

ОТ ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО СКРИНИНГА К КОНТРОЛЮ ЛЕЧЕНИЯ HSIL И СНИЖЕНИЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ ОТ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

В.Г.Черенков, А.Б.Петров, О.Г.Иванченко, А.С.Александров

FROM REGIONAL SCREENING TO HSIL TREATMENT CONTROL AND REDUCTION OF MORBIDITY AND MORTALITY FROM CERVICAL CANCER

V.G.Cherenkov, A.B.Petrov, O.G.Ivanchenko, A.S.Aleksandrov

*Институт медицинского образования НовГУ, v.g.cherenkov@yandex.ru
Областной клинический онкологический диспансер, Великий Новгород*

Проанализирована информативность мазков, взятых с экзо- и эндоцервикса у женщин с верифицированным процессом CIN II-III и CIS. Из 178 мазков, взятых из эндоцервикса «цервикс-браш», у 31,4% обнаружены койлоцитоз и атипические клетки. В 9,8±1,3% случаях в течении 2-3 лет установлено прогрессирования заболевания (дисплазии, рак in situ и в двух случаях рак шейки матки 1 стадии). Начиная с 2014 г. обязательной манипуляцией после проведения радиоволновой конизации при HSIL (CIN II-III, CIS) стал контроль крипт верхнего конуса шейки матки на атипию и HPV. Последние обнаружены в исследуемой группе у 97,7±1,8% женщин. В этой связи все женщины после выписки получали иммунотерапию — инозин пранобекс (изопринозин), который, по мнению отечественных и зарубежных авторов, позволяет достичь излечения до 96% после конизации. После курса лечения контроль на HPV и атипию повторяли через 6, 12 и 18 месяцев после лечения. Рецидивов в группе больных, леченых изопринозином, не обнаружено (разница статистически достоверна, $P < 0,05$). Вместе с тем, проследивая путь от момента выявления HPV ассоциированных поражений (HSIL), более половины женщин своевременно на лечение не попадают, что требует принятия безальтернативного контроля путем введения сигнальных карт с информированным согласием на лечение при выявлении патологии.

Ключевые слова: HPV ассоциированная патология, ПаП-тест и ПЦР, контроль скрининга и лечение

The information capacity of smears taken from ecto - and endocervix in women with verified process of SIN II-III and CIS was analyzed. Of the 178 smears taken from the "cervix-brush" endocervix, in 31.4% of cases koilocytosis and atypical cells were detected. Progression of the disease (dysplasia, in situ cancer and in two cases of stage 1 of cervical cancer) was established in 9.8±1.3% of cases within 2-3 years. Starting with 2014, the control script of the upper cone cervical atypia and HPV became a mandatory manipulation after conducting a radio wave cone biopsy with HSIL (CIN II-III, CIS). The HPV was found in the study group in 97.7±1.8% of women. In this regard, all women after discharge from hospital, received immunotherapy — inosine pranobex (isoprinosine), which, according to domestic and foreign authors, can help to achieve recovery up to 96% after conization. After the course of treatment, control of HPV and atypia was repeated 6, 12 and 18 months later. There were no recurrences in the group of patients treated with isoprinosine (the difference is statistically significant, $P < 0.05$). At the same time, tracing the pathway from the moment of detection of HPV associated lesions (HSIL), more than half of women did not get timely treatment, which requires the adoption of obligatory control by introducing signal cards with informed consent for the medical treatment to be given in case of pathology detection.

Ключевые слова: HPV-associated pathology, Pap test and PCR, screening control and treatment

Рак шейки матки (РШМ) — одна из немногих нозологий, имеющих тенденцию к омоложению и увеличению частоты заболеваний, каждая вторая из которых заканчивается смертельным исходом (более 275000 смертей из 525000 случаев заболевания) [1].

РШМ развивается постепенно из предшествующих поражений, а еще раньше этому предшествует инфицирование практически во всех случаях вирусами преимущественно НПВ 16 и 18 типов [2]. На сегодняшний день РШМ — это та патология, развитие которой можно предотвратить. Наибольшее количество цервикальных поражений, в том числе и тяжелых, приходится на ранний репродуктивный возраст.

Менталитет подростков, начинающих половую жизнь в 14-16 лет и ранее ($M = 15,6$ года, по данным анонимного анкетирования студентов более 55,7%) предопределяет и частую смену половых партнеров,

повышает риск и раннее инфицирование НПВ. Поэтому проведение исследования шейки матки необходимо начинать как можно раньше: с учетом возраста начала половой жизни. Более 80 лет (с 1928 г.) методом поиска патологии шейки матки служит классическое цитологическое исследование клеточных мазков (Пап-тест) с помощью специальной щеточки в масштабах национальных программ. Однако наряду с явными «плюсами» цитологическое исследование имеет и существенные недостатки, которые могут затруднить работу врача и задержать своевременное лечение.

