

Г.И. Вергейчик

ЦЕННОСТЬ РАСШИРЕННОЙ КОЛЬПОСКОПИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ПРЕДРАКОВОЙ ПАТОЛОГИИ И ПРЕИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии

Учреждение Образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Рак шейки матки может быть предупрежден за счёт хорошо организованной диагностики и эффективного лечения предраковых заболеваний.

В течение последних 40 лет единственная рекомендуемая ВОЗ скрининговая программа рака шейки матки – это Pap-test – цитологическое исследование мазков из влажной порции шейки матки и цервикального канала, окрашиваемых по Папаниколау.

Условиями эффективного популяционного скрининга являются:

1. Охват не менее 80% населения, подлежащего скринингу.
2. Периодичность проведения скрининга (для рака шейки матки – 1 раз в 3 года, согласно рекомендациям ВОЗ).
3. Обеспечение лечения скрининг-позитивных женщин.

В странах, где цитологический скрининг является государственной программой, удаётся поддерживать заболеваемость раком шейки матки на достаточно низком уровне, менее 10 случаев на 100 000 населения. Заболеваемость раком шейки матки в Республике Беларусь составляет 17,4 случая на 100 000 населения за 2005 год [2]. В течение последних 10-15 лет резко изменилась возрастная структура заболевших раком шейки матки, и смещение произошло в сторону женщин молодого возраста. Данная тенденция характерна как для стран, пользующихся организованной скрининговой программой, так и для стран, в которых отсутствует скрининг рака шейки матки.

Например, Великобритания ежегодно на организованный скрининг рака шейки матки тратит около 125 миллионов фунтов стерлингов, тем не менее, последние 10 лет наблюдается устойчивая тенденция к росту заболеваемости женщин до 45 лет. Для женщин в возрасте 15-44 года уровень заболеваемости раком шейки матки в конце 90-х вернулся к уровню заболеваемости 1979 года. [7]. Эта тенденция связана с широким распространением генитальной папилломавирусной инфекции (HPV-инфекция), которая является основным этиологическим фактором рака шейки матки, что обусловлено изменением стереотипов сексуального поведения женщин и пределом возможностей цитологического метода диагностики.

Во многих странах основной тактикой ведения дисплазии лёгкой степени является динамическое наблюдение с использованием повторных цитологических мазков, в 7-10% случаев при CIN 3 в цитологических мазках обнаруживаются атипические клетки с неопределённым значением или лёгкая дисплазия. Основным путём наблюдения в этих ситуациях является повторный цитологический мазок через 6 месяцев, который не является высоко чувствительным методом, кроме того, 11% CIN 1 переходит 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]. Данные наблюдения демонстрируют, что инвазивный рак шейки матки у пациенток с эпителиальными дисплазиями развился в 93,3% случаев 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 не вызывает, как правило, проблем в постановке диагноза. Цель ранней диагностики патологии шейки матки – это выявление дисплазий и преинвазивного рака шейки матки, что позволяет не только излечить пациентку, но и сохранить репродуктивную функцию женщинам фертильного возраста. Это является ещё одним доказательством, что при появлении минимальных изменений в цитологических мазках пациентка должна быть дообследована с помощью более информативных методов, а не десятилетиями подвергаться только цитологическому контролю, который оборачивается развитием инвазивного рака шейки матки.

Согласно результатам мета-анализа 1995 года [4], в котором была проведена оценка разрешающей способности цитологического метода диагностики патологии шейки матки, было отмечено:

1. Чувствительность цитологического метода – 11-99%
2. Специфичность цитологического метода – 14-97%
3. Уровень ложно-негативных мазков при цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) 3 степени – 5-55%
4. Морфологический маркер HPV-инфекции - койлоцитоз многослойного плоского эпителия – может быть определён в 30-50%.

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

Проблемы цитологического метода исследования обусловлены множеством причин: некачественный забор материала, неправильная транспортировка и окрашивание мазков, квалификация врача цитопатолога.

