

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

Бахидзе Е. В., Рогачев М. В.

**Скрининг и ранняя диагностика
рака шейки матки на современном этапе**

Учебное пособие

Санкт-Петербург
2023

УДК:618.146-006.6-07(07)

ББК:57.15я7

Бахидзе Е. В., Рогачев М. В. Скрининг и ранняя диагностика рака шейки матки на современном этапе: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2023. – 80 с.

ISBN 978-5-6048250-1-3

Рецензент: доктор медицинских наук, профессор А. Ф. Урманчеева, профессор кафедры онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

В учебном пособии рассматриваются современные представления о скрининге и ранней диагностике рака шейки матки.

Учебное пособие предназначено для врачей по специальностям онкология, акушерство и гинекология, общая врачебная практика (семейная медицина), терапия, для врачей, работающих с онкологическими больными, а также для обучающихся по программам высшего (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации, профессиональная переподготовка).

ISBN 978-5-6048250-1-3

Утверждено в качестве учебного пособия
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 6 от 20 июня 2023 г.

© Бахидзе Е. В., Рогачев М. В., 2023

Содержание

Список сокращений	5
Введение	7
Глава 1. Этиология и факторы риска развития рака шейки матки	9
Глава 2. Патогенез рака шейки матки, рак и предрак шейки матки, определение, классификации	14
Глава 3. Определение понятий «скрининг» и «ранняя диагностика» рака шейки матки	16
Глава 4. Основные методы диагностики и лечения рака шейки матки	20
4.1. Клинические методы исследования предрака и рака шейки матки	21
4.1.1. Анамнез	21
4.1.2. Осмотр	24
4.2. Лабораторная диагностика	28
4.2.1. Цитологическое исследование	28
4.2.2. Молекулярные методы скрининга и диагностики рака шейки матки	32
4.2.3. Гистологическое исследование	42
4.3. Инструментальная диагностика	45
4.3.1. Кольпоскопия	46
4.3.2. Ультразвуковое исследование	51
4.3.3. Магнитнорезонансная томография	53
4.3.4. Алгоритм обследования и лечения пациенток с цитологическими признаками ASC-US, LSIL, CIN1	54
4.3.5. Алгоритм обследования и лечения пациенток с HSIL	54
Приложение 1. Клинические проявления предрака	

шейки матки (цервикальных интраэпителиальных неоплазий)	56
Приложение 2. Кольпоскопическая картина предрака шейки матки (цервикальных интраэпителиальных неоплазий)	60
Контрольные вопросы	63
Тестовые задания	65
Список литературы	74

Список сокращений

АБЭ	– ацетобелый эпителий
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВПЧ	– вирус папилломы человека
ВПЧ ВКР	– вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЦХ	– иммуоцитохимия
МРТ	– магнитнорезонансная томография
МАИР	– Международное агентство по изучению рака (IARC – International Agency for Research on Cancer)
РКТ	– рентгеновская компьютерная томография
РШМ	– рак шейки матки
AG-US	– atypical glandular cells of undetermined significance (атипичные клетки железистого эпителия неясного значения)
ASC-H	– atypical squamous cells, cannot exclude HSIL (клетки плоского эпителия с атипией неясного значения, не исключающие HSIL)
ASC-US	– atypical squamous cells of undetermined significance (атипичные клетки плоского эпителия неясного значения)
CIN	– cervical intraepithelial neoplasia (цервикальная интраэпителиальная неоплазия)
FIGO	– The International Federation of Gynecology and Obstetrics (ФИГО – Международная федерация гинекологии и акушерства)
GLOBOCAN	– Global Cancer Statistics (онкологическая база данных)

HSIL – high grad squamous intraepithelial lesion
(внутриэпителиальное поражение плоского эпителия тяжелой степени)

IARC – International Agency for Research on Cancer
(МАИР – Международное агентство по изучению рака)

IFCPC – International Colposcopic Nomenclature International Federation of Cervical (Международная федерация патологии шейки матки и кольпоскопии)

IGCS – The International Gynecologic Cancer Society (Международное общество гинекологического рака)

LBC – liquid-based cytology (жидкостная цитология)

LSIL – low grad squamous intraepithelial lesion
(внутриэпителиальное поражение плоского эпителия легкой степени)

Введение

Во многих странах мира, в том числе и в России сохраняются высокие уровни заболеваемости раком шейки матки (РШМ) и смертности от этого вида злокачественной опухоли. По данным GLOBOCAN в 2020 году во всем мире было зарегистрировано 604000 новых случаев и 342000 смертей от РШМ [Singh D. et al., 2023].

Заболеваемость РШМ значительно различается в разных странах. РШМ является наиболее частым диагностируемым раком в странах Африки, Южной Америки и Юго-Восточной Азии. Снижение заболеваемости РШМ наблюдается только в странах мира с высоким экономическим уровнем (страны Западной Европы и Северной Америки) [Singh D. et al., 2023].

Снижение заболеваемости РШМ связано с факторами, связанными либо с повышением среднего социально-экономического уровня, либо со снижением риска персистирующей инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого риска в результате улучшения гигиены половых органов, снижения паритета и снижения распространенности заболеваний, передающихся половым путем, играющих важную роль в этиологии заболевания. Программы скрининга рака шейки матки ускорили спад после их внедрения во многих странах Европы и Северной Америки, несмотря на наблюдения повышенного риска среди молодых поколений женщин в некоторых из этих стран, что может частично отражать изменение сексуального поведения и повышенную передачу ВПЧ, недостаточно компенсируемую цитологическим скринингом [Singh D. et al., 2023].

Важную роль для вторичной профилактики РШМ играет ци-

тологический скрининг, который и обусловил снижение заболеваемости РШМ в 80-90-х гг. прошлого века.

Высокая смертность от РШМ в мире регистрируется только у женщин моложе 50 лет. Анализ повозрастного выявления РШМ показал, что помимо высокой заболеваемости женщин в возрасте 45-54 лет имеет место омоложение контингента больных.

Таким образом, проблема ранней диагностики РШМ остается актуальной и затрагивает наиболее активную, социально значимую часть женского населения нашей планеты.

Глава 1.

Этиология и факторы риска развития рака шейки матки

В настоящее время считается доказанным, что основным этиологическим фактором злокачественной трансформации эпителия шейки матки, которая проходит определенные этапы своего развития – от дисплазии и преинвазивного рака к инвазивному раку, является папилломавирусная инфекция [zur Hausen H., 1996; Walboomers J.M. et al., 1999; Bosch X. et al., 2002]. Идентифицировано более 150 типов вируса папилломы человека (ВПЧ), однако только 60 из них тропны к эпителию ШМ [Bosch X. et al., 2002].

При этом 15 генотипов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) сопряжены с высоким риском развития рака шейки матки, 3 (26, 53, 66) – с промежуточным и 12 типов классифицируют как ВПЧ низкого риска (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 108) [Chen Z. et al., 2011].

