

Г.И. Вергейчик

Возможные пути повышения эффективности диагностики предраковой патологии шейки матки

Гомельский государственный медицинский университет

Пребладание молодых женщин в структуре предраковых состояний, преинвазивного и инвазивного рака шейки матки связано с основным этиологическим фактором этого заболевания – вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска (Human Papillomavirus High Risk – HPV-HR). Широко известные факторы риска, вызывающие развитие HPV-инфекции, включают раннее начало сексуальных отношений, большое количество сексуальных партнеров и их промискуитет, доброкачественную патологию в эпителии шейки матки, курение, длительную иммуносупрессию [10]. Распространение папилломавирусной инфекции способствует смещению возрастной структуры заболевших раком шейки матки в сторону пациенток молодого возраста.

HPV-инфекция распространяется контактным путем. Существует около 200 различных типов папилломавирусов, и только 40 из них известны как инфицирующие генитальный тракт [12]. Вирусы папилломы человека, которые ассоциированы с развитием рака шейки матки, относят к группе высокого онкогенного риска. К ним принадлежат следующие типы HPV: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66. Наиболее известные вирусы папилломы человека низкого онкогенного риска – 6 и 11 (ответственны за развитие генитальных бородавок), а также 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81.

Вирусы папилломы человека передаются при генитальных контактах, непосредственно во время коитуса, а также контактах кожа к коже, мануально-генитальных, орально-генитальных и анально-генитальных. Исследования показали, что использование презерватива при всех видах сексуальных контактов позволяет избежать инфицирования папилломавирусами в 70% случаев [19, 23]. Другие, несексуальные, пути передачи папилломавирусов очень редки. Вирус папилломы может передаваться вертикально, в системе мать–плод, когда ребенок проходит через естественные родовые пути, что приводит к развитию у детей респираторного ювенильного папилломатоза гортани [1]. Это заболевание характеризуется рецидивным ростом в гортани и трахее множественных папиллом и требует неоднократных деструктивных воздействий, в том числе хирургических вмешательств [9].

Вирусы папилломы человека ответственны за развитие многих заболеваний. Тип патологии зависит от типа вируса папилломы и ткани, в которой развивается инфекция. Например, инфицируя генитальный тракт, HPV может быть причиной предрака и рака шейки матки, влагалища, вульвы, ануса и пениса, а также генитальных бородавок в этих зонах.

Рак шейки матки может быть предупрежден за счет хорошо

организованной диагностики и эффективного лечения предраковых заболеваний.

В течение последних 40 лет единственной рекомендуемой ВОЗ скрининговой программой рака шейки матки является Pap-test. Это цитологическое исследование мазков из влажной порции шейки матки и цервикального канала, окрашиваемых по Папаниколау.

В Республике Беларусь используется 2-этапная система профилактических осмотров, на первом этапе включающая цитологическое исследование. Основными отличиями скрининговых программ от профилактических осмотров являются:

1. Отсутствие формы учета охвата населения используемой диагностической программой.
2. Больные не приглашаются на исследование специально.
3. Неконтролируемая периодичность проведения исследования.
4. Отсутствие у цитопатолога информации о результатах предыдущего исследования (норма, патология, первичное исследование).
5. Нет общей базы данных, куда введена информация обо всех включенных в исследование женщинах.
6. Не применяется рандомизированный («слепой») контроль цитопатологом-консультантом не менее 10% цитологических мазков, оцененных менее опытными специалистами как негативные, т.е. в них не найдена патология [6].

В 2005 г. в Республике Беларусь было диагностировано 907 случаев инвазивного рака и всего 618 случаев преинвазивного рака шейки матки [4]. На 1 случай инвазивного рака выявлено только 0,68 случая *ca in situ* шейки матки. При таких результатах диагностики нельзя ожидать снижения заболеваемости раком шейки матки в ближайшие годы. Для сравнения: в Великобритании в 2005 г. это соотношение составило 1:8, т.е. на 1 случай инвазивного рака выявлено 8 случаев *ca in situ* (нулевая стадия рака шейки матки по FIGO) [21]. Данные показатели диагностики преинвазивного рака объясняют и уровень заболеваемости инвазивным раком шейки матки в Беларуси и Великобритании: 17,4 и 9,0 на 100 000 населения соответственно [4, 21].