Некачественный забор материала связан с очень маленьким размером поражений, нецениваемым расположением поражений, наличием в мазке слизи, крови, воспалительных клеток, что затрудняет визуализацию и трактовку полученной цитологической картины цитопатологом. Но некоторые проблемы цитологического метода исследования преодолимы сегодня при помощи хорошо известного метода 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 Hinselmahn 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 мета-анализа 1998 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». Пациенты направлялись в клинику при получении патологического заключения цитологического исследования, им проводилось кольпоскопическое исследование, и при выявлении патологии эпителия шейки матки, под местной анестезией выполнялась электроконизация шейки матки. Преимущество данной программы - за один визит диагностировать патологию и пролечить пациентку. Особенно актуальны такие подходы в странах с низким уровнем ресурсов и образования женщин. Недостатком предложенного подхода является достаточно высокий уровень ложно-положительных результатов. Неоправданное лечение было проведено в 27, 9% случаев, когда кольпоскопический диагноз - дисплазия тяжёлой степени – не был подтверждён

гистологически, а в патоморфологическом заключении удалённого участка шейки матки выявляли либо отсутствие дисплазии, либо дисплазию лёгкой степени тяжести. Результаты программы «test-and-treat», представленные в табл. 1, продемонстрировали, что высокий уровень ложно-положительных результатов связан с квалификацией врача, выполняющего кольпоскопию [3].

Таблица 1

Эффективность программы «test-and-treat»

Страна	Количество пациенток	Заключение для выбора метода лечения	Неоправданно выполненная электроэксцизия шейки матки, после которой пациентки получили гистологическое заключение нормальный эпителий или воспаление	Неоправданно выполненная электроэксцизия шейки матки, после которой пациентки получили гистологическое заключение низкая степень дисплазии
Индия	18	Кольпоскопическое заключение CIN III	20,0%	40,0%
Перу	149	Кольпоскопическое заключение CIN I-III	Не оценено	42,9%
Великобритания	981	Кольпоскопическое заключение CIN III	4,7%	27,9%
США	104	Кольпоскопическое заключение CIN III	23,5%	29,4%
Нидерланды	424	Кольпоскопическое заключение CIN III	Не оценено	39,6%
Египет	66	Кольпоскопическое заключение CIN III	30,3%	83,3%
Южная Африка	33	Кольпоскопическое заключение CIN III	15,6%	21,8%

Учитывая выше изложенное, методика «test-and-treat» может быть применима в случае высокой квалификации врача, выполняющего кольпоскопию, и будет оправдана для социально неадаптированных пациенток из групп высокого риска, когда вероятность того, что эти женщины явятся на последующие осмотры для дообследования или динамического наблюдения, очень мала.

Необходимо отметить, что показания к использованию расширенной кольпоскопии весьма широкие, однако акушеры-гинекологи не очень охотно прибегают к этому информативному методу исследования. Хочется остановиться на преимуществах этого метода исследования для диагностики проявлений папилломавирусной инфекции,

выявления диспластических очагов вне зоны трансформации, прицельного гистологического и цитологического исследования.

Одним из кольпоскопических проявлений эписомальной формы персистенции HPV-инфекции, которая выявляется с помощью морфологических маркёров (койлоцитоза многослойного плоского эпителия (МПЭ)) и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), является изменение рельефа эпителия шейки матки. Гладкий бледно-розовый здоровый МПЭ шейки матки в случае персистирующей HPV-инфекции деформирован мелкими сосочками по типу «манной крупы», при обработке 3% уксусной кислотой может давать картину ацетобелого эпителия. При взятии биопсии из таких очагов, как правило, получаем заключение койлоцитоз, акантоз МПЭ, базально-клеточная гиперактивность. Вирусная инфекция может диффузно поражать эпителий шейки матки, а может располагаться очагами или быть локализована даже 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 и при очаговом поражении эпителия шейки матки, можно получить ложно-негативный результат, если исследователь не попал в микроскопический очаг накопления вирусных частиц.

