

Rola rozmazów cytologicznych w
diagnostyce ginekologicznej
z uwzględnieniem profilaktyki
raka szyjki macicy





George Papanicolaou

Cornell University

Cytologia złuszczeniowa

Cytologia ginekologiczna należy do rodzaju cytologii złuszczeniowej. Oznacza to, że materiał poddawany ocenie został złuszczoney spontanicznie lub zeszkrobany specjalną szczoteczką.

Cele badania cytologicznego:

- Podstawowym i najważniejszym celem badania cytologicznego jest wykrycie zmian przedrakowych szyjki macicy oraz nieinwazyjnej postaci raka (rak in situ) szyjki macicy
- Ocena efektywności leczenia onkologicznego i wczesne wykrywanie wznowy
- Ocena stanów zapalnych i kontrola efektywności ich leczenia
- Ocena hormonalna cyklu miesięczkowego oraz przebiegu ciąży

Jak przygotować się do badania cytologicznego:

- - na 4 dni przed badaniem nie stosować żadnych środków dopochwowych i irygacji
- - na 24 godziny przed badaniem należy powstrzymać się od współżycia
- - na 24 godz. przed badaniem cytologicznym nie należy poddawać się badaniu ginekologicznemu
- - nie należy poddawać się badaniu cytologicznemu w krótkim czasie po zabiegach ginekologicznych
- - nie pobiera się rozmazu podczas miesiączki

Pamiętaj !!!!!

50% popełnionych w diagnostyce cytologicznej błędów wynika z nieprawidłowego przygotowania się pacjentki do badania

Zalety badania cytologicznego

- nie wymaga skierowania od lekarza.
- nie wymaga specjalistycznego przygotowania
- jest bezbolesne
- nie niesie za sobą ryzyka powikłań
- nie wymaga specjalnego postępowania po pobraniu materiału
- może być wykonane u pacjentki w każdym wieku, dziewicy i kobiety w ciąży
- badanie może być wykonane wielokrotnie i tak często jak wymaga tego sytuacja (jedynym ograniczeniem jest faza cyklu).
- niski koszt badania i wysoka skuteczność

Kiedy powinno się wykonać badanie cytologiczne

- zalecenie lekarza
- niepokojące objawy
- kobiety z grupy wysokiego ryzyka - raz na rok (HPV onkogenny)
- kobiety z grupy niskiego ryzyka - raz na 2-3 lata
- Kobiety w ciąży – dwa razy w ciągu ciąży – między 1 a 3 miesiącem i między 7 a 9 m-cem

Nadżerka

Nadżerka rzekoma(ectopia) – wywinięcie nabłonka gruczołowego na tarczę szyjki macicy

Stan fizjologiczny nie wymaga leczenia

Nadżerka prawdziwa – ubytek w strukturze nabłonka.

Stan patologiczny , wymaga leczenia.

Metaplazja

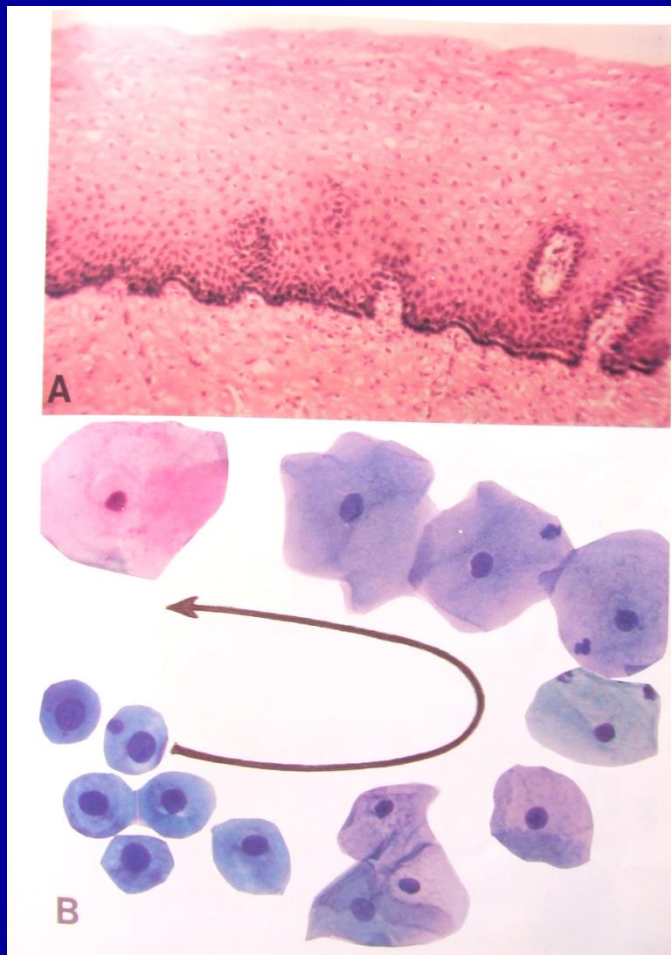
zamiana jednego dojrzałego nabłonka
w inny dojrzały nabłonek

- efekt przewlekłego drażnienia
- proces adaptacyjny
- najczęściej zmiana odwracalna
- przy dłuższym działaniu czynnika
drażniącego może przejść w zmianę
dysplastyczną

Dysplazja (wewnątrznabłonkowa neoplazja)

- zaburzenie różnicowania komórek pociągające za sobą zaburzenia architektury nabłonka
- zmiana odwracalna
- zmiana z której potencjalnie może rozwinąć się rak
- wraz ze stopniem dysplazji rośnie ryzyko rozwoju raka

Budowa nabłonka wielowarstwowego płaskiego



Błona podstawna oddziela nabłonek od podścieliska.

- komórki bazalne (podstawne, rozrodcze)
- komórki parabazalne (przypodstawne)
- komórki intermedialne (pośrednie)
- komórki powierzchowne (powierzchniowe)

Okres przed pokwitaniem

Po urodzeniu nabłonek wykazuje cechy dojrzewania – wpływ hormonów matczynych / in utero/

Po kilku dniach efekt ten zanika i nabłonek staje się niedojrzały (warstwa bazalna i parabazalna). Taki nabłonek utrzymuje się aż do czasu dojrzewania

Cykliczne zmiany w nabłonku płaskim w okresie dojrzałości płciowej

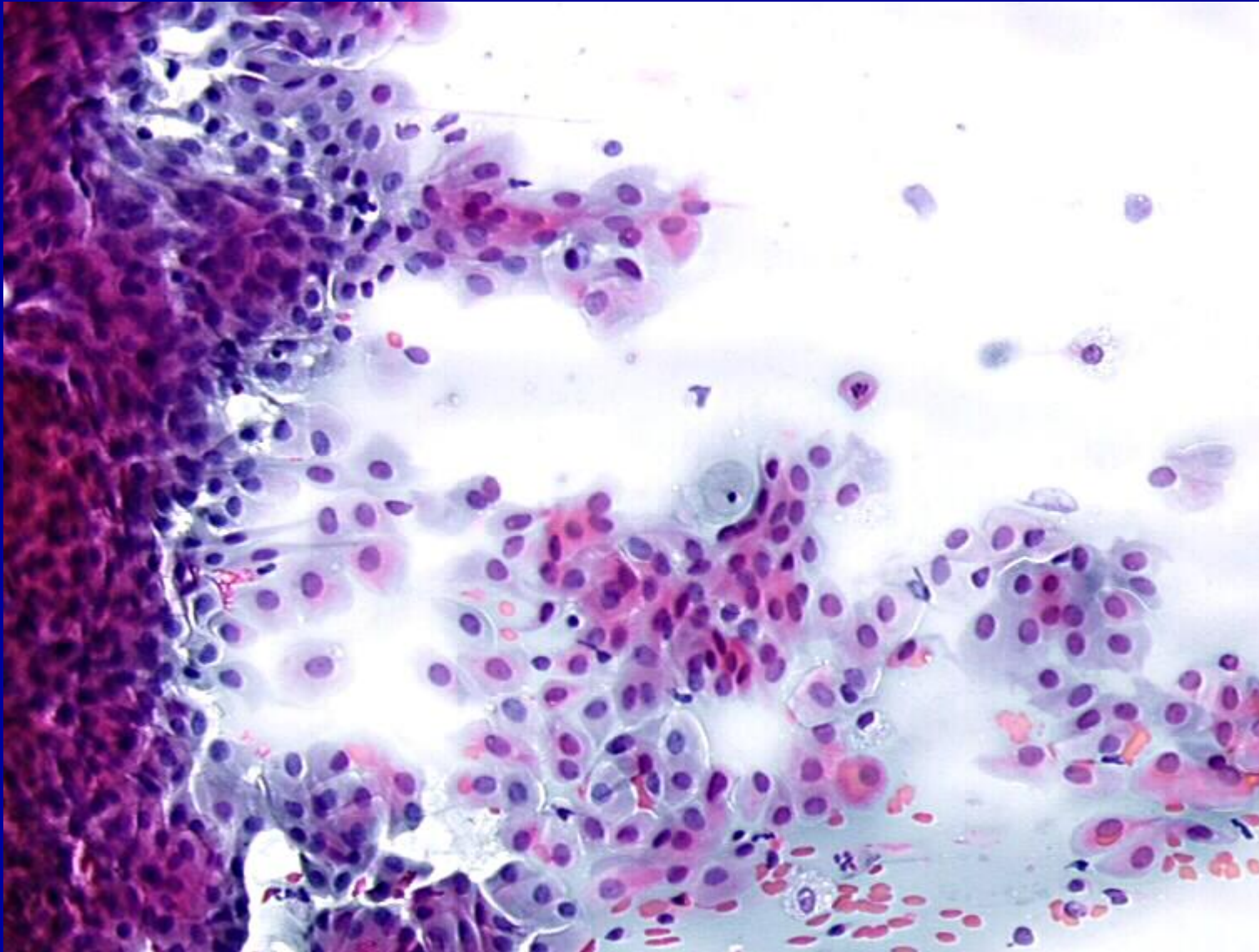
- Nabłonek płaski dojrzewa pod wpływem cyklicznie wydzielanych żeńskich hormonów płciowych
- progesteron - niepełne dojrzewanie do warstwy pośredniej (w rozmazie przewaga komórek pośrednich)
- estrogeny – pełne dojrzewanie do warstwy powierzchniowej (przewaga komórek powierzchniowych)

Menopauza

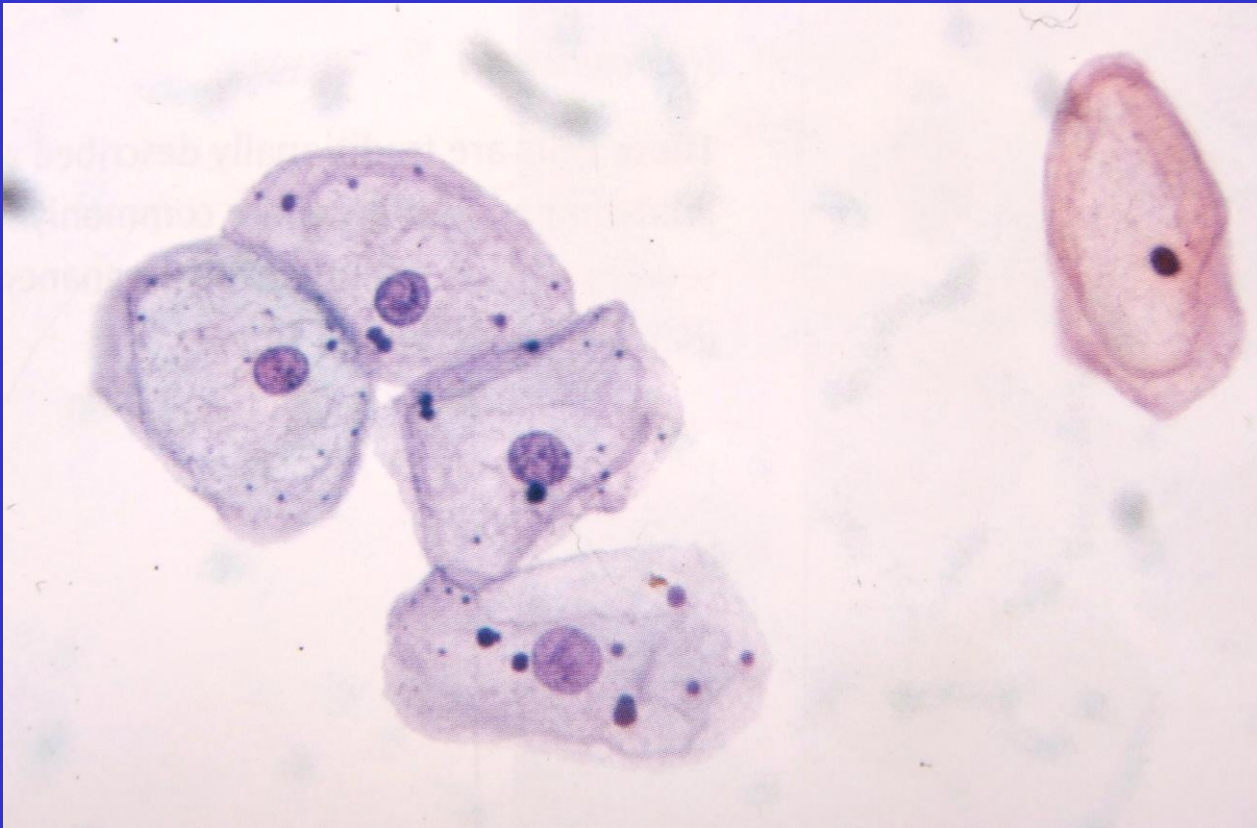
Po menopauzie, na skutek zaniku funkcji wydzielniczej jajników nabłonek zanika (warstwa bazalna i parabazalna) nabłonek atroficzny.

- Do końca pierwszego trymestru komórki superficjalne mogą występować w dużej ilości w rozmazie.
- Potem tylko komórki intermedialne a jeśli pojawiają się superficjalne to może istnieć zagrożenie poronieniem bo nadal działają estrogeny co należy zgłosić lekarzowi
- Po 10 dniu cyklu występowanie w rozmazie komórek endometrialnych może sugerować ENDOMETRIOZĘ
- Regurgitacja – WSTECZNA MENSTRUACJA „zarzucanie” komórek endometrium do jamy otrzewnowej via jajowód

