



Содержание

Скрининг рака шейки матки в XXI веке: не пора ли отказаться от цитологической диагностики?	5
ТОМАС С. РАЙТ, JR, MD	
Экстирпация матки в XXI веке: различные подходы и проблемы	19
ЭНДРЮ И. БРИЛЛ, MD	
Показания для направления к онкогинекологам при объемных образованиях придатков матки	35
БОББИ С. ГОСТАУТ, MD, МОЛЛИ А. БРУЭР DUM, MD, MS	
Лапароскопическая и лапаротомическая миомэктомия	47
ВИЛЬЯМ Х. ПАРКЕР, MD	
Синдром поликистозных яичников: ранняя диагностика у подростков	56
Р. ДЖЕФФЕРИ ЧЕНГ, MD, МИККИ С. КОФФЛЕР, MD	
Хирургические методы прерывания беременности во втором триместре	66
САРА ВАРД ПРАГЕР, DM, ДЕБОРА ДЖИН ОВЕР, DM	
Осложнения хирургического аборта	78
ДЖАСТИН ДИТРИХ, DM, ДЖОДИ ШТЕЙНАУЭР, DM	
Методы визуализации патологии шейки матки	88
МАРЬЯМ РЕЗВАНИ, DM, АКРАМ ШААБАН, DM	

Скрининг рака шейки матки в XXI веке: не пора ли отказаться от цитологической диагностики?

ТОМАС С. РАЙТ, JR, MD

Department of Pathology, Columbia University, New York, New York

Краткое содержание: Несмотря на то, что программы профилактики рака шейки матки, основанные на цитологическом исследовании, позволили снизить частоту инвазивного рака шейки матки в развитых странах, ограничения чувствительности цитологического исследования шейки матки делают их трудными и затратными. Поэтому в течение нескольких следующих лет возможен переход от скрининговых программ, основанных на цитологическом исследовании цервикального канала, к тестированию на высоко-онкогенные типы папилломавируса человека. Многочисленные крупные четко контролируемые скрининговые исследования достоверно демонстрируют значительно более высокую чувствительность тестирования вируса папилломы человека в сравнении с цитологическим исследованием (как обычным, так и жидкостным), и незначительно меньшую специфичность при использовании у женщин 30 лет и старше. Первоначально мы использовали сочетание цитологического исследования и тестирования на папилломавирус человека, однако, по мере появления в печати данных крупных скрининговых исследований, стало ясно, что цитологическая диагностика сама по себе не имеет особых преимуществ над тестированием ДНК вируса папилломы человека. По-видимому, в будущем мы сможем

использовать тестирование на вирус папилломы человека как скрининговый метод, сохранив в запасе цитологический метод как способ определения, кому из ВПЧ-положительных пациенток необходимо проведение дальнейшего наблюдения или кольпоскопии.

Ключевые слова: *рак шейки матки; интраэпителиальная неоплазия шейки матки; вирус папилломы человека; цитологическое исследование; профилактика*

Введение

Несколько провокационное название статьи подчеркивает, как новые молекулярные методы изменяют наши возможности в профилактике рака шейки матки. В течение последних 50 лет краеугольным камнем программ профилактики рака шейки матки являлось цитологическое исследование. Во многих странах программы профилактики рака шейки матки, основанные на цитологическом исследовании, показали высокую эффективность и, по заключению некоторых экспертов в области онкологии, являются единственным наиболее

эффективным методом профилактики любых форм рака. В США, где массовая цитологическая диагностика проводится с 60-х гг. XX века, заболеваемость инвазивным раком шейки матки снизилась приблизительно на 75%, а в группах, полностью охваченных скринингом, значительно больше. Несмотря на это, рак шейки матки остается в США одним из основных видов злокачественных новообразований и одной из ведущих причин смерти от злокачественных процессов у женщин. По данным Американского онкологического общества [American Cancer Society], в 2006 г. рак шейки матки возникнет у 9710 пациентов и 3710 женщин погибнут от него [1]. Во многих других странах скрининговые программы, основанные на цитологическом исследовании, значительно менее распространены. В большинстве случаев это обусловлено ограничениями, присущими скрининговым методам, основанным на цитологическом исследовании.

Ограничения цитологического метода диагностики

Самый большой недостаток — относительно низкая чувствительность. Мета-анализы, описывающие цитологический метод диагностики, показывают, что чувствительность однократного цитологического исследования мазков с шейки матки по Папаниколау в диагностике интраэпителиальной неоплазии шейки матки II–III степени и инвазивного рака шейки матки составляет около 50%. Один из мета-анализов, выполненный несколько лет назад, описывая 94 скрининговых исследования, обнаружил, что чувствительность цитологической диагностики патологии шейки матки колеблется в пределах 30–87% при специфичности 86–100% [2]. Многие из включенных в этот мета-анализ исследований выполнены относительно давно, до появления в клинической практике жидкостной цитологии

или рутинного использования забора образца из эндоцервикса с помощью «щеточки» для цитологического исследования, однако и более поздние исследования подтверждают относительно низкую чувствительность цитологической диагностики. Так, обзор скрининговых исследований рака шейки матки в Европе и Северной Америке, выполненный Suzick и соавт. [3], показал, что их общая чувствительность по-прежнему остается очень вариабельной. В диагностике интраэпителиальной неоплазии шейки матки II–III степени и рака шейки матки она составила, в целом, только 53% (49–57% в доверительном интервале 95%) и колебалась от 19%, по данным исследования в Германии, до 77%, по данным недавно выполненного обширного исследования в Великобритании.

