

ИНВАЗИВНЫЙ РАК ШЕЙКИ МАТКИ — УПУЩЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ CIN

Л.И. Короленкова

ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В статье проанализированы «пусковые механизмы» обнаружения предрака (CIN) и инвазивного рака шейки матки у пациенток, обратившихся в поликлинику РОНЦ за последние 5 лет — 735 и 3243 больных соответственно. Главный постулат статьи: каждый случай инвазивного рака есть результат прогрессии, недиагностированной в течение многих лет CIN. Отмечены крайне низкая эффективность оппортунистического скрининга и редкое обнаружение заболевания на стадиях CIN2-3/CIS и микроинвазивного рака. Указано на неблагоприятное соотношение случаев CIN3/CIS и инвазивного рака — 1:6,2, при соотношении в условиях организованного скрининга 20:1, и редкое выявление заболевания на профилактическом осмотре (9,8%). Указаны причины неадекватного использования инструментов оппортунистического скрининга — ложноотрицательных результатов цитологического исследования и редкого применения ВПЧ-тестирования с определением вирусной нагрузки методом гибридного захвата (HC2). Отмечена необходимость организованного скрининга CIN и рака шейки матки.

Ключевые слова: CIN, рак шейки матки, скрининг, ошибки диагностики.

INVASIVE CERVICAL CANCER — LOST OPPORTUNITIES OF CIN DIAGNOSTICS

L.I. Korolenkova

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The original article summarizes the ways of CIN and invasive cervical cancer exposure in patients addressed to the Blokhin's Cancer Research Center out-patient unit in the last 5 years (735 and 3243 patients, respectively). As every case of cervical cancer should be considered as the result of undiagnosed CIN progression, the study revealed very low effectiveness of opportunistic screening and rare detection of the disease on CIN2-3/CIS and microinvasion stages. The rate of CIN 2-3/CIS and invasive cancer was 1:6.2 while under organized screening it is 20:1. The disease was rarely detected by routine examination (9,8 %). The usual pitfalls of opportunistic screening tools were false negative cytological smears and rare usage of HC2 HPV-test. The study results confirm the strong need for organized CIN and cervical cancer screening in Russia.

Key words: CIN, cervical cancer, screening, diagnostic pitfalls.

Рак шейки матки (РШМ) — второе наиболее распространенное злокачественное новообразование среди женщин по всему миру и первая по частоте причина смерти от онкологических заболеваний в развивающихся странах. В 2008 году, по данным системы GLOBOCAN, в мире отмечено 529 800 новых случаев заболевания и 275 100 — смерти от РШМ. Это третий по частоте рак у женщин после рака молочной железы (1,38 млн случаев) и колоректального рака (0,57 млн) [4]. В России заболеваемость РШМ составляет 12,9 случая на 100 000 населения. Четырех заболевших из десяти выявляют в запущенных стадиях. Половина больных погибает от прогрессирования заболевания. С 2002 по 2007 год прирост заболеваемости по России составил 6–11% [1].

РШМ чаще других раков поражает женщин моложе 45 лет [4]. В последнее время во многих европейских странах отмечена тенденция к росту заболеваемости у женщин моложе 50 лет, связанная с увеличением распространенности ВИЧ-инфекции у поколения «сексу-

альной революции» [3, 10]. В ближайшее время в развивающихся странах прогнозируется рост заболеваемости и общего числа больных в связи с отсутствием скрининговых программ, увеличением продолжительности жизни и численности населения [9, 10].

РШМ в течение многих лет и даже десятилетий предшествуют предраковые поражения — цервикальные интраэпителиальные неоплазии (*cervical intraepithelial neoplasia, CIN*). Своевременная диагностика и излечение CIN становятся профилактикой инвазивного рака шейки матки. CIN инициируются в зоне трансформации шейки матки и поддерживаются персистирующей инфекцией, вызванной вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР). Интраэпителиальные повреждения, по сути, являются этапами цервикального канцерогенеза. Условно выделяют три степени: CIN 1 (легкая дисплазия), CIN 2 (умеренная дисплазия), CIN 3 (тяжелая дисплазия и преинвазивный рак — *carcinoma in situ, CIS*).

