



УДК 616-076.5

О. В. Лукьянчук, Н. Г. Кузева

## ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Центр реконструктивной и восстановительной медицины (Университетская клиника)  
Одесского национального медицинского университета, Одесса, Украина

УДК 616-076.5

О. В. Лукьянчук, Н. Г. Кузева

### ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

*Центр реконструктивной и восстановительной медицины (Университетская клиника)  
Одесского национального медицинского университета, Одесса, Украина*

Проведен анализ практики реализации программ, направленных на профилактику развития рака шейки матки, реорганизации и усовершенствования существующих скрининговых систем, в частности, цитологического скрининга. Проанализирована практика применения методики эксфолиативного цитологического анализа, Бетесдовская система, а также традиционный цитологический метод исследования шейки матки, показаны их недостатки, в частности, высокий процент ложноотрицательных ответов. Обоснована высокая экономическая эффективность одновременного проведения ВПЧ-теста и ПАП-теста. Продемонстрированы преимущества новых автоцитологических систем, метода так называемой жидкостной цитологии.

Показана ограниченность цитоморфологических исследований, которые не позволяют спрогнозировать вероятность малигнизации цервикального эпителия еще до клеточных изменений. Обоснована необходимость мониторинга прогностических молекулярных маркеров, которые обнаруживаются задолго до клинических признаков, и позволяют вовремя провести более тщательную диагностику и превентивную терапию, а также выявить группу риска по развитию предраковых заболеваний и рака шейки матки. Сделан вывод о необходимости пересмотра диагностических составляющих скрининговых программ по раннему выявлению заболеваний шейки матки.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, цитологический скрининг, молекулярный маркер.

UDC 616-076.5

O. V. Lukyanchuk, N. G. Kuzeva

### CYTOLOGIC SCREENING: STATE OF PROBLEM, PERSPECTIVES

*Centre of Restoration Medicine (University Clinic), the Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine*

**Actuality** of the work is associated with the fact that cervical cancer (CC) occupies the second place among prevalence among oncology of women reproductive organs and the third place — in structure of general death rate of women from oncologic pathology after breast and lung cancer. Last years the situation is getting worse.

The **aim** of the work is analysis of realization measures directed to CC prevention to development, reorganization and improvement of available screening systems, in particular, cytological screening.

It is analysed the practice of application of method of exfoliative cytological analysis, developed by George Papanicolau, Bethesda system, which is elaborated with the purpose of standardization of terminology, allowing to define recommendations on the further algorithm of examination and medical treatment of patients with cervical pathology, as well also traditional cytological method of cervical examination. There were demonstrated their shortcomings, in particular, the per cent of false-negative results — from 5 to 55. A high economic efficiency of the simultaneous conducting of HPV-test and PAP-test is explained. There are shown the advantages of the new autocytopathological systems, a so called liquid cytology method.

At the same time there is the limit of cytomorphological researches, colposcopy data and morphological researches, which allow to detect the changed cervical epithelium, but do not allow prognosing malignancy of the cervical epithelium before the cellular changes. There is a necessity of monitoring prognostic molecular markers, which are revealed long before the clinical signs, and allow to conduct in time a more careful diagnostics and preventive therapy, and to reveal a risk group for development of pre-cancer and cervical cancer. Taking it into account diagnostic constituents of the screening programs on early revealing of cervical diseases must be analyzed.

**Key words:** cervical cancer, cytological screening, molecular marker.



В мировом масштабе раку шейки матки (РШМ) принадлежит второе место по распространенности среди злокачественных новообразований женской половой сферы и третье — в структуре общей смертности женщин от онкопатологии после рака молочной железы и рака легкого. Ежегодно в мире РШМ впервые диагностируют у 500 тыс. женщин, 250 тыс. пациенток в мире и 2,5 тыс. в Украине ежегодно умирают от этого заболевания [3; 4; 12].

Во всех странах мира РШМ рассматривается не только как медицинская, но и как социальная проблема, поскольку большинство погибающих — женщины фертильного и трудоспособного возраста, а специальное лечение в большинстве случаев носит инвалидизирующий характер и приводит к физической и психологической дезадаптации пациенток [6; 7; 10].

В последние годы в развитых странах, где внедрены и реализуются программы цитологического скрининга, отмечается тенденция к стабилизации и даже к снижению заболеваемости РШМ, чего нельзя сказать о развивающихся странах [12].