Установлено, что каждый третий случай РШМ (30%) обнаруживают у женщин, регулярно проходивших цитологический скрининг. Информативность Пап-теста зависит от уровня подготовки специалистов, а также качества забора материала. Мазок может получиться слишком толстым или тонким, может

быть загрязнен элементами крови, элементами воспаления и др. [3,4]. Основным путем повышения достоверности цитологического метода исследования является использование метода жидкостной цитологии. Врач собирает клетки с поверхности шейки матки и из цервикального канала с помощью специальной съемной щеточки, которую помещает во флакон со стабилизирующим раствором. Последний препятствует повреждению клеток, позволяет в оптимальных условиях доставить собранные клетки в лабораторию. Помимо этого материал, полученный методом жидкостной цитологии, хранится в течение нескольких месяцев и может быть использован для проведения HPV исследований [5].

Данные рандомизированных когортных исследований с высокой степенью достоверности доказали, что ВПЧ-тестирование — более чувствительный метод выявления предраковых состояний шейки матки и цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN II, III степени, CIS).

Тестирование на ВПЧ-ВР в настоящее время применяют в США и Европе как дополнение к цервикальному цитологическому скринингу у пациенток от 30 лет и выше. Практически все случаи CIN II и выше обусловлены персистирующей инфекцией. И тем не менее, положительный результат по ВПЧ-ВР имеют 43% таких пациенток, в том числе те, которые имеют нормальную цитограмму. Стратегия генотипирования ВПЧ впервые представлена Томасом С. Райтом из Колумбийского университета на основе масштабного многоцентрового исследования (ATHENA, в котором приняли участие более 47 000 женщин). На 26 Международной конференции по ВПЧ, проходившей в Монреале (Канада), было показано, что женщины с положительным статусом по ВПЧ 16 и/или 18 должны безотлагательно направляться на кольпоскопию и прицельную биопсию. Скрининг на 16 и/или 18 генотипы ВПЧ, связанные с высоким риском, дает важную дополнительную информацию к данным Пап-теста для прогноза риска предраковых состояний и рака шейки матки у женщин. Данные исследования послужили основой ВОЗ включить в 2014 г. ВПЧ-ВР в программу обследования на выявление предопухолевой патологии шейки матки.

Материал и методы исследования

Решая организационно-методические вопросы повышения эффективности цервикального скрининга и снижения смертности от РШМ в Новгородской области, по примеру сотрудников РОНЦ им. Н.Н.Блохина [5,6] мы проанализировали информативность мазков, взятых с экто- и эндоцервикса у женщин с верифицированным процессом CIN II-III и CIS. Из 178 мазков, взятых из эндоцервикса «цервикс-браш», у 56 (31,4%) нами обнаружены аномальные гибридные клетки. У остальных они не выявлены, что указывает на необходимость забора материала с захватом не только зоны трансформации, но и крипт цервикального канала с помощью Cervex-Brush Combi с пластиковыми щетинками на центральном штифте (рис.1).



Рис.1. Cervex-Brush Combi

Забор материала из цервикального канала осуществляли при визуальном осмотре шейки матки. Слизистую пробку осторожно убирали ватным тампоном. Щеточку с щетинками под визуальным контролем осторожно направляли в центральную часть цервикального канала. Щеточку вынимали из влагалища, пальцем отделяли от стержня и сбрасывали ее в специальный флакон BD SurePath™ с консервирующей жидкостью для цитологического исследования и ПЦР. Если при осмотре шейки матки в зеркалах акушерка выявляет патологию шейки, то соскоб она не производит, а пациентку направляет, а лучше сопровождает сразу к гинекологу.

С позиций современной лечебно-диагностической тактики принята Международная цитологическая классификация Бетесда (2001): ASCUS или AGUS — соответственно, клетки плоского или железистого эпителия с изменениями качественно недостаточны для постановки LSIL, требуется повторное исследование через 6 мес.

LSIL (Low grade squamous intraepithelial lesion) плоскоклеточное интраэпителиальное поражение, включающее низкую степень дисплазии — CIN I и ВПЧ инфекции. Известно, что у большинства женщин к 28-30 годам организм самостоятельно избавляется от HPV-носительства. При наличии других инфекций или сниженном иммунитете ДНК HPV сохраняется и требуется контроль ситуации и консервативная терапия. В таких случаях мы рекомендовали гинекологам лечение изопринозином или неовиром, ацикловиром в сочетании приемом витамина Е и наблюдение в женской консультации с контролем через 6 и 12 мес.

