

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И КОЛЬПОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПРЕДРАКОВЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Гасангусейнова Ж.А.¹, Гасанбекова З.А.²

¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Махачкала;

²ООО м/к «Ваш доктор», gasanbekova73@mail.ru

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия остается серьезной проблемой с точки зрения диагностики, несмотря на визуальную локализацию шейки матки, и с точки зрения лечения, учитывая возможность персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) и рецидива предраковых заболеваний. Информативность изолированного цитологического исследования шейки матки, как основного метода цервикального скрининга, на практике не решает в полной мере все поставленные задачи, тем самым подводя клинициста к ошибочному диагнозу. Ложноположительные и ложноотрицательные цитологические заключения встречаются в практике клинициста нередко (до 30%), в то же время проведение кольпоскопии, как вспомогательного метода, ограничено регламентом диагностических протоколов. Согласно современным клиническим рекомендациям показаниями к проведению кольпоскопического исследования являются: аномальные результаты цитологического исследования, наличие подозрительных визуальных аномалий шейки матки, выявление ВПЧ высокоонкогенных серотипов. Наше исследование продемонстрировало, что кольпоскопия является значимым дополнением первого этапа диагностического поиска при патологии шейки матки. Только комплексный подход, включающий онкоцитологическое исследование, кольпоскопию, ВПЧ-тестирование первым этапом и, при необходимости, прицельную и/или эксцизионную биопсию вторым этапом диагностического поиска, является ключом к своевременной постановке диагноза цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки.

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия, шейка матки, цитология, кольпоскопия, биопсия.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF CYTOLOGICAL EXAMINATION AND COLPOSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF PRECANCEROUS AND MALIGNANT DISEASES OF THE CERVIX

Gasanguseinova Zh.A.¹, Gasanbekova Z.A.²

¹FSBEI HE "Dagestan State Medical University" Ministry of Health of the Russian Federation, Makhachkala;

²LLC m / c "Your Doctor", gasanbekova73@mail.ru

Cervical intraepithelial neoplasia remains a major problem in terms of diagnosis, despite the visual localization of the cervix, and in terms of treatment, given the possibility of persistence of the human papillomavirus (HPV) and recurrence of precancerous lesions. The informativeness of an isolated cytological examination of the cervix, as the main method of cervical screening, in practice does not fully solve all the tasks, thereby leading the clinician to an erroneous diagnosis. False-positive and false-negative cytological conclusions are often encountered in the practice of a clinician (up to 30%), while colposcopy, as an auxiliary method, is limited by the regulations of diagnostic protocols. According to modern clinical guidelines, the indications for a colposcopic examination are: abnormal results of a cytological examination, the presence of suspicious visual anomalies of the cervix, the detection of high-oncogenic HPV serotypes. Our study demonstrated that colposcopy is a significant addition to the first stage of diagnostic search for cervical pathology. Only an integrated approach, including oncocytological examination, colposcopy, HPV testing as the first stage and, if necessary, targeted and / or excisional biopsy as the second stage of diagnostic search, is the key to the timely diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer.

Keywords: Cervical intraepithelial neoplasia, cervix, cytology, colposcopy, biopsy.

Во всем мире проблема рака шейки матки остается актуальной, так как затрагивает активную в репродуктивном отношении, социально значимую часть женского населения.

Организованные национальные программы скрининга рака шейки матки преследуют цель снизить заболеваемость и смертность от этого злокачественного заболевания [1].

Эффективность диагностики патологии шейки матки существенно различается в зависимости от того, проводится ли обследование в плановом порядке в смотровом кабинете или в специализированных кабинетах по патологии шейки матки, не ограничивающих диагностический поиск цитологическим скринингом [2]. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия требует межпрофессионального командного подхода, включающего врачей-гинекологов, онкологов, специалистов по кольпоскопическому исследованию и цитологов, для достижения оптимальных результатов [3].

Мазок на онкоцитологию является широко используемым методом скрининга рака шейки матки. В исследованиях сообщается, что чувствительность и специфичность онкоцитологии составляли 92% и 67% соответственно [4].

Хотя система диагностики рака продемонстрировала свою эффективность в снижении уровня заболеваемости и смертности от инвазивного рака шейки матки в популяции, прошедшей надлежащий скрининг, нет никаких доказательств того, что тест Папаниколау где-либо преуспел в полном искоренении этого теоретически предотвратимого заболевания. Ложноотрицательные цитологические заключения - это результат забора неадекватных образцов, недостаточного времени, посвященного скринингу, или результат субъективного человеческого фактора. Важно информировать общественность о потенциальных сбоях системы и об их причинах [5].

