

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-101-110>

Цитологическая диагностика железистых поражений цервикального канала

О.Г. Григорук^{1, 2}, Т.А. Москвина¹, Л.М. Базулина¹, И.В. Вихлянов^{1, 2}¹КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, 110к;²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 650056 Кемерово, ул. Ворошилова, 22А**Контакты:** Ольга Григорьевна Григорук cytolakod@rambler.ru

Введение. Воспроизводимость результатов цитоморфологических аномалий железистого эпителия шейки матки между цитопатологами имеет низкие показатели.

Цель исследования – оценить поражения железистого эпителия в шейке матки в соответствии с системой Бетесда в работе практикующего цитолога.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании проведен сравнительный анализ цитологических цервикальных мазков с аномальными изменениями железистого эпителия. Оценка цитологического материала выполнялась в соответствии с системой Бетесда (2014). Для анализа использовали сведения о 112 пациентках в канцер-регистре Алтайского краевого онкологического диспансера (г. Барнаул) за 2023 г. В некоторых наблюдениях применяли метод жидкостной цитологии (процессор ThinPrep™ (Hologic)). Окрашивали препараты по Папаниколау, Паппенгейму и гематоксилином и эозином. При оценке эффективности цитологической диагностики использовали результаты гистологических исследований с учетом клинико-анамнестических сведений.

Результаты. Изучаемые цитограммы пациенток с аномалиями железистых клеток были распределены на группы: атипичные железистые клетки без дополнительного уточнения ($n = 19$ (0,13 %)); атипичные железистые клетки, подозрительные на аденокарциному ($n = 9$ (0,06 %)); эндоцервикальная аденокарцинома *in situ* ($n = 4$ (0,03 %)); аденокарцинома ($n = 80$ (0,54 %)).

Выводы. Цитологическая диагностика железистых поражений цервикального канала имеет решающее значение для последующей кольпоскопии и получения биоматериала для прижизненного гистологического исследования. При определении принадлежности клеток к группе «Атипичные железистые клетки» существует большой дифференциальный ряд различных заболеваний. В данных наблюдениях имеются перспективы дальнейшего совершенствования цитологической диагностики. В группе «Атипичные железистые клетки подозрительные на аденокарциному» в 88,89 % случаев в последующем установлена эндометриальная аденокарцинома. Доли правильной цитологической диагностики в 2 описанных группах составили 91,94 %. В наблюдениях эндоцервикальной аденокарциномы *in situ* в цитологических препаратах клеточные элементы характеризовали аденокарциному. Все диагностированные аденокарциномы – эндоцервикальные, эндометриальные и различных внутренних органов женщины – установлены при последующем гистологическом исследовании. Доля аденокарциномы составила 24,02 % карцином шейки матки, диагностированных цитологически в течение года.

Ключевые слова: классификация Бетесда, цитологическая диагностика, мазок из шейки матки, аномалия железистого эпителия, аденокарцинома

Для цитирования: Григорук О.Г., Москвина Т.А., Базулина Л.М., Вихлянов И.В. Цитологическая диагностика железистых поражений цервикального канала. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(4):101–10.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-101-110>

Cytological diagnosis of glandular lesions of the cervix

O.G. Grigoruk^{1, 2}, T.A. Moskvina¹, L.M. Bazulina¹, I.V. Vikhlaynov^{1, 2}¹Altai Regional Oncology Dispensary; 110k Zmeinogorskiy Trakt, Barnaul 656045, Russia;²Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia; 22A Voroshilova St., Kemerovo 650056, Russia**Contacts:** Olga Grigoryevna Grigoruk cytolakod@rambler.ru

Background. The reproducibility of cytomorphological abnormalities results of the glandular epithelium of the cervix between cytopathologists is low.

Aim. To evaluate the lesions of the glandular epithelium in the cervix according to the Bethesda system in the practicing cytological work.

Materials and methods. In a retrospective study, a comparative analysis of cytological cervical smears with abnormal changes in the glandular epithelium was performed. The evaluation of cytological material was carried out in accordance with the Bethesda system (2014). For the analysis, we used information about 112 patients from the cancer registry of the Altai Regional Oncology Dispensary (Barnaul) for 2023. In some cases, liquid-based cytology (ThinPrep™ Processor (Hologic)) was used. The preparations were stained using Papanicolaou, Pappenheim and hematoxylin-eosin tests. When assessing the effectiveness of cytological diagnostics, the results of histological studies were used taking into consideration clinical and anamnestic information.

Results. The studied cytograms of patients with glandular cell abnormalities were divided into groups: atypical glandular cells, not otherwise specified ($n = 19$ (0.13 %)); atypical glandular cells suspicious for adenocarcinoma (or favor for neoplastic) ($n = 9$ (0.06 %)); endocervical adenocarcinoma *in situ* ($n = 4$ (0.03 %)); adenocarcinoma ($n = 80$ (0.54 %)).

Conclusion. Cytological diagnosis of glandular lesions of the cervical canal is crucial for subsequent colposcopy and obtaining biomaterial for intravital histological examination. When determining whether cells belong to the "Atypical glandular cells" group, there is a large differential range of different diseases. These cases provide future outlook for further improvement of cytological diagnostics. In the group of patients "Atypical glandular cells suspicious for adenocarcinoma", endometrial adenocarcinoma was subsequently diagnosed in 88.89 %. The proportion of correct cytological diagnosis in the 2 described groups was 91.94 %. In observations of endocervical adenocarcinoma *in situ*, cellular elements in cytological preparations characterized adenocarcinoma. All diagnosed adenocarcinomas – endocervical, endometrial and various internal organs of the woman's body – were identified during subsequent histological examination. Adenocarcinoma accounted for 24.02 % of the number of cervical carcinomas diagnosed cytologically during the year.

