



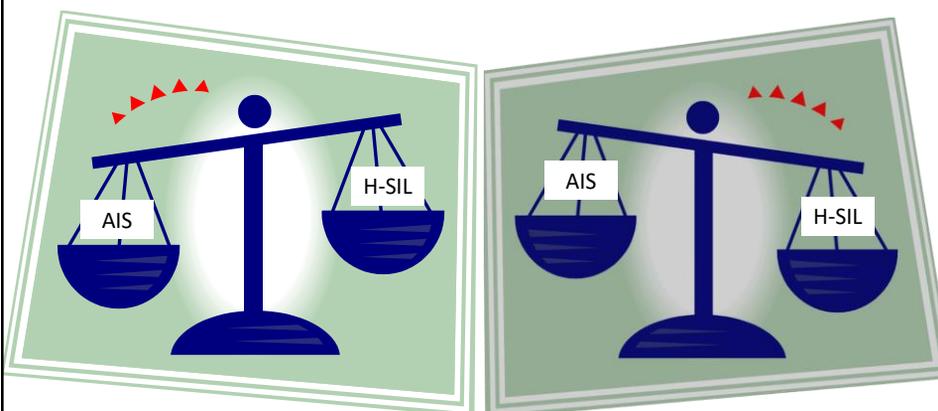
ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России  
 Центр планирования семьи и репродукции



## Особенности диагностики предраковых поражений эндоцервикса

к.м.н. Могиревская О.А.  
 к.м.н. Шамаракова М.В.

### Плоскоклеточные vs. железистые поражения шейки матки



Трудности диагностики  
 Тяжесть течения

Встречаемость, эффективная  
 профилактика, методы лечения

## Гистологические классификации: ВОЗ 2014

Нозология	
<b>Аденокарциномы и предраковые поражения</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Эндоцервикальная аденокарцинома in situ</li> <li>Эндоцервикальная аденокарцинома</li> <li>Муцинозная аденокарцинома муцинозная (неспецифического типа), желудочного типа (включая злокачественную аденому), кишечного типа, перстневидноклеточная</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Вилогландулярная</li> <li>Эндомиоидная</li> <li>Светлоклеточная,</li> <li>Серозная</li> <li>Мезонфральная</li> <li>Аденокарцинома смешанная с нейроэндокринной карциномой)</li> </ul>
<b>Доброкачественные железистые и опухолеподобные поражения</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Эндоцервикальный полип</li> <li>Мюллерова папиллома</li> <li>Наботовы кисты</li> <li>«пучок туннелей»</li> <li>Микрожелезистая гиперплазия</li> <li>Дольковая эндоцервикальная железистая гиперплазия</li> <li>Диффузная ламинарная эндоцервикальная гиперплазия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Остатки и гиперплазия мезонефроса</li> <li>Реакция Ариас-Стелла</li> <li>Эндоцервикоз</li> <li>Эндомиоид</li> <li>Тубоэндомиоидная метаплазия</li> <li>Эктопическая ткань предстательной железы</li> </ul>

## Гистологические классификации: другие

- Предыдущая классификация ВОЗ (2003)

Нозология	Код
Аденокарцинома	8140/3
<b>Ранняя инвазивная аденокарцинома</b>	8140/3
Аденокарцинома in situ	8140/2
<b>Железистая дисплазия</b>	

- Великобритания

Железистая дисплазия низкой степени тяжести (low-grade CGIN)	Железистая дисплазия высокой степени тяжести (high-grade CGIN)
--	--

