

ФГБУ «Национальный  
 медицинский  
 исследовательский центр  
 онкологии им. Н. Н. Блохина»  
 МЗ РФ

Отделение научно-консультативное



## ВПЧ-ассоциированные тяжелые интраэпителиальные поражения шейки матки. Взгляд клинициста.

д.м.н. Короленкова Л.И.  
 8-903-235-42-81

Москва, 02.11.2019г.

### Рак шейки матки в РФ (2017г) – отмечается прирост заболеваемости на 25% за 10 лет

Из коллекции Короленковой Л.И. (РОИЦ)

Запущенность

III-IV стадия

32,4%

• 23,1% - III ст

• 9,3% -IV ст

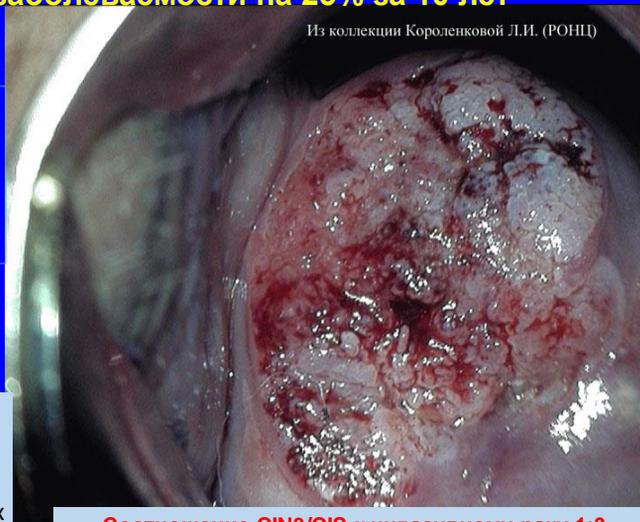
Заболеваемость

15,2/100 тыс.

женщин

2017 - **17 303** новых  
 случаев , в их числе

**4 435 CIN3/CIS**



Соотношение CIN3/CIS к инвазивному раку 1:3  
 В мире - 20:1

Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Карпина

## Предрак шейки матки – тяжелые цервикальные интраэпителиальные неоплазии

( CIN2, CIN3= тяжелая дисплазия и преинвазивный рак) возникают на фоне персистирующей инфекции, вызванной ВПЧ ВКР, имеют вероятность регрессии, стабильного течения и прогрессии, и всегда предшествуют инвазивному раку на протяжении многих лет и даже десятилетий.



Заболевание развивается в течение многих лет и даже десятилетий. Его необходимо выявлять и лечить на этапе преинвазивных поражений, когда возможно несложное, высокоэффективное органосохраняющее лечение в объеме конизации шейки матки

Диагностика CIN тяжелой степени — главная цель организованного скрининга и профилактики РШМ

! Любой случай инвазивного рака есть результат упущенных возможностей диагностики и лечения CIN

## Гиподиагностика неопластического процесса шейки матки

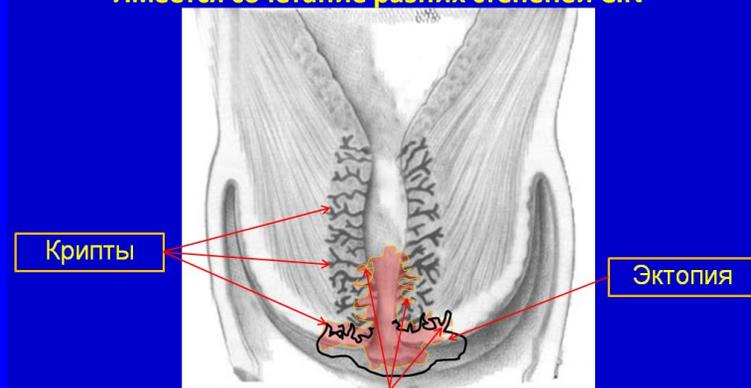
Несмотря на визуальность формы, длительный период предрака ( 8-10 лет) и все возможности для ранней диагностики до инвазии, заболеваемость инвазивным раком растет!!!

В анамнезе у 80% больных инвазивным раком, обратившихся в НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина, отмечены регулярные осмотры у гинекологов с рутинными цитологическими исследованиями и недавнее неэффективное лечение CIN (чаще всего деструктивное), что свидетельствует об объективных сложностях в диагностике и недостаточной эффективности традиционного цитологического скрининга



CIN2-3/CIS и МРШМ возникают и прогрессируют в зоне трансформации, в переходной зоне и эндоцервикальных криптах за счет размножения ВПЧ в стволовых полипотентных и амплифицирующихся клетках субго под цилиндрическим эпителием .

