

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЦИТОЛОГИЧЕСКОМУ СКРИНИНГУ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Э. Протасова¹, Р.В. Орлова², Т.И. Дзюбий³, А.Л. Антонова⁴

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова Минздравсоцразвития России

² Санкт-Петербургский государственный университет РФ

³ Городская поликлиника № 109

⁴ ООО «АВА-ПЕТЕР», г. Санкт-Петербург

Рассмотрены современные подходы к цитологическому скринингу и раннему выявлению рака шейки матки. Совершенствование методов цитологического скрининга, своевременная диагностика и лечение предопухолевых заболеваний будут способствовать снижению показателей заболеваемости инвазивными формами рака шейки матки и смертности от них.

Ключевые слова: онкогинекология, рак шейки матки, ранняя диагностика, цитологический скрининг, жидкостная цитология.

MODERN APPROACHES TO CERVICAL CANCER SCREENING: A REVIEW OF LITERATURE

A.E. Protasova¹, R.V. Orlova², T.i. Dzyubiy³, A.L. Antonova⁴

¹ I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University

² Saint-Petersburg State University

³ City Polyclinic № 109

⁴ Saint-Petersburg clinic «AVA-PETER»

Modern approaches to screening and early detection of cervical cancer are analysed. Improved methods of cytological screening, the search for precancerous diseases, their timely diagnosis and treatment will help to reduce morbidity and mortality in invasive forms of cervical cancer.

Keywords: oncogynecology, cervical cancer, early diagnosis, cytological screening, liquid-based cytology.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) остается в структуре основных онкогинекологических опухолей и, как и рак яичника, занимает II–III места. Его доля составляет в США и Санкт-Петербурге — 25%, в России — 30%. Это одна из немногочисленных злокачественных опухолей, скрининг которой эффективен, так как ведет к снижению смертности больных инвазивными формами РШМ. Методика цитологического исследования эпителия шейки матки удовлетворяет всем требованиям к скринингу, предъявляемым ВОЗ. В развитых странах, где налажен цитологический скрининг РШМ, встречаемость инвазивных форм опухоли снизилась на 90%, а смертность женщин от злокачественных новообразований этой нозологии снизилась на 60% [1]. В развивающихся странах смертность от

РШМ в десять раз выше по сравнению с развитыми странами в связи с недоступностью скрининговых и лечебных программ [2].

Эпидемиология рака шейки матки

Ежегодно в мире инвазивным РШМ заболевают более 500 тыс. женщин, а 274 тыс. умирают от этого заболевания. В странах Европейского союза средний показатель ежегодной заболеваемости РШМ составляет 13,2 случая на 100 тыс. женщин, а смертности — 5,9 случая на 100 тыс. женщин в год. Наиболее высокая заболеваемость в развивающихся странах (Гаити — 93,8, Зимбабве — 67,2, Танзании — 61,4 на 100 тыс. женского населения). В странах Северной Европы заболеваемость РШМ низкая (в Финляндии — 3,6; Швеции — 8,0 на 100 тыс. женского населения). В России число

заболевших РШМ достигает 12 700 в год, а заболеваемость составляет 16,2 на 100 тыс. женского населения [3, 4, 5]. За последние 11 лет в России отмечен прирост заболеваемости РШМ (16,6%), независимо от возможностей раннего выявления как фоновых заболеваний, так и начальных форм РШМ. В Санкт-Петербурге с 1990 г. прослеживается тенденция роста заболеваемости инвазивным РШМ (с 13,1 в 1990 г. до 16,5 в 2010 г.) [6].

Средний возраст больных РШМ 47–54 года (в США — 47 лет, в Санкт-Петербурге — 54,4 года). В последнее десятилетие РШМ заметно «помолодел»: до 70% женщин заболевают в репродуктивном возрасте [7, 8].

В структуре смертности женского населения РШМ в США составляет 2,0%, в России — 4,7%. За последние 30 лет показатели смертности от РШМ более чем в два раза снизились в Австрии, США, Англии, Нидерландах, Канаде именно за счет реализации государственных скрининговых программ. В России смертность не изменилась с 2000 г., в 2010 г. стандартизированный показатель смертности составил 5,12 на 100 тыс. женского населения [3, 4, 9].

