

## CIN 1-3 nebo low-grade a high-grade skvamózní léze? Pohled cytopatologa na aktuální návrhy změn v klasifikaci cervikálních prekanceróz.

Jaroslava Dušková

Ústav patologie 1. LF UK v Praze

Autorka je členkou Komise pro screening karcinomu děložního hrdla Ministerstva zdravotnictví ČR.

Korespondenční adresa: prof. MUDr. Jaroslava Dušková, CSc., FIAC, Ústav patologie 1. LF UK, Studničkova 2, 128 00 Praha 2, tel.: +420 224 968 688, e-mail: jaroslava.duskova@lf1.cuni.cz

Publikováno: 23. 6. 2014      Přijato: 9. 4. 2014      Akceptováno: 13. 6. 2014

Actual Gyn 2014, 6, 48-51      ISSN 1803-9588      © 2014, Aprofema s.r.o.

Článek lze stáhnout z [www.actualgyn.com](http://www.actualgyn.com)



Citujte tento článek jako: Dušková J. CIN 1-3 nebo low-grade a high-grade skvamózní léze? Pohled cytopatologa na aktuální návrhy změn v klasifikaci cervikálních prekanceróz. Actual Gyn. 2014;6:48-51

## CIN 1-3 OR LOW-GRADE AND HIGH-GRADE SQUAMOUS LESIONS? A cytopathologist's view on the recent proposal of the changes in cervical precanceroses classification.

### Review article

#### Abstract

The function of diagnostic terminology in any morphology method is to provide information to the clinical specialist that is interpreted unequivocally and which enables him to choose the appropriate treatment.

The former Papanicolaou five-tiered cytological classification of dysplastic changes on the uterine cervix has been simplified to a two-tiered approach.

In the histopathological evaluation, fusion of the categories CIN III and CIS was rather smooth. Further progress toward simplification of the histopathology terminology is proceeding more slowly. The proposed two-tiered classification of the histopathological lesions of the cervix has the potential to create a more precise communication between the clinician and the pathologist in the evaluation and subsequently in the treatment of the cervical lesions. In comparison to the previous classifications, it is fully convertible. It preserves the previous limits in the evaluation of the histopathological finding, mainly the dependence on the primary representativeness of the specimen. Deeper understanding of the cervical cancerogenesis will be achieved with the increasing spectrum of prognostication markers. Thus the tailored treatment of cervical lesion will be enabled.

**Key words:** classification of the cervical dysplasia, high-grade and low-grade lesions, CIN I - CIN III, three-tiered classification of the cervical dysplasia, two-tiered classification of the cervical dysplasia

### Přehledový článek

#### Abstrakt

Úkolem diagnostické terminologie v jakékoli morfologické metodě je poskytnutí jednoznačně interpretovatelné informace klinickému specialistovi tak, aby mohl zvolit adekvátní terapeutický postup. Cytologická klasifikace dysplastických změn na děložním hrdle se od původní Papanicolaouovy pětistupňové postupně zjednodušila na dvouступňovou. V histopatologické rovině hodnocení se rychle prosadila fúze kategorií CIN III a CIS, další vývoj je však v porovnání s cytopatologickým hodnocením pomalejší.

Navrhovaná dvoustupňová klasifikace histopatologických lézí děložního hrdla nese v sobě potenciál zpřesněné komunikace klinika a patologa ve vyhodnocování cervikálních lézí a jejich následném ošetřování. V porovnání k předchozím je plně převoditelná. Zachovává si ovšem i předchozí omezení ve vyhodnocení základního histopatologického nálezu, zejména závislost na primárně reprezentativním vzorku. Hlubší porozumění procesům karcinogeneze děložního hrdla však rozšiřuje spektrum zpřesňujících prognostických markerů a možnosti individualizovaných léčebných postupů.

**Klíčová slova:** klasifikace cervikální dysplazie, high-grade a low-grade léze, CIN I - CIN III, třístupňová klasifikace cervikální dysplazie, dvoustupňová klasifikace cervikální dysplazie

## Úvod

Úkolem diagnostické terminologie v jakékoli morfologické metodě je poskytnutí jednoznačně interpretovatelné informace klinickému specialistovi tak, aby mohl zvolit adekvátní terapeutický postup. Diagnostika patologických stavů děložního hrdla se zaměřuje především na odhalení dysplazie vyvolané vlivem lidského papilomaviru (HPV) a diferenciací diagnosticky odlišení od napodobujících reaktivních změn dlaždicového epitelu.

Termín dysplazie zavedli do cervikální diagnostiky Reagan JW, et al. (1). Je definována jako porucha architektiky vrstveného dlaždicového epitelu na cervixu a zároveň změna morfologie jednotlivých buněk, především jejich jader. Cytoplazma je v dysplastických buňkách zpravidla různou měrou redukována. I když není pochyb o tom, že dysplazie jsou stavy se zvýšeným rizikem rozvoje dlaždicového karcinomu hrdla, je také známo, že řada jich zůstává i bez ošetření stacionární, popřípadě regredují a vyhojí se. Riziko progresu nebo regrese dysplastických změn koreluje statisticky s tíží dysplazie.