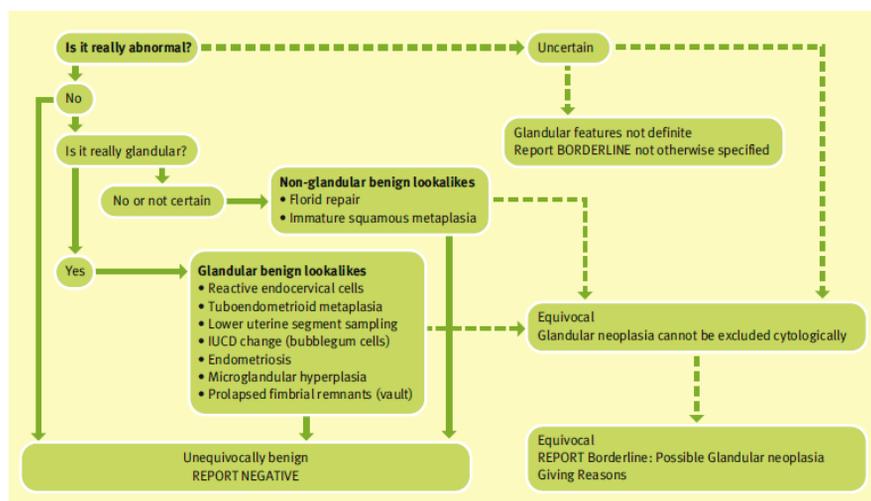
- Россия (Г.А. Франк, Ю.Ю. Андреева и соавт.)

Дисплазия I степени	Дисплазия II степени	Дисплазия III степени
Аденокарцинома in situ		

## Цитологическая классификация и соответствие классификаций

Система Bethesda, 2001		Система Bethesda, 2014	
Атипичные железистые клетки		Атипичные железистые (эндоцервикальные, эндометриальные или железистые)	
Атипичные железистые клетки, похожие на неопластичные		Атипичные железистые клетки, похожие на неопластичные	
Аденокарцинома in situ		Аденокарцинома in situ	
Аденокарцинома		Аденокарцинома	
Гистологические классификации			Цитологическая классификация
ВОЗ 2014	Великобритания	Россия	
-	Железистая дисплазия низкой степени тяжести (low-grade CGIN)	Дисплазия I степени Дисплазия II степени	Атипичные железистые клетки, похожие на неопластичные
Аденокарцинома in situ	Железистая дисплазия высокой степени тяжести (high-grade CGIN)	Дисплазия III степени Аденокарцинома in situ	Атипичные железистые клетки, похожие на неопластичные
Аденокарцинома	Аденокарцинома	Аденокарцинома	

## Алгоритм оценки цитологического мазка для выявления железистой патологии



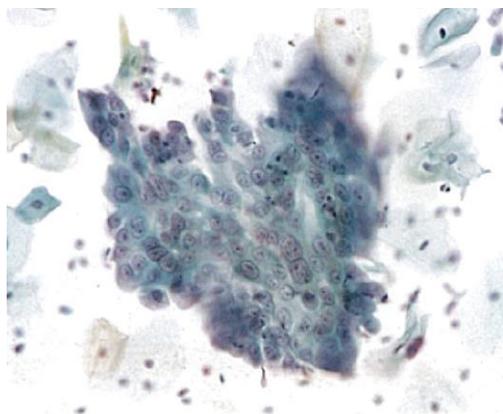
Diagnostic histopathology 2009 Vol.15 (7): 335–343

## Диагностика железистых поражений с использованием метода жидкостной цитологии

Преимущества	недостатки
-Улучшенная сохранность пробы — препарат остается жизнеспособным до четырех недель и исключает высушивание воздухом	Увеличение стоимости расходных материалов
Исключено механическое искажение клеток	Увеличение площади для хранения расходных материалов и используемых пробирок
Возможно приготовление дополнительных предметных стекол (до 15 на группу) для повторных анализов, маркерных клеток, вируса папилломы человека, учебных	Требуется ликвидация пробирок
Однородность распределяемого слоя с меньшим перекрытием клеток	Увеличение во времени подготовки препарата
Улучшенная детализация ядра	Обследование более трудоемко
	Интерпретация железистой патологии является проблематичной (возможно присутствие клеток с реактивными изменениями)
Возможность применения	Диагностика патологии основывается на

- реактивные изменения эпителиальных клеток вследствие:

-воспаления, - радиации, - ВМС



Реактивно-репаративные изменения эндоцервикальных клеток.  
Во взятых в последующем мазках – атипических клеток не выявлено (NILM)

## Происхождение атипических железистых клеток а ПАП-мазке

Schnatz и соавт. Исследовано 3,890 Пап-тестов с диагнозом «Атипические железистые клетки»



## Атипические железистые клетки и ВПЧ-инфекция

- Железистые поражения ассоциированы с ВПЧ 16 и 18 типов
- При наличии ВПЧ инфекции:
  - В 50% случаев присутствия в мазках атипических железистых клеток источник поражения локализуется в шейке матки
  - В 5% - источник поражения локализован в теле матки, маточных трубах и др.)

