

Уточняющая цитологическая диагностика цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки с использованием анализа микроизображений

В.И. Новик

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Виктор Иванович Новик viknov@list.ru

Проведены ретроспективные цитогистологические сопоставления с пересмотром цитологических и гистологических препаратов на материале, полученном от 52 женщин, проходивших обследование и лечение в разные годы в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Разработана упрощенная методика денситоморфометрии при использовании цитологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, для уточняющей диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) шейки матки. Определены пороговые значения показателей для дифференциации ЦИН-1/2 и ЦИН-3: интегральная оптическая плотность атипических ядер – 4,5 с, доля атипических ядер с плоидностью $\geq 5c$ – 40 %. Применение методики позволило в 18 (34,6 %) из 52 наблюдений уточнить морфологический диагноз ЦИН, в том числе при расхождении цитологических и гистологических данных. Методика может быть использована также для верификации цитологического диагноза ЦИН-3 при отрицательных данных гистологического исследования.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки, цитологическая диагностика, анализ микроизображений

Для цитирования: Новик В.И. Уточняющая цитологическая диагностика цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки с использованием анализа микроизображений. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(3):24–31.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-3-24-31

Verification of cytological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia using image analysis

V.I. Novik

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St.,
Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

We performed retrospective analysis of cytological and histological smears from 52 women examined and treated in N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. We have developed a simplified method of densitometry using cytological smears stained with hematoxylin and eosin to verify the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). We have identified threshold values for the differentiation between CIN-1/2 and CIN-3: integrated optical density of 4.5 C and percentage of atypical nuclei with a ploidy level $\geq 5C$ of 40 %. The new method verified the morphological diagnosis of CIN in 18 out of 52 patients (34.6 %), including those with discrepant results of cytology and histology. The method can be also used to verify the cytological diagnosis of CIN-3 in patients with negative histology.

Key words: cervical intraepithelial neoplasia, cytological diagnosis, image analysis

For citation: Novik V.I. Verification of cytological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia using image analysis. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2019;15(3):24–31.

Введение

Развитию инвазивного рака шейки матки в большинстве случаев предшествуют внутриэпителиальные атипические изменения, которые были названы цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН) и разделены в зависимости от степени выраженности: ЦИН-1 соответствует слабой дисплазии многослойного плоского эпителия, ЦИН-2 – умеренной

дисплазии, ЦИН-3 – выраженной дисплазии и карциноме *in situ*. По существу, эта морфологическая классификация Рихарда [1] соответствует стадиям развития злокачественного процесса [2]. Объединение выраженной дисплазии и карциномы *in situ* в одну группу ЦИН-3 обусловлено тем, что их дифференциальная морфологическая диагностика бывает затруднена, тогда как лечебная тактика одинакова. Следует

отметить, что и при разделении ЦИН-2 и ЦИН-3 также могут возникать значительные трудности. При разработке новой цитологической классификации Bethesda [3] это послужило поводом для включения ЦИН-2 вместе с ЦИН-3 в одну группу – выраженные атипические плоскоклеточные изменения (HSIL). Использование такой классификации вполне оправдано при проведении цитологического скрининга рака шейки матки, так как позволяет не пропустить случаи с выраженной атипией эпителия и направить пациентов на углубленное обследование и лечение в соответствующие специализированные учреждения. Однако при углубленном обследовании желательнее более точно определить стадию развития неопластического процесса, поскольку от этого зависит выбор лечебной тактики. С этой точки зрения представляется спорным переход с трехступенчатой классификации ЦИН на двухступенчатую систему (LSIL–HSIL), аналогичную классификации Bethesda, в современной Международной гистологической классификации опухолей шейки матки Всемирной организации здравоохранения [4], несмотря на рекомендации авторов при диагностике HSIL в скобках указывать ЦИН-2 или ЦИН-3. Объединение в одну группу поражений с различным биологическим потенциалом едва ли оправдано. Это обязывает врачей проводить таким пациентам более радикальное лечение – конизацию шейки матки. Во многих случаях это, вероятно, оправдано, хотя проведение такого лечения у молодых женщин может вызывать осложнения при последующей беременности [5, 6]. Было также показано, что проведение различных методов консервативного лечения у пациенток с ЦИН-1/2 может быть успешным и приводить к полному регрессу атипических изменений эпителия шейки матки [7]. Поэтому более точное определение стадии развития злокачественного процесса остается весьма актуальным.

