

- in: Microbiology and Immunology, volume 145, 1989, p. 45-56.
17. Rothova A., Suttorp-van Schulten M.S., Frits T.W., Kijlstra A. *Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease*. In: Br. J. Ophthalmol., 1996, Apr; nr. 80 (4), p. 332-336.
 18. S. Stebbings, K. Munro M. *Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis*. In: Rheumatology, 2002; nr. 41, p. 1395-1401.
 19. Румянцева О.А. *Методы объективизации основных проявлений анкилозирующего спондилита (АС)*. В: Материалы к Научно-практическому семинару «Современные методы оценки суставного синдрома и эффективности противоревматической терапии», 2003, с. 49-51.
 20. С.В. Шубин, М.М. Урумова, Э.Р. Агабабова, В.Р. Мартынова, Н.И. Колкова, Е.Ю. Моргунова. *Хламидийная инфекция при ревматических заболеваниях*. В: Научно-практическая ревматология, №1, 2008.
 21. С.А. Сергиенко, Ю.А. Олюнин, С.И. Солдатова, van der Heijde D., Landewe R., Einstein S. et al. *Radio-graphic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept*. In: Arthritis Rheum., 2008; nr. 58, p. 1324.
 22. van der Heijde D., Salonen D., Weissman B.N. et al. *Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years*. In: Arthritis Res. Ther., 2009; p. 11.

Prezentat la 16.03.2014

Gabriela Șoric, cercetător științific, Laboratorul Științific de Gerontologie, USMF Nicolae Testemițanu
 telefon: 079753616
 e-mail: gsorice@yahoo.fr

VALOAREA DE DIAGNOSTIC A CITOTESTULUI BABEȘ-PAPANICOLAU ÎN DEPISTAREA TIMPURIE A AFECȚIUNILOR INFLAMATORII CRONICE ALE COLULUI UTERIN

Ludmila EȚCO, Mihai BOTEZ,
 IMSP Institutul Mamei și Copilului

Summary

The diagnostic value of smear test Babeș-Papanicolau in early detection of chronic inflammatory disease of the cervix

The article contains results of scientific research, which characterize the diagnostic value of smear test in early detection of chronic inflammatory disease of the cervix and preventing cervical cancer.

Cytological Pap-test is effective and internationally recognized diagnostic method that allows the doctor to identify early-stage cervical pathology, the background which can develop future oncology disease.

The smear test is used with prophylactic and diagnostic purpose for oncological screening in different periods of women life that ensure choosing a timely and correct treatment.

Keywords: *cervix, chronic nonspecific inflammatory diseases, diagnosis, test Babeș-Papanicolau, cervical cancer*

Резюме

Диагностическая ценность цитологического теста Бабеш-Папаниколау в раннем выявлении хронических воспалительных заболеваний шейки матки

Статья включает результаты научных исследований, которые характеризуют диагностическую ценность теста Бабеш-Папаниколау в раннем выявлении хронических воспалительных заболеваний и предупреждении рака шейки матки.

Цитологический тест Бабеш-Папаниколау (ПАП-тест) является эффективной и признанной на международном уровне диагностической методикой, позволяющей врачу выявить патологию шейки матки на начальной стадии, на фоне которой может сформироваться онкологическое заболевание в будущем.

В целях профилактики и ранней диагностики предрака и рака шейки матки наиболее целесообразно использовать цитологический скрининг по методу Бабеш-Папаниколау при профилактических онкологических исследованиях в различные периоды жизни женщин, что обеспечит выбор правильного и своевременного лечения.

Ключевые слова: *шейка матки, хронические неспецифические воспалительные заболевания, диагностика, цитологический тест Бабеш-Папаниколау (ПАП-тест), рак шейки матки*

Introducere

În ultimii ani, atât în Republica Moldova, cât și în România, în structura incidenței în tumori maligne ale sistemului ginecologic pe locul I se plasează cancerul de col uterin cu 46,3% și 40,2% corespunzător [3, 27].

Importanța depistării timpurii prin citotestul Babeș-Papanicolau a proceselor inflamatorii uterine, în mod special a afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin (AICCU), este dată și de prevalența deosebită în lume a evoluției etiopatogenetice a cancerului de col uterin (CCU), ce reprezintă prima cauză de mortalitate la femeia de vârstă fertilă și care

are în antecedente, de regulă (și proporțional), un proces de tip AICCU. Cervicitele sunt prima cauză de morbiditate, iar CCU este prima cauză de mortalitate la femeia de vârstă fertilă din România, asemănătoare cu cea din Republica Moldova, după cum rezultă din prelucrarea datelor oficiale OMS pentru anul 2008/2009 [1].

Potrivit datelor OMS, rata mortalității din cauza cancerului de col uterin, în România, este de 2,7 ori mai mare decât în majoritatea țărilor Europei Centrale și de Est și de 6,3 ori mai mare decât media țărilor UE (Ordin nr. 614 din 29.08.2008 privind aprobarea comisiilor de expert la nivelul CNAS, pentru implementarea unor programe naționale, respectiv subprograme de sănătate, cu scop curativ, finanțate din bugetul Fondului Național Unic de Asigurări Sociale de Sănătate, precum și pentru anumite boli cronice prevăzute de HG nr. 720/2008), iar CCU se menține ca prima cauza de mortalitate și la decadelor de vârstă 25-34 ani și, respectiv, 35-44 ani [4]. Aceste observații evidențiază atât prevalența deosebită, cât și arealul populației afectate: persoanele de sex feminin aflate în plin potențial fertil (viitoare mame) și economic (cu mult timp înainte de pensionare).

Cu toate că, actualmente, se discută pe larg problema diagnosticului timpuriu al maladiilor colului uterin, în special al AICCU, algoritmul tradițional al examinării clinice, conduitei și tratamentului acestor paciente necesită reînnoiri permanente. Deseori se practică o abordare (atitudine) chiar agresivă în diagnosticarea și tratamentul acestei patologii, utilizându-se de nenumerate ori biopsia colului uterin, ceea ce constituie o abordare greșită. Biopsia neînțemeiată a colului uterin complică supravegherea în continuare și ridică simțitor costul diagnosticului.

