

РЕАЛИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЦЕРВИКАЛЬНОГО РАКА В ОБЛАСТНОМ ЦЕНТРЕ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Димитриади Т.А.¹, Бурцев Д.В.¹, Дженкова Е.А.²

¹Государственное автономное учреждение Ростовской области Областной консультативно-диагностический центр, Ростов-на-Дону, e-mail: tdimitriadi@yandex.ru;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: rnioi@list.ru

Заболеваемость раком шейки матки (РШМ) в России в 2017 г. составила 25,2, в Ростовской области (РО) – 20,2 на 100 000 населения. В 2008 г. был организован Областной центр патологии шейки матки (ОЦПШМ) на базе клинично-лабораторного комплекса Областного консультативно-диагностического центра (ОКДЦ) г. Ростова-на-Дону, где начал свою работу кабинет вакцинопрофилактики вируса папилломы человека (ВПЧ). В 2012 г. была внедрена первая в России программа скрининга РШМ методом жидкостной цитологии, включающая 54 медицинские организации Ростовской области. ВПЧ-позитивные пациентки с патологическими цитологическими мазками приглашаются в ОЦПШМ для диагностики и лечения. В 2008–2018 гг. выпущено 23 информационных письма и буклета, проведено 5 круглых столов для женского населения РО об этиологии и лечении РШМ, возможностях вакцинопрофилактики в ОЦПШМ. Вакцинированы бивалентной вакциной – 73, квадριвалентной вакциной – 86 женщин в возрасте от 18 до 45 лет. С 2014 по 2017 гг. было выполнено 188 641 цитологическое исследование, РШМ был выявлен у 189 женщин – 0,1% , Н-SIL и ASCH – у 566 (0,3%), ASCUS – у 377 (0,2%), L-SIL – у 23014 (12,2%), отсутствие внутриклеточного поражения или злокачественности (NILM) – у 164 495 (87,2%). На прием к гинекологу в ОЦПШМ были приглашены 2162 ВПЧ-позитивные женщины в возрасте от 19 до 69 лет. Лечение методами конизации (622) и эксцизии (830) шейки матки было выполнено 1452 пациенткам. Н-SIL и CIS у 1162 женщин (78%). Региональная скрининговая программа с активным вызовом пациенток, использующая такие диагностические процедуры, как жидкостная цитология и ВПЧ-тестирование, позволяет своевременно выявлять и лечить предраковые поражения эпителия шейки матки, т.е. проводить вторичную профилактику РШМ.

Ключевые слова: жидкостная цитология, ВПЧ-тест, скрининг РШМ

IMPLEMENTATION OF PRIMARY AND SECONDARY CERVICAL CANCER PREVENTION IN THE REGIONAL CENTER OF CERVICAL PATHOLOGY

Dimitriadi T.A.¹, Burtsev D.V.¹, Dzhenkova E.A.²

¹Regional Consulting Diagnostic center Rostov-on-Don, e-mail: tdimitriadi@yandex.ru;

²Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru

The incidence of cervical cancer in Russia was 25.2 in 2017, in the Rostov region - 20.2 per 100,000 population. In 2008, the Regional center of cervical pathology (RCCP) was organized on the basis of the clinical and laboratory complex of the Regional consultative diagnostic center (OCDC) in Rostov-on-don, where the office of human papillomavirus (HPV) vaccination began its work. In 2012 the program of CC screening with the method of liquid-based cytology was introduced for the first time in Russia. It covered 54 medical organizations of the Rostov region (RR). HPV positive patients with abnormal PAP smears are invited to RCCP for making a diagnosis and treatment. During 2008 - 2018 released 23 newsletters and the booklet were put out, 5 round tables were held for the female population of RO on the etiology and treatment of cervical cancer, the possibilities of vaccination in RCCP. 73 and 86 women aged 18 to 45 years were vaccinated with a twovalent and quadrivalent vaccines respectively. From 2014 to 2017, 188 641 cytological studies were performed, CC being revealed in 189 women - 0.1 % , H-SIL and ASCH in 566 (0.3 %), ASCUS in 377 (0.2%), L-SIL in 23014 (12.2%), absence of intracellular lesion or malignancy (NILM) in 164495 (87.2%). 2162 HPV – positive women aged 19 to 69 years were invited to see a gynecologist in the RCCP. Treatment with conization (622) and cervical excision (830) was performed in 1452 patients. H-SIL and CIS in 1162 women (78%). Regional screening program with an active call of patients, using such diagnostic method as liquid base cytology and HPV testing, allow timely detection and treatment of precancerous lesions of the cervix, i.e. to carry out secondary prevention of cervical cancer.