Объединение ЦИН-2 и ЦИН-3 в одну группу HSIL авторы Международной гистологической классификации опухолей шейки матки 2014 г. объясняют плохой воспроизводимостью этих диагнозов среди разных патологов, трудностями проведения дифференциальной диагностики из-за получения тангенциальных срезов, артификальных изменений электроожога эпителия при выполнении электроконизации. К этому следует добавить также трудности получения информативного материала для гистологического исследования при выполнении биопсии и конизации шейки матки. В ряде случаев даже при исследовании операционного материала небольшие участки (1–2 мм) атипического эпителия шейки матки могут не попасть в серийно-ступенчатые гистологические срезы, количество которых не может быть беспредельным. В таких случаях цитологический материал может быть более информативным, чем гистологический, так как мазки

берутся с большей площади поражения, практически со всей поверхности эктоцервикса, а при получении материала из цервикального канала атипические клетки могут попадать в цитологические препараты вместе со слизью даже из цервикальных крипт. На нашем материале при проведении денситоморфометрических исследований было показано, что в 56 (12 %) из 468 наблюдений неподтверждение цитологического диагноза карциномы *in situ* шейки матки при гистологическом исследовании было связано не с ложноположительными цитологическими заключениями, а с установлением гистологического диагноза по неинформативному материалу [8, 9].

Целью настоящего исследования является объективизация данных цитологического исследования и разработка метода уточняющей цитологической диагностики ЦИН шейки матки.

Материалы и методы

Проведены ретроспективные цитогистологические сопоставления с пересмотром цитологических и доступных гистологических (в 40 наблюдениях) препаратов на материале, полученном от 52 пациенток в возрасте от 17 до 57 лет (средний возраст $32,9 \pm 2,4$ года), которые в разные годы проходили обследование и лечение в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. С помощью микроскопа Olympus VX46 и цифровой камеры UC90 в мазках, взятых из шейки матки и цервикального канала и окрашенных гематоксилином и эозином, выполняли фотографирование нормальных и атипических клеток, используя стабилизированное освещение и объектив с 40-кратным увеличением. Для упрощения методики денситоморфометрии и сохранения препаратов в архиве мы не использовали переокрашивание препаратов по Фельгену, так как некоторые авторы [10] показали, что при проведении плоидометрических измерений на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином и по Фельгену, результаты совпадают.

С помощью программы «ВидеоТест Морфология 5.2» («АргусСофт», Россия) цветные микроизображения (24 бита) конвертировали в черно-белые (8 бит). Измеряя непикнотичные ядра поверхностных клеток многослойного плоского эпителия, устанавливали внутренний диплоидный стандарт, а затем исследовали атипические ядра. Измеряли интегральную оптическую плотность (ИОП) в единицах плоидности «с», содержание (%) ядер с плоидностью ≥ 5 с и среднюю площадь (мкм²) ядер. Для анализа полученных результатов использовали программу Statgraphics Plus 5.1.

Результаты

После пересмотра цитологических и гистологических препаратов и оценки денситоморфометрических

показателей выделены 4 группы наблюдений: слабая дисплазия (ЦИН-1) – 9 наблюдений, умеренная дисплазия (ЦИН-2) – 12, выраженная дисплазия (ЦИН-3) – 16, карцинома *in situ* (ЦИН-3) – 15. Результаты измерений представлены в таблице.

При сравнении полученных показателей с помощью непараметрических критериев статистики и критерия Колмогорова–Смирнова установлено, что средняя ИОП атипических ядер при ЦИН-1 ($3,6 \pm 0,3$ с) достоверно ниже, чем при ЦИН-2 ($4,1 \pm 0,2$ с) ($p < 0,05$), а при ЦИН-2 значительно ниже, чем при ЦИН-3 ($p < 0,00001$), тогда как в пределах ЦИН-3 показатели ИОП при выраженной дисплазии и карциноме *in situ* (соответственно $5,7 \pm 0,2$ и $5,9 \pm 0,6$ с) существенно не различаются ($p > 0,1$). Такая же закономерность отмечена и при сравнении средних показателей доли клеток с плоидностью ≥ 5 с (см. таблицу).