Однако отмечен и другой факт — рост заболеваемости РШМ среди юных и молодых женщин. Почти 70 % случаев РШМ регистрируются в менее развитых регионах мира, при этом более одной пятой случаев впервые установленного диагноза приходится на Индию. Не менее плачевная ситуация наблюдается в странах Африки, располагающихся южнее Сахары: в этом регионе ежегодные показатели заболеваемости и смертности от РШМ составляют 34,8 и 22,5 на 100 тыс. женщин соответственно. Для сравнения: в Северной Америке эти показатели соответственно составляют 6,6 и 2,5. По прогнозам ВОЗ, несмотря на активное внедре-

ние современных скрининговых тестов, разработки вакцин против штаммов вируса папилломы человека (ВПЧ), количество смертей в 2015 г. увеличится до 320 тыс., а в 2030 г. — до 435 тыс. в год [4; 11; 12].

По данным национального Канцер-реестра Украины, с 1997 по 2001 гг. отмечается увеличение заболеваемости РШМ у женщин в возрасте 20–24 года с 1,7 до 2,9 случаев на 100 тыс., в возрасте 30–34 года — с 14,6 до 18,5 на 100 тыс. В структуре общей онкологической заболеваемости женщин в Украине РШМ составляет 6 %. Неудовлетворительными остаются показатели раннего выявления РШМ (25 % случаев заболевания диагностируются на поздних стадиях), летальности больных в течение первого года с момента установления диагноза, который является интегрированным показателем относительно профилактики, диагностики и лечения больных с данной патологией и составляет более 20 %. По показателям смертности среди женщин работоспособного возраста РШМ занимает одно из первых мест [2; 9].

В 2012 г. в Украине зарегистрировано 5122 новых случаев РШМ, что составило 20,9 на 100 тыс. населения. Число умерших женщин от РШМ в 2012 г. составило 2183, или 8,9 на 100 тыс. населения. При этом лидерами по заболеваемости были Одесская (26,6), Житомирская (26,3), Николаевская (24,1), Черкасская (25,9), Волынская (25,5) и Полтавская (24,8) области. По показателям смертности наиболее неблагоприятными в 2012 г. оказались Одесская (12,2), Закарпатская (11,9) и Житомирская (9,8) области. Показатель летальности до одного года в 2012 г. значительно превысил среднеукраинский (14,8 %) в Хмельницкой (19,1 %), Николаевской (18,8 %), Донецкой (18,8 %) и Херсонской (17,7 %) областях, где практи-

чески каждая 5–6-я женщина не проживала и года после впервые установленного диагноза. В 2012 г. в Украине лишь 55,6 % случаев РШМ были выявлены на профосмотрах. При этом в Ивано-Франковской и Черниговской областях во время профосмотров было выявлено лишь 25,7 и 29,5 % случаев РШМ.

Сегодня во всем мире активно создаются и реализуются программы, направленные на профилактику развития РШМ путем реорганизации и усовершенствования существующих скрининговых систем, введения в практическую работу новых эффективных критериев и маркеров ранней диагностики неопластической трансформации эпителия шейки матки, внедрения нового современного диагностического оборудования, повышения уровня квалификации врачей цитопатологов, гинекологов [2; 7; 8].

В экономически развитых странах, где качество и выполнение скрининга высоко, уровень заболеваемости инвазивным РШМ уменьшился в целом на 90 %. Большинство развивающихся стран не могут, в силу экономических причин, внедрить комплексные программы скрининга РШМ, в этих странах ежегодно регистрируется более 75 % новых случаев цервикального рака. По данным источников литературы, выявлена тесная взаимосвязь между уровнями заболеваемости и смертности от РШМ и уровнем организации цервикального скрининга. К сожалению, Украина и страны «постсоветского» пространства относятся к числу тех государств, которые утратили единую скоординированную систему профилактических осмотров женского населения, «железная» система цитологического скрининга полностью лишилась своих рычагов и популярности в обществе. К сожалению, в нашей стране цитологический скрининг носит оп-



портунистический характер и охватывает не более 30 % женского населения, отмечаются низкие показатели работы цитологической службы (специалисты не придерживаются современных требований относительно технологии выполнения цитологических исследований, отмечается низкий уровень профессионализма среди врачей-цитоморфологов, остаются открытыми условия и сроки транспортировки цитологических мазков в цитологические лаборатории, сроки выполнения исследования). Особого внимания заслуживает работа цитологической службы (материально-техническая, кадровая база) населенных пунктов в области, требующая реорганизации [2; 6].