Когда жидкостная цитология только входила в практику, ряд исследований обнаружил ее значительно более высокую по сравнению с обычным цитологическим исследованием чувствительность в диагностике интраэпителиальной неоплазии шейки матки II–III степени и инвазивного рака шейки матки. Эти исследования строились по одной из двух схем. Согласно одной из них, обычная и жидкостная цитологическая диагностика применялись одновременно у одних и тех же больных, т. е. проводилось прямое сравнение обеих методик. Согласно другой схеме, результаты жидкостной цитологической диагностики сравнивали с результатами работы той же лаборатории в период, когда она еще пользовалась обычным методом цитологической диагностики (ретроспективный контроль). К сожалению, в большинстве исследований за единицу отсчета принимали цитологическое заключение (частоту выявления чешуй-чато-клеточной интраэпителиальной неоплазии низкой или высокой градации), а не данные гистологического исследования (частоту выявле-

ния интраэпителиальной неоплазии цервикального канала II–III степени, подтвержденной при проведении биопсии). Кроме того, обе схемы легко смешивались. В связи с этими ограничениями, многие врачебные общества настроены скептически в отношении достоверности преимуществ жидкостного цитологического метода диагностики.

Недавно опубликованный систематический обзор литературных данных, сравнивающих жидкостное цитологическое исследование и обычное цитологическое исследование, за 2003 г. показал, что лишь 4 из 56 опубликованных исследований содержат достаточно проверенные данные, позволяющие судить о чувствительности и специфичности каждого метода и сравнивать их между собой [4]. Этот систематический обзор позволяет сделать заключение, что исследования, соответствующие требованиям доказательной медицины, не подтвердили более высокой чувствительности жидкостной цитологической диагностики по сравнению с обычной. Обзор литературы также позволяет сделать заключение, что необходимо проведение рандомизированных клинических исследований. С тех пор опубликованы результаты нескольких подобных рандомизированных исследований. По данным крупного рандомизированного сравнительного исследования, выполненного в Италии, чувствительность жидкостной цитологической диагностики у женщин 25–34 лет не выше, чем обычной [5]. Чувствительность жидкостной цитологической диагностики в выявлении интраэпителиальной неоплазии шейки матки II–III степени и рака шейки матки по наличию атипичных клеток плоского эпителия, независимо от их количества, в 1,24 раза (в доверительном интервале 95% 0,75–2,03 раза) выше, чем обычной. Однако положительная прогно-

стическая ценность жидкостной цитологической диагностики в отношении инфицирования вирусом папилломы человека составляет лишь 0,61 (в доверительном интервале 95% 0,38–0,97) в сравнении с обычным цитологическим исследованием. Аналогичный результат дало и клиническое испытание в группе женщин 35 лет и старше [6]. Чувствительность жидкостной цитологической диагностики в этой возрастной группе (в доверительном интервале 95% 0,72–1,55) в 1,06 раза выше, чем обычной, а положительная прогностическая ценность в отношении инфекции вирусом папилломы человека ниже почти в 2 раза (0,58; в доверительном интервале 95% 0,33–0,98). Недавнее рандомизированное исследование в ЮАР, в котором всем женщинам при проведении скрининга выполнялась кольпоскопия, не выявило статистически достоверной разницы в чувствительности и положительной прогностической ценности обоих методов в выявлении интраэпителиальной неоплазии шейки матки II–III степени и рака шейки матки [7]. При признании диагностически значимым любого количества атипичных клеток плоского эпителия, чувствительность жидкостной цитологической диагностики 71% (в доверительном интервале 95% — 58%–81%), в то время как обычной 84% (71%–92%), положительная прогностическая ценность — 9,4% (в доверительном интервале 95% 7–12,3), обычной 11,4% (в доверительном интервале 95% 8,5–15,0).

Таким образом, жидкостная цитологическая диагностика оказалась не чувствительнее обычной, что делает необходимым разработку новой стратегии скрининга для выявления рака шейки матки, основанной на альтернативных, не связанных с цитологическим исследованием, методиках скрининга. Наш обзор посвящен дискуссионным вопросам выработки такой стратегии и их