Более половины предраковых состояний локализовано в области зоны 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. Обильно покрытая слизью шейка матки у молодых женщин, воспалительные процессы, несоблюдение элементарных правил подготовки к цитологическому исследованию (отсутствие сексуальных контактов в течение 48 часов до исследования, исключение спринцевания и использования каких-либо вагинальных свечей или мазей за 48 часа 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 не часто, 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.

Ещё одной проблемой является размер предраковых состояний и преинвазивного рака шейки матки. Даже при правильном заборе материала для цитологического

исследования не визуализируя патологический очаг можно не попасть в очаг размерами 0,5-1 мм. В случае множественного очагового поражения шейки матки, одновременно могут быть изменения различной степени тяжести, поэтому цитограмма, в которой отражена картина лёгкой дисплазии, не является поводом для дальнейшего цитологического динамического наблюдения, а является показанием 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 года рождения обратилась на консультативный приём в Гомельский областной клинический онкологический диспансер с диагнозом беременность 18-19 недель, дисплазия шейки матки 1 степени (по цитологическому заключению).

В цитологическом заключении мазков из шейки матки от 01.09.2006: плоский эпителий с признаками дискариоза, дисплазии лёгкой степени; цервикальный канал – пролиферация призматического эпителия, часть клеток с дискариозом.

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

Произведена 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 3 степени и *ca in situ*). На неизменённом участке эпителий с койлоцитозом.
2. Соскоб из цервикального канала – фрагменты желез цервикального канала с очагами резервно-клеточной гиперплазии, пролиферация призматического эпителия.

Заключительный диагноз: Рак шейки матки TisN0M0 0st. Беременность 18-19 недель.

Выше изложенный пример является ярким подтверждением 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 года рождения обратилась на консультативный приём Гомельского областного онкологического диспансера с диагнозом подозрение на плоскоклеточный рак шейки матки (цитологическое заключение).

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

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

Биопсия шейки матки. Удаление полипа цервикального канала с диагностическим выскабливанием цервикального канала. Соскоб эпителия шейки матки для исследования на HPV-HR методом ПЦР.

Гистологическое заключение 06.09.2005

1. Биопсия шейки матки - стационарный железисто-сосочковый эндоцервикоз. Хронический цервицит, дисплазия эпителия шейки матки I степени, койлоцитоз МПЭ.

2. Удалённый 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, 56 типов.

Заключительный диагноз: HPV-HR-инфекция шейки матки: дисплазия эпителия шейки матки I степени, койлоцитоз МПЭ. Железисто-фиброзный полип цервикального канала.

Инфицирование 5 типами вируса папилломы человека высокого онкогенно риска привело к искажению цитологической картины и неадекватному заключению цитопатолога, используемые дополнительные методы диагностики позволили поставить диагноз и выбрать правильную 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 пациентка должна быть дообследована с использованием расширенной кольпоскопии и диагноз

верифицирован 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 (биопсии шейки матки, соскоба из цервикального канала), адекватная диагностика позволяет выбрать оптимальную тактику родоразрешения.

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

5. Не использовать деструктивные методы лечения фоновой и предраковой 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 IB1 стадии рака шейки матки и способствовать прогрессии злокачественной опухоли.

6. Широко рекомендовать обследование на определение ДНК HPV-HR, 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. Ключкина Л.Б., Азаренко Л.И., Доргущ 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. Граковича, И.В. Залуцкого. – Минск: БелЦМТ, 2006. – 194 с.
3. Cardenas-Turanzas M., Follen M. // The Lancet Oncology -2005. – V6. – II. - P. 43–50.
4. Fahey M.T., Irwing L., Macaskill P. // Am J Epidemiol – 1995. – V141. – I7. - P. 680-689.
5. Mitchell M.F., Schottenfeld D., Tontollero-Luna G. // Obstet Gynecol - 1998. –V91. - №4. - P. 626-631.
6. UK Cervical Cancer incidence statistics. –
<http://www.statistics.gov.uk/STATBASE/ssdataset.asp?vlnk=9096>- Last accesed on 01.05.06.