

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

ФГБУ МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ ИМ. П.А. ГЕРЦЕНА

mnoict@mail.ru

Старший научный сотрудник отделения онкоцитологии, к.м.н.
Славнова Е.Н.

Рак шейки матки в мире

«Рак шейки матки является четвертым наиболее часто встречающимся видом рака у женщин в мире. В 2012 году было зарегистрировано 530 000 новых случаев заболевания, и этот рак является причиной 7,5% всех случаев смерти женщин от рака. По оценкам, более чем из 270 000 ежегодных случаев смерти от рака шейки матки 85% происходят в наименее развитых странах.

В развитых странах имеются программы, которые предоставляют женщинам возможности для скрининга, что позволяет выявлять большинство предраковых состояний на стадиях, когда их можно легко лечить. Раннее лечение позволяет предотвратить до 80% случаев развития рака шейки матки в этих странах.»

Информационный бюллетень Всемирной Организации
Здравоохранения № 380, Март 2015 г.

Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России в 2017г.

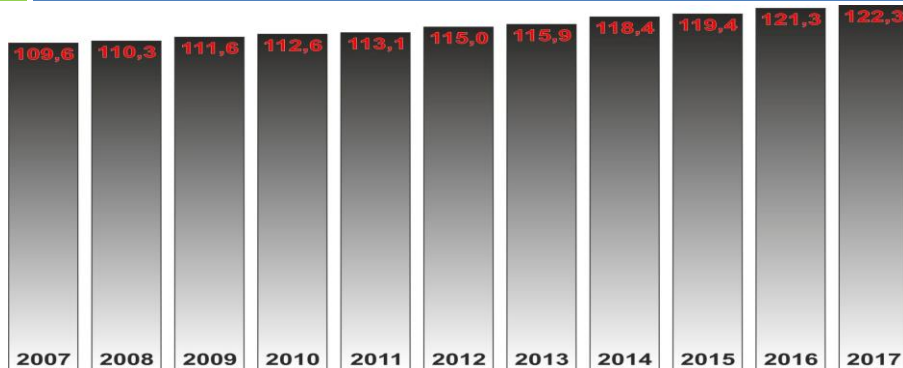
- Рак молочной железы (21,1%) является ведущей онкологической патологией у женского населения, далее следуют новообразования кожи (14,6%, с меланомой – 16,6%), тела матки (7,8%), ободочной кишки (7,2%), **шейки матки (5,3%)**, желудка (4,7%), лимфатической и кроветворной ткани (4,6%), прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса (4,4%), яичника (4,3%), трахеи, бронхов, легкого (3,9%). Таким образом, наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (39,2%), при этом опухоли половых органов составляют 18,2% всех злокачественных новообразований у женщин.

Структура смертности от злокачественных новообразований

- В структуре смертности женщин наибольший удельный вес имеют злокачественные новообразования молочной железы (16,4%). Далее следуют новообразования ободочной кишки (9,9%), желудка (8,8%), трахеи, бронхов, легкого (7,1%), поджелудочной железы (6,7%), прямой кишки (5,9%), лимфатической и кроветворной ткани (5,8%), яичника (5,7%), тела (4,9%) и **шейки (4,8%) матки.**
- **Запущенность при РШМ 32.4%**

Рак шейки матки в России

Среднегодовой темп прироста- 2.26% ; Прирост 25.81%



Распространенность РШМ в России в 2007-2017 гг. (численность больных НА 100 000 НАСЕЛЕНИЯ)

По данным: Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году
под ред. А.Д. КАПРИНА, В.В. СТАРИНСКОГО, Г.В. ПЕТРОВОЙ
<http://www.oncology.ru/service/statistics/condition>

Рак шейки матки в России

Частота РШМ неодинакова в различных регионах страны, что определяется организацией скрининга, а также демографического компонента.

□ Наиболее проблематичные регионы

- Магаданская область
- Забайкальский край
- Республика Тыва
- Республика Бурятия

□ Проблематичные регионы

- Ивановская область
- Ненецкий а.о.
- Республика Коми
- Город Севастополь
- Курганская область
- Иркутская область
- Камчатский край и Сахалинская область

Рак шейки матки в России

- Хорошие показатели
- Воронежская область
- Брянская область
- Москва
- Санкт-Петербург
- Алтайский край

Рак шейки матки в России

MLT

**В РФ в 2017 г. зарегистрирована 17587 больная РШМ.
Летальность на первом году 14,3 %**

*Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году
под ред. А.Д. КАПРИНА, В.В. СТАРИНСКОГО, Г.В. ПЕТРОВОЙ*

<http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/>

**Женское население России на 1.01.2018 г.
≈ 78760000 чел.**

http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/

22 случая РШМ в год на 100 000 женщин в РФ в 2017 г.

Рак шейки матки (РШМ) в России

22 случаев РШМ в год на 100 000 женщин – много это или мало?

Вероятность заболеть «всего» $25 / 100\,000 = 0,00022$.

Но это в течение года.

А в течение 50 лет, в течение жизни?

Если принять для оценки вероятности заболевания РШМ в разные годы независимыми событиями, получим:

$$P = 0,00022 \times 50 = 0,011$$

Это значит, что каждая 90-я женщина заболеет цервикальным раком в России!