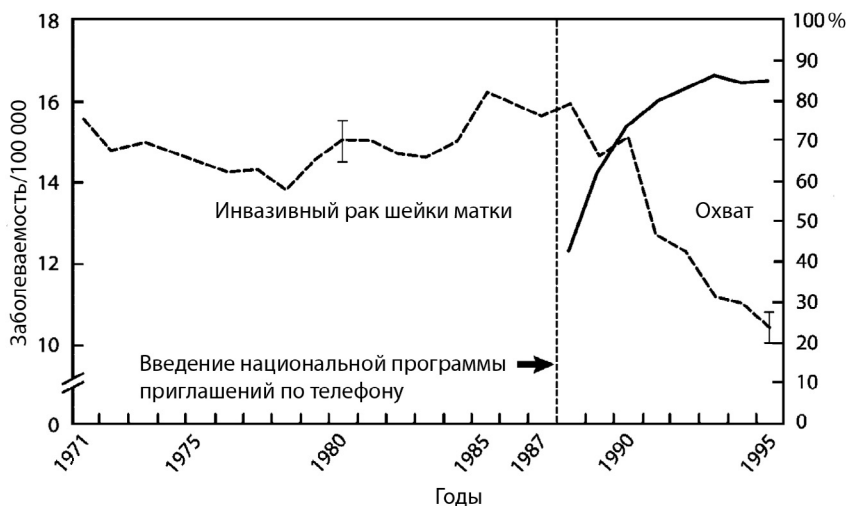
возможному влиянию на эффективность программ профилактики рака шейки матки.

Программы профилактики рака шейки матки на основе цитологической диагностики

Цель подобных программ — выявление и лечение интраэпителиальной неоплазии шейки матки высоких степеней градации (II–III степеней) до их перехода в инвазивный рак. Их эффективность зависит от ряда факторов, в первую очередь, от чувствительности метода массового обследования (скрининг-теста), а также от: 1) наличия или отсутствия возможной неоднородности участков интраэпителиальной неоплазии II–III степени, что может привести к тому, что данный метод не выявит эти поражения; 2) промежутка времени, в течение которого интраэпителиальная неоплазия II–III степени перейдет в инвазивный рак (так называемое время перехода); 3) периодичности обследования данной группы женщин и 4) полноты охвата скринингом. Хорошо известно, что интраэпителиальная неоплазия II–III степени переходит в инвазивный рак приблизительно за 10 лет. Такой относительно большой временной промежуток позволяет до некоторой степени повысить чувствительность скрининга на основе цитологического исследования, особенно при проведении повторных исследований через короткий интервал времени. Значимость этого фактора подтверждает опыт многих развитых стран, которые в 60-х–70-х гг. XX века ввели у себя программы массовой цитологической диагностики, но не достигли такого снижения заболеваемости раком шейки матки, как США за тот же период.

Эпидемиологические исследования в Канаде, скандинавских странах и Великобритании выявили весьма разное снижение заболеваемости в различных странах после введения массовой цито-

логической диагностики — от 20 до 90% [8]. В Норвегии, где длительное время скрининговое обследование не носило организованного характера, т. е. проводилось только женщинам, которые сами обращались к врачам, в середине 70-х гг. заболеваемость раком шейки матки даже возросла и лишь затем стала медленно снижаться. Это в значительной степени объясняется слабым охватом и большими интервалами между исследованиями. После 1995 г., когда была начата государственная программа профилактики рака шейки матки на основе цитологической диагностики, заболеваемость инвазивным раком значительно снизилась. Аналогичная картина наблюдала и в Великобритании. В 70-х–80-х гг., когда цитологическую диагностику проводили только женщинам, которые обратились к врачам сами, заболеваемость почти не снижалась (рис. 1) [9]. В 1998 г. Национальная служба здравоохранения ввела в этой стране многоступенчатую программу профилактики рака шейки матки, включавшую взятие материала на исследование врачами, в том числе общей практики, лабораторную диагностику, направление к онкологам больных предраковыми заболеваниями и введение единых высоких рабочих стандартов для занятых этой диагностикой цитологических лабораторий и кольпоскопических кабинетов. Кроме того, была введена система регулярных приглашений по телефону всех женщин подлежащего обследованию возраста. Дополнительную часть ежегодной компенсации врачам общей практики, которые в основном и берут мазки для цитологической диагностики, выплачивали только при условии охвата ею, по крайней мере, 80% контингента женщин, подлежащего обследованию. Программа дала поразительные результаты (рис. 1). С 1988 г. до 1995 г. охват массовой цитологической диагностикой возрос с 40% почти до 85%, а заболеваемость инвазив-



Quinn u соавт. 1998 г British Medical Journal

Рис. 1. Влияние государственной программы скрининга на заболеваемость инвазивным раком шейки матки в Великобритании. *BMJ*. 1999;318:904-908.

ным раком шейки матки упала на 40%. К 2004 г. смертность от него снизилась на 50%.

Эти примеры показывают, насколько трудно поддерживать эффективность программы скрининга рака шейки матки на основе цитологической диагностики. Низкую чувствительность цитологического исследования компенсируют относительно небольшие интервалы между исследованиями, хотя и это не дает уверенности в полном охвате программой всех женщин группы риска. Даже в США, где большинство женщин обследуют чаще, чем это необходимо, и где скрининговое обследование полностью доступно (например, существует федеральная Национальная программа скрининга для выявления рака молочной железы и шейки матки, охватывающая незастрахованных), какая-то часть женщин не обследуется или обследуется нерегулярно. Приблизительно в половине из 10 000 ежегодно регистрируемых в США случаев инвазивного рака шейки матки цитологическая диагностика в предшествующие годы не проводилась [10]. Однако в другой половине случаев

она проводилась недавно, тем не менее не выявила развития рака шейки матки. Введение в практику более чувствительных методов массового обследования, несомненно, снизит заболеваемость, зависящую от недостаточного охвата им и относительно низкой чувствительности цитологической диагностики.