Факторы риска РШМ

К основным факторам риска развития РШМ относятся: вирусные инфекции, при которых ведущие — вирус папилломы человека (ВПЧ), цитомегаловирус, вирус простого герпеса; раннее начало половой жизни; ранние беременности; большое количество детей; частая смена половых партнеров; наличие половых партнеров, относящихся к группе социального риска; несоблюдение половой гигиены; венерические заболевания; иммунодефицит; курение; контакт с токсичными веществами; низкий социально-экономический статус; наличие в анамнезе дисплазии вульвы или влагалища; невыполнение мероприятий цитологического скрининга.

РШМ — злокачественная опухоль, этиологическим фактором которой является ВПЧ серотипов 16, 18, 33, 35 и др. [10, 11, 12]. Инфицированность ВПЧ — основной и ключевой фактор риска развития РШМ. В 99,7% случаев РШМ в организме женщины обнаруживается присутствие того или иного серотипа ВПЧ. Вирус, как правило, передается половым путем, а барьерные методы контрацепции (такие, как презервативы) не всегда способны предотвратить заражение. У мужчин часто инфицирование протекает бессимптомно и не выявляется при исследовании, однако они выступают носителями ВПЧ. Белок E7 ВПЧ онкогенных серотипов при своем вза-

имодействии с продуктом гена ретинобластомы приводит к активации пролиферации. Кроме того, это приводит к увеличению экспрессии белка p16ink4a, что является биомаркером инициации канцерогенеза в эпителии шейки матки [13]. Инфицированность онкогенными серотипами ВПЧ — крайне существенный фактор риска. Тем не менее, сам ВПЧ изолированно от других факторов риска не способен вызывать неопластическую трансформацию или РШМ [14, 15, 16]. Мнение о том, что необходимо лечить всех носителей и контактных лиц, сегодня дискредитировало себя, потому что большая часть носителей ВПЧ никогда не заболеет РШМ [17].

Возможности скрининга РШМ

По рекомендациям ВОЗ наиболее эффективный метод снижения смертности от инвазивного РШМ — проведение популяционного цитологического скрининга сначала два года подряд, а при отрицательных результатах далее каждые три года с максимальным охватом женского населения в возрасте от 25 до 65 лет [18, 19].

Эксперты Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN) рекомендуют проводить цитологическое исследование мазков из шейки матки как по традиционной методике, так и по методике жидкостной цитологии, и начинать в возрасте 21 года. Сексуально активные женщины моложе 21 года должны быть проконсультированы и обследованы на инфекции, передаваемые половым путем, проинформированы о безопасном сексе и контрацепции. Эти меры могут быть осуществлены без цитологического исследования эпителия шейки матки, а при отсутствии жалоб не требуется осмотр в зеркалах.

Цитологическое исследование шейки матки рекомендуется проводить каждые два года для женщин в возрасте от 21 до 29 лет. Для женщин 30 лет и старше рекомендуется сочетание цитологического исследования и ДНК ВПЧ тестирования. Если при цитологическом исследовании не было патологии и ДНК ВПЧ не выявлена, то последующая кратность обследования может быть один раз в три года до 65–70 лет. Лицам старше 65 лет нет необходимости проходить скрининг РШМ. Исследование проводится только в том случае, если оно не проводилось в последние десять лет. Группе женщин, которым была произведена вакцинация против ВПЧ, должны проводиться скрининговые мероприятия по тем же методикам и в том же временном интервале, что и для популяционного населения соответствующей возрастной группы (Cervical Cancer Screening, 2011).

Европейское общество медицинских онкологов (ESMO, 2010) рекомендует начинать скрининговое обследование женщин с 21 года, периодичность обследования — один раз в три года до 65 лет; профилактическую диагностику прекращают в случаях наличия у обследуемой женщины трех и более отрицательных результатов цитологического теста в возрасте старше 65 лет. Сочетание цитологического исследования и ДНК ВПЧ тестирования рекомендуется для женщин старше 30 лет.

В соответствии с рекомендациями скрининга рака в Великобритании (Cancer screening UK, 2011) необходимо проводить скрининговое обследование один раз в три года женщин в возрасте 25–49 лет, один раз в пять лет женщин в возрасте 50–64 лет. В Нидерландах рекомендуемая периодичность цитологического скрининга — один раз в шесть лет, в Финляндии — один раз в пять лет. В развивающихся странах с ограничением финансирования здравоохранения (например, в Чили) рекомендуемая периодичность скрининга РШМ — один раз в десять лет. Эффективность такого режима скрининга при охвате 90% взрослого женского населения подтверждается снижением смертности от инвазивного РШМ на 44% [20].