În prezent, cea mai eficace modalitate de prevenire a CCU este screeningul prin citologie Babeș-Papanicolau [18, 19] cervicovaginală, urmat de tratamentul eficient al cervicitelor cronice.

Metoda citologică Babeș-Papanicolau, datorită preciziei sale înalte, se consideră una dintre metodele fundamentale de diagnostic al proceselor maligne și de fond ale organelor genitale feminine. Corespunderea concluziilor citologice cu rezultatele morfologice ale investigațiilor părții vaginale ale colului uterin constituie 79,2-93,4% [20].

Printre avantajele citotestului Babeș-Papanicolau menționăm:

- colectarea materialului fără durere și în siguranță;
- posibilitatea investigației focarului patologic în dinamică: până și după tratament;
- posibilitatea de diagnosticare a procesului malign chiar la debut;
- investigație necostisitoare [2, 11].

Materiale și metode

Au fost studiate 81 de surse de literatură, autohtone și internaționale, în legătură cu valoarea de diagnostic a citotestului Babeș-Papanicolau în depistarea timpurie a afecțiunilor inflamatorii cronice ale colului uterin (AICCU) și prevenirea proceselor de malignizare.

Au fost analizate rezultatele obținute de mai mulți autori la tema dată, publicate în metaanalize, monografii, ghiduri, articole și discutate pe larg la simpozioane și foruri științifice. O atenție majoră a fost acordată principiilor care stau la baza supravegherii și urmăririi continue a ginecopatelor cu leziuni cronice inflamatorii și maladii de fond ale colului uterin în prevenirea malignizării procesului patologic.

Rezultate și discuții

Denumirea completă a testului propus în articolul de față pentru determinarea și verificarea ginecopatei care suferă de AICCU este *Babeș-Papanicolau* și se numește astfel după numele medicilor care, prin cercetările lor, au definitivat tehnica dată: dr. Aurel Babeș și dr. Georgios Papanicolau [5, 21, 29]. Dr. Aurel Babeș a efectuat primul citotest în 1926, iar dr. Georgios Papanicolau a standardizat rezultatele acestui test în 5 clase în 1928. Testul Babeș-Papanicolau, sau altfel spus – examenul frotiului citovaginal (BP), poate fi parte a unui examen ginecologic complet sau poate fi o analiză singulară. Acest test BP constă în analiza unei probe de celule (frotiul) recoltate de pe suprafața colului uterin (cervix) și se folosește pentru a detecta celulele cervicale anormale sau neobișnuite (celule numite și *atipice*), sau pentru a descoperi unele semne de inflamație din această zonă (AICCU). În cazul unui test-standard, medicul recoltează câteva celule de pe mucoasa colului uterin cu ajutorul unei spatule sau a unei periute, apoi celulele sunt depuse pe o lamă de sticlă și sunt examinate la microscop.

Metodele de diagnostic al stărilor patologice ale colului uterin sunt bine cunoscute și sunt clasate ca screening, însă până în prezent în practică ele sunt utilizate insuficient, inconsecvent și interpretarea lor deseori este confuză, de multe ori chiar greșită [3, 24].

În lipsa unui mod unitar de clasificare și determinare clinică a stărilor patologice ale colului uterin, dar și în consecința tacticii conduitei pacienților, apar un șir de dificultăți și diverse interpretări de către medicii practicieni, care uneori sunt prea radicali sau adoptă o conduită de lungă durată, sau din contra [18, 28].

Testul Babeș-Papanicolau se recomandă a fi efectuat anual după vârsta de 21 de ani (sau 3 ani de

la începutul vieții sexuale), deoarece se consideră că infectarea cu HPV are loc în primii ani de la debutul vieții sexuale (18-25 ani). După vârsta de 30 de ani, mai frecvent se consideră că riscul de cancer de col uterin este mai mare. De aceea citotestul Babeș-Papanicolau trebuie efectuat tuturor femeilor cu vârsta cuprinsă între 21 și 65 de ani. În cazul a trei rezultate BP negative, testul se repetă doar la 3 ani [6, 16].

Actualmente, în România, prin efectul legii, există programe de screening al cancerului de col uterin ce cuprind investigațiile citologice după citotestul Babeș-Papanicolau (numit și PAP-test pe filiera anglofonă), și astfel, numai în cazul rezultatelor greu interpretabile, ca urmare a examenului cu valve și prin citotestul BP se efectuează suplimentar colposcopia, biopsia și investigații histologice în cazuri selecționate. Efectuarea screeningului se recomandă femeilor între 25 și 50 de ani, cu interval de 3 ani, și la fiecare 5 ani femeilor cu vârsta de 50-64 ani, dacă au avut ultimul BP-test negativ sau alte semne subiective/obiective absente.

Implementarea pe larg a screeningului permite depistarea la timp util a proceselor patologice benigne ale colului uterin, determinarea factorilor etiologici și efectuarea tratamentului adecvat.

În investigația citologică după Babeș-Papanicolau a frotiului, mai întâi se determină caracterul procesului patologic-inflamator, reactiv, malign; se clarifică apartenența celulelor țesutului dat.

După componența elementelor celulare ale frotiului citologic se efectuează diagnosticul diferențial al proceselor benigne sau maligne. Determinarea gradului exprimării semnelor celulelor atipice este primordial în determinarea procesului benign sau malign.

În Finlanda, datorită implementării screeningului la nivel național, incidența morbidității AICCU și mortalitatea în urma cancerului colului uterin s-a micșorat cu 75-85% [23].

Fiind recunoscut ca cel mai fidel, citotestul BP/PAP s-a impus internațional ca deosebit de eficient pentru evaluarea și depistarea unei AICCU sau a unei forme de CCU. Testul BP, de fapt un screening-test fidel, prezintă următoarele proprietăți ce l-au impus: sensibilitatea este de aproximativ 80%, ceea ce înseamnă că din 10 paciente cu transformări maligne, testul dă valori pozitive doar pentru 8, rămânând deci doar 2 rezultate fals-negative, iar sensibilitatea este influențată de:

- calitatea frotiului (atenție la recoltare) trebuie să fie deosebită;
- experiența medicului de laborator, dotarea tehnică de care dispune (tehnicile computerizate) ameliorează semnificativ această caracteristică;
- pentru a crește sensibilitatea, protocoalele din

SUA și din UE recomandă retestarea pacientelor în timp scurt, adică la interval de 1 și respectiv 2 ani (3 teste PAP la 3 ani, pe cazuri selecționate), obținându-se astfel o sensibilitate de peste 99,5% [19].