Тестирование ДНК вируса папилломы человека

За последние 10 лет достигнуты поразительные успехи в изучении патогенеза рака шейки матки. Стало известно, что инвазивный рак шейки матки обусловлен инфицированием одним из приблизительно 15 «онкогенных» типов вируса папилломы человека. В клиническую практику вошли чувствительные молекулярно-генетические методы диагностики инфекции вирусом этих типов. В недалеком будущем станет широко доступно и установление конкретного типа вируса молекулярно-генетическим методом (генотипирование). Высокая чувствительность молекулярно-генетической диагностики по сравнению с цитологической позволяет сделать

ТАБЛИЦА 1. Сравнительные испытания молекулярно-генетической диагностики методом Hybrid Capture 2 и цитологической диагностики в массовых обследованиях женщин старше 30 лет

Страна	Число обследованных	Цитологическая диагностика								Hybrid Capture 2				
		Возраст (лет)	% выявления дисплазии II–III и рака	% положительных результатов	Чувствительность	Специфичность	Положительная прогностическая ценность	Чувствительность	Специфичность	Положительная прогностическая ценность	Чувствительность	Специфичность	Положительная прогностическая ценность	Общее число положительных результатов
Германия	7908	30 и старше	0,56	2,2	44%	98%	11%	98%	10%	98%	95%	10%	7%	
Англия	10 358	30–60	0,90	4,8	77%	96%	16%	97%	13%	97%	93%	6%	10%	
Италия	15 410	35–60	0,49	5,8	72%	95%	6%	97%	6%	97%	93%	6%	12%	
Швейцария	13 842	30 и старше*	0,59	3,6	59%	97%	10%	98%	7%	98%	93%	7%	10%	

* 97% участвовавших в испытании женщин 30 лет и старше.

J Natl Cancer Inst. 2006;98:765–774; *Lancet.* 2003;362:1871–1876; *Br J Cancer.* 2003;88:1570–1577; and *Br J Cancer.* 2005;93:575–581.

программы массового обследования более эффективными при меньших затратах. Наибольшее распространение получила диагностика инфекции онкогенными типами вируса папилломы человека путем гибридизации ДНК в растворе — метод, известный как Hybrid Capture 2 (Гибридный захват 2). Тест-система для него [Digene Diagnostics, (Gaithersburg, MD)] представляет собой смесь олигонуклеотидных зондов 13 онкогенных типов вируса папилломы человека (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68). Она одобрена Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США и широко используется также в странах Евросоюза.

Во многих развитых и развивающихся странах проводились сравнительные исследования эффективности массового применения молекулярно-генетической диагностики инфекции онкогенными типами вируса папилломы человека методом Hybrid Capture 2 и цитологической диагностики интраэпителиальной неоплазии II–III и инвазивного рака шейки матки. В табл. 1 представлены результаты последних крупных сравнительных испытаний в странах Европы [6, 11–13]. Все они продемонстрировали более высокую чувствительность молекулярно-генетической диагностики инфекции онкогенными типами вируса папилломы человека в сравнении с цитологическим методом исследования. В настоящее время мнение о более высокой чувствительности молекулярно-генетической диагностики ДНК вируса папилломы человека с помощью имеющихся в продаже тест-систем по сравнению с цитологической диагностикой, как обычной, так и жидкостной, стало преобладающим. Кроме того, отрицательная прогностическая ценность молекулярно-генетической и цитологической диагностики при сочтанным применении достигает, по данным большинства исследований, 99,9%,

т. е. остается нераспознанным лишь 1 случай интраэпителиальной неоплазии II–III или рака шейки матки из 1000.

Несколько лет назад при рассмотрении возможности использования молекулярно-генетической диагностики инфекции онкогенными типами вируса папилломы человека в качестве метода выявления женщин группы риска инвазивного рака шейки матки высказывались опасения, что препятствием к нему послужит очень широкая распространенность папилломавирусной инфекции среди населения. Действительно, инфицирование вирусом папилломы человека, в том числе онкогенными типами вируса, встречается у девушек-подростков и молодых женщин часто, так как эта возрастная группа только начинает половую жизнь и склонна к частой смене половых партнеров, а потому последовательно заражается несколькими типами вируса. Однако в большинстве случаев инфицирование является транзиторным. Чем старше становятся женщины, тем реже меняют они половых партнеров, поэтому, начиная с 30 лет, распространенность папилломавирусной инфекции значительно снижается. В табл. 1 отражена специфичность молекулярно-генетической диагностики инфекции онкогенными типами вируса папилломы человека, цитологической диагностики интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки и их сочетанного применения у женщин 30 лет и старше по данным испытаний в 4 европейских странах. В целом, специфичность молекулярно-генетической диагностики несколько ниже, чем цитологического исследования. Как следствие, ниже и специфичность сочетанного применения этих методов, чем использование каждого метода в отдельности. На основании большинства исследований создается впечатление, что к группе риска, требующей дальнейшего исследования и наблюдения, по результатам одно-