Keywords: Bethesda classification, cytological diagnostics, cervical smear, abnormality of the glandular epithelium, adenocarcinoma

For citation: Grigoruk O.G., Moskvina T.A., Bazulina L.M., Vikhlyanov I.V. Cytological diagnosis of glandular lesions of the cervix. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = Tumors of Female Reproductive System 2024;20(4):101–10. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-101-110>

Введение

При цитологическом скрининге заболеваний шейки матки на протяжении многих десятилетий успешно выявляются плоскоклеточные интраэпителиальные поражения и плоскоклеточные карциномы. Цитологический метод используется не только при скрининговых исследованиях, но и как первый этап морфологической диагностики заболеваний шейки матки. Чувствительность метода в выявлении железистых образований ниже, чем при оценке плоскоклеточных изменений, в связи с особенностью материала и его интерпретации. Патологические изменения железистых клеток встречаются реже, чем таковые плоскоклеточных. Частота обнаружения патологических изменений клеток железистого эпителия, по данным литературы, составляет 0,18–0,74 % всех наблюдений цитологического скрининга [1].

В последние годы заболеваемость плоскоклеточной карциномой снизилась, однако увеличилась заболеваемость аденокарциномой *in situ* (adenocarcinoma *in situ*, AIS) и инвазивной аденокарциномой, преимущественно у молодых женщин [2]. В результате изменений гистотипов карцином шейки матки доля пациенток с эндоцервикальными аденокарциномами увеличилась с 5 до 10–25 % [3]. По результатам исследования A.B. Smith

и соавт. (2023), основывавшегося на данных Национальной базы онкологических заболеваний США, доля случаев эндоцервикальной аденокарциномы увеличилась с 19,4 до 23,2 % с 2004 по 2017 г. ($p < 0,001$) по сравнению с плоскоклеточной карциномой [4]. Аденокарцинома была определена у 18811 женщин, плоскоклеточная карцинома – у 68421 пациентки [4]. У женщин в возрасте 20–49 лет относительная частота аденокарциномы шейки матки увеличилась в 2–3 раза – с 10–15 до 20 % [2]. Частота развития аденокарциномы шейки матки после первичного обнаружения атипичных железистых клеток при цитологическом исследовании шейки матки среди пациенток с доступным последующим наблюдением варьирует от 5 до 33 % [5, 6].

Относительное, а также абсолютное увеличение числа случаев аденокарциномы шейки матки привлекло внимание цитологов и молекулярных биологов к железистым поражениям шейки матки [7]. Цитологические критерии диагностики поражений железистых клеток шейки матки были значительно уточнены в последней версии системы Бетесда (The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, 2014). Однако до настоящего времени все еще существуют проблемы, связанные с точным распознаванием изменений железистых клеток в мазках из шейки матки.

В результате проведенного в 2017 г. исследования BIRST-2 (Bethesda Interobserver Reproducibility Study 2) установлено, что цитоморфологические особенности воспроизводимой точности определения поражения в железистом эпителии шейки матки между цитопатологами (экспертами) имеют низкие результаты, составляющие 1/3 (33 %) [8].

Классификация Бетесда была создана в 1988 г. для единого определения клеточных изменений, преодоления несогласованности между исследователями цервикагинальной цитологии, а также лучшего взаимопонимания между цитологами и клиницистами [9–11].

Неизмененные железистые клетки классифицируются в цитологических препаратах в зависимости от места их происхождения на следующие подкатегории (Bethesda 2014):

- эндоцервикальные клетки;
- клетки эндометрия;
- железистые клетки (неуточненные; из различных мест: яичников, маточных труб и других внутрибрюшинных органов).

Отслоившиеся клетки эндометрия являются нормой в цитологических препаратах шейки матки у женщин репродуктивного возраста и обычно наблюдаются во время менструаций и в пролиферативной фазе менструального цикла с 1-го по 12-й день. В настоящее время указывать в цитологических препаратах присутствие доброкачественных клеток эндометрия рекомендуется у женщин в возрасте 45 лет и старше. У женщин в постменопаузе отслоившиеся клетки эндометрия считаются аномальными и повышают вероятность развития неоплазии [10]. В практической работе часто встречаются случаи без подкатегоризации железистых клеток в связи с ограниченной их воспроизводимостью [12].

В классификации Бетесда, которую используют в настоящее время (2014), одним из основных изменений является замена термина «атипичные железистые клетки неизвестного значения (atypical glandular cells of undetermined significance, AGUS)» на «атипичные железистые клетки (atypical glandular cells, AGC)» [10, 11]. Термин «атипичные железистые клетки» используется для классификации железистых клеток с цитологическими особенностями, отличающимися от таковых неизмененного железистого эпителия. Атипичные железистые клетки могут наблюдаться при различных реактивных, воспалительных и метапластических состояниях [11]. Эти клетки невозможно с уверенностью отнести к воспалительным или реактивным изменениям, но и невозможно классифицировать как злокачественные (эндоцервикальная AIS или инвазивная аденокарцинома). В наблюдениях таких клеточных изменений цитопатолог должен указать место происхождения клеток, если есть такая возможность

(например, «эндоцервикальные», «эндометриальные» или «неопределенные» (not otherwise specified, NOS)) [11]. Клиническое значение AGC является важным, особенно у молодых пациенток, лечение которых преимущественно основано на цитологическом диагнозе [11]. В большинстве случаев при цитологическом исследовании AGC обнаруживаются у женщин в возрасте от 25 до 54 лет [13]. У большинства пациенток при последующем гистологическом исследовании патология может быть не обнаружена. Согласно данным литературы, наиболее частым поражением шейки матки после результата цитологического исследования AGC-NOS является плоскоклеточное интраэпителиальное поражение [14]. Наблюдение в динамике показывает, что в дальнейшем в 10–40 % случаев выявляются поражения эпителия высокой степени, чаще плоскоклеточные (плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки высокой степени злокачественности (high grade squamous intraepithelial lesion, HSIL)/цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) II–III степени), чем железистые [15]. У пациенток с результатом цитологического исследования AGC имеет место положительный тест на вирус папилломы человека (ВПЧ) и вероятность развития HSIL выше в 26,4 раза ($p < 0,0001$) [16]. Риск развития эндоцервикальной карциномы или карциномы эндометрия у пациенток с заключением AGC увеличивается до 21 % [16]. Данное исследование подтверждает, что указание на AGC является значимым диагнозом для высокодифференцированных поражений шейки матки [16]. Тестирование на ВПЧ является эффективным инструментом для выявления лиц с высоким риском в популяции AGC, с положительными и отрицательными прогностическими значениями, что важно для определения клинического риска и дифференциальной диагностики у пациенток с результатом цитологического исследования AGC [16].