Specificitatea este de numai 70%, ceea ce înseamnă că din 10 frotiuri patologice pentru procese inflamatorii (AICCU) de diferite grade, doar 7 sunt cu adevărat cazuri de transformare malignă, celelalte 3 fiind rezultate fals-pozitive, dar, de regulă, procese inflamatorii grave, care oricum trebuie tratate urgent. Frotiurile modificate sunt urmate eventual de investigații suplimentare de mare specificitate (precum colposcopia, biopsie, examen histopatologic), astfel nu se pune problema unor intervenții terapeutice nejustificate, imediate în cazul unor situații-limită. Eficacitatea este dovedită de scăderea mortalității, obținută prin implementarea screeningului în masă, în SUA și UE, această scădere atingând 60-75% [9].

Eficiența dovedită de evaluarea rezultatelor screeningului în ariile unde acesta este implementat pe scară largă de mai mulți ani (UE), a evidențiat următoarele:

- Numărul mediu de zile câștigate pentru viața/persoana testată poate ajunge și chiar depăși 30, ceea ce înseamnă ani buni de viață câștigați pentru fiecare caz depistat, chiar în cazurile 11/111 reconvertibile de la inflamații grave, când tratamentul se poate efectua fără risc și prin intermediul laserului LLLT [7].
- Costul screeningului este cu mult mai mic decât costurile socioeconomice ale tratamentului medical/chirurgical pentru cazurile ce dezvoltă o AICCU sau un CCU.
- Testarea pentru depistarea unei posibile afecțiuni de col uterin reprezintă un veritabil stres psihic, iar decelarea unui frotiu modificat poate fi o adevărată traumă pentru persoana testată. În acest sens, trebuie avizate pacientele că există un număr important de rezultate fals-pozitive: nu orice frotiu modificat înseamnă cancer, iar rostul screeningului este tocmai depistarea timpurie a cancerului de col sau a altor leziuni precanceroase, AICCU, în faze ce asigură un prognostic bun și permit un tratament local deosebit de eficient (conizație, electroresecție diatermocoagulare, laserterapie invazivă [8].
- Retestarea reprezintă un dublu dezavantaj, deoarece amplifică stresul provocat de prima testare și dublează costurile testării. Există criterii de calitate pentru laboratoarele de citopatologie, în funcție de procentul de frotiuri declarate ca modificate – depășirea procentului de 5% [14].

Prelevarea obligatorie a citotestului Babeș-Papanicolau (BP), de regulă la consultația ginecologică

de rutină, reprezintă un obiectiv important pentru orice medic de specialitate, în primul rând pentru a putea depista la timp un proces inflamator cervical, pentru stabilirea gravității acestuia și a unei atitudini terapeutice adecvate cât mai devreme, metoda fiind deosebit de eficientă în acest stadiu („in situ”) al unui eventual CCU. Obiectivul screeningului pentru AICCU este depistarea timpurie, în faza preclinică și eventual a unei neoplazii cervicale intraepiteliale (tip III/IV), prin intervenție activă (testarea în masă) a populației feminine cu risc, iar recoltarea în scop de diagnostic se face de la pacientele asimptomatice, fără leziuni macroscopice ale colului uterin, în acest caz doar existența leziunilor obligând la biopsie.

Materialul ce trebuie prelevat pentru examinarea citopatologică este reprezentat de celulele epiteliale de la nivelul exo- și endocolului, inclusiv de la nivelul joncțiunii scuamocilindrice. Eșantioanele de celule sunt prelevate cu diverse dispozitive (spatule), ulterior fixate sau transportate în mediu lichid (Thin Prep), pentru a fi examinate după colorarea specifică (Babeș-Papanicolau). Acuratețea rezultatelor este influențată atât de tehnica de prelevare și de transport folosită (alternativele enumerate anterior), cât și de condițiile locale cervico-vaginale (perioada menstruală, contactul sexual recent, o inflamație locală coexistentă).

Etapale screeningului presupun și o manevră de recoltare, dar nu este identică screeningului, iar acesta devine astfel un proces ce se desfășoară etapizat, urmând anumiți pași (similar metodologiei vaccinărilor):

- stabilirea metodologiei (presupune organizarea procesului, identificarea populației-țintă);
- catagrafierea (registru și identificarea persoanelor eligibile);
- mobilizarea activă (presupune contactarea și programarea pacientei);
- recoltarea BP;
- completarea fișei;
- trimiterea probelor și preluarea rezultatelor la laborator;
- comunicarea rezultatelor și stabilirea conduitei ulterioare (poate presupune o nouă consultare, în colaborare cu medicul-specialist).

Este necesară elaborarea unei metodologii de screening, ce să cuprindă și să integreze toate segmentele-cheie: medici de familie; medici-ginecologi; medici-citopatologi.

Screeningul de depistare timpurie a AICCU și, implicit, a cancerului de col uterin presupune localizarea superficială a unei AICCU, ulterior a neoplaziei și existența unui test de mare sensibilitate, care este examenul citologic, și fac posibilă depistarea timpurie, inclusiv a cancerului de col uterin.

În România, cu toate că testele-screening se efectuează în unele clinici ginecologice și în cele de planificare familială, majoritatea femeilor rămân în afara acestor explorări, deși rețeaua de ginecologie dispune de centre de cercetare și de depistare timpurie a cancerului de col uterin. Este mai degrabă vorba de deficiențe organizatorice și funcționale. Rezultatele unui studiu național realizat în 2005/2007 indicau o rată medie de examinare a femeilor din România de 7,4% (cu diferențe de la o zonă la alta de la 0,5% până la 17%), ceea ce semnifică o totală insuficiență a aplicării acestei explorări esențiale pentru diagnostic [6].