го или обоих методов, можно отнести около 10% женщин, они требуют дальнейшего наблюдения и обследования. Недавно в клинике Kaiser Permanente в Северной Калифорнии молекулярно-генетическую диагностику стали предлагать всем женщинам 30 лет и старше. Инфекция онкогенными типами вируса папилломы человека выявлена у 6,4% из 200 000 обследованных. Для сравнения, у 7,8% из 200 000 были обнаружены цитологические изменения различной степени выраженности [14]. В целом, 11,6% женщин обследованного контингента относились к группе риска в связи с инфицированием онкогенным типом вируса папилломы человека и (или) атипией эпителия по данным цитологической диагностики.

Использование тестирования ДНК папилломавируса человека как дополнение к цитологической диагностике

Промежуточные правила использования тестирования ДНК вируса папилломы человека как дополнение к цитологическому скринингу, выработанные на совместной конференции Национального института рака [National Cancer Institute (NCI)], Американского общества кольпоскопии и патологии шейки матки [American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)] и Американского онкологического общества [American Cancer Society (ACS)], опубликованы в 2004 г. [15]. Учитывая высокую отрицательную прогностическую ценность как типирования ДНК папилломавируса человека, так и цитологического исследования, авторы двух исследований не считают необходимым дальнейшее обследование и наблюдение при отрицательном результате обоих исследований. Национальный институт рака провел 10-летнее проспективное наблюдение женщин, обследованных клиникой Kaiser Permanente в Портленде (штат Орегон). Французские

исследователи наблюдали женщин с отрицательными результатами цитологической диагностики в течение 36 месяцев. По данным Национального института рака, риск развития гистологически подтвержденной интраэпителиальной неоплазии III степени и рака шейки матки при отрицательном результате типирования онкогенных типов вируса папилломы человека невелик (рис. 3) [16]. Фактически, в ближайшие 10 лет он близок к нулю. По данным французского исследования, риск развития интраэпителиальной неоплазии шейки матки II–III степени или рака шейки матки через 36 мес. составляет 0,08% у женщин с отрицательными результатами молекулярно-генетической и цитологической диагностики [17].

При введении в практику скрининга тестирования на ДНК папилломавируса человека возникает вопрос, как поступать в случае положительного ее результата при отрицательных данных цитологического исследования. В выборе тактики ведения следует руководствоваться тем, что такая женщина имеет повышенный риск наличия или развития интраэпителиальной неоплазии шейки матки II–III степени или рака шейки матки. Согласно упомянутому выше французскому исследованию, интраэпителиальная неоплазия шейки матки II–III степени или рак обнаруживалась в 4,2% подобных случаев, согласно другому, проведенному в Англии, — в 2,8% [11]. Следовательно, при положительном результате тестирования на ДНК онкогенных штаммов папилломавирусной инфекции человека, но отрицательных результатах цитологического исследования, риск наличия или развития интраэпителиальной неоплазии II–III степени или рака шейки матки ниже, чем при наличии атипичных плоскоклеточных образований неопределенной значимости (ASC — US), при которых риск составляет 15–17% [18]. С учетом низкого риска в 2004 году промежуточные

руководства рекомендуют не проводить кольпоскопию при наличии позитивных результатов тестирования на ДНК вируса папилломы человека. Вместо этого рекомендуется повторное проведение обследования через 6 и 12 месяцев с использованием как цитологического исследования, так и тестирования на вирус папилломы человека (рис. 2). По данным французского и английского исследований, через 6 мес. онкогенный тип вируса обнаруживается повторно только у половины женщин. В исследовании клиники Kaiser Permanente в Северной Калифорнии через 12 мес. вирус обнаруживался повторно у 35% женщин [11, 14, 17]. Таким образом, при положительном результате тестирования на ДНК вируса папилломы человека и отрицательных данных цитологического исследования лучше избавить женщину от связанных с кольпоскопией затрат и неудобств, а просто необходимо повторить лабораторные исследования через год. Кольпоскопия показана только при наличии персистенции инфицирования вирусом папилломы человека или чешуйчато-клеточных интраэпителиальных поражений низкой или высокой градации при повторном обследовании. При транзитном носительстве ДНК вируса папилломы человека риск последующего развития интраэпителиальной неоплазии II–III степени или рака невелик, поэтому, если при повторном обследовании результаты обоих методов диагностики отрицательны, достаточно повторить исследования через 3 года. Женщине необходимо объяснить, что при 2 отрицательных результатах цитологической диагностики на протяжении относительно короткого промежутка времени вероятность развития интраэпителиальной неоплазии или рака невелика. Однако, по нашему опыту, большинство врачей предпочитает не ждать 3 года и повторяет лабораторные исследования через 1–1,5 года.