Есть две концепции возникновения РШМ на фоне персистенции ВПЧ ВКР. Первая, классическая, отражает последовательную смену CIN1, 2, 3 до инвазивного рака. Вторая, более современная, предполагает, что CIN2–3, представляющие собой тяжелые интраэпителиальные повреждения, могут возникать, минуя CIN1 [5–7]. От момента инфицирования ВПЧ ВКР до развития CIN3 и инвазивного рака проходит 10–30 лет. В исследовании McCredie и соавт. (2008) для изучения естественного течения CIN3 эти повреждения наблюдали без лечения. В течение 30 лет инвазивный рак развился у 37,5% [5].

Общепринята точка зрения, что CIN1 имеет высокую вероятность регрессии (60–70%) и относится к легким эпителиальным повреждениям. Прогрессию до CIN II и более отмечают у 11–20% больных. CIN2 и особенно CIN3 регрессируют крайне редко и являются облигатным предраком [8,11]. Именно диагностика CIN тяжелой степени — главная цель организованного скрининга и профилактики РШМ, причем РШМ идеально соответствует требованиям к заболеваниям, подлежащим высокоэффективному и экономически целесообразному скринингу: длительный период развития с выраженными формами предрака, достаточно чувствительные, специфичные и недорогие тесты (цитологический и определение ВПЧ), возможность ранней диагностики и лечения на стадии CIN с гарантией выздоровления.

В России государственной программы организованного скрининга РШМ не существует, есть элементы оппортунистического скрининга — выявление CIN и РШМ при свободном обращении женщин, чаще по поводу сопутствующих гинекологических заболеваний или беременности, обычно только цитологическим методом. Существует система смотровых кабинетов, куда женщин направляют при обращении в районные поликлиники для взятия цитологических мазков.

Последние 10 лет в негосударственных учреждениях нередко определяют ВПЧ ВКР методом ПЦР. Положительный результат ВПЧ-теста также служит поводом для расширенного обследования пациенток.

Цель исследования — определить эффективность оппортунистического скрининга для выявления CIN и РШМ, изучив пусковые механизмы установления диагноза в соотношении со степенью распространенности процесса.

Материалы и методы

Исследование проведено на основании анамнестических и клинических данных среди 3243 больных инвазивным РШМ и 735 больных CIN, обратившихся за консультацией в поликлинику ФГБУ РОНЦ с 2006 по 2011 гг. Критерием отбора служил гистологически подтвержденный диагноз CIN1-3, микроинвазивного или инвазивного РШМ. Стадия заболевания или степень неоплазии определялась на момент первичного установления диагноза. Ретроспективно проанализированы данные амбулаторных карт, в том числе механизм обнаружения неопластического процесса до обращения больной в РОНЦ,

предшествующие заболевания или состояния шейки матки, характер предыдущего лечения. Проанализировано соотношение этих данных со степенью распространенности процесса на момент обращения больных в РОНЦ и предполагаемой давностью заболевания в форме CIN и инвазивного рака.

Результаты и обсуждение

Из 3243 больных у 3039 (93,7%) были различные формы плоскоклеточного рака, у 112 (3,5%) — аденокарцинома, у 92 (2,8%) — недифференцированные и редкие формы рака. Больных инвазивным раком можно распределить по стадиям: IA — 145 (4,5%), IB — 718 (22,1%), II — 1002 (30,9%), III–IV — 1378 (42,5%). На этапе CIN обратились 735 больных (18,5% от общего числа больных), в том числе с CIN3/CIS — 519 больных (13% от общего числа больных). При том, что больные CIN3/CIS получают консультацию в ФГБУ РОНЦ на тех же условиях, что и больные РШМ, соотношение числа случаев CIN3/CIS к инвазивному раку составило 1:6,2. Между тем в мире в 2008 году было зарегистрировано более 10 миллионов больных CIN3 и 529 800 случаев инвазивного рака, т.е. 20 больных CIN3/CIS на одну больную с инвазивным РШМ. При этом следует учесть, что не все CIN3 регистрируются, то есть это соотношение в популяции еще больше.

