

Возрождение цервикального скрининга в России – каким оно должно быть?

д.м.н. Короленкова Л.И.,

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва, Россия

Рак шейки матки (РШМ) – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований среди женщин как в мире, так и в России, уступая по частоте только раку молочной железы и колоректальному раку. Это наиболее частая злокачественная опухоль у женщин 15-39 лет. Каждая второй случай из вновь выявленных заканчивается смертельным исходом (525 000 случаев заболевания ежегодно и более 275 000 смертей) [1]. В России за 5 лет отмечен прирост заболевания 12,8%, заболеваемость составляет 13,9 на 100 000 женщин. В РФ в 2009 году зарегистрировано 14351 вновь выявленных случаев [2]. Отмечен рост заболеваемости преимущественно у женщин моложе 40 лет, связанный с увеличением распространенности ВПЧ - инфекции у поколения «сексуальной революции» [1, 2].

РШМ наиболее полно отвечает требованиям к заболеваниям, подлежащим высокоэффективному и экономически целесообразному организованному скринингу. Это визуальность процесса с доступностью получения диагностического материала, длительный период развития с выраженными формами предрака, чувствительные, специфичные и недорогие тесты (цитологический и определение ВПЧ с возможностью соединения их в жидкостной технологии), возможность ранней диагностики и несложного недорогого органосохраняющего лечения на стадии CIN с гарантией выздоровления.

Предрак шейки матки – цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) трех степеней предшествуют инвазивному раку на протяжении многих лет и даже десятилетий и возникают на фоне персистирующей инфекции, вызванной вирусами папилломы человека высокого канцерогенного риска

(ВПЧ ВКР). С ВПЧ ВКР ассоциированы практически все тяжелые CIN и РШМ [3-6].

В современных условиях цитологический метод остается ведущим инструментом скрининга. Он усовершенствован созданием в 1990г. жидкостной технологии и автоматизированных систем приготовления и/или просмотра стандартизованных цитологических препаратов, свободных от элементов крови и воспаления. Кроме того, в настоящее время доказано, что тестирование на ВПЧ ВКР значительно повышает чувствительность скрининга в отношении CIN2 и более тяжелых повреждений (CIN2+). Оно применяется в качестве как дополнительного, так и первичного инструмента скрининга, увеличивает число обнаруженных в первом раунде CIN2-3/CIS (carcinoma in situ), и с большей эффективностью предупреждает развитие инвазивного рака [7,8].

Метод жидкостной технологии позволяет исследовать цитологический и ВПЧ-тест одном образце биологического материала, а также провести дополнительное исследование маркеров перехода продуктивной ВПЧ-инфекции в трансформирующую [9]. Для жидкостной цитологии существует несколько платформ, наиболее распространенные из которых: SurePath (BD, США), ThinPrep (Hologic Inc., США), и BestPrep (CellSolutions, США) - при сходной их чувствительности в отношении CIN2+, платформа SurePath является наиболее специфичной (66,9% против 61,6% и 49,2%, соответственно) и имеет наименьшее количество неудовлетворительных мазков (0% против 4,8% и 1,2%, соответственно) [10].

В России государственной программы организованного скрининга РШМ не существует. В некоторых областях есть лишь несколько программ с малочисленным контингентом. Имеются «остатки» смотровых кабинетов и элементы оппортунистического скрининга – выявление CIN и РШМ при свободном обращении женщин, чаще по поводу сопутствующих гинекологических заболеваний или беременности, обычно только традиционным цитологическим исследованием мазков.

Цель исследования: анализ эффективности существующих разрозненных элементов цервикального скрининга в России.

Материалы и методы

В РОНЦ с 2006 по 2011 гг. обратились 3243 больных инвазивным РШМ и 735 больных CIN, в том числе 519 больных CIN3/CIS. Доля микроинвазивного рака составили 4,5%, а III-IV стадии – 42,5%.

Все больные CIN и МРШМ обследованы по протоколу: со сбором анамнеза и анкетированием, видеорегистрацией кольпоскопических картин; цитологически, в том числе с использованием жидкостной технологии; вирусологически с тестированием на ВПЧ ВКР методом ПЦР с типированием вируса и методом гибридного захвата (HC2 – Digene-тест); с окончательной гистологической верификацией по материалам петлевой эксцизии зоны трансформации (ЗТ) различной глубины, в том числе - конизации.