Не выявлено достоверных различий в средних показателях площади атипических ядер между ЦИН-1 ($115 \pm 17,4$ мкм²), ЦИН-2 ($118,4 \pm 6,8$ мкм²) и карциномой *in situ* ($126,4 \pm 16,4$ мкм²) ($p > 0,1$). При выраженной дисплазии средняя площадь атипических ядер ($151,7 \pm 11,4$ мкм²) была значительно выше, чем при ЦИН-1 и ЦИН-2 ($p < 0,00005$) и карциноме *in situ* ($p < 0,05$). Наименьшая площадь атипических ядер ($84,6 \pm 6,9$ мкм²) отмечена в 3 случаях низкодифференцированной (мелкоклеточной) карциномы *in situ*; эти показатели в таблице выделены подчеркиванием. Однако средние показатели ИОП ($5,6 \pm 2,2$ с) и доли ядер с плоидностью ≥ 5 с ($58,3 \pm 59,4$ %) в этих наблюдениях были значительно более высокими, чем при ЦИН-1 и ЦИН-2 ($p < 0,005$), и достоверно не отличались от таковых при выраженной дисплазии и карциноме *in situ* ($p > 0,1$).

Результаты денситоморфометрических измерений в различных группах цервикальной интраэпителиальной неоплазии

Results of densitometry in different groups of patients with cervical intraepithelial neoplasia

Критерий оценки Assessment criteria	Группы Groups			
	ЦИН-1 (слабая дисплазия) CIN-1 (mild dysplasia)	ЦИН-2 (умеренная дисплазия) CIN-2 (moderate dysplasia)	ЦИН-3 (выраженная дисплазия) CIN-3 (severe dysplasia)	ЦИН-3 (карцинома <i>in situ</i>) CIN-3 (carcinoma <i>in situ</i>)
Интегральная оптическая плотность, с Integrated optical density, C	3,9; 3,9; 4,2; 4,2; 3,6; 3,1; 3,2; 3,4; 3,4	4,4; 4,4; 4,5; 3,9; 3,9; 4,1; 4,4; 3,6; 4,1; 3,6; 4,4; 4,1	5,4; 5,5; 5,6; 5,2; 5,7; 5,8; 5,7; 5,6; 5,5; 5,3; 6,8; 6,0; 5,1; 6,5; 5,5; 5,6	6,4; 6,5; <u>6,0</u> ; 6,0; 4,8; 4,6; 6,6; <u>4,6</u> ; 5,6; 8,8; 5,4; 4,9; <u>6,2</u> ; 6,0; 5,5
Интегральная оптическая плотность (с), М ± м Integrated optical density (C), M ± m	$3,6 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,6$
Доля клеток с плоидностью ≥ 5 с, % Proportion of cells with a ploidy level ≥ 5 C, %	26,6; 21,7; 33,8; 30,2; 21,4; 10,0; 15,9; 15,7; 18,0	36,6; 31,8; 33,0; 27,9; 33,9; 32,8; 24,6; 27,6; 20,0; 27,7; 32,2; 28,6	60,0; 71,9; 61,3; 52,3; 73,6; 45,9; 67,2; 63,9; 55,3; 63,4; 84,7; 81,0; 51,8; 67,2; 68,9; 77,6	77,8; 72,9; <u>42,1</u> ; 75,0; 50,0; 50,0; 94,4; <u>47,1</u> ; 76,9; 100,0; 65,4; 54,1; <u>85,8</u> ; 65,3; 58,1
Доля клеток с плоидностью ≥ 5 с (%), М ± м Proportion of cells with a ploidy level ≥ 5 C (%), M ± m	$21,5 \pm 5,8$	$29,7 \pm 2,9$	$65,4 \pm 5,8$	$67,7 \pm 9,8$
Средняя площадь ядер, мкм ² Mean nuclear area, μm^2	99,6; 137,8; 87,4; 104,4; 106,4; 158,3; 123,4; 126,2; 97,1	126,7; 113,4; 110,5; 134,0; 103,8; 126,7; 113,7; 107,3; 107,9; 120,7; 119,7; 136,2	171,7; 134,5; 142,4; 136,0; 145,2; 152,4; 170,0; 122,7; 150,5; 192,5; 161,0; 154,7; 145,8; 191,6; 136,0; 119,6	168,6; 153,3; <u>87,7</u> ; 135,4; 116,1; 103,2; 121,4; <u>83,2</u> ; 110,9; 175,6; 129,7; 130,3; <u>82,8</u> ; 151,3; 146,7
Средняя площадь ядер (мкм ²), М ± м Mean nuclear area (μm^2), M ± m	$115,6 \pm 17,4$	$118,4 \pm 6,8$	$151,7 \pm 11,4$	$126,4 \pm 16,4$

Примечание. Подчеркиванием выделены показатели мелкоклеточной карциномы *in situ*. ЦИН – цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

Note. Figures for small cell carcinoma *in situ* are underlined. CIN – cervical intraepithelial neoplasia.