Tato okolnost zvyšuje význam její včasné detekce a přesného zhodnocení.

První Papanicolaouova publikace (2) o nyní celosvětově přijaté metodě cytodiagnostiky dysplastických změn na děložním hrdle byla stižena téměř úplným nezájmem. Teprve řada dalších publikací v průběhu více než třiceti následujících let jeho profesního života dokázala o významu cytologického vyšetření stěru děložního hrdla v detekci časných stádií dlaždicobuněčného karcinomu cervixu přesvědčit. Pomáhá odhalit i část adenokarcinomů a přispívá k diagnostice cervikovaginálních zánětlivých stavů.

V zemích, které Pap test dokázaly uplatnit v širokém populačním měřítku (Velká Británie, skandinávské země), poklesla incidence karcinomu děložního hrdla na zlomky původních hodnot a je oproti současné české přibližně čtvrtinová.

Vlastní metodika a diagnostická kritéria byla rozsáhle celosvětově unifikována v systémech Bethesda I z r. 1988 (3) a Bethesda II z r. 2001 (4). Cytodiagnostika cervikálních prekanceróz je však i v posledních letech živě se vyvíjející oblastí, v níž rozvoj nastává v úrovni metodické, interpretační i implementační. Papanicolaouova pětistupňová stupnice hodnocení cervikálních cytologických nálezů byla opuštěna ve prospěch zjednodušeného systému, v němž mimo nereprezentativní vzorek jsou cytopatologické obrazy normální a reaktivní, dysplastické změny pak s ohledem na následný klinický postup (konzervativní nebo radikální) zařazeny pouze do dvou kategorií. Low grade intraepitelová neoplazie (a koilocytární změny buněk) – LSIL a high-grade intraepitelová neoplazie HSIL zahrnující i carcinoma in situ (CIS). Nejisté stavy s neúpl-

ným setem vymezených diagnostických znaků pak jsou řazeny do kategorií ASC US a ASC H.

Histopatologie cervikálních dysplastických změn začínala s čtyřstupňovou klasifikací dysplazií CIN I - CIN II, CIN III, CIS. S ohledem na špatnou reproduci v kategoriích CIN III - CIS se poměrně snadno a rychle prosadila jejich fúze. Naproti tomu redukce takto vzniklé třístupňové klasifikace se prosazuje podstatně pozvolněji. V poslední WHO klasifikaci epitelových nádorů děložního hrdla (6) jsou cervikální intraepitelové neoplazie CIN I - III odpovídající mírné, střední a těžké dysplazii morfologicky podrobně popsány. Zjednodušeně lze jednotlivé stupně popsat pomocí mitotické aktivity v dolní (CIN I), dolní a střední (CIN II) třetině epitelu a konečně v celé šíři epitelu (CIN III). Doplnujícím vyšetřením je zde imunohistochemický průkaz proliferativní aktivity Ki67. Obraz však doplňují rovněž dysplastické změny buněk v úrovni jaderné, posun nukleocytoplasmatického poměru a cytopatické změny vyvolané papilomaviry - přítomnost koilocytů, objevení role a následně diagnostické využití proteinu p16, jakožto markeru závažných dysplastických změn vyvolaných transformující infekcí HPV a poškozením proteinu RB virovým proteinem E7, v diagnostice představuje další (nepochybně však nikoli poslední) krok v zhodnocení reálného rizika HPV infekce (7,8).

Výsledkem současného stavu poznání je návrh reprezentantů College of American Pathologists a American Society for Colposcopy and Cervical Pathology spolu s dalšími 35 zainteresovanými subjekty publikovaný v březnu 2012 paralelně ve čtyřech odborných časopisech (9-12). Návrh doporučuje přijetí dvoustupňové histologické klasifikace analogické recentně užívané klasifikaci cytologické a došetřování sporných nálezů, které se i v histologické rovině vyskytují pomocí průkazu proteinu p16 ve sporných nálezech HG lézí.

Z dosavadní třístupňové klasifikace je dvoustupňová odvozena splynutím CIN II a CIN III do jedné kategorie.

V našem schématu národního screeningového programu, kde vstupním vyšetřením je cytologie a teprve doplňujícím (v indikovaných kategoriích pacientek vymezených věkově) průkazy vysoce rizikových papilomavirů, nachází průkaz proteinu p16 místo až při bioptickém ověření cytologicky zachycené léze. Upřesnění diagnózy ve dvoustupňovém schématu však stejně úplně nevylučuje nepřiměřeně invazivní výkon u části pacientek s prokázanou HG SIL. Je totiž známo, že i část těchto lézí zůstává stacionární nebo dokonce regreduje a pouze část se vyvíjí dále do invazivního cervikálního karcinomu. Protože se stále častěji dostává do kolize přání žen zachovat ve čtvrté dekádě fertilitu i při prokázané HG lézi, trvá pátrání po dalších prognostických markerech ke zpřesnění kli-

nicky relevantních HPV lézí. Jedním z nich by se mohl stát např. nově zaváděný test úrovně metylace tumor-supresorových genů (13,14,15). Lze očekávat, obdobně jako je tomu v testech HPV, rychlý rozvoj nabídky komerčně dostupných testů.

