

Ценность расширенной кольпоскопии в ранней диагностике предраковой патологии и преинвазивного рака шейки матки

Гомельский государственный медицинский университет

Рак шейки матки может быть предупрежден при условии хорошо организованной диагностики и эффективного лечения предраковых заболеваний.

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

Условиями эффективного популяционного скрининга являются:

- охват не менее 80% населения, подлежащего скринингу;
- периодичность проведения скрининга (для рака шейки матки – 1 раз в 3 года согласно рекомендациям ВОЗ);
- обеспечение лечения скрининг-позитивных женщин.

В странах, где цитологический скрининг является государственной программой, удается поддерживать заболеваемость раком шейки матки на достаточно низком уровне – менее 10

случаев на 100 000 населения. В Республике Беларусь заболеваемость в 2005 г. составила 17,4 случая на 100 000 населения [2].

В течение последних 10–15 лет резко изменилась возрастная структура заболевших раком шейки матки со смещением в сторону женщин молодого возраста. Данная тенденция носит общий характер и не зависит напрямую от наличия или отсутствия в стране организованной скрининговой программы. Например, в Великобритании на проведение организованного скрининга рака шейки матки ежегодно тратится около 125 млн фунтов стерлингов, тем не менее в последние 10 лет здесь наблюдается устойчивая тенденция к росту заболеваемости женщин до 45 лет. Для женщин в возрасте 15–44 лет уровень заболеваемости раком шейки матки в конце 1990-х гг. вернулся к уровню заболеваемости 1979 г. [7]. Эта тенденция связана с широким распространением генитальной папилломавирусной инфекции (HPV-инфекция) — основного этиологического фактора рака шейки матки, что обусловлено изменением стереотипов сексуального поведения женщин.

Во многих странах основной тактикой ведения дисплазии легкой степени является динамическое наблюдение с использованием повторных цитологических мазков. В 7–10% случаев при цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3-й степени (CIN 3) в цитологических мазках обнаруживаются атипичные клетки с неопределенным значением или легкая дисплазия. Основной метод наблюдения в этих ситуациях — взятие повторного цитологического мазка через 6 мес. Однако данный метод не является высокочувствительным, кроме того, 11% CIN 1 переходят в CIN 2–3 в течение 1–2 лет [5].

Привлекают внимание результаты наблюдений, накопленные исследователями НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова и опубликованные в материалах III съезда онкологов и радиологов СНГ: «Среди 121 случая рака шейки матки, выявленного при длительном наблюдении за лицами с дисплазиями эпителия в сроки от 2 до 15 лет, в 81 случае (66,9%) рак шейки матки был распознан в течение первых 5 лет наблюдения и в 32 случаях (26,4%) спустя 10–15 лет. Рак шейки матки был установлен в 0 стадии у 38 (31,4%), в I стадии — у 42 (34,7%), во II стадии — у 29 (24,0%), в III стадии — у 12 (9,9%)» [1]. То есть инвазивный рак шейки матки у пациенток с эпителиальными дисплазиями в 93,3% случаев развился в сроки от 1 до 15 лет. При ежегодном использовании цитологического метода исследования у каждой пятой пациентки из наблюдаемой группы был выявлен инвазивный рак шейки матки во II стадии, которая характеризуется яркой клинической картиной и, как правило, не вызывает проблем в постановке диагноза.

Цель ранней диагностики патологии шейки матки — выявление дисплазий и преинвазивного рака, что позволяет не только излечивать больных, но и сохранить репродуктивную функцию у женщин фертильного возраста. При обнаружении минимальных изменений в цитологических мазках пациентка должна быть дообследована с помощью более информативных методов, а не подвергаться периодически только цитологическому контролю, который не гарантирует ранней диагностики развития рака шейки матки.

По результатам метаанализа 1995 г. [4], в котором была проведена оценка разрешающей способности цитологического метода диагностики патологии шейки матки, установлено:

- 1) чувствительность цитологического метода — 11–99%;
- 2) специфичность цитологического метода — 14–97%;
- 3) уровень ложнонегативных мазков при CIN 3 — 5–55%;
- 4) морфологический маркер HPV-инфекции — койлоцитоз многослойного плоского эпителия — может быть определен в 30–50% случаев.