Хотя у 40% пациенток с CIN и микрокарциномой заболевание было обнаружено с помощью цитологического исследования мазков (аномалии от ASCUS и более), только у 10,2% обследование было начато с профосмотра (из них только у 2,3% — в смотровых кабинетах), остальные обращались с сопутствующими заболеваниями или беременностью. Интересно, что у 4,5% пациенток диагноз был случайной находкой в биоптате, взятом при одновременном деструктивном лечении «псевдоэрозии», когда врачи неопластический процесс даже не подозревали.

Больные инвазивным раком шейки матки чаще всего обращались самостоятельно с жалобами на ациклические кровянистые выделения из половых путей (72,2%), в том числе контактные у молодых женщин, или ихорозные бели, являющиеся манифестацией опухоли, которая сразу обнаруживалась визуально при осмотре в зеркалах. Морфологический диагноз рака легко подтверждался по материалу ограниченной биопсии из массива опухоли без предварительной кольпоскопии. У 10,7% больных (исключительно в постменопаузе) диагноз был верифицирован по материалу соскоба при РДВ. Лечение «псевдоэрозии» деструктивными методами в анамнезе получали 21,1% больных РШМ, что, однако, не предопределило возникновения инвазивного процесса. Интересно, что 28 пациенток получали подобное лечение в период до двух лет перед выявлением заболевания, из них 11 — без гистологического исследования — во всех этих случаях можно говорить о неадекватной диагностике или неправильном ведении пациенток.

Лишь у 9,8% больных РШМ пусковым механизмом обследования стало обнаружение у них аномальных мазков. Столь малая частота выявления неопластического

процесса на профилактическом осмотре указывает на низкую эффективность оппортунистического скрининга. Инвазивный рак выявляли преимущественно при обращении с жалобами и наличии визуально определяемой опухоли.

В последние 10 лет ПЦР-диагностика ИППП, в том числе ВПЧ ВКР, широко распространена в коммерческих клиниках. Выявление ВПЧ ВКР может и должно инициировать дальнейшее обследование с кольпоскопией и биопсией при обнаружении аномальных картин. Однако среди наших пациенток только у 10,5% в анамнезе было проведено тестирование на ВПЧ ВКР методом ПЦР, в то время как, по данным литературы, ВПЧ ВКР определяют в 99,7% образцов РШМ [2]. Лишь 11 пациенткам выполнен количественный ВПЧ-тест методом ПЦР в реальном времени. Всего пяти пациенткам с CIN 3 до обращения в поликлинику РОНЦ был сделан ВПЧ-тест гибридного захвата (HC2) с количественным определением вирусной нагрузки, являющийся золотым стандартом ВПЧ-тестирования во многих странах мира.

При дальнейшем обследовании в поликлинике РОНЦ методом гибридного захвата (HC2) ВПЧ ВКР был обнаружен у всех больных CIN3/CIS и микроинвазивным РШМ, а также у всех больных с инвазивным процессом, у которых выполнялось тестирование на ВПЧ ВКР. Это подтверждает целесообразность тестирования на ВПЧ ВКР как одного из ведущих инструментов скрининга предрака и РШМ. Отрицательный результат теста позволяет практически исключить CIN тяжелой степени и РШМ.

ВПЧ-тестирование — признанный в мире метод выявления пациенток с риском развития цервикального рака — осуществляется в России на условиях самофинансирования и используется недостаточно.

Наряду с больными инвазивным РШМ, обращение больных CIN3/CIS в РОНЦ не ограничено, так как заболевание должно быть дообследовано и пролечено у онколога. «Печальная» статистика соотношения инвазивного рака шейки матки и CIN3/CIS — 6,2 больных инвазивным РШМ на одну больную CIN3/CIS и только 4,5% микроинвазивного РШМ от общего числа больных РШМ свидетельствует о крайне низком уровне диагностики заболевания на стадиях преинвазивного и микроинвазивного рака. Выявление заболевания на уровне этих поражений могло бы гарантировать полное выздоровление при минимальных органосохраняющих вмешательствах.