ВПЧ считается самой распространенной инфекцией, передающейся половым путем во всем мире. Персистирующая инфекция подтипами ВПЧ 16 и 18 тесно связана с предраковыми и инвазивными поражениями в аногенитальной области. Важно отметить, что внедрение скрининга снизило частоту заболеваний, связанных с ВПЧ. В настоящее время наблюдается переход от цитологии к тестированию на ВПЧ. Хотя ВПЧ представляет собой развивающуюся парадигму в профилактике рака, вопросы оптимизации эффективности скрининговых тестов и экономической эффективности остаются спорными [6].

Сегодня в онкогинекологии биопсия, проведенная под контролем кольпоскопа с последующим гистологическим исследованием, является золотым стандартом в диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий и инвазивного рака шейки матки. Тем не менее прицельная биопсия также имеет достаточно низкую чувствительность при дифференциальной диагностике от рака/HSIL до LSIL/норма [7].

Кольпоскопия является надежным инструментом для выявления преинвазивной и ранней карциномы шейки матки. Ее можно рассматривать как вторичный инструмент тестирования для ВПЧ-положительных женщин [8].

Вторичная профилактика рака шейки матки, основанная на цитологическом исследовании шейки матки, обычно включает комбинированный подход: скрининг с цитологией, диагностику с помощью кольпоскопически навигационной биопсии и лечение.

Частота выявления аномалий шейки матки существенно различается в зависимости от того, проводится ли обследование в плановом порядке или в специализированных отделениях. Мазки Папаниколау под контролем кольпоскопии значительно лучше коррелируют с гистологией, чем результаты цитологических мазков, взятых без кольпоскопического контроля. И чем поражения более тяжелые, тем результаты диагностики оказались точнее [9].

Цель исследования – определение диагностической ценности цитологического исследования и кольпоскопии при выявлении предраковых и злокачественных поражений шейки матки.

Материалы и методы исследования. Материалом исследования послужили клиничко-морфологические данные 215 пациенток в возрасте от 19 до 63 лет, которые обратились с патологическими клиническими проблемами или на плановое обследование в течение 2019-2021 годов в медицинскую консультацию, и которым впоследствии установлен диагноз «цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки».

Всем пациенткам проведено полноценное гинекологическое обследование, включающее: тщательный сбор жалоб и анамнеза с акцентом на спонтанные, ациклические и/или контактные либо при натуживании кровянистые выделения из половых путей. Регистрировались демографические и клинические характеристики, а также акушерский анамнез и перенесенные гинекологические и экстрагенитальные заболевания. Из исследования исключались женщины с верифицированной карциномой шейки матки, беременные женщины, пациентки с кровотечением из влагалища на момент обследования, а также те, кто использовал ближайшие 7 дней до осмотра вагинальные препараты.

Первый этап диагностического поиска включал:

- осмотр влагалища и шейки матки в зеркалах с оценкой сохранности анатомического строения шейки матки после родов, наличия или отсутствия рубцовых деформаций, полипов, пролабирующих ретенционных кист, кондилом на слизистой влагалища и ш/матки, а также состояния влагалищных сводов. Бимануальное исследование органов малого таза;

- взятие влагалищного материала для исследования ПЦР-методом на предмет наличия инфекций, передающихся половым путем, оценки микробиоценоза влагалища с количественным определением условно-патогенной флоры и ВПЧ-тестирование высокоонкогенных серотипов как качественного, так количественного профилей;

- взятие соскобов с шейки матки и цервикального канала при помощи cervexbrush и cervexbrush combi строго до проведения кольпоскопии. Верификация диагноза и цитологический мониторинг проведен методами традиционного и жидкостного цитологического исследования эпителия экзоцервикса и эндоцервикса. Цитологические заключения оформлялись с использованием патоморфологической классификации CIN и Bethesda system;

- кольпоскопическое исследование в каждом наблюдении, как обзорное, так и расширенное (уксусной кислотой и раствором Люголя), подкрепленное фотопротоколом;

- ультразвуковое исследование органов малого таза, с оценкой структуры шейки матки, слизистой цервикального канала и перешейка. Степень васкуляризации оценивалась при помощи цветового доплеровского картирования.

На втором этапе диагностического поиска выполнялась биопсия шейки матки и/или эксцизия/конизация шейки матки под контролем кольпоскопа с пробой Шиллера и обязательное гистологическое исследование удаленного материала, которое является золотым стандартом диагностики заболеваний шейки матки.