ВПЧ высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 45) обнаруживается в образцах первичных опухолей шейки матки с частотой от 60 до 99 % [Munoz N. et al. 2003; Zuna R.E. et al., 2007].

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является необходимой, но недостаточной причиной рака шейки матки, при этом 12 онкогенных типов классифицируются МАИР – Международным агентством по изучению рака (IARC – International Agency for Research on Cancer) как канцерогены [IARC, 2007].

Другими словами, РШМ не возникает без инфицирования эпителия ВПЧ, но при этом не все женщины, инфицированные ВПЧ, заболевают РШМ. Известно, что в некоторых случаях вирусный геном в течение нескольких месяцев может быть спонтанно элиминирован из организма. Проникновение ВПЧ в

клетки базального слоя может вызвать сильный иммунный ответ и освобождение от вируса (рис. 1).

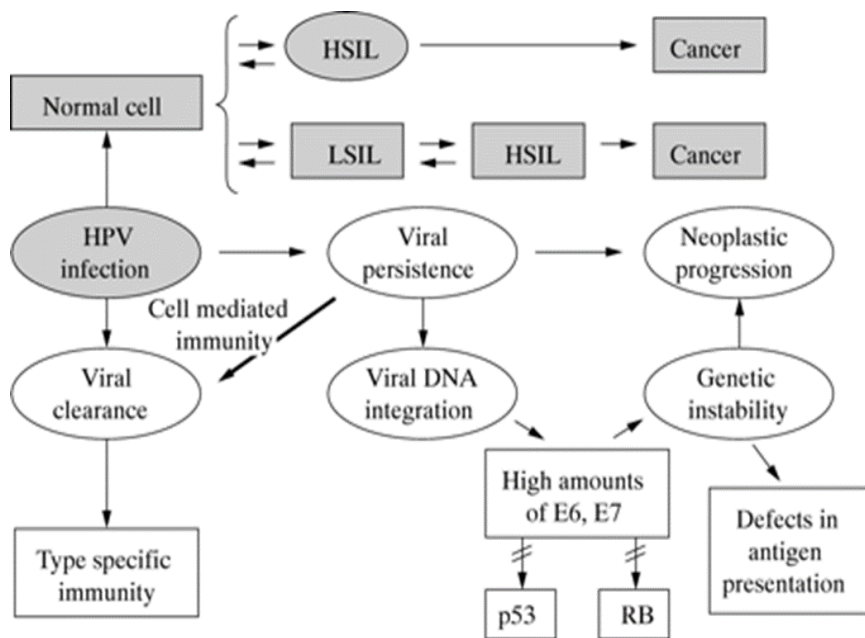


Рис. 1. Патогенез рака шейки матки [Bosch X. et al., 2002].

На этом основано создание вакцины с целью профилактики ВПЧ. Даже длительная персистенция вируса также в некоторых случаях может привести к избавлению от вируса при помощи клеточно-опосредованного иммунного ответа. Если не происходит высвобождение вируса из клетки, т.е. выздоровление, возникает неопластическая трансформация. Из всех зараженных РШМ развивается примерно в 0,01% случаев.

Таким образом, ВПЧ высокого онкогенного риска является основным *фактором риска* развития РШМ. Однако возмож-

ность элиминации вируса из клетки-хозяина определяется совокупностью многих факторов. Это так называемые *кофакторы* риска. Среди кофакторов риска развития РШМ, прежде всего, обсуждаются факторы, связанные с нарушениями иммунной системы, особенностями сексуального поведения, репродуктивной функции, курением табака. [Herrero R. et al., 2018]. При их сочетании с ВПЧ риск развития неоплазии в эпителии шейки матки возрастает в несколько раз. В большом количестве публикаций, отражающих результаты эпидемиологических исследований, постулируется взаимосвязь между развитием предрака и РШМ и особенностями репродуктивного поведения, среди которых рассматривается раннее начало половой жизни, число половых партнеров большее или равное 5, несоблюдение половым партнером-мужчиной правил гигиены [Бахидзе Е.В., 2004].

Считается, что женщины, вступившие в половые контакты до 16 лет, имеют 2-кратно увеличенный риск развития неопластических процессов. Что объясняется тем, что в возрасте 14-18 лет биологически незрелый эпителий шейки матки более подвержен действию канцерогенных агентов. Выявлена взаимосвязь между курением и развитием неопластических процессов. Согласно литературным данным у курящих женщин риск развития рака шейки матки увеличивается в 2-3 раза по сравнению с некурящими. Изучалось, присоединяются ли канцерогенные вещества из дыма сигарет к ДНК с образованием аддуктов в клетках эпителия шейки матки. Оказалось, что у женщин с патологией в цервикальных мазках содержание аддуктов ДНК было повышено по сравнению с теми, у кого результат этого теста нормальный, что указывает на повышенный риск возникновения CIN под влиянием прямых биохимических изменений, обусловленных курением. Длительный прием оральных контрацептивов

(в течение пяти лет и более) связывают с увеличением риска развития рака шейки матки [Бахидзе Е.В., 2004].

Вероятность заболевания раком становится тем больше, чем дольше женщина принимает контрацептивы. С одной стороны, их влияние может быть опосредованным. Женщины, использующие эти контрацептивы, более сексуально активны, не пользуются спермицидными агентами и барьерными методами контрацепции и поэтому больше подвержены риску заражения ВПЧ. С другой стороны, предполагается, что содержащиеся в противозачаточных таблетках гормоны могут сделать клетки тканей шейки матки более уязвимыми перед папилломавирусом человека, повлиять на их способность противостоять инфекции, что может с большой вероятностью привести к изменениям в клетках, которые со временем образуют злокачественную опухоль [Киселев В.И., 2004].

Среди эндогенных модифицирующих факторов в развитии трансформации эпителия шейки матки немаловажную роль играет состояние иммунной системы, в частности клеточно-опосредованный иммунитет [Das S. et al., 2007].

У больных папилломавирусной инфекцией отмечено снижение в крови лимфоцитов, уменьшение иммунорегуляторного индекса, подавление способности лейкоцитов продуцировать лейкоцитарный и иммунный интерфероны, изменения в гуморальных факторах местной защиты. В противоопухолевой защите важную роль играет также система интерферонов и цитотоксических клеток (NK-клеток) [Бахидзе Е.В., 2013].

Фоновые заболевания шейки матки также относят к кофакторам риска развития неопластической трансформации в случае сочетания их с инфицированием онкогенными генотипами ВПЧ. Фоновые заболевания шейки матки не относятся к «предраку»,

а являются доброкачественными изменениями. Сам термин «фоновые заболевания» свидетельствует об их роли фона, на котором могут развиваться неопластические изменения шейки матки. Согласно современной клинической классификации среди них разделяют заболевания с воспалительной и невоспалительной этиологией, а гистологически выделяют плоскоклеточные, железистые, мезенхимальные и смешанные доброкачественные изменения. В широком понимании фоновые заболевания – это все доброкачественные заболевания шейки матки. К фоновым заболеваниям воспалительной этиологии относятся все специфические и неспецифические инфекции, передающиеся половым путем, поскольку они вызывают воспаление. В этом смысле стирается грань между кофакторами риска развития РШМ инфекционной этиологии и фоновыми заболеваниями.