В основе профилактики РШМ на протяжении последних 50 лет лежит цитологический скрининг (ПАП — PAP smear test) для диагностики предраковых изменений шейки матки, которые в своем большинстве протекают бессимптомно и с достаточно высокой степенью эффективности поддаются лечению. На практике цитологическое исследование продемонстрировало свою доступность (низкая стоимость + легкость выполнения). Специфичность цитологического исследования составляет 70–95 %, чувствительность 50 %, которая увеличивается при регулярном обследовании. Методика эксфолиативного цитологического анализа, разработанная George Papanicolaou, активно используется вследствие достаточной четкости признаков предраковых изменений цервикального эпителия. George Papanicolaou на основании комплекса признаков и критериев со стороны состояния клетки разработал классификационную систему, состоящую из 5 классов, каждый класс соответствовал уровню подозрения о наличии раковых клеток [1; 2; 5].

Однако в последние десятилетия в свете обновленных взглядов о вирусном канцерогенезе шейки матки данная классификация перестала соответствовать новым требованиям. Следующей исторической ступенью в обозначении предопухолевых заболеваний шейки матки стала классификация Reagan, где «дисплазия» обозначалась как «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (ЦИН). Наиболее современной и новой на сегодняшний день считается Бетесдовская система, которая разработана с целью унификации терминологии, позволяющей четко определить рекомендации по дальнейшему алгоритму обследования и лечения пациенток с патологией шейки матки.

Согласно приказу № 676 МОЗ Украины от 31.12.04, традиционный цитологический метод исследования шейки матки остается ведущим в скрининге заболеваний шейки матки в нашей стране, аналогично общепринятому в зарубежных странах мазку по Папаниколау (Пап-тест) [8]. Цервикальный скрининг, согласно рекомендациям ВОЗ, проводится 1 раз в 3 года, цитологические исследования могут осуществляться в рамках трех видов профилактических осмотров женщин, а именно: при комплексных профилактических осмотрах, при целевых осмотрах среди организованных контингентов, а также индивидуальных профилактических осмотрах в поликлиниках и стационарах. Печальными реалиями сегодняшнего дня является факт, что в большинстве регионов нашей страны на сегодня отмечается до 90 % некачественно выполненных мазков, которые просто не могут оцениваться цитологами в силу скудного количества клеточного материала, наличия примесей воспалительных компонентов, крови и т. д. [2]. Процент ложноотрицательных

ответов составляет от 5 до 55 %, в связи с этим Пап-тест не может рассматриваться как идеальный скрининговый метод и требует либо своего усовершенствования, либо дополнения другими диагностическими процедурами [3; 4; 11].

В настоящее время в Украине организация и реализация программ по профилактике и лечению РШМ — проблема государственного масштаба. В 2005–2010 гг. на территории Украины действовала программа «Скрининг патологии шейки матки», которая была направлена на улучшение состояния репродуктивного здоровья женского населения, качества оказания медицинской помощи женщинам, снижения уровня заболеваемости и смертности от РШМ, повышения длительности жизни женского населения и исполнения Государственной программы «Онкология» на 2002–2006 гг.

Европейские стандарты и протоколы ведения пациенток с предопухоловой патологией шейки матки определяют ступенчатый и селективный алгоритм диагностики, ведущими в котором являются Пап-исследование и тест на ВПЧ: цитологическое исследование и/или кольпоскопия, и/или тестирование на ВПЧ, и/или диагностическая эксцизия с морфологической верификацией тяжести патологического процесса. Здравоохранение разных стран мира разработало и внедрило в клиническую работу свои протоколы для обозначения патологических состояний шейки матки, диагностики и лечения с учетом показателей заболеваемости, экономической выгоды и технических возможностей. Так, в Европе и Америке активно используется цитологическая Бетесдовская система (2001). В нашей стране предпочтение отдается цитологической классификации по Папаниколау, а также обозначению предопухолевых изменений согласно классифи-



кации ВОЗ — легкая, умеренная, тяжелая дисплазии и классификации Ричарда (1968 г.) — ЦИН различной степени тяжести — ЦИН I, ЦИН II, ЦИН III.

Одним из интересных направлений, обсуждаемым во всем мире является определение места ВПЧ-теста в скрининге предопухоловой патологии и РШМ [3–5; 7; 11; 13]. Выявление ДНК ВПЧ как начального скринингового теста эффективно и воспроизводимо. Обладает высокой чувствительностью для поражений высокой степени злокачественности (H SIL — 80–100 %), но низкой специфичностью. Его прогностическая ценность возрастает после 35 лет, когда вирус находится в состоянии интеграции, обеспечивая тем самым себе персистентное состояние, что является абсолютным предвестником малигнизации эпителия шейки матки. Однако качественное определение ВПЧ имеет высокую стоимость, что не позволяет его использовать в рутинной работе.