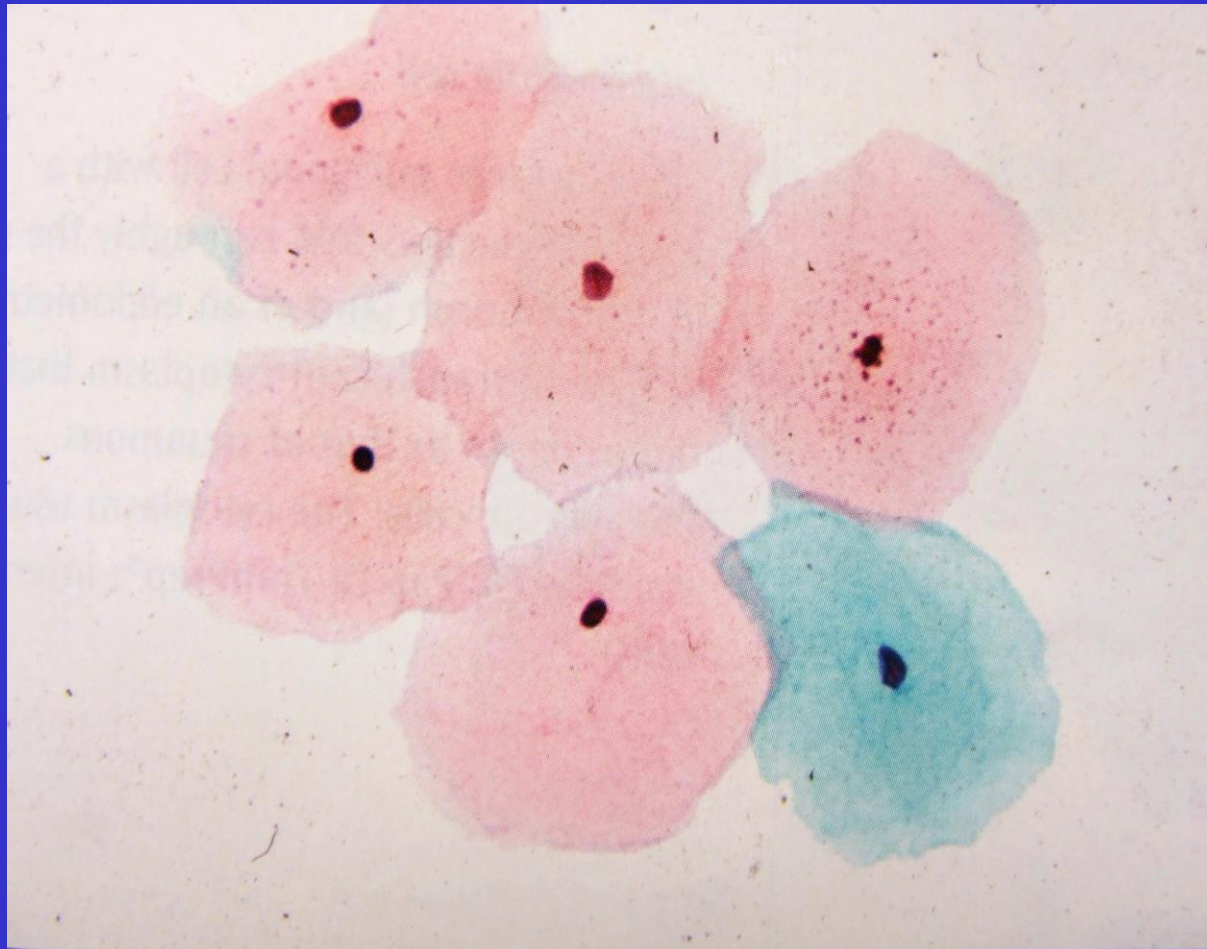
Komórki parabazalne



Komórki intermedialne



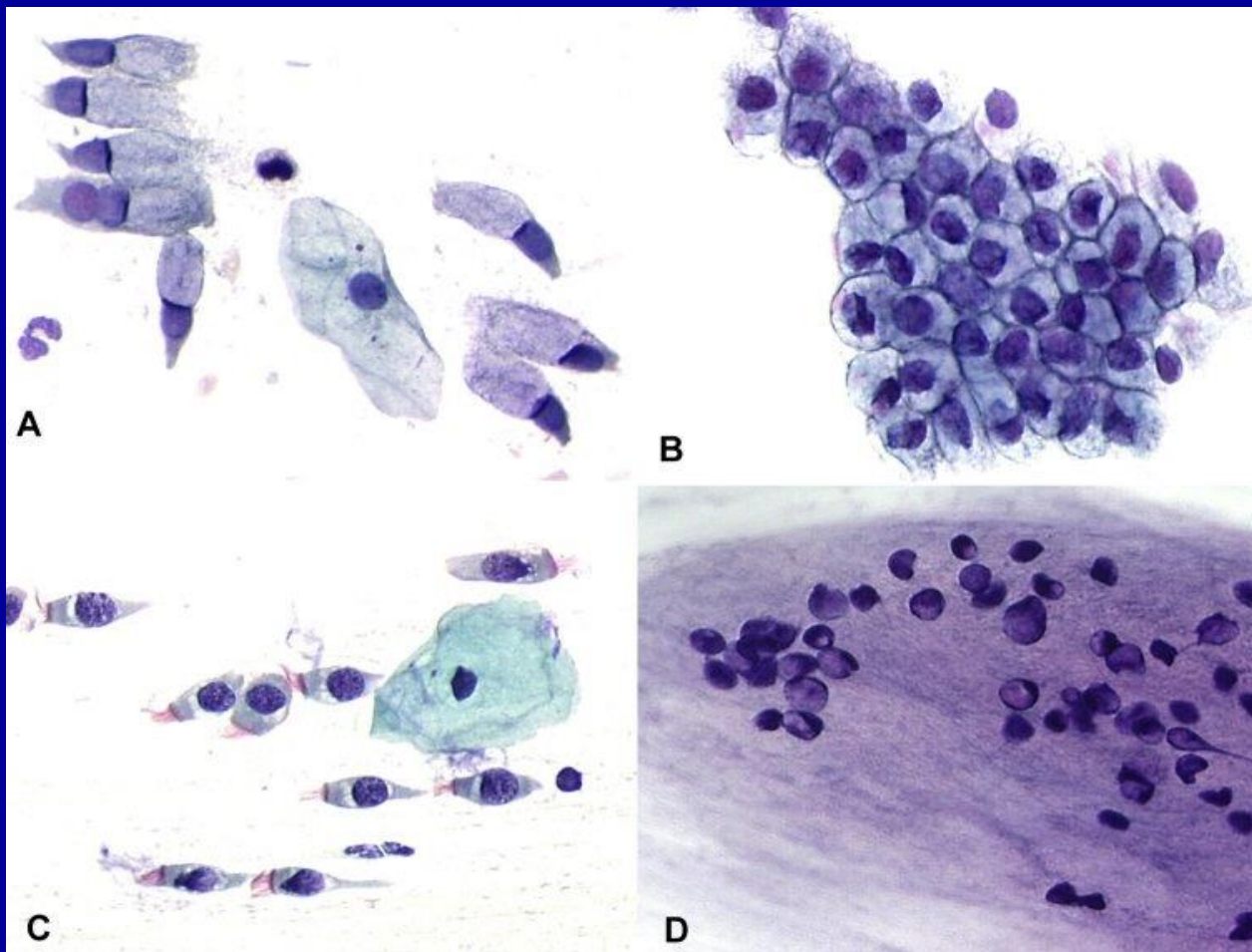
Komórki powierzchniowe



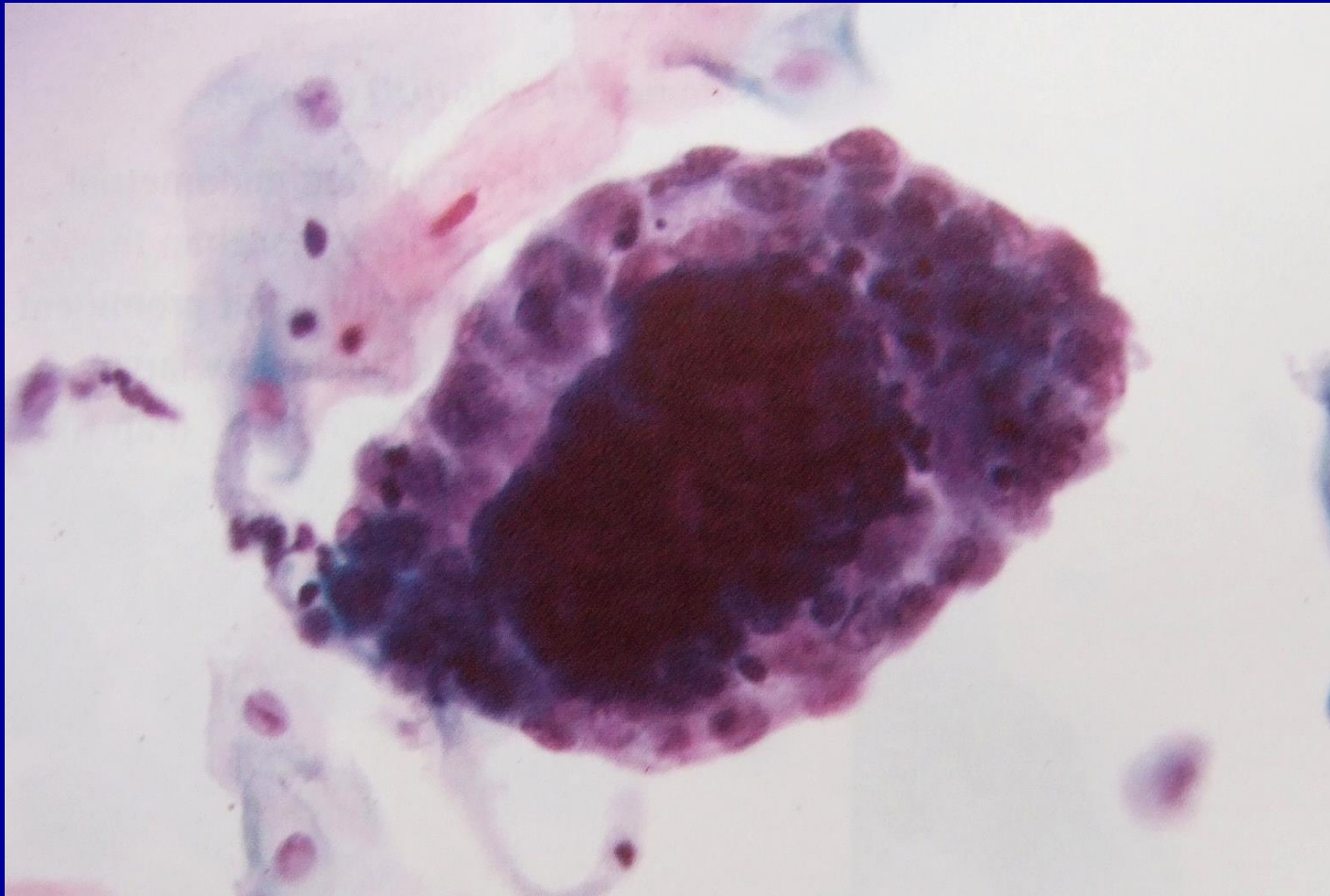
Komórki gruczołowe

- Komórki endocervikalne – z kanału szyjki macicy
- Komórki endometrialne – z trzonu macicy

Komórki endocerkwikalne



Komórki endometrialne



Rak szyjki macicy

Główne czynniki ryzyka:

- zakażenia onkogennymi szczepami HPV
- wiek (zachorowalność zwiększa się wraz z wiekiem, szczyt zachorowań przypada pomiędzy 45 a 55 rokiem)
- wczesne rozpoczęcie współżycia
- duża liczba partnerów seksualnych
- duża liczba porodów
- palenie papierosów
- niski status socjoekonomiczny
- dysplazja wysokiego stopnia w wywiadzie

Czynniki prawdopodobne:

- wieloletnie stosowanie hormonalnych leków antykoncepcyjnych
- dieta uboga w antyoxydanty
- zakażenie HIV
- częste stany zapalne pochwy wywołane przez:
Chlamydia trachomatis oraz *Neisseria gonorrhoeae*

**Wdrożenie programu profilaktycznego,
opartego o skryning cytologiczny doprowadziło
do obniżenia zachorowalności na raka szyjki macicy o 50%
oraz umieralności do 70% (Kanada, Szwecja)**

**Zgodnie z wytycznymi
Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego
badanie cytologiczne wykonuje się:**

- 3 lata po inicjacji seksualnej
- od 25 do 59 roku życia

**Jeśli nie ma zmian cytologicznych
oraz czynników ryzyka badanie powtarza się co 3 lata**

- co rok w przypadku:
 - zakażenia HIV
 - zakażenia HPV
 - immunosupresji
 - po leczeniu z powodu raka szyjki macicy

Klasyfikacja Bethesda

A. Ocena jakości rozmazu

I. nadaje się do oceny

II. warunkowa ocena rozmazu (słaby technicznie np. podsuszony, brak komórek gruczołowych, zbyt liczne leukocyty, zbyt liczne erytrocyty)

III. Nie nadaje się do oceny (zły technicznie, zbyt ubogokomórkowy, zbyt liczne leukocyty, zbyt liczne erytrocyty)

Klasyfikacja Bethesda

- *B. Ocena stanu rozmazu*

I. Rozmaz prawidłowy- nie stwierdza się
śród nabłonkowej neoplazji ani raka

II. Rozmaz nieprawidłowy- stwierdza się
nieprawidłowe komórki nabłonka

Klasyfikacja Bethesda

C. Część opisowa

I, czynniki infekcyjne

- grzyby
- bakterie
- pierwotniaki
- wirusy

II. Inne zmiany nienowotworowe

- jatrogenne(radio- i chemioterapia)
- obecność komórek endometrialnych u kobiet po 40 r.ż (przerost endometrium – bardzo duże (prawdopodob. rozwoju raka)

Klasyfikacja Bethesda

D. Nieprawidłowe komórki nabłonkowe

I. Nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego

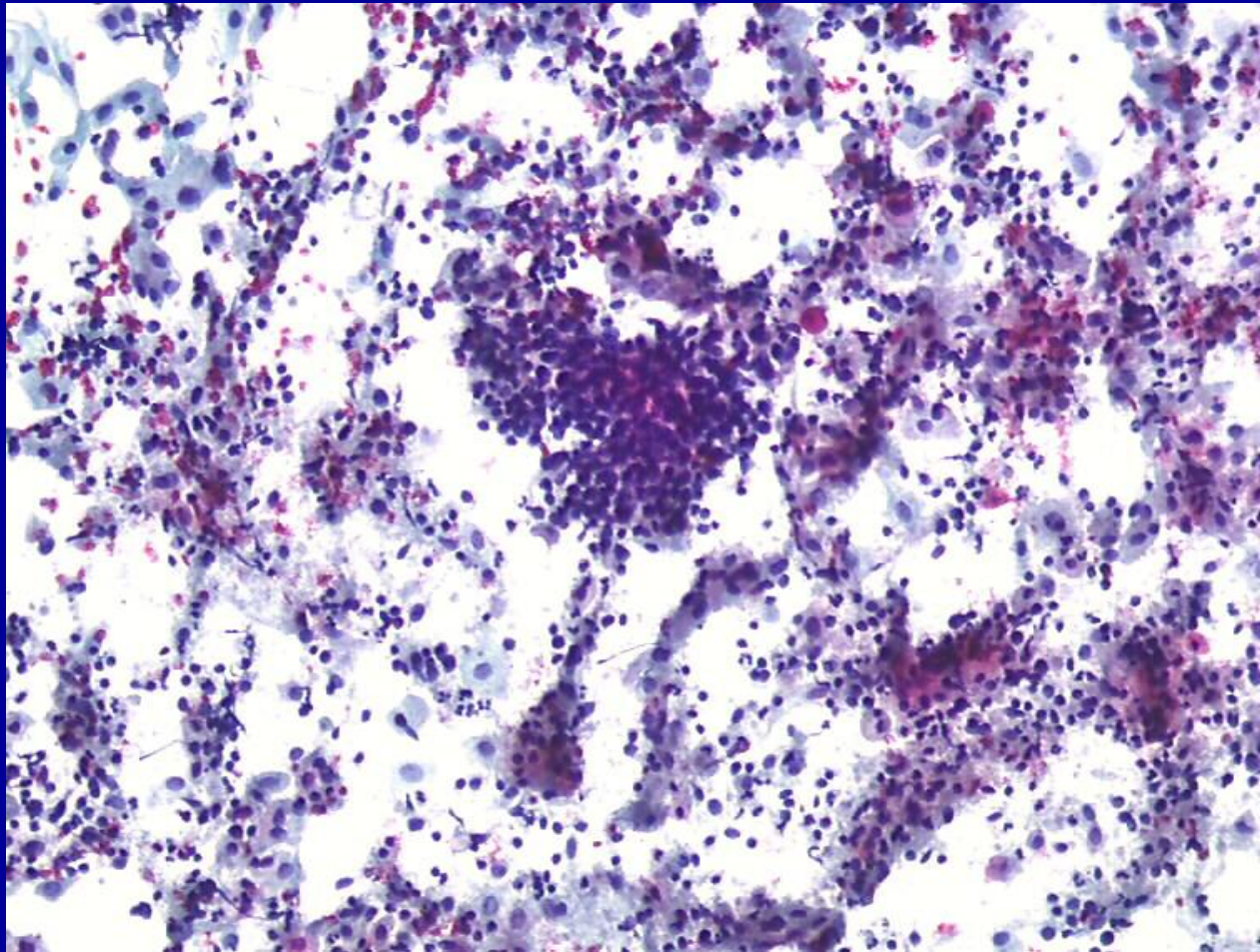
- LSIL (zmiana śródnabłonkowa małego stopnia w tym infekcja HPV)
- HSIL (zmiana śródnabłonkowa średniego i dużego stopnia oraz rak przedinwazyjny(CIS)
- rak płaskonabłonkowy inwazyjny (przekroczenie błony podstawnej)

Klasyfikacja Bethesda

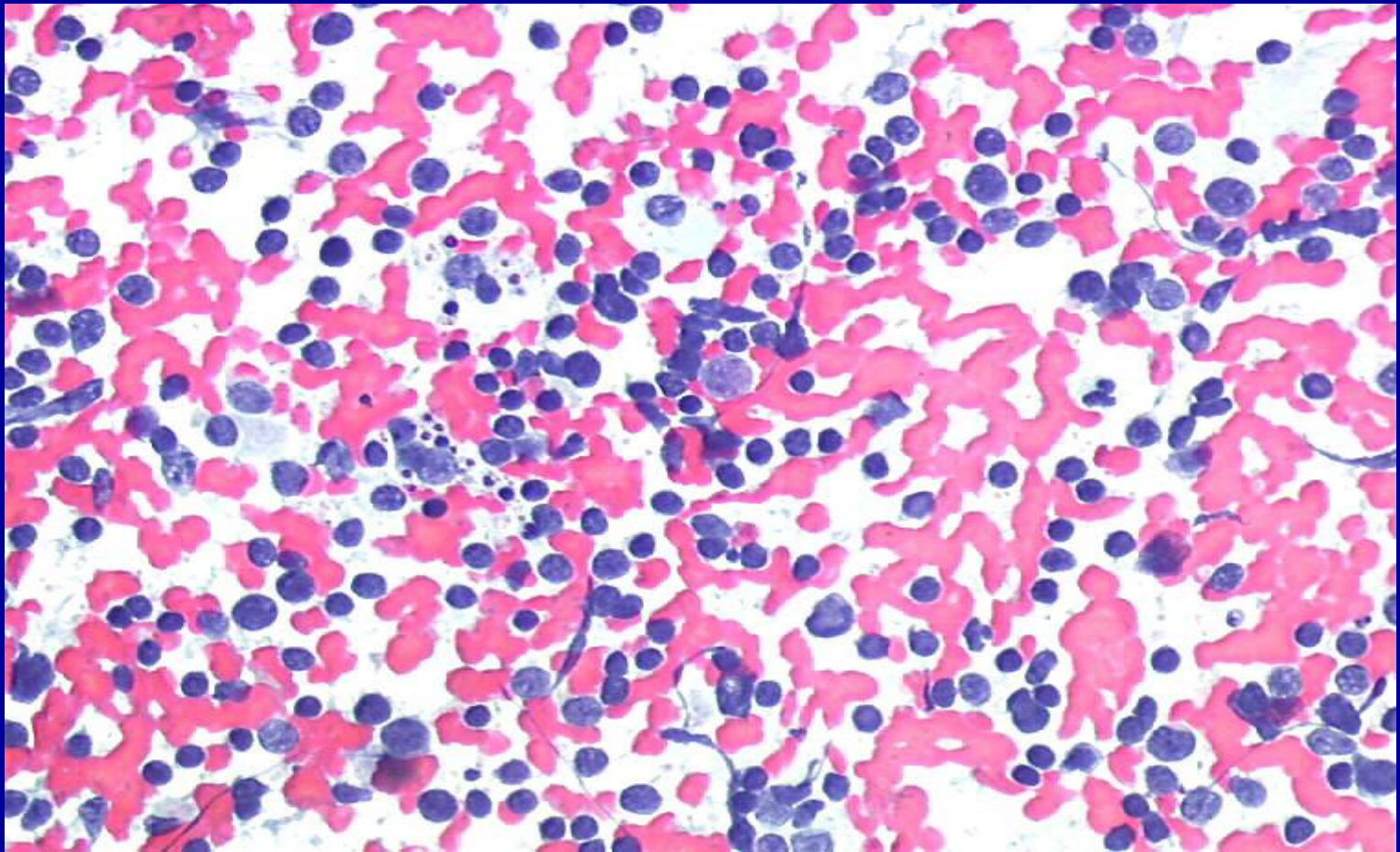
II. Nieprawidłowe komórki nabłonka gruczołowego (AGC):