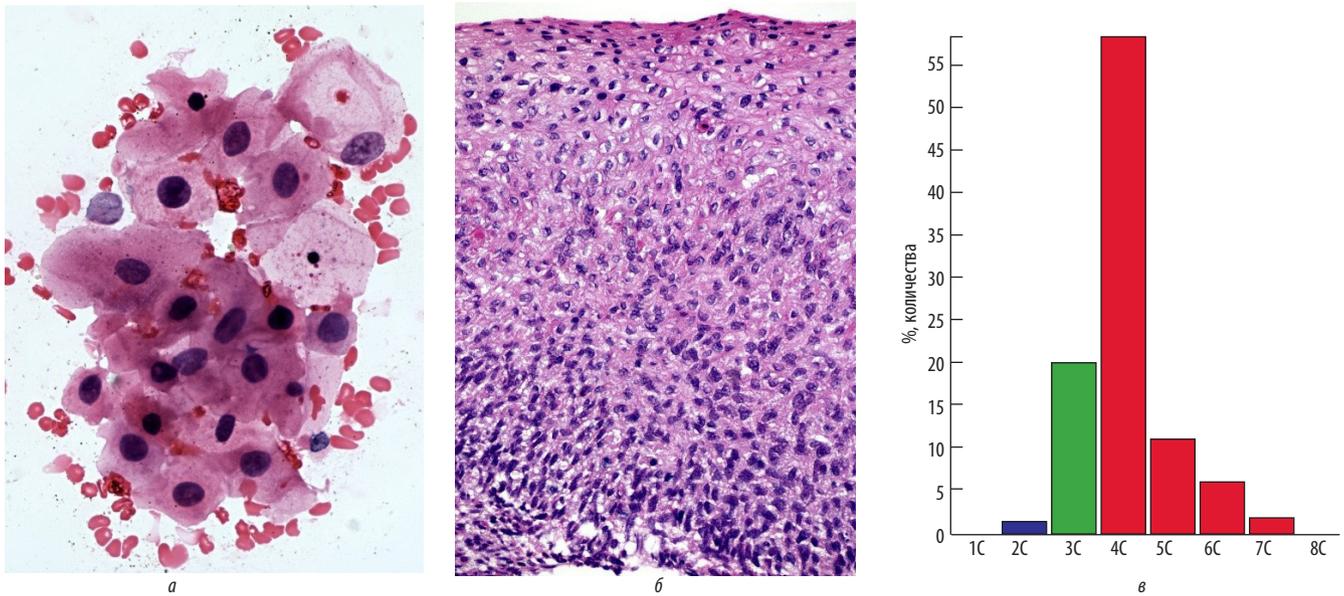


Рис. 1. Данные обследования пациентки Д., 40 лет: а – клетки с признаками ЦИН-2 в мазке из шейки матки; б – пласт клеток многослойного плоского эпителия с дисплазией, расцененной как ЦИН-3; в – гистограмма распределения показателей интегральной оптической плотности. Средняя интегральная оптическая плотность – 4,1 с; доля ядер с плоидностью ≥ 5 с – 20 %; средняя площадь ядер – 107,9 $\mu\text{м}^2$. Данные соответствуют ЦИН-2

Fig. 1. Examination results of patient D., 40 years: a – cells with signs of CIN-2 in the cervical smear; б – layer of stratified squamous epithelium with dysplasia considered as CIN-3; в – histogram demonstrating the distribution of integrated optical density. Mean integrated optical density: 4.1 C; proportion of nuclei with a ploidy level ≥ 5 C: 20 %; mean nuclear area: 107.9 μm^2 . Such findings indicate CIN-2

Наиболее высокая степень достоверности различия всех измеренных данных отмечена при объединении показателей ЦИН-1 и ЦИН-2 и сравнении их с соответствующими показателями ЦИН-3 (выраженная дисплазия + карцинома *in situ*). Так, ИОП атипических ядер при ЦИН-1/2 ($3,9 \pm 0,2$ с) была значительно ниже, чем при ЦИН-3 ($5,8 \pm 0,3$ с) ($p = 0$), доля атипических клеток с плоидностью ≥ 5 с при ЦИН-1/2 ($26,2 \pm 3,3$ %) – значительно ниже, чем при ЦИН-3 ($66,5 \pm 5,3$ %) ($p = 0$), площадь атипических ядер при ЦИН-1/2 ($117,2 \pm 7,5$ $\mu\text{м}^2$) – значительно ниже, чем при ЦИН-3 ($139,4 \pm 10,4$ $\mu\text{м}^2$) ($p = 0,002$).