Keywords: liquid-based cytology, HPV test, cervical cancer screening

На сегодняшний день в России наблюдается рост онкологических заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ). Наибольшее число ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований приходится на рак шейки матки (РШМ), рост показателя первичной заболеваемости за последние 10 лет составил 15,7% [1, 2]. В России РШМ занимает второе место в структуре онкологических заболеваний среди женщин в возрасте до 45 лет и первое место – в структуре смертности от рака среди женщин в возрасте 30–35 лет. Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом цервикального рака в 2017 г. в РФ составил 52,1 года, средний возраст умерших – 57,4 года [3]. Однако cancer in situ в 2017 г. в РФ составил 25,2 случая на 100 случаев активно выявленного РШМ, что свидетельствует об абсолютном превалировании выявления заболевания в III–IV стадиях.

Согласно бюллетеню Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) первичная профилактика РШМ у детей и подростков основана на применении системы мер по выявлению факторов риска и их устранению и включает [4]:

- вакцинацию против ВПЧ;
- санитарное просвещение и предупреждение о вреде употребления табака;
- половое воспитание с учетом возраста и культурных особенностей;
- пропаганду использования презервативов и их распространение среди ведущих половую жизнь;
- обрезание (у мальчиков).

Известны кофакторы ВПЧ – это раннее начало половой жизни, промискуитет, курение и бактериальный вагиноз. Вторичной профилактикой РШМ у женщин старше 30 лет являются профилактические осмотры женского населения, диагностика и лечение предраковых заболеваний:

- скрининг и лечение (при необходимости);
- тактика «скрининг – лечение»;
- выявление онкогенных типов ВПЧ (например, типы 16, 18 и другие).

Под третичной профилактикой согласно бюллетеню ВОЗ понимается лечение РШМ (в случае необходимости) у женщин любого возраста:

- хирургическое лечение;
- лучевая терапия;
- химиотерапия.

В США и Китае ввели национальные программы скрининга с 1950-х гг., в Финляндии, Швеции, Дании, Исландии – с начала 1960-х гг., в 1970-х гг. – в Германии, Бразилии, Великобритании. Весьма обнадеживают результаты – смертность от цервикального рака в этих странах за последние 20 лет снизилась на 80% [5, 6, 7]. Самый низкий в мире показатель

смертности от РШМ – в Финляндии, он составляет 2,7 на 100 000 женщин.

ВОЗ рассматривает вакцинацию против ВПЧ как приоритет для национальных программ иммунизации, рекомендует ее подросткам до начала половой жизни. ВПЧ-акцинация доступна более чем в 130 странах мира, в 86 странах входит в Национальные программы иммунизации. К сожалению, в России вакцинация против ВПЧ в Национальный календарь не включена, хотя первая квадριвалентная вакцина была зарегистрирована в 2006 г. В борьбе с ПВИ и ПВИ-ассоциированными заболеваниями наиболее показателен пример Австралии, где реализуется гендерно-нейтральная программа, т.е. вакцинируются и девочки, и мальчики. В результате среди подростков и молодых людей на 92% снизилось инфицирование наиболее онкогенными типами ВПЧ, на 100% сократилась заболеваемость аногенитальными бородавками, а самое главное – практически вдвое сократилась заболеваемость вызываемым особо онкогенными типами РШМ.