HSIL (High grade squamous intraepithelial lesion) (CIN II, III, CIS) — рекомендовали кольпоскопию, биопсию и направление в онкологический диспансер для электроконизации и контроля на ВПЧ и атипию. Лечение категории женщин с HSIL остается одним из актуальных и дискуссионных. До настоящего времени иммунотерапевтические подходы не входят в стандарт клинического применения [7,8].

Для электроконизации шейки матки нами использован радиоволновой аппарат «Сургитрон» и специальный конусообразный электрод, позволяющий путем поворота на 360° удалять шейку матки в виде конуса единым блоком (рис.2). С 2011 г. нами выполнено 1002 конизации в возрасте от 21 до 55 лет. До

2014 г. после конизации обработку проводили 10% раствором марганцевокислого калия до образования струпа и тампонами с синтомициновой эмульсией до его отпадения (контрольная группа). Ретроспективный анализ исходов лечения данной группы показал, что в среднем в 9,8 ($\pm 1,3\%$) случаев с незначительными колебаниями по годам в течение 2-3 лет установлено прогрессирование заболевания (дисплазии, рак *in situ* и в 2-х случаях рак шейки матки первой стадии, табл.1).

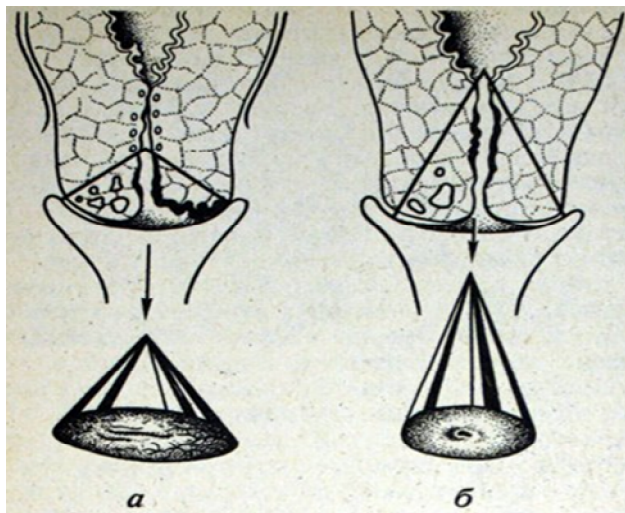


Рис.2. Схема конического удаления шейки матки: а) неправильно, б) правильно с удалением крипт

Таблица 1

Результаты иммунотерапии HPV ассоциированных поражений шейки матки (HSIL) после радиоволновой конизации в сравнении с контрольной группой

Годы	Контрольная группа (HSIL)		Исследуемая группа (HSIL)		
	РРВК*	В т.ч. выявлены рецидивы	РВК с ИТ*	В.т.ч. выявлены HPV в конусе крипт	Рецидивы
2011	89	9 (10,1%)	—	—	—
2012	117	13 (11,1%)	—	—	—
2013	172	15 (8,7%)	—	—	—
2014	281	18 (6,4%)	—	—	—
2015		—	378	89 (23,5%)	5 (0,3%)
2016			326	78 (23,9)	4(0,2%)
Всего	659	55 (8,34 $\pm$ 1,3%)	704	167 (23,7%)	9 (0,27 $\pm$ 0,5%)

*РВК — радиоволновая конизация; ИТ — иммунотерапия (изопринозин)

В последних случаях потребовалось увеличение объема операции до экстирпации матки.

Учитывая крайне высокий уровень рецидивов и сохраняющиеся HPV в криптах цервикального канала (в 97,7 $\pm$ 1,8%), начиная с 2015 г. после проведения малоинвазивных хирургических вмешательств при HSIL (CIN II-III, CIS) обязательной манипуляцией стала конизация с удалением крипт (рис.2б) и контроль крипт верхнего конуса шейки матки на атипию

и HPV. Женщинам рекомендовали лечение препаратом инозин пранобекс (изопринозин), который, по мнению отечественных и зарубежных авторов, позволяет достичь излечения до 96% после конизации [9-12]. В среднем длительность лечения составляла 28 дней. При сохранении HPV лечение повторяли, включая полового партнера. Однако ни в одном случае прогрессирования поражений за исследуемый период не выявлено. Сравнительный статистический анализ рецидивов двух групп показал, что разница результатов достоверна ($P < 0,05$).