Aprecierea testului BP (PAP-smear) începe cu determinarea calității prelevării – suficient/insuficient pentru interpretare. Actualmente, analiza citotestului se face în mediu lichid (Thin Prep), ceea ce crește acuratețea interpretării și fiabilitatea BP (frotiului). Astăzi, citologia este împărțită în 5 tipuri/clase citologice după Babeș-Papanicolau [22]:

I normal – tabloul citologic cu conținut celular normal, celule atipice lipsesc;

II inflamator – prezența celulelor epiteliale cu schimbări morfologice neînsemnate (nuclee mărite și celule cu epiteliu metaplazat) și a unor leucocite polimorfonucleare și limfocite, ce denotă dezvoltarea unei infecții;

III suspect displazic (prealign) – prezența celulelor cu schimbări morfologice a nucleelor monstruoase/multiple) indicate ca „discarios”. Pentru stabilirea diagnozei finale este necesar de repetat investigațiile citologice și/sau histologice.

IV tipic neoplazic – prezența celulelor normale și celule cu semne maligne evidente: majorarea masei nucleelor, anomalia citoplasmei, aberații cromozomiale;

V malign – prezența unui număr mare de celule atipice, canceroase.

Frotiul după Babeș-Papanicolau se consideră normal atunci când toate celulele au dimensiuni și formă normale. Frotiul cu devieri (pozitiv) se socoate atunci când sunt depistate celule de formă sau dimensiuni diverse. Pentru determinarea gradului anormal este utilizată terminologia: *proces inflamator, deteriorarea între epiteliul minor și major*. În prezența infecției, celulele colului uterin au semne de inflamație și sunt anormale. După tratamentul infecției, de obicei frotiul după BP revine la normalitate. Anume după rezultatul testului PAP este determinat contingentul femeilor care necesită o investigație mai profundă: citotestul Babeș-Papanicolau triază eficient pacientele cu AICCU care vor efectua investigații suplimentare (colposcopie), în vederea stabilirii de către medicul-clinician a conduitei terapeutice. Frotiul după Babeș-Papanicolau permite de a depista

schimbările precanceroase primare și efectuarea unui tratament mai simplu în stadiile timpurii. În țările dezvoltate, unde fiecare femeie are posibilitatea de a face o asemenea investigație, mortalitatea de cancer al colului uterin scade semnificativ.

Incidența cea mai mare, în 27 de țări dezvoltate ale Uniunii Europene, este estimată la 34,9 cazuri, iar cea mai scăzută – la 4,2 cazuri (Elveția) [13].

Datoria clinicistului constă în depistarea maladiei nu în perioada sa clinică, dar în cea preclinică, astfel tratamentul aplicat la timpul cuvenit are efect deplin.

În funcție de deosebirile componente celulare a frotiurilor (luându-se în considerație diagnoza clinică), citologic pot fi recomandate următoarele concluzii:

1. **În frotiu nu se depistează patologie** (I clasă după Babeș-Papanicolau). Elementele epiteliale ale frotiului sunt reprezentate prin celulele epiteliiului multiform și epiteliiului cilindric, fără semne atipice.

2. **Tabloul etiologic conține:**

- Proces inflamator nespecific (clasa II după Babeș-Papanicolau). Frotiul conține elemente celulare ale infiltrației inflamatorii (leucocite cu nuclee segmentare, limfocite, gistiocite), dar și celule ale straturilor superficiale ale epiteliiului multiform, simple sau cu semne ale displaziei: ușor mărite în dimensiuni și cu nuclee, contururile cărora sunt deformate, multinucleate, cu citoplasma neuniform vopsită. Schimbările morfologice indicate se depistează nu în toate celulele, ceea ce dovedește starea reactivă a epiteliiului.

- Proces inflamator specific (clasa II după Babeș-Papanicolau). Depistarea în frotiuri, alături de celulele epiteliale obișnuite sau cu semne de displazie, schimbări caracteristice procesului specific.

- Maladii de fond ale colului uterin (clasa II după Babeș-Papanicolau). Pentru cervicite sunt caracteristice în frotiuri celule ale epiteliiului prismatic, de aceea este obligatoriu de a indica în trimitere diagnoza. Numai în funcție de diagnoza clinică citologic pot fi identificate particularitățile procesului. Prezența celulelor infiltrației inflamatorii indică prezența procesului inflamator.

Particularitățile citologice ale frotiurilor în cazurile inflamațiilor colului uterin depind de agentul și de durata procesului inflamator. Tabloul citologic al inflamației nespecifice este foarte caracteristic pentru acest proces. În frotiu sunt depistate histocite și o mulțime de leucocite polimorfe. În caz de proces inflamator cronic pot fi prezente celule plasmatic și limfocite. Schimbările inflamatorii se extind și asupra celulelor epiteliale, de aceea uneori poate fi determinat produsul de descompunere a lor.

Pentru stabilirea diagnosticului procesului inflamator, este necesară prezența în frotiu a următoarelor semne:

- ✓ leucocitoză majoră (leucocitoza slabă sau moderată este un fenomen fiziologic);
- ✓ celulele epiteliale sunt acoperite complet cu leucocite sau e prezent fenomenul leucofagocitozei;
- ✓ prezența celulelor plasmatic și/sau a limfocitelor.

Particularitățile inflamatorii în epiteliiu multistratificat, de tip pavimentos constă în următoarele: în citoplasma celulelor glandulare pot fi descoperite vacuoli mici sau mari, care deplasează nucleul spre membrană. Se observă nuclee de diferite dimensiuni, nuclee multiple, dar și cariopicnoză și cariorexis. Spre deosebire de schimbările inflamatorii, la displazie se observă hotarul neuniform al nucleelor (polimorfism) și majorarea, dar și forma neregulată a nucleelor mici. Particularitățile inflamației în epiteliiu cilindric cervical sunt următoarele: citoplasma celulelor glandulare ale epiteliiului cervical nu se determină, este amplasată în grămezi împrejurul nucleului. Nucleele pot fi diferite după dimensiuni, însă forma lor întotdeauna este rotundă.