Хочется обратить внимание врачей акушеров-гинекологов на дисплазию эпителия шейки матки – предраковое состояние, которое не имеет никаких клинических проявлений и при осмотре шейки матки в зеркалах невооруженным глазом не визуализируется.

К рекомендациям, которые могут повысить эффективность диагностики предраковых состояний эпителия шейки матки, относятся следующие:

1. Пациенткам необходимо объяснять, как надо готовиться к цитологическому исследованию.

Согласно рекомендациям Американского общества цитопатологов, для того, чтобы цитологический мазок получился информативным, женщине необходимо за 48 часов до исследования:

- обеспечить отсутствие сексуальных контактов;
- исключить спринцевания;
- не использовать влагалищные тампоны, любые вагинальные свечи или мази (контрацептивного или лечебного назначения) [16].

Эти простые рекомендации позволяют избежать вымывания клеточного материала, необходимого для формирования полноценного цитологического мазка, а также присутствия в цитограмме химических веществ, препятствующих адекватной окраске и трактовке картины врачом-цитопатологом.

2. Забор материала для цитологического исследования желательнее проводить цитощетками, а не поролоновыми шариками или другими, не предназначенными для этой цели инструментами.

Цитощетка – инструмент, специально предназначенный для цитологического исследования одноразового пользования, который позволяет включить в мазок клеточный материал из экзо- и эндоцервикса. Уровень соответствия цитологического и гистологического диагноза в группах больных с тяжелой дисплазией, *ca in situ*, инвазивным раком шейки матки при использовании цитощеток в 2 раза выше по сравнению с другими инструментами, особенно в случае диагностики этих состояний в средней и верхней трети цервикального канала [5]. Поролоновые шарики, собирающие большое количество слизи и практически не захватывающие клетки экзо- и эндоцервикса, резко снижают и без того нестабильную чувствительность и специфичность цитологического метода.

3. Обращать внимание на технику забора материала для цитологического исследования.

У молодых женщин на шейке матки формируется выраженный слизистый покров, который также препятствует забору клеточного материала. Если шейка матки обильно покрыта слизью, необходимо ее просушить марлевым тампоном и только после этого делать забор материала цитощеткой. В мазке должны присутствовать клетки плоского эпителия, призматического эпителия и обязательно клетки из зоны трансформации, только в этом случае мазок считается качественным [16]. Забор материала из цервикального канала и влагалищной порции шейки матки необходимо производить двумя цитощетками. Во многих ситуациях принципиально важно, откуда исходит патологический эпителий. Это позволяет более точно использовать гистологический метод исследования, быстрее выявить микроскопический патологический очаг. В цитологическом мазке не должно быть крови, воспалительного экссудата, гноя, которые перекрывают клеточный состав мазка и не позволяют цитопатологу сделать правильное заключение. На случай мазков плохого качества обязательно должна существовать обратная связь цитопатолога с гинекологом.

4. Объяснять женщинам ценность и необходимость регулярного цитологического исследования.

Большинство женщин считают, что, если у них нет жалоб, нет необходимости посещать гинеколога. Для того чтобы пациентки осознали ответственность за свое здоровье, необходимо кратко

и доступно (в зависимости от уровня образования пациентки) объяснить, что предраковые состояния и микроинвазивный рак шейки матки не имеют клинических проявлений. Следует рассказать об основном этиологическом факторе рака шейки матки, о ценности регулярного цитологического исследования, используя при этом термины «злокачественная опухоль» или «рак шейки матки». Заболевание, профилактику и раннюю диагностику которого позволяет проводить данный метод, необходимо называть открыто. Используя такой подход, доктор перекладывает на пациентку часть ответственности за свою жизнь и дает ей право выбора. Если пациентка социально адаптирована, она делает выбор в сторону своего здоровья. Для информирования женщин о ценности регулярных цитологических исследований можно использовать различные источники информации – плакаты в женских консультациях, брошюры, сайты лечебных и профилактических учреждений, средства массовой информации.