Эрозия и эктропион шейки матки являются также доброкачественными фоновыми изменениями. С одной стороны, патогенетическое значение фоновых заболеваний в развитии неоплазий шейки матки может заключаться в снижении местного иммунитета и факторов естественной резистентности под воздействием инфекции и воспаления, а с другой – в снижении функции репарации, образовании микротрещин, позволяющих ВПЧ внедриться в клетки базального слоя эпителия шейки матки [Бахидзе Е.В. и др., 2006]. К кофакторам, негативно влияющим на течение папилломавирусной инфекции, относится частое сочетание инфекции с другими инфекциями, передающимися половым путем, и нарушения вагинальной микрофлоры [Barrington J.W., 1997; Boyle D.C. et al., 1999].

Глава 2. Патогенез рака шейки матки, рак и предрак шейки матки, определение, классификации

Рак шейки матки – злокачественная трансформация эпителия шейки матки, развитие которой происходит в соответствии с дискретной теорией мультистадийного канцерогенеза через этапы предрака (цервикальной интраэпителиальной неоплазии) до инвазивного рака шейки матки (см. выше рис. 1).

Если рассматривать ВПЧ-носительство как первый этап малигнизации плоского эпителия шейки матки, то, согласно концепции L.G. Koss (1968): дисплазия и преинвазивный рак (карцинома *in situ*) – следующие обязательные этапы злокачественной трансформации [Koss L.G., 1968].

Клетки диспластического эпителия, по данным электронной микроскопии, идентичны клеткам преинвазивного рака. Нарушение базальной мембраны и выход комплекса атипичных клеток в строму означает начало инвазивного роста. Согласно последней цитологической и гистологической классификациям CIN I обозначаются как LSIL, характеризуется высокой вероятностью регрессии и не относится к предраку шейки матки. CIN I может быть типичным самоограниченным процессом, не персистируя и не прогрессируя в рак, и является цитологическим эквивалентом вирусного койлоцитоза.

CIN II, CIN III, и карцинома *in situ* объединены одним термином HSIL и являются истинными предраковыми поражениями (табл. 1).

Таблица 1

Гистологические классификации преинвазивных карцином
в историческом аспекте [оригинальная таблица]

Reagan J.W., 1953	Richait R.M., 1973	ВОЗ, 2003	ВОЗ, 2014
1. Слабая дисплазия	Cervical intraepithelial neoplasia I (CIN I)		Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) 8077/0
2. Умеренная дисплазия	Cervical intraepithelial neoplasia II (CIN II)		High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) 8077/2
3. Тяжелая дисплазия	Cervical intraepithelial neoplasia III (CIN III)	Cervical intraepithelial neoplasia III (CIN III) 8077/2	
4. Ca in situ		Ca in situ 8070/2	

Глава 3.

Определение понятий «скрининг» и «ранняя диагностика» рака шейки матки

Рак шейки матки – злокачественная опухоль, возникновение которой может быть предупреждено благодаря возможностям современных скрининговых программ, обеспечивающих выявление и лечение заболевания на этапе предрака.

Скрининг – «просеивание» или «отделение больных от здоровых» применяется для выявления рака на ранней бессимптомной стадии. Применение цитологического скрининга позволяет диагностировать неопластические изменения шейки матки на начальном этапе трансформации в стадии дисплазии и преинвазивной карциномы, когда на шейке матки клинически не определяются признаки неопластического процесса и таким образом осуществляет вторичную профилактику РШМ.

Эффективность скрининга зависит от ряда условий. Прежде всего, заболевание должно быть широко распространено и являться важной проблемой здравоохранения. Скрининг рака может быть целесообразен только в том случае, если существуют доказательства, что ранняя диагностика рака повышает выживаемость пациентов или приводит к снижению смертности от рака.

Заболевание должно иметь надежно распознаваемую пре-клиническую фазу и длительный период развития. Все эти характеристики скрининга свидетельствуют о том, что рак шейки матки – идеальная модель для скрининга. Статистические данные свидетельствуют о снижении заболеваемости и смертности от РШМ в странах с действующей программой массового цитологического скрининга, что доказывает его эффективность.

Усиленные скрининговые программы, выполненные в Канаде, США, Швеции, Италии, Дании, Исландии, Китае привели к снижению смертности от РШМ на 50-70-80% [Arbyn M. et al., 2009; Vaccarella S. et al., 2011].

Статистические данные свидетельствуют о снижении заболеваемости и смертности от РШМ в странах с действующей программой массового цитологического скрининга, что доказывает его эффективность. Эффективность профилактического эффекта скрининга РШМ зависит от охвата женского населения, а также своевременного наблюдения и лечения предрака.

Анализ тенденций в Дании, Финляндии, Исландии, Норвегии и Швеции выявил сильную корреляцию между снижением смертности от РШМ и охватом населения организованным цитологическим скринингом [Arbyn M. et al., 2009].

В Финляндии, где был достигнут высокий уровень организации скрининга (70% охвата женщин в возрасте от 30 до 60 лет с 5-летним интервалом) заболеваемость и смертность от РШМ снизились на 80%. Надо отметить, что охват 70% получился при приглашении 98% женщин данной возрастной категории для скрининга [Arbyn M. et al., 2009].

В Англии и Уэльсе в связи с высокой смертностью от РШМ среди молодых женщин в 80-х гг. прошлого века были предприняты значительные финансовые вложения для улучшения скрининга РШМ, при этом охват населения удалось увеличить с 42% в 1988 г. до 85% в 1994 г., в результате чего заболеваемость инвазивным РШМ снизилась на 35% [Arbyn M. et al., 2009].

В Австрии, Бельгии, Франции, Германии и Люксембурге в основном применяется оппортунистический скрининг за исключением нескольких изолированных локально организованных

скрининговых программ. Оппортунистический скрининг характеризуется слишком частым тестированием, выполняемым гинекологами, и низким охватом среди женщин старшего возраста и групп с низким социально-экономическим статусом, а также низким уровнем мониторинга [Miller A.B., 2002].

Частота цитологического скрининга колеблется в разных странах в зависимости от финансовых возможностей. Так, в США принято проводить ежегодный цитологический скрининг всем женщинам, начиная с возраста сексуальной активности, или с 18 лет. В Финляндии цитологический скрининг проводится с интервалом 5 лет среди женщин в возрасте 30-60 лет, а упор делается не на частоту, а на качество цитологического исследования. При этом заболеваемость РШМ в этой стране самая низкая в мире [Arbyn M. et al., 2009].