В России

- За последнее десятилетие отмечается **заметное «омоложение» РШМ** за счет увеличения числа заболевших женщин в репродуктивном возрасте: до 70%. Интенсивное повышение показателя заболеваемости РШМ особенно заметно в группе женщин **моложе 29 лет**, где за последние 20 лет прирост составил более 200%. РШМ занимает первое место среди всех онкогинекологических заболеваний в возрастной группе женщин до 30 лет. У женщин 25-40 лет инвазивные формы РШМ составляют около 30%. Одной из основных причин смертности в этом возрасте является РШМ, занимая 2-ое место после рака молочной железы. Данный факт особенно тревожен так как эта группа женщин наиболее активна в репродуктивно значимой части населения, а также в социальном отношении.

- **Скрининг РШМ - периодическое, комплексное обследование женщин определенной возрастной группы в рамках специальной медицинской программы по профилактике и снижению заболеваемости и смертности от рака шейки матки.**
- **Организованный**
- **Оппорунистический**

MLT

В РФ нет Национальной программы цервикального скрининга, документы МЗ РФ ограничиваются несколькими предложениями:

«Приложение N 20 к Порядку оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)", утв. Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября

2012 г. N 572н:

«А - обязательный минимум обследований гинекологических больных. ...»

Микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, цитология мазков (PAP-тест) ...»

Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 февраля 2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения»:

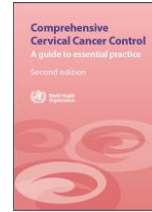
«... Цитологическое исследование мазка с шейки матки проводится при окрашивании мазка по Папаниколау.»

1

2

Всемирной организацией здравоохранения рассматриваются 4 варианта методик цервикального скрининга:

1. ПАП-тест с традиционным мазком
(традиционная цитология, ТЦ)
2. ПАП-тест с жидкостной пробоподготовкой
(т.н. жидкостная цитология, ЖЦ)
3. ВПЧ тестирование молекулярными методами
4. Кольпоскопия



Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice – 2nd ed.

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144785/1/9789241548953_eng.pdf

Факторы эффективности скрининга РШМ

1. Основным условием полноценного скрининга является широта охват женского населения не менее 70%. **Скрининг- это прежде всего организация !;**
2. Весьма важным фактором эффективности скрининга рака шейки матки является чувствительность цитологического исследования. По данным различных исследователей, она составляет от 66% до 83%. В 70-90% случаев причиной ложноотрицательных цитологических ответов является плохой забор материала для цитологического исследования и лишь в 10-30% – ошибочная интерпретация цитологических данных.

Факторы эффективности скрининга РШМ

3. **Вопрос о периодичности проведения скрининга широко** обсуждался в литературе в связи с тем, что в разных странах приняты различные межскрининговые интервалы (например, при возрасте женщин 19-50 лет – 1 раз в 3 года, при возрасте старше 51 – 65 лет 1 раз в 5 лет.) Всемирная Организация Здравоохранения рекомендует в странах с ограниченными ресурсами организовать хотя бы одноразовый скрининг всех женщин 35-40 лет, а при наличии больших возможностей частоту скрининга повысить до 1 раза в 10 или в 5 лет для всех женщин 35-55 лет. **Идеальным считается скрининг женщин 25-65 лет сначала 2 года подряд, при отрицательных результатах - каждые 3 года.**
4. **Весьма важным и актуальным фактором эффективности цитологического скрининга является адекватное обследование и лечение выявленных больных**

Методические рекомендации по программе национального цитологического скрининга рака шейки матки

- Ассоциация клинических цитологов России
 - Методические рекомендации
 - по программе национального цитологического скрининга рака шейки матки
 - г. Москва
 - 2013
-
- Утверждаю
 - Президент Ассоциации
 - клинических цитологов России
 - _____ И.П. Шабалова
 - « » _____ 2013 г.
- Методические рекомендации
 - по программе национального цитологического скрининга рака шейки матки
 - г. Москва
 - 2013



Традиционная цитология

- Адекватный забор материала
- Полноценные клинические данные в направлении
- Качественный цитологический препарат (изготовленный в соответствии с принятыми в современной практике стандартами)
- Стандартизация окраски препаратов
- Стандартизованное цитологическое заключение в соответствии с действующими классификациями
- Обязательно цито-гистологические сопоставления

Жидкостная тонкослойная ЦИТОЛОГИЯ

- Проблемы
- Меняется морфология клеток, необходимо обучение, но таких центров в России на сегодня нет. На первом этапе необходим параллельный просмотр традиционных и жидкостных препаратов.
- Применение окраски по Папаниколау.
- Необходимо обучение персонала для работы с оборудованием.
- Дорогая стоимость расходных материалов.
- Не входит в систему ОМС, лишь в ряде регионов России.

Цитологический скрининг в СССР

- В начале 60-х годов в СССР впервые была обсуждена программа профилактических осмотров с цитологическим исследованием мазков из шейки матки как национальная программа.
- С 1964 г. цитологический метод начали использовать при массовых профилактических гинекологических осмотрах населения в Ленинградской области.
- В 1964 г. по инициативе сотрудников МНИОИ им. П.А.Герцена Министерством Здравоохранения СССР организована первая экспериментальная цитологическая лаборатория в Калининне (Твери). В результате проводимых профилактических осмотров женщин с применением этих исследований и своевременного лечения больных, заболеваемость РШМ, в Калининской области снизилась – с 25, 6 (1965 г.) до 21,1 (1974 г.) на 100 000 обследованных женщин .
- Приказ МЗ СССР №1253 от 30.12.1976 определил меры по улучшению цитологической диагностики онкологических заболеваний в стране. В соответствии с приказом профилактическим осмотрам подвергались все женщины от 30 лет, независимо от жалоб и данных визуального осмотра. Этим же приказом было утверждено «Положение о централизованной лаборатории для цитологических исследований (ЦЦЛ)», которые должны были быть организованы на базе различных лечебно-профилактических учреждений, преимущественно в поликлиниках и стационарах, онкологических диспансеров или крупных городских и районных больницах общего профиля.