Для разграничения этих 2 групп поражений можно использовать следующие пороговые значения: ИОП атипических ядер – 4,5 с, доля атипических ядер с плоидностью ≥ 5 с – 40 %. Если при измерении атипических ядер полученные данные меньше этих показателей, предполагается наличие ЦИН-1/2, если больше – ЦИН-3. Средняя площадь атипических ядер на нашем материале оказалась недостаточно надежным дифференциально-диагностическим признаком из-за значительного перекрытия полученных показателей в различных группах ЦИН.

Применение анализа микроизображений позволило в 18 (34,6 %) из 52 наблюдений уточнить морфологический диагноз, в том числе при расхождении гистологических и цитологических данных. Так, в 3 случаях цитологический диагноз ЦИН-1 после проведения денситоморфометрии был

изменен на ЦИН-2, еще в 3 – на ЦИН-3. У 2 женщин при цитологическом исследовании диагностирована ЦИН-2, при гистологическом исследовании установлено наличие ЦИН-3, и этот диагноз был подтвержден данными анализа микроизображений. В 1 наблюдении при похожей ситуации данные денситоморфометрии подтвердили цитологический диагноз ЦИН-2 (рис. 1). В 1 случае установлен цитологический диагноз ЦИН-2, при гистологическом исследовании конуса шейки матки диагностирована ЦИН-1, по результатам денситометрического анализа установлена ЦИН-3, и этот диагноз был подтвержден при пересмотре препаратов (рис. 2). В 7 наблюдениях цитологически предполагалось наличие у пациенток ЦИН-3, при гистологическом исследовании материала конусовидной эксцизии установлен диагноз ЦИН-2, результаты денситоморфометрии указывали на наличие ЦИН-3 (рис. 3). У 1 пациентки 29 лет с клиническим диагнозом лимфомы Ходжкина при цитологическом исследовании мазков из шейки матки обнаружены пласты клеток с выраженной атипией, расцененные как элементы карциномы *in situ* (ЦИН-3). При гистологическом исследовании материала конусовидной эксцизии обнаружены лишь участки эпителия с признаками плоскоклеточной метаплазии. Результаты анализа микроизображений цитологических препаратов соответствовали наличию злокачественного процесса (рис. 4).