На сегодняшний день для ранней диагностики РШМ и лечения предраковых заболеваний шейки матки во многих регионах РФ организованы специализированные центры, внедрены региональные скрининговые программы [8, 9]. Министерством здравоохранения Ростовской области на базе Областного консультативно-диагностического центра Ростовской области (ОКДЦ) согласно приказу от 06.03.2008 г. № 113 был сформирован Областной центр патологии шейки матки (ОЦПШМ). В задачи ОЦПШМ входит обследование и лечение пациенток, не только самостоятельно обратившихся, но и направленных врачами других специальностей, консультирующими в ОКДЦ, специалистами из других лечебных учреждений в связи с патологией шейки матки, а также активно приглашенных на прием в связи с патологическими цитологическими мазками. Еще один важный аспект работы ОЦПШМ – это проведение тематических научно-практических конференций, публикация медицинских статей, информационных писем для врачей первичного звена, листовок и буклетов для населения, освещающих проблемы патологии шейки матки.

Для исполнения рекомендаций Комитета Государственной Думы по охране здоровья в целях раннего выявления онкологических заболеваний в Ростовской области (РО) (приказ Министерства здравоохранения РО от 13.09.2012 г. № 1375) была внедрена первая программа скрининга РШМ методом жидкостной цитологии на базе клиничко-лабораторного комплекса ОКДЦ. География скрининга включает в себя 54 медицинские организации (МО), что составляет 35% от всех МО г. Ростова и Ростовской области.

Цель исследования: анализ применения методов профилактики РШМ в ОЦПШМ г. Ростова-на Дону.

Материалы и методы исследования

Цитологические исследования выполняются централизованно в клиничко-лабораторном комплексе ОКДЦ. Биоматериал из 54 МО соответственно географии региональной программы доставляется курьерской службой. Метод ЖЦ представляет собой процесс приготовления клеточных препаратов цервикальных клеток на жидкой основе с использованием прибора «Becton Dickinson Prep Stain Slide Processor» (BDTriPath), в основе работы которого лежит принцип клеточного обогащения на градиенте плотности и центрифугирования. Клеточный материал с шейки матки для жидкостного цитологического исследования получают с помощью стандартной цитощетки Cervex-BrushRovers® или Cervex-BrushCombiRovers® со съемными головками. Головку устройства снимают с ручки и помещают в контейнер (виалу) с жидким консервантом SurePath® Preservative Fluid с целью дальнейшего приготовления монослойного препарата. Процесс клеточного обогащения осуществляется при помощи аппарата BD PrepMate. На аппарате BD PrepStain биоматериал автоматически распределялся тонким слоем на «окошко» диаметром 13 мм в центре предметного стекла и окрашивался по Папаниколау. Цитограммы интерпретируются согласно общепринятым критериям оценки препаратов в соответствии с классификацией Бетесда 2014 г. по молекулярно-генетическим тестам.

ВПЧ-тестирование выполняется методом, выявляющим клинически значимую концентрацию 14 типов ВПЧ высокого онкогенного риска, методом COBAS, отдельно показывающим наличие 16-го и 18-го типов. Также применяется ВПЧ-полуколичественный тест гибридного захвата 13 типов ВПЧ высокого риска HC2 (DigeneHybridCapture™ 2, High-RiskHPVDNA Test, Qiagen, Inc. Gaithersburg).

Дизайн исследования

Женское население РО составляет 2 260 752 человека, из них в возрасте 19–69 лет – 722 400 женщин, которые проживают на территории, где согласно региональной программе МЗРО обслуживающие их 54 МО прикреплены для выполнения цитологических исследований методом жидкостной цитологии к клиничко-лабораторному комплексу ОКДЦ. Скрининг РШМ в РО, так же как и в других регионах РФ, пока носит оппортунистический характер, поэтому забор мазков для цитологических исследований производится в случае самостоятельного обращения пациенток в женские консультации, фельдшерско-акушерские пункты, смотровые кабинеты, при наличии жалоб, при диспансерном наблюдении хронических заболеваний, при необходимости медицинского обследования в связи с оформлением на работу или получением больничного листа.

