

# СОВРЕМЕННЫЕ ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

**М.Г. Леонов<sup>1</sup>, Т.В. Шелякина<sup>2</sup>, С.Н. Чернов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Онкологический диспансер № 3 г. Новороссийска

<sup>2</sup> Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

**Цель:** Данное исследование было запланировано для оценки эффективности метода жидкостной цитологии в ранней диагностике рака шейки матки.

**Материалы и методы:** Оценка эффективности метода жидкостной цитологии была проведена путем сравнительного анализа 1000 мазков, произведенных в централизованной цитологической лаборатории ГБУЗ «Онкологический диспансер № 3» (г. Новороссийск) рутинным методом для женских консультаций ЛПУ города, и мазков, полученных методом жидкостной цитологии при обследовании 396 клинически здоровых женщин. Суть метода жидкостной цитологии заключается в том, что материал, полученный с поверхности влажной порции шейки матки и из цервикального канала, переносится в жидкую среду накопления. Из этой клеточной суспензии готовится монослойный препарат, что способствует устранению неоптимальных мазков.

**Результаты:** В целом патология шейки матки путем рутинных цитологических исследований была выявлена в 29,1% наблюдений, а методом жидкостной цитологии — в 52,1%. При этом фоновые заболевания, выявленные методом жидкостной цитологии, были диагностированы в 1,8 раза чаще, дисплазии — в 1,4 раза чаще, а рак шейки матки — в 2,5 раза чаще, чем при обычном цитологическом исследовании.

**Выводы:** Оптимизация цитологического скрининга рака шейки матки методом жидкостной цитологии способствует повышению его выявляемости с 0,5% до 1,3%, а дисплазий шейки матки — с 1,3% до 1,8% в общей популяции женщин, а в группах повышенного риска эти показатели будут еще более значимыми.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, скрининг, жидкостная цитология.

## THE MODERN METHODS OF CERVICAL CANCER PREVENTION POLICY

**M.G. Leonov<sup>1</sup>, T.V. Sheliakina<sup>2</sup>, S.N. Chernov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> State Budget Healthcare Institution «Oncologic Dispensary № 3»

<sup>2</sup> Federal State Budget Institution «Rostov Scientific Research Institute of Oncology»

**Objective:** The present research was intended to evaluate the effectiveness of liquid-based cytology method in early diagnosis of cervical cancer.

**Materials and Methods:** The evaluation of liquid-based cytology method was performed using comparative analysis between 1000 cervical smears, made by the Centralized Cytological Laboratory of the State Budget Healthcare Institution «Oncologic Dispensary № 3» (Novorossiysk), which is the routine control method at the Women's Health Clinics of the healthcare institutions of the city, and the smears, obtained with the liquid-based cytology method from 396 healthy women. With liquid-based cytology method the material scraped from the vaginal portion of cervix and from cervical canal is transferred into liquid collection medium. This cell suspension is used for the preparation of monolayer specimen, what facilitates the elimination of non-optimal cervical smears.

**Results:** On the whole, with routine cytological examination the cervical pathology was detected in 29,1% of observations and with liquid-based cytology method — in 52,1%. Furthermore, the underlying diseases detected with liquid-based cytological method were diagnosed 1.4 times more often, and cervical cancer — 2.5 times more often, than with a common cytological examination.

**Conclusions:** Optimization of cervical cancer cytological screening performed with liquid-based cytology method facilitates an increase of its detection from 0.5% to 1.3%, and of cervical dysplasia — from 1.3% to 1.8% in the population-based study, and in high-risk groups these rates will be even more significant.

**Key Words:** cervical cancer, screening, liquid-based cytology 0.5%.

Сегодня возможна профилактика рака шейки матки различными методами — и первичными, и вторичными, и третичными.

В рамках первичной профилактики вполне реально снизить воздействие управляемых этиопатогенетических факторов, повести санацию и своевременное лечение фоновых и хронических заболеваний шейки матки у контингента лиц онкологического риска по этому заболеванию, вакцинацию и т.п.