Результаты и обсуждение

Соотношение преинвазивного (CIN3/CIS) и инвазивного РШМ среди наших больных составило 1:6,2, в то время как в мире на 10 млн вновь регистрируемых ежегодно CIN3/CIS приходится 525 тысяч больных РШМ, т.е. это соотношение прямо противоположно и составляет 20 случаев CIN3/CIS на 1 случай инвазивного РШМ [2]. Таким образом, заболевание более чем в 6 раз чаще выявляется на уровне инвазивного РШМ, и редко диагностируется на преинвазивной стадии. Более чем у 40% больных процесс диагностирован запущенным. Эти факты свидетельствуют о крайне низкой эффективности диагностики заболевания в России.

Средний возраст сексуального дебюта у больных CIN3/CIS и МРШМ, родившихся в 1980-95 годах, составил 15,5 лет, и был на 5 лет меньше, чем у родившихся в 1950-1969 годах (M=20,7 лет) и 1970-79 годах (M=19,2 года) ($p<0,05$). Рост заболеваемости среди молодых женщин - результат более раннего инфицирования ВПЧ ВКР.

Менталитет подростков, рано начавших половую жизнь (в 15-17 лет), предопределяет и частую смену половых партнеров, что повышает риск инфицирования вскоре после начала половой жизни и уменьшает возраст начала заболевания. Более 5 половых партнеров имели 45,7% больных, при этом в возрасте 20 - 29 лет – 52,8%, 30 - 39 лет - 47,8%, 40 - 49 лет – 36,7%, 50 - 59 лет – 27,3% больных. Это связано с пропагандой в СМИ свободных сексуальных отношений в России в постперестроечный период.

Анамнез больных, в частности, малая частота выявления неопластического процесса на профилактическом осмотре показал низкую эффективность оппортунистического скрининга. Инвазивный рак выявляли преимущественно при обращении с жалобами и наличии визуально определяемой опухоли.

У 40% пациенток с CIN и микрокарциномой заболевание было обнаружено с помощью цитологического исследования мазков (аномалии от ASCUS и более), но только у 10,2% обследование было начато с профилактического осмотра (при этом лишь у 2,3% - в смотровых кабинетах), остальные обращались с сопутствующими заболеваниями или беременностью.

Лишь у 10,5% больных CIN и РШМ в анамнезе было проведено тестирование на ВПЧ ВКР качественным ПЦР, 1,5% - количественным ПЦР в реальном времени, 0,3% - сделан ВПЧ-тест гибридного захвата (HC2) с определением вирусной нагрузки.

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 давно существующей, легко визуализируемой опухоли, когда была необходима биопсия, а цитологическое исследование уже не имело диагностической ценности. Выявление таких больных нельзя отнести к результативности оппортунистического скрининга. Все это свидетельствует об исключительно

низкой эффективности оппортунистического скрининга в России. Причинами служат крайне малый охват населения, недостаточная чувствительность традиционного цитологического исследования, неиспользование современных инструментов скрининга, низкое качество полученного для исследования материала.

Соотнесение данных видеокольпоскопических и морфологии показало, что предрак и РШМ возникают и прогрессируют в центральных отделах шейки матки: в зоне трансформации, в переходной зоне и эндоцервикальных криптах вследствие повреждения ВПЧ ВКР полипотентных стволовых клеток, расположенных здесь под цилиндрическим эпителием. Забор образцов чаще всего осуществляется простыми шпателями или шпателями Эйра с получением материала с эктоцервикса, т.е. только с видимой части ЗТ. В материале не представлены повреждения скрытой в канале части ЗТ и эндоцервикальных крипт.