[J Clin Virol.](#) 2013 Oct;58(2):432-6.

## Атипичические железистые клетки: тактика ведения

- Любые атипичические клетки, кроме эндометриальных → **кольпоскопия**
- Женщины >35 лет или риском развития эндометриальной неоплазии →  
**+ биопсия эндометрия**
- Атипичические железистые клетки эндометриальной природы →  
**биопсия эндометрия и соскоб эндоцервикса**

Bethesda system 2014

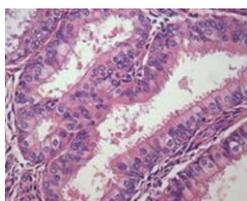
## Аденокарцинома in situ: тактика ведения



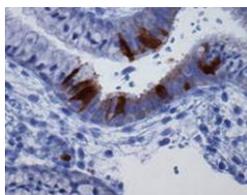
## Маски аденокарциномы эндоцервикса/под маской аденокарциномы эндоцервикса

- Метапластические процессы
- Эктопии
- Микрожелезистая гиперплазия
- Эндометриоз

## Трубная и трубно-эндометриальная метаплазия



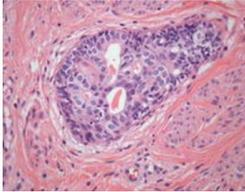
Метаплазия трубного типа с наличием реснитчатых, секреторных и вставочных клеток. Часто наблюдается в верхней трети эндоцервикса, особенно у женщин позднего репродуктивного возраста



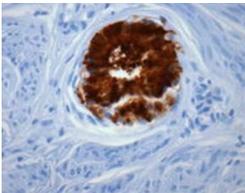
Экспрессия p16 отмечается только в отдельных эпителиоцитах в отличие от диффузной экспрессии в клетках эндоцервикальной аденокарциномы

Loureiro J. et al. Arch Pathol Lab Med.  
2014 Apr;138(4):453-83

## Эктопическая ткань предстательной железы



Эктопическая ткань простаты.  
Содержит два ряда клеток: уплощенные прилежат к базальной мембране, а цилиндрические обращены в просвет

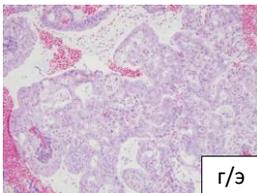


При иммуногистохимическом исследовании ткань простаты экспрессирует простат-специфический антиген

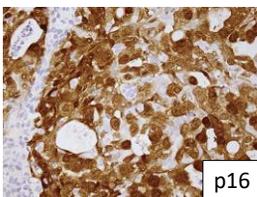
Larazza-Hernandez O. et al. Ectopic prostatic tissue in the uterine cervix. J Gynecol Pathol 1997;16(3):291-3

## Микрожелезистая гиперплазия эндоцервикса

**микрожелезистый  
вариант  
аденокарциномы  
эндоцервикса**

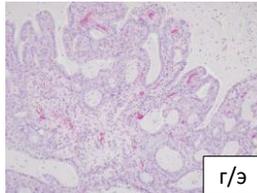


г/э

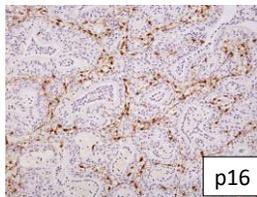


p16

**Микрожелезистая  
гиперплазия  
эндоцервикса**



г/э



p16

Близкорасположенные крипты разной формы и величины с небольшим количеством стромы. Морфологическая картина может быть похожа на аденокарциному, однако полиморфизм ядер не выражен, нет митозов.