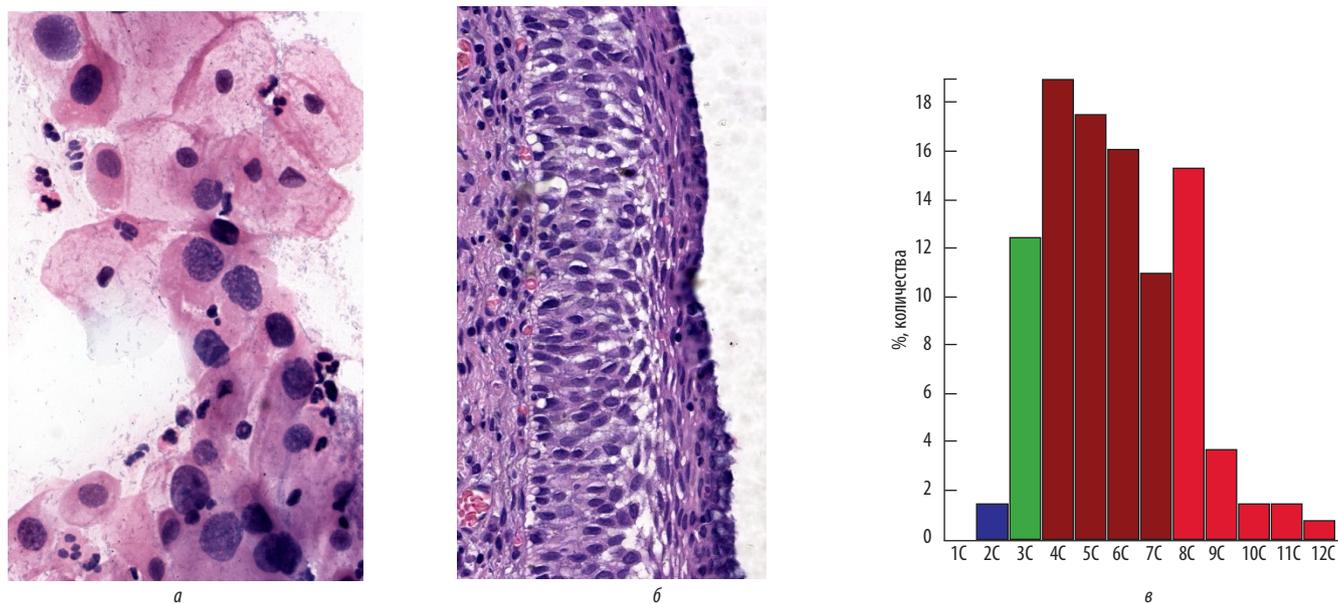


Рис. 2. Данные обследования пациентки М., 33 лет: а – клетки с атипией, ошибочно расцененной как ЦИН-2; б – пласт клеток с атипией, ошибочно расцененной как ЦИН-1; в – гистограмма распределения показателей интегральной оптической плотности. Средняя интегральная оптическая плотность – 5,7 с; доля клеток с пloidностью ≥ 5 с – 67,2 %; средняя площадь ядер – 170 мкм². Данные соответствуют ЦИН-3

Fig. 2. Examination results of patient M., 33 years: a – cells with atypia misinterpreted as CIN-2; б – layer of cells with atypia misinterpreted as CIN-1; в – histogram demonstrating the distribution of integrated optical density. Mean integrated optical density: 5.7 C; proportion of nuclei with a ploidy level ≥ 5 C: 67.2 %; mean nuclear area: 170 μm^2 . Such findings indicate CIN-3

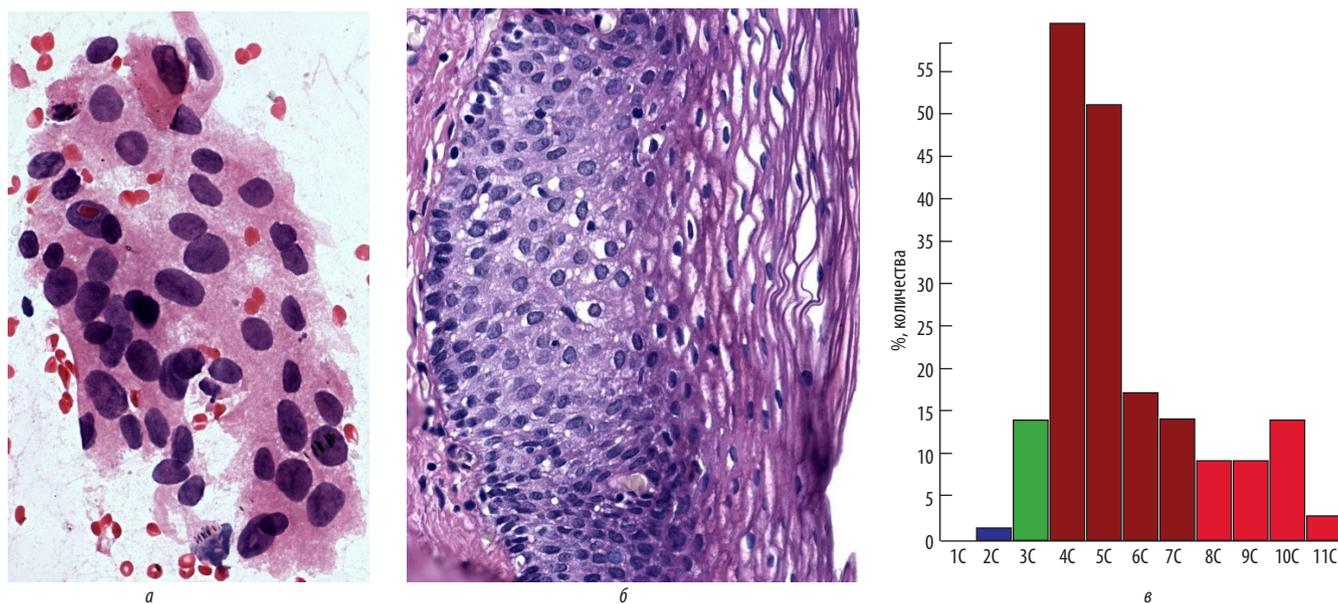


Рис. 3. Данные обследования пациентки З., 48 лет: а – пласт клеток с признаками ЦИН-3 в мазке из шейки матки; б – пласт многослойного плоского эпителиа с умеренной дисплазией (ЦИН-2); в – гистограмма распределения показателей интегральной оптической плотности. Средняя интегральная оптическая плотность – 5,6 с; доля ядер с пloidностью ≥ 5 с – 61,3 %; средняя площадь ядер – 142,4 мкм². Данные соответствуют ЦИН-3