В рамках вторичной профилактики разработано множество различных форм скрининга, включающих современные методы отбора групп повышенного риска заболевания раком шейки матки и методы ранней диагностики на основе современных высоких технологий.

Кроме того, отметим, что рак шейки матки, как визуальная локализация, наиболее доступен для профилактики и ранней диагностики вначале в учреждениях общей лечебной сети, а затем — в учреждениях онкологической службы.

В тех случаях, когда используются все организационные формы первичной и вторичной профилактики рака шейки матки, как и других локализаций рака (легких, желудка и др.), достигаются ожидаемые результаты их ранней диагностики, снижение случаев заболевания и смерти от соответствующих форм злокачественных новообразований, а также случаев запущенности процессов. Однако практически во всех учреждениях здравоохранения общей лечебной сети и в специализированных онкологических клиниках в полной мере все эти методы не используются. Это связано, с одной стороны, с разрушением профилактической направленности здравоохранения в России в 90-е годы XX столетия. В этот период сократилось число ФАПов, онкокабинетов, смотровых кабинетов поликлиник (на отдельных территориях до 50%).

С другой стороны, до сих пор профилактические осмотры населения проводятся формально, без учета принятых стандартов; сказывается недостаточная степень контроля результативности профосмотров, низкий уровень санитарной культуры населения, а также дожившие до настоящего времени особенности менталитета ряда национальных контингентов, связанные с отказом обращаться к фельдшеру или акушеру-гине-

кологу; свою негативную роль играет также отсутствие административных, экономических, организационных рычагов стимулирования выявления рака и преемственности между онкологической службой и учреждениями общей лечебной сети. Это не могло не отразиться на ранней диагностике рака шейки матки — возрос удельный вес запущенных форм, увеличилась доля рака шейки матки в структуре онкологической заболеваемости женского населения и т. д.

Нельзя не согласиться с мнением В.И. Новика (2010): в России все еще не сформирована официальная программа организованного цитологического скрининга рака шейки матки, поскольку нельзя ограничиваться лишь ежегодными профилактическими осмотрами всех женщин старше 18 лет с проведением цитологического исследования мазков из шейки матки и шеечного канала. В течение последних 25 лет стратегия скрининга рака шейки матки не менялась, между тем в мире при организованном скрининге соотношение CIN III и *situ* к инвазивному раку шейки матки в выявленных случаях составляет 20:1, а в России — 1:6,2 [6, 8].

Таким образом, учитывая все вышесказанное, отметим, что в последнее десятилетие проблемы рака шейки матки стали актуальны, особенно среди отечественных ученых и в целом в здравоохранении России.

С целью оптимизации методов ранней диагностики, скрининга и всех форм профилактики рака шейки матки восстанавливаются смотровые кабинеты, внедряются вакцинация и новые технологии диагностики (цитологические, гистологические, молекулярно-биологические), активизируются эпидемиологические методы исследований в установлении региональных факторов риска, направленных на формирование контингентов населения повышенного риска заболевания раком шейки матки, как одного из звеньев его скрининга.

Как известно, классикой своевременной диагностики рака шейки матки является организация качественной цитологической диагностики. Этот метод сформулирован еще в 40-х годах прошлого столетия благодаря классическим работам Папаниколау, которые показали его чувствительность и эффективность в выявлении предраковых форм (дисплазий) и началь-

ного преклинического рака шейки матки (карциномы *in situ*, микроинвазивного и скрытого инвазивного рака).

Активный цитологический скрининг показал, что его достоверность не зависит от стадии заболевания и может составлять 89,7–96,3% [5, 15].

Благодаря высокой информативности, простоте применения и безопасности получения материала цитологическое исследование нашло вначале широкое, а затем обязательное применение в системе массовых профилактических осмотров женского населения [7, 14, 17].

Несмотря на то, что цитологический метод имеет некоторые недостатки, связанные с низким качеством получения и обработки цитологического материала и приводящие к ложноотрицательному результату в пределах от 1,5% до 55%, в России за этот период метод цитологической диагностики рака шейки матки не претерпел никаких изменений [2, 3, 7, 10, 11].