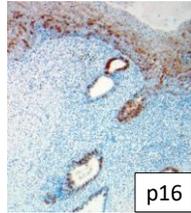
ИГХ отличие: выраженная ядерная и цитоплазматическая экспрессия p16 в клетках аденокарциномы и отсутствие в клетках микрожелезистой гиперплазии

Pseudoneoplastic Lesions of Female Genital Tract—Medeiros & Be

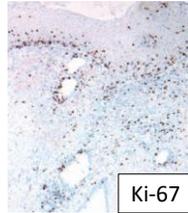
## Эндометриозидные гетеротопии



Г/э

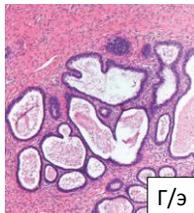


p16



Ki-67

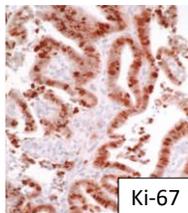
Для эндометриоза характерно наличие перигландулярной стромы, фокальная экспрессия p16 и низкий пролиферативный индекс



Г/э



p16



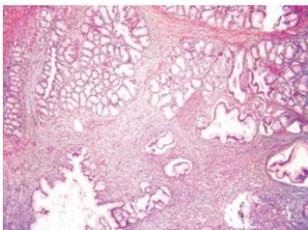
Ki-67

Для эндоцервикальной аденокарциномы характерна богатая коллагеном, с выраженной воспалительной инфильтрацией стромы, выраженная диффузная экспрессия p16, высокий пролиферативный индекс

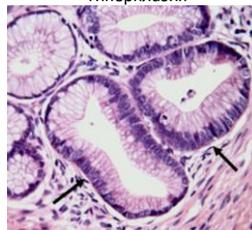
## Железистые поражения эндоцервикса с желудочным фенотипом эпителия

Степень злокачественности	Нозологии
Доброкачественные	«Пучок туннелей» типа А Дольковая эндоцервикальная железистая гиперплазия
Предраковые	Атипичная дольковая эндоцервикальная железистая гиперплазия
Злокачественные	Злокачественная аденома Аденокарцинома желудочного типа

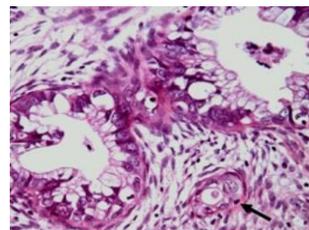
Дольковая эндоцервикальная железистая гиперплазия



Атипичная дольковая эндоцервикальная железистая гиперплазия



Аденокарцинома желудочного типа



[Adv Anat Pathol](#). 2013 Jul;20(4):227-37.

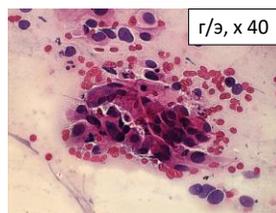
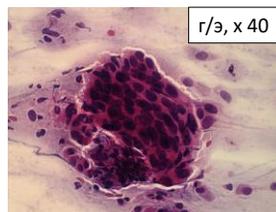
## SMILE

- SMILE - stratified mucin-producing intraepithelial lesion – многорядное муцинпродуцирующее интраэпителиальное поражение
- Редкое предраковое поражение шейки матки, характеризующееся сочетанием морфологических признаков плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазии и аденокарциномы in situ/железистой дисплазии шейки матки
- Впервые описано J.J. Park в 2000 году  
*Park JJ, Sun D, Quade BJ, Flynn C, Sheets EE, Yang A, et al. Stratified mucin-producing intraepithelial lesions of the cervix: Adenosquamous or columnar cell neoplasia? Am J Surg Pathol. 2000;24:1414–9.*