Согласно Приказу Минздравсоцразвития РФ от 02.10.2009 № 808н «Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи» гл. VI п. 49 при проведении профилактических осмотров необходимо проводить цитологический скрининг на наличие атипических клеток шейки матки; при этом не указываются возраст женщин, с которого необходимо начинать цитологический скрининг, и периодичность его выполнения.

Первичное цитологическое обследование шейки матки и цервикального канала — классический скрининговый метод выявления изменений эпителия шейки матки [19, 21]. Пап-тест (метод цитологического исследования клеток цервикального канала по мазку на стекле) широко используется в скрининговых исследованиях для диагностики инвазивного РШМ, предраковых и фоновых состояний [22].

Недостатки общепринятого цитологического исследования: 1) отсутствие стандартизованного забора материала, что на 40–80% снижает эффективность скрининга; 2) ложноположительные и ложноотрицательные результаты исследования; 3) отсутствие достоверных прогностических критериев дальнейшего биологического поведения дисплазии различной степени выраженности: легкие дисплазии, выявленные на Пап-мазках, в 91% случаев самопроизвольно регрессируют в течение

36 месяцев и только в 3% прогрессируют в тяжелую дисплазию; 4) отсутствие стандартного подхода к лечению пациенток с умеренной и легкой дисплазией, что нередко приводит к неоправданной агрессивной и необоснованно выжидательной тактике лечения; 5) отсутствие единого мнения по поводу тактики в отношении пациенток, инфицированных штаммами ВПЧ высокого онкогенного риска при отсутствии признаков дисплазии в цитологическом препарате; 6) цервикальный мазок с последующим цитологическим исследованием — исключительно ценный метод диагностики преинвазивных форм опухолевого процесса; при диагностике инвазивных форм РШМ доля ложноотрицательных результатов может достигать 50% [16].

Для разрешения этих проблем предлагаются пути совершенствования методики цитологического исследования шейки матки: 1) стандартизованный забор клеточного материала с поверхности шейки матки, зоны трансформации и из цервикального канала; 2) применение методики жидкостной цитологии для приготовления цитологического препарата; 3) последующее иммуноцитохимическое исследование, определение белка p16ink4a в диспластических клетках [23, 24].

Важная технологическая особенность методики: исследуемый материал помещается в специальный стабилизирующий раствор, который обеспечивает его сохранность без разрушения и потери клеток, а также без изменения цитологических и иммуноцитохимических свойств клеток. Для метода жидкостной цитологии (ЖЦ) рекомендуется несколько систем: Cytospin, AutoCytePrep (CytoRich), LABONORD Easy Prep, Thin Prep [21, 25, 26].

В рандомизированном мультицентровом исследовании G. Ronco и соавт. (2007) [27] было показано, что мазки, полученные традиционным способом, в 10 раз чаще оказываются неинформативными в сравнении с мазками, полученными методом ЖЦ: 10% и 1% соответственно. В последние пять лет в разных странах проводили исследования, в которых участвовали как поликлинические, так и стационарные отделения. Были обследованы тысячи пациенток и проведено сравнение эффективности методик традиционной и ЖЦ с использованием для подтверждения диагнозов гистологической экспертизы и оценки цитологических препаратов, согласно классификации Bethesda System 2001 [16, 28, 29, 30].

По обобщенным данным, чувствительность традиционного метода менее 60%, а метода ЖЦ — 95%. Специфичность методов составляла 40%

и 66% соответственно. Корреляция с результатами гистологического исследования при использовании традиционного цитологического метода не превышает 60%, а при использовании методики ЖЦ она приближается к 100% (99%). Авторы исследований резюмировали, что метод ЖЦ — более надежный лабораторный тест, уменьшает количество ложноотрицательных результатов, неудовлетворительных для анализа препаратов, и время, необходимое врачу-цитологу для оценки клеточного материала [24, 31, 32]. В 2002 г. ЖЦ была рекомендована для использования в скрининге РШМ Американским противораковым обществом (ACS), в 2006 г. включена в Согласованные рекомендации по ведению женщин с цитологическими аномалиями шейки матки и одобрена для применения Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) [21, 22, 33].