Эти заболевания чаще диагностируют у женщин репродуктивного возраста, поэтому так важно сохранить детородную функцию. Несмотря на отсутствие видимой опухоли диагностика на этапе CIN3/CIS или микрокарциномы при использовании современных методов скрининга не представляет сложности. На этих стадиях канцерогенеза уже высока чувствительность цитологического метода обследования, всегда позитивен тест гибридного захвата (HC2), у большинства больных выражены кольпоскопические изменения: аномальная зона трансформации с толстым ацетобелым эпителием и «грубыми» картинами — заболевание может и должно быть диагности-

ровано на стадии CIN2-3/CIS. Хирургическое вмешательство в объеме конизации, выполненное с лечебной и диагностической целью, позволит исключить или обнаружить микроинвазию.

Пациенткам с CIN3/CIS и большинству больных микроинвазивным РШМ 1A1 стадии без внутрисосудистой инвазии достаточно для выздоровления конизации шейки матки, если отсутствует неоплазированный эпителий в краях резекции конуса. Лучевой терапии и гистерэктомии, тем более расширенной, не требуется. Радиохирургическая конизация, в отличие от ножевой, может быть выполнена амбулаторно. Большинство пациенток сразу после конизации могут вернуться к полноценной жизни, оставаясь трудоспособными.

Комбинированное лечение, необходимое пациенткам 1B стадии, — калечащее и дорогостоящее, а длительность пребывания в стационаре составляет 45–60 койко-дней. Операция Вертгейма, также как и лучевая терапия, чревата большим количеством негативных последствий и осложнений. Негативная психоэмоциональная реакция пациенток, узнающих о необходимости конизации или ампутации шейки по поводу преинвазивного или микроинвазивного РШМ, несравнима с тяжелейшим стрессом больных, которым предстоит комбинированное лечение — расширенная экстирпация матки и лучевая терапия.

Особенно тяжелая ситуация складывается при выявлении заболевания в детородном возрасте, в том числе у беременных больных. Если при CIN3/CIS возможно доношивание беременности и даже родоразрешение через естественные родовые пути, то вынашивание беременности у больных инвазивным раком в стандарте ведения не предусмотрено: предлагается прерывание беременности, что усугубляет психологическую травму. При настоянии больной на доношивании беременности проводят химиотерапию, однако прогноз заболевания ухудшается.

Все вышеописанные проблемы возникают из-за отсутствия организованного скрининга и профилактики РШМ, крайне низкой онкологической настороженности врачей-гинекологов, ненадлежащего качества цитологических мазков и недостаточной квалификации цитологов и врачей-кольпоскопистов, неполноценного использования инструментов оппортунистического скрининга при свободном обращении пациенток, в том числе на условиях самофинансирования.

Выявление заболевания на стадии, начиная от 1B, в большинстве случаев не представляет сложности, так как опухоль видна «невооруженным глазом», а ограниченная биопсия, выполненная даже без кольпоскопии, почти всегда позволяет морфологически верифицировать диагноз. В то же время выявление заболевания на ранних стадиях (CIN и мРШМ) требует организационных усилий и экономических затрат, применения современных технологий, в частности ВПЧ-тестирования, подготовки кадров: цитологов и кольпоскопистов.

Если исключить не слишком частые случаи с объективными трудностями в диагностике неопластического

Опухоли шейки матки

процесса, можно назвать следующие весьма ординарные причины диагностических ошибок, по существу ставших результатом игнорирования возможностей даже оппортунистического скрининга:

1. Поверхностный осмотр шейки матки без пробы с уксусной кислотой и пробы Шиллера, которые можно применять и без кольпоскопии. Эти пробы особенно важны для женщин, давно не осматривавшихся гинекологом, и позволяют выявить пациенток, которым целесообразна кольпоскопия.

2. Осмотр пациенток, не наблюдавшихся более двух лет, без взятия мазков на цитологическое исследование.