Критериями включения в исследование являлись впервые установленный диагноз цервикальной интраэпителиальной неоплазии различного класса тяжести, подтвержденный гистологическим исследованием, и патологические изменения эпителия шейки матки в цитологических заключениях. Все цитологические препараты, включенные в данное исследование, признаны удовлетворительными (адекватными) врачом-цитологом документально.

Все этапы диагностического поиска осуществлялись одной командой докторов.

Результаты исследования и обсуждение

Точная интерпретация мазка Папаниколау цитологами имеет решающее значение для эффективности исследования. Вторичная профилактика рака шейки матки, целью которой являются диагностика и устранение предраковых процессов, не может основываться исключительно на цитологическом скрининге. Комплексный подход в диагностике позволяет как не пропустить патологию, так и избежать неоправданной хирургической активности.

Наше исследование, основанное именно на комплексном подходе диагностики патологии шейки матки, выявило недостатки цитологического скрининга.

Всем пациенткам перед выполнением расширенной кольпоскопии производился забор материала на цитологическое исследование, при этом выявлено: 153 (71%) цитологических заключения с атипичской интерпретацией оценки эпителия шейки матки различной степени тяжести, из них атипичия неясного значения - 103 (67%) наблюдения, представлена

AGUS 79 (52%), ASCUS 22 (14%), Suspicio colli uteri – 2 (1,3%) наблюдений, CIN 1 – 30 (20%) наблюдений, CIN 2 – 12 (8%) наблюдений, CIN 3 – 7 (5%) наблюдений. Во всех 153 наблюдениях была выполнена расширенная кольпоскопия, которая только в 61 (40%) наблюдении оценена как аномальная кольпоскопическая картина, из них 24 (16%) наблюдения - аномальная кольпоскопическая картина 1-й степени и 37 (24%) наблюдений аномальная кольпоскопическая картина неспецифическая. Согласно клиническим рекомендациям по диагностике заболеваний шейки матки, всем 153 (100%) пациенткам, цитологические заключения которых интерпретированы как атипичные, произведена таргетная мультифокусная биопсия под кольпоскопическим контролем с обязательным применением пробы Шиллера. Учитывая наличие в цитологическом исследовании атипии цилиндрического эпителия в 79 (52%) наблюдениях, петлевая биопсия эпителия эктоцервикса была дополнена кюретажем цервикального канала, как основной зоны топографии цилиндрического эпителия.

Полученные гистологические заключения биоптатов шейки матки и цервикального канала распределились следующим образом: 18 (11,8%) – CIN различной степени тяжести, из них CIN 1 – 12 (8%), CIN 2 – 4 (3%), CIN 3 – 2 (1,3%), в 43 (28%) заключениях изменения эпителия эктоцервикса и эндоцервикса интерпретированы как активный хронический цервицит и эндоцервицит, и в 92 (60%) наблюдениях гистологические заключения представлены хроническим неактивным цервицитом. Полученные данные демонстрируют, что 135 (88%) цитологических заключений явились ошибочными в отношении предраковых процессов шейки матки и соответствовали гипердиагностике.

Гипердиагностика по CIN 1 при цитологическом исследовании имела место в 18 (11,8%) наблюдениях, по CIN 2 – в 8 (5,2%), по CIN 3 – в 5 (3,3%) наблюдениях. Из изложенного следует, что частота ложноположительных цитологических заключений выше при диагностике LSIL, чем при диагностике HSIL (11,8% против 8,5% соответственно).

Только 18 (11,8%) цитологических заключений имели совпадения по интерпретации с гистологическим заключением.

Таким образом, в группе пациенток с наличием атипии в цитологическом исследовании, как гипердиагностике (n-135), кольпоскопическое исследование отражало аномальную кольпоскопическую картину в 43 (28%) наблюдениях, из них: АКК 1-й степени - 6 (4,4%) наблюдений, АКК неспецифическая - 37 (27,4%) и нормальная кольпоскопическая картина - 92 (60%) наблюдения. Представленные данные наглядно демонстрируют значимость кольпоскопического исследования в дифференциальной диагностике атипии эпителия шейки матки воспалительной и истинной природы. Подобный подход, предусматривающий обязательное включение биопсии в первый этап диагностического

поиска, позволяет клиницисту обоснованно воздержаться от хирургической активности в пользу противовоспалительной, антибактериальной терапии с учетом анализа обследования на наличие условно-патогенной и патогенной флоры влагалища (ПЦР-диагностика и «Фемофлор скрин»).