- nieprawidłowe komórki gruczołowe
prawdopodobnie zapalnie zmienione
- nieprawidłowe (atypowe) komórki
gruczołowe prawdopodobnie nowotworowe
- gruczolakorak (adenocarcinoma) – endocerykalny,
endometrialny, pochodzenia pozamacicznego (np.
jajnika)

Rozmaz nie nadaje się do oceny



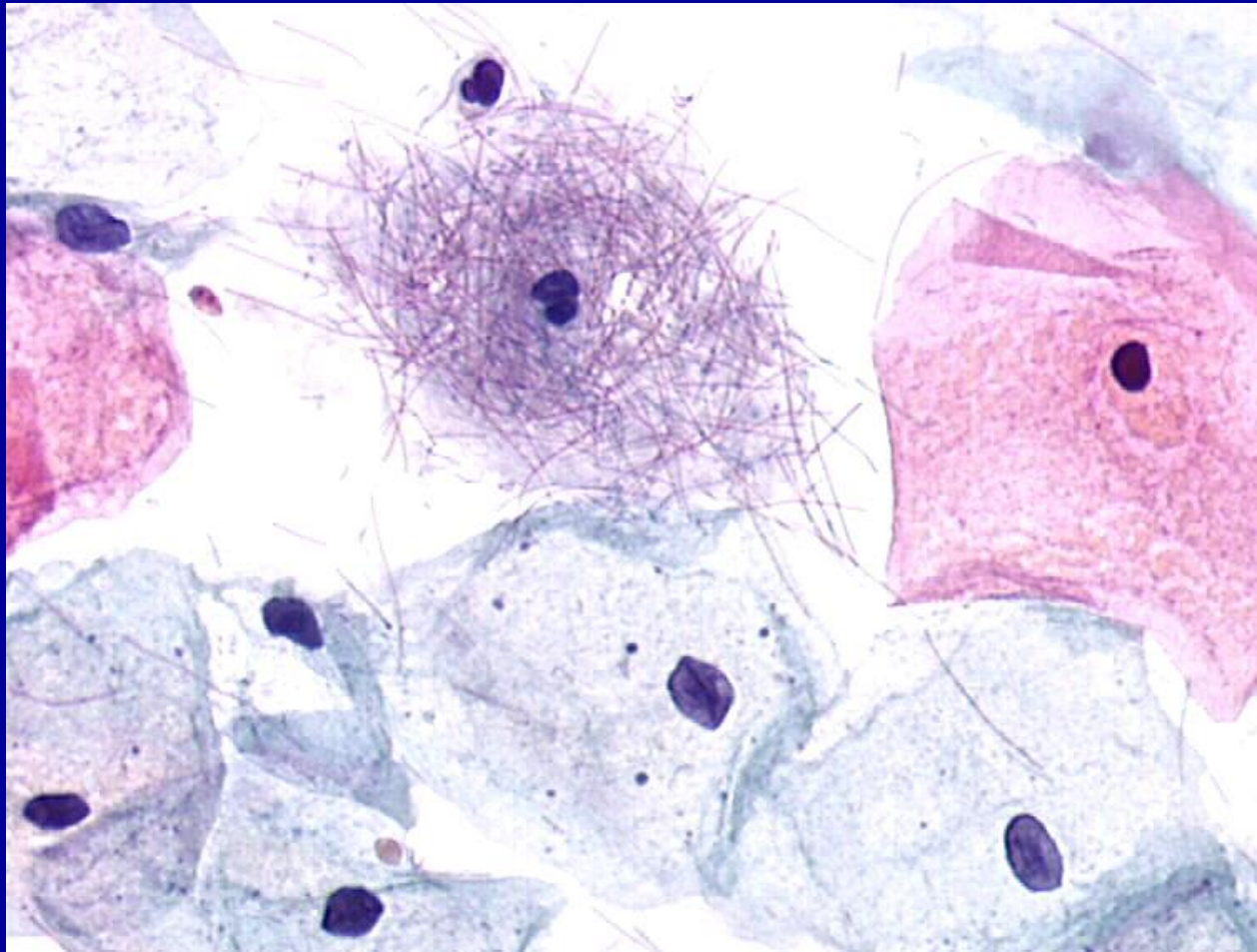
Nie nadaje się do oceny



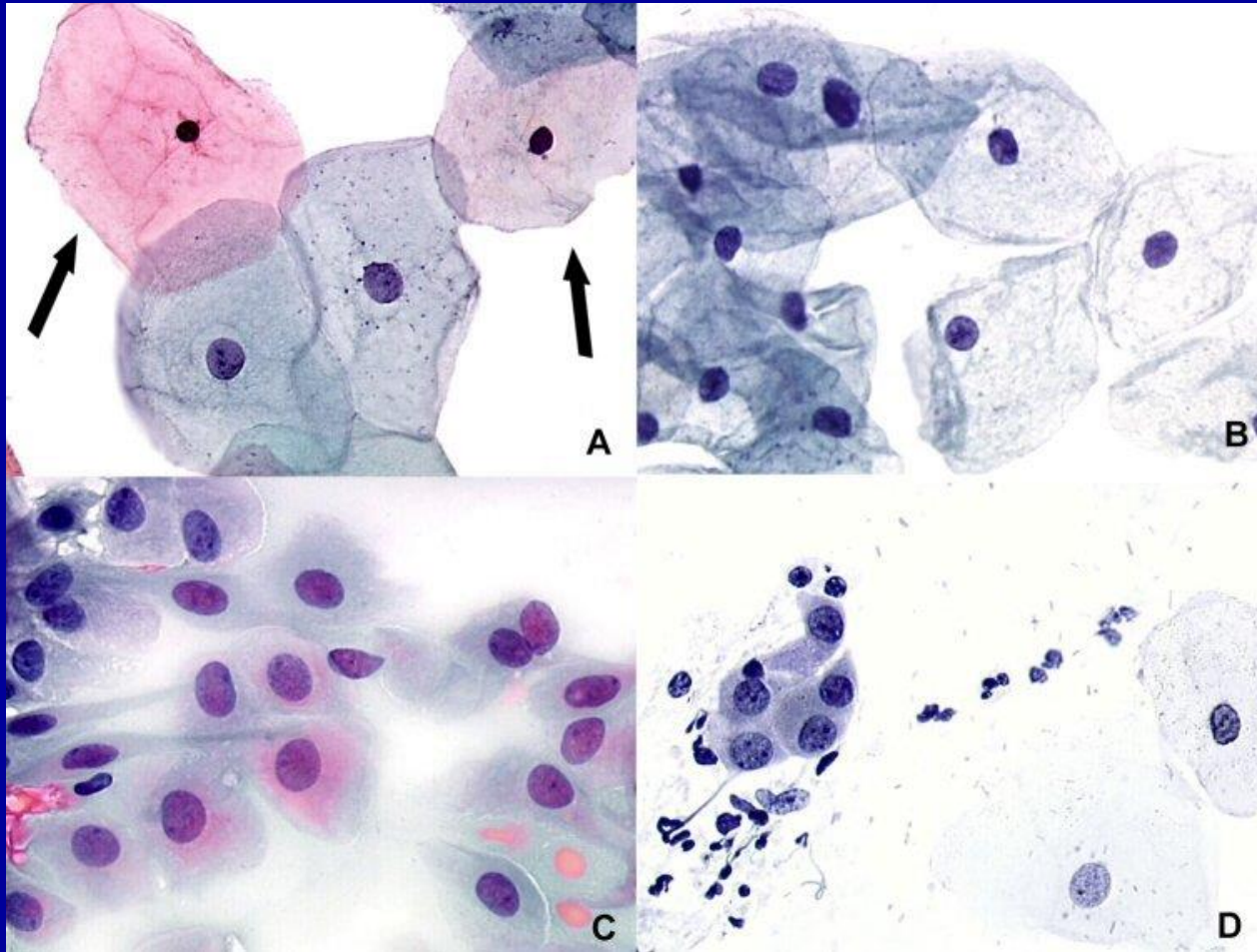
Rozmaz prawidłowy bez zmian zapalnych

- Komórki nabłonka płaskiego
- Komórki nabłonka gruczołowego (endocerykalne)
- Komórki strefy transformacji (metaplastyczne)
- Nieliczne leukocyty, erytrocyty
- Flora bakteryjna typu pałeczek D