Осмотры шейки матки в зеркалах и бимануальное исследование, даже если они проводятся ежегодно, не позволяют диагностировать предраковые состояния шейки матки, преинвазивный и даже микроинвазивный рак.

5. Не стоит полагаться исключительно на заключение цитологического исследования и считать, что при отрицательном (не выявившем патологии) заключении цитопатолога женщина действительно здорова.

Уровень ложнонегативных мазков при цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) 3 степени – 5–55% [8]. Это значит, что при наличии дисплазии и *ca in situ* в 55% случаев на 1-м этапе профилактического осмотра может быть заключение – цитограмма без особенностей, и женщины годами не направляются на последующие этапы углубленного исследования. Эти пациентки находятся под угрозой развития у них цервикального рака. Поэтому женщины с любой доброкачественной патологией должны быть обязательно обследованы с помощью расширенной кольпоскопии – метода, позволяющего визуализировать субклинические предраковые состояния в эпителии шейки матки даже при отсутствии патологических изменений в цитограмме.

6. Длительное неспецифическое противовоспалительное лечение и неоднократные повторные цитологические исследования, используемые для получения цитологического заключения – легкая, умеренная или тяжелая дисплазия, – приводят к «потере» больных на множественных этапах профилактических осмотров.

Даже при однократном патологическом цитологическом заключении пациентка должна быть дообследована с использованием расширенной кольпоскопии и диагноз должен быть верифицирован гистологически.

Суть цитологического метода исследования сводится к выявлению диспластических изменений в клеточном материале и основана именно на том, что этот материал может только однократно попасть в цервикальный цитологический мазок. Причины, снижающие чувствительность цитологического метода, связаны с микроскопическим размером патологических очагов, нетипичными зонами локализации (третья кольпоскопическая зона, внутри эпидермизированных протоков). Учитывая эти факторы и отсутствие визуализации патологического очага, при повторном заборе мазка для цитологического исследования можно просто

не попасть цитощеткой в этот очаг. Пациентки считаются скрининг-положительными при однократном патологическом заключении и требуют дообследования посредством более информативных методов – полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления HPV-HPV, расширенной кольпоскопии. В 7–10% случаев при CIN 3 в цитологических мазках обнаруживаются атипичные клетки с неопределенным значением или легкая дисплазия. Традиционный путь наблюдения в этих ситуациях – повторный цитологический мазок через 6 мес – не является высокочувствительным методом. Кроме того, 11% CIN 1 переходит в CIN 2–3 в течение 1–2 лет [11]. Необходимо помнить, что обычно от инфицирования HPV-HPV до развития рака шейки матки проходит 10–12 лет [13]. Но клинические наблюдения последних лет демонстрируют, что CIN 1 и CIN 2–3 могут развиваться с момента инфицирования папилломавирусами высокого онкогенного риска через 4 и 14 мес соответственно [24]. В этом случае, не взяв пациентку под контроль на 1–2 года, можно упустить шанс выявления и эффективного лечения предрака эпителия шейки матки.

7. При постановке на учет по беременности у пациенток обязательно проводится цитологическое исследование цервикальных мазков, а при выявлении дисплазии эпителия шейки матки выполняется расширенная кольпоскопия, так же как и гистологическое исследование биопсии шейки матки или соскоб из цервикального канала.

Беременность не является противопоказанием для гистологического исследования эпителия шейки матки (биопсии шейки матки, соскоба из цервикального канала). Адекватная диагностика позволяет не пропустить преинвазивный, микроинвазивный или инвазивный рак шейки матки, выбрать оптимальную тактику родоразрешения с учетом интереса матери и плода.