С 2014 г. в случае выявления плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени тяжести (LSIL) при наличии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) 1, плоскоклеточных интраэпителиальных поражений тяжелой степени H-SIL (что

соответствует CIN 2 и CIN 3), атипических клеток плоского эпителия неопределенного значения (ASCUS), атипических клеток плоского эпителия, которые не исключают наличия поражения высокой степени (ASCH) в цитологических мазках, исследование дополнялось тестированием на вирус папилломы человека (ВПЧ) методом ПЦР RealTime, выявляющим клинически значимую концентрацию 14 типов ВПЧ высокого онкогенного риска. ВПЧ-позитивные пациентки с H-SIL, ASCUS, ASCH, а также с L-SIL, с наличием CIN 1 одновременно с результатом цитологического скрининга были записаны на прием к акушеру-гинекологу ОКДЦ.

В рамках работы ОЦПШМ в период 2014–2017 гг. по результатам цитологических мазков были активно приглашены для получения лечебной и диагностической помощи 2162 пациентки, соответствующие следующим критериям включения:

- L-SIL, H-SIL, ASCUS, ASCH;
- патологические цитологические мазки + ВПЧ-инфекция;
- возраст 18–69 лет.

Критериями исключения являются:

- верифицированный инвазивный РШМ (в этом случае пациентка направляется в специализированные онкологические учреждения);
- возраст моложе 18 или старше 69 лет;
- беременность;
- наличие тяжелых соматических заболеваний.

Обследование приглашенных на прием женщин выполняется по единому протоколу, позволяющему определить дальнейшую лечебную тактику, включающему:

- гинекологический осмотр;
- комбинированное ультразвуковое исследование органов малого таза;
- расширенную кольпоскопию на кольпоскопе 3MV (Leisegang, Германия) с видеорегистрацией;
- ПЦР-диагностику инфекций, передаваемых половым путем;
- микробиологические посевы из цервикального канала и заднего свода влагалища.

Выполнение петлевой эксцизии и электрорадиохирургической конизации шейки матки осуществлялось на высокочастотном аппарате радиоволновой хирургии «Сургитрон» (Surgitron) производства американской фирмы «ELLMAN International» вместе с соскобом из цервикального канала при 2-м и 3-м типах зоны трансформации пациенткам старше 35 лет в случаях, когда повреждения имели эндоцервикальный компонент (1452 женщины). Забор материала для морфологического исследования методом точечной биопсии был выполнен 710 женщинам с 1-м типом зоны трансформации и визуализацией всей поверхности

повреждений по данным кольпоскопического исследования.

Результаты исследования

Взятие мазков с поверхности шейки матки и цервикального канала в период с 2014 по 2017 гг. был выполнено 188 641 женщине врачами, фельдшерами, акушерками в прикрепленных МО г. Ростова-на-Дону и РО; поскольку женское население в возрасте 18–69 лет этих территорий составляет 722 400 человек, охват скринингом составил 26%.

Исследование, выполненное методом ЖЦ централизовано в клиничко-лабораторном комплексе ОКДЦ, выявило патологические изменения у 24 246 женщин (2,8%). Всем пациенткам с патологическими цитологическими мазками из той же пробы, без повторного забора материала провели ВПЧ-тестирование. ВПЧ-позитивными оказались 5660 (23%) обследованных женщин с цервикальных патологий, что позволило в 4 раза сократить число пациенток, нуждающихся в приглашении на прием к акушеру-гинекологу ОЦПШМ.

По результатам цитологического скрининга РШМ был выявлен у 189 женщин – 0,1%, Н-SIL и ASCH – у 566 (0,3%), ASCUS – у 377 (0,2%), L-SIL – у 23014 (12,2%), отсутствие внутриклеточного поражения или злокачественности (NILM) – у 164 495 (87,2%).