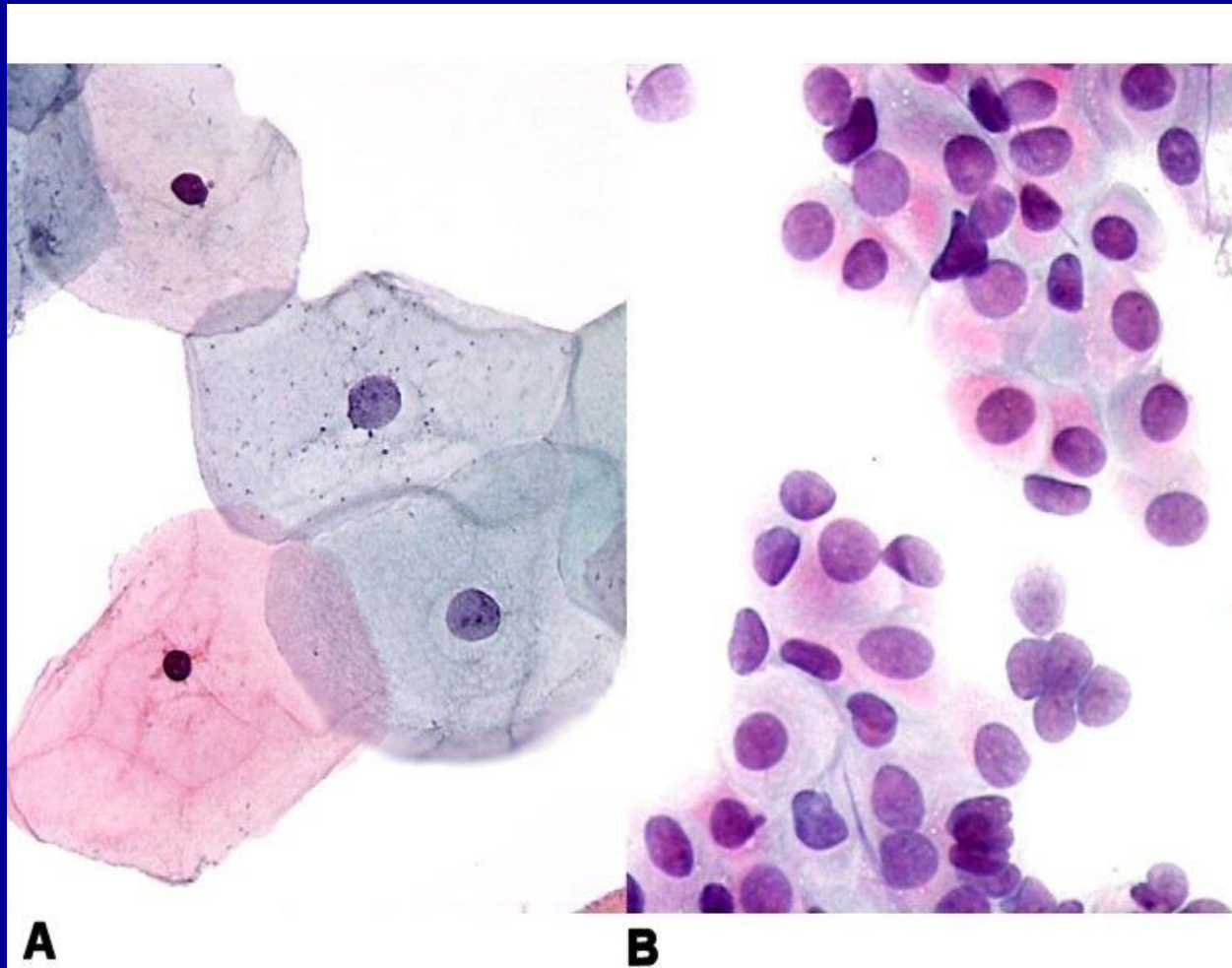
Prawidłowe komórki nabłonka płaskiego



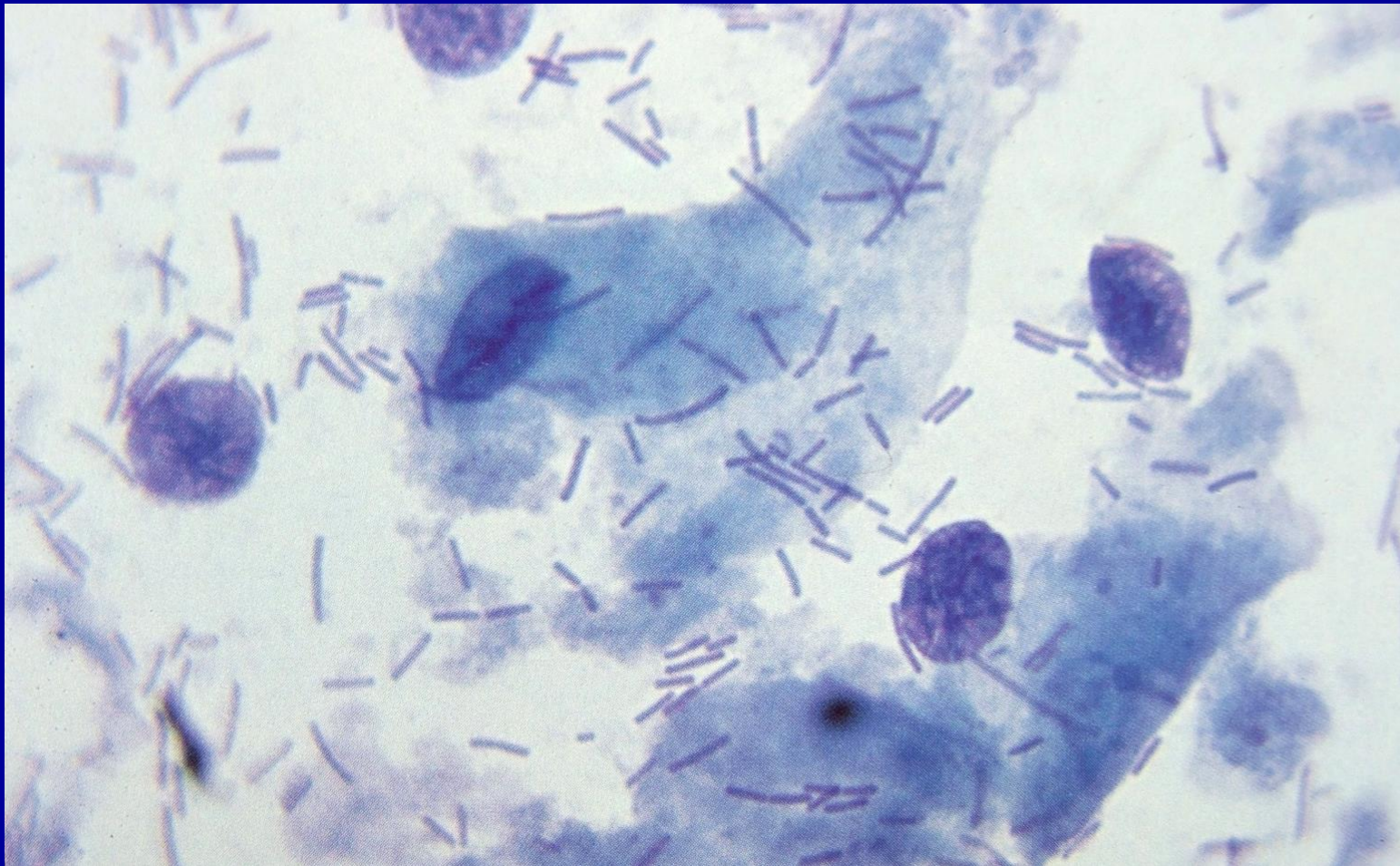
Prawidłowe komórki nabłonka płaskiego



Prawidłowe komórki nabłonka płaskiego



Cytoliza z obecnością *Lactobacillus*



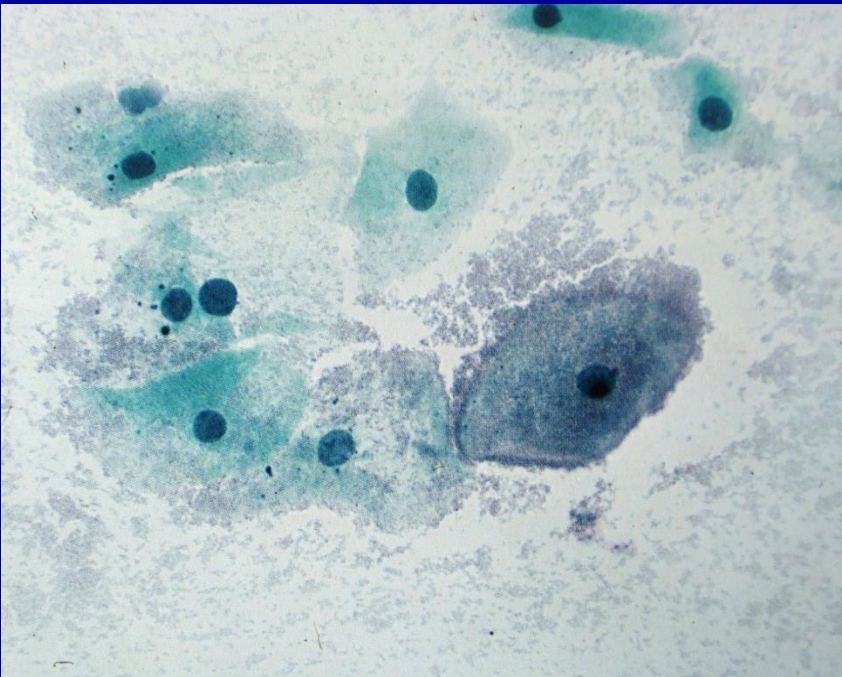
Rozmaz prawidłowy ze zmianami zapalnymi

- Komórki nabłonka płaskiego i gruczołowego zmienione zapalnie
- Liczne komórki zapalne, erytrocyty
- Nieliczne lub brak pałeczek D
- Niefizjologiczna flora bakteryjna i/lub grzyby lub inne czynniki infekcyjne

Czynniki infekcyjne

- zmiana flory
- *Candida* sp.
- *Chlamydia trachomatis*
- *Trichomonas vaginalis*
- *Actinomyces*
- HSV
- pasożyty

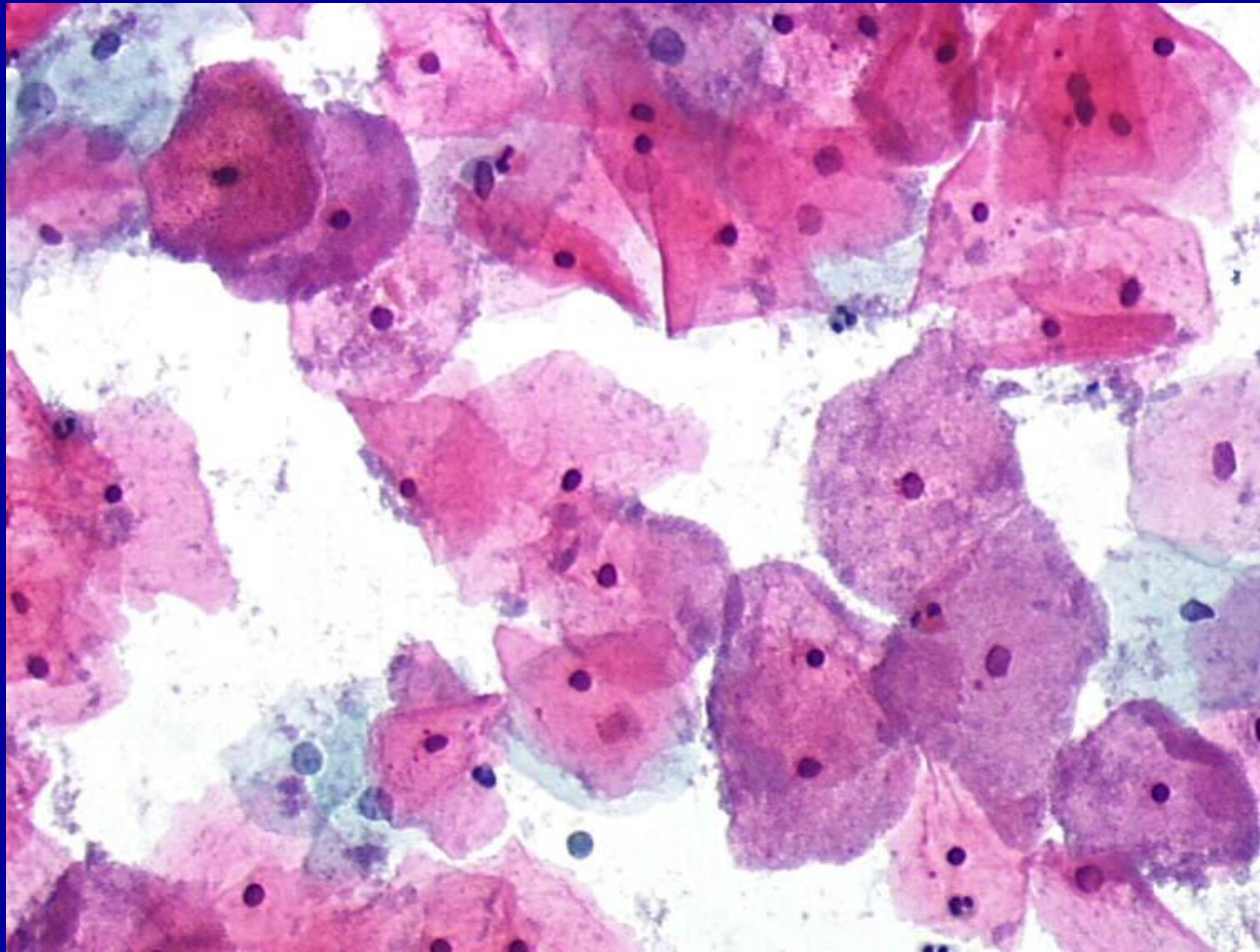
Gardnerella



- pałeczka – Gram(-)
- clue cells
- najczęściej brak komórek zapalnych

U kobiet w ciąży jest przyczyną późnych poronień

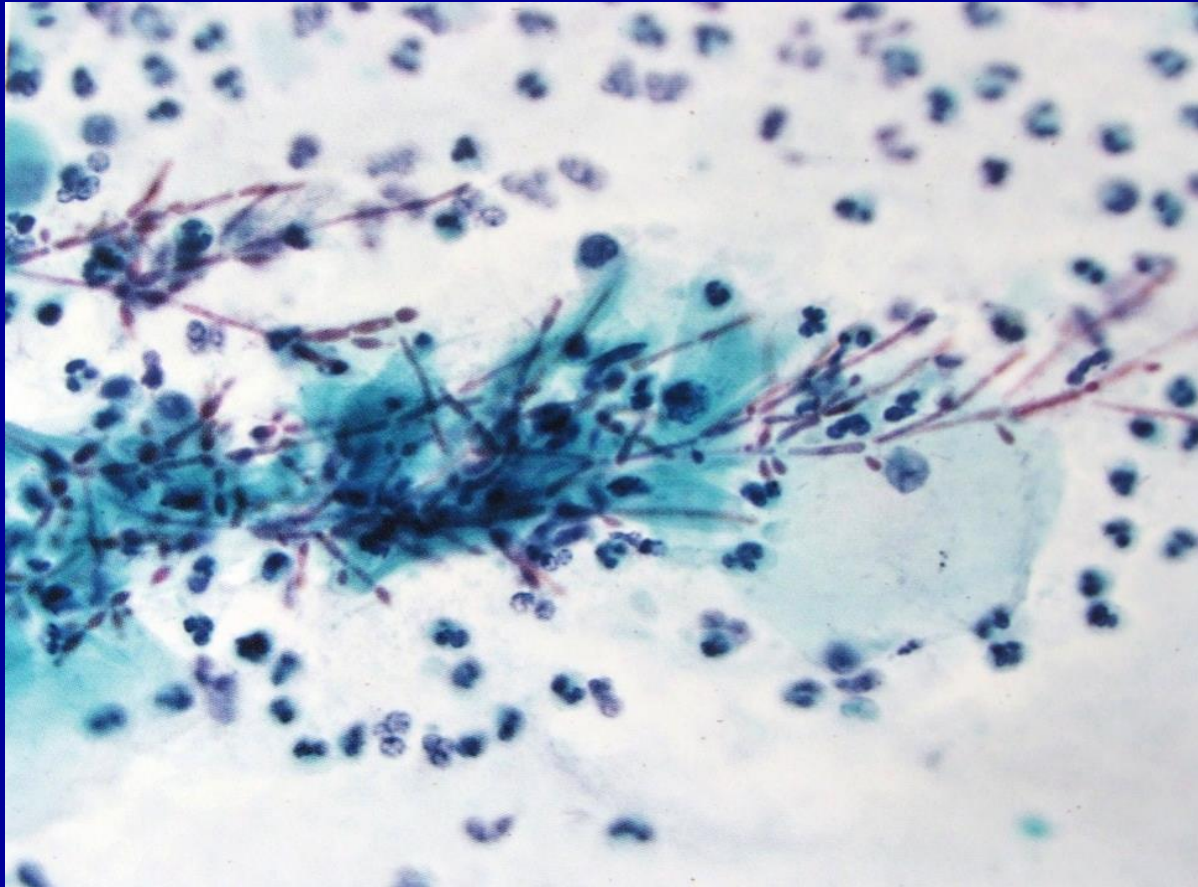
Gardnerella



Candida albicans

- najczęściej bezobjawowa
- występuje u około 20% kobiet ciężarnych,
- zwiększoną zachorowalność obserwuje się u kobiet z cukrzycą, po antybiotykoterapii, u kobiet z obniżoną odpornością po chemioterapii

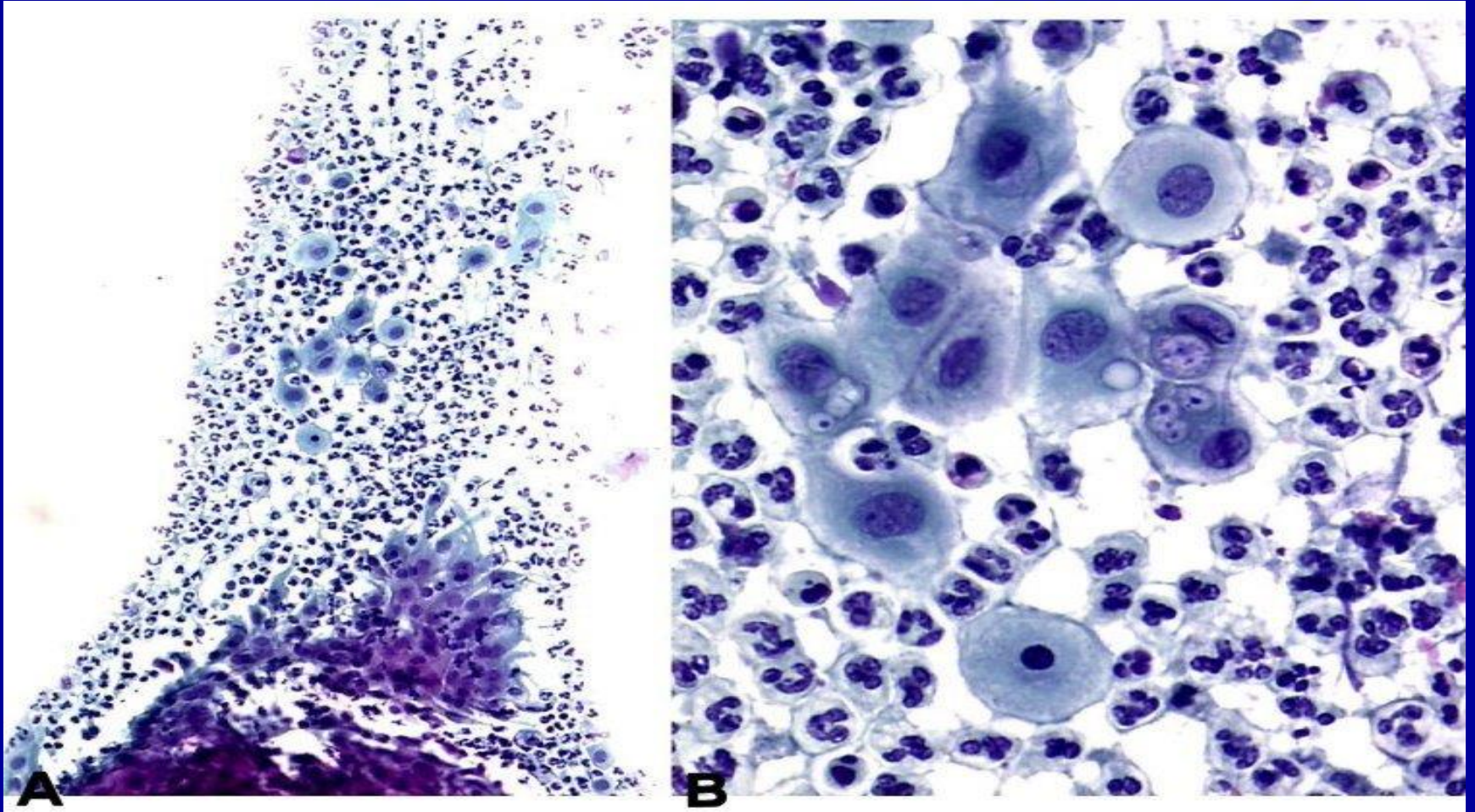
Candida albicans



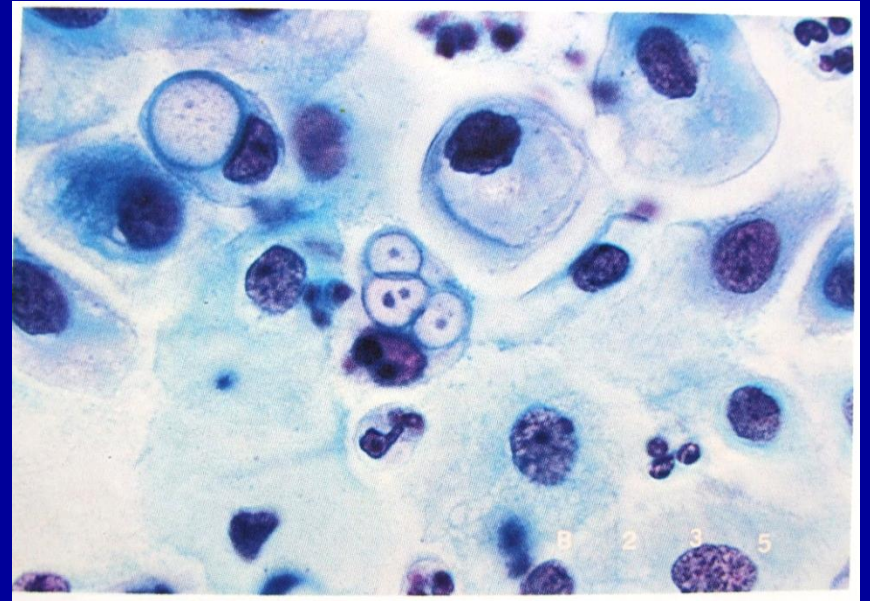
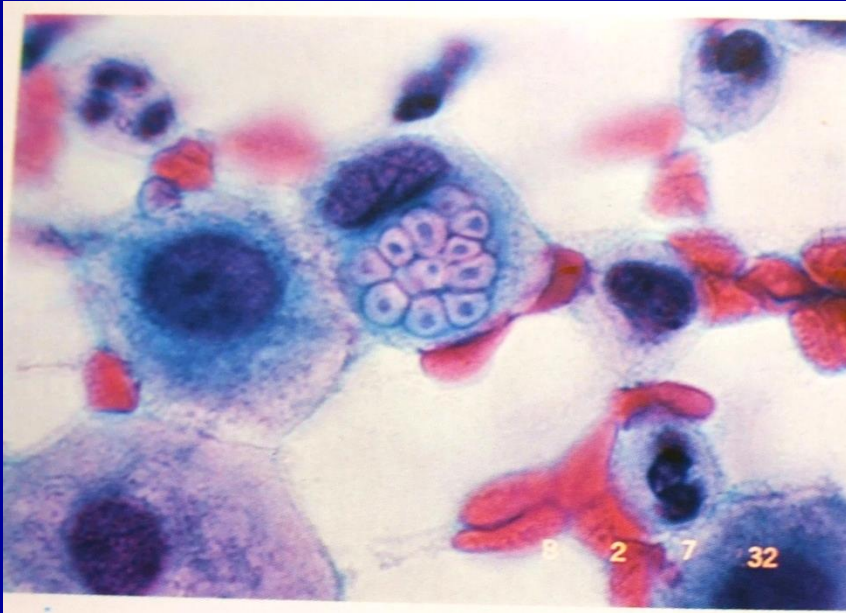
Chlamydia trachomatis