В 56 (26%) наблюдениях исследуемой группы пациенток цитологическая картина интерпретирована как норма. Однако у всех 56 (100%) пациенток кольпоскопическое исследование демонстрировало наличие косвенных признаков атипии плоского эпителия шейки матки в виде ацетобелого эпителия различной плотности, мозаики (как нежной, так и грубой), пунктации (как нежной, так и грубой), атипии сосудов шейки матки, плотного ободка открытых протоков желез и ряд других патогномоничных признаков.

Учитывая выявленные в данной группе пациенток аномальные кольпоскопические картины, соответствующие 1-й и 2-й степени, решено перейти ко второму этапу диагностического поиска, то есть к активной тактике – таргетной мультифокусной и/или эксцизионной биопсии под контролем кольпоскопической визуализации с проведением пробы Шиллера.

Полученные гистологические заключения продемонстрировали наличие атипии плоского эпителия шейки матки различных степеней тяжести: CIN 1 - имела место в 39 (70%) наблюдениях, по CIN 2 – в 11 (20%), по CIN 3 – в 6 (11%) наблюдениях.

Таким образом, в данной группе пациенток (n=56) имели место ошибочные цитологические заключения, соответствующие гиподиагностике, которые могли впоследствии привести клинициста к неверной наблюдательной тактике. И только адекватная оценка клиницистом кольпоскопической картины позволила определить правильную тактику и проявить хирургическую активность для верификации предраковых процессов эпителия шейки матки.

Представленные данные продемонстрировали 100% прогностическую ценность кольпоскопического исследования в группе пациенток с гиподиагностикой на этапе цитологического скрининга.

Оставшаяся группа пациенток – 6 (2.8%) наблюдений, также была дообследована на основании установленной при кольпоскопии аномальной кольпоскопической картины 1-й степени при онкоцитологическом исследовании, соответствующем варианту нормы. Выполненные прицельные биопсии с последующим гистологическим исследованием материала выявили наличие гиперкератоза (лейкоплакии) эпителия шейки матки, что тоже демонстрирует ошибочную интерпретацию цитологами состояния плоского эпителия, соответствующую гиподиагностике, так как гиперкератоз эпителия шейки матки требует

активной тактики, а именно органосохраняющего хирургического вмешательства в объеме эксцизии/конизации шейки матки.

Таким образом, в данном исследовании частота ошибочных цитологических заключений, интерпретируемых как гиподиагностика, составила 62 (29%) наблюдения. Каждое третье цитологическое заключение с недооценкой состояния шеечного эпителия в исследуемой группе (n-215) могло послужить отправной точкой прогрессирования предраковых процессов шейки матки при отсутствии настороженности клинициста и, как следствие, отсутствия адекватной терапии.

ВПЧ-тестирование, как один из методов цервикального скрининга, также проводилось в исследуемой группе пациенток. Однако ПЦР-метод, имеющий высокую специфичность, но низкую чувствительность, не всегда отражал наличие поражения шейки матки ВПЧ, что также усложняло диагностический поиск.

Данные 13 исследований, в основу которых лег анализ влияния цитологического мазка и кольпоскопической картины на хирургическую тактику в лечении патологии шейки матки, показали относительно низкий (11,6%) уровень ошибочной тактики у женщин с выявленной высокой степенью атипии в цитологии и кольпоскопии, что определялось корреляцией с результатами гистологического исследования. Частота необоснованного хирургического лечения в этой группе женщин была значительно ниже, чем у женщин с высокой степенью атипии в цитологии и аномальной кольпоскопической картиной 1-й степени (LSIL) (29,3%) или у женщин с LSIL в цитологическом мазке независимо от того, была ли кольпоскопическая картина аномальной (46,4%) или имела место нормальная кольпоскопическая картина (72,9%). [10]. Проведенное нами исследование также демонстрирует высокую частоту хирургической активности (88%) при аномальном цитологическом мазке, как варианта гипердиагностики, и нормальной либо аномальной кольпоскопической картине неспецифической.

Кольпоскопия является основным методом сортировки пациентов с аномальными результатами скрининговых тестов на рак шейки матки. Однако кольпоскопия ограничена невозможностью оценить подверженный риску эпителий шейки матки в эндоцервикальном канале [11]. В нашем исследовании при цитологическом заключении, соответствующем норме, как вариант гиподиагностики, кольпоскопия выявляла не только смещение стыка эпителиев в цервикальный канал (3-й тип зоны трансформации), но и дала возможность отследить рост патологического эпителия шейки в эндоцервикс. Подобная клиническая ситуация продиктовала необходимость выполнения не только петлевой биопсии с эктоцервикса, но и кюретажа всего цервикального канала, что позволило гистологически исследовать всю зону трансформации и диагностировать предраковые заболевания.