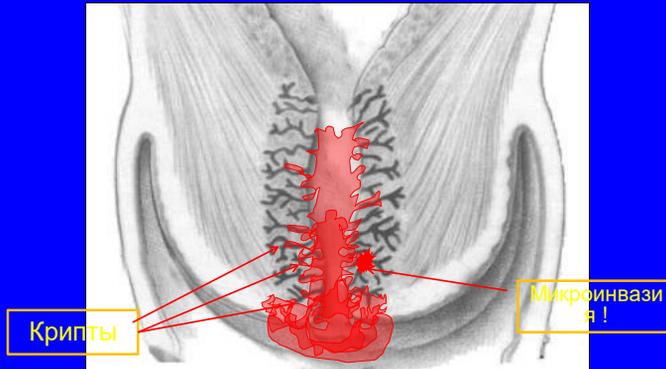
**Имеется сочетание разных степеней CIN**



С возрастом неопластические изменения вместе с переходной зоной и частью ЗТ «смещаются» в цервикальный канал. Если эктопии нет, повреждения развиваются субго в эндоцервикальных криптах. Мазки с эктоцервикса часто не презентуют повреждений скрытой в канале части ЗТ и эндоцервикальных крипт

### Клинико-морфологическая корреляция

С увеличением возраста и времени персистенции ВПЧ тяжесть эпителиальных повреждений и их полиморфность увеличиваются, а наиболее тяжелые повреждения возникают центрнее и выше. Они часто недоступны визуализации. Это связано с возрастным смещением зоны трансформации с переходной зоной и повреждениями в цервикальный канал, а также с преимущественным поражением эндоцервикальных крипт при отсутствии эктопии



Чувствительность цитологического исследования с эктоцервикса снижается. Традиционно применяемая ограниченная биопсия у больных старше 35 лет часто не отражает максимальной степени повреждений, приводит к гиподиагностике и неправильной тактике. Деструкции опасны скрытой прогрессией заболевания до запущенных стадий, их следует избегать. Предпочтительны эксцизии и конизации с диагностической и лечебной целью.

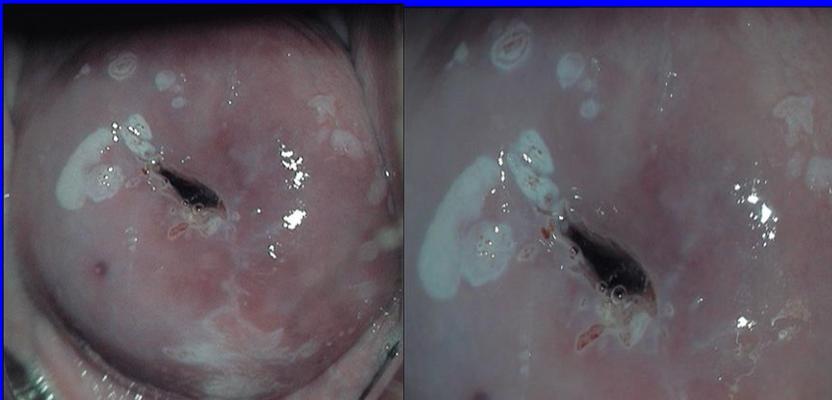
### Частые проблемы в результате утраты эпителия при заборе первичных мазков:

1. Отсутствие очевидных HSIL, подтвержденных цитологически, в эксцизионном материале
2. Невоспроизводимость цитологического результата повторных мазков

Частая проблема – отсутствие очевидных HSIL, подтвержденных цитологически, в эксцизионном материале  
 Возможность недооценки степени неоплазии и снижения воспроизводимости повторных мазков в результате утраты эпителия при заборе мазков

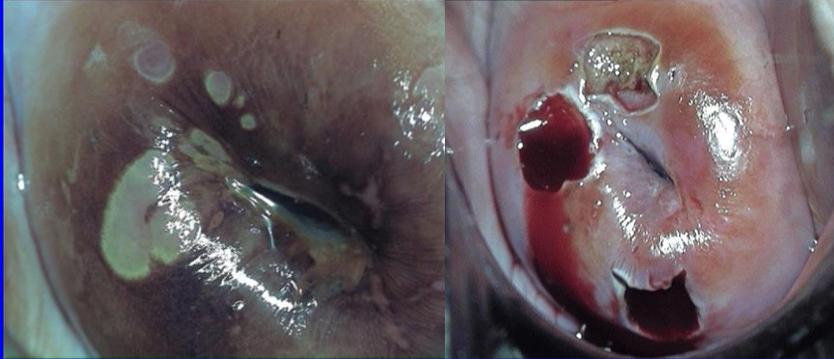


Осмотр через 3 недели перед взятием биопсии – участки, где был оборван аномальный эпителий при взятии мазков, закрылись нормальным эпителием, однако CIN сохранился в эктоцервикальных криптах и их устьях. Повторные мазки без аномалий