Вместе с тем, прослеживая путь от момента выявления HPV ассоциированных поражений HSIL до поступления в НОКОД, видно, что только 39 женщин (2,1%) из 1712, выявленных за последние 2 года, обратились в течение 10 дней от момента установления диагноза, 469 женщин — от 1 до 6 месяцев и еще 116 женщин полное лечение получили в течение года (табл.2).

Остальные женщины по разным причинам и в связи с отсутствием каких-либо симптомов у них позволяли себе откладывать визит к врачу-онкологу.

Недопустимым является направление таких пациентов без принятого минимума обследований и стеклопрепаратов, в которых зафиксировано поражение шейки матки. Повторное взятие мазков может быть отрицательным.

Таблица 2

Сроки обращения женщин в НОКОД с поражениями HSIL до проведения РВК за последние годы

Годы	Сроки обращения женщин с поражениями HSIL					РВК не проведены
	До 10 дней	До 1 мес.	До 3 мес.	3-6 мес.	До 12 мес.	
2015	14	37	37	85	69	575
2016	25	46	46	138	47	513
Всего	39	83	163	223	116	1088

Мало того, 25% женщин из этой категории прибыли в НОКОД, но были возвращены в женские консультации за стеклопрепаратами и проведением лабораторного «минимума обследований» (ОАК, анализ мочи, ЭКГ, флюорография органов грудной клетки, анализ крови на ВИЧ, гепатиты и RV), что вызывает крайние неудобства для женщин в связи с удаленностью территорий, увеличение степени патологических поражений и срыв сроков лечения.

Междисциплинарные аспекты борьбы против рака являются решающими факторами ее эффективности. Непрерывный мониторинг, оперативный анализ и контроль — неотъемлемая часть противораковых мероприятий.

В целях взаимодействия НОКОД с цитологическими лабораториями области, кроме направления женщин в соответствии с «минимумом», приказом Департаментом здравоохранения области в настоящее время введены алгоритмы скрининга и «сигнальные карты», которые должны заполняться и направляться в НОКОД в течение 10 дней с момента выяв-

ленной HSIL патологии, что позволяет осуществлять контроль своевременности их лечения и снижения категории женщин, не охваченных лечением.

Выводы

1. Скрининг на ВПЧ-ВКР (совмещение 2 тестов детекции и количественного определения), связанный с высоким риском, дает важную дополнительную информацию к данным Пап-теста для прогноза риска рака шейки матки у женщин.

2. В организационно-методическом плане все женщины с HSIL патологией должны направляться в онкологическое учреждение со стеклопрепаратами и клиническим минимумом на малоинвазивную операцию с контролем ВПЧ крипт цервикального канала, являющегося (в $9,8 \pm 1,3\%$ по нашим данным) причиной последующего прогрессирования.

3. Лечение иммуномодуляторами, в т.ч. отечественного производства, после конизации и проведения полного курса лечения привело к излечению. Последующий контроль на ВПЧ-ВКР следует осуществлять через 6 и 12-18 месяцев после лечения.

4. Мониторинг, оперативный анализ и контроль лечебных мероприятий HSIL патологии — неотъемлемая часть междисциплинарных аспектов скрининга, направленных на охват женщин, снижение заболеваемости и смертности от рака шейки матки.

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ за 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22. № 3 (прил. 1). С. 17.
2. Acuta E., Butareanu S., Zugun-Eloae F. et al. Potential value of in situ cellular immune response in HPV subtype16 and 18 positive cervical cancer // Rom. J. Morphol. Embriol. 2014. V.55(3). P.817-822.
3. Huh W.K., Ault K.A., Chelmow D. et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance // Gynecol. Oncol. 2015. V.136 (2). P.178-182. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.12.022
4. Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов // Рус. мед. журнал. 2007. Т.16 (3). С.1-4.
5. Короленкова Л.И. Ассоциированные с инфекцией вируса папилломы человека маркеры возникновения и прогрессии цервикальных интраэпителиальных неоплазий: от научных разработок к клинической практике // Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. №4. С.64-70.
6. Короленкова Л.И., Ермилова В.Д. Вовлеченность эндоцервикальных крипт как негативный фактор прогноза интраэпителиальных неоплазий и микроинвазивного рака шейки матки // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2011. Т.22. №3. С.70-76.
7. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Царенко М.Д. Отдаленные результаты лечения доброкачественных изменений эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека // Опухоли женской репродуктивной системы. 2016. Т.12. №2. С.77-83.
8. Cicchim L., Westrich J.A., Xu T. et al. Suppression of antitumor immune responses by Human papillomavirus through epigenetic downregulations of CXCL14 // MBio. 2016. V.7(3). DOI:10.1028/mBio.00270-16.
9. Радзинский В.Е., Цервикальный скрининг: что мешает повсеместному внедрению? // Мат. IX Общеросс. семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии». Status Praesens, 2015.
10. Роговская Е.В., Туребиева Л.И. Клинические аспекты плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени // Акушерство и гинекология. 2013. №2. С.136-143.