Результаты цитологической диагностики и выявления ДНК онкогенных типов вируса папилломы человека

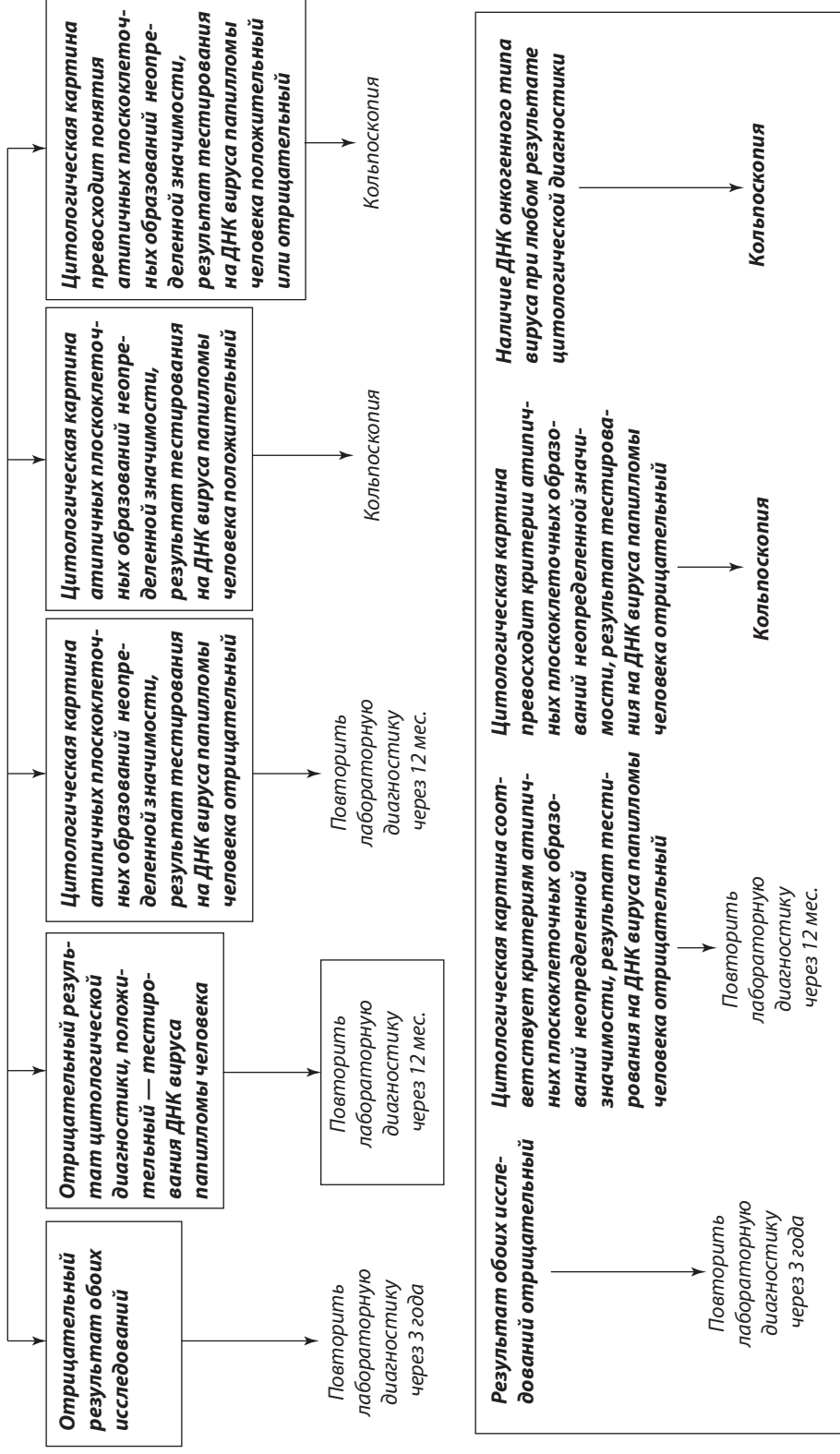


Рис. 2. Тактика ведения в зависимости от первичных результатов одновременного тестирования ДНК вируса папилломы человека и цитологической диагностики интраэпителиальной неоплазии шейки матки.

Альтернативная стратегия использования тестирования вируса папилломы человека в скрининге рака шейки матки

Использование тестирования на вирус папилломы человека как дополнения к цитологическому исследованию повышает чувствительность скрининга, но не устраняет ряда трудностей, присущих широкому применению цитологической диагностики — необходимости большого числа цитологов и относительно медленного получения результатов исследования. Другое препятствие для совместного применения обоих методов — фактическая нивелировка высокой чувствительности тестирования на вирус папилломы человека за счет меньшей чувствительности цитологического исследования. При положительном результате тестирования ДНК вируса папилломы человека в сочетании с отрицательными результатами цитологического исследования оба исследования приходится через 6–12 мес. повторять, что сводит на нет все преи-

мущества тестирования вируса папилломы человека [15]. Для максимального использования этих преимуществ тестирования вируса папилломы человека необходимо построить скрининг так, чтобы выявлять женщин с интраэпителиальной неоплазией II + степени, по возможности, с первого визита к врачу, одновременно избегая неоправданной кольпоскопии.