На прием к гинекологу в ОЦПШМ в период с 2014 по 2017 гг. из 5660 были приглашены 2162 ВПЧ-позитивные женщины в возрасте от 18 до 69 лет, имеющие Н-SIL, ASCUS, ASCH, а также некоторые пациентки с L-SIL с предположением наличия CIN1. Из общего числа ВПЧ-позитивных женщин с патологическими цитологическими мазками обследование и лечение в ОЦПШМ прошли 2162 женщины, что связано не только с критериями исключения из исследования, но и с возможностью оказания специализированной помощи пациенткам по месту жительства. Наличие электронной истории болезни в ОКДЦ позволяет проводить мониторинг и динамическое наблюдение за результатами лечения пациенток, проживающих на прикрепленных согласно программе скрининга территориях.

Средний возраст пациенток, обследованных в ОЦПШМ в связи с Н-SIL, составил $40,8 \pm 11,5$ года, медиана возраста 37 лет. В некоторых случаях наблюдалось несоответствие степени повреждений, определяемых цитологически и гистологически: при CIN1 гипердиагностика отмечалась до Н-SIL у 32%, гиподиагностика CIN 2 до L-SIL была зафиксирована у 18% больных. Соответствие цитологической и гистологической оценки повреждений выявлено при CIN1 в 62% случаев, при CIN 2 – в 75%, при CIN3 – в 89%, при CIS – в 88% случаев. Таким образом, наши результаты согласуются с данными других исследований [10], демонстрирующих, что чувствительность цитологического метода растет по мере увеличения степени неоплазии и возраста пациентки.

После завершения обследования в зависимости от типа зоны трансформации,

возраста, характера перенесенного лечения шейки матки и степени тяжести CIN определялась лечебная тактика. Лечение цервикальной патологии методами конизации (622) и эксцизии (830) шейки матки было выполнено 1452 пациенткам, Н-SIL и CIS были диагностированы при гистологическом исследовании материала, полученного при конизации или эксцизии шейки у 1162 женщин (78%).

По данным ВПЧ-тестирования 5660 пациенток с патологическими цитологическими мазками были инфицированы ВПЧ высокого канцерогенного риска. Положительный ВПЧ-тест являлся вторым критерием после результата жидкостной цитологии для приглашения пациентки с целью расширенного обследования в ОЦПШМ.

У 1162 пациенток с гистологически подтвержденным Н-SIL (средний возраст 40,3 ±11,7 года) средняя вирусная нагрузка составила 4,8±1,08 lg, клинически значимая вирусная нагрузка от 2 до 5Lg наблюдалась в 74% случаев, очень высокая вирусная нагрузка – более 5Lg – у 26% женщин. ВПЧ 16 наблюдался в 39%, ВПЧ 33 – в 15%, ВПЧ 31 – в 11%, ВПЧ 51 – в 8%, ВПЧ 56 – в 7%, ВПЧ 52 – в 6%, ВПЧ 45 – в 4%, ВПЧ 59, 58, 35 – по 2%, ВПЧ 39 – в 1% случаев. Моноинфекция ВПЧ имела место у 68%, сочетание 2 типов ВПЧ – у 27%, 5% имели 3 и более типов ВПЧ.

Пациенткам, имеющим отрицательный ВПЧ-тест, через 3 месяца после хирургического лечения, а также тем, которые не имели вакцинных типов ВПЧ, была рекомендована вакцинопрофилактика одной из зарегистрированных в России вакцин – бивалентной или квадριвалентной. Кабинет вакцинопрофилактики ВПЧ был основан в 2008 г. одновременно с формированием ОЦПШМ, через 2 года после регистрации вакцин в России. В 2008–2018 гг. выпущено 23 информационных письма и буклета, проведено 5 круглых столов для женского населения РО об этиологии РШМ и возможности вакцинопрофилактики в ОЦПШМ. Тем не менее на сегодняшний день вакцинированы бивалентной вакциной 73 пациентки, квадριвалентной вакциной – 86 женщин в возрасте от 18 до 45 лет.

Обсуждение результатов исследования

Методика жидкостной цитологии позволяет быстро и эффективно выявлять цервикальные изменения, предшествующие РШМ, но ставит перед нами следующий вопрос: как быть пациенткам с выявленной патологией? Стоит отметить, что преимуществом региональной скрининговой программы в РО является тот факт, что она начала свое существование на базе уже готовой к оказанию диагностической и лечебной помощи пациенткам с предраковыми заболеваниями шейки матки гинекологической службы ОЦПШМ.