11. Naucler P., Ryd W., Tomberg S. et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening // J. Nat. Cancer. Inst. 2009. Vol. 101(2). P.88-99.
12. Kelisides T., Aish L., Stelle M.A. et al. Human papillomavirus (HPV) detections using in situ hybridization in histologic samples: correlation with cytologic changes and polymerase chain reaction HPV detection // Am. J. Clin. Pathol. 2011. V.136(1). P.119-27. DOI: 10.1309/ AJCP03 HUQYZMWATP/.

References

1. Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG za 2009 g. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries for 2009]. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre RAMS, 2011, vol. 22, no. 3 (appendix. 1). P. 17.
2. Acuta E., Butareanu S., Zugun-Eloae F. et al. Potential value of in situ cellular immune response in HPV subtype16 and 18 positive cervical cancer. Rom. J. Morphol. Embriol, 2014, vol. 55(3), pp. 817-822.
3. Huh W.K., Ault K.A., Chelmow D. et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. Gynecol. Oncol., 2015, vol.136 (2), pp.178-182. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.12.022
4. Prilepskaia V.N., Rogovskaia S.I. Vozmozhnosti izoprinozina v lechenii khronicheskikh tservitsitov i vaginitov [Possibilities of isoprinosine in the treatment of chronic cervicitis and vaginitis]. Russian Open Medical Journal, 2007, vol.16 (3), pp.1-4.
5. Korolenkova L.I. Assotsirovannyye s infektsiei virusa papillomy cheloveka markery vozniknoveniya i progressii tservikal'nykh intraepitelial'nykh neoplazii: ot nauchnykh razrabotok k klinicheskoi praktike [Human papillomavirus infection-associated markers of occurrence and progression of cervical intraepithelial neoplasia: from scientific development to clinical practice]. Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy - Tumors of the Female Reproductive System, 2010, no. 4, pp. 64-70.
6. Korolenkova L.I., Ermilova V.D. Vovlechenost' endotservikal'nykh kript kak negativnyi faktor prognoza intraepitelial'nykh neoplazii i mikroinvazivnogo raka sheiki matki [Involvement of endocervical crypts as a negative prognostic factor for intraepithelial neoplasia and microinvasive cervical cancer]. Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Centre RAMS, 2011, vol. 22, no. 3, pp.70-76.
7. Kedrova A.G., Levakov S.A., Tsarenko M.D. Otdalennyye rezultaty lecheniya dobrokachestvennykh izmenenii epiteliia sheiki matki, assotsirovannykh s viru-som papillomy cheloveka [Long-term results of treatment of benign cervical epithelial changes associated with human papillomavirus]. Tumors of female reproductive system, 2016, vol.12, no. 2, pp. 77-83.
8. Cicchim L., Westrich J.A., Xu T. et al. Suppression of antitumor immune responses by human papillomavirus through epigenetic downregulations of CXCL14. "MBio" Publ., 2016, vol.7(3). doi:10.1028/mBio.00270-16.
9. Radzinskii V.E. Tservikal'nyi skрининг: chto meshaet povsemestnomu vnedreniiu? [Cervical screening: what is preventing its widespread adoption?]. Proceedings of the IX All-Russian Seminar "Reproductive Potential of Russia: Versions and Counter-versions". Status Praesens Publ., 2015.
10. Rogovskaia E.V., Turebieva L.I. Klinicheskie aspekty ploskokletchnykh intraepitelial'nykh porazhenii nizkoi stepeni [Clinical aspects of low-grade squamous intraepithelial lesions]. Obstetrics and Gynecology (Russia), 2013 No. 2 pp. 136-143.
11. Naucler P., Ryd W., Tomberg S. et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. J. Nat. Cancer. Inst., 2009, vol. 101(2), pp. 88-99.
12. Kelisides T., Aish L., Stelle M.A. et al. Human papillomavirus (HPV) detections using in situ hybridization in histologic samples: correlation with cytologic changes and polymerase chain reaction HPV detection. Am. J. Clin. Pathol., 2011, vol.136(1), pp.119-127. doi: 10.1309/ AJCP03 HUQYZMWATP/.