Цель программ профилактики рака шейки матки — максимально возможное снижение риска заболевания раком шейки матки в охваченных скринингом группах (полное устранение риска недостижимо). Желательную с точки зрения общественного здравоохранения степень снижения риска следует иметь в виду при оценке затрат на проведение программы и возможных неудобств и отрицательных последствий для обследуемого контингента. К сожалению, среди женщин распространено ошибочное представление, что регулярное скрининговое обследование полностью защищает от рака шейки матки. В ре-

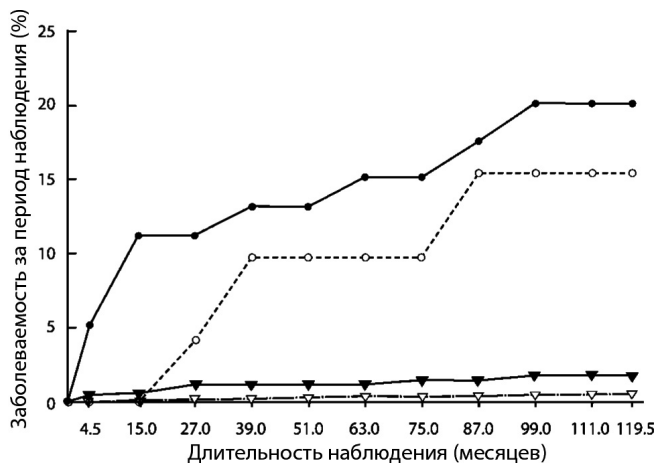


Рис. 3. Влияние инфицированности онкогенными типами вируса папилломы человека на частоту интраэпителиальной неоплазии шейки матки III степени у женщин 30 лет и старше, по данным исследования клиники Kaiser Permanente в Портленде, штат Орегон. Кривая с темными кружками — частота у женщин с инфекцией вирусом типа 16, кривая со светлыми кружками — типа 18, кривая с темными треугольниками — другими онкогенными типами, со светлыми треугольниками — частота у женщин с отрицательным результатом молекулярно-генетической диагностики. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97:1072-1079.

зультате женщина, у которой обнаружен рак, считает себя жертвой ошибки лечащего врача или цитолога. Врачи же, желая застраховаться от судебных исков по поводу не выявленных при скрининге случаев рака, неоправданно часто повторяют исследования, что требует дополнительных затрат от больных и общества в целом и приводит к ненужным диагностическим вмешательствам, например, кольпоскопии при незначительных цитологических изменениях.

Ввиду очень высокой чувствительности тестирования ДНК вируса папилломы человека ее сочетание с цитологической диагностикой в большинстве случаев никаких преимуществ не дает. Два сравнительных исследования сочетанного применения обоих методов в ЮАР не выявили ни одного случая, в которых интраэпителиальная неоплазия II–III или рак шейки матки были бы диагностированы цитологически при отрицательном результате тестирования вируса папилломы человека, что подтверждает данные американских исследователей [19]. Согласно европейским скрининговым исследованиям, цитологическая диагностика, дополненная тестированием ДНК вируса папилломы человека, выявляет лишь 1–3 дополнительных случая интраэпителиальной неоплазии II–III степени или рака шейки матки на 10 000 женщин в сравнении с использованием только тестирования вируса папилломы человека [6, 11–13, 20]. В противоположность этому, переход от скрининговых программ, основанных на цитологическом исследовании, к стратегии, основанной на тестировании ДНК вируса папилломы человека, дает возможность выявить 12–30 случаев дополнительно к диагностированным цитологически 10 000. Следовательно, тестирование на ДНК вируса папилломы человека как первичного скринингового теста оправдано.

Проблема с отказом от цитологического исследования заключается в том,

что при использовании сочетания цитологического исследования и тестирования ДНК вируса папилломы человека результаты цитологического исследования позволяют разделить пациенток с позитивными результатами тестирования ДНК вируса папилломы человека на две группы: пациентки, требующие проведения кольпоскопии, и пациентки, которым достаточно только одного наблюдения. Подобное разделение необходимо проводить у 5–8% женщин в возрасте 30 лет и старше, что позволяет выделить группу высокого риска у пациенток с положительными результатами тестирования ДНК вируса папилломы человека (табл. 1). Существует несколько потенциальных способов, которые могут быть использованы при ведении пациенток с положительными результатами тестирования ДНК вируса папилломы человека. Во-первых, цитологическую диагностику можно проводить только при положительном результате тестирования вируса папилломы человека (рис. 4). Чтобы при необходимости провести, наряду с тестированием ДНК вируса папилломы человека, цитологическую диагностику, мы у всех женщин материал для исследования брали в жидкую среду. Первоначально в образце выявляли ДНК онкогенных типов вируса папилломы человека. Если она обнаруживалась, тот же образец подвергали цитологическому исследованию. Это, позволяет в 90–95% случаев ограничиться тестированием ДНК вируса папилломы человека, практически не снижая чувствительности скрининга. Другой подход заключается в генотипировании вируса папилломы человека, если у пациентки обнаруживаются позитивные результаты тестирования ДНК вируса исследования. Несколько исследований последних лет четко продемонстрировали, что инфицирование определенными онкогенными типами папилломавируса человека приводит к интраэпителиальной неоплазии