Исходя из представленных данных можно сделать вывод, что цитологический метод исследования имеет широкий интервал чувствительности и специфичности, и это дает основания для поиска более совершенных программ диагностики предраковых заболеваний и рака шейки матки.

Проблемы цитологического метода исследования могут обуславливаться множеством причин: некачественным забором материала, неправильной транспортировкой и окрашиванием мазков, недостаточно высокой квалификацией врача-цитопатолога.

Некачественный забор материала связан с очень маленьким размером поражения, что затрудняет установление его точной локализации, а также с наличием в мазке слизи, крови, воспалительных клеток, мешающих визуализации и трактовке цитологической картины. Но некоторые проблемы цитологического метода исследования все же преодолимы благодаря хорошо известному методу диагностики — кольпоскопии.

Кольпоскопия — метод осмотра слизистой оболочки влагалищной части шейки матки в условиях дополнительного освещения и оптического увеличения с помощью кольпоскопа. Первый кольпоскоп и метод кольпоскопии предложил Hinselmann в 1923 г. Применение метода позволило исследовать слизистую оболочку шейки матки *in vivo* при хорошем освещении и многократном увеличении в условиях прижизненных биохимических реакций и витальных окрасок, что положительно сказалось на качестве диагностики патологических процессов данной локализации.

Результаты метаанализа 1998 г. продемонстрировали, что расширенная кольпоскопия для диагностики внутриэпителиальных поражений имеет специфичность 48–96%, а чувствительность — 69–85% [5].

Учитывая высокую разрешающую способность кольпоскопии в диагностике предраковой патологии шейки матки и большие «потери» пациенток на этапах многоступенчатых диагностических программ, была предложена новая программа, названная «test-and-treat». Пациентки направлялись в клинику при получении патологического заключения цитологического исследования, где проводилось кольпоскопическое исследование и при выявлении патологии эпителия шейки матки под местной анестезией выполнялась электроконизация шейки матки. Преимущество данной программы — возможность за один визит диагностировать патологию и пролечить пациентку. Особенно актуальны такие подходы в слаборазвитых странах с низким уровнем образования женщин. Недостатком предложенного подхода является достаточно высокий уровень ложноположительных результатов. Неоправданное лечение было проведено в 27,9% случаев, когда кольпоскопический диагноз — дисплазия тяжелой степени — не был подтвержден гистологически, а при патоморфологическом исследовании удаленного участка шейки матки выявляли либо дисплазию легкой степени тяжести, либо ее отсутствие. Результаты программы «test-and-treat»

Эффективность программы «test-and-treat»

Страна	Количество женщин	Количество случаев CIN III	Процент CIN III	Процент CIN I-III
Индия	18	CIN III	20,0%	40,0%
Перу	149	CIN I-III	Не оценено	42,9%
Великобритания	981	CIN III	4,7%	27,9%
США	104	CIN III	23,5%	29,4%
Нидерланды	424	CIN III	Не оценено	39,6%
Египет	66	CIN III	30,3%	83,3%
Южная Африка	33	CIN III	15,6%	21,8%

представленные в таблице, продемонстрировали, что высокий уровень ложноположительных результатов связан с квалификацией врача, выполняющего кольпоскопию [3].

С учетом вышеизложенного методика «test-and-treat» применима в случае высокой квалификации врача, выполняющего кольпоскопию, и оправдана для социально не адаптированных пациенток из групп высокого риска, когда вероятность того, что эти женщины явятся на последующие осмотры для дообследования или динамического наблюдения, очень мала.

Следует отметить, что показания к использованию расширенной кольпоскопии весьма широки, однако акушеры-гинекологи не очень охотно прибегают к этому информативному методу исследования.

Остановимся на преимуществах кольпоскопии для диагностики проявлений папилломавирусной инфекции, обнаружения диспластических очагов вне зоны трансформации, прицельного гистологического и цитологического исследования.