Следующая группа изменений железистых клеток в классификации Бетесда – атипичные железистые клетки, подозрительные на аденокарциному (atypical glandular cells, favor neoplastic, AGC-FN): эндоцервикальную, эндометриальную или неопределенного типа (NOS). Морфология клеток в этой группе количественно или качественно не полностью соответствует критериям AIS или инвазивной аденокарциномы. По данным литературы, в последующем доля аденокарциномы в группе пациенток с AGC-FN составила 68,4–89,5 % [17, 18].

Цитологическая диагностика эндоцервикальной AIS имеет определенные трудности и возможна только при наличии достаточного количества признаков. Нередко цитологическое заключение определяет «атипичные железистые клетки эндоцервикса, подозрительные на аденокарциному». Обследование при цитологическом

заключении AIS начинается с кольпоскопии и эндоцервикальной биопсии. Уточняющий тест на ВПЧ не используется в связи с возможными отрицательными результатами и неадекватностью забора материала. Пациентки, у которых в течение последних 5 лет были определены при цитологическом исследовании предшествующие цервикальные патологии, имели большую вероятность диагностирования AIS или инвазивной карциномы ($p < 0,05$) [19]. Из-за повышенного риска развития неоплазий эндоцервикального типа у пациенток с заключением цитологического исследования мазка из цервикального канала AGC-FN эксцизионная биопсия имеет важное значение [19].

В научной литературе приводятся данные об исследовании, включившем 74 пациентки с AIS [20]. Частота цитологического исследования мазков по Папаниколу составила всего 10,8 %. Средний возраст пациенток с AIS на момент установления диагноза составил 39,9 года [20]. Более половины пациенток с AIS имели сопутствующие поражения шейки матки, включая 26,7 % с плоскоклеточным интраэпителиальным поражением высокой степени, 5,7 % с плоскоклеточным интраэпителиальным поражением низкой степени, 1,9 % с инвазивной плоскоклеточной карциномой, 20,9 % с инвазивной аденокарциномой и 6,7 % с микроинвазивной аденокарциномой [20].

Эндоцервикальная аденокарцинома является вторым по частоте типом опухоли после плоскоклеточной карциномы. Лечат пациенток с плоскоклеточной карциномой и эндоцервикальной аденокарциномой одинаково, однако анализ выживаемости с использованием статистического метода Каплана–Мейера показал худшие результаты у пациенток с эндоцервикальной аденокарциномой [11, 21, 22].

Цитологические критерии эндоцервикальной аденокарциномы совпадают с критериями AIS, но имеют дополнительные признаки, убедительно указывающие на аденокарциному [10].

В классификации Всемирной организации здравоохранения 2020 г. эндоцервикальные аденокарциномы разделены на 2 группы, которые отличаются клиническими особенностями, различным биологическим поведением, прогнозом и ответом на лечение [3, 23]:

- 1) ВПЧ-ассоциированные карциномы, на долю которых приходится ~85 %. Чаще всего отмечается связь с онкогенным ВПЧ 16, 18 и 45-го типов [3, 24];
- 2) ВПЧ-независимые карциномы (~15 %).

Редкие эндоцервикальные аденокарциномы, которые не могут быть определены морфологически (NOS), могут быть как ассоциированными с ВПЧ, так и независимыми от ВПЧ.

Ассоциированные с ВПЧ эндоцервикальные аденокарциномы включают типичный, муцинозный подвиды и ВПЧ-ассоциированную аденокарциному без

дополнительного уточнения (NOS). Типичные эндоцервикальные аденокарциномы являются наиболее распространенным подвидом, на который приходится ~75 % всех эндоцервикальных аденокарцином, ассоциированных с ВПЧ. Они возникают из предшествующей карциномы *in situ*. Одним из подвидов типичной эндоцервикальной аденокарциномы является вилогландулярная аденокарцинома, которая отличается лучшим прогнозом [21]. Эндоцервикальные аденокарциномы муцинозного типа составляют ~10 % всех эндоцервикальных аденокарцином, ассоциированных с ВПЧ [3]. Муцинозные аденокарциномы подразделяются на подтипы в соответствии с морфологическими характеристиками:

- 1) желудочный подтип состоит преимущественно из клеток, подобных пролиферации пилорических желез. Обычно связан с плохим прогнозом [11];
- 2) кишечный тип подобен пролиферации желез с бокаловидными клетками;
- 3) перстневидноклеточный тип.

Независимые от ВПЧ эндоцервикальные аденокарциномы включают желудочный, светлоклеточный, мезонефральный и эндометриодный типы карцином, а также аденокарциному (NOS) [3, 25]. Серозной аденокарциномы шейки матки не существует [3, 25].

Независимые от ВПЧ эндоцервикальные аденокарциномы развиваются у пожилых пациенток, имеют худший прогноз, непредсказуемое метастазирование, плохо поддаются лечению [3, 25].

Диагностика атипичных железистых клеток включает широкий спектр клинических состояний от воспалительных, реактивных, вызванных использованием внутриматочной спирали, предшествующей лучевой терапией и т. д., до злокачественных новообразований эндоцервикса и эндометрия.

Цель исследования — оценить поражения железистого эпителия в шейке матки в соответствии с системой Бетесда в работе практикующего цитолога.

Материалы и методы

Ретроспективно проведен анализ результатов цитологического исследования мазков из шейки матки 112 пациенток с аномальными изменениями железистого эпителия, обследованных в Алтайском краевом онкологическом диспансере за 2023 г. Оценка цитологического материала проводилась в соответствии с системой Бетесда (2014). Помимо традиционного цитологического исследования в некоторых наблюдениях применяли метод жидкостной цитологии с использованием процессора ThinPrep™ (Hologic). Окрашивали препараты по методу Паппенгейма, Папаниколу, а также гематоксилином и эозином.