### Závěr

Navrhovaná dvoustupňová klasifikace histopatologických lézí děložního hrdla nese v sobě potenciál zpřesněné komunikace klinika a patologa ve vyhodnocování cervikálních lézí a jejich následném ošetřování. V porovnání k předchozím je plně převoditelná (CIN I odpovídá LG CIN, CIN II a CIN III odpovídá HG CIN). Zachovává si ovšem i předchozí omezení ve vyhodnocení základního histopatologického nálezu, zejména závislost na primárně reprezentativním vzorku. Hlubší porozumění procesům karcinogeneze děložního hrdla však rozšiřuje spektrum přesňujících prognostických markerů a možnosti individualizovaných léčebných postupů.

### Seznam použitých zkratk

AIS	adenocarcinoma in situ
AGC	atypical glandular cells - atypické žlázo- vé buňky
ASC	atypical squamous cells - atypické skvamózní buňky
ASC-H	atypical squamous cells, cannot exclude high- grade squamous intraepithelial lesion - atypické skvamózní buňky, nelze vyloučit intraepitelovou lézi vysokého stupně
ASC-US	atypical squamous cells of undetermined signi- ficance
CIN	cervical intraepithelial neoplasia - cervikální in- traepitelová neoplázie
CP	conventional preparation
HSIL	high-grade squamous intraepithelial lesion - skvamózní intraepitelová léze vysokého stupně
HPV	human papillomavirus - lidský papilomavirus
HR HPV	high risk human papillomavirus - lidské papilo- maviry vysokého rizika
LSIL	low-grade squamous intraepithelial lesion - skva- mózní intraepitelová léze nízkého stupně
LBC	liquid based cytology
LBP	liquid based preparation
NILM	negative for intraepithelial lesion or malignancy - negativní pro intraepitelovou lézi nebo maligni- tu
SIL	squamous intraepithelial lesion – skvamózní in- traepitelová léze
TBS	The Bethesda System - Bethesda systém
TZ	transformation zone – transformační zóna

### Literatura

1. Reagan JW, Seidenmann IL, Patten SF. Developmental stages of in situ carcinoma in uterine cervix: An analytical study of cells. *Acta Cytol.* 1953;6:538-546
2. Papanicolaou GN. New cancer diagnosis. Proceedings of the Third Race Betterment Conference. Battle Creek, Michigan; 1928:528-534
3. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses developed and approved at the National Cancer Institute workshop in Bethesda, MD, December 12-13, 1988. [Autoři neuvedeni]. *Diagn Cytopathol.* 1989;5(3):331-4
4. Salomon D, Nayar R, eds. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definitions, kriteria, and explanatory notes. 2nd ed. Springer; 2004, 191 p.
5. Poulsen ME, Taylor CW, Sobin LM. Histological typing of female genital tract tumours. Geneva: WHO, 1975
6. Wells M, Östör AG, Crum CP, Franceschi S, Tommasino M, Nesland JM, Goodman AK, Sankaranarayanan R, Hanselaar AG, Albores-Saavedra J. Cervical intraepithelial neoplasia. In: *Epithelial Tumours. Pathology & genetics.* Tavassoli FA, Devilee P, eds. Tumours of the breast and female genital organs. WHO Classification of tumours. Lyon: IARC press, 2003:269-271
7. Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, Fukuda T, Nakajima T. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol.* 1998;153:1741-1748
8. von Knebel Doeberitz M. New molecular tools for efficient screening of cervical cancer. *Dis Markers.* 2001;17:123-8
9. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, Lawson H, Moscicki AB. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol.* 2012;120:1465-1471
10. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of the LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 2013;32:76-115
11. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(10):1266-97
12. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16:205-242
13. Vinokurova S, von Knebel Doeberitz M. Differential Methylation of the HPV 16 Upstream Regulatory Region during Epithelial Differentiation and Neoplastic Transformation. *PLoS ONE.* 2011;6(9):e24451, doi:10.1371/journal.pone.0024451
14. Clarke MA, Wentzensen N, Mirabello L, Ghosh A, Wacholder S, Harari A, Lorincz A, Schiffman M, Burk RD. Human papillomavirus DNA methylation as a po-

- tential biomarker for cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;(12):2125-37, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0905. Epub 2012 Oct 3.
15. Verhoef VM, Bosgraaf RP, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Heideman DA, Hesselink AT, Bekkers RL, Steenbergen RD, Massuger LF, Melchers WJ, Bulten J, Overbeek LI, Berkhof J, Snijders PJ, Meijer CJ. Triage by methylation-marker testing versus cytology in women who test HPV-positive on self-collected cervicovaginal specimens (PROTECT-3): a randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014 Mar;15(3):315-22, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70019-1. Epub 2014 Feb 13.