3. Нарушение техники взятия мазков без полноценного скарификата из переходной зоны, часто расположенной в канале, или скудость эпителиального субстрата в слизи, приводящие к ложноотрицательным результатам исследования мазков.

4. Редкое использование ВПЧ-тестирования или выполнение ПЦР с исследованием менее 10 типов ВПЧ ВКР. Игнорирование общепризнанного во всем мире метода гибридного захвата (HC2 ВПЧ-теста), отражающего только клинически значимые концентрации 13 типов ВПЧ ВКР. Тест позволяет отобрать женщин для углубленного обследования (кольпоскопии, последующей биопсии или эксцизии) и наблюдения при одновременном исключении пациенток с разрешившейся транзитной ВПЧ-инфекцией.

5. Недостаточное использование кольпоскопического метода или неадекватная трактовка кольпоскопических картин, неправильная оценка информативности кольпоскопии (без учета неудовлетворительных условий кольпоскопии, неполной видимости зоны трансформации).

6. Выполнение биопсий из зоны заживающего эндоцервикоза без кольпоскопического контроля, что чревато ложноотрицательными результатами гистологического исследования, или деструкция без предварительной биопсии.

7. Отказ от взятия мазков на цитологическое исследование у беременных, обратившихся во II и III триместрах.

Заключение

Сроки прогрессии CIN от момента инфицирования ВПЧ ВКР до инвазивного рака составляют в среднем 8–11 лет, поэтому можно утверждать, что любой вновь выявленный случай инвазивного рака шейки матки от I в стадии и более — результат диагностической ошибки врача-гинеколога, своевременно не обнаружившего CIN. Эффективность оппортунистического скрининга крайне низкая, о чем свидетельствуют следующие факты:

- неблагоприятное соотношение CIN3/CIS и инвазивного рака (1:6,2), редкое обнаружение заболевания на уровне CIN или микроинвазивного процесса (при организованном скрининге это соотношение составляет 20:1);
- крайне редкие сведения об инфицировании ВПЧ в анамнезе у больных инвазивным раком;
- крайне низкая частота выявления заболевания на профилактических осмотрах (9,8%) и по результатам цитологического исследования цервикальных мазков при одновременно частом визуальном выявлении массивной первичной опухоли.

Даже при проведении в России массовой вакцинации против ВПЧ 16–18 типов необходимы разработка и внедрение в нашей стране централизованной общегосударственной программы скрининга CIN и рака шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. № 3. Т. 20. Приложение 1.
2. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N., Meijer C.J., and Shah K.V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin Pathol.* 2002; 55:244–65.
3. de Sanjose S., Cortés X., Muñoz C., Puig-Tintore L., Tornó A., Roura E., Bosch F.X., Castellsague X. Age at sexual initiation and number of sexual partners in the female Spanish population Results from the AFRODITA survey. *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Oct;140(2):234–40. Epub 2008 May 21.
4. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. / Global cancer statistics. // *CA Cancer J Clin.* 2011 Mar-Apr; 61(2):69–90.
5. McCredie M.R., Sharples K.J., Paul C. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 425–34.
6. Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J., Rodriguez A.C. and Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007; 370: 890–907.
7. Snijders P.J., Steenbergen R.D., Heideman D.A., and Meijer C.J. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J. Pathol.* 2006; 208:152–64.
8. Song S.-H., Lee J.-K., Oh M.-J., Hur J.-Y., Park Y.-K., Saw H.-S. Risk factors for the progression or persistence of untreated mild dysplasia of the uterine cervix // *Int J. Gynecol Cancer.* 2006. Vol. 16. P. 1608–1613.
9. Tota J., Franco E.L. / HPV infection and cervical cancerogenesis: epidemiology and prevention // *Textbook of Gynecological Oncology // Gynec Publishing.* 2009. P. 49–52.
10. Tota J.E., Chevarie-Davis M., Richardson L.A., Devries M., Franco E.L. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev Med.* 2011 Oct 1;53 Suppl 1:S12–21.
11. Tranbaloc P. Natural history of precursor lesions of cervical cancer *Gynecol Obstet Fertil.* 2008 Jun; 36(6):650–5.