- przenoszona drogą płciową
- bezwzględny pasożyt wewnątrzkomórkowy, Gram –ujemny
- wywołuje nierzęzączkowe zapalenie cewki moczowej, śluzowo- ropne zapalenie szyjki macicy oraz drogą wstępującą zapalenie jajowodu , którego konsekwencją jest niepłodność

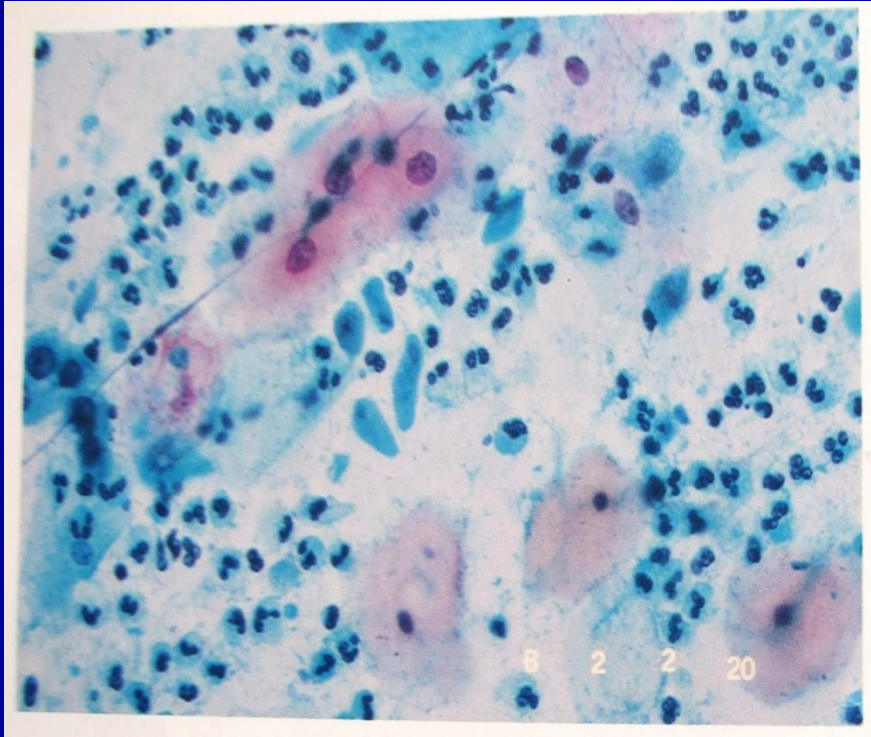
Chlamydia trachomatis



Chlamydia trachomatis

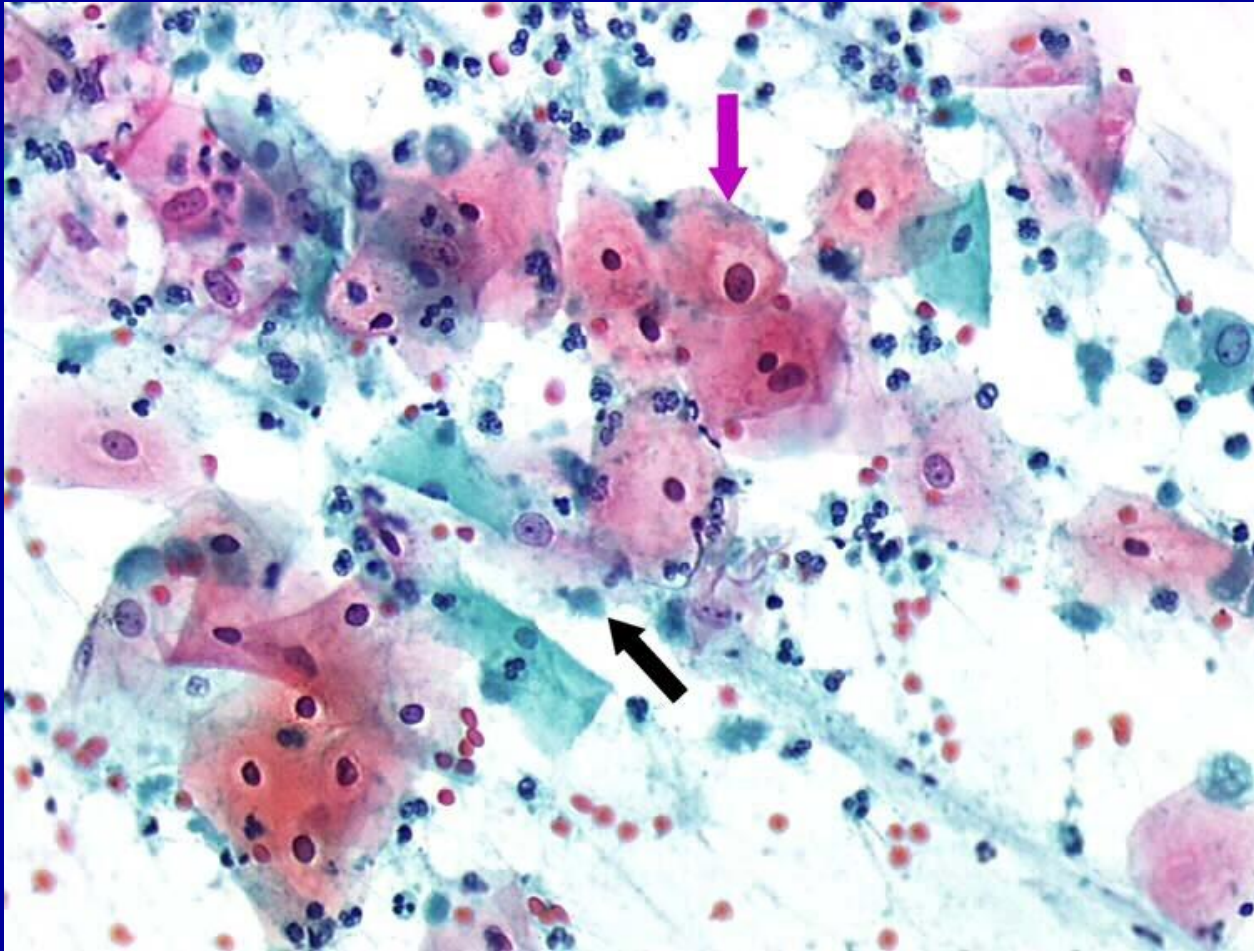


Trichomonas vaginalis

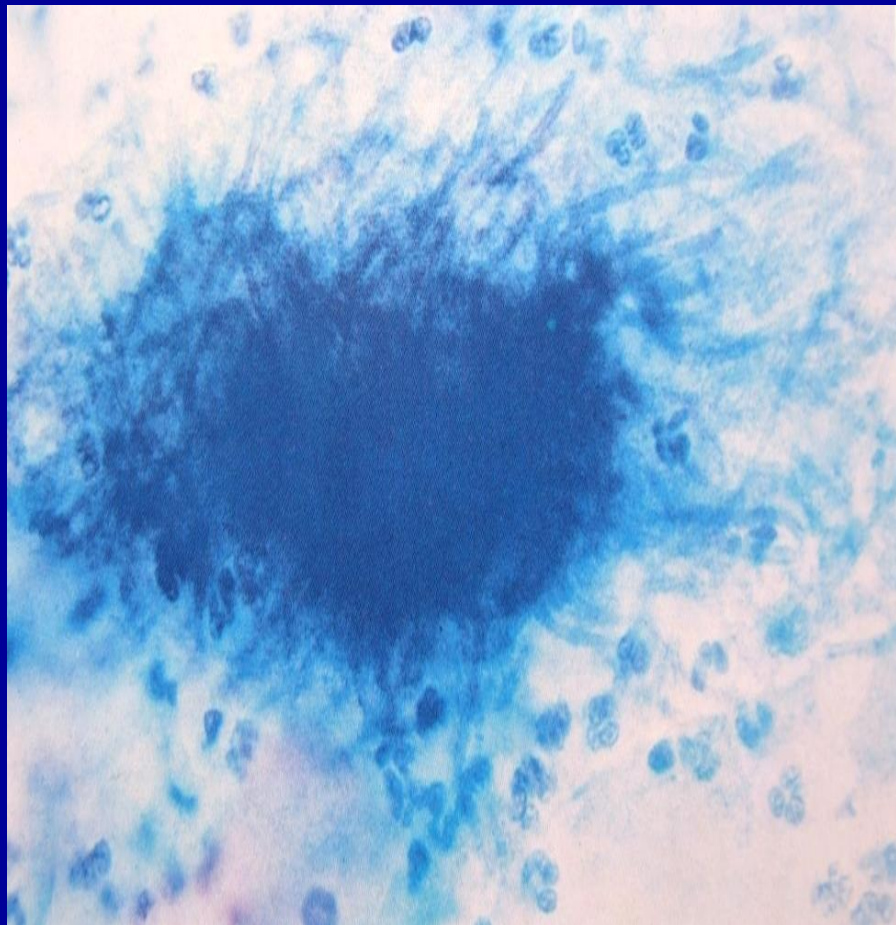


- Przenoszony drogą płciową i używanie np. wspólnych ręczników
- amebowaty pierwotniak
- drogi rodne i cewka moczowa u kobiet
- u mężczyzn gruczoł krokowy (bezobjawowy)
- Świąd, pieczenie, ból, żółte upławy,

Trichomonas vaginalis

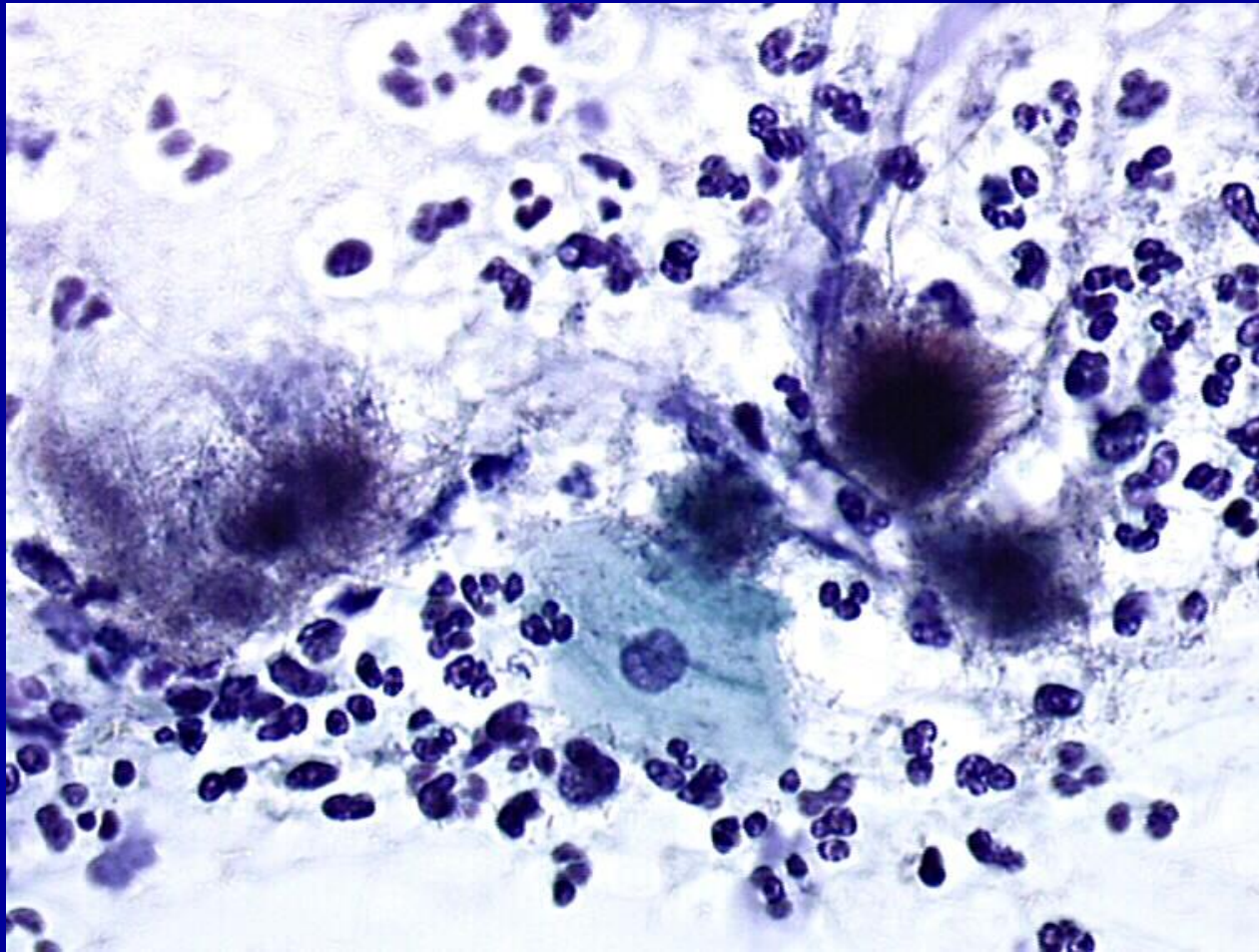


Actinomyces

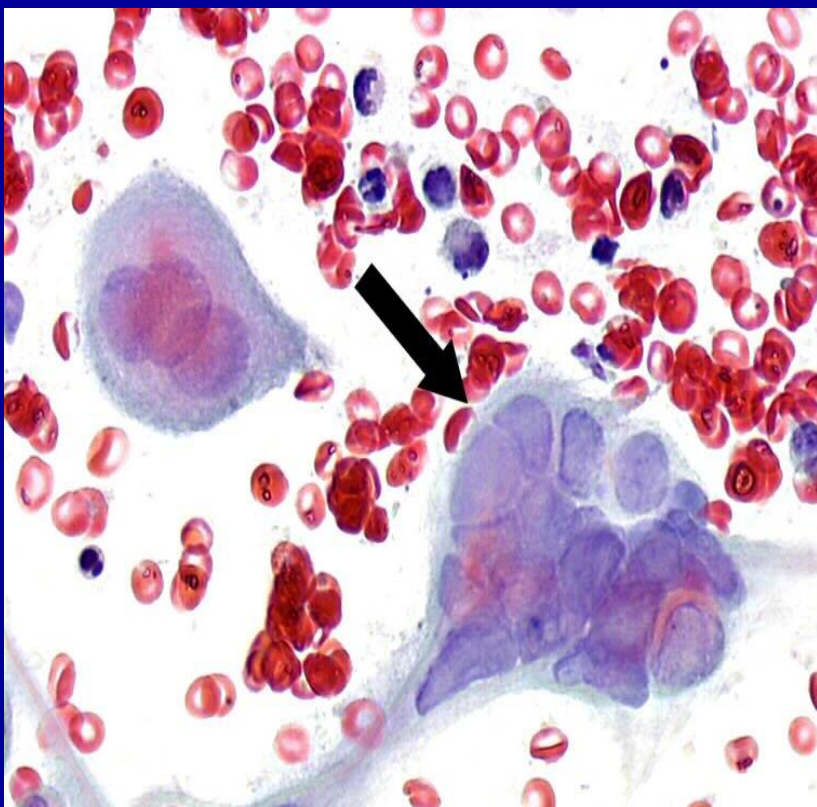


- nitkowate, gram-dodatnie bakterie
- Najczęściej spotykane u kobiet z wkładką wewnątrzmaciczną (IUD)
- najczęściej bezobjawowy
- może powodować ropnie oraz infekcję wstępującą prowadzącą do choroby zapalnej miednicy

Actinomyces



HSV-2 (Herpes genitalis)



- Przenoszony drogą płciową
- Często w formie latentnej w zwojach krzyżowych
- U kobiet ciężarnych jest przyczyną zakażenia noworodków podczas porodu powodując zmiany martwicze wielonarządowe

