекта LAST:

4а. Рекомендуется использовать p16 в тех ситуациях, когда гистологическое заключение  $\leq$ -IN1, при этом цитологическое заключение соответствует HSIL, ASC-H, ASC-US/HPV-16+ или AGC (NOS).

При наличии p16-позитивной зоны она также должна соответствовать гистологическим критериям high-grade поражения.



## Выводы

- 2 основных типа ВПЧ-инфекции = 2 морфологические категории;
- Двухуровневая терминология плоскоклеточных поражений отражает патогенез, привычна клиницисту и не оставляет «белых пятен»;
- p16 имеет конкретную (вспомогательную) диагностическую ценность, но не заменяет морфолога.