Numai lipsa atipiei clinice pronunțate în procesele inflamatorii sau de fond îi permite clinicistului să aplice un tratament conservativ corespunzător. Prezența celulelor epiteliale cu atipie pronunțată, care se evidențiază în unele foarte mari, apariția nucleelor hipertrofice permit de a clasa citograma la clasa III după Babeș-Papanicolau. În aceste cazuri trebuie de repetat analiza citologică după tratamentul antiinflamator corespunzător.

3. **Tabloul citologic corespunde stării precanceroase a colului uterin** (displazia epiteliiului colului uterin pronunțată; clasa III după Babeș-Papanicolau). La un grad ușor al displaziei, când histologic este confirmată numai hiperplazia stratului bazal, citologic se depistează celule ale straturilor superficiale și celui interimar ale epiteliiului plat. Dacă procesul e însoțit de inflamație, atunci în celulele descrise apare atipism. La displazia pronunțată, când hiperplazia bazală a celulelor cuprinde tot stratul epitelial, în frotiurile citologice se depistează celule ale straturilor bazale și parabazale ale epiteliiului plat, cu atipism pronunțat (mărirea dimensiunilor nucleelor, în suprafața tumorală, multinucleare, hipertrofia nucleelor mici) – în aceste cazuri este necesară investigația histologică.

4. **Conform tabloului citologic, se suspectează la cancerul** (clasele III-IV după Babeș-Papanicolau). Pentru aceste citograme este caracteristică prezența în cantitate diversă a celulelor straturilor bazal și parabazal ale epiteliiului plat, cu semne de

displazie pronunțată, dar și a celulelor atipice, cu semne incomplete de malignizare. Este obligatorie investigația histologică.

5. **Tabloul citologic corespunde cancerului colului uterin** (clasa V după Babeș-Papanicolau). În frotiuri este depistată o cantitate majoră de celule epiteliale atipice, cu diverse semne de malignizare.

În anul 1988, la Institutul Național pentru Studiarea Cancerului din SUA [16] a fost propus un nou sistem citologic în evaluarea testului Babeș-Papanicolau – sistemul Bethesda (TBS – Terminology Bethesda System). Clasificarea citologică Bethesda este bazată pe termenul SIL (squamous intraepithelial lesion / *afectarea intraepitelială a celulelor plate*), cu trei tipuri de preparate histologice:

1. Frotiuri fără schimbări citologice, cu celule negative, în afectarea intraepitelială sau de malignizare (NILM – negative for intraepithelial lesion or malignancy).

2. Frotiuri „neînțelese”, ce nu permit citologului să determine cu precizie caracterul afectării, însă în același timp nu corespunde normei (ASCUS – atypical squamous cells of undetermined significance / *atipia celulelor plate de importanță nedeterminată*).

3. Precancer (SIL – squamous intraepithelial lesions/*afecțiuni intraepiteliale ale celulelor plate*) cu exprimare joasă (LSIL – low grade squamous intraepithelial lesions) și exprimare înaltă (HSIL – High grade squamous intraepithelial lesions).

Citopatologii actualmente descriu în diverse moduri anomaliile prezente pe lamă, cel mai recomandat fiind sistemul Bethesda. Acest sistem diferențiază frotiuri cu grad de malignitate scăzut (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions) sau crescut (High-grade SIL), precum și frotiuri cu modificări semnificative ale celulelor scuamoase sau glandulare, dar cu semnificație de proces inflamator cronic, evident de etiologie necunoscută (Atypical Squamous/Glandular Cells of Unknown Significance: ASCUS/AGUS). În funcție de încadrarea în aceste categorii, se alege tipul de explorare ulterioară, intervenția terapeutică sau intervalul de retestare.

Pentru reducerea morbidității și a mortalității prin AICCU sau a proceselor inflamatorii secundare, se consideră decisive:

- consultarea sistematică citologică și clinică a tuturor femeilor care au viață sexuală, indiferent de vârstă, cu înregistrarea rezultatelor în carnetul de sănătate;
- efectuarea citotestului Babeș-Papanicolau (BP) de rutină, recunoscut de toți ginecologii de pe toate meridianele, și reașezarea acestei activități de comparație periodic „bine codificate” într-un cadru organizatoric corespunzător, precum și instituirea în masă a unui tratament sistematizat ambulatoriu cât mai bine codificat

și ușor de aplicat, cum ar fi cel prin laser roșu neinvaziv [7].

Din numeroasele statistici rezultate din analiza citotestelor patologice rezultă că leziunile suspecte apar la 10,5% dintre cazuri, față de 86,5% în situația leziunilor benigne și 3% leziuni suspecte de a fi maligne [3]. Iar implicarea agenților microbieni, parazitari și virali în etiologia colului lezional (AICCU), având ca urmare modificări epiteliale cervicale patologice benigne sau atipice, este exprimată și de aspectele citologice, care diferă în funcție de tipul agentului etiologic. Au fost efectuate studii prospective în cazurile clinice de col lezional, recoltându-se produse biologice pentru depistarea agenților patogeni aerobi și anaerobi, paraziților (*Candida*, *Trichomonas*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* și virusurile hepatice tipurile I și II, HPV etc.).

Este semnificativ procentajul crescut de frotiuri suspecte în prezența candidozei, trichomoniazei, chlamydiilor și a mycoplasmelor. Nu a fost observată o legătură între tipul II de inflamație nespecifică și virusurile herpetice, dar cazuri cu frotiu tip IV au prezentat VMS de tip II, iar conduita de depistare a formelor preclinice și patente de cervicită cronică a dus la impunerea unor etape stricte de evaluare (utilizate și pentru studiul actual):

- interogatoriul dirijat de un chestionar tipizat;
- examenul clinic ginecologic;
- citologia exfoliativă de rutină efectuată tuturor pacientelor implicate în studiu;
- asocierea examenului citologic repetat și a examenului prin biopsie, în cazul unor semne de inflamație ce au persistat în ciuda unui tratament antiseptic/antibiotic adaptat (spălături vaginale, ovule, antibiogramă etc.).

După datele multor autori [11], în investigațiile etiologice frotiuri ale clasei II după Babeș-Papanicolau (cu schimbări morfologice ale elementelor celulare) au fost depistate la 60% paciente, frotiuri ale clasei I (cu morfologie normală a celulelor) au fost determinate la 21,6% femei, frotiuri ale clasei III nu au fost depistate.