Показатель охвата скринингом 26% в той части РО, где внедрена программа,

демонстрирует необходимость информирования населения и врачей первичного звена о доступности эффективных методов диагностики РШМ и предраковых заболеваний, активного вызова пациенток декретируемого возраста для цитологического исследования с целью повышения охвата населения до оптимального уровня 75%.

Вирусная этиология РШМ и цервикальных интраэпителиальных неоплазий, а также процессов, предшествующих канцерогенезу, на сегодняшний день абсолютно доказана. Использование ВПЧ-тестирования, отвечающего требованиям ВОЗ, в качестве второго теста, выполненного при обнаружении патологических цитологических мазков, позволяет существенно (в 4 раза) сократить количество пациенток, нуждающихся в расширенном обследовании и лечении заболеваний шейки матки.

Отсутствие государственной программы, финансирующей вакцинопрофилактику ВПЧ, отрицательно сказывается на охвате привитых, несмотря на активную просветительскую работу с целевыми группами населения.

Выводы

На первичную профилактику РШМ путем вакцинации от ВПЧ возлагаются огромные надежды, однако вследствие высокой стоимости вакцин, низкой информированности и консервативных взглядов населения пройдет еще немало времени, прежде чем вакцинацией может быть охвачена значительная часть сексуально активного населения. Таким образом, методы вторичной профилактики РШМ, в основе которой лежат эффективные диагностические тесты, такие как жидкостная цитология и ВПЧ-тестирование, позволяющие своевременно выявлять и лечить предраковые повреждения эпителия шейки матки, не теряют своей актуальности.

Модернизация и внедрение в Общероссийскую систему скрининга и ранней диагностики РШМ современных диагностических методик, повышение информированности населения о роли ВПЧ в развитии цервикального рака, возможности предотвращения этого грозного недуга с помощью вакцинопрофилактики неизбежно приведут к снижению заболеваемости и смертности от этой онкопатологии и позволят сохранить репродуктивный потенциал нашей страны.

Список литературы

1. Паяниди Ю.Г., Комарова Л.Г., Козаченко В.П., Кузнецов В.В., Кашурников А.Ю., Жордания К.И. Скрининг рака шейки матки. Взгляд Клинициста // Онкогинекология. 2013. № 1. С. 35-42.
2. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Harrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumors

of the Female Reproductive Organs. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2014. World Health Organization Classification of Tumors. 4th edition. 307 p.

3. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России // Онкогинекология. 2015. № 1. С. 6-15.

4. Salcedo M.P., Baker E.S., Schmeler K.M. Intraepithelial Neoplasia of the Lower Genital Tract (Cervix, Vagina, Vulva): Etiology, Screening, Diagnosis, Management. Comprehensive Gynecology. 2017. vol. 28. P. 655-665.

5. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Screening for Cervical Cancer. JAMA. 2018. vol. 320. no. 7. P. 674-676. DOI: 10.1001/jama.2018.10897.

6. WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva: World Health Organization, 2013. [Электронный ресурс]. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/94830/9789241548694_eng.pdf (дата обращения: 05.07.2019).

7. Anaman-Torgbor J.A., King J., Correa-Velez I. Barriers and facilitators of cervical cancer screening practices among African immigrant women living in Brisbane, Australia. European Journal of Oncology Nursing. 2017. no. 31. P. 22-29.

8. Димитриади Т.А., Кит О.И., Бурцев Д.В. Скрининг рака шейки матки. Мировой опыт. Ситуация в России // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2017. № 4-2 (196-2). С. 26-32. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-4-2-26-32.

9. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с.

10. Воробьев С.Л., Иванова Т.М., Костючек И.Н., Новик В.И., Славнова Е.Н., Трошин В.П., Шабалова И.П. Цитологический скрининг рака шейки матки. Методические рекомендации. Смоленск, 2013. 15 с.