Изучение вирусологического статуса больных показало, что практически все больные CIN2 и все - CIN3/CIS и МРШМ имели положительный HC2 тест на ДНК ВПЧ ВКР. В отличие от ПЦР тест HC2 (Digene/Qiagen) определяет только клинически значимые концентрации 13 типов ВПЧ ВКР – вирусную нагрузку в клеточном субстрате, полученном из ЗТ, в том числе из её невидимой части и крипт. Преимущественными типами вируса были 16 и 18. Лишь среди больных CIN1 треть не была ассоциирована с ВПЧ высокого канцерогенного риска и не имела статуса предрака. Чувствительность тестирования на ВПЧ ВКР методом гибридного захвата (HC2 – Digene-теста) для CIN3 и МРШМ составила 100%, а для CIN2 — в 98,6% случаев. Из 217 больных с аномальными мазками и отрицательным HC2-тестом лишь у 2-х (0,9%), был обнаружена CIN2. HC2 тест на ВПЧ ВКР имеет практически 100% предсказательную ценность отрицательного результата. У пациенток с негативным тестом можно исключить CIN тяжелой степени даже при пограничной патологии в мазках (ASCUS) или аномальных кольпоскопических картинах. Сочетание цитологического исследования и

теста на ДНК ВПЧ ВКР Hybride Capture 2 повышает эффективность диагностики CIN и МРШМ.

Мы проанализировали информативность мазков, взятых с экто- и эндоцервикса у больных с верифицированным неопластическим процессом (CIN3 и микрокарциномой). Из 544 больных с информативными мазками у 174 (32%) аномальные клетки были обнаружены только в материале эндоцервикса, взятом из эндоцервикальных крипт щеткой для теста гибридного захвата. При скрининге с традиционным взятием мазков эти больные не были бы выявлены!

Качество и полнота полученного материала является первоосновой успеха скрининга и зависит от характера используемого инструмента, давления на него при заборе и возрастного расположения ЗТ. Необходимо, чтобы была представлена вся ЗТ, в том числе скрытая в канале ее часть. Веерообразная щетка Rovers Cervex-Brush Combi (BD, США) с пластиковыми щетинками, которая отличается наличием дополнительных горизонтальных щетинок на жестком штифте, вводимом в эндоцервикс, позволила бы получить объединенный материал из всей зоны трансформации и эндоцервикальных крипт и избежать гиподиагностики. Она также может быть отделена и помещена транспортную среду и использована для жидкостной цитологии.

Жидкостная технология позволяет получить в достаточно мере стандартизованные препараты, которые могут быть оценены в автоматизированной системе, что в свою очередь, позволяет сократить количество цитологов и предельно централизовать оценку аномальных картин, выбранных автоматизированной системой. Мазки, изготовленные по жидкостной технологии на платформе SurePath, в сравнении с обычными мазками имеют сходную чувствительность в отношении аномалий, но гораздо меньший процент неудовлетворительных мазков (2,7% против 9,1%) [11].

Существуют автоматизированные компьютерные системы для анализа и сортировки изображений цитологических мазков - FocalPoint GS для

SurePath, и ThinPrep Imager для ThinPrep. Мета-анализ, включивший 42 исследования и более 1100000 мазков для каждой системы, выполненный Fountaine (2012), показал, что при использовании системы FocalPoint GS количество мазков, признанных неудовлетворительными, меньше, чем при использовании ThinPrep Imager (0,2% против 1,5%, соответственно), и большинством авторов система FocalPoint GS признана более эффективной [12].

Кроме этого, в этом же образце возможно исследование дополнительных маркеров, в частности ВПЧ-тестирование, p16, Ki-67 и теломераза для сортировки женщин с неясными результатами мазков и определения дальнейшей диагностической тактики [9].

Заключение

Рост заболеваемости раком шейки матки в России, особенно среди молодых женщин репродуктивного возраста, низкая частота выявления преинвазивных поражений шейки матки по сравнению с инвазивными, выявление заболевания в запущенных стадиях более чем у 40% больных свидетельствуют о необходимости возрождения цервикального скрининга в стране. Скрининг необходимо организовывать на современном технологическом уровне с использованием современных его инструментов и широким охватом населения. Целью организованного скрининга является выявление ранних форм (CIN, преинвазивного и микроинвазивного рака) при отсутствии визуальных признаков опухоли. Важно внедрение цитологического исследования, основанного на жидкостной технологии с её более стандартизованными результатами и одновременным определением ВПЧ ВКР, позволяющим сортировать женщин с неясными результатами мазков и использовать в едином образце дополнительные прогностические тесты (p16, Ki-67 и др.) для выделения женщин с трансформирующей ВПЧ-инфекцией. При этом в случаях обнаружения аномальных мазков нет

необходимости в повторном приглашении пациентки и дополнительном получении материала.