D. Nanu și coaut. [20], investigând citologic și interpretând rezultatele obținute pe baza sistemului Bethesda pentru 4000 cazuri, au individualizat următoarele categorii citologice: frotiu inflamator – 49%; ACCUS – 3%, L.SIL – 6%; HSIL – 1,6%; AGCUS – 0,6%; suspiciune la invazie sau carcinom invaziv – 0,4%.

Localizarea superficială a neoplaziei și existența unui test de mare sensibilitate, care este examenul citologic, fac posibilă depistarea timpurie a cancerului de col uterin. În România, deși testele screening se efectuează în unele clinici ginecologice și în cele de planificare familială, majoritatea femeilor rămân în afara acestor explorări. Deși rețeaua de ginecologie dispune de centre de cercetare și depistare timpurie

a cancerului de col uterin. Este mai degrabă vorba de deficiențe organizatorice și funcționale. Rezultatele unui studiu național realizat în 1997 indicau o rată medie de examinare a femeilor din România de 7,4% (cu diferențe de la o zonă la alta de la 0,5% până la 17%), ceea ce semnifică o totală insuficiență a aplicării acestei explorări esențiale pentru diagnostic.

Rolul citotestului Babeș-Papanicolau în profilaxia și tratamentul afecțiunilor cronice (AICCU) ale colului uterin:

1. **Valoarea de screening.** A fost utilizat BP-testul, pentru că tratamentul este cu atât mai eficace, cu cât afecțiunea cronică sau neoplazia sunt depistate în stadii timpurii. Având un rol de semnalizator al unei stări patologice de tip inflamator cronic, determinarea curentă se va efectua la un număr mare de persoane sănătoase și/sau la persoane cu risc crescut, în încercarea de a detecta procesul inflamator cronic aflat într-un stadiu cât mai timpuriu (II). Această metodologie se înscrie în rândul altor teste nontumorale, cum ar fi mamografia pentru cancerul mamar sau colonoscopia pentru cancerul colorectal.

Introducerea în 100% cazuri a screeningului citologic, ca o condiție principală pentru depistarea timpurie a cancerului colului uterin, poate duce la micșorarea morbidității și a mortalității. În practică, însă, acestor investigații-screening sunt supuse numai 60-65% din populația feminină.

Colectarea frotiului după Babeș-Papanicolau ca test de diagnostic al patologiei colului uterin, într-adevăr a diminuat nivelul mortalității de cancer al colului uterin, însă 50-70% din femei n-au fost totuși vindecate.

Motivele neeficacității screeningului actualmente sunt:

- cuprinsul insuficient în screening al populației;
- greșelile serioase în tehnica colectării frotiului din canalul cervical – lungimea părții instrumentului cu care se colectează frotiul din canalul cervical trebuie să fie de 2,0-2,5 cm, ca să treacă de partea epiteliului multistratificat de tip pavimentos până la cel cilindric, unde de obicei se află displaziile.

Importanța examinării populației cu risc de cancer de col uterin nu mai constituie actualmente un subiect de discuții. F. Colțescu și coaut. [10] au comparat 2 perioade: anii 1972-1988, când s-a efectuat un citoscreening sistematic la 3 ani al populației cu risc (155.998 examinări și reexaminări), și anii 1998-2002, când examenul citotumoral a fost efectuat sporadic, surprinzând doar ginecopatele din ambulatoriu și internate în staționar (21.554 examinări și reexaminări). Cercetătorii au constatat că în I perioadă peste 90% din neoplasme cervicale au fost depistate în faza intraepitelială. În perioada

în care citoscreeningul a fost abandonat, a crescut semnificativ numărul carcinoamelor (14,2% pe an, comparativ cu prima perioadă – 5,6% pe an). Astfel, s-a concluzionat că renunțarea la un citoscreening sistematic anulează în 10 ani efectul protectiv al depistării leziunilor preinvazive, deoarece în acest interval se produce conversiunea spre invazie.

2. **Valoarea de diagnostic.** BP, alături de alte date culese de clinician, cum ar fi aspectul, anumite manifestări, anumite teste de laborator alterate, poate să ajute la diagnosticul pozitiv al anumitor afecțiuni ale colului uterin, arătând prin eliminare dacă procesul cronic este tumoral sau benign.

În practica clinică este necesar de a utiliza metoda de 2 etape ale diagnosticului maladiilor colului uterin. La I etapă este oportun de a utiliza 100% screeningul citologic (PAP-test) la examinările ginecologice ale femeilor de toate vârstele, deoarece la fiecare a 4-a femeie se depistează o patologie a colului uterin [13]. Pacientelor cu procese benigne li se administrează o terapie corespunzătoare. La aceste bolnave nu este necesar de a lua biopsia și de a efectua examinarea histologică a țesuturilor colului uterin.

Etapele a II-a prevede examinarea suplimentară a femeilor la care au fost depistate celule atipice, cu utilizarea colpocervicoscopiei, biopsiei locale cu investigația de țintire histologică a țesuturilor colului uterin.

După datele literaturii [3, 14], examinarea ginecopatelor în 2 etape permite de a diagnostica – la 80% din femeile cu schimbări patologice benigne deja depistate – procesele de fond, inclusiv cervicitele; la 18% – displazii de diferit grad; la 1-2% – focare suspecte la malignizare.

3. **Valoarea prognostică.** BP poate fi uneori folosit (alături de alte investigații generale, ca VSH, fibrinogenul, proteina C reactivă în cazul afecțiunilor colului uterin) ca marker nespecific de prognostic în aprecierea evoluției unui proces inflamator cronic spre cancer și/sau a răspunsului la tratament și poate ajuta terapeuții în stadializarea bolii și în elaborarea planului terapeutic adecvat persoanei și tipului de afecțiune. S-a constatat că tipurile III-IV determinate preterapeutic au fost asociate cu recidive locale sau cu evoluție insidioasă spre un proces neoplazic (CCU), față de cazurile cu niveluri moderate, când se indică mai degrabă o profilactică (tip II), iar postterapeutic frecvent impun persistența prin pozitivitate a unor niveluri crescute, atunci au semnificația unui risc major, ce a fost luat în calcul de timpuriu.