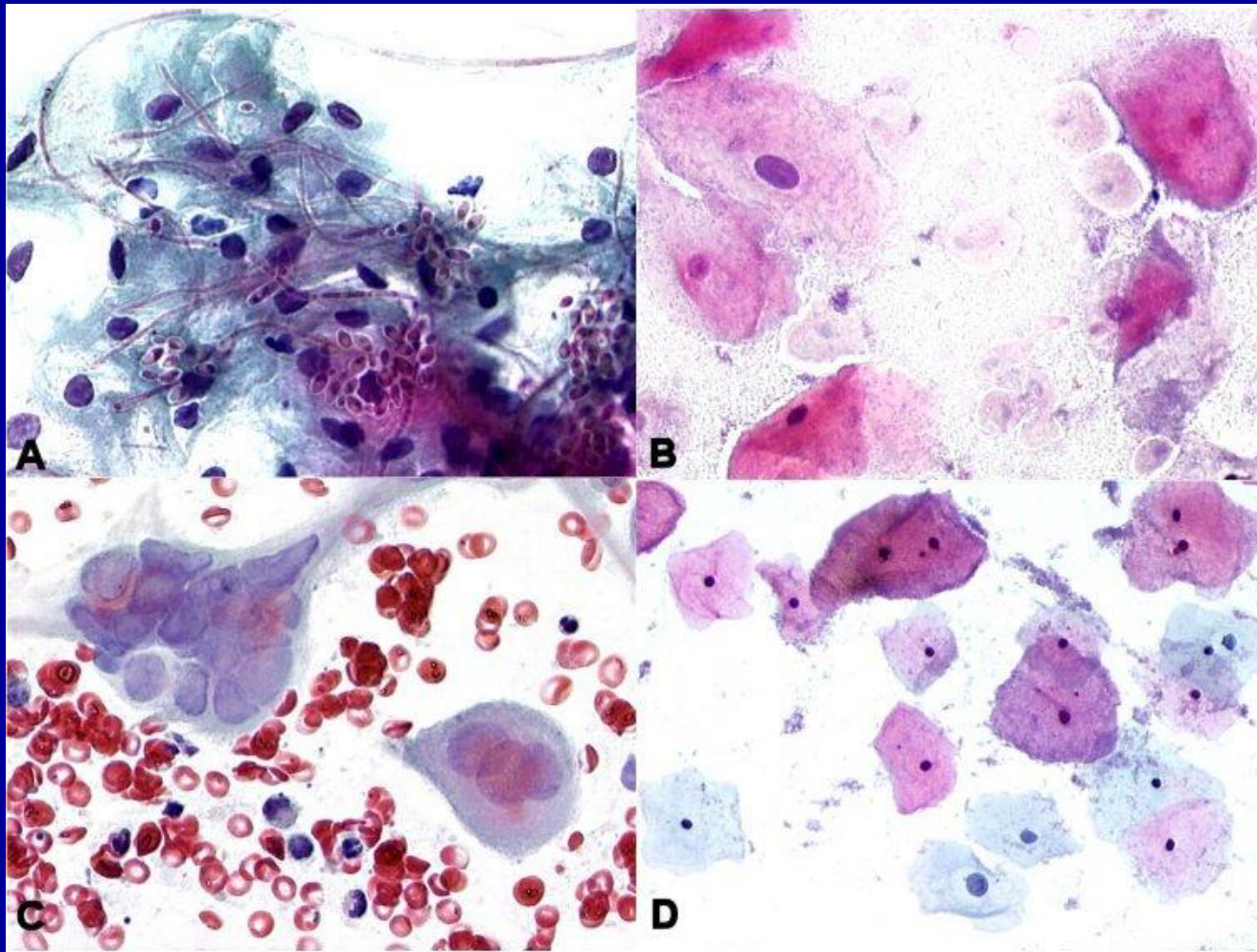
Pasożyty - nicienie



Jajo Owsika



Wiele czynników infekcyjnych w jednym rozmazie

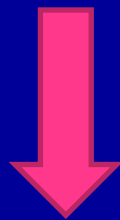


Rozmaz nieprawidłowy (obecna śródnabłonkowa neoplazja-dyplazja lub rak)

Śródnabłonkowa neoplazja to zespół zmian morfologicznych (zaburzenie dojrzewania) nabłonka płaskiego z których potencjalnie może rozwinąć się rak .

Zmiany śródnabłonkowe

LSIL (low grade)

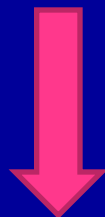


HSIL (high grade)

Rak (carcinoma)

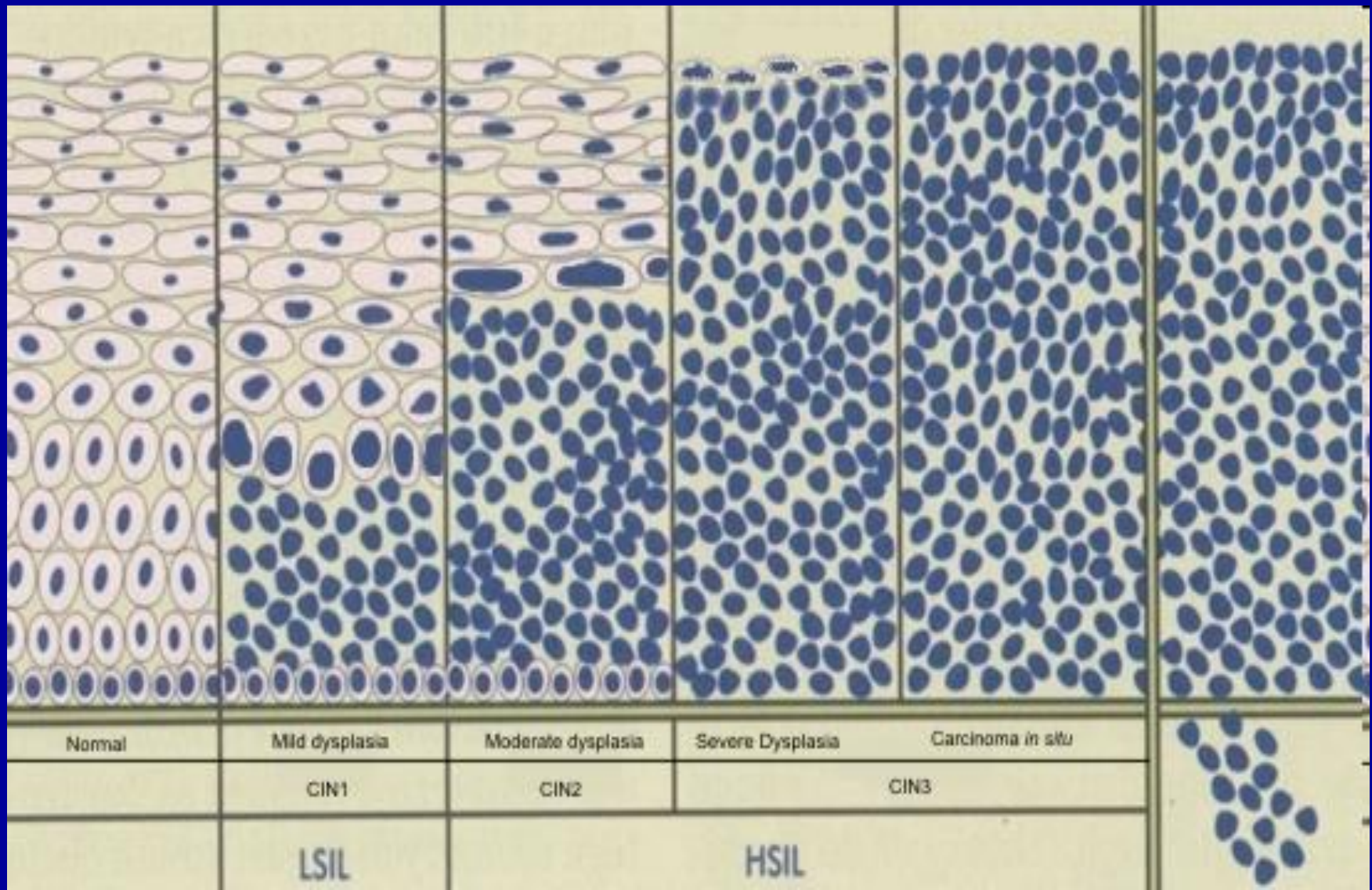
Nowotwór złośliwy tkanki nabłonkowej
(płaskonabłonkowy lub gruczołowy)

CIS (rak in situ)



Rak Naciekający

Stadia rozwoju raka płaskonabłonkowego



Nowotwory żeńskiego układu rozdroczego

Najczęstszym łagodnym nowotworem
żeńskiego układu rozrodczego jest mięśniak
macicy (leiomyoma uteri)

Najczęstszym złośliwym nowotworem
żeńskiego układu rozrodczego jest rak szyjki
macicy (carcinoma colli uteri)

Epidemiologia raka szyjki macicy

- piąty co do częstości nowotwór złośliwy u kobiet
- współczynnik umieralności na raka szyjki macicy w Polsce należy, po Albani, do najwyższych w Europie
- Umieralność z powodu raka szyjki macicy w Polsce jest 5 razy wyższa niż w Szwecji czy Finlandii

Czynniki ryzyka zachorowania na raka szyjki macicy

- Infekcja HPV typ onkogenny
- Wczesne rozpoczęcie współżycia
- Liczni partnerzy seksualni
- Partner utrzymujący kontakty z licznymi partnerkami
- Nie leczone infekcje przekazywane drogą płciową
- Immunosupresja
- Naświetlanie okolic miednicy
- Palenie papierosów
- Doustne środki antykoncepcyjne (????)

HPV (Human Papilloma Virus)

- DNA wirus (podwójna nić DNA)
- najczęstsza infekcja przenoszona drogą płciową (około 75% kobiet przed 50 r.ż przynajmniej raz ma kontakt z wirusem)
- odsetek zakażeń jest najwyższy u nastolatków i u kobiet w trzeciej dekadzie życia. Potem, liczba zakażeń maleje prawdopodobnie w następstwie nabytej odporności przeciwwirusowej.

HPV (Human Papilloma Virus)

- powinowactwo do komórek nabłonkowych (zakaża komórki bazalne nabłonka płaskiego zwykle w strefie transformacji)
- indukuje proliferację komórek bazalnych
- podlega replikacji podczas podziałów komórek bazalnych lub ich dojrzewania i przesuwania się w kierunku powierzchni nabłonka

Typy wirusa HPV

HPV wysokiego ryzyka (onkogenny)

16,18,31,33,35,39.....

- RAK

HPV niskiego ryzyka (nieonkogenny)

6,11 42,44,53,54,62,66

- KŁYKCINY

Wykrywanie HPV

Najskuteczniejszą metodą wykrycia HPV jest analiza molekularna DNA - HPV . Pozwala ona zidentyfikować nie tylko obecność DNA wirusa ale również określić typ wirusa HPV. Badanie przeprowadzane jest metodą PCR.

Nie opracowano metody hodowli wirusa HPV.

Infekcja HPV u kobiet

Zakażenie u kobiet ma charakter przemijający i zwykle nie jest związane z powstaniem raka szyjki macicy.

Tylko u niewielkiego odsetka kobiet stwierdza się przetrwałą infekcję, która niesie ze sobą ryzyko rozwoju raka szyjki macicy. W związku z tym test HPV DNA wykonuje się głównie u kobiet starszych, u których istnieje prawdopodobieństwo przetrwałego zakażenia, związanego z wysokim ryzykiem rozwoju raka szyjki macicy.

Infekcja HPV u mężczyzn

- spośród zarażonych choruje 1%
- chorzy: HPV niskiego ryzyka – 32%
HPV wysokiego ryzyka – 49%
infekcja mieszana - 23%
- brodawki narządów moczowo-płciowych i okolic analnych
- rak prącia
- rak odbytu

Objawy infekcji HPV u mężczyzn

- najczęściej bezobjawowa
- krwawienie i upławy z cewki moczowej i odbytu
- świąd i pieczenie penisa
- zaczerwienienie i puchnięcie ujścia cewki moczowej, penisa i jąder
- brodawki w obrębie prącia, moszny, pachwin ud i odbytu

Cechy infekcji wirusowej w obrazie cytologicznym

- koilocytoza
- parakeratoza
- dwu- i wielojądrowość komórek

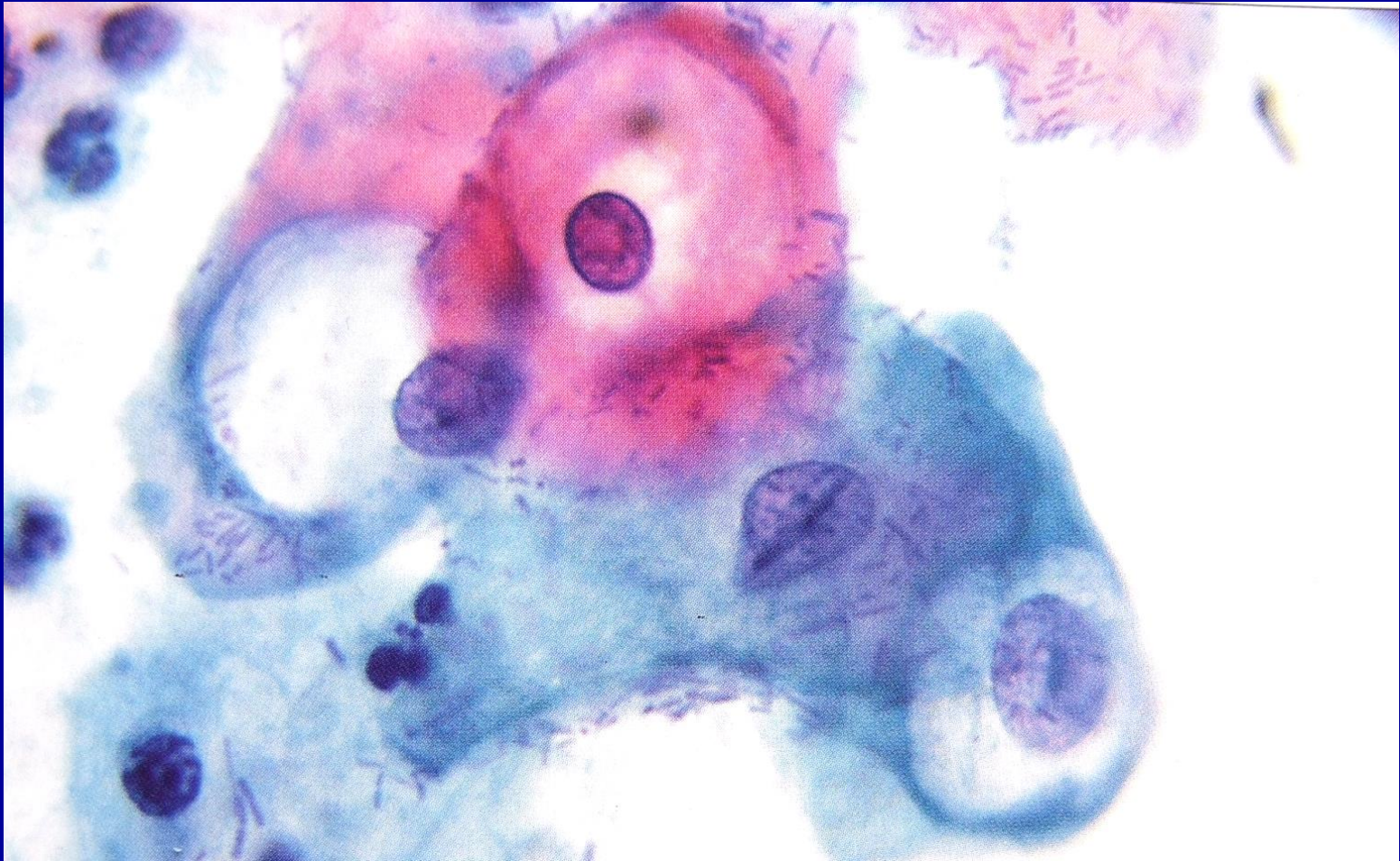
Koilocyt

CYTOLOGICZNE CECHY KOILOCYTOZY

- Komórki warstwy powierzchniowej i pośredniej nabłonka płaskiego
- duża, jasna wakuola w cytoplazmie z wyraźnie zaznaczoną granicą
- czasami jądra są pyknotyczne o pomarszczonym obrysie
- jądra lekko hyperchromatyczne
- mogą występować komórki dwu- i wielojądrowe