Жидкостная цитология должна обязательно выполняться в тех случаях, когда в дальнейшем планируется иммуноцитохимическое исследование. На светооптическом уровне невозможно отличить опухолевую дисплазию (которая вызвана ВПЧ высокого онкогенного риска и при отсутствии соответствующего лечения перейдет в рак) и неопухолевую, которая может быть следствием воспаления. Иммуноцитохимическое исследование онкомаркера p16ink4b позволяет достоверно дифференцировать данные два вида дисплазий, тем самым, при назначении соответствующего лечения, предотвращая развитие РШМ. Совместное использование ЖЦ и иммуноцитохимического исследования онкомаркера p16ink4a в скрининге РШМ позволит выявлять опухоли на ранних этапах развития и на стадиях, ему предшествующих, когда излечимость этого заболевания близка к 100% [21, 34, 35].

Компьютерные системы для скрининга РШМ предлагаются как для первичного скрининга, так и для рескрининга с целью контроля качества при исследовании мазков, отнесенных к варианту нормы. Устройства AutoPap 300 (фирма NeoPath) и Cyto «Savant» (фирма Xillix, Канада) позволяют отобрать препараты без патологических изменений клеток и более чем наполовину сократить количество препаратов, необходимых для исследования цитотехниками [6, 36]. Автоматическое устройство PAPNET (фирма Neuromedical Systems) основано на комбинации традиционной алгоритмической обработки морфометрических данных и новой технологии нейральных сетей. Система выявляет признаки клеточной атипии, после чего цитотехнолог оценивает на экране монитора 128 полей зрения. В автоматических системах корпорации Cytic (The ThinPrep Processor, the **CDS™1000** Cytology WorkStation) и фирмы Roche Image Analysis Systems (Roche **Cyto™Rich**, Roche Autocyte) при стандартизованном заборе материала получают монослойные цитологические препараты, которые затем исследуются в автоматическом режиме. В устройстве Roche Autocyte 300 препаратов исследуются за 24 часа. Использование таких автоматических устройств значительно облегчает работу цитотехнологов, позволяя им сосредоточиться на исследовании отобранных аппаратами мазков с признаками клеточной атипии.

Выводы

Совершенствование цитологического скрининга, внедрение современных методов диагностики предопухолевых заболеваний, своевременное их лечение будут способствовать снижению показателей заболеваемости и смертности при инвазивных формах РШМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2008. Atlanta GA: American Cancer Society, 2009.
2. Schrijvers D., Senn H. ESMO handbook of cancer prevention Informa Healthcare, 2008. 172 p.
3. Ferlay J., Autier P., Boniol M. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006 // Ann. Oncol. 2007. Vol.18. P. 581–592.
4. Jemal A., Siegel R., Ward E. Cancer statistics 2009 // CA Cancer J. Clin. 2009. Vol.59. P.225-249.
5. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J. Global cancer statistics. 2002 // CA Cancer J. Clin. 2005. Vol.55. P. 74–108.
6. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2010 г., углублённая разработка базы данных регистра по международным стандартам // Ежегодник Популяционного ракового регистра. № 17. СПб., 2011. 334 с.
7. Тутмуш Э., Адамс К. Шейка матки: Цитологический атлас. М.: Практическая медицина, 2009. 254 с.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Мамонтов А.С. Алгоритмы выявления онкологических заболеваний у населения Российской Федерации: Методические рекомендации. М., 2010. 22 с.

9. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность) / Ред. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петров Г.В. М., 2012. 260 с.
10. Александрова Ю.Н., Лыцев А.А., Сафронникова Н.Р. и др. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга // *Вопр. онкологии*. 2000. Т.46, №2. С. 175–179.
11. Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J. Human papillomavirus and cervical cancer // *Lancet*. 2007. Vol.370(9590). P. 890–907.
12. Wentzensen N., Wacholder S., Kinney W. Human Papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer // *JNCI*. 2011. Vol.103(3). P. 1–16.
13. Murphy N., Heffron B., King B. et al. P16INK4A positivity in benign, premalignant and malignant cervical glandular lesions: a potential diagnostic problem// *Virchows Arch*. 2004. Vol. 445 P. 610–615.
14. Киселев В.И., Киселев О.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М., 2003. 90 с.
15. Louie K.S., de Sanjose S, Diaz M. et al. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries // *Brit. J. Cancer*. 2009. Vol.100. P. 1191–1197.
16. Chabner B.A., Lynch T.J. Longo D.L. Harrison's Manual of Oncology. New York: McGraw-Hill Medical, 2011. 656 p.
17. Протасова А.Э., Орлова Р.В., Раскин Г.А. Амбулаторная онкогинекология: диагностика, лечение, диспансерное наблюдение. СПб., 2011. 158 с.
18. Adab P., McGhee S.M., Yanova J. Effectiveness and efficiency of opportunistic cervical cancer screening : comparison with organized screening // *Med. Care* 2004. Vol. 42. P. 600–609.
19. Урманчеева А.Ф. Рак шейки матки: скрининг, диагностика и стадирование. Образовательный курс Европейского общества по медицинской онкологии // *Онкогинекология*. М., 2006. P.275–289.
20. Anderson G.H., Benedet J.L., Le Riche J.C. et al. Invasive cancer of the cervix in British Columbia: A review of the demography and screening histories of 437 cases seen from 1985–1988 // *Obstet. Gyn*. 1992. Vol.80. № 1. P. 1–4.
21. Anttila A., von Karsa L., Aasmaa A. et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe // *Europ. J Cancer*. 2009. V.15. P. 2649–2658.
22. Smith R.A., Cokkinides V., Brawley O.W. Cancer screening in the United States, 2008: A review of current American Cancer Society guidelines and cancer screening issues. 2008 // *CA Cancer J. Clin*. 2008. Vol.58. P. 161–179.
23. Meyer J.L., Hanlon D.W., Andersen B.T. et al. Evaluation of p16INK4a expression in ThinPrep cervical specimens with the CINtec p16INK4a assay: correlation with biopsy follow-up results // *Cancer*. 2007. Vol. 111(2). P. 83–92.
24. Grace A., Kay Y.E., Leader M. Liquid-based preparation in cervical cytology screening // *Curr. Diagn. Pathol*. 2001. Vol. 7. P. 9195.
25. Bibbo M., Klump W.J., DeCecco J., Kovatish A.J. Procedure for immunocytochemical detection of p16INK4A antigen in thin-layer, liquid-based specimens // *Acta Cytol*. 2002. Vol.46 P. 25–29.
26. Croswell J.M., Ransohoff D.F., Kramer B.S. Principles of cancer screening: Lessons from history and study design issues // *Semin Oncol*. 2010. Vol. 37(3). P. 202–215.
27. Ronco G., Cuzick J., Pierotti P. et al. Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial// *BMJ*. 2007. Vol. 335(7609). P. 28–38.
28. Solomon D. The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical cytology // *JAMA*, April 24. 2002. Vol. 287, №16. P. 2114–2119.
29. Dickinson J.A. Cervical screening: time to change the policy // *Med. J. Australia*. 2002. Vol.176, № 11. P. 547–550.
30. Lorincz A.T. Screening for cervical cancer: New alternatives and research // *Salud Publica Mex*. 2003. Vol. 45, Suppl. 3. P. 376–386.
31. Franco E.L., Duarte-Franco E., Ferency A. Prospects for controlling cervical cancer at the turn of century // *Salud Publica Mex*. 2003. Vol.45, Suppl 3. P. 367–375.
32. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки // *Практическая онкология*. 2010. Т.11, № 2. С. 66–73.
33. Wright T.C. Jr, Massad L.S., Dunton C.J. et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2007. Vol.197. P. 346.
34. Rocco J.W., Sidransky D. p16 (MTS-1/CDKN2/INK4a) in cancer progression // *Exp. Cell Res*. 2001. Vol.264. P.42–55.
35. Протасова А.Э. Клиническая оценка и фармакоэкономический анализ диагностики и лечения основных злокачественных опухолей женских гениталий в амбулаторных условиях: Дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 2011. 239 с.
36. Новик В.И. Использование компьютерных технологий в цитологической диагностике новообразований // *Вопр. онкол*. 2000. Т. 46. № 2. С. 239–242.