Цитологический скрининг в СССР

- **Критериями оценки эффективности скрининга являлись снижение показателей заболеваемости и, особенно, смертности от РШМ, а также изменение структуры заболеваемости за счет увеличения доли выявляемого количества ранних стадий рака и уменьшения запущенных форм. Благодаря вышперечисленным организационным мерам заболеваемость РШМ в СССР за 25 лет (с 1965 по 1989 гг.) снизилась на **53,1%**, а в некоторых регионах были достигнуты еще лучшие результаты.**

MLT

Результаты цитологического скрининга в Финляндии с помощью традиционного ПАП-теста

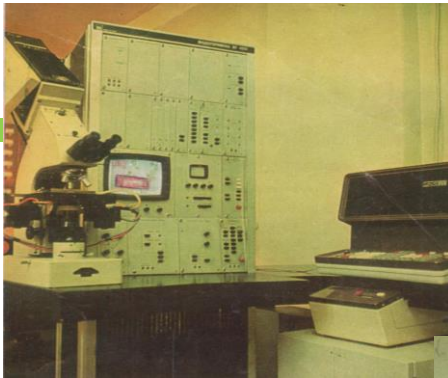
«В среднем отмечено снижение заболеваемости раком шейки матки к 1994 году на 60-70%, наиболее выраженная (до 80%) для женщин в возрасте 35-50 лет. Параллельно проанализирована смертность от рака. В настоящее время **ежегодная заболеваемость раком шейки матки в Финляндии составляет 2,7 на 100 000 женщин это самая низкая заболеваемость в мире**»

. Surjanen K. MASS SCREENING OF CERVICAL CANCER IN FINLAND Department of Pathology, University of Kuopio К. Сурьянен.
Массовый скрининг рака шейки матки в Финляндии
<http://www.cironline.ru/articles/168/92429/>

В 8 раз лучше, чем России! Более 20 лет назад!

И это достигнуто за счёт эффективного цитологического скрининга с помощью теста по Папаниколау (ПАП-теста)

23



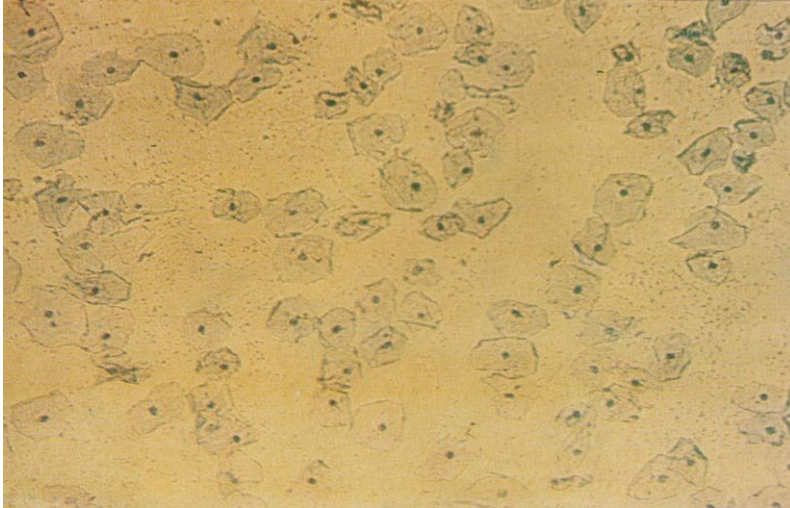
1976-1978

Рига

Автоматизированные устройства
ТАСИ, КАДР,РАСТР,
Видеотерминал-4001



Жидкостной препарат



Жидкостная цитология

- Существуют следующие варианты методик жидкостной цитологии: ручной способ – цитоцентрифугирование, Clear Prep,
- полуавтоматический способ – клеточное обогащение на градиенте плотности или фильтрация,
- автоматический способ – цитологический процессор.

РАБОТА ПРИБОРОВ ОСНОВАНА НА РАЗНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ПРИНЦИПАХ



Cytospin



E-Prep



BD Prep Stain™ Slide Processor



Thin Prep



Cormay



Novaprep

Забор и перенос клеточного материала в контейнер BD Surepath™

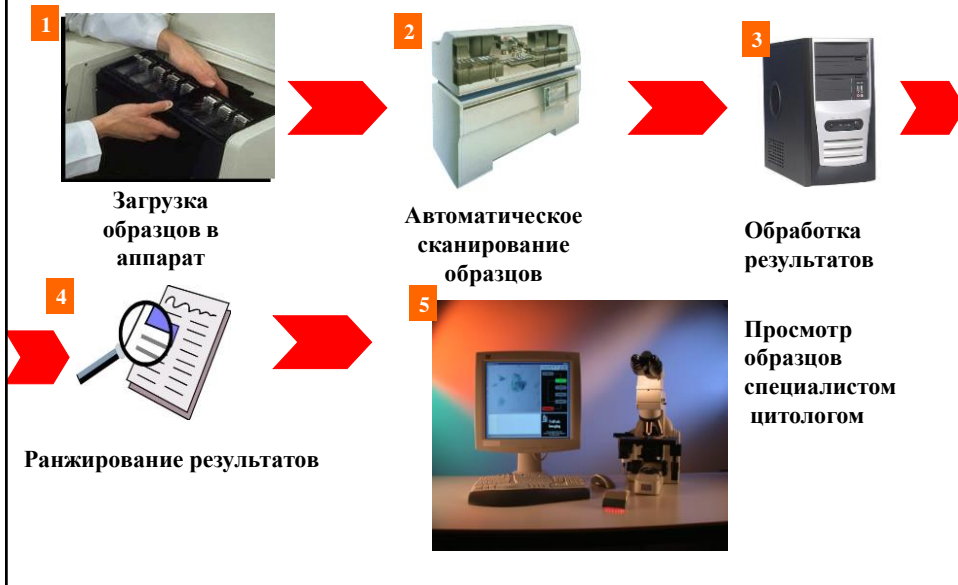
Внедрение в практику метода жидкостной цитологии позволит сохранить все забранные клетки и исключить возможность потери образца.