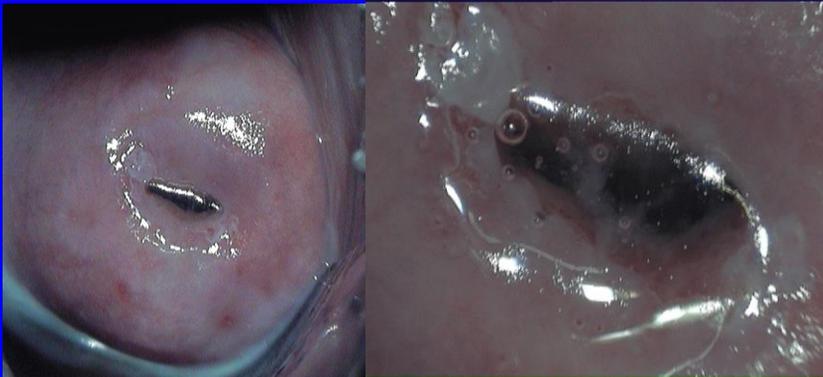
*Остатки толстого плотного АБЭ в устьях крипт*

Осмотр через 3 недели, в мазках без аномалий, взяты мультифокальные биопсии под кольпоскопическим контролем. Гистологически: CIN3/CIS



*Остатки толстого плотного АБЭ в устьях крипт*

Через 2 недели после биопсий



*Остатки толстого плотного АБЭ в устьях крипт*

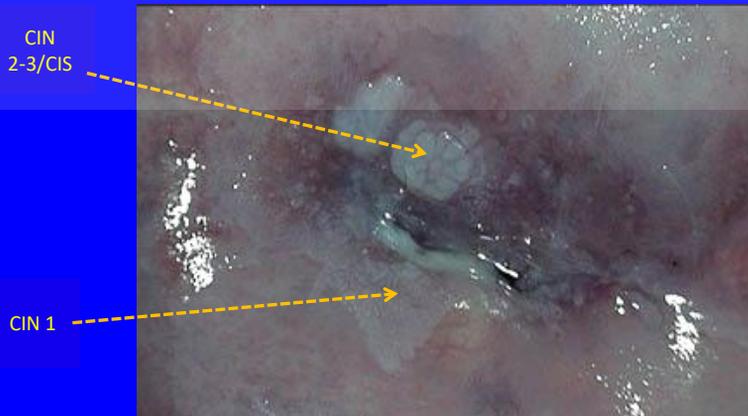
**Частая ошибка- уверенность в достоверности степени неоплазии, установленной гистологически в ограниченных биоптатах, взятых с эктоцервикса**

- Из-за сочетанности поражений и сокрытия самых тяжелых повреждений внутри крипт канала ограниченные биоптаты могут представлять меньшую степень повреждений, чем имеется у больной
- Гиподиагностика и неправильная тактика

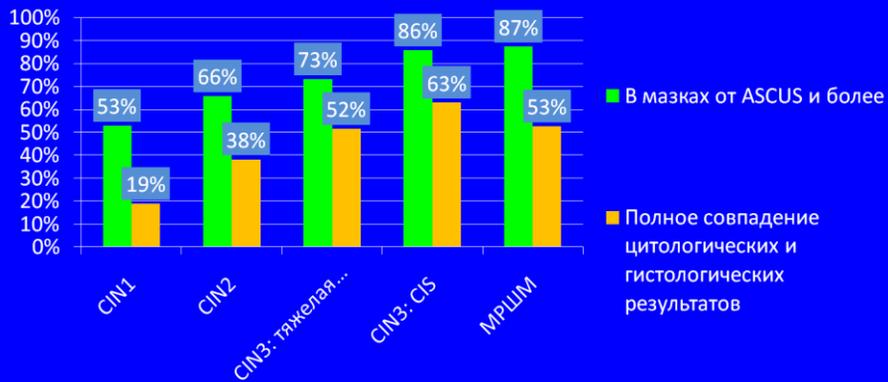
**Сочетание эпителиальных неоплазий разной степени (полиморфность поражений) у больных CIN3/CIS и МРШМ**

служит объективной причиной недооценки степени неоплазии по данным ограниченных биопсий, так как наиболее тяжелые повреждения могут располагаться в невидимой части ЗТ и криптах.