Заключение

Использование различных вариантов скрининга заболеваний шейки матки, включая кольпоскопическое исследование, в контексте клинической тактики позволило в исследуемой нами группе пациенток своевременно выявить и пролечить предраковые заболевания, несмотря на ложноотрицательный цитологический ответ. В данной группе пациенток (n-56) положительная прогностическая ценность кольпоскопии составила 100%.

В группе пациенток с цитологической гипердиагностикой (n-135) положительная прогностическая ценность кольпоскопии составила 87%.

Это исследование показало, что кольпоскопия является надежным инструментом для выявления цервикальных интраэпителиальных неоплазий различной степени тяжести, а также для дифференциальной диагностики воспалительных изменений и истинной атипии эпителия. Данный метод исследования в исполнении опытного кольпоскописта можно рассматривать в качестве вспомогательного инструмента в скрининге патологии шейки матки, не ограничивая его применения и не умаляя достоинств метода.

Список литературы

1. Sehnal B., Sláma J. What next in cervical cancer screening? *Ceska Gynekol.* 2020. vol. 85. no 4. P. 236-243.
2. Carla E. Schulmeyer, Frederik Stübs, Paul Gass, Simone K Renner, Arndt Hartmann, Johanna Strehl, Grit Mehlhorn, Carol Geppert, Werner Adler, Matthias W. Beckmann, Martin C. Koch. Correlation between referral cytology and in-house colposcopy-guided cytology for detecting early cervical neoplasia. *Arch Gynecol. Obstet.* 2020. vol. 301. no 1. P. 263-271. DOI: 10.1007/s00404-019-05389-1.
3. Mello V., Renee K. Sundstrom. *Cervical Intraepithelial Neoplasia* // Stat Pearl Publishing. 2020. vol. 109, no 4. P. 934-943.
4. Mert Ulaş Barut, Ahmet Kale, Umur Kuyumcuoğlu, Murat Bozkurt, Elif Ağaçayak, Server Özekinci, Talip Gül. Analysis of Sensitivity, Specificity, and Positive and Negative Predictive Values of Smear and Colposcopy in Diagnosis of Premalignant and Malignant Cervical Lesions. *Med Sci. Monit.* 2015. vol. 21. P. 3860-3867.
5. Koss L.G. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA.* 1989. vol. 261, no 5. P. 737-743.
6. Ntanasis-Stathopoulos J., Kyriazoglou A., Lontos M., Dimopoulos M., Gavriatopoulou M. Current trends in the management and prevention of human papillomavirus (HPV) infection. *J BUON.* 2020. vol.25, no 3. P. 1281-1285.

7. Jing-Hang M., Shang-Feng Y., Ji-Sen Xue., Xiao-Lin Li, Yi-Yao Chen, Yan Hu, Zhen Feng. Computer-aided diagnosis of cervical dysplasia using colposcopic images. *Front Oncol.* 2022. vol. 12. P. 905623. DOI: 10.3389/fonc.2022.905623.
8. Shahida S.M., Mirza T.T., Saleh A.F., Islam M.A. Colposcopic evaluation of pre-invasive and early cervical carcinoma with histologic correlation. *Mymensingh Med. J.* 2012. vol. 21, no 2. P. 200-206.
9. Schulmeyer C.E., Stübs F., Gass P., Renner S.K. et al. Correlation between referral cytology and in-house colposcopy-guided cytology for detecting early cervical neoplasia. *Arch Gynecol. Obstet.* 2020. vol. 301, no 1. P. 263-271. DOI: 10.1007/s00404-019-05389-1.
10. Ebisch R.M.F., M M Rovers M.M., Bosgraaf R.P., Pluijm-Schouten H.W., Melchers W.J.G., Akker P.A.J., Massuger L.F.A.G., Bekkers R.L.M. Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2016. vol. 123. no 1. P.59-66. DOI: 10.1111/1471-0528.13530.
11. Massad L.S., Perkins R.B., Naresh A., Nelson E.L., Spiryda L. et al. Colposcopy Standards: Guidelines for Endocervical Curettage at Colposcopy. *J. Low Genit. Tract Dis.* 2023. vol. 27, no 1. P. 97-101. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000710.