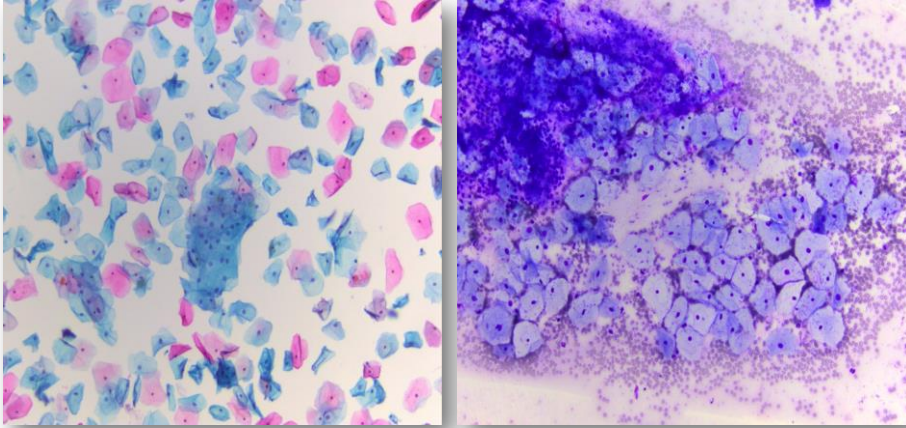
Приготовление и окраска цитологического препарата по методике BD SurePath™



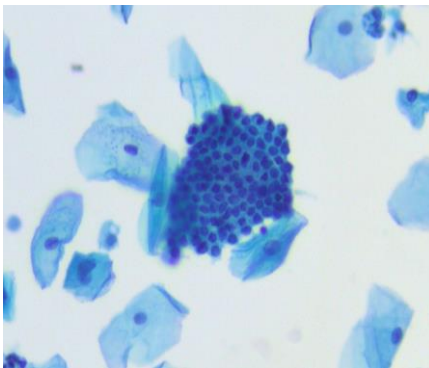
Алгоритм работы BD FocalPoint™ GS Imaging System



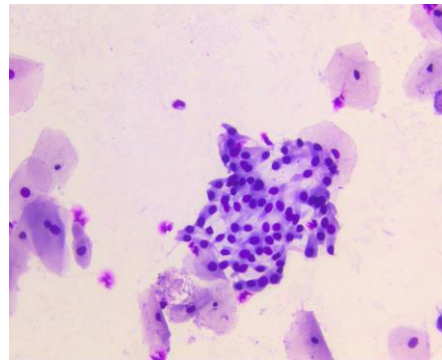
Ж, 29 ЛЕТ, МАЗОК С ПОВЕРХНОСТИ ШЕЙКИ МАТКИ
Чистый фон, монослой, легко смотреть препарат, окраска по Папаниколау



Цилиндрический эпителий

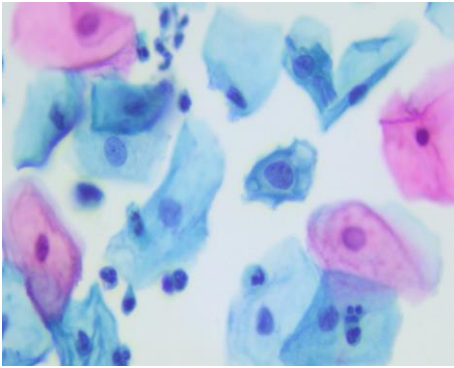


BD

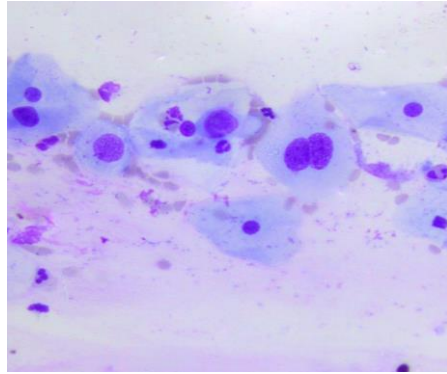


EP

LSIL

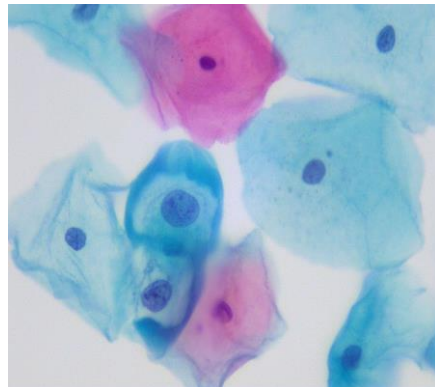
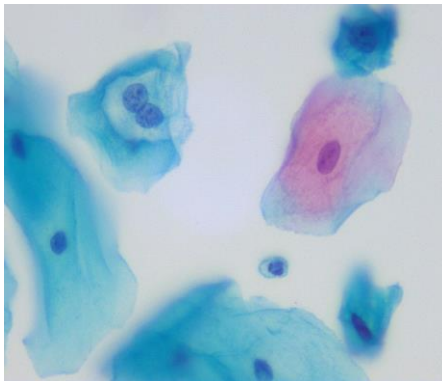