Для уменьшения количества ложноотрицательных результатов при заборе цервикальных образцов необходимо избегать традиционных шпателей и использовать щетку Rovers Cervex-Brush Combi (BD, США), позволяющей получить репрезентативный материал со всех отделов шейки матки, где может развиваться неопластический процесс - как с экто-, так и из эндоцервикса. Целесообразно и высокоэффективно применение автоматизированных систем для приготовления и первичной сортировки мазков до участия врача-цитолога. Это позволит специалисту просматривать лишь автоматически отобранные аномальные изображения. Возможна передача отобранных системой цитологических картин на большие расстояния с помощью глобальной информационной сети с целью трактовки их цитологами самой высокой квалификации. Наиболее эффективной автоматизированной системой для цервикального скрининга признана система FocalPoint GS. Использование автоматизированных систем позволит стандартизировать цитологические мазки, минимизировать число неудовлетворительных образцов, централизовать трактовку результатов в единичных цитологических лабораториях и уменьшить временные и материальные затраты на широкую сеть специалистов-цитологов, необходимость их подготовки, обучения для организованного скрининга.

Литература.

1. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 году / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, № 3. – приложение 1.
2. Jemal, A. Global cancer statistics / A. Jemal, F. Bray, M.M. Center, J. Ferlay, E. Ward et al. // CA Cancer J. Clin. – 2011. – Vol. 61(2). – P.69-90.
3. Walboomers, J.M. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide / J.M. Walboomers, M.V. Jacobs, M.M. Manos, F.X.

Bosch, J.A. Kummer, K.V. Shah, P.J. Snijders, J. Peto, C.J. Meijer, N. Muñoz // *J. Pathol.* – 1999. – Sep. – 189(1):12-9.

4. Stern, P.L. Vaccines for the prevention of cervical cancer / P.L. Stern, H.C. Kitchener // Oxford university press. – 2008. – P. 176.

5. Bosch, F.X. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia / F.X. Bosch, A.N. Burchell, M. Schiffman, A.R. Giuliano, S. de Sanjose, L. Bruni, G. Tortolero-Luna et al. // *Vaccine.* – 2008. – Aug. – 19. – 26 Suppl 10:K1-16.

6. McCredie, M.R. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study / M.R. McCredie, K.J. Sharples, C. Paul et al. // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 425-34.

7. Junyangdikul P, Tanchotsrinon W, Chansaenroj J, Nilyaimit P, Lursinsap C, Poovorawan Y. Clinical Prediction Based on HPV DNA Testing by Hybrid Capture 2 (HC2) in Combination with Liquid-based Cytology (LBC). *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(2):903-7.

8. Naucler, P. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening / P. Naucler, W. Ryd, S. Törnberg et al. // *J. Natl Cancer Inst.* – 2009. – Vol. 101(2). – P. 88-99.

9. Juric D, Mahovlić V, Rajhvajn S, Ovanin-Rakić A, Skopljanac-Macina L. Liquid-based cytology--new possibilities in the diagnosis of cervical lesions. *Coll Antropol.* 2010 Mar;34(1):19-24.

10. Alaghebandan R. Performance of the CellSolutions Glucyte liquid-based cytology in comparison with the ThinPrep and SurePath methods. *Acta Cytol.* 2013;57(2):189-97.

11. Sykes PH, Harker DY, Miller A, Whitehead M, Neal H, Wells JE, Peddie D. A randomised comparison of SurePath liquid-based cytology and conventional smear cytology in a colposcopy clinic setting. *BJOG.* 2008 Oct;115(11):1375-81.

12. Fontaine D, Narine N, Naugler C. Unsatisfactory rates vary between cervical cytology samples prepared using ThinPrep and SurePath platforms: a review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2012 Apr 13;2(2).