При оценке эффективности цитологической диагностики в качестве «золотого стандарта» использовали результаты гистологических исследований с учетом

клинико-anamнестических сведений. Гистологические заключения формулировались по результатам исследования биоптатов и/или операционного биоматериала удаленного новообразования, препараты окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Для верификации подтипов эндоцервикальных аденокарцином использовали ВПЧ-статус опухоли, гистотип указывали дополнительно. Иммуногистохимические исследования проводили на срезах опухоли до 4 мкм с поликлональными антителами p16 на аппарате Ventana Benchmark XT.

Используя информацию канцер-регистра диспансера, результаты гистологического исследования и молекулярно-генетические данные, выносили окончательное суждение о каждой пациентке с применением методов доказательной медицины. Статистический анализ выполняли в программе Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Оценку различий частот для 2 групп проводили по двустороннему точному критерию Фишера. Для примененных статистических критериев был принят уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

В течение года общее число пациенток с забором материала из шейки матки на цитологическое исследование составило 14 730. Установлены следующие группы пациенток с аномалиями железистых клеток по цитологическим данным: AGC-NOS – 19 (0,13 %) пациенток; AGC-FN – 9 (0,06 %) пациенток; AIS – 4 (0,03 %) пациентки; аденокарцинома – 80 (0,54 %) пациенток (табл. 1). Плоскоклеточная карцинома диагностирована у 253 пациенток, аденокарцинома составила 24,02 % установленных карцином шейки матки.

Частота железистой патологии, соответствующей категории AGC-NOS, оказалась низкой – всего 19 наблюдений. Средний возраст пациенток составил $58,32 \pm 13,86$ года. Последующее гистологическое исследование было возможно проследить только у 12 пациенток в возрастной группе от 49 до 78 лет. В 5 случаях диагностирована аденокарцинома эндометрия. При микроскопическом исследовании препаратов ретроспективно отмечены скопления из мелких клеток, образующих плотные группы, состоящие из 15 и более клеток, идентифицированных при 10-кратном увеличении. Просмотреть комплексы клеток даже при увеличении 100 было сложно в связи с напластованием клеток, состоящих из темных ядер со скудной цитоплазмой (рис. 1). Предположить аденокарциному по ним было затруднительно. Как известно, термина «AGC клеток эндометрия» не существует. Однако указание врача-цитолога на аномалию клеток железистого происхождения, соответствующую категории AGC-NOS, позволило направить пациенток на дальнейшее обследование.

Таблица 1. Цитологическая диагностика железистых поражений цервикального канала, $n = 112$

Table 1. Cytological diagnosis of glandular lesions of the cervix, $n = 112$

Железистое поражение цервикального канала Glandular lesion of the cervical canal	Число пациенток, n Number of patients, n	Доля пациенток, % Proportion of patients, %
Атипичные железистые клетки (AGC-NOS) Atypical glandular cells (AGC-NOS)	19	16,96
Атипичные железистые клетки, подозрительные на аденокарциному (AGC-FN) Atypical glandular cells suspicious for adenocarcinoma (AGC-FN)	9	8,04
Эндоцервикальная аденокарцинома <i>in situ</i> (AIS) Endocervical adenocarcinoma <i>in situ</i> (AIS)	4	3,57
Эндоцервикальная аденокарцинома Endocervical adenocarcinoma	18	16,07
Эндометриальная аденокарцинома Endometrial adenocarcinoma	56	50,00
Аденокарциномы (из яичника и кишечника) Adenocarcinomas (from the ovary and intestines)	6	5,36

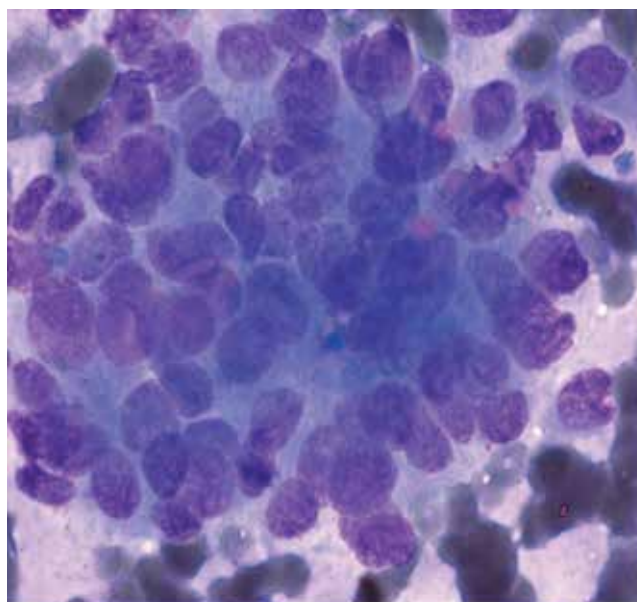


Рис. 1. Цитологический препарат из материала с шейки матки. Атипичные железистые клетки, неопределенные. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 1. Cytological preparation of a cervical smear. Atypical glandular cells, not otherwise specified. Papanicolaou staining $\times 1000$

В 1 наблюдении морфологическая картина с учетом ранее проведенного иммуногистохимического исследования соответствовала ВПЧ-ассоциированной AIS. Также отмечен 1 случай, в котором цитограмма 42-летней пациентки с категорией AGC-NOS в последующем гистологическом исследовании соответствовала HSIL/CIN II.

В остальных наблюдениях пациенток с категорией AGC-NOS были отмечены фрагменты эндометрия поздней фазы секреции; эндометрий пролиферативного типа в состоянии железисто-стромального распада, соответствующий аномальному маточному кровотечению ановуляторного характера; единичные фрагменты железисто-фиброзного полипа эндометрия; железистая гиперплазия эндометрия с очаговой слабовыраженной атипической гиперплазией. В 1 случае у 40-летней пациентки с категорией AGC-NOS отмечены фрагменты цервикальных желез шейки матки, цервикальная эктопия, хронический цервицит.