В России, в том числе и в Санкт-Петербурге организация скрининга РШМ проводится согласно приказу Минздрава России «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения». Дата последнего приказа 27.04.2021 № 404н. Согласно приложению 1, п. II, взятие мазков на цитологическое исследование должно проводиться женщинам, начиная с 18 лет, каждые 3 года и до возраста 63 лет.

По данным ВОЗ 92% выявленных случаев инвазивного РШМ приходится на возрастной интервал от 35 до 50 лет, и лишь 8% случаев РШМ было выявлено у женщин в возрасте от 18 до 35 лет. Такая статистика определяет целесообразность проведения скрининга в определенных возрастных группах женщин. В большинстве стран рекомендуемый возраст начала скрининга колеблется от 18 до 29 лет, а конец – между 60 и 70 лет.

Вторичная профилактика РШМ подразумевает, что женщины, у которых на этапе скрининга будут выявлены ранние неопластические изменения цервикального эпителия, подвергнутся уточняющей диагностике и лечению этих изменений, что позволит предотвратить развитие инвазивного РШМ.

Таким образом, диагностика и лечение цервикальных интраэпителиальных неоплазий является следующим после скрининга необходимым этапом вторичной профилактики РШМ.

Глава 4.

Основные методы диагностики рака шейки матки

Методы диагностики предрака шейки матки – цервикальных интраэпителиальных неоплазий можно разделить на клинические, лабораторные и инструментальные. Стандартными клиническими методами диагностики неоплазий шейки матки являются: анамнез и осмотр в зеркалах. Бимануальное исследование пациенток с CIN проводится прежде всего с целью исключить местнораспространенный РШМ, особенно в случаях эндофитной формы рака, которую сложно выявить при осмотре в зеркалах.

Современная лабораторная диагностика, помимо цитологического и гистологического исследований, включает вирусологическое исследование и различные методы молекулярной диагностики.

Окончательный диагноз цервикальной интраэпителиальной неоплазии должен обязательно иметь гистологическое подтверждение, которое в последние годы дополняется иммуногистохимическим исследованием.

Наиболее актуальным методом инструментальной диагностики CIN является кольпоскопия. Для углубленной диагностики пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией также применяется ультразвуковое исследование малого таза и, при подозрении на инвазивный РШМ, магнитнорезонансная томография малого таза. Шейка матки доступна для визуальных и инструментальных методов диагностики, тем печальнее статистика, свидетельствующая о высокой частоте запущенных стадий заболевания.

4.1. Клинические методы исследования предрака и рака шейки матки

Рассмотрим клинические методы исследования предрака и рака шейки матки.

4.1.1. Анамнез

Клиническое исследование всегда начинается с опроса и выявления жалоб пациентки. Преинвазивный и микроинвазивный РШМ примерно в 50-70 % случаев протекает бессимптомно. Тем не менее около 20-30 % больных, по данным разных источников и по нашим данным, жалуются на кровянистые ациклические выделения, бели (лейкорею), зуд. Оценка жалоб пациенток с преинвазивными неоплазиями шейки матки, проведенная в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России в 2013-2017 гг., представлена в таблице 2.

Таблица 2

Оценка жалоб пациенток
с преинвазивными неоплазиями шейки матки, проведенная
в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России [оригинальная таблица]

Жалобы	Число пациенток		95% ДИ
	абс.	%	
Нарушение менструального цикла	6	3,4	1,2-6,5
Боли	5	2,8	0,9-5,8
Альгодисменорея	1	0,6	0,0-2,2
Контактные кровомазания	12	6,7	3,5-10,9
Зуд	1	0,6	0,0-2,2
Бели обильные	8	4,5	1,9-8,0
Ациклические кровомазания	3	1,7	0,3-4,1
Отсутствие жалоб	142	79,8	73,5-85,4

Эти симптомы не являются патогномичными для цервикальных интраэпителиальных неоплазий и, как правило, связаны с сопутствующим цервицитом, вызываемым вирусной и сопутствующей инфекцией или другими сопутствующими гинекологическими заболеваниями. Так, по нашим данным, хронический сальпингоофорит в анамнезе наблюдался у 4,5 % больных. У пациенток с преинвазивными карциномами шейки матки могут также наблюдаться жалобы, связанные с сопутствующей гинекологической патологией (табл. 3).

Таблица 3

Анализ сопутствующей гинекологической патологии среди пациенток с преинвазивными неоплазиями шейки матки, проведенный в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России [оригинальная таблица]

Сопутствующая гинекологическая патология	Число пациенток		95 % ДИ
	абс.	%	
Хронический сальпингоофорит	8	4,5	1,9-8,0
Миома	8	4,5	1,9-8,0
Эндометриоз	3	1,7	0,3-4,2
Киста яичника	1	0,6	0,0-2,2
Склерокистозные яичники	3	1,7	0,3-4,2
Недоразвитие матки	1	0,6	0,0-2,0

При инвазивном РШМ основным патогномичным симптомом являются кровянистые выделения различной степени интенсивности, наблюдающиеся более чем у половины больных. В репродуктивном периоде они носят характер ациклических. В климактерическом периоде могут наблюдаться беспорядочные кровянистые длительные выделения, которые нередко ошибочно трактуются как нарушение менструального цикла, что

приводит к диагностическим ошибкам. В период менопаузы, в связи с ломкостью сосудов, этот симптом появляется рано. Весьма характерны для рака шейки матки контактные кровотечения, обусловленные травмой во время полового сношения, инструментального исследования, подъема тяжести.

Бели наблюдаются у каждой третьей больной РШМ. Этот симптом нельзя назвать патогномичным, т.к. бели могут наблюдаться при кольпитах, воспалении придатков матки и т.д. Тем не менее, увеличение количества, постоянный характер, появление «грязноватых» (из-за примеси крови и сукровичных белей), нередко с запахом, должны насторожить врача.

Боли в области поясницы, крестца, прямой кишки, иррадиирующие в нижние конечности, характерны для распространенных форм заболевания и возникают при вовлечении в процесс параметральной клетчатки, сдавлении нервных стволов инфильтратами, поражении метастазами костей таза и позвоночника.

Клиническая триада признаков (боли, бели, кровотечения) являются, к сожалению, признаками уже распространенного опухолевого процесса.

Вторичные симптомы рака шейки матки развиваются в результате прорастания или сдавления соседних органов (мочевой пузырь, мочеточники, прямая кишка). Признак прорастания опухоли в прямую кишку или мочевой пузырь – подтекание мочи или каловых масс из влагалища. Кроме этого у пациенток с запущенным РШМ могут наблюдаться симптомы, обусловленные опухолевой интоксикацией: похудение до кахексии, повышение температуры, слабость, хроническая постгеморрагическая анемия, нарушение функции соседних органов (дизурия, тенезмы, запоры, наличие крови в стуле и моче).