Одно из кольпоскопических проявлений эписомальной формы персистенции HPV-инфекции, которая выявляется с помощью морфологических маркеров (койлоцитоз многослойного плоского эпителия (МПЭ)) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), – изменение рельефа эпителия шейки матки. Гладкий бледно-розовый здоровый МПЭ шейки матки в случае персистирующей HPV-инфекции деформирован мелкими сосочками по типу «манной крупы», а при обработке 3%-ной уксусной кислотой может давать картину ацетобелого эпителия. При взятии биопсии из таких очагов, как правило, делается заключение: койлоцитоз, акантоз МПЭ, базально-клеточная гиперактивность. Вирусная инфекция может диффузно поражать эпителий шейки матки, располагаться очагами либо локализоваться в одном очаге. Поэтому при взятии соскоба эпителия для определения ДНК HPV высокого онкогенного риска методом ПЦР без предварительной оценки состояния эпителия методом расширенной кольпоскопии можно получить ложнонегативный результат, если исследователь не попал в микроскопический очаг накопления вирусных частиц.

Более половины предраковых состояний шейки матки относится к зоне соединения многослойного плоского и призматического эпителия шейки матки (ПЭ). Эктопия ПЭ – часто встречающееся состояние. Смещение соединения МПЭ и ПЭ на влагалищную порцию шейки матки делает доступной эту зону

для инфицирования HPV. Обильное покрытие слизью шейки матки у молодых женщин, воспалительные процессы, несоблюдение элементарных правил подготовки к цитологическому исследованию (отсутствие сексуальных контактов в течение 48 ч до исследования, исключение спринцевания и использования каких-либо вагинальных свечей или мазей за 48 ч до исследования) ухудшают качество мазка и затрудняют его трактовку даже в случае локализации патологического процесса в зоне трансформации. Очаги дисплазии, расположенные во 2–3-й кольпоскопических зонах с переходом на свод влагалища, встречаются нечасто, но практически всегда выпадают из своевременного диагностирования при использовании только цитологического метода. Расширенная кольпоскопия позволяет не только определить место расположения таких нетипичных участков, но и прицельно взять материал для цитологического и гистологического исследования.

Еще одной проблемой является размер предраковых состояний и преинвазивного рака шейки матки. Даже при правильном заборе материала для цитологического исследования, не визуализируя патологический очаг размером 0,5–1,0 мм, можно не попасть в него. В случае множественного очагового поражения шейки матки одновременно могут иметь место изменения различной степени тяжести, поэтому цитограмма, в которой отражена картина легкой дисплазии, не повод для дальнейшего цитологического динамического наблюдения, а показание к проведению расширенной кольпоскопии и гистологической верификации патологического процесса.

Часто допускаемые ошибки в диагностике патологии шейки матки отражены в примерах.

Пример 1. Пациентка Ш.Н.А., 1980 г.р., обратилась на консультативный прием в Гомельский областной клинический онкологический диспансер с диагнозом: беременность 18–19 нед., дисплазия шейки матки I степени (по цитологическому заключению).

Цитологическое заключение мазков из шейки матки от 01.09.2006: плоский эпителий с признаками дискариоза, дисплазии легкой степени; цервикальный канал – пролиферация призматического эпителия, часть клеток с дискариозом.

Расширенная кольпоскопия от 05.10.2006: шейка матки покрыта МПЭ, в 1-й кольпоскопической зоне на 3 ч очаг грубой пунктации – большие кольпоскопические изменения.

Произведены биопсия шейки матки, соскоб из цервикального канала.

Гистологическое заключение от 05.10.2006:

1) биопсия шейки матки: картина эпидермизирующейся псевдоэрозии, МПЭ с CIN 3 (сочетание дисплазии III ст. и *in situ*). На неизменном участке эпителий с койлоцитозом;

2) цервикальный канал: фрагменты желез цервикального канала с очагами резервно-клеточной гиперплазии, пролиферация призматического эпителия.

Заключительный диагноз: рак шейки матки TisN₀M₀ Ost. Беременность 18–19 нед.

Этот пример – яркое подтверждение того, как, полагаясь только на цитологическое исследование, можно поставить неадекватный диагноз и соответственно выбрать в дальнейшем неправильную тактику ведения больной. Беременность не является противопоказанием для гистологической верификации патологии шейки матки.

С другой стороны, использование кольпоскопии помогает избежать гипердиагностики рака шейки матки у молодых пациенток, особенно инфицированных HPV высокого онкогенного риска. Вирусная трансформация эпителия может провоцировать цитопатолога оценивать атипию клеток, вызванную вирусной инфекцией, как рак.