4. **Rolul în monitorizarea terapeutică.** Nivelul frotiului BP poate ajuta la monitorizarea tratamentului, indiferent pentru ce conduită terapeutică se indică, în sensul că un nivel scăzut al valorii citotes-

tului Babeș-Papanicolau poate semnifica un tratament eficient, inclusiv pentru un proces inflamator considerat inițial ca fiind grav (la limită), iar o valoare crescută indică un tratament ineficient, deci o extindere a unui eventual proces neoplazic. Acest rol al BP nu trebuie nici absolutizat, nici negat, ci trebuie interpretat în context clinic și coordonat cu alte date clinice și unele paraclinice (precizate).

5. **Valoarea predictivă a BP** ce se asociază cu anumite tipuri de celule inflamatorii, inclusiv tumorale, cum ar fi receptorii hormonal și HER-2/Neu, pot să indice că un anumit tip de inflamație cronică, displazică sau neoplazică, va răspunde mai bine la un anumit tip de tratament. În cazul unui frotiu de citodiagnostic fals-negativ/fals-positiv (de interpretat în context clinic/paraclinic), abordarea profilactică a unui proces inflamator cronic (AICCU) poate fi monitorizată eficient printr-o astfel de metodă mai puțin agresivă și scumpă, în comparație cu biopsiile, puncțiile, conizația, celiotomia exploratorie etc. De asemenea, se poate trece de la un tratament cu laser neinvaziv (LLLT) la un tratament imediat cu laser invaziv, diatermocoagulare, conizație ori intervenții pe cale înaltă [26].

6. **Indice de supraveghere.** După terminarea aplicării schemelor terapeutice, pacientele pot primi în continuare îngrijiri medicale sau pot fi supravegheate, cu scopul detectării timpurii a recidivelor. Iar BP ne poate oferi informații utile privind posibilitatea unei recidive inflamatorii ori tumorale, dacă valorile acestora au o creștere semnificativă, ca urmare a unui tratament considerat oportun.

Principiile care stau la baza supravegherii pentru cei responsabili de depistarea, diagnosticul, tratamentul și urmărirea continuă a ginecopatelor cu leziuni (AICCU și maladii de fond) ale colului uterin, recomandate în anul 2003 [3] de C. Anton, rămân actuale și în prezent:

- ✓ evidența controlabilă cu un sistem de lucru în echipă completă (medic de familie, ginecolog, citolog, bacteriolog, patomorfolog);
- ✓ tratament individualizat pentru fiecare caz, cu aprecierea factorilor de risc de dezvoltare a patologiei colului uterin;
- ✓ instruirea continuă și echilibrată a cadrelor medicale;
- ✓ asimilarea datelor noi, obținute în știință și în practică;
- ✓ oferirea pentru pacientă a unor informații clare, pentru a o cointeresa activ în tratament;
- ✓ conduita recomandată cu insistență de OMS (2003) – combaterea tabagismului, schimbarea stilului de viață și a dietei femeilor, în general, și a celor cu AICCU, în special.

Importanța citotestului Babeș-Papanicolau constă în faptul că este singurul recunoscut pe plan in-

ternațional pentru depistarea leziunilor inflamatorii și precoplazice (displaziilor), ce nu au o simptomatologie evidentă ca să fie posibil de standardizat. Cu 8-10 ani înainte de declanșarea unei posibile evoluții maligne, există posibilitatea de tratament al unei leziuni inflamatorii cronice (AICCU sau precoplazice, deci și posibilitatea profilaxiei din timp a unei leziuni neoplazice cu o mortalitate (CCU) de 98% [25].

Concluzii

Cu scop de preîntâmpinare a proceselor de malignizare și de diagnostic timpuriu al maladiilor patologice ale colului uterin, inclusiv AICCU, este util de a efectua screeningul citologic după Babeș-Papanicolau la examinările ginecologice, în diferite perioade ale vieții femeilor, ceea ce va permite aplicarea tratamentului corect și vindecarea completă.

Bibliografie

1. American Cancer Society Guideline for early detection in cervical neoplasia and cancer. In: C.A. Cancer Clin., 2002, vol. 52, p. 342-362.
2. Anderson P.S., Runowicz C.D. *Beyond the Pap-test new techniques for cervical cancer screening minimizing false negative results.* In: Women's Health in Primary care, 2001, vol. 4, p. 753-758.
3. Anton C. *Conduita în leziunile interepiteliale cervicale uterine.* În: Materialele Conferinței Naționale a Societății Române de Colposcopie și Patologie a Tractului Genital Inferior. Volum de rezumate, 2003, p. 10.
4. Arbyn M., Anttila A., Jordan J. et. al. *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening.* Second edition – summary document. In: Ann. Oncol., 2010, nr. 21, p. 448-458.
5. Babes A. *Diagnostic du cancer du col uterin par les frotis.* In: A Presse Med., 1928, nr. 29, p. 451-454.
6. Botez M. *Patologia inflamatorie cronică a colului uterin și societatea umană contemporană.* În: Buletinul Medicina Familiei (BMF), 2012, vol. 13, nr. 20, p. 5-6.
7. Botez M., Anton C., Mircea R., Anton E. *Noninvazive laser therapy for out patients with chronic inflammatory disorders of cervix.* In: Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., 2012, vol. 116, nr. 4, p. 1131-1135.
8. Castle P.E., Stoler M.H., Solomon D. et. al. *The relation-ship of community biopsy-diagnosed cervical intraepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report.* In: Am. J. Clin. Pathol., 2007, nr. 127, p. 805-815.
9. Chogovadze N., Jugeli M., Gachechiladze M. et. al. *Cytologic, colposcopic and histopathologic correlations of hyperkeratosis in reproductive women.* In: Georgian Med. News, 2011; nr. 11, p. 121-124.
10. Colțescu F., Rădulescu C. et. al. *Impactul asupra morbidității și mortalității prin cancer de col uterin după abandonarea unui citoscreening cervical sistematic.* În: Materialele Conferinței Naționale a Societății Române de Colposcopie și Patologie a Tractului Genital Inferior. Volum de rezumate, 2003, p. 15.
11. Cornitescu Fl., Cernea N., Tudorache Șt. et. al. *Erori de diagnostic citologic corectate colposcopic.* În: Materialele Conferinței Naționale a Societății Române de Colposcopie și Patologie a Tractului Genital Inferior. Volum de rezumate, 2003, p. 16.