- Возникновение SMILE связывают с наличием мультипотентных стволовых клеток в переходной зоне/зоне трансформации шейки матки.
- Crum С.Р. В 2000 г. предположил, что инфицирование ВПЧ мультипотентной стволовой/резервной клетки приводит к возникновению одновременно CIN и AIS или развитию интраэпителиального поражения со смешанными признаками, которое, по-видимому, представляет SMILE *Crum CP. Contemporary Theories of Cervical Carcinogenesis: The Virus, the Host, and the Stem Cell // Mod Pathol 2000;13(3):243–251.*
- Позднее выявлена популяция однорядных кубических эпителиальных клеток переходной зоны, обладающих единым генным профилем, отличным от клеток прилежащих эндоцервикального, экзоцервикального и метастатического эпителия, вероятно являющимися предшественниками всех цервикальных карцином ассоциированных с ВПЧ *Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, Wange X et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer // Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109: 10516–10521.*
- В последнем большом обзоре, касающемся SMILE, авторы предлагают рассматривать SMILE как тяжелую резервноклеточную дисплазию *Boyle D.P., McCluggage W.G. Stratified mucin-producing intraepithelial lesion (SMILE): report of a case series with associated pathological findings. Histopathology. 2015 Apr;66(5):658–63.*

## Цитологические признаки SMILE

- наличие трехмерных кластеров с стратификацией и скученностью ядер
- легкий ядерный плейоморфизм,
- легкая или умеренная ядерная гиперхромазия
- цитоплазматические вакуоли
- фигуры митозов
- апоптотические тельца

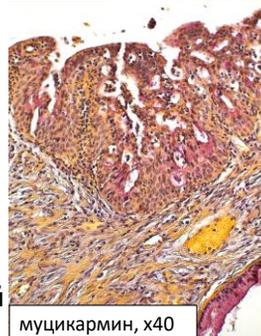
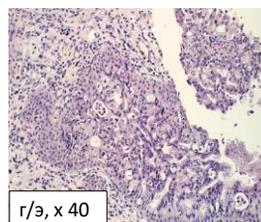


**В целом цитологическая атипия выражена в меньшей степени чем при аденокарциноме in situ**

Препараты из коллекции Асатуровой А.В.

## Гистологические признаки SMILE

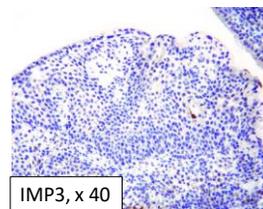
- SMILE могут локализоваться как на поверхности так и в шейчных криптах переходной зоны шейки матки
- Наслоение признаков, характерных для аденокарциномы in situ/дисплазии эндоцервикального эпителия и интраэпителиальной неоплазии
- Эпителий имеет стратификацию, характерную для HSIL, но при этом содержит муцин, локализующийся или в интраэпителиальных вакуолях или внеклеточно по всей толще эпителиального пласта
- Свойственна ядерная атипия и гиперхромазия, митозы, наличие апоптотических телец во всей толще эпителиального пласта



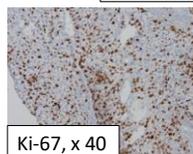
Препараты из коллекции Асатуровой А.В.

## Иммуногистохимические признаки SMILE

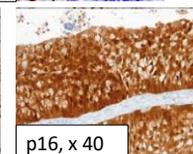
- Снижение экспрессии супрессоров опухолевого роста p63 и p40 (очаговое и слабое в базальных слое) в отличии от выраженной экспрессии при H-SIL
- Выраженная экспрессия p16 и Ki-67
- Отсутствие экспрессии онкофетального РНК-связывающего белка IMP3 (специфичен для аденокарциномы in situ)



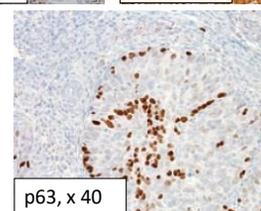
IMP3, x 40



Ki-67, x 40



p16, x 40



p63, x 40

Препараты Boyle D.P., McCluggage W.G. (Histopathology. 2015 Apr;66(5):658-63), Yoon J.C. et al. Basic and Applied Pathology 2012; 5: 72–75)