**Деление на три степени CIN условно.  
 Диагноз должен быть установлен  
 по максимальной степени повреждений !**

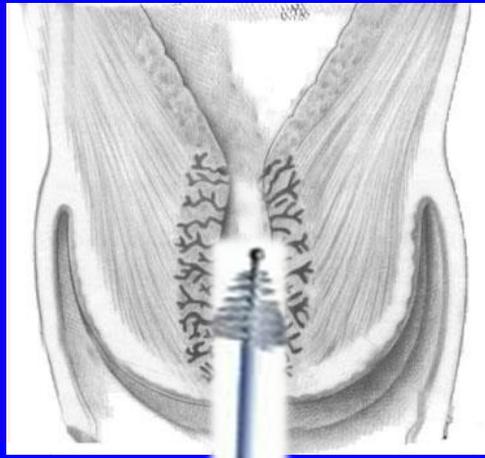


**Главная болевая точка в диагностике –  
недостаточно высокая чувствительность цитологического  
исследования - традиционного инструмента скрининга  
для рака 55-72%,  
для CIN и МРШМ – много меньше – 30-40%.**



**Зато тесты на ДНК ВПЧ ВКР имеет близкую к 100%  
чувствительность и предсказательную ценность отрицательного  
результата в отношении CIN2+  
материал для исследования берут из ЗТ, включая скрытую её  
часть, и крипт канала**

**ДНК ВПЧ ВКР определяют  
в клеточном субстрате,  
полученном из ЗТ и крипт**



Тест на ВПЧ ВКР имел 100% чувствительность и предсказательную ценность отрицательного результата в отношении CIN2+  
Практически все больные CIN2 и все - CIN3/CIS и МРШМ имели положительный тест на ВПЧ ВКР.

Степень повреждений	Положительный HC2	Медиана вирусной нагрузки, RLU
CIN1	64,8%	325
CIN2	98,6%	384
CIN3: тяжелая дисплазия	100%	620
CIN3: CIS	100%	713
МРШМ	100%	567

*Лишь среди больных CIN1 треть не была ассоциирована с ВПЧ ВКР и не имела риска прогрессии неоплазии. Предсказательная ценность отрицательного результата ВПЧ теста с «отсечкой» клинически значимой нагрузки в отношении тяжелых повреждений близка к 100%.*

### Изменения ASCCP (2015) по сравнению с предыдущими рекомендациями:

- В скрининге при ASCUS теперь не повторные мазки через 6 месяцев, а ВПЧ-тестирование, Если ВПЧ ВКР + – кольпоскопия с биопсией, независимо от типа ВПЧ ВКР
- В большинстве клинических ситуаций показано ко-тестирование (цитология + ВПЧ-тест) –
- преимущество у жидкостной технологии



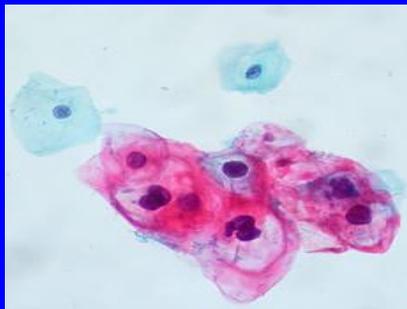
**Появление «кровой росы»  
не является нарушением правил забора мазка,**

**а свидетельствует о получении адекватного образца.**

**В эпителиальном покрове видны неглубокие бороздки - следы  
скарпификации от щетинок щетки**



**Вторая болевая точка в диагностике –  
недостаточно высокая воспроизводимость цитологического  
исследования - традиционного инструмента скрининга**  
**Необходимо знать и помнить о неполной  
воспроизводимости результатов повторных мазков,  
взятых в течение 1,5 месяцев,  
– несмотря на присутствие повреждений они могут быть лучше и  
даже без аномалий  
У КАЖДОЙ ВТОРОЙ БОЛЬНОЙ**



**Воспроизводимость результатов в повторных мазках - 54%**

**Частая ошибка - гиподиагностика неопластического процесса в повторных мазках без пересмотра первичных препаратов**

- В мазках, взятых акушером-гинекологом HSIL, HSIL+



- Направлена к онкогинекологу



- Простой осмотр, кольпоскопия ? , повторение мазков



- В повторных мазках – без аномалий ( не воспроизведены в вероятностью в 46%)



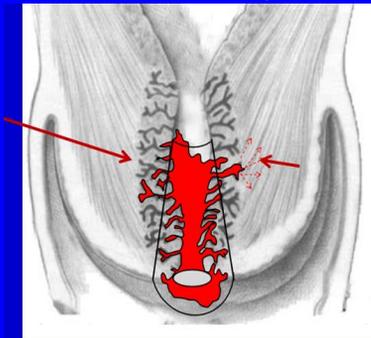
- При III типе ЗТ кольпоскопически без аномалий