12. Davey E., Barratt A., Irwig L. *Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review*. In: Lancet. 2006; nr. 376(9505), p. 122-132.
13. *European STD Guidelines*. Eds. K Radcliffe. In: AIDS, 2001, vol. 12, suppl. 3.
14. Guducu N., Sidar G., Bassullu N. et. al. *Threestep approach versus see and treat approach in patients with cytological abnormalities*. In: Int. J. Clin. Exp. Med., 2013, nr. 6, p. 372-376.
15. *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases*. CDC reports 2006-2008. In: MMWR, 2006, nr. 55, p. 62-67 <http://www.cdc.gov/std>.
16. IARC WHO PressRelease 151 IARC confirms efficacy of cervix cancer screening for women 25-65 in reducing mortality. 03 May 2004.
17. Lusk M., Konecny P. *Cervicitis: a review*. In: Current Opinion in Infections Diseases, 2008, vol. 1, p. 49-65.
18. Marazzo S.M., Martin D.H. *Management of women with cervicitis*. In: Clinical Infections Diseases, 2007, vol. 44 (suppl.3), p. 102-121.
19. Massad L.S., Einstein M.N., Huh W.K. et. al. *2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening test and cancer precursors*. In: Obstetr. Gynecol., 2013, nr. 121, p. 829-846.
20. Nanu D., Sandu F., Pakas R. et. al. *De la sistemul Bethesda la diagnosticul histopatologic al neoplaziei cervicale intraepiteliiale*. În: Materialele Conferinței Naționale a Societății Române de Colposcopie și Patologie a Tractului Genital inferior. Volum de rezumate, 2003, p. 19-20.
21. Naylor B., Tașca L., Bartizioda E. et. al. *România it is the Method Babes-Papanicolau*. In: Acta Cytol., 2002, nr. 46, p. 1-12.
22. Nuovo L., Melnikow S., Howell L.P. *New tests for cervical cancer screening*. In: Am. Fam. Physician., 2001, nr. 64, p. L780-786.
23. Parkin D., Whelau S., Ferlay S. et. al. *Cancer incidence in Five Continents*. In: Lyon IARS. SCI. Publ., 2009, p. 160.
24. Prilepskaya V.N., Kogan E.A., Trofimov D. lu. *Possibilities of the diagnosis and treatment of the cervix uteri*. In: Obstetrics and Gynecology, 2013; nr. 9, p. 30-96.
25. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. *Cancer statistics, 2012*. In: CA Cancer S. Clin., 2012, nr. 62(1), p. 10-29.
26. Simionescu C. et. al. *Patologia colului uterin*. Craiova, România, 2009, 430 p.
27. Sofroni D. et. al. *Dinamica incidenței în tumori maligne ale sistemului ginecologic în Republica Moldova*. În: Actualități în diagnosticul și tratamentul contemporan al tumorilor organelor reproductive la femei. Chișinău, 2008, p. 17-142.
28. Surcel I.V., Surcel M. *Neoplazia intraepitelială cervicală*. În: Materialele Conferinței Naționale a Societății Române de Colposcopie și Patologie a Tractului Genital inferior. Volum de rezumate, 2003, p. 3-9.
29. Wied G.I. *Pap-test or Babes method*. In: Acta Cytol., 1964, nr. 8, p. 173-174.

Prezentat la 13.05.2014

Ludmila Ețco,

dr. hab. med., profesor-cercetător,
IMSP IMC
Tel.: 060345601

ULEIURILE VEGETALE ȘI PROPRIETĂȚILE LOR CURATIVE

Victor GHICAVÎI, Vadim GAVRILUȚA,
Lilia PODGURSCHI,
USMF Nicolae Testemițanu,
Catedra Farmacologie și Farmacologie Clinică

Summary

Vegetable oils and their curative effects

The oils, from grape seeds – “Regesan”, pumpkin seeds – “Dovisan” and nut kernel – “Nucosan”, are received by method of cool pressing from local raw material. They are a valuable source of vegetable active material (fat acids, tocoferols, vitamins and minerals), absolutely necessary for human organism, with regenerative, cytoprotective and antioxidative properties.

Keywords: vegetable oils, cool pressing, active materials

Резюме

Растительные масла и их лечебные свойства

Растительные масла, виноградное – “Regesan”, тыквенное – “Dovisan” и ореховое – “Nucosan” получены путем холодного прессования из местного первичного сырья. Они являются ценным источником растительных активных веществ (основные жирные кислоты, токоферолы, витамины и минералы), абсолютно незаменимые для человеческого организма, с регенерирующими, цитопротекторными и антиокислительными свойствами.

Ключевые слова: растительные масла, холодное прессование, активные вещества

Introducere

Uleiurile vegetale sunt substanțe lipidice obținute din materie primă oleaginoasă de diversă origine, care constau în proporție de 95-97% din acizi grași. Valoarea lor biologică constă în conținutul majorat de acizi grași polinesaturați. Organismul uman are necesitate stringentă de asemenea acizi, deoarece nu este capabil să-i sintetizeze independent. De asemenea, uleiurile vegetale asigură organismul cu substanțe biologice active indispensabile (provitamine și vitamine, microelemente și minerale, tocoferoli, clorofilă, bioflavonoizi, proantocianide etc.) [1]. Substanțele active din componența uleiurilor vegetale contribuie la:

- corecția metabolismului și asigurarea organismului cu material energetic prețios (acizi grași vegetali și glucide) [2];
- protejarea organismului prin asigurarea lui cu cei mai puternici antioxidanți naturali (tocoferoli, acizi omega 3 etc.) și blocarea radicalilor liberi toxici, cu prevenirea proceselor de îmbătrânire timpurie a țesuturilor [3];