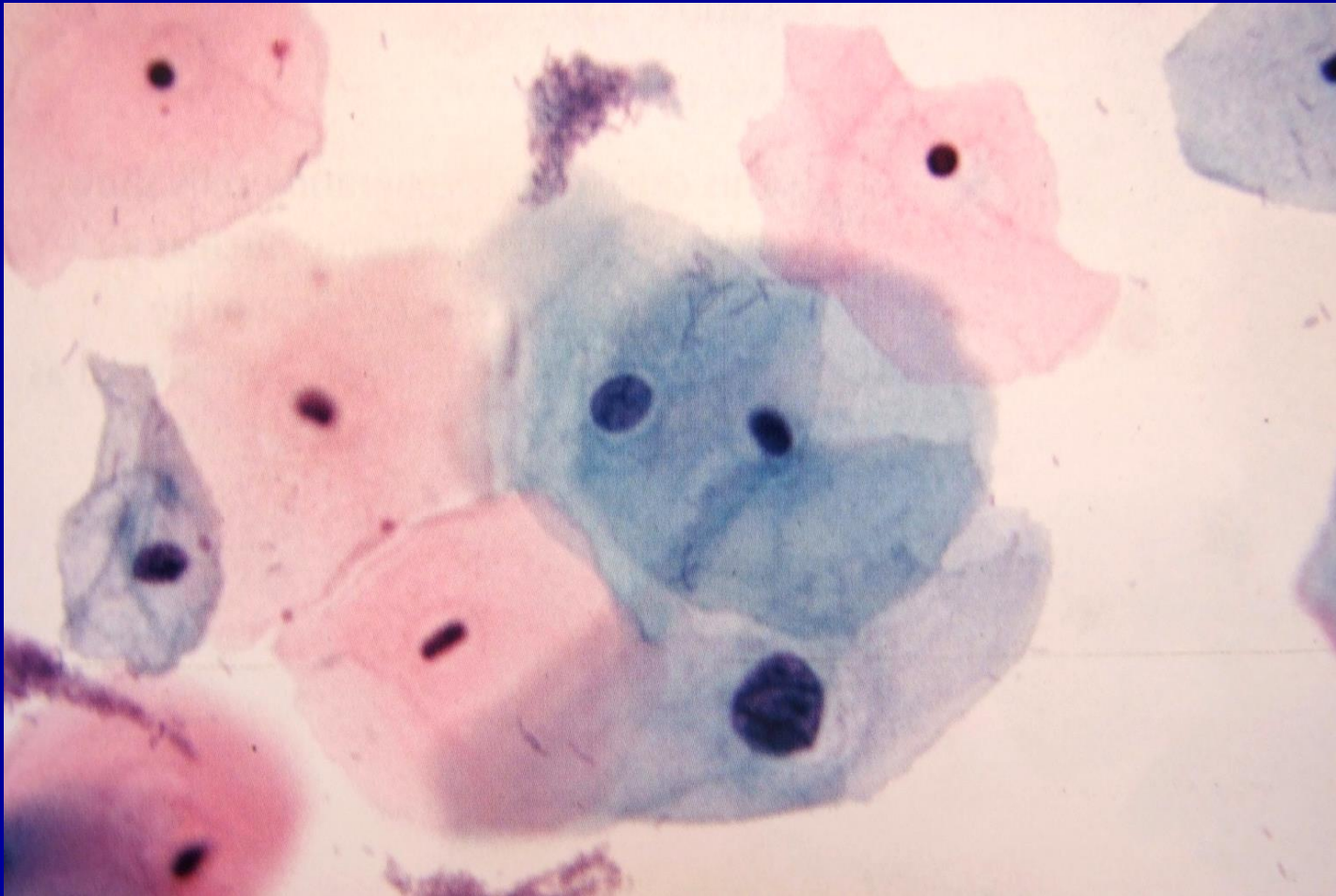
Koilocyty



Cytologiczne cechy wewnątrznabłonkowej neoplazji

- wzrost stosunku jądra do cytoplazmy
- hiperchromazja i heterochromazja jąder
- polimorfizm wielkości i kształtu jąder oraz całych komórek
- pogrubienie błony jądrowej
- nieregularny obrys jąder (wcięcia, karby)
- nieregularne rozmieszczenie i grudowatość chromatyny