За период с 2006 по 2008 г. из 29 беременных женщин с предраковой патологией и раком шейки матки 58,6% были направлены на консультативный прием в Гомельский областной клинический онкологический диспансер (ГОКОД) во втором и третьем триместрах беременности. Оптимальный срок для проведения электрокоагуляции шейки матки с лечебно-диагностической целью, которая является рекомендуемой манипуляцией при микроинвазивной карциноме и *ca in situ*, – до 20 недель беременности [14]. В наблюдаемой группе все женщины были направлены на консультацию без гистологических препаратов биопсии шейки матки и соскоба из цервикального канала, которые можно было бы сразу проанализировать в патологоанатомическом отделении ГОКОД и в день консультации дать пациентке все необходимые рекомендации по лечению и тактике родоразрешения. Акушеры-гинекологи ориентировались на цитологическое заключение – дисплазия шейки матки и считали опасным проводить забор тканевого материала шейки матки на фоне беременности. Упомянутой группе больных на базе ГОКОД проводилась расширенная кольпоскопия, прицельная биопсия и(или) выскабливание из цервикального канала.

Взятие материала из шейки матки на гистологическое исследование проводится с согласия пациентки. Биопсия конхотомом под контролем кольпоскопа и соскоб ложкой Фолькмана обязательно осуществляются в асептических условиях. Невыполнение цитологического исследования цервикальных мазков при постановке женщины на учет по беременности может привести к развитию инвазивного рака шейки матки. Во втором

и третьем триместрах беременности очень сложно выбрать тактику, которая будет учитывать и интересы матери, и интересы плода.

8. Перед использованием деструктивных методов лечения фоновой и предраковой патологии шейки матки необходимо всегда верифицировать диагноз гистологически.

Полагаясь только на кольпоскопическое заключение при использовании методов лечения, которые не дают субстрат для гистологического исследования (криодеструкция, электрокоагуляция, лазерная вапоризация), можно провести нерадикальное лечение микроинвазивной карциномы или микроскопической IB1 стадии рака шейки матки и способствовать прогрессии злокачественной опухоли. Даже будучи квалифицированным врачом, выполняющим кольпоскопию, разделите ответственность за окончательный диагноз с патологоанатомом.

9. Метод расширенной кольпоскопии, применяемый у пациенток с доброкачественной патологией шейки матки, на фоне которой рак шейки матки развивается гораздо чаще, нежели в неизмененном эпителии, позволяет визуализировать невидимые невооруженным глазом патологические состояния.

Любая доброкачественная патология является показанием для расширенной кольпоскопии для выяснения, нет ли на ее фоне дисплазии эпителия шейки матки или более тяжелой трансформации.

Наиболее часто встречаемым состоянием является эктопия призматического эпителия (ПЭ), которая может быть вариантом нормы до 23–24 лет. Пациенток с эктопией ПЭ необходимо осматривать 1 раз в год с помощью расширенной кольпоскопии и выполнять цитологическое исследование цервикальных мазков [3].

Зона соединения плоскоклеточного эпителия и ПЭ, смещенная на влагалищную порцию шейки матки, создает благоприятные условия для развития HPV-инфекции – основного этиологического фактора рака шейки матки. Поэтому эктопия ПЭ, особенно отягощенная хроническим или острым цервицитом, папилломатозом, койлоцитозом плоского эпителия или лейкоплакией, должна быть адекватно пролечена. Выбор метода терапии зависит от причин эктопии (воспалительная, дисгормональная, посттравматическая).

10. При консультировании больных в областных учреждениях или частных медицинских центрах необходимо не только ориентироваться на результаты привезенных цитологических или гистологических заключений, но и обязательно проводить расширенную кольпоскопию, ПЦР для определения ДНК HPV-HPV.