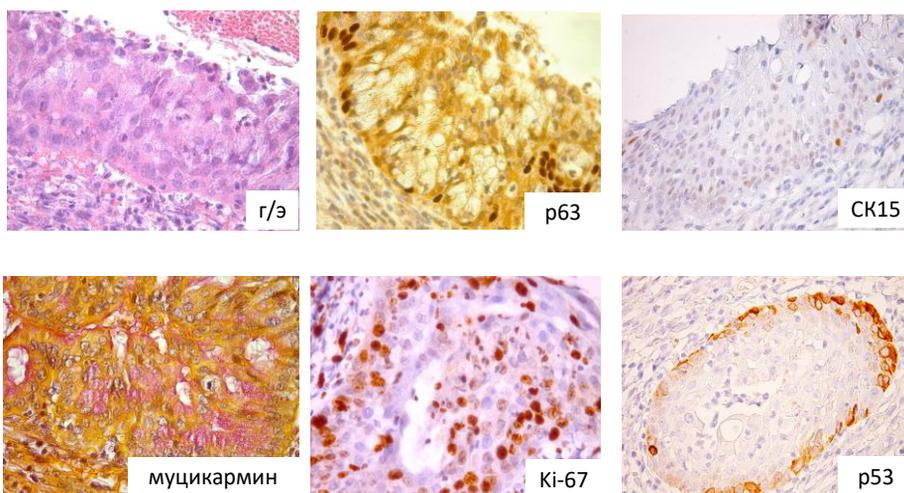
## Дифференциальный диагноз SMILE

Патологический процесс	Распределение муцина	Ядерная атипия и гиперхромазия	ИГХ p16+Ki-67	ИГХ p63, p40, IMP3
SMILE	По всей толщине пласта	+	+	+/- в базальных слоях (IMP3 -)
Незрелая плоскоклеточная метаплазия	По поверхности	-	-	+
H-SIL+незрелая плоскоклеточная метаплазия	По поверхности	+	+	+

## Пилотное исследование: материалы и методы

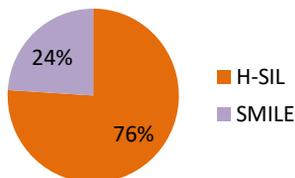
- В ретроспективное исследование включено 29 пациенток, которым была проведена конизация шейки матки по поводу Н-SIL и/или аденокарциномы эндоцервикса
- Средний возраст пациенток составил 33,6 года (21-44 года)
- Наиболее репрезентативные гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином были отобраны для окрашивания муцикармином (для выявления внеклеточного муцина)
- Позитивно окрашенные на муцикармин срезы были отобраны для иммуногистохимического исследования (p63, p53, p16, Ki-67, CK15)

## Иммуногистохимическое исследование

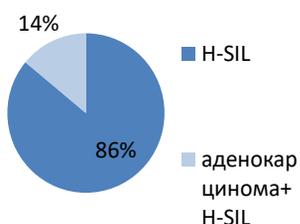


## Пилотное исследование: результаты

Встречаемость SMILE (после окраски муцикармином)

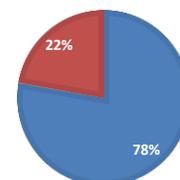


Сочетание SMILE с поражениями шейки матки



ИГХ-исследование

■ муцикармин-позитивные  
■ рб3-негативные



Средний возраст пациенток с H-SIL **34,6 лет**

Средний возраст пациенток с SMILE **30,7 лет**

ИГХ-исследование: 28,5% от SMILE, выявленных гистохимически подтверждены иммуногистохимически

## Пилотное исследование: выводы

- Чаще встречается сочетание SMILE с H-SIL, чем с аденокарциномой
- Возраст пациенток со SMILE почти на 4 года меньше, чем с H-SIL
- SMILE диагностирована гистохимически (муцикармин) в 24% среди ранее диагностированных H-SIL, однако ИГХ-подтверждена только треть таких SMILE: поэтому необходимо проведение иммуногистохимического исследования для точной верификации диагноза
- Среди изученных нами маркеров рб3 является наиболее эффективным маркером для диагностики SMILE

## Заключение – тактика ведения SMILE

- Несмотря на то, что SMILE имеет признаки, характерные для H-SIL и в большем проценте случаев сочетается именно с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями, клиническое ведение таких пациенток должно осуществляться в соответствии с рекомендациями в отношении аденокариномы in situ
- [\*Boyle D.P., McCluggage W.G. Stratified mucin-producing intraepithelial lesion \(SMILE\): report of a case series with associated pathological findings. Histopathology. 2015 Apr;66\(5\):658-63.\*](#)



Спасибо за внимание!