Группа пациенток с цитологическим заключением AGC-FN состояла из пациенток в возрасте 47–78 лет (средний возраст — $64,67 \pm 10,33$ года). Во всех наблюдениях в последующем гистологическом исследовании установлена аденокарцинома. В 8 случаях диагностирована аденокарцинома эндометрия, в 3 из которых отмечен рецидив опухоли. В 1 наблюдении имел место рецидив эндоцервикальной аденокарциномы. Во всех случаях оценка цитограмм была затруднительной.

Цитологические характеристики данной категории отличались разнообразием размеров ядер в клеточных скоплениях, неоднородностью распределения хроматина. Отмечались единичные группы клеток с дегенеративными изменениями, образующие трехмерные железистые структуры из клеток с округлыми ядрами, что характерно для эндометриальной аденокарциномы. В 3 препаратах такие скопления клеток были единичными, однако эксперт не проигнорировал их присутствие. Отмечались группы клеток, напоминающие розетки, а также группы клеток, образующие железистые структуры с «оперением» (рис. 2). Данные клеточные признаки характерны для эндоцервикальной аденокарциномы.

При сравнении 2 групп железистых изменений категорий AGC-NOS и AGC-FN наиболее значимыми признаками определены «группы клеток, напоминающие розетки или образующие железы с «оперением», характерные для AGC-FN, «увеличенные ядра, примерно в 2–3 раза превышающие неизмененные эндоцервикальные клетки» (табл. 2). Также имеют значение признаки «расположение клеток небольшими группами с напластованием клеток», «неоднородность распределения хроматина» и «четкие границы клеток».

Из 10 переменных (клеточных признаков) статистически достоверными с помощью анализа определены 5, которые вносят максимальные различия между клеточным составом в данных группах больных.

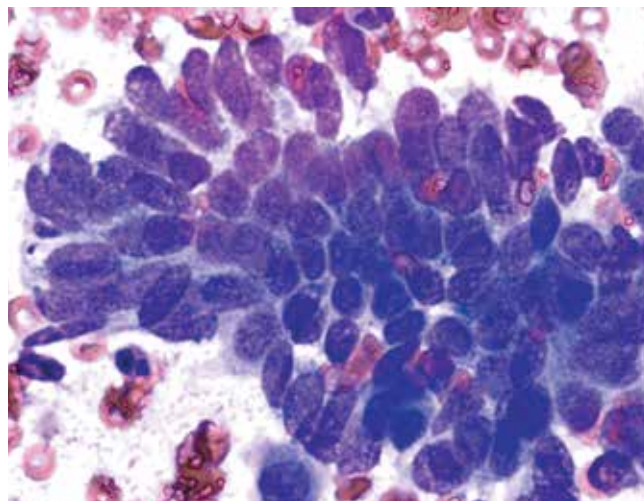


Рис. 2. Цитологический препарат из материала с шейки матки. Атипичные железистые клетки, подозрительные на аденокарциному. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 2. Cytological preparation from material from the cervix. Atypical glandular cells suspicious for adenocarcinoma. Pappenheim staining $\times 1000$

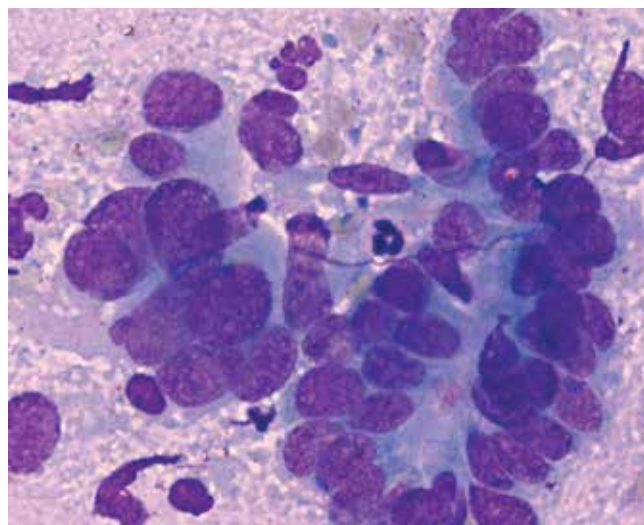


Рис. 3. Цитологический препарат из материала с шейки матки. Эндоцервикальная аденокарцинома *in situ*, ассоциированная с вирусом папилломы человека. Группа опухолевых клеток с признаками железистой дифференцировки. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 3. Cytological preparation of material from the cervix. Endocervical adenocarcinoma *in situ* associated with human papillomavirus. A group of tumor cells with signs of glandular differentiation. Pappenheim staining, $\times 1000$

Доля правильной цитологической диагностики составила 91,94 %.

В 4 наблюдениях при цитологическом заключении «аденокарцинома» в гистологическом исследовании установлена AIS. Пациентки отличались более молодым возрастом — от 40 до 59 лет ($47,75 \pm 7,14$ года). В цитологических препаратах категории AIS отмечались атипичные клетки цилиндрической формы. Клетки образовывали розеткоподобные палисадообразные структуры с потерей признака «пчелиных сот» (рис. 3).