Учитывая недостатки традиционного цитологического скрининга, мы предприняли попытку поиска возможностей его совершенствования и оптимизации, что убедило в целесообразности применения метода жидкостной цитологии.

Новый метод цитологического скрининга — жидкостная цитология — был разработан и одобрен к использованию в 1996 г. в США. С этого времени ученые всего мира сравнивают ее результаты с традиционными цитологическими исследованиями [13, 17].

На базе Онкологического диспансера № 3 Министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Новороссийск) в 2008–2010 годах мы провели аналогичное сравнительное исследование, а с 2011 г. этот метод диагностики введен в повседневную работу учреждения.

### **Материалы и методы**

Для улучшения качества скрининга рака шейки матки, а также сбора и хранения клеток мы ввели методику приготовления цитологических препаратов из материала, помещенного в жидкость, т.е. путем жидкостной цитологии, значительно повышающей качество исследования.

Суть метода жидкостной цитологии заключается в том, что материал, полученный с поверхности влажной порции шейки матки и из

цервикального канала, переносится в жидкую среду накопления. Из этой клеточной суспензии готовится монослойный препарат, что способствует устранению неоптимальных мазков как источника сомнительных диагнозов.

Важной технологической особенностью метода жидкостной цитологии является то, что исследуемый материал берется в специальный стабилизирующий раствор (среда № 199 или среда Игла), который обеспечивает его сохранность без разрушения и потери клеток. При этом весь клеточный материал сохраняется без изменения своих морфологических и иммуноцитохимических свойств до шести месяцев [1, 12, 20].

Для оценки эффективности метода жидкостной цитологии мы сопоставили его результаты с результатами традиционного цитологического скрининга рака шейки матки. Особое внимание было уделено полноценности полученного материала (адекватность мазка). Как известно, диагностическая точность цитологического исследования материала шейки матки во многом определяется качеством полученного материала (фактически клеточным составом мазка), который считается адекватным для исследования, если в мазках есть клетки эндометриального, плоского и метаплазированного эпителия с небольшим количеством элементов крови. Очень важно учитывать, что такой материал должен быть получен из зоны трансформации — участка, где наиболее часто возникает опухоль, иначе отсутствие клеток эндометриального эпителия, большое число эритроцитов свидетельствуют о малой информативности материала. Также материал считается неадекватным, если он представлен мазками с очень скудным числом клеток, большим количеством элементов крови, наличием артефактов, слишком тонкими или толстыми мазками, по которым невозможно правильно оценить цитологическую картину.

Его эффективность мы оценили, проводя сравнительный анализ 1000 мазков в централизованной цитологической лаборатории Онкологического диспансера № 3 г. Новороссийска рутинным методом для женских консультаций ЛПУ города, и мазков, полученных методом жидкостной цитологии при обследовании 396 клинически здоровых женщин.

## Опухоли шейки матки

При этом сравнивался процент выявляемости с помощью этих цитологических методов исследования фоновой, предраковой патологии и рака шейки матки.

### Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ эффективности диагностики заболеваний шейки матки традиционным цитологическим исследованием и методом жидкостной цитологии позволил обнаружить существенную разницу в частоте выявляемости патологии шейки матки в изучаемых группах (см. табл.).

В целом патология шейки матки при проведении 1000 рутинных цитологических исследований выявлена в 29,1% случаев, а при жидкостной цитологии — в 52,1% случаев. При этом фоновые заболевания, установленные при жидкостной цитологии в сравнении с обычным цитологическим исследованием, были диагностированы в 1,8 раза чаще, дисплазии — в 1,4 раза чаще и рак шейки матки — в 2,5 раза.

Среди 396 женщин, обследованных методом жидкостной цитологии, здоровыми были признаны 190 (47,9%) из них. В целом легкая, умеренная, тяжелая дисплазии были выявлены в 1,8%, а рак шейки матки — в 1,3% случаев.

Неопухольевые (фоновые) заболевания шейки матки, диагностированные в 194 (49,0%) случаях, представлены эктопией цервикального эпителия, гиперкератозом многослойного плоского эпителия, атипической железистой гиперплазией эндоцервикального эпителия и хроническим цервицитом.