II–III степени и раку шейки матки значительно чаще, чем остальными типами вируса. Так, по данным клиники Kaiser Permanente в Портленде, штат Орегон, на которые мы уже ссылались, у пациенток группы высокого риска, позитивных при тестировании на ДНК вируса папилломы человека, при выявлении подтвержденной при биопсии интраэпителиальной неоплазии III степени, наиболее часто выявляется инфицирование 16 и 18 типами (рис. 3) [16]. Инфицирование другими онкогенными типами незначительно повышает риск развития интраэпителиальной неоплазии III степени в сравнении с женщинами, отрицательными при типировании ДНК папилломы человека. В США в настоящее время входит в практику определение наиболее опасных онкогенных типов вируса с помощью имеющихся в продаже тест-систем. Они идентифицируют 5 самых распространенных

типов, обнаруживаемых при раке шейки матки (16, 18, 33, 45 и 31), что позволяет направить инфицированных этими типами на кольпоскопию и повторно произвести тестирование ДНК папилломавируса через 12 мес. Наши исследования в ЮАР показали, что молекулярно-генетическая диагностика с последующим типированием вируса не менее эффективна, чем сочетанное применение молекулярно-генетической и цитологической диагностики [19]. Другая, даже более перспективная стратегия — молекулярно-генетическая диагностика с последующим сочетанным применением цитологической диагностики и генотипирования вируса для отбора женщин, которым показана кольпоскопия. В ЮАР это позволило выявить при меньших затратах значительно больше женщин с интраэпителиальной неоплазией шейки матки II–III степени и раком шейки матки,



Рис. 4. Новая стратегия скрининга — сочетание цитологического исследования и генотипирования вируса папилломы человека

чем принятое в настоящее время сочетание молекулярно-генетической и цитологической диагностики.

Выводы

Прошедшее десятилетие отмечено необычайными достижениями в изучении патогенеза рака шейки матки, позволившими выработать новую стратегию скрининга с целью профилактики рака шейки матки, опирающуюся на молекулярно-генетическую диагностику инфицирования онкогенными типами вируса папилломы человека и лишенную недостатков, присущих массовому применению цитологической диагностики дисплазии шейки матки. Эта стратегия позволяет выявить максимальное количество женщин с интраэпителиальной неоплазией шейки матки II–III степени или раком шейки матки при проведении скрининга и за счет высокой чувствительности метода увеличить безопасные интервалы между обследованиями до 3–5 лет, что более удобно для женщин и менее затратно для системы здравоохранения. В европейских странах уже проводится обширное рандомизированное испытание, цель которого — оценить возможность полной замены цитологической диагностики тестированием вируса папилломы человека. Надеемся, что вскоре подобное исследование начнется и в США.

Литература

1. Cervical Cancer Facts and Figures-2006, vol. 2006: American Cancer Society. 2006.
2. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2000; 132: S10-819.
3. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer.* 2006;119:1095-1101.
4. Davey E, Barratt A, Irwig L, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet.* 2006;367:122-132.
5. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7: 547-555.
6. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, et al. Human papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98: 765-774.
7. Taylor S, Kuhn L, Dupree W, et al. Direct comparison of liquid-based and conventional cytology in a South African screening trial. *Int J Cancer.* 2006; 118:957-962.
8. Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7: achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine.* 2006;24(suppl 3):S63-S70.
9. Quinn M, Babb P, Jones J, et al. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ.* 1999;318: 904-908.
10. Kinney W, Sung HY, Kearney KA, et al. Missed opportunities for cervical cancer screening of HMO members developing invasive cervical cancer (ICC). *Gynecol Oncol.* 1998;71:428-430.
11. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet.* 2003;362: 1871-1876.
12. Petry KU, Menton S, Menton M, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer.* 2003;88:1570-1577.
13. Bigras G, de Marval F. The probability for a Pap test to be abnormal is directly proportional to HPV viral load: results from a Swiss study comparing HPV testing and liquid-based cytology to detect cervical cancer precursors in 13,842 women. *Br J Cancer.* 2005;93: 575-581.
14. Kinney W. Use of HPV DNA testing for primary cervical cancer screening in Kaiser Northern California. American Society of Colposcopy and Cervical Pathology Biennial Meeting 2006.

15. *Wright TC Jr, Schiffman M, Solomon D, et al.* Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol.* 2004; 103: 304-309.
16. *Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al.* The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97: 1072-1079.
17. *Clavel C, Cucherousset J, Lorenzato M, et al.* Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high-grade cervical lesions. *Br J Cancer.* 2004;90:1803-1808.
18. *Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, et al.* 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *J Am Med Assoc.* 2002;287:2120-2129.
19. *Wright TC, Denny L, Kuhn L.* Novel screening strategies that could reduce the role of cytology in cervical cancer screening programs. 2006. Submitted for publication.
20. *Cuzick J, Mayrand MH, Ronco G, et al.* Chapter 10: new dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine.* 2006;24 (suppl 3): S90-S97.