BD

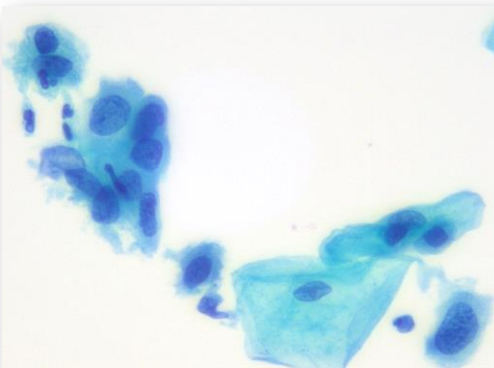
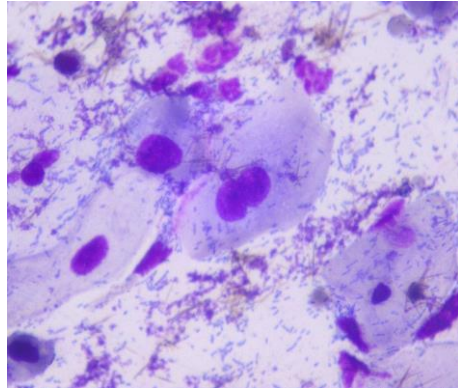
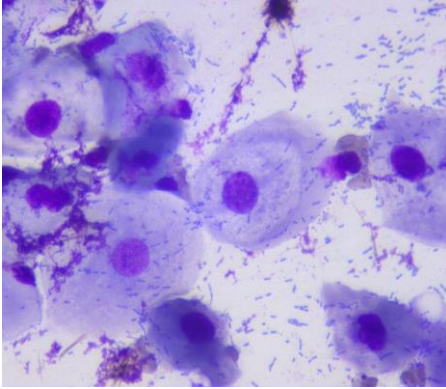


ТП

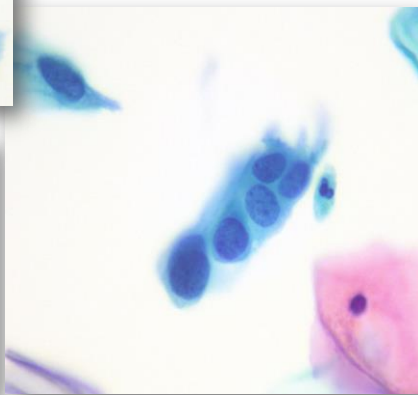
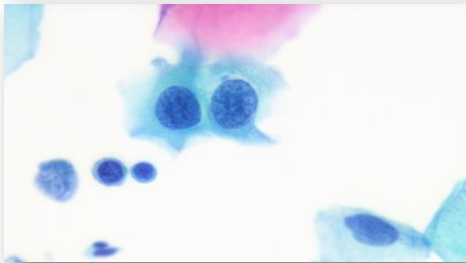
Признаки ВПЧ BD SurePath



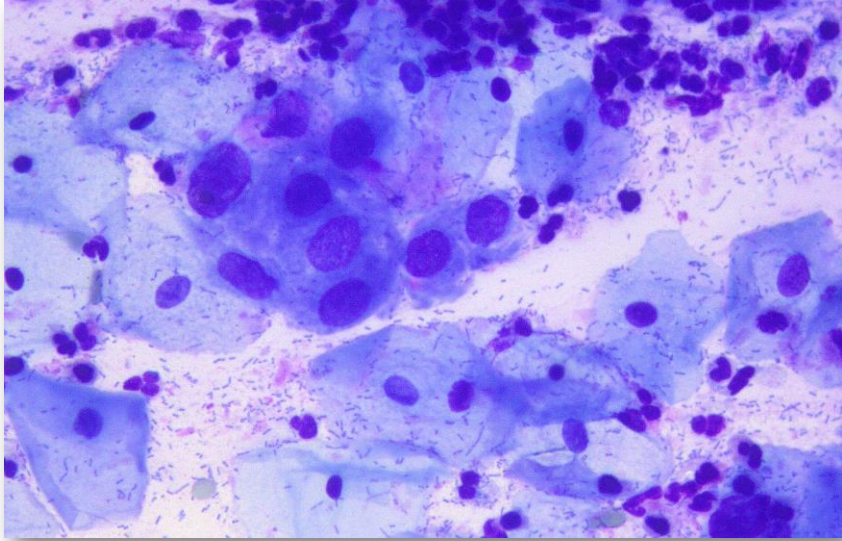
Признаки ВПЧ ТП – менее выражены, чем в жидкостных препаратах



CIN II BD
Большее количество
патологического
материала в
препарате.