Таблица 2. Значение клеточных признаков атипичных железистых клеток категорий «атипичные железистые клетки, неопределенные» и «атипичные железистые клетки, подозрительные на аденокарциному»
Table 2. Meaning of cellular characteristics of atypical glandular cells of the category “atypical glandular cells, not otherwise specified” and “atypical glandular cells, favor neoplastic”

Клеточный признак (переменная) Cellular feature (variable)	F-критерий* F- criterion*	p
Расположение клеток небольшими группами с напластованием клеток Arrangement of cells in small groups with the cells layering	11,87	0,000972
Увеличенные ядра, примерно в 2–3 раза превышающие нормальные эндоцервикальные клетки Enlarged nuclei, approximately 2–3 times larger than normal endocervical cells	20,54	0,000011
Незначительные различия в размере и форме ядра Minor differences in nuclei size and shape	3,99	0,084817
Группы клеток, напоминающие розетки или образующие железы с «оперением» Groups of cells resembling rosettes or forming glands with “feathering”	22,55	0,000006
Неоднородность распределения хроматина Heterogeneity of chromatin spread	14,83	0,000876
Ядрышки отсутствуют или мелкие, плохо просматриваемые Nucleoli are absent or small, poorly visible	2,67	0,078170
Цитоплазма скудная Cytoplasm is scanty	4,95	0,065432
Четкие границы клеток Clear cell boundaries	17,63	0,000049
Редкие фигуры митоза Rare mitotic figures	1,97	0,098170
Увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения Increased nuclear-cytoplasmic correlation	3,07	0,066707

*F-критерий предназначен для проверки гипотезы однородности дисперсий в 2 нормально распределенных совокупностях.
*F-criterion is intended for the hypothesis test of homogeneity of variances in 2 normally distributed populations.

Полиморфные ядра клеток овальные или вытянутые, гиперхромные, с равномерно распределенным хроматином. Нуклеолы мелкие, во многих клетках не видны. Фон препаратов чистый, опухолевый диатез не отмечен. При гистологическом исследовании было проведено определение ВПЧ-статуса опухоли: в 2 случаях обнаружена положительная реакция на ВПЧ 16-го типа, у 1 пациентки – на ВПЧ 18-го и 31-го типа. В 1 наблюдении ВПЧ-статус отрицательный.

Эндоцервикальная аденокарцинома диагностирована цитологически у 18 пациенток в возрасте от 32 до 74 лет. Средний возраст составил $53,28 \pm 13,93$ года. Цитологические признаки эндоцервикальных аденокарцином описаны в наших предыдущих работах [26]. Типичная эндоцервикальная аденокарцинома отмечена в 14 наблюдениях, в которых обнаружены многочисленные клеточные скопления, формирующие железистоподобные структуры (рис. 4). Ядра средних размеров (~10–12 мкм), имеют вытянутую, сигарообразную форму. Цитоплазма чаще с одного края клеток. Опухолевый диатез отмечен в половине наблюдений. В 2 наблюдениях типичная эндоцервикальная

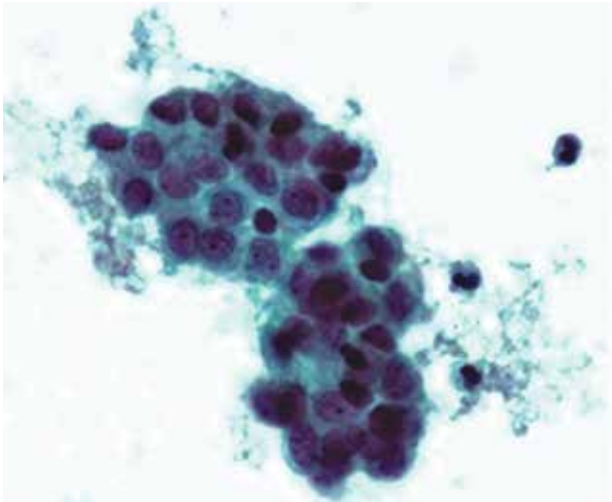


Рис. 4. Цитологический препарат из материала с шейки матки. Эндоцервикальная аденокарцинома, ассоциированная с вирусом папилломы человека. Препарат приготовлен методом жидкостной цитологии. Окрашивание по Папаниколау, ×630
Fig. 4. Cytological preparation of material from the cervix. Endocervical adenocarcinoma associated with human papillomavirus. The specimen was prepared using liquid cytology. Papanicolaou staining, ×630

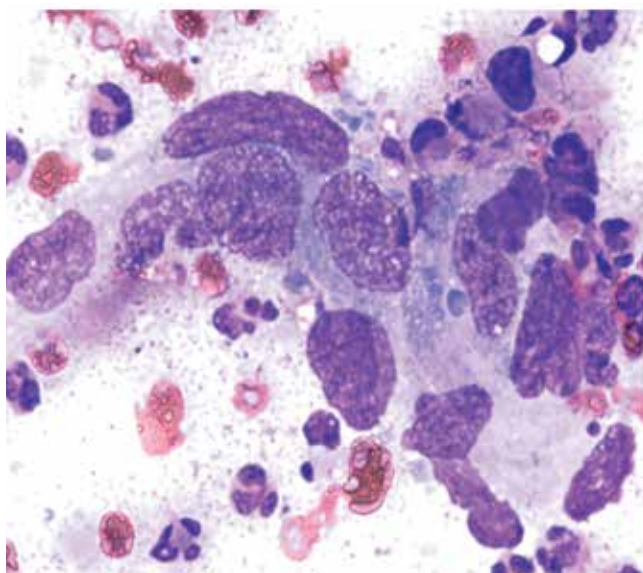


Рис. 5. Цитологический препарат из материала с шейки матки. Аденокарцинома кишечного типа. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$
Fig. 5. Cytological preparation of material from the cervix. Intestinal type adenocarcinoma. Pappenheim staining, $\times 1000$

аденокарцинома сочеталась с HSIL (CIN II). Отмечены 2 наблюдения эндоцервикальной аденокарциномы муцинозного типа. Типичные и муцинозные эндоцервикальные аденокарциномы были ВПЧ-ассоциированные, что составило 88,89 %.

Независимые от ВПЧ эндоцервикальные аденокарциномы отмечены в 2 (11,11 %) наблюдениях, представлены светлоклеточной аденокарциномой. Светлоклеточная аденокарцинома отличалась от типичной аденокарциномы, состояла из круглых клеток с крупными ядрышками в полиморфных ядрах и пенистой мелкозернистой цитоплазмой. Присутствовал специфический признак — гиалинизированная строма.