Fig. 3. Examination results of patient Z., 48 years: a – layer of cells with signs of CIN-3 in the cervical smear; б – layer of stratified squamous epithelium with moderate dysplasia (CIN-2); в – histogram demonstrating the distribution of integrated optical density. Mean integrated optical density: 5.6 C; proportion of nuclei with a ploidy level ≥ 5 C: 61.3 %; mean nuclear area: 142.4 μm^2 . Such findings indicate CIN-3

Обсуждение

Полученные данные показывают, что как при цитологическом, так и при гистологическом исследовании в ряде случаев трудно правильно определить

степень выраженности ЦИН из-за субъективной оценки атипических клеточных и структурных изменений эпителиального пласта. На нашем материале почти в 1/3 наблюдений имелись расхождения данных

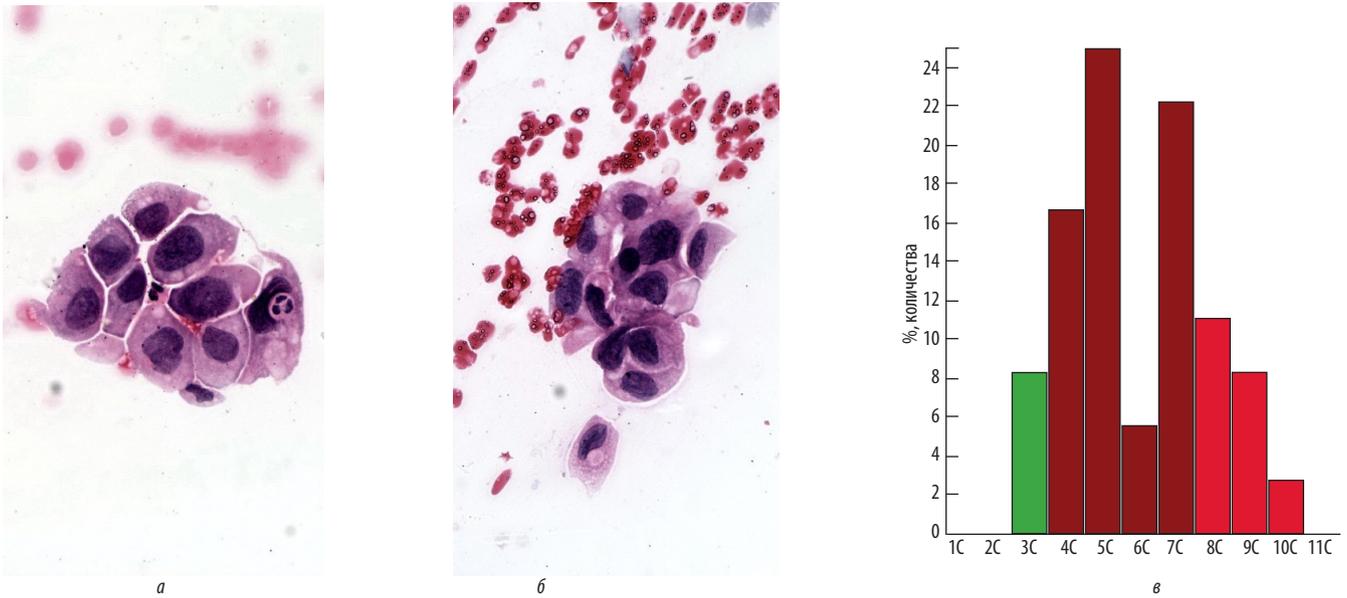


Рис. 4. Данные обследования пациентки Д., 29 лет: а – пласты атипических клеток, расцененные как элементы карциномы *in situ*; б – гистограмма распределения показателей интегральной оптической плотности. Средняя интегральная оптическая плотность – 6,0 с; доля клеток с плоидностью ≥ 5 с – 75 %; средняя площадь атипических ядер – 235,4 $\mu\text{м}^2$. Данные соответствуют ЦИН-3

Fig. 4. Examination results of patient D., 29 years: а – layers of atypical cells considered as elements of carcinoma *in situ*; б – histogram demonstrating the distribution of integrated optical density. Mean integrated optical density: 6.0 C; proportion of nuclei with a ploidy level ≥ 5 C: 75 %; mean nuclear area: 235.4 μm^2 . Such findings indicate CIN-3

цитологического и гистологического исследований. Помимо сложностей интерпретации атипических изменений одной из причин таких расхождений является проблема получения информативного материала для исследования. Неподтверждение цитологического диагноза ЦИН-3 при гистологическом исследовании операционного материала часто рассматривается клиницистами, которые считают гистологическое исследование «золотым стандартом», как ложноположительная цитологическая диагностика, хотя в большинстве случаев объясняется гистологическим ответом по неинформативному материалу. Кроме репутационных потерь и неточной статистики это не несет никаких серьезных последствий, так как патологический очаг чаще всего оказывается полностью удален.