Дисплазия эпителия шейки матки легкой степени распознана в двух случаях (0,5%), умеренная дисплазия — в 4 (1%), тяжелая дисплазия — в одном (0,3%) наблюдении, carcinoma in situ выявлена — у двух (0,5%) жен-

щин, а инвазивный рак шейки матки — у трех (0,8%) больных.

В группе женщин, обследованных обычным цитологическим методом, фоновые заболевания были диагностированы в 27,3% случаев, дисплазии разной степени — в 1,3%, рак шейки матки — 0,5%.

Таким образом, диагностическая ценность жидкостной цитологии в выявлении патологии шейки матки в целом в 1,8 раза выше, чем рутинных цитологических исследований, и это доказывает высокую эффективность использования метода жидкостной цитологии в гинекологической и онкогинекологической практике.

Как известно, у больных дисплазией эпителия риск возникновения преинвазивного рака шейки матки в 20 раз выше, чем во всей популяции, а инвазивные формы рака шейки матки выявляются в 10 раз чаще. По данным ВОЗ, переход выраженной дисплазии эпителия в рак in situ длится от трех до восьми лет, еще 10–15 лет проходит до развития микроинвазивного рака [2].

По нашим наблюдениям, дисплазия III степени и carcinoma in situ регистрируются чаще у женщин, не посещавших гинеколога в течение пяти лет, однако наблюдались случаи развития carcinoma in situ менее, чем за 12 месяцев.

При анализе диагностических ошибок цитологического отделения учитывали следующее:

- участие врачей отделения в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований;
- внутривлабораторный контроль качества;
- тесное взаимодействие врачей-морфологов (цитологического и патологоанатомического отделений) с онкогинекологами, акушерами-гинекологами и акушерками смотровых кабинетов;
- постоянное сравнение результатов цитологического и гистологического исследований;

Таблица 1

### Анализ эффективности диагностики заболеваний шейки матки методом жидкостной цитологии

Заболевания шейки матки	Результаты, полученные обычным цитологическим методом	Результаты, полученные методом жидкостной цитологии
Рак	2 (0,5%)	5 (1,3%)
Дисплазии	5 (1,3%)	7 (1,8%)
Фоновые заболевания	108 (27,3 %)	194 (49,0 %)

- сравнение данных по диагностике различных поражений шейки матки с информацией, полученной из доступной специальной литературы.

Сравнение результатов цитологического исследования с гистологическим диагнозом — важнейший метод контроля качества в цитологической лаборатории. Разумеется, нельзя забывать, что и при гистологической оценке поражения, особенно степени дисплазии эпителия, возможны ошибки.

При ретроспективном анализе цитологических мазков, выполненных обычным методом, было выявлено 12 случаев с поражениями шейки матки (рак и дисплазии), которые верифицированы в 100% случаев, т.е. совпадение результатов цитологического и гистологического исследований отмечено у всех пациенток. При сопоставлении цитологических и гистологических данных возможно несоответствие ошибочно отрицательных результатов (ООР) или ошибочно положительных результатов (ОПР). Причинами несоответствия результатов цитологического и гистологического исследования могут быть:

- неправильная интерпретация выявленных клеточных изменений;
- наличие ООР и ОПР при гистологическом исследовании;
- получение неадекватного материала, в том числе феномен «обманчивости повторного мазка» (феномен Koss: в повторном мазке из шейки матки, полученном менее, чем через три месяца после первого мазка, часто обнаруживают меньшую степень или полное отсутствие атипичии эпителия по сравнению с первым исследованием).

Однако в связи с небольшим количеством наблюдений в нашем исследовании не было отмечено ООР и ОПР.

Таким образом, в крупном онкологическом учреждении должны быть условия для быстрого сопоставления результатов цитологического и гистологического исследований, что, несомненно, повысит качество и эффективность морфологической диагностики предопухолевых поражений и рака шейки матки. Для повышения качества цитологического распознавания заболеваний шейки матки необходим постоянный анализ и персональный учет ошибок цитологической диагностики.