Наиболее многочисленную группу аденокарцином, установленных цитологически, составили аденокарциномы эндометрия (56 наблюдений). Средний возраст пациенток с аденокарциномой эндометрия — $67,71 \pm 10,05$ года. Эндоцервикальные и эндометриальные аденокарциномы имеют «перекрестную» морфологию, особенно при вовлечении в процесс нижнего сегмента тела матки. При проведении исследования было установлено, что дифференцировать эндоцервикальные и эндометриальные аденокарциномы возможно: в первом случае отмечаются большие опухолевые скопления клеток более крупного размера. Клетки эндоцервикальной аденокарциномы имеют более сохранный вид, в то время как клетки аденокарциномы эндометрия имеют признаки дегенерации в связи с тем, что они попадают в полость эндометрия, а затем во влагалище. Ядра эндоцервикальной аденокарциномы имеют овальную, вытянутую, сигарообразную форму, при эндометриальной аденокарциноме

они округлые. Признаком, отличающим эндоцервикальную аденокарциному от аденокарциномы эндометрия, может являться также эмбриоподобная цитоплазма лейкоцитами, который отмечается преимущественно в эндометриальных аденокарциномах.

При цитологическом исследовании материала с шейки матки у 3 пациенток обнаружены клетки аденокарциномы из яичника и у 3 — клетки аденокарциномы кишечного типа (рис. 5). Во всех случаях отмечено прогрессирование основного заболевания. Морфологический вариант соответствовал серозной аденокарциноме яичника и аденокарциноме кишечника с врастанием в заднюю стенку влагалища, тело и шейку матки. В настоящее время немногочисленные публикации по возможности уточнения органного происхождения аденокарцином в цервикальном мазке цитологическим методом недостаточны для доказательных выводов.

Обсуждение

Проведен сравнительный ретроспективный анализ цитологических картин 112 пациенток с аномалиями железистых клеток шейки матки. Наибольшие трудности определения атипичных железистых клеток в материале с шейки матки отмечены в группе категории AGC-NOS. При отнесении клеток к данной группе имел место большой дифференциальный ряд. В дифференциальную диагностику входили изменения клеток при воспалительном и реактивном процессе, при лечебном патоморфозе; пролиферации клеток железистого эпителия; реакции на внутриматочные спирали; трубная метаплазия; плоскоклеточные интраэпителиальные поражения и аденокарциномы. Исключая все эти процессы, убедившись в невозможности достоверно определить принадлежность данных клеток к определенному процессу, врач-цитолог принимал решение оценить их как AGC-NOS.

Во всех наблюдениях пациенток с цитологическим заключением AGC-FN установлена аденокарцинома. Клеточные скопления, подозрительные на аденокарциному, были на препаратах немногочисленными. В некоторых случаях отмечено единственное скопление клеток. Для утвердительного цитологического заключения аденокарциномы клеточных признаков было недостаточно. По результатам нашего исследования преобладала эндометриальная аденокарцинома (8 (88,89 %) из 9 случаев).

В цитологических препаратах категории AIS цитологические признаки были убедительными для установления утвердительного заключения «эндоцервикальная аденокарцинома». Все цитологические заключения «аденокарцинома» подтверждены результатами гистологических исследований. Высокая частота цитологического выявления в мазке с шейки матки аденокарциномы эндометрия (69,70 % всех наблюдений) вполне

логична в свете общепризнанных представлений о возможности отделения элементов этой опухоли и их поступления в эксфолиативный материал эндоцервикса.

В соответствии с клиническими рекомендациями в алгоритме диагностического обследования при гинекологическом осмотре используются забор мазков на цитологическое исследование с экзо- и эндоцервикса, кольпоскопия, биопсия всех подозрительных участков шейки матки. Цитологическое заключение о характере процесса в шейке матки является пусковым механизмом диагностического процесса. Окончательный диагноз устанавливается на основании результатов гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов/операционного материала, а также результатов визуализирующих методов обследования.

Выводы

В проведенном исследовании показано, что определение патологических изменений клеток железистого эпителия позволяет избежать излишней дополнительной диагностики и определяет пациенток для последующей кольпоскопии и забора образцов био-

материала для прижизненного гистологического исследования. Определение принадлежности клеток к группе AGC-NOS связано с большим дифференциальным рядом различных заболеваний. Термин использован при исключении возможности утвердительно говорить об аденокарциноме или подозревать ее. Во всех наблюдениях пациенток с установленным цитологическим заключением AGC-FN определена аденокарцинома. Чаще всего (88,89 %) отмечалась эндометриальная аденокарцинома. Доля правильной цитологической диагностики оценки аномальных железистых клеток в группах категорий AGC-NOS и AGC-FN составила 91,94 %.