С одной стороны, одновременное проведение ВПЧ-теста и ПАП-теста обладают максимальной отрицательной прогностической ценностью в отношении выявления предопухоловых изменений и представляет собой основу для определения безопасного интервала между обследованиями, а, следовательно, оказывает максимальное влияние на экономическую эффективность программы скрининга. С другой стороны, положительная прогностическая ценность отдаленного результата также оказывает влияние на стоимость скрининговой программы за счет увеличения количества необоснованных диагностических процедур. Во многих странах мира проводятся многоцентровые исследования, направленные на сравнительный анализ эффективности использования ПАП-теста и

ВПЧ-теста как по отдельности, так и вместе или в сочетании с расширенной кольпоскопией для скрининга заболеваний шейки матки.

Сегодня в мире созданы и внедрены принципиально новые автоцитологические системы для изучения и приготовления цитопрепаратов, метод так называемой жидкостной цитологии (ЖЦ): AutoCytePrep (CytoRich), Cytoscreen, LABONORD Easy Prep, Thin Prep. Важной технологической особенностью метода ЖЦ, улучшающей качество исследования, является то, что исследуемый материал помещается в специальный стабилизирующий раствор, который обеспечивает его сохранность без разрушения и потери клеток. При этом весь клеточный материал сохраняет без изменения свои морфологические и иммуноцитохимические свойства, формируется однородное и равномерное распределение клеточного субстрата по стеклу.

Использование технологии ЖЦ позволяет снизить частоту ложных результатов исследования благодаря комбинированному использованию стабилизирующего раствора и специального инструмента для взятия материала щетки Cytoprep. Быстрое консервирование материала позволяет предотвратить бактериальное засорение образца, повреждение клеток вследствие их высыхания, сохраняет образец в оптимальных условиях для дальнейшей его транспортировки в лабораторию для исследования. Полученные препараты можно также успешно использовать для проведения молекулярно-биологических исследований — определение высокоонкогенных штаммов ВПЧ. Проблемными сторонами ЖК является высокая стоимость оборудования и себестоимость исследования в сравнении с традиционной цитологией, высокая

стоимость и длительность обучения персонала по обслуживанию оборудования и работы на данном оборудовании, методика считается эффективной и полноценной лишь спустя 5 лет после ее внедрения в практическую медицину [3; 11; 12].

Следует отметить, что результаты цитоморфологического исследования, данные кольпоскопии, а также морфологического исследования позволяют выявить уже измененный эпителий шейки матки, в связи с чем требуется поиск прогностических маркеров, которые позволяют спрогнозировать вероятность малигнизации цервикального эпителия еще до клеточных изменений [3–5; 11]. Мониторинг молекулярных маркеров, которые обнаруживаются задолго до клинических признаков, позволяет вовремя провести более тщательную диагностику и превентивную терапию, а также выявить группу риска по развитию предраковых заболеваний и РШМ. Сегодня большое внимание уделяется эпигенетическим нарушениям, т. е. изменениям, связанным с инактивацией генов-супрессоров опухолевого роста. При изучении статуса метилирования промоторов генов можно облегчить раннюю диагностику рака, предсказать динамику развития заболевания и дать прогноз относительно лечения, поскольку процессы гиперметилирования генов, вовлеченных в канцерогенез, происходят на ранних стадиях и могут стать молекулярными маркерами ранней диагностики, мониторинга и клинического прогноза патологических процессов шейки матки [3; 10–12].

Таким образом, активное изучение эпигенетического профиля в цервикальных образцах позволит не только спрогнозировать риск формирования рака шейки в каждом клиническом случае индивиду-



ально, но и обеспечит возможность формирования групп риска среди женщин, у которых с большой вероятностью может возникнуть РШМ. Кроме того, ранние биомаркеры опухолевой трансформации могут служить толчком к своевременному и адекватно выбранному лечению. С внедрением новых опухоль-специфичных маркеров должны быть пересмотрены диагностические составляющие скрининговых программ по раннему выявлению заболеваний шейки матки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. – СПб. : ООО «Изд-во «Фолиант»», 2002. – С. 195–304.
2. Воробьева Л. И. Рак шейки матки: пути усовершенствования диагностики и лечения / Л. И. Воробьева // Здоров'я України. – 2009. – № 1/1. – С. 15.
3. Евтина Е. П. Клиническое значение метилирования генов-супрессоров опухолевого роста при доброкачественных и предраковых процессах шейки матки : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Евтина Ирина Павловна. – М., 2011. – 125 с.
4. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки / В. И. Киселев. – М. : Дмитрийд график групп, 2004. – 184 с.
5. Костевич А. П. Результаты ВПЧ-диагностики и экспрессии онкобелков E6/E7 ВПЧ 16 типа при доброкачественных и предраковых заболеваниях шейки матки / А. П. Костевич, А. В. Косенко // Онкологический журнал. – 2010. – № 4 (1). – С. 33–36.
6. Комплексное органосберегающее лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий и начального рака шейки матки у молодых пациенток : метод. рекомендации