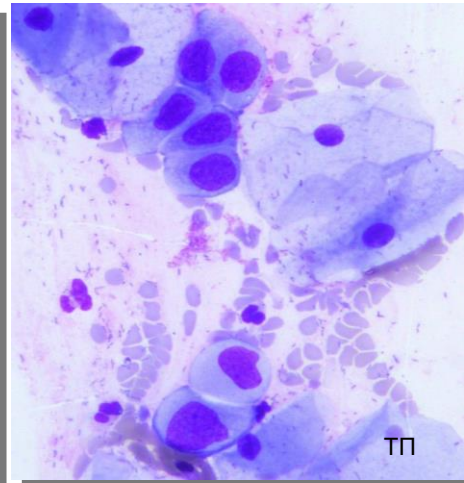
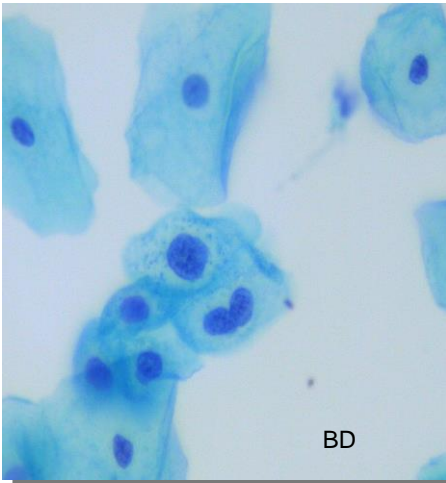


CINII TP: скопления патологических
клеток.

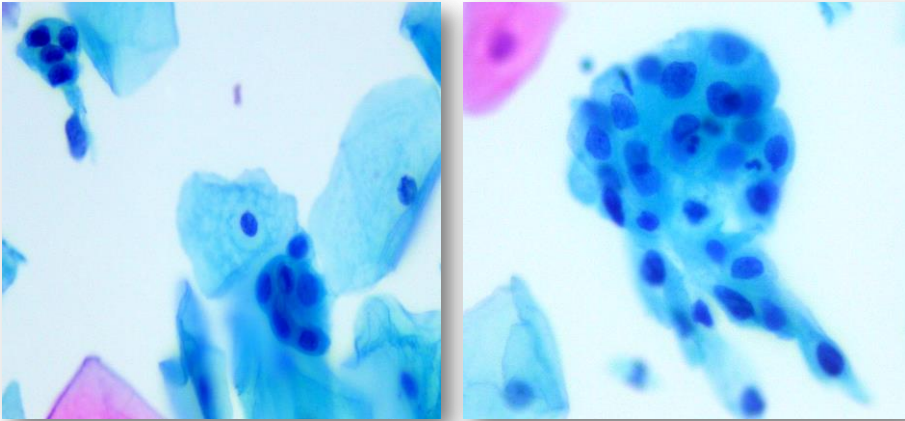


LSIL

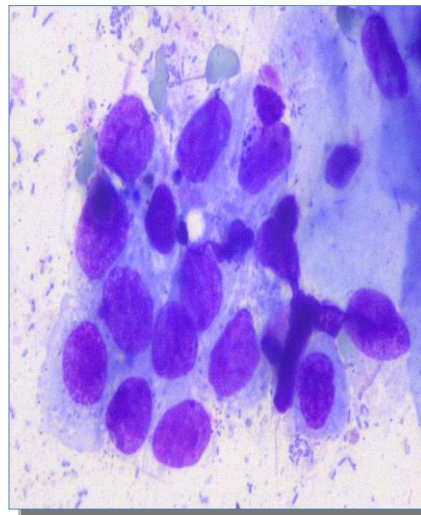
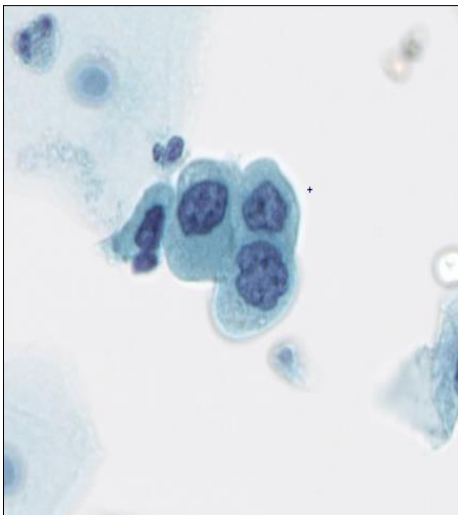
HSIL(CIN II)



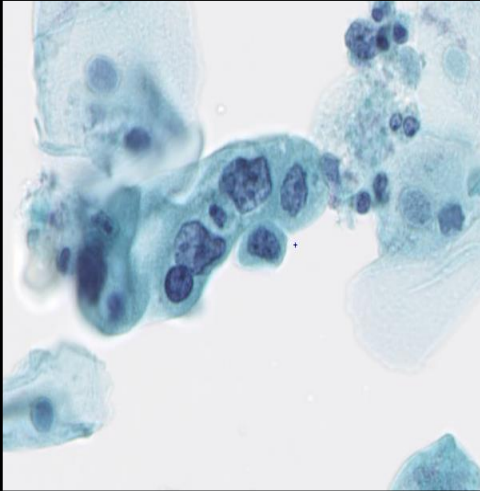
При просмотре дополнительных
препаратов, диагноз CIN II



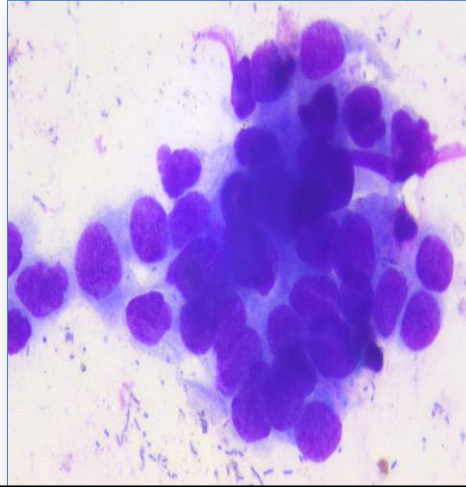
HSIL (CINIII)