В наблюдениях эндоцервикальной AIS в цитологических препаратах клеточные элементы характеризовали аденокарциному. Все диагностированные аденокарциномы — эндоцервикальные, эндометриальные и различных внутренних органов — установлены при последующем гистологическом исследовании. Доля аденокарциномы составила 24,02 % карцином шейки матки, диагностированных цитологически в течение года.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yousufuddin Ali Khan M., Bandyopadhyay S., Alrajjal A. et al. Atypical glandular cells (AGC): Cytology of glandular lesions of the uterine cervix. *Cytojournal* 2022;19:31. DOI: 10.25259/CMAS_03_11_2021
2. Van der Horst J., Siebers A.G., Bulten J. et al. Increasing incidence of invasive and in situ cervical adenocarcinoma in the Netherlands during 2004–2013. *Cancer Med* 2017;6:416–23. DOI: 10.1002/cam4.971
3. WHO Classification of Female Genital Tumours (Vol. 4). 5th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. 631 p.
4. Smith A.B., Beavis A.L., Rositch A.F., Levinson K. Disparities in diagnosis and treatment of cervical adenocarcinoma compared with squamous cell carcinoma: An analysis of the National Cancer Database, 2004–2017. *J Low Genit Tract Dis* 2023;27(1):29–34. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000702
5. Boyraz G., Basaran D., Salman M.C. et al. Histological follow-up in patients with atypical glandular cells on Pap smears. *J Cytol* 2017;34:203–7. DOI: 10.4103/JOC.JOC_209_16
6. Kim S.S., Suh D.S., Kim K.H. et al. Clinicopathological significance of atypical glandular cells on Pap smear. *Obstet Gynecol Sci* 2013;56:76–83. DOI: 10.5468/OGS.2013.56.2.76
7. Kumar N., Gupta R., Gupta S. Glandular cell abnormalities in cervical cytology: What has changed in this decade and what has not? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;240:68–73. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.06.006
8. Kurtycz D.F.I., Staats P.N., Chute D.J. et al. J Bethesda Interobserver Reproducibility Study-2 (BIRST-2): Bethesda System 2014. *Am Soc Cytopathol* 2017;6(4):131–44. DOI: 10.1016/j.jasc.2017.03.003
9. Nayar R., Wilbur D.C. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A historical perspective. *Acta Cytol* 2017;61(4–5):359–72. DOI: 10.1159/000477556
10. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2015. 304 p.
11. Arshi J., Farci F. Atypical Glandular Cells (AGS). In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024.
12. Kawano K., Yamaguchi T., Nasu H. et al. Subcategorization of atypical glandular cells is useful to identify lesion site. *Diagn Cytopathol* 2020;48(12):1224–9. DOI: 10.1002/dc.24549.
13. Almeida G., Sainz J.E., Fonseca R. et al. Preventing uterine cervix cancer: The clinical meaning of atypical glandular cells. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2022;44(5):483–8. DOI: 10.1055/s-0042-1742318
14. Kumar N., Gupta R., Gupta S. Glandular cell abnormalities in cervical cytology: What has changed in this decade and what has not? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;240:68–73. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.06.006
15. Zhao C., Florea A., Austin R.M. Clinical utility of adjunctive high-risk human papillomavirus DNA testing in women with Papanicolaou test findings of atypical glandular cells. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(1):103–8. DOI: 10.5858/2008-0755-OAR1
16. Goetz L., Evans H.L., Armlagos D. et al. Atypical glandular cells in Pap tests: Cytology-histology correlation and risk assessment with human papillomavirus (HPV) testing. *J Am Soc Cytopathol* 2024;13(3):227–32. DOI: 10.1016/j.jasc.2024.01.004
17. Mantri S., Ravikumar G., Crasta U. Assessment of cytological features of glandular lesions of the cervix on conventional smear preparations — a comprehensive study from a tertiary care hospital. *Diagn Cytopathol* 2021;49(3):388–94. DOI: 10.1002/dc.24668
18. Yucel Polat A., Tepeoglu M., Tunca M.Z. et al. Atypical glandular cells in Papanicolaou test: Which is more important in the detection of malignancy, architectural or nuclear features? *Cytopathology* 2021;32(3):344–52. DOI: 10.1111/cyt.12957
19. Nikolopoulos M., Athanasias P., Godfrey M.A.L. et al. Cervical glandular neoplasia referrals and the diagnosis of adenocarcinoma *in situ*: Correlating cytology, colposcopy findings, and clinical outcomes. *Cytopathology* 2021;32(6):751–7. DOI: 10.1111/cyt.13027
20. Lashmanova N., Braun A., Cheng L. et al. Endocervical adenocarcinoma *in situ* — from Papanicolaou test to hysterectomy:

- A series of 74 cases. J Am Soc Cytopathol 2022;11(1):13–20. DOI: 10.1016/j.jasc.2021.08.002
21. Fujiwara K., Monk B., Devouassoux-Shisheboran M. Adenocarcinoma of the uterine cervix: Why is it different? Curr Oncol Rep 2014;16(12):416. DOI: 10.1007/s11912-014-0416-y
 22. Davy M.L., Dodd T.J., Luke C.G., Roder D.M. Cervical cancer: Effect of glandular cell type on prognosis, treatment, and survival. Obstet Gynecol 2003;101(1):38–45. DOI: 10.1016/s0029-7844(02)02275-5
 23. Hodgson A., Park K.J., Djordjevic B. et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification: Validation and interobserver reproducibility. Am J Surg Pathol 2019;43(1):75–83. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001095
 24. Ren H., Almadani N., Pors J. et al. International Endocervical Adenocarcinoma. Criteria and Classification (IECC). Int J Gynecol Pathol 2021;40(6):533–40. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000764.
 25. Stolnicu S., Park Kay J., Kiyokawa T. et al. Tumor typing of endocervical adenocarcinoma: Contemporary review and recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. Int J Gynecol Pathol 2021;40(Suppl 1): S75–91. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000751
 26. Григорук О.Г., Москвина Т.А., Цой Д.А. и др. Эндоцервикальные аденокарциномы. Цитологическая, гистологическая и молекулярно-генетическая диагностика. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(2):109–18. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-109-118
Grigoruk O.G., Moskvina T.A., Tsoy D.A. et al. Endocervical adenocarcinomas. Cytological, histological, and molecular diagnostics. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of Female Reproductive System 2022;18(2):109–18. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-109-118

Вклад авторов

О.Г. Григорук: концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание статьи, составление таблиц, микрофотографии;
Т.А. Москвина, Л.М. Базулина: информационный обзор литературы по данной теме, оформление списка литературы;
И.В. Вихлянов: инициирование работы, редактирование статьи.

Authors' contributions

O.G. Grigoruk: concept and design of the study, analysis of the obtained data, writing the article, compiling tables, microphotographs;
T.A. Moskvina, L.M. Bazulina: information review of the literature on this topic, preparation of the list of references;
I.V. Vikhlyanov: initiation of the work, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Г. Григорук / O.G. Grigoruk: <https://orcid.org/0000-0001-9981-2348>
Т.А. Москвина / T.A. Moskvina: <https://orcid.org/0009-0003-3526-1489>
Л.М. Базулина / L.M. Bazulina: <https://orcid.org/0000-0002-7222-0657>
И.В. Вихлянов / I.V. Vikhlyanov: <https://orcid.org/0000-0003-3290-7187>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.

Статья поступила: 05.08.2024. Принята к публикации: 23.10.2024. Опубликовано онлайн: 27.12.2024.

Article submitted: 05.08.2024. Accepted for publication: 23.10.2024. Published online: 27.12.2024.