/ сост. : Л. И. Воробьева, Н. Ф. Лигирда [и др.]. – К., 2004. – 21 с.

7. Прилепская В. Н. Профилактика рака шейки матки: методы ранней диагностики и новые скрининговые технологии : клиническая лекция / В. Н. Прилепская // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 30–36.

8. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги [Електронний ресурс] : наказ МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676. – Режим доступу до наказу : <http://moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=3792>

9. Рак в Україні, 2007–2008. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, Є. Л. Горох [та ін.] // Бюл. Нац. Канцер-реєстру України. – 2009. – № 10. – Режим доступу : <http://www.ucr.gs.com.ua/dovida7/index.htm>

10. Роговская С. И. Вакцины против вируса папилломы человека: новые возможности профилактики цервикального рака : в помощь практикующему врачу / С. И. Роговская // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 13–17.

11. Прогнозирование и профилактика онкотрансформации шейки матки с учетом метилирования генов-супрессоров опухолевого роста / И. С. Сидорова, А. Л. Унанын, В. И. Киселев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 58–62.

12. Стерн П. Л. Вакцины для профилактики рака шейки матки / П. Л. Стерн, Г. С. Китченер. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 190 с.

#### REFERENCES

1. Bokhman Ya.V. Guidance on oncogynecology St. Petersburg, "Foliant" LTD., 2002; p. 195-304.
2. Vorobyeva L.I. Cervical cancer: ways of improvement of diagnostics and medical treatment. *Zdorov'ya Ukrainy* 2009; 1 (1): 15.
3. Yevtina I.P. Clinical value of methylation of genes-suppressors of tumour growth with benign and pre-cancer processes of the cervix: dis. cand. of

med. scienc: 14.01.01. Moscow 2011. 125 p.

4. Kiselyov V.I. Human papilloma viruses in development of cervical cancer. Moscow. Dmitraid graphic group, 2004. 184 p.

5. Kostevich A. P, Kosenko A.V. Results of HPV-diagnostics and oncoenzymes E6/E7 HPV 16 type expression at benign and pre-cancer diseases of the cervix. *Onkologicheskiiy zhurnal* 2010; 4 (1): 33-36.

6. Vorobyova L.I., Ligirda N.F. et al. Complex organ-saving medical treatment of cervical intraepithelial neoplasies and initial cervical cancer in young patients : method. recommendations, 2004. 21 p.

7. Prilepskaya V.N. Cervical cancer prevention: methods of early diagnostics and new screening technologies: clinical lecture. *Ginekologiya* 2007; 9 (1): 30-36.

8. Pro zatverdgenyia klinichnykh protokoliv z akusherskoi ta ginekologichnoi dopomogi [Electronic resource]: order MH Ukraine 31.12.2004 N 676. Access mode: <http://moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=3792>

9. Fedorenko Z.P., Gulak L.O., Gorokh Ye. L. et al. Cancer in Ukraine, 2007-2008. Morbidity, mortality, data of oncologic service activity. Cancer National Institute. Electronic resource. *Byul. Nat. Cancer register of Ukraine* N 10. Access mode: <http://www.ucr.gs.com.ua/dovida7/index.htm>

10. Rogovskaya S.I. Vaccines against human papilloma virus: new possibilities of cervical cancer prevention: for assistance of practicing doctor. *Ginekologiya* 2007; 9 (1): 13-17.

11. Sidorova I.S, Unanyan A.L., Kiselyov V.I. et al. Prognosis and prophylaxis of cervical oncotransformation taking into account the tumour growth gene-suppress methylation. *Akusherstvo i ginekologiya* 2011; 1: 58-62.

12. Stern P.L, Kitchener G.S. Vaccines for cervical cancer prophylaxis. Moscow: "MEDpress-inform", 2011, 190 p.

Поступила 4.04.2014