Результаты, полученные нами методом жидкостной цитологии, оказались более точными, чем те, что проведены методом обычной цитологии, и отражают более либеральное использование цитологических критериев для диагностики патологических изменений с помощью традиционных мазков. Использование жидкостной цитологии, таким образом, позволяет снизить число ложноположительных и ложноотрицательных результатов, что способствует выявлению начальных изменений в спектре потенциально злокачественных поражений.

Этот метод позволяет снять маску доброкачественности, которая может быть определена при обычном цитологическом скрининге, и более точно выделить пациентов с высокой степенью риска.

В заключение отметим, что в случаях, когда с помощью цитологического метода обследуются все женщины, можно среди значительной их части выявить больных с предраковыми заболеваниями и начальными стадиями рака, которые хорошо поддаются лечению, и таким образом предотвратить у них развитие инвазивного рака. Цитологическое обследование женщин не только приводит к уменьшению числа выявленных онкологических больных (за счет увеличения числа пациентов с предраковой патологией), но и изменяет соотношение инвазивных и прединвазивных форм рака в пользу последних. Выявление заболеваний в преคลินิกической фазе дает возможность излечить больных «сберегающими» методами, сократить сроки их лечения, снизить случаи инвалидизации и смертности, т.е. имеет также и профилактический, и экономический эффекты.

Следовательно, чувствительность цитологического исследования — весьма важный фактор эффективности скрининга рака шейки матки, что мы и попытались показать в нашей работе.

Нельзя не согласиться с мнением Г.Т. Сухих, В.А. Солодкого, Л.А. Ашрофяна и соавт. (2011) в том, что при профилактическом обследовании используются многочисленные методы, информативность которых часто не соответствует требованиям скрининга и ранней диагностики, т.е. в практической деятельности специалисты прочно стоят на старых позициях.

Отсюда авторы закономерно ставят вопрос о том, что в практику должны внедряться только те методы диагностики, эффективность которых превышает уже существующие. В такой же мере это касается и метода жидкостной цитологии, впервые апробированного в России на базе Онкологического диспансера № 3 г. Новороссийска, в системе организованных форм скрининга рака шейки матки. Если учесть высокую выявляемость рака шейки матки в целом и на ранних стадиях, *carcinoma in situ* и предраковых заболеваний, связанную с высокой экономической эффективностью лечения этой категории пациентов, то включение этого метода в скрининг рака шейки матки весьма целесообразно.

На первом этапе следует внедрять метод жидкостной цитологии на базе крупных онкологических учреждений, и затем, с созданием высокотехнологичной автоматизированной системы скрининга этим методом (до 1000 цитологических препаратов в смену), станет возможным его внедрение и в систему общей лечебной сети.

Согласно литературным данным [14, 15, 22, 23], жидкостная цитология должна обязательно выполняться в тех случаях, когда в дальнейшем планируется иммуноцитохимическое исследование. На светооптическом уровне невозможно отличить дисплазию, вызванную ВПЧ, от неопухолевого, возникшей вследствие воспаления. Совместное использование жидкостной цитологии и иммуноцитохимического исследования онкомаркера p16ink46 в скрининге рака шейки матки поз-

воляет выявлять опухоли на ранних стадиях развития, когда излечимость этого заболевания близка к 100% [14, 22, 23], что будет вносить существенный вклад в снижение уровня показателя заболеваемости и смертности от рака шейки матки.

Учитывая тот факт, что биоматериал, полученный методом жидкостной цитологии, может храниться в среде накопления при определенной температуре до шести месяцев, его будет можно использовать для иммунохимических реакций.

Все вышеприведенное позволяет считать, что в случаях организации автоматизированной системы скрининга рака шейки матки с помощью жидкостной цитологии можно получить экономически выгодную раннюю диагностику рака шейки матки и его лечение.

### Выводы

Оптимизация цитологического скрининга рака шейки матки методом жидкостной цитологии способствует повышению его выявляемости с 0,5% до 1,3%, а дисплазий шейки матки — с 1,3% до 1,8% в контингенте обратившихся к онкогинекологу женщин, а в группах повышенного риска эти показатели будут еще эффективнее.