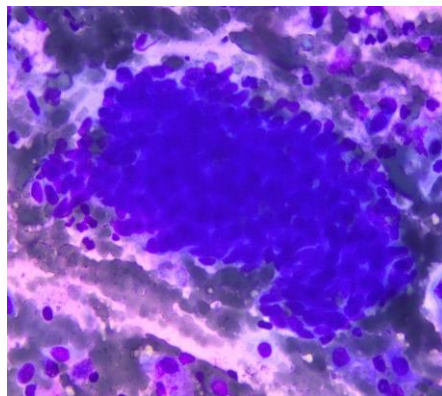
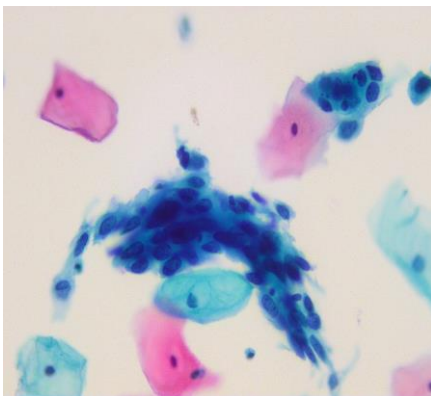
ВД HSIL(CIN III) Клетки вытянутой формы, сохранена цитоплазма, выражены ядрышки.



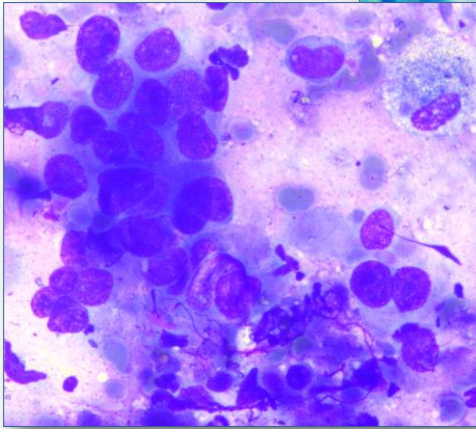
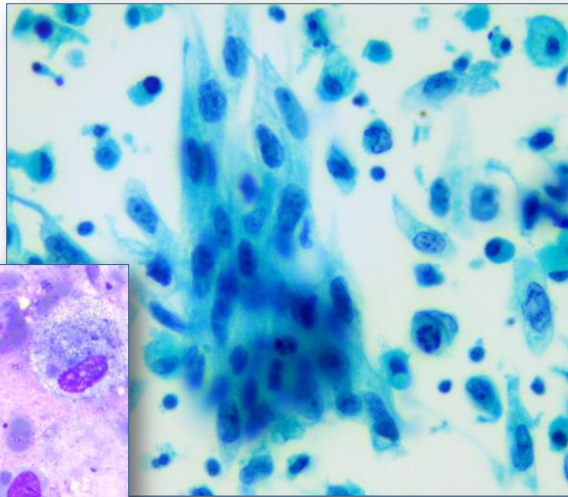
ТП: Клетки больше по размеру, округлой формы, ядрышки не просматриваются.



Низкодифференцированный плоскоклеточный рак.



Низкодифференцированный
плоскоклеточный рак
шейки матки



Сравнение морфологических характеристик – жидкостная цитология и традиционные мазки.

Критерии	Традиционный препарат	Cytospin 3	E-Prep	BD
Фон	Имеется	Имеется	Чистый, большая часть фоновых элементов удалена	Чистый, большая часть фоновых элементов удалена
Плоский эпителий	Характерные морфол. признаки	Характерные морфол. признаки	Характерные морфологические признаки	Уменьшение размера клеток
Железистый эпителий	Характерные морфологические признаки	Клетки имеют более округлую форму.	Изменение размера и формы клеток	Изменение размера и формы клеток
Структурный компонент	Присутствует	Отличается от традиционного препарата	Частично сохранен, отличается от традиционного препарата	Отличается от традиционного препарата, трехмерные структуры
Эпителиально-стромальное	Характерное	Изменено	Изменено	Изменено

Стоимость расходных материалов и принадлежностей

Цены на импортное оборудование для жидкостной цитологии очень высокие – в десятки раз дороже, чем на отечественные приборы.

Но основные затраты – это затраты на расходные принадлежности и реагенты.

Стоимость расходных материалов и принадлежностей для **традиционного ПАП-теста** (по прайс-листам российских компаний на 2017г.) **не выше 50 руб.**

Стоимость расходных материалов и принадлежностей для ПАП-теста с использованием **ЖЦ по технологии BD** – **515 руб.**

Краткое наименование аукциона: ЗАКУПКА №0348200039817000025
Закупка реагентов и расходных материалов для цитологического скрининга.

<https://www.rts-tender.ru/auctionsearch/ctl/procDetail/mid/691/number/0348200039816000063/etpName/fks/>

Оценка годовых затрат в РФ на расходные реагенты и принадлежности при полномасштабном цервикальном скрининге по технологии BD

Минимальное годовое количество анализов в РФ для обеспечения результативного скрининга, при 3-х годичном цикле обследования в соответствие с приказом МЗ РФ № 36ан, можно оценить примерно в 10-12 миллионов.

При использовании технологии жидкостной цитологии **Becton, Dickinson and Company** ежегодные затраты только на расходные реагенты и принадлежности можно оценить в 5 – 6 миллиардов рублей (1 – 1,26 % процента бюджета МЗ РФ на 2018 г.)