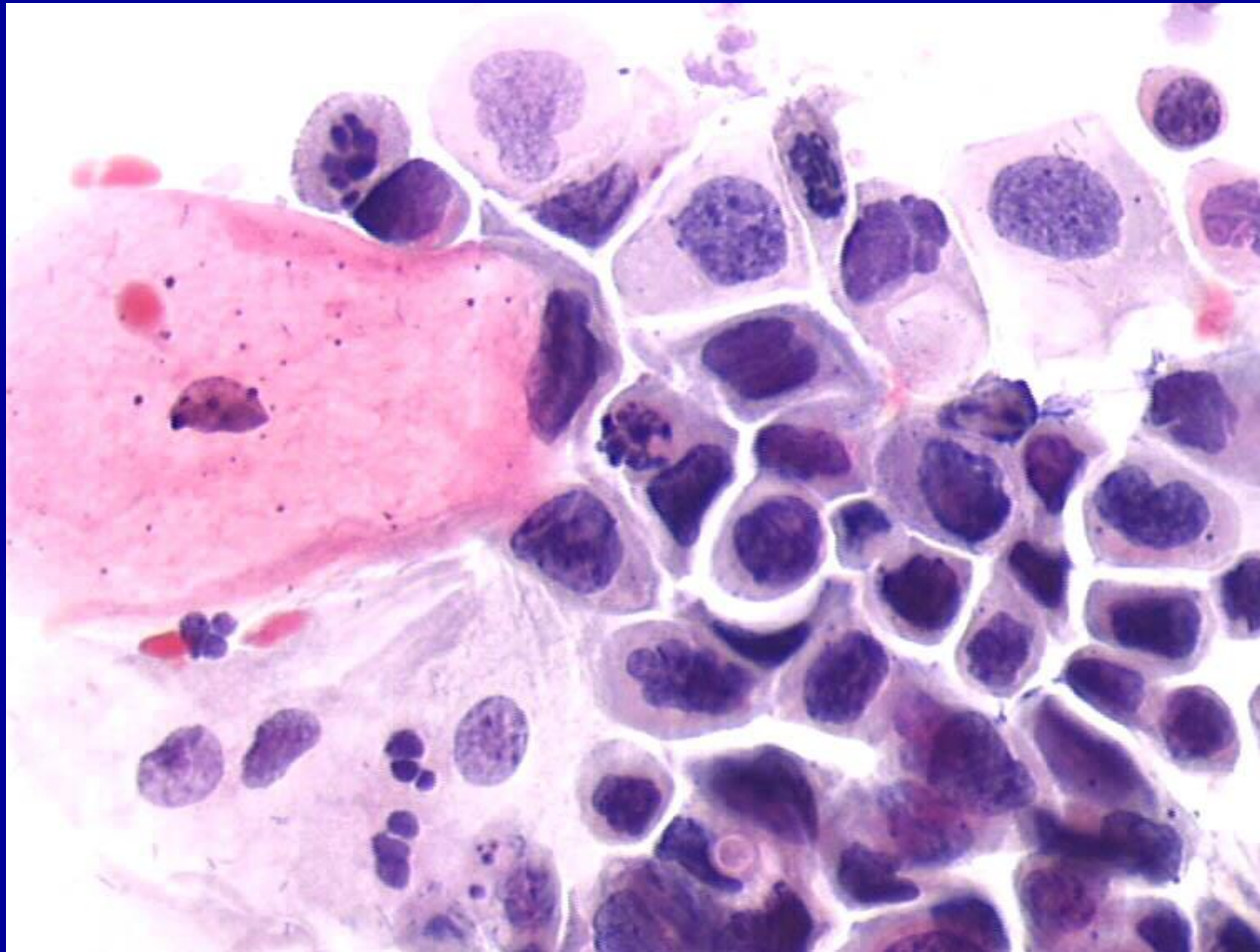
LSIL bez cech infekcji HPV



LSIL z cechami infekcji HPV

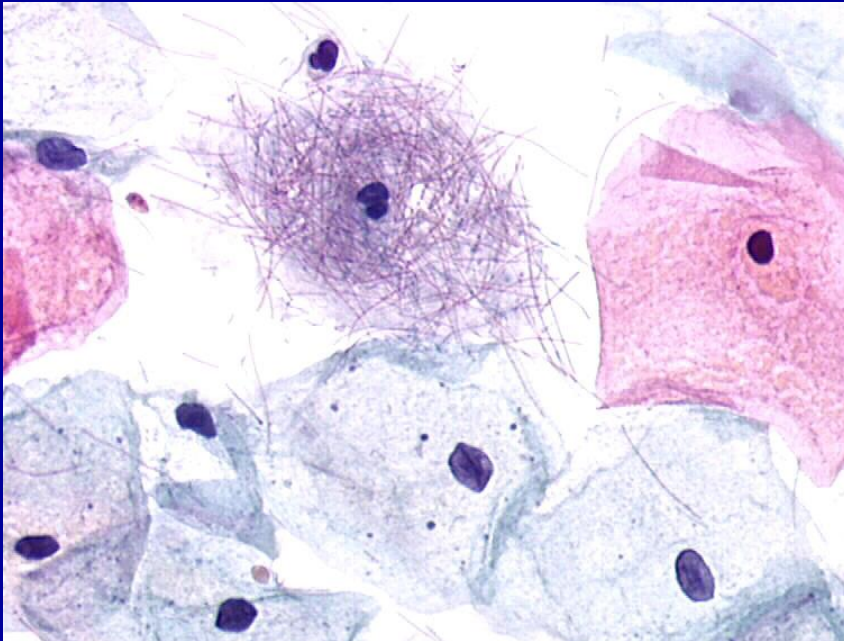


HSIL

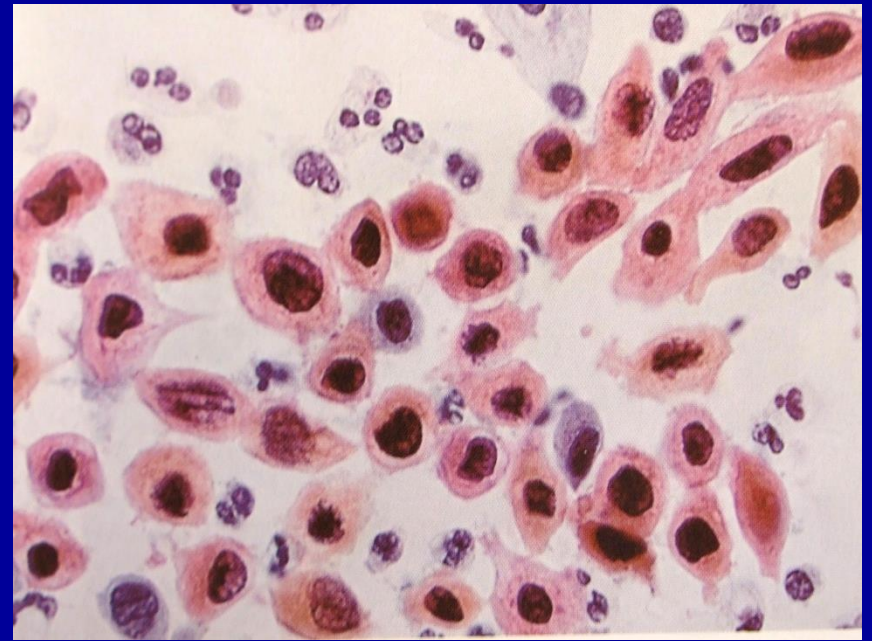


Porównanie zmian nabłonka płaskiego

**Prawidłowe komórki nabłonka
płaskiego**

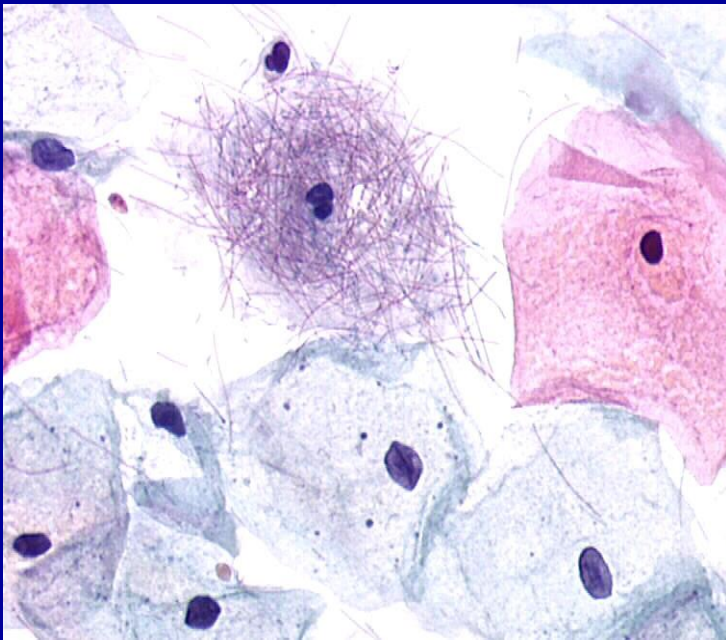


**Komórki raka
płaskonabłonkowego**

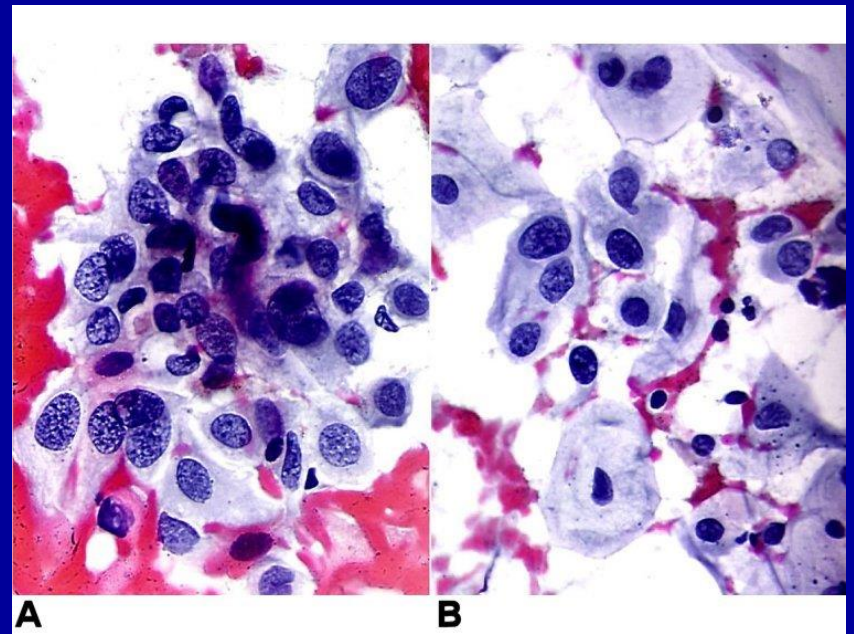


Porównanie zmian nabłonka płaskiego

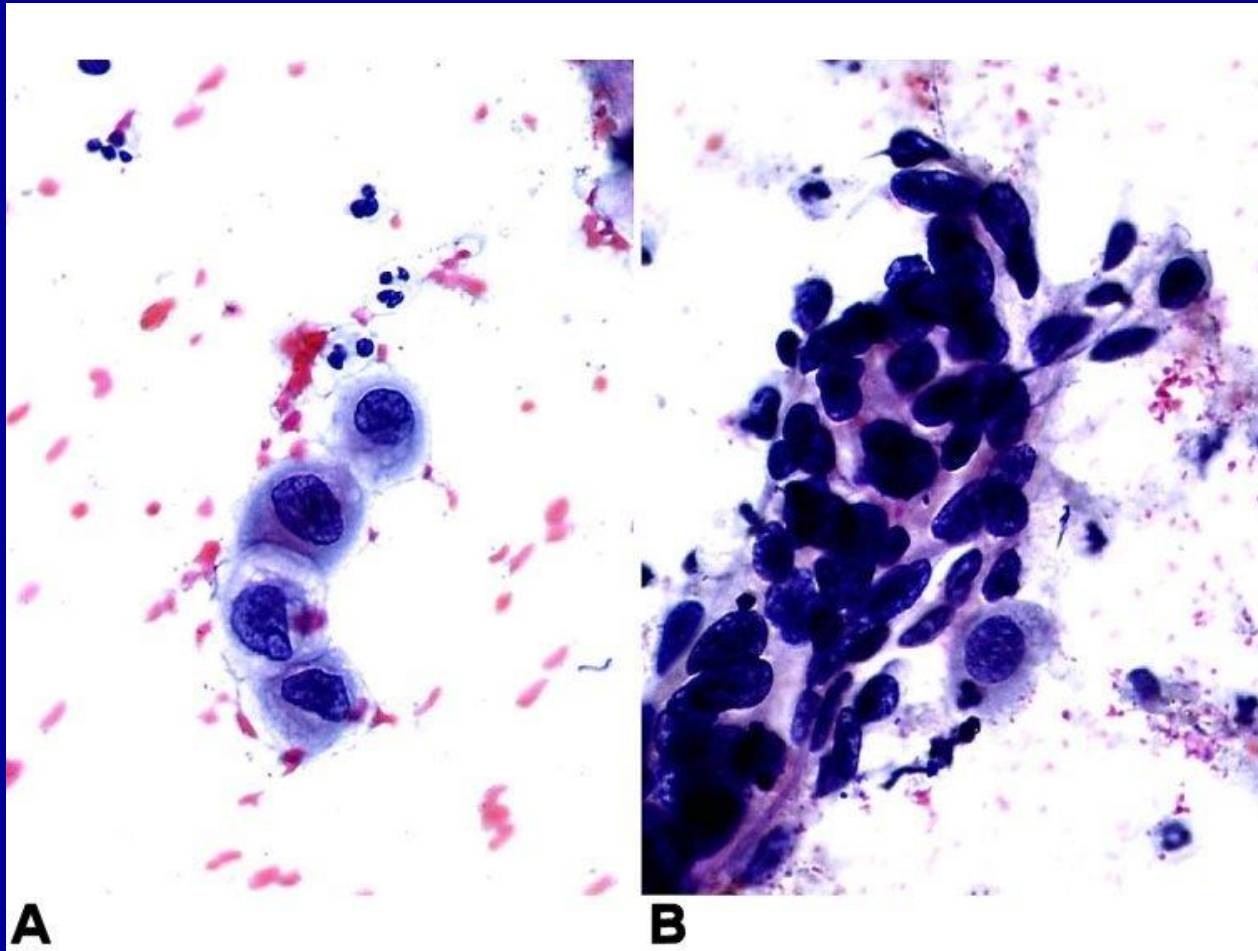
Prawidłowe komórki nabłonka płaskiego



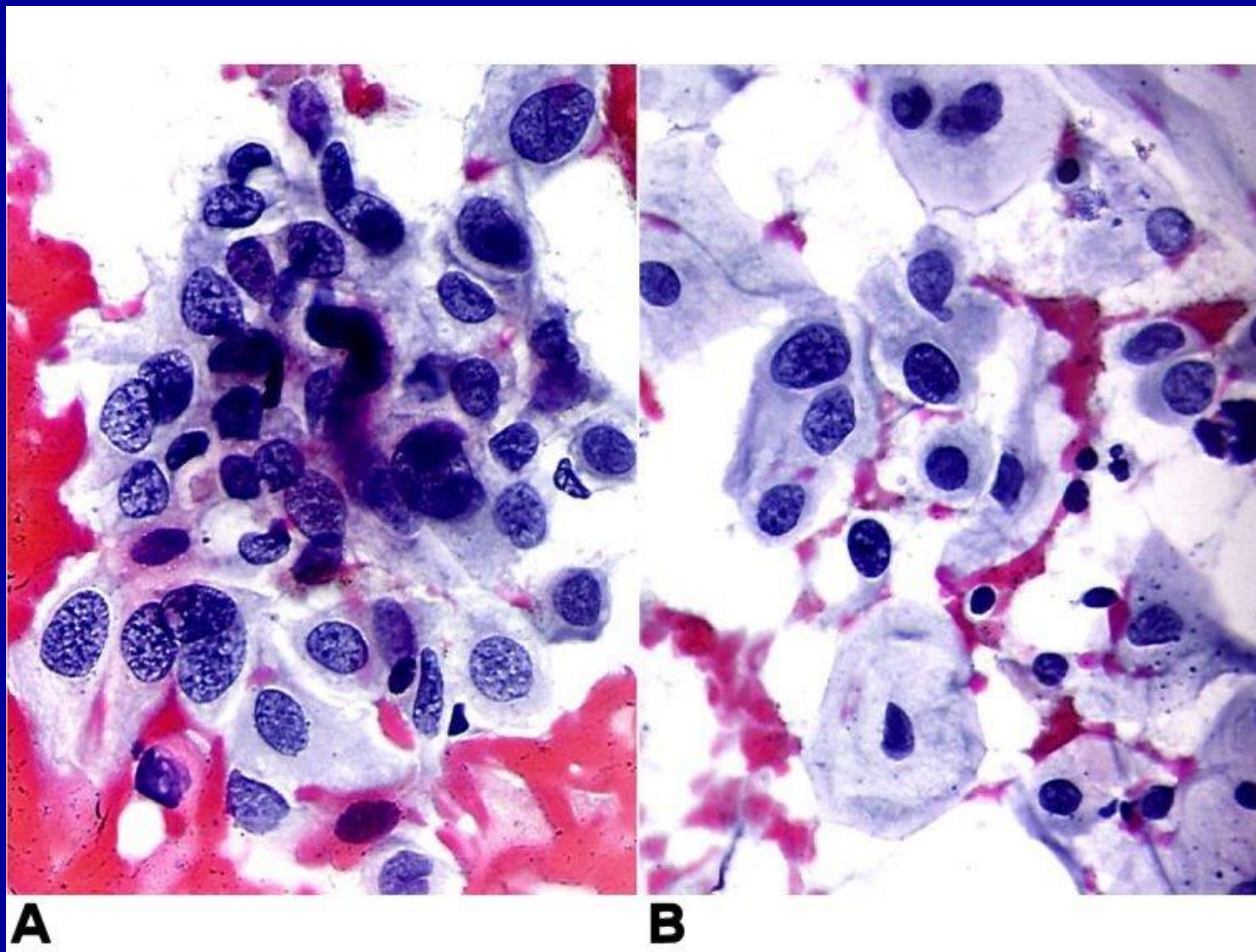
Komórki raka płaskonabłonkowego



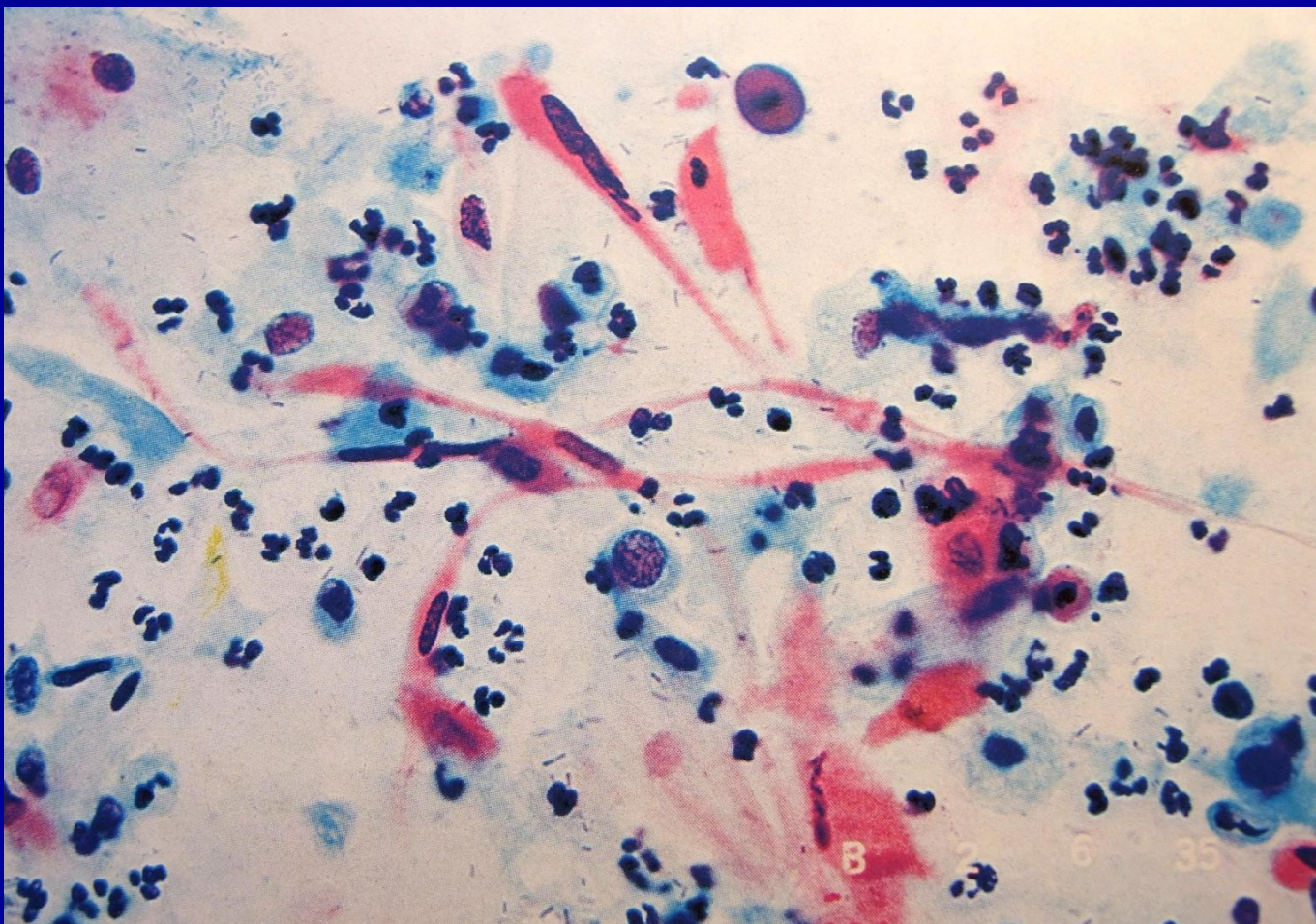
Rak płaskonabłonkowy



Rak płaskonabłonkowy

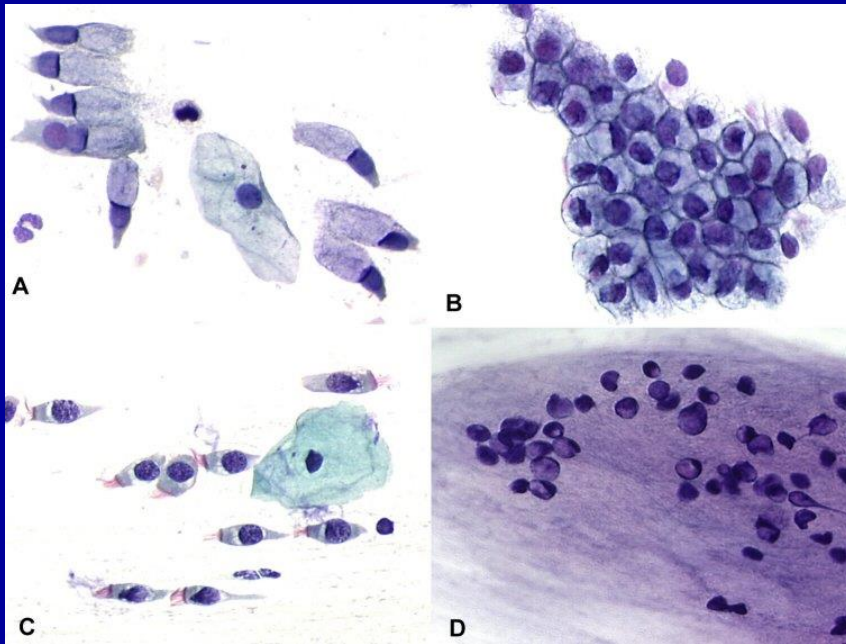


Rak płaskonabłonkowy rogowaciejący

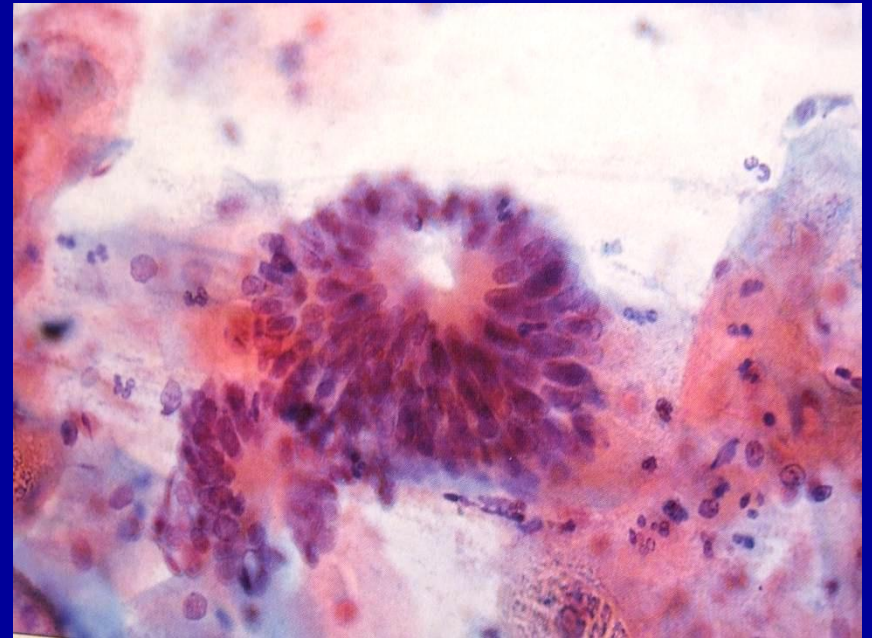


Rak gruczołowy

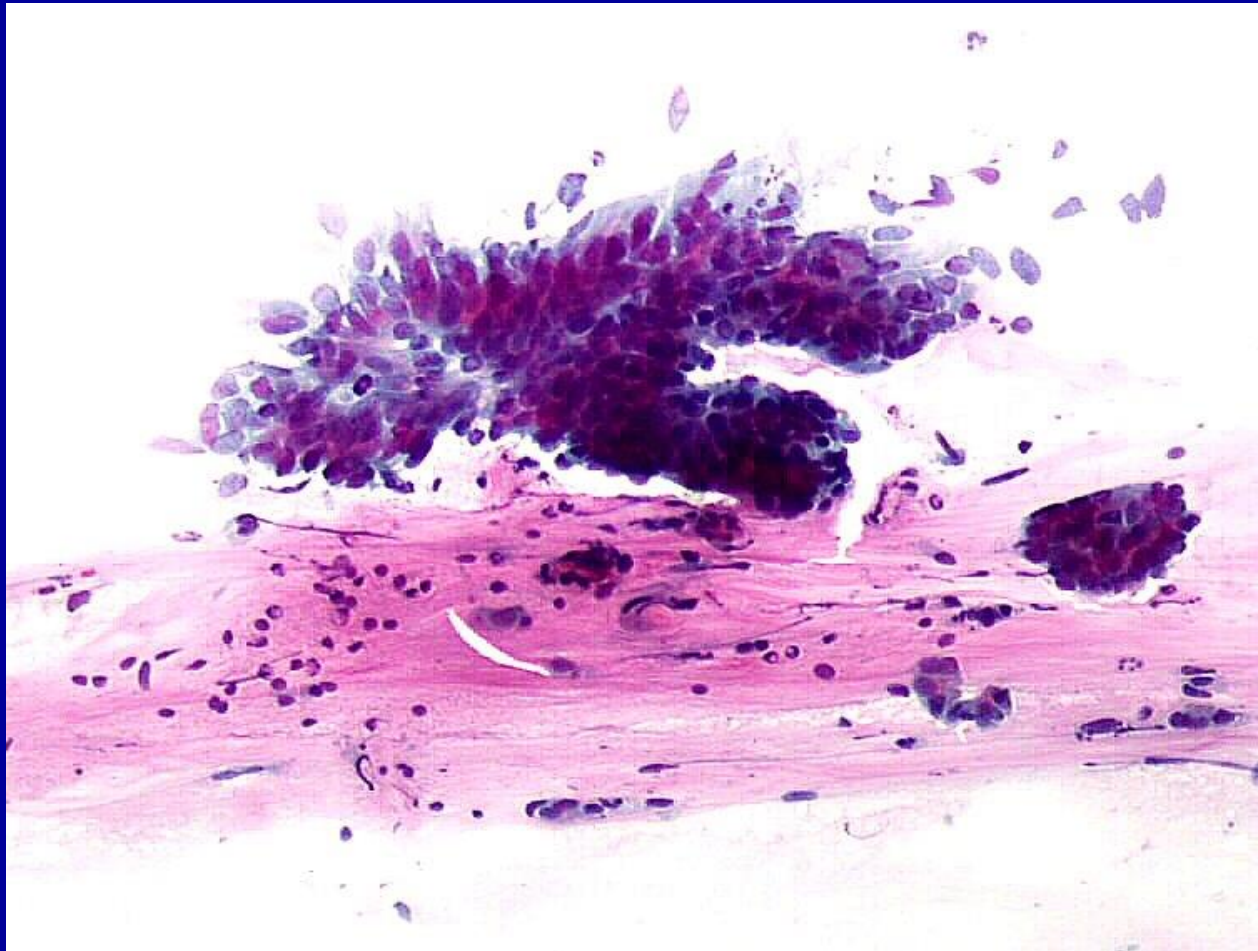
Prawidłowe komórki
gruczołowe



Rak gruczołowy



Rak gruczołowy



Profilaktyka raka szyjki macicy

- Szczepionka przeciw HPV (Silgard, Gardasil) – dziewczynki w wieku 11-13 rż
- Program profilaktyki raka szyjki macicy- kobiety w wieku 25 – 59 r. ż bezpłatne badanie raz na 3 lata

**1. Cytologia złuszczeniowa (EKSFOLIACYJNA) – rozmaz pobrany z dróg rodnych
studenci samodzielnie barwią metodą -Papanicolau**

ocena stanów zapalnych

- ocena zmian przednowotworowych i nowotworowych

- omówienie roli wirusa HPV jako czynnika ryzyka rozwoju raka szyjki macicy, rodzaje i rola szczepionek przeciwko HPV

-omówienie bezpłatnego programu profilaktycznego raka szyjki macicy prowadzonego przez NFZ

PRAKTYCZNE WYKONANIE CWICZENIA

1.UTRWALONE ROZMAZY W CYTOFIKSIE - 15 minut

2.PŁUKANIE W WODZIE BIEŻĄCEJ (UWODNIENIE) - 5 minut

3.BARWIENIE W HEMATOKSYLINIE HARISA - 2 minuty

4.PŁUKANIE W WODZIE BIEŻĄCEJ - 2 minuty

5.ODBARWIANIE (ODBARWIA CZ ALKOHOŁOWY (70%ALKOHOŁ+1% HCL) - 1 MINUTA

6.RÓŻNICOWANIE W WODZIE BIEŻĄCEJ - 10 minut

7. ORANŻ G - 5 minut

8. PŁUKANIE W WODZIE BIEŻĄCEJ - 1 minuta

9. 50% ALKOHOŁ - 5 minut

10. EA - 3 minuty

11. 70% ALKOHOŁ - 2 minuty

12. 95% ALKOHOŁ - 2 minuty

13. 100% ALKOHOŁ - 2 minuty

14. KSYLEN I - 2 minuty

15. KSYLEN II - 2 minuty

16. ZAMYKANIE

ŁĄCZNY CZAS OKOŁO 60 MINUT

17. OGLĄDANIE :

A. PRAWIDŁOWEJ CYTOLOGII

B. ROZMAZÓW ONKOLOGICZNYCH Z UWZGLĘDNIENIEM :

A. HPV

B. RAKA PŁASKONABŁONKOWEGO

C. RAKA GRUCZOŁOWEGO