Пример 2. Пациентка К.А.С., 1981 г.р., обратилась на консультативный прием в Гомельский областной онкологический диспансер с диагнозом: подозрение на плоскоклеточный рак шейки матки (цитологическое заключение).

Цитологическое заключение от 06.09.2005: несколько комплексов клеток, подозрительных на плоскоклеточный рак.

Расширенная кольпоскопия от 06.09.2005: на шейке матки – доброкачественная незаконченная зона трансформации, рельеф многослойного плоского эпителия, очаг ацетобелого эпителия во 2-й кольпоскопической зоне на 6 ч – мозаика, легкие кольпоскопические изменения, из цервикального канала исходит полип на тонкой ножке около 1 см в диаметре.

Биопсия шейки матки: удаление полипа с диагностическим выскабливанием цервикального канала; соскоб эпителия шейки матки для исследования на HPV-HPV методом ПЦР.

Гистологическое заключение от 06.09.2005:

1) биопсия шейки матки: стационарный железисто-сосочковый эндоцервикоз, хронический цервицит, дисплазия эпителия шейки матки I ст., койлоцитоз МПЭ;

2) удаленный полип и соскоб из цервикального канала: железисто-фиброзный полип цервикального канала с очагом плоскоклеточной метаплазии.

ПЦР от 22.09.2005: выявлена ДНК HPV 16, 31, 18, 33 и 56-го типов.

В данном примере инфицирование пятью типами вируса папилломы человека высокого онкогенного риска привело к искажению цитологической картины и неадекватному заключению цитопатолога. Использование дополнительных методов диагностики позволило уточнить диагноз и выбрать верную тактику лечения молодой пациентки с невыполненной репродуктивной

функцией, а также избежать неоправданного хирургического вмешательства.

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

1. Даже при однократном патологическом цитологическом заключении необходимо дообследовать пациентку с использованием расширенной кольпоскопии и верифицировать диагноз гистологически.

2. Длительное неспецифическое противовоспалительное лечение и неоднократные повторные цитологические исследования приводят к «потере» больных на множественных этапах профилактических осмотров.

3. Беременность не является противопоказанием для гистологического исследования эпителия шейки матки (биопсия шейки матки, соскоб из цервикального канала). Адекватная диагностика позволяет выбрать оптимальную тактику родоразрешения.

4. Следует широко использовать метод расширенной кольпоскопии у пациенток с доброкачественной патологией шейки матки, на фоне которой гораздо чаще развивается рак шейки матки, чем в неизменном эпителии.

5. Не рекомендуется использовать деструктивные методы лечения фоновой и предракковой патологии шейки матки без гистологической верификации диагноза.

Полагаясь только на кольпоскопическое заключение при использовании методов лечения, которые не дают субстрата для гистологического исследования (криодеструкция, электрокоагуляция, лазерная вапоризация), можно провести нерадикальное лечение микроинвазивной карциномы или микроскопической IB I стадии рака шейки матки и способствовать прогрессированию злокачественной опухоли.

6. Рекомендуется обследование на определение ДНК HPV-HPV, несмотря на то, что этот вид обследования является платной услугой. Пациентки с латентной хронической генитальной папилломавирусной инфекцией составляют реальную группу риска по развитию рака шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клюкина Л.Б., Азаренко Л.И., Доргуш В.И. и др. // Материалы III съезда онкологов СНГ. – 2004. – Ч.1. – С. 227.
2. Поляков С.М., Левин Л.Ф., Шебеко Н.Г. Злокачественные новообразования в Беларуси: 1996–2005 / под ред. А.А. Браковича, И.В. Залуцкого. – Минск: БелЦМТ, 2006.
3. Cardenas-Turanzas M., Follen M. // Lancet Oncology. – 2005. – Vol. 6, N 11. – P. 43–50.
4. Fahey M.T., Irwing L., Macaskill P. // Amer. J. Epidemiology. – 1995. – Vol. 141, N 17. – P. 680–689.
5. Mitchell M.F., Schottenfeld D., Tortolero-Luna G. // Obstet. Gynecology. – 1998. – Vol. 91, N 4. – P. 626–631.
6. UK Cervical Cancer incidence statistics. – <http://www.statistics.gov.uk/STATBASE/ssdataset.asp?vlnk=9096>. Last accessed on 01.05.2006.