Пациентки, которые обращаются за консультацией в областные консультативные учреждения или платные медицинские центры, рассчитывая на высококвалифицированную помощь, привозят цитологические и гистологические заключения из своих районных/городских цитологических/патологоанатомических лабораторий. При проведении консультации на предмет предраковой патологии шейки матки нельзя назначать лечение без расширенной кольпоскопии, так как даже правильное заключение гистолога может не отражать реального состояния эпителия шейки матки, если биопсия бралась без предварительной визуализации, при полиочаговом поражении эпителия шейки матки. Поэтому консультант обязан провести расширенную кольпоскопию и оценить, соответствует ли привезенное гистологическое заключение той картине, которую он видит сам.

Рекомендации, представленные выше, даже в условиях отсутствия государственной программы популяционного скрининга рака шейки матки в Республике Беларусь будут способствовать профилактике и ранней диагностике патологии шейки матки и позволят снизить заболеваемость инвазивными формами рака шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вергейчик Г.И. // Рецепт. – 2000. – № 6 (15). – С. 60–61.
2. Дуда И.В., Вергейчик Г.И. // VII съезд акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь: материалы съезда. – В 2 т. – Бродно, 2002. – С. 119–123.
3. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (клинические лекции) / под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс, 1999.
4. Поляков С.М., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные новообразования в Беларуси 1996–2005 / под ред. А.А. Граковича, И.В. Ялуцкого. – Минск: БелЦМТ, 2006.
5. Alons-van Kordelaar J., Boon M. // Acta Cytol. – 1988. – Vol. 32, 1 6. – P. 801–804.
6. Arbyn M., Schenck U., Ellison E., Hanselaar A. // Cancer. – 2003. – Vol. 99. – P. 9–16.
7. Fabrice N., Brino O. et al. // Obs. Gyn. Survey. – 2000. – Vol. 55, 1 7. – P. 425–426.
8. Fahey M.T., Irwing L., Macaskill P. // Amer. J. Epidemiol. – 1995. – Vol. 141, N 7. – P. 680–689.
9. Herrero R., Castellsague X., Pawlita M. // J. Natl. Cancer Inst. – 2003. – Vol. 95, N 23. – P. 1772–1783.
10. Kahn J.A. // Eur. Oncol. Disease. – 2006. – N 1. – P. 90–93.
11. Mitchell M.F., Schottenfeld D., Tontollero-Luna G. // Obstet Gynecol. – 1998. – Vol. 91., N 4. – P. 626–631.
12. Munoz N., Bosh FX, Castellsague X. et al. // Intern. J. Cancer. – 2004. – Vol. 11, N 1. – P. 278–285.
13. Pagliusi S.R., Aguado M.T. // Vaccina. – 2004. – Vol. 25. – P. 569–578.
14. Pentheroudaris G., Pavlidis // New. Eur. J. Cancer. – 2006. – Vol. 42. – P. 126–140.
15. Roden R., Wu T.C. // Exp. Rev. Vaccines. – 2003. – N 2. – P. 495–516.
16. Saslow D. et al. // CA Cancer J. Clin. – 2002. – Vol. 52. – P. 342–358.
17. Sikorski M., Zrubek H. // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2003. – Vol. 24, N 2. – P. 147–150.
18. Sikorski M., Zrubek H. // Intern. J. Gynaecol. Oncol. – 2003. – Vol. 82, N 2. – P. 179–185.
19. Smith J., Lindsay L., Hoots B. et al. // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 12, N 2. – P. 45–56.
20. Tomai M.A., Johnson A.G. // J. Biol. Response Mod. – 1999. – Vol. 8, N 6. – P. 625–643.
21. UK Cervical Cancer incidence statistics. – <http://www.statistics.gov.uk/STATBASE/ssdataset.asp?vink=9096> Last accessed on 01.05.06.
22. Ulrich J.I., Myers K.R. // Pharm. Biotechnol. – 1995. – N 6. – P. 495–524.
23. Winer R.L. et al. // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 191. – P. 731–738.
24. Winer R.L., Hughes J.P., Feng Q. et al. // NEJM. – 2006. – Vol. 354, N 25. – P. 2645–2654.