4.1.2. Осмотр

Рак шейки матки – так называемая визуальная локализация рака. Визуально определяемые изменения шейки матки при раке обнаруживают у 92-96% больных. Это означает, что для постановки диагноза в ряде случаев достаточно провести осмотр шейки матки с помощью зеркал. Для этой цели лучше всего подходят зеркало Симса и влагалищный подъемник, так как именно эти инструменты позволяют оценить состояние шейки, сводов и стенок влагалища.

Самым важным принципом ранней диагностики РШМ является постулат, что отсутствие видимых изменений слизистой оболочки влагалищной части шейки матки не означает отсутствие заболевания шейки матки.

Предраковые заболевания шейки матки – цервикальные интраэпителиальные неоплазии (CIN) и ранние формы РШМ могут никак не проявляться при обычном визуальном осмотре в зеркалах. Для их диагностики необходимо выполнить цитологическое исследование и кольпоскопию с прицельной биопсией.

Это подтверждает необходимость цитологического скрининга для раннего выявления РШМ. CIN шейки матки могут визуально выглядеть как псевдоэрозия или как эрозия шейки матки, которые являются фоновыми процессами (рис. 1-3 в приложении 1).

Около 70 % пациенток имеют фоновые заболевания шейки матки, которые не относятся к предраку, а являются доброкачественными изменениями. Их относят к кофакторам риска развития неопластической трансформации в случае сочетания их с инфицированием онкогенными генотипами ВПЧ.

Сам термин «фоновые заболевания» свидетельствует о роли

фона, на котором могут развиваться неопластические изменения шейки матки. Согласно современной клинической классификации среди них разделяют заболевания с воспалительной и невоспалительной этиологией, а гистологически выделяют плоскоклеточные, железистые, мезенхимальные и смешанные доброкачественные изменения.

К фоновым заболеваниям воспалительной этиологии относятся все специфические и неспецифические инфекции, передающиеся половым путем, поскольку они вызывают воспаление. В этом смысле стирается грань между кофакторами риска развития РШМ инфекционной этиологии и фоновыми заболеваниями. Среди фоновых заболеваний у 178 исследованных нами пациенток с преинвазивными неоплазиями шейки матки чаще всего встречалась эрозия шейки матки – 53,4 % (табл. 4). На втором месте по частоте наблюдался эрозированный эктропион шейки матки.

Таблица 4

Данные осмотра в зеркалах у 178 пациенток с преинвазивными неоплазиями шейки матки, проведенного в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России [оригинальная таблица]

Фоновые заболевания	Число пациенток		95 % ДИ
	абс.	%	
Эрозия шейки матки	95	53,4	46,0-60,7
Норма	60	33,7	26,9-40,9
Эрозированный эктропион	8	4,5	1,9-8,0
Эктопия (псевдоэрозия)	5	2,8	0,9-5,8
Наружный эндометриоз	3	1,69	0,3-4,1
Рубцовая деформация	3	1,7	0,3-4,1
Наботовы кисты (Ovuli Nabotii)	2	1,1	0,1-3,2
Лейкоплакия	1	0,6	0,0-2,2
Атрофический кольпит	1	0,6	0,0-2,2
Всего	178	100	

Согласно классификации Международной федерации патологии шейки матки и кольпоскопии, принятой Международной федерацией патологии шейки матки и кольпоскопии (IFCPC) в Рио-де-Жанейро в 2011 [Bomstein J., 2012] эктропион подразделяется на врожденный и посттравматический.

Эрозия и эктропион шейки матки являются доброкачественными фоновыми изменениями, которые классифицируются как неспецифические изменения шейки матки.

Эктопия (псевдоэрозия) шейки матки была обнаружена нами у пяти из 178 пациенток (табл. 4). Согласно IFCPC эктопия относится к нормальной кольпоскопической картине (табл. 8).

Наботовы кисты были обнаружены у двух пациенток (табл. 4, рис. 4 в приложении 1). Наботовы кисты (Ovuli Nabotii) формируются в результате того, что в зоне трансформации ороговевающие клетки покрывают секреторные клетки цилиндрического эпителия, продуцирующего секрет. По классификации Международной федерации патологии шейки матки и кольпоскопии наботовы кисты относятся к метапластическому плоскому эпителию, а по гистологической классификации – к доброкачественным опухолеподобным поражениям (табл. 8).

Лейкоплакия шейки матки без клеточной атипии классифицируется как кератоз или гиперкератоз, с признаками атипии – как дисплазия шейки матки. Лейкоплакия шейки матки отнесена к неспецифическим изменениям по кольпоскопической картине (табл. 8). Лейкоплакия без атипии клеток является доброкачественным поражением шейки матки и при отсутствии ВПЧ не озлокачивается [Роговская С.И., 2014; Серов В.Н., 2016].

Чаще всего процесс малигнизации эпителия начинается в так называемой зоне трансформации (место стыка плоского и цилиндрического эпителия – небольшая зона вокруг наружного

маточного зева), где и обнаруживаются изменения по типу псевдоэрозии. Далее процесс может распространяться на экзоцервикс (экзофитная), или на эндоцервикс (эндофитная), или в оба направления (смешанная), определяя формы роста.

При клинически выраженном раке выделяют три формы роста: экзофитную, эндофитную и смешанную.

При экзофитной форме роста опухоли установить диагноз не вызывает трудности: шейка матки деформирована, бугристая, легко кровоточит.

При эндофитном росте опухоли или ее локализации в цервикальном канале изменения слизистой оболочки влагалищной части шейки могут быть незначительными, иногда напоминая «червивое яблоко», за что такая форма роста получила название «червивой шейки».

При смешанной форме чаще определяется кратерообразная язва с некротическими налетами, нередко переходящими на своды.

Бимануальное гинекологическое исследование дает возможность определить консистенцию шейки, состояние ее надвлагалищной части, размеры и положение матки, состояние придатков.

Важным в установлении стадии заболевания является ректовагинальное исследование, позволяющее выявить наличие инфильтратов в параметральной клетчатке и у стенок малого таза.

При общем осмотре больной необходимо выполнить пальпацию периферических лимфатических узлов (паховых и надключичных), обратить внимание на признаки лимфостаза нижних конечностей, свидетельствующие о глубоком поражении подвздошных и паховых лимфатических узлов.

4.2. Лабораторная диагностика

Рассмотрим лабораторные методы исследования рака шейки матки.

4.2.1. Цитологическое исследование

Впервые цитологический скрининг РШМ при помощи Пап-Теста был применен в 1949 г. в канадской провинции Британская Колумбия. Затем цитологический скрининг РШМ стали внедрять в других странах мира: в 1950-х гг. – в США и Китае, с начала 1960-х гг. – в Японии, Финляндии, Швеции, Исландии, СССР, с начала 1970-х гг. – в Германии, Бразилии и других странах. В СССР цитологический скрининг РШМ был организован в 70-80-х гг. прошлого столетия. В 1940 г. была создана первая классификация мазков по методу Папаниколау (табл. 5).