Очень важным преимуществом *tospin*-препаратов является то, что их можно с успехом использовать для молекулярно-биологических исследований, в частности, выраженное уплотнение клеток значительно улучшает качество образцов для выполнения иммуноцитохимических реакций и гибридизации *in situ*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болгова Л.С., Туганова Т.Н., Воробьева Л.И. и соавт. Цитологический скрининг рака шейки матки: Пособие для врачей. М., 2007.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Л., 1989.
3. Вишневецкая Е.Е., Бохман Я.В. Ошибки в онкогинекологической практике. Минск, 1994.
4. Волошина Н. Современные аспекты патологии шейки матки // *Жіночий лікар*. 2008. № 3. С. 16.
5. Комарова Л.Е. Профилактика и ранняя диагностика рака шейки матки // *Практическая медицина*. 2009. № 4 (36). С. 15–16.
6. Короленкова Л.И. Инвазивный рак шейки матки — упущенные возможности диагностики CIN // *Онкогинекология*. 2012. № 2. С. 19–22.
7. Кузнецова В.В., Козаченко В.П., Лебедев А.И. и соавт. Рак шейки матки // *Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей* / Под ред. В.П. Козаченко. М., 2005.

8. *Напалков Н.П., Мерабишвили В.М.* // Злокачественные опухоли (по данным стран — членов СЭВ): Сб. научных работ. Л., 1986. С. 74–102.
9. *Новик В.И.* Факторы эффективности цитологического скрининга рака шейки матки // Практическая онкология. 2010. Т. 11. № 2. С. 66–71.
10. *Новикова Е.Г., Антошечкина Е.Т.* Ошибки в диагностике и лечении рака шейки матки. Ошибки в клинической онкологии / Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. М., 2001. С. 422–434.
11. *Новикова Е.Г., Чиссов В.И., Чулкова О.В.* и соавт. Органосохраняющее лечение в онкогинекологии. М., 2000.
12. *Полонская Н.Ю., Юрасова И.В., Сокольская Т.Ю.* Преимущество и эффективность стандартизации цитологических исследований в гинекологии // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 11. С. 47–50.
13. *Прилепская В.П.* Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые исследования (Клиническая лекция) // Гинекология. 2007. Т. 9. № 1. С. 24–28.
14. *Протасова А.Э.* Клиническая оценка и фармакоэкономический анализ диагностики и лечения основных злокачественных опухолей женских гениталий в амбулаторных условиях: Дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2011.
15. *Протасова А.Э., Орлова Р.В., Дзюбий Т.И.* и соавт. Современные подходы к цитологическому скринингу рака шейки матки: Обзор литературы // Онкогинекология. 2012. № 4. С. 35–39.
16. *Сагайдак В.Н., Комарова Л.Е.* // Вестник ОНЦ АМН России. 1992. № 4. С. 43–48.
17. *Самсонова М.В., Черняева А.Л.* Стандартные цитопрепараты бронхоальвеолярного лаважа в исследовании патологии легких // Лаборатория. 1997. № 6. С. 7–9.
18. *Сухих Г.Т., Солодкий В.А., Аиروفян Л.А.* и соавт. Скрининг и ранняя диагностика гинекологического рака. М.: Молодая гвардия, 2011.
19. *Хасанов Р.Ш., Шакиров К.Т., Габитова С.Е.* и соавт. Подходы к организации цитологического скрининга рака шейки матки в Республике Татарстан // Практическая медицина. 2009. № 4 (36). С. 106–109.
20. *Шабалова И.П., Полонская Н.Ю.* Основы клинической цитологической диагностики: Учеб. пособие. М., 2009.
21. *Ayton P.* // Cancer J. 1987. V. 1. P. 342.
22. *Antila A., von Karsa L., Asmaa A.* et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe // Europ. J. Cancer. 2009. V. 15. P. 2649–2658.
23. *Rocco J.W., Sidransky D.* p16 (MTS-1/CDKN2/INK4a) in cancer progression // Exp. Cell Res. 2001. V. 264. P. 42–55.