(Бюджет МЗ РФ на 2018 год составляет 475,8 миллиардов руб. (БЮДЖЕТ ДЛЯ ГРАЖДАН (МФ РФ), стр. 24)

https://www.minfin.ru/common/upload/library/2017/12/main/BDG_2018_FINAL.pdf

MLT

Эти данные ясно показывают, что в России целесообразно ориентироваться на традиционный ПАП-тест, на дешёвые и экономически эффективные решения, как у наших северных соседей в Финляндии, а если применять ЖЦ – то рассчитывать на отечественную продукцию.

4
7

MLT

В Подмосковье выпускаются разнообразные инструменты для взятия биопробы, вспомогательные принадлежности – зеркала, салфетки и пр.



VI. НАБОРЫ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ БЕЗ ЗЕРКАЛ

№	Название согласно регистрационному удостоверению	Транс-порт. коробка	Техническое задание	Фото
12	Набор изделий гинекологических для забора отделяемого шейки матки и влагалища одноразовый стерильный «Фемина®» по ТУ 9437-002-18078209-2002 исполнение 4	1000 шт.	Набор содержит инструменты для забора отделяемого шейки матки и влагалища и предназначен для взятия мазков с последующим нанесением на предметное стекло для цепей цитологического или бактериологического исследования	
Одноразовый гинекологический набор ФЕМИНА® (шпатель, ложка Фолькмана, цервикальная щетка, цитощетка, зонд – в любой комбинации; стекла предметные 1-2 шт.) стерильный				

MLT

Выпускается набор реагентов и оборудования для жидкостной пробоподготовки (ООО Хоспитекс, Москва)



HOSPITEX DIAGNOSTICS

ЦИТОСКРИН
Комплекс оборудования для цитологического
исследования с жидкостной подготовкой
микропрепаратов ("Жидкостная цитология")



*Этап 1 - взятие материала в концентрированную среду Цитоскрин при помощи шпателя Cytobrush или Cervixbrush



*Этап 2 - Встроивание в шейкер Скринмикс



*Этап 3 - фильтрация клеток от слизи и крови



*Этап 4 - нанесение клеток на предметные стекла центрифугированием



АВТОМАТЫ ОКРАСКИ МАЗКОВ – ЭМКОСТЕЙНЕР [АФОМК-6](#), [АФОМК-13-ПАП](#) – наиболее широко используются в лабораториях при окраске типа Романовского: окраска по Паппенгейму, окраска по Лейшману и пр.

В автоматических устройствах окраски АФОМК8-Г/В-01 реализованы такие сложные методики, как окраска по Граму и модифицированная окраска по Папаниколау (ПАП-тест). Приборы могут использоваться для реализации широкого круга методик окраски в гематологии, цитологии, микробиологии и гистологии.



MLT

**Наборы реагентов «МЛТ-ПАП-ДИФФ» для окраски
по Папаниколау производства ООО МЛТ**
РУ № РЗН 2018/7102 от 28.04.2018 г.



STAINER.RU

MLT

**Компанией Медика Продакт (Пермь-Москва) под
брендом West Medica выпускаются системы
анализа изображений для цитологического
скрининга**



**WEST
MEDICA**



Выводы

Основными проблемами, приводящими к неуклонному росту заболеваемости РШМ являются: отсутствие четкой программы скрининга с разработкой и решением всех организационных вопросов, ликвидация структур, которые занимались профилактикой, отсутствие системы персональной регистрации женщин, принимающих и не принимающих участие в скрининге, а также системы активного привлечения женщин к участию в скрининге, отсутствие профилактических медицинских осмотров работников учреждений, предприятий и организаций особенно не государственного сектора, низкая степень охвата женского населения: у некоторых женщин цитологические исследования выполняются по несколько раз в год, у других – не проводятся на протяжении последних десятилетий.

Выводы

Повышение эффективности цитологического метода является немаловажным фактором улучшения скрининга РШМ, для чего необходимо обеспечить высокое качество всех этапов цитологического исследования:

- - Развитие сети централизованных цитологических лабораторий, оснащение их современным оборудованием, техникой и программным обеспечением.
- - Организация обучения и повышения квалификации всех специалистов, вовлеченных в цитологический скрининг, акушеров, гинекологов, лаборантов и врачей цитологов.
- - Совершенствование методов забора цитологического материала (использование специальных приспособлений для получения материала).
- - Совершенствование методик окрашивания и приготовления цитологических препаратов, при наличии финансовых возможностей - использование ЖЦ и окрашивания по Папаниколау. Однако, следует помнить о том, что ЖЦ способна улучшить качество цитологических препаратов, **но не может заменить хорошо налаженный рутинный цитологический скрининг**. Внедрение этого метода в практику требует дополнительного обучения специалистов и тщательного анализа получаемых результатов, при возможности желательно сочетать традиционный метод и ЖЦ.
- - Четко налаженная система обеспечения (внутреннего контроля качества) и внешнего контроля качества работы, нагрузка медицинских технологов и врачей с учетом гигиенических требований к специалистам, работающим с микроскопами и иммерсионной системой.
- - Проведение цито-гистологических сопоставлений, наличие «обратной связи» в цепочке гинеколог-цитолог-гистолог и заинтересованности всех специалистов, участвующих в скрининге, в результатах деятельности (своевременном выявлении и целенаправленном лечении репродуктивно значимых инфекций и предраковых состояний, снижении заболеваемости и смертности от РШМ).