Таблица 5

Классификация мазков по методу Папаниколау
[оригинальная таблица]

Класс мазка	Описание
I класс	Отсутствие атипии или каких-либо других изменений (норма)
II класс	Есть клеточная атипия на фоне воспалительных изменений. Мазок необходимо повторить после купирования воспалительного процесса (доброкачественная атипия)
III класс	Цитологические изменения являются сомнительными в отношении рака (дисплазия). Требуется повторение цитологического или гистологического исследований
IV класс	Цитологические изменения подозрительны в отношении рака
V класс	Плоскоклеточный рак

Термин «дисплазия» был впервые предложен J.W. Reagan et al. [Reagan J.W. et al., 1953]. Они предложили деление на легкую, умеренную и тяжелую дисплазию и карциному in situ (CIS).

Термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) был введен R.M. Richart в 1967 году для того, чтобы представить цервикальную неоплазию как продолжающийся процесс.

CIN I соответствует легкой дисплазии, CIN II – умеренной, CIN III – тяжелой. Согласно международной гистологической классификации 2003 г. тяжелую дисплазию (CIN III) как и карциному in situ (CIS) отнесли не к предраку, а к преинвазивному раку в связи с высокой частотой прогрессии тяжелой дисплазии в РШМ (табл. 6).

Таблица 6

Международная гистологическая классификация
преинвазивных опухолей шейки матки, ВОЗ, 2003
[Tavassoli F.A., Devilee P., 2003]

Гистологический тип опухоли	Морфологический код (ICD-0)*
<i>Преинвазивный плоскоклеточный рак</i>	
CIN III	8077/2
плоскоклеточный рак in situ	8070/2

* Морфологический код (ICD-0) состоит из дробного числа, в числителе которого указан код локализации и гистологического типа опухоли, а в знаменателе закодирована информация о степени злокачественности опухоли (0 – доброкачественная опухоль, 1 – пограничная опухоль или опухоль с неопределяемым течением, 2 – карцинома in situ, 3 – злокачественная опухоль).

При этом слабую и умеренную дисплазии (CIN 1 и CIN2) вообще не внесли в гистологическую классификацию (табл. 6).

В 2014 г. в Международной гистологической классификации ВОЗ термины CIN 1, CIN 2 и CIN 3 заменили на LSIL и HSIL (табл. 7), поскольку было признано, что двухуровневая система более биологически и клинически актуальна и гистологически воспроизводима [Darragh T.M. et al., 2012].

Таблица 7

Обозначение интраэпителиальных неоплазий шейки матки в гистологических классификациях ВОЗ 2003 и 2014 гг. [Tavassoli F.A., Devilee P., 2003; Kurman R.J. et al., 2014]

2014 WHO classification	Морфологический код (ICD-0)	2003 WHO classification	Synonyms
Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)	8077/0	CIN 1 condyloma koilocytic atypia	mild dysplasia koilocytosis
High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)	8077/2	CIN 2 CIN 3	moderate dysplasia severe dysplasia carcinoma in situ

Цитологическое исследование мазков с шейки матки и цервикального канала позволяет осуществлять первый этап диагностики всех форм РШМ, а также мониторинг после лечения предрака и ранних форм рака шейки матки.

Для повышения эффективности цитологического метода забор материала с эктоцервикса (влагалищной части шейки) и эндоцервикса (цервикального канала) необходимо осуществлять раздельно.

Материал с эктоцервикса следует забирать специальными металлическими или пластмассовыми шпателями, а с эндоцервикса – ложечкой Фолькмана, желобоватыми зондами или специальными щеточками, позволяющими взять мазок из средней трети цервикального канала (рис. 2-5).



Рис. 2. Шпатель Эйра.

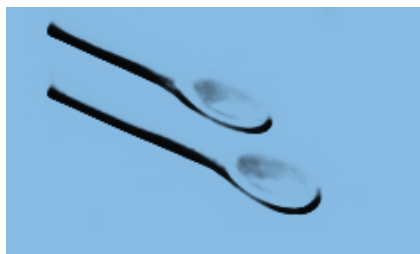


Рис. 3. Ложка Фолькмана.



Рис. 4. Цито-Браш.



Рис. 5. Цервикс-Браш.

Совпадение цитологических заключений с результатами гистологического исследования наблюдается не менее чем в 85% случаев. Вместе с тем отмечаются значительные расхождения цитологических и гистологических данных при CIN и преинвазивном раке.

В связи с возможностью ложноположительных цитологических заключений лечение не должно начинаться до получения гистологического подтверждения диагноза. Это становится возможным при уточнении локализации патологического процесса, что обеспечивается комплексным обследованием с применением кольпоскопии и кольпомикроскопии.

Все большее применение в клинической практике находит жидкостная цитология (liquid-based cytology – LBC) – новая технология приготовления препаратов из шейки матки. Собранные

с помощью цервикальной щетки клетки помещают в жидкую консервирующую среду. В лаборатории с помощью специального оборудования (цитоцентрифуги, автоматизированные системы для LBC) готовят стандартизированные тонкослойные препараты. Преимуществом данного метода является уменьшение количества неадекватных мазков, артефактов, связанных с высушиванием образцов, возможность избежать загрязнения проб эритроцитами, воспалительным экссудатом, что обеспечивает высокое качество микропрепаратов.

4.2.2. Молекулярные методы скрининга и диагностики рака шейки матки

Исследования показывают, что среди женщин, заболевших инвазивным РШМ, 47% подвергались адекватному цитологическому скринингу [Kulasingam S.L. et al., 2002; Sasieni P.D. et al., 1996].

Это свидетельствует о том, что чувствительность цитологического скрининга РШМ, несмотря на проводимые технические усовершенствования, остается достаточно низкой. Причины низкой чувствительности цитологического скрининга связывают с некачественным забором материала и с ошибочной интерпретацией данных, полученных при цитологическом исследовании материала.

Исследователи эффективности скрининга по системе Bethesda отмечают, что среди женщин с мазками, расцененными как ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance), от 5% до 10%, на самом деле, имели тяжелую дисплазию [Solomon D. et al., 2001].

Усовершенствованная методика оценки цитологических

мазков по системе Bethesda также продемонстрировала невысокую предиктивную ценность в отношении выявления преинвазивных изменений. Так, было показано, что при оценке мазков как ASC-US или как ASC-H, риск развития умеренной и тяжелой дисплазии составил от 7% до 12% и от 13% до 66%, соответственно [Lan X. et al., 2016,].

Применение новых молекулярных методов диагностики может повысить эффективность скрининга РШМ за счет повышения точности диагностики степени дисплазии. Среди этих методов обсуждается роль теста на вирус папилломы человека (ВПЧ-теста), методы определения онкобелков и микрОРНК.

Тест на ВПЧ высокого онкогенного риска

Два крупных метаанализа данных европейских и американских исследований установили, что тест на вирус папилломы человека (ВПЧ) более чувствителен, чем цитологический скрининг [Arbyn M. et al., 2006; Dillner J. et al., 2008].