Разработанная нами упрощенная методика денситоморфометрии при использовании цитологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, позволила уточнить наиболее информативные критерии для дифференциальной цитологической диагностики различных стадий ЦИН. Пороговыми значениями для дифференциации ЦИН-1/2 и ЦИН-3 оказались следующие показатели: ИОП атипических ядер – 4,5 с, доля атипических ядер с плоидностью

≥ 5 с – 40 %. Использование этого дополнительного метода исследования может быть полезным для уточняющей цитологической диагностики HSIL, особенно у молодых женщин, желающих сохранить фертильность, а также при расхождении данных цитологического и гистологического исследований для уточнения стадий ЦИН и для верификации цитологического диагноза ЦИН-3 при отрицательных гистологических данных.

Выводы

Разработана упрощенная методика денситоморфометрии при использовании цитологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, для уточняющей диагностики ЦИН.

Определены пороговые значения для дифференциации ЦИН-1/2 и ЦИН-3: ИОП атипических ядер – 4,5 с, доля атипических ядер с плоидностью ≥ 5 с – 40 %.

Применение методики позволило в 18 (34,6 %) из 52 наблюдений уточнить морфологический диагноз ЦИН, в том числе при расхождении цитологических и гистологических данных.

Методика может быть использована для верификации цитологического диагноза ЦИН-3 при отрицательных данных гистологического исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Richart R.V. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu* 1973;8:301–28.
2. Автандилов Г.Г., Глухова Ю.К., Преображенская Г.М. Гистоплоидометрическая диагностика плоскоклеточных новообразований шейки матки. Руководство. Новые гистологические диагностические технологии. Кн. 2. М.: РМАПО, 2007. 120 с. [Avtandilov G.G., Glukhova Yu.K., Preobrazhenskaya G.M. Histological ploidy assessment in the diagnosis of squamous cell cervical carcinomas. A guideline. Novel hystocytological diagnostic technologies. Book 2. Moscow: RMAPO, 2007. 120 p. (In Russ.)].
3. Solomon D., Davey D., Kurman R. et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287(16):2114–9.
4. WHO Classification of tumors of female reproductive organs. 4th edn. Ed. by R.J. Kurman et al. Lyon: IARC, 2014. 316 p.
5. Arbyn M., Kirgiou M., Simoens C. et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *Lancet* 2006;367(9509):489–98.
6. Waxman A.G., Chelmow D., Darragh T.M. et al. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 2012;120(6):1465–71.
7. Бахидзе Е.В., Архангельская П.А., Берлев И.В. Диагностика и лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий. В кн.: Рак шейки матки. Под ред. И.В. Берлева, А.Ф. Урманчевой. СПб.: Эхо-вектор, 2018. С. 104–139. [Bakhidze E.V., Arkhangel'skaya P.A., Berlev I.V. Diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia. In: Cervical cancer. Ed. by I.V. Berlev, A.F. Urmancheeva. Saint Petersburg: Ekho-vektor, 2018. Pp. 104–139. (In Russ.)].
8. Новик В.И. Верификация цитологического диагноза карциномы *in situ* шейки матки при расхождении его с гистологическими данными. Вопросы онкологии 2012;58(2):227–32. [Novik V.I. Verification of cytological diagnosis of cervical carcinoma *in situ* in patients with discrepant results of cytology and histology. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2012;58(2):227–32. (In Russ.)].
9. Новик В.И. Скрининг и дифференциальная цитоморфологическая диагностика рака шейки матки. СПб.: Ладога, 2012. 128 с. [Novik V.I. Screening and differential cytomorphological diagnosis of cervical cancer. Saint Petersburg: Ladoga, 2012. 128 p. (In Russ.)].
10. Автандилов Г.Г., Купрюшина Н.В. Гистоплоидометрическая диагностика новообразований желудка по биоптатам. Руководство. Новые гистологические технологии. Кн. 4. М.: РМАПО, 2008. 126 с. [Avtandilov G.G., Kupryushina N.V. Histological ploidy assessment of biopsy specimens in the diagnosis of gastric tumors. A guideline. Novel hystocytological diagnostic technologies. Book 4. Moscow: RMAPO, 2008. 126 p. (In Russ.)].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.