- Возврат к гинекологу – Справка - без онкопатологии

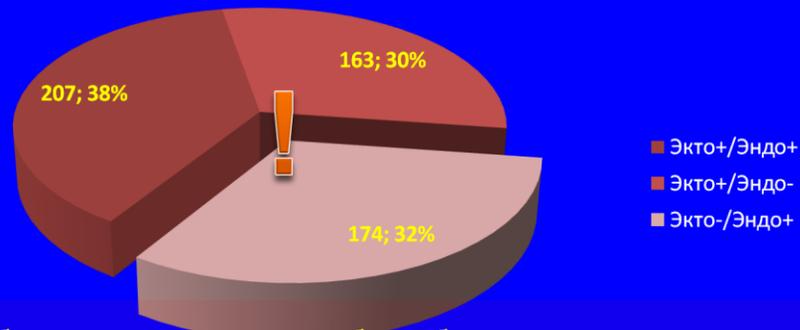
**Частая ошибка – забор материала только с эктоцервикса**

- Материал должен быть получен и из эндоцервикальных крипт, так как в ряде случаев, когда не было эктопии, только там имеются поражения



Материал должен быть получен не только с эктоцервикса,  
но и из криптэндоцервикса

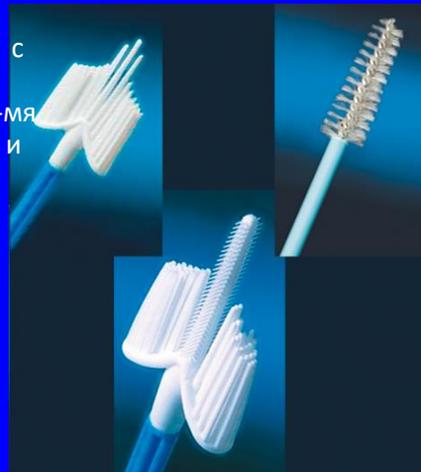
Аномальные мазки у больных CIN3/CIS и МРШМ  
(n=544) – информативность с экто- и эндоцервикса



*У 1/3 больных аномальные клетки были обнаружены только в материале ЭНДОЦЕРВИКСА, взятом из скрытой части ЗТ и эндоцервикальных крипт эндоцервикальной щеткой - при скрининге с традиционным взятием мазков эти больные не были бы обнаружены !*

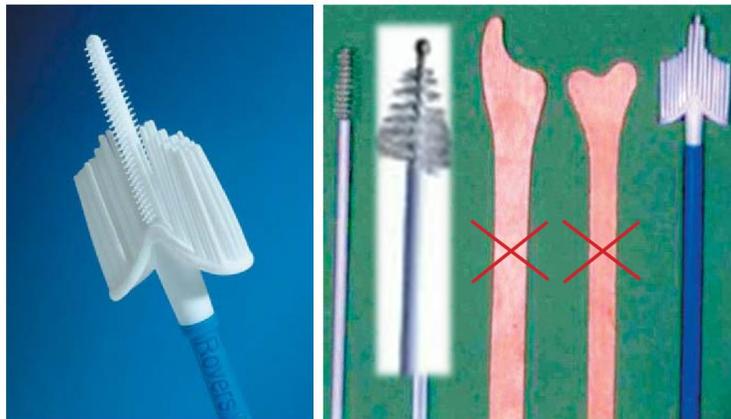
Полноценный цервикальный образец должен быть получен не только с эктоцервикса с переходной зоной, но и из криптэндоцервикса

- Это возможно цервикальной щеткой с эндоцервикальным компонентом (Rovers® Cervex-Brush® Combi) или 2-мя отдельными щетками (Cervex-Brush® и эндоцервикальной)



## Щетки для получения полноценного материала с экто- и из эндоцервикса

в сравнении с устаревшим шпателем Эйра (Б), которым эндоцервикальный компонент не может быть получен, а получение материала из скрытой переходной зоны сомнительно



А

Б

## Совместное выполнение PAP и ВПЧ-тестов без дополнительного приглашения пациентки возможно при использовании метода жидкостной цитологии

Позволяет:

1. Исключить возможность потери забранного материала и уменьшить число неинформативных образцов
2. Выделить только эпителиальные клетки с созданием серии стандартизованных мазков для трактовки и дополнительных ИЦХ-тестов на тяжелые повреждения – коэкспрессия p16/Ki67
3. Выполнить синхронно ВПЧ-тестирование в том же образце для разделения женщин на группы тяжелых неоплазий



## Частая ошибка

- абсолютное доверие цитологическому  
диагнозу степени неоплазии

Однако, есть вероятность недооценки повреждений в  
мазках по сравнению с гистологическим заключением

Необходимо помнить,  
что среди пациенток с ASCUS и LSIL мазках,  
есть больные с CIN2-3

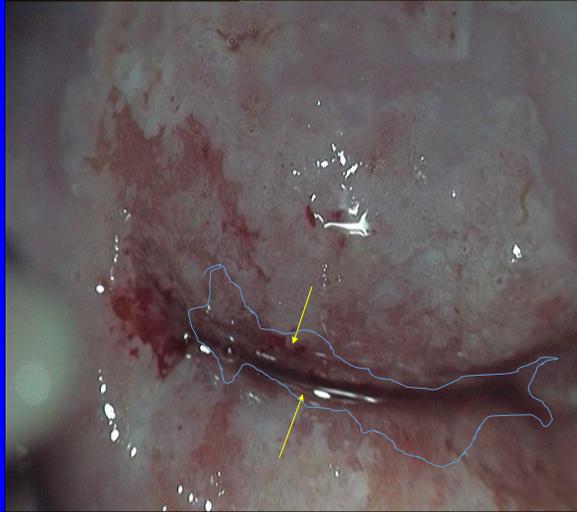
В нашем исследовании у 31% больных с LSIL  
диагностирована CIN2-3

Важно знать !!! –

риски гиподиагностики зависят от типа ЗТ

## Лишь при I типе ЗТ,

когда она видна полностью с её верхней границей - переходной зоной стыка эпителиев, информативны мазки с эктоцервикса, практически все очаги неоплазии доступны визуализации и может быть информативна ограниченная биопсия (чувствительность 88%)



Больная П., 25 лет. CIN 3/CIS  
Стрелками показаны видимая переходная зона — верхняя граница зоны трансформации.

## При II типе ЗТ

переходная зона не видна или видна частично и часть более тяжелых эпителиальных повреждений скрыта в эндоцервиксе, мазки из эндоцервикса более информативны, чем с эктоцервикса, у каждой пятой больной — недооценка степени повреждений в ограниченном биоптате



Больная Т., 30 лет.  
CIN 3/CIS

### При III типе ЗТ

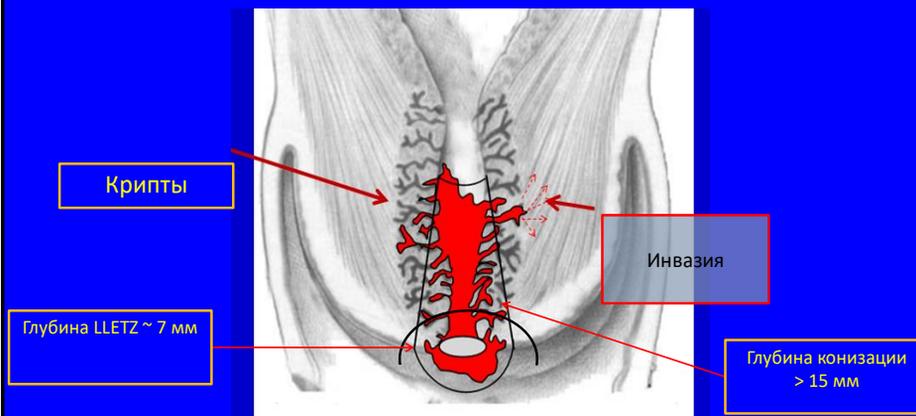
повреждения расположены в скрытой части ЗТ, переходной зоне и эндоцервикальных криптах, часто при отсутствии видимых повреждений на эктоцервиксе - информативны мазки из эндоцервикса, биопсия, как и соскоб канала неинформативны у каждой второй больной



Все больные с III типом ЗТ были старше 35 лет или подвергнуты деструкции

Кольпотограммы больных CIN3/CIS и МРШМ с неудовлетворительными условиями кольпоскопии

Поражение эндоцервикальных крипт у больных CIN3/CIS и МРШМ служит причиной неизлеченности после эксцизионных вмешательств.



Глубина поражения крипт CIN у 94% больных не превышает 5 мм, но расположение их на глубине более 3 см от эктоцервикса служит причиной неполноценности эксцизии в области эндоцервикального края и неизлеченности – чаще при более поверхностной LLETZ (34,0±3,8%), чем при конизации (3,1±0,8%) (p=0,0001)

## При HSIL в мазках

полная оценка степени неоплазии и исключение микроинвазии возможны лишь при удалении всей зоны, где обычно развивается неопластический процесс – зоны трансформации с переходной зоной и частью вышерасположенных эндоцервикальных крипт – петлевой эксцизии или конизации, различающихся глубиной иссечения.

После 32 лет предпочтительна конизация особенно при типе 3Т 2 и 3 типа

**Адекватное изъятие зоны трансформации с очагами неоплазии – основное диагностическое и лечебное мероприятие при тяжелых CIN 2-3/CIS и верификации цитологических результатов HSIL**



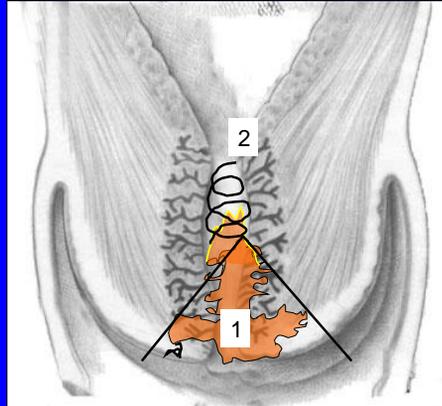
**Петлевая эксцизия зоны трансформации (LEEP/LLETZ) – аппараты ФОТЕК и Сургитрон**

**КОНИЗАЦИЯ - аппараты ФОТЕК**  
(максимальный объем LLETZ)

У наших больных была эффективна и безопасна для лечения больных CIN3/CIS и МРШМ 1А1 без лимфоваскулярной инвазии в 97% случаев

Неизлеченность или рецидив в виде CIN1-3 ( и лишь у одной больной – МРШМ) после конизации у 3% больных и только в группе с сохранившейся вирусной нагрузкой

При выполнении ЭХВЧ-конизации часто неправильная последовательность манипуляций - выскабливание цервикального канала перед конизацией – невозможность оценки эндоцервикального края



1 – изъятие конуса

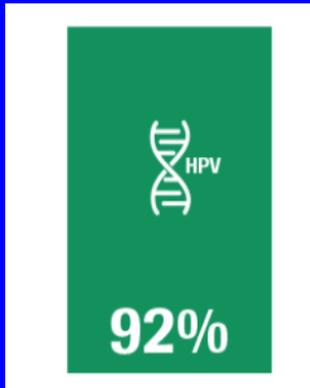
2 – последующий соскоб канала

CIN в соскобе канала = положительный эндоцервикальный край

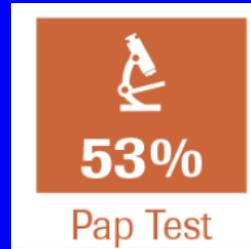
Чувствительность одного цитологического теста для выявления CIN2 +, или тяжелых CIN2-3/CIS, (HG CIN) является неудовлетворительно низкой .

Для повышения чувствительности скрининга используется ВПЧ-тестирование

Чувствительность первичного ВПЧ теста (92%) по сравнению с цитологическим скринингом (53%) (ATHENA, результат одного раунда скрининга)



252 случая / из каждых 274 для ВПЧ теста



146 случаев/ из каждых 274 для цитологии

Если для женщин с HSIL+ определена эксцизионная тактика, то для других, с аномалиям меньшей степени, она остается неясной.

Для повышения чувствительности скрининга используется тестирование на ВПЧ, которое обеспечивает высокую чувствительность к CIN2+, но низкую специфичность из-за большого количества просто инфицированных женщин без тяжелых CIN (HGCIN), напрасно подвергнутых кольпоскопии и эксцизиям

Специфичность скрининга женщин на HGCIN с тестированием на HPV невысока, так как множество инфицированных ВПЧ женщин не имеют CIN.

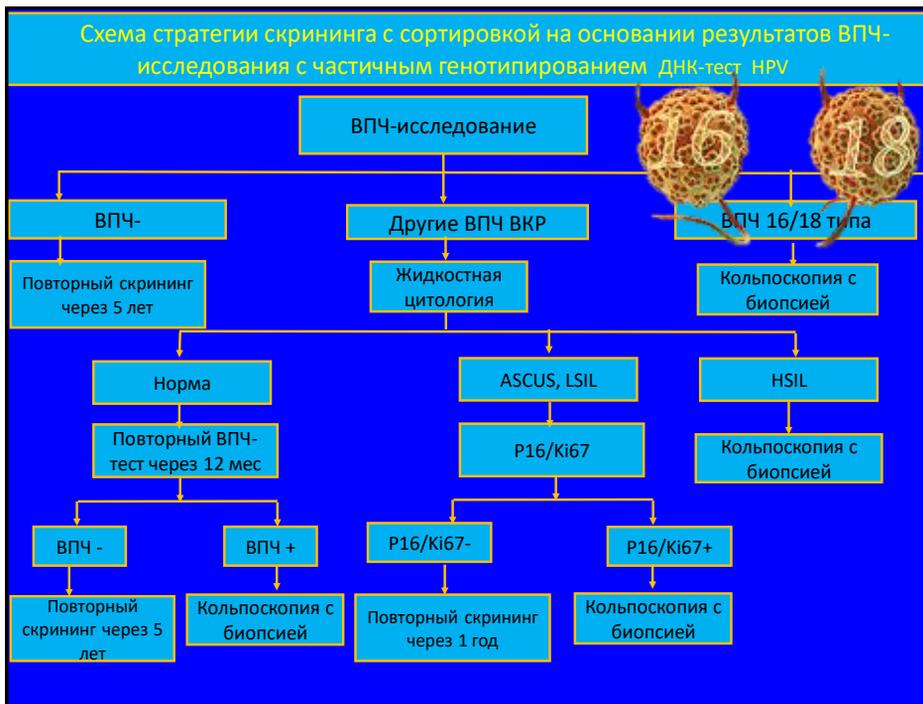
Следующей трудной задачей среди выявленных женщин с аномальными мазками ASCUS, ASC-H, LSIL, которые составляют основную массу обнаруженных, является выделение группы пациенток с максимальным риском тяжелых CIN2 +

Для выявления CIN2 + среди женщин с аномальными мазками неясной степени, даже после ВПЧ тестирования, остается большое количество пациенток для дальнейшего затратного обследования - кольпоскопии с последующими эксцизионными биопсиями, для многих неоправданного и бесполезного, особенно среди женщин до 30 лет

Дополнительным тестом для обнаружения женщин с максимальным риском присутствия CIN2 + среди ВПЧ позитивных женщин с аномальными мазками неясной степени является тест на трансформирующую ВПЧ-инфекцию с поломкой протекции Р16 в отношении несанкционированной пролиферации, когда пролиферативная активность остается высокой, несмотря на выработку белка Р16 - ингибитора циклин-зависимых киназ тест, двойного окрашивания Р16/Кi67.

Среди женщин моложе 30 в связи с большим количеством инфицированных с судьбой «транзиторных», при аномальных мазках можно применить тест двойного окрашивания Р16/Кi67 без ВПЧ тестирования в связи с большей специфичностью и более достоверной выборкой женщин с максимальными рисками тяжелых CIN2 +.

Среди женщин старше 30 лет при стратегии скрининга с ВПЧ-тестированием среди ВПЧ-положительных женщин возможна модель сортировки с помощью частичного генотипирования на 16-18 типы и коэкспрессии P16/Ki67



Европейские клинические исследования		
PALMS	<ul style="list-style-type: none"> <li>Первичный скрининг, ASC-US или LSIL по результатам цитологии в сравнении с определением ВПЧ ВР</li> <li>27000 женщин</li> </ul>	
EEMAPS	<ul style="list-style-type: none"> <li>CIN2+ у женщин с цитологическим результатом ASC-US или LSIL в сравнении с определением ВПЧ ВР</li> <li>200 биопсий подтвердили HSIL из 777 случаев ASC-US /LSIL</li> </ul>	
Wolfburg	<ul style="list-style-type: none"> <li>ПАП-тест + ВПЧ-тестирование</li> <li>около 4400 женщин тридцатилетнего возраста и старше</li> </ul>	
CINtec® PLUS	Чувствительность	Специфичность
Скрининг	90 – 93 %	95-97,5 %
Цитология LSIL	85 – 94 %	54-68 %
Цитология ASC-US	92 – 94 %	78 – 81 %
ПАП отр/ВПЧ ВР	92 %	85 %

17

**Чувствительность и специфичность коэкспрессии p16/Ki 67 для CIN2+ в различных европейских исследованиях**

**СМД** Центр исследований

### Чувствительность и специфичность теста «Коэкспрессия p16/Ki67»

Гистология	N	p16/Ki67 positive	Specificity
NILM	48	10	79,2%
CIN1 (D1)	5	1	80,0%
Гистология	N	p16/Ki67 positive	Sensivity
CIN2 (D2)	20	16	80,0%
CIN2-3 (D2/3)	15	14	93,3%
CIN3 (D3)	13	13	100%
CIN3 (CIS)	8	8	100%
H-SIL	56	51	91,1%
<b>Cancer</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>100%</b>
H-SIL and cancer	58	53	91,4%

52

## Возрождение организованного цервикального скрининга

Современные инструменты, повышающие его эффективность

- ❖ Достойный охват населения (близкий к 70%) с приглашением пациенток на осмотр с использованием электронной почты
- ❖ Возраст от 25 до 65 лет
- ❖ Стремление к диагностике преинвазивных поражений
- ❖ Предпочтительно использование жидкостной цитологии в сочетании с ВПЧ тестированием после 30 лет
- ❖ ВПЧ-тест при получении аномальных мазков неясной степени
- ❖ Применение дополнительных ИЦХ-тестов на тяжелые повреждения – коэкспрессия p16 и Ki67 CINtec<sup>®</sup> PLUS на трансформирующую ВПЧ-инфекцию при неясных результатах мазков

Ждем вас на ЖенПроСвет\Онкопатруле!  
Подпишитесь прямо сейчас!

ok.ru/jenprosvet;  
vk.com/jenprosvet;  
facebook.com/jenprosvet.ru;  
инстаграм: jenprosvet;  
twitter.com/onkopatrul;  
t.me/onkopatrul

**САЙТ РАГИН**  
www.ragin-std.ru