Комбинация ВПЧ-теста и цитологического метода обладает более высокой предиктивной ценностью в отношении выявления CIN по сравнению с одним ВПЧ тестом [Hoyer H. et al., 2005]. Авторы отмечают, что положительная предиктивная ценность ВПЧ теста выше у женщин старше 30 лет.

По мнению группы итальянских исследователей, чувствительность ВПЧ теста по сравнению с цитологическим методом выше у женщин 35-60-летнего возраста, а у женщин моложе 35 лет она сопоставима с цитологическим скринингом [Peitsaro P. et al., 2002].

По их мнению, цитологический скрининг у женщин моложе 30 лет нужно применять в том случае, если на первом этапе был положительный ВПЧ тест.

Согласно Клиническим рекомендациям [Клинические рекомендации, 2020] «Рекомендуется выполнить молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на вирус папилломы человека (Papilloma virus) на всю группу ВПЧ ВКР (не менее 12 типов) всем женщинам в возрасте от 30 до 65 лет с целью выявления группы риска предрака и РШМ».

Экономическая эффективность сравнительно более дорогого, чем цитологический скрининг, скрининга при помощи двух методов – ВПЧ-теста и цитологического исследования зависит от того насколько длительно может гарантировать скрининг от обнаружения тяжелой дисплазии или рака.

Результаты пролонгированного многоцентрового проспективного исследования, основанные на данных семи скрининговых программ в шести европейских странах, обнаружили, что применение двух методов скрининга позволяет увеличить интервал между раундами скрининга до шести лет без снижения его эффективности [Dillner J. et al., 2008].

При этом частота выявления CIN3 через шесть лет после негативного ВПЧ-теста была значительно ниже, чем после негативного цитологического теста (0,27% и 0,97%, соответственно).

Для сравнения, рекомендуемый интервал между раундами цитологического скрининга в Европе составляет три года. В данном исследовании частота выявления CIN3 через три года после негативного цитологического теста составила 0,51%, а после негативного ВПЧ-теста – всего 0,12%, причем не обнаружено значительного различия между негативными данными двух тестов и одного ВПЧ теста.

Таким образом, высокая негативная предиктивная ценность

ВПЧ теста позволяет увеличить рекомендуемый интервал скрининга до шести лет.

Определение онкобелков

Белки p16 и Ki-67

В плане усовершенствования цитологического скрининга также возлагаются надежды на двойное окрашивание с целью определения белков p16 и Ki-67 и генотипирование [Cuschieri K. et al., 2018].

В нормальных физиологических условиях экспрессия p16 ведет к остановке клеточного деления, что является предпосылкой для терминальной дифференциации (антипролиферативный эффект). Белок Ki-67 является ядерным негистоновым белком и присутствует на всех стадиях клеточного цикла кроме G0. Экспрессия белка p16 и экспрессия ki-67 в одних и тех же клетках (в норме) должны взаимно исключать друг друга. Одновременное выявление этих маркеров в отдельных эпителиальных клетках может быть индикатором нарушения регуляции клеточного цикла.

В настоящее время для качественного одновременного выявления белков p16INK4a и ki-67 в цитологическом материале из рака шейки матки методом иммуноцитохимии (ИЦХ) разработан набор CINtec® Plus «Цитология», апробированный во многих исследованиях. Так, в исследовании, проведенном в Бельгии при скрининге популяции женщин в возрасте 25-65 лет, было показано, что иммуноцитохимическое исследование значительно более чувствительно (66%) и немного менее специфично (-1,0%), чем обычное цитологическое [Tjalma WAA., 2017].

А в популяции женщин с аномальной цитологией (ASC-US, LSIL), двойное иммуноцитохимическое окрашивание показало значительно более высокий прирост специфичности и немного более низкую чувствительность, чем тестирование ВПЧ, при этом удельный выигрыш привел к меньшему количеству ложных и увеличению числа правильных направлений на кольпоскопию [Tjalma WAA., 2017].

Данное исследование целесообразно проводить при цитологически установленных интраэпителиальных изменениях плоского эпителия низкой степени (LSIL), атипичных клеток плоского эпителия неясного значения (ASC-US) и атипичных клеток железистого эпителия неясного значения (AG-US). При этом все пациентки с LSIL, ASC-US, AG-US и позитивным p16ink4a должны направляться на кольпоскопическое исследование (при необходимости – с биопсией). Пациентки с отрицательным p16ink4a подлежат динамическому наблюдению с цитологическим контролем и определением ДНК ВПЧ через 4-6 месяцев.

Белки E6/E7

Интеграция генома ВПЧ в клеточный приводит к усиленной, дерегулированной экспрессии вирусных онкогенов E6 и E7, которые ответственны за клеточную трансформацию. Кроме того, считается, что интеграция вирусной ДНК разрушает критические клеточные гены. Оба эти фактора способствуют неопластической прогрессии [Münger K. et al., 1992].

Функциональная инактивация белков супрессоров опухолевого роста: белка ретинобластомы (pRB) и клеточного апоптоза (p53) вирусными белками ВПЧ высокого онкогенного риска E7 и E6 являются важными стадиями канцерогенеза эпителия шейки матки [Münger K. et al., 1992].

Белок ретинобластомы pRB опосредованно контролирует переход клетки из фазы G1 в фазу S и оказывает антипролиферативный эффект через экспрессию белка p16INK4a. Поскольку онкобелок E7 необходим для формирования и поддержания злокачественного фенотипа при индуцированных ВПЧ предраковых заболеваниях и раке шейки матки, усиленная экспрессия p16INK4a напрямую связана с онкогенной активностью всех типов ВПЧ высокого онкогенного риска и поэтому может использоваться в качестве суррогатного маркера инфицирования ВПЧ, вызывающего опухолевую трансформацию клеток.

Как утверждает ряд исследователей, гиперэкспрессия E6, E7 является специфическим маркером цервикальных неоплазий высокой степени, которые требуют вмешательства и лечения [Deirdre P. et al., 2012]. В данном исследовании диагностический тест на определение E6, E7 mRNA (OncoTest) показал высокую чувствительность (100%) и специфичность (61%) для выявления CIN 2 у женщин до 30 лет.

В другом проспективном исследовании было показано, что у 91% женщин с позитивными данными по E6, E7 наблюдалась прогрессия CIN, в то время как у 85% женщин с отрицательными данными по E6, E7 наблюдалась регрессия дисплазии [Silvia P. et al., 2008]. Авторы полагают, что применение данного метода в глобальных масштабах будет способствовать улучшению скрининга рака шейки матки.

Маркёр SCC

До недавнего времени другие лабораторные тесты не имели существенного значения при РШМ, пока не появился маркёр плоскоклеточного рака SCC (squamous cervical cancer). Плоскоклеточный раковый антиген (SCC), являясь одной из составляющих частей опухолевого антигена ТА-4 (tumor antigen-4) выделен и описан в виде гетерологической антисыворотки из плоских клеток рака шейки матки в 1977 году Н. Kato и Т. Torigoe [Kato H., Torigoe T., 1977].

Данный маркёр в норме экспрессируется в плоском эпителии, в частности, в эпидермисе. SCC – гликопротеид с молекулярной массой 48 кДа, с небольшим (0,6%) углеводным компонентом, принадлежит к семейству ингибиторов сывороточных протеаз. Учитывая, что протеазы и их ингибиторы принимают участие в регуляции и осуществлении процесса генетически программируемой клеточной гибели – апоптоза, полагают, что в здоровом организме SCC может быть вовлечен в регуляцию ороговения нормального многослойного плоского эпителия.

Таким образом, нельзя исключить, что основной функцией SCC в опухолевых клетках является блок апоптоза, и высокий уровень SCC способствует росту опухоли.

С другой стороны, показано участие SCC в процессах клеточной адгезии. В таком случае повышение содержания SCC в сыворотке крови у онкологических больных может быть одним из факторов, способствующих метастазированию. У взрослых людей сохраняется экспрессия SCC в тех органах, в состав которых входит многослойный плоский эпителий. У 95% здоровых взрослых лиц концентрация антигена SCC в сыворотке крови не превышает 1,5 нг/мл.

При трансформации эпителиальных клеток в раковые происходит рост онкомаркера SCC в крови. SCC не является маркером, специфичным для РШМ. Его повышенные уровни наблюдаются при различных плоскоклеточных неоплазиях: при раке вульвы, пищевода, лёгких, головы и шеи, кожи и т.д. Высокий уровень онкомаркера SCC обнаруживается также при псориазе, саркоидозе, заболеваниях печени и почек. В связи с этим SCC не является надёжным маркером в диагностике и скрининге. Некоторые исследования показывают корреляцию между уровнями долеченного SCC и прогноза, но ни одни из них не рандомизированы.

Таким образом, прогностическая ценность SCC, за исключением определения распространённости опухолевого процесса, остается на низком уровне, и поэтому не рекомендуется для первичной диагностики. Уровень данного маркера коррелирует со стадией и размером опухоли. Измерение уровня SCC в сыворотке крови используется в качестве маркера для мониторинга эффективности лечения больных плоскоклеточным раком и активности опухолевого процесса. Изучение уровня онкомаркера в сыворотке крови в динамике позволяет оценить качество лечения плоскоклеточного рака и провести своевременную коррекцию терапии при неэффективности предыдущих курсов.

Уровень SCC снижается до нормы, если операция при РШМ происходит в радикальной форме, при этом снижение происходит в течение 96 часов. При динамическом наблюдении за больными контрольное исследование показателя SCC производят через 1-2 месяца после завершения лечения. Повышение уровня SCC может свидетельствовать о возникновении рецидива до появления первых клинических признаков. Чувствительность мар-

кёра при рецидивах РШМ варьирует между 56 и 86%, а специфичность между 83% и 100% [Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostic, 2012; Bocheva Y. et al., 2015].

SCC может возрастать в сыворотке крови при злокачественных плоскоклеточных новообразованиях разных локализаций: головы и шеи, пищевода, легких, анального канала. Его уровень повышается в 14-40% наблюдений при раке вульвы, в отдельных случаях – при тератоме яичников, раке влагалища, яичников и эндометрия

Наибольшие надежды в отношении использования SCC в клинической практике связаны с РШМ. При аденоплоскоклеточных вариантах РШМ уровень SCC повышался в 56% случаев, при аденокарциномах – в 21-25%. Диагностическая чувствительность SCC при плоскоклеточном РШМ, по данным разных авторов, доходит до 87%, при специфичности – 90-91% [Сергеева Н.С. и др., 2004].

Во многих исследованиях установлена прямая зависимость между уровнем опухолеассоциированного антигена SCC и объемом опухолевых масс. Стадиоспецифичность этого маркёра показана в ряде исследований. В некоторых работах имеются указания на связь уровня SCC с размером опухоли, глубиной инвазии и вовлечения регионарных лимфатических узлов в процесс.

Есть и противники этих исследований. Анализ SCC-позитивных случаев при разной степени дифференцировки опухоли показал, что независимо от стадии заболевания доля SCC-позитивных случаев среди больных высоко- и умереннодифференцированным РШМ в среднем на 20-40% выше, чем у пациенток с низкодифференцированными опухолями.

Низкий уровень SCC после неoadъювантной химиотерапии

связан с лучшим прогнозом. В ряде исследований установлена зависимость между стартовым уровнем SCC у больных РШМ и их безрецидивной и общей выживаемостью: исходно повышенная концентрация антигена была ассоциирована с более низкими показателями выживаемости больных [Ogino I. et al., 2006].

Многие авторы сходятся во мнении о целесообразности использования SCC в мониторинге больных РШМ с целью раннего доклинического выявления возможных рецидивов заболевания. В ряде работ показано повышение уровня SCC при рецидиве заболевания, так и увеличение концентрации SCC до клинического выявления рецидива РШМ.

Таким образом, корреляция уровней SCC с клиническим течением опухолевого процесса и высокая чувствительность маркера для доклинического выявления развития рецидива позволяют более корректно интерпретировать данные обследования с целью индивидуализации тактики ведения пациенток.

SCC может быть использован в дополнение к прогностическим факторам, принятым при отборе пациенток для различных протоколов или чтобы идентифицировать лиц с умеренным риском для назначения адъювантной терапии. Повышенные сывороточные уровни SCC на момент диагноза в клинической стадии IB или IIA РШМ связаны с трехкратно более высоким риском рецидива, вне зависимости от диаметра опухоли, дифференцировки или наличия метастазов в лимфатических узлах.

Регулярное определение SCC каждые 3 месяца способствует выявлению рецидива в преклинической фазе – за 2-6 месяцев до появления симптомов. Это может иметь значение при отборе пациенток для лучевого или оперативного лечения. Повышение уровня SCC, регистрируемое в 2-х последовательных определениях, означает прогрессирование или рецидив в 76% случаев,

при этом частота ложноположительных результатов составляет 2,8-5%.

4.2.3. Гистологическое исследование

Обязательным этапом уточняющей диагностики патологических изменений шейки матки является *гистологическое исследование* с целью морфологической верификации диагноза. Цитологическое заключение не является подтверждением диагноза РШМ, а является лишь методом выявления его.

Гистологические критерии плоскоклеточных интраэпителиальных неоплазий шейки матки принято считать золотым стандартом диагностики предраковых поражений.

Участок для биопсии выбирается при помощи кольпоскопического исследования, которое выполняется на первом этапе. Особенности морфологической характеристики ранних форм рака шейки матки делают необходимым получение биоптата, в котором есть эпителий с подлежащей тканью. Осуществить это возможно лишь с помощью прицельной биопсии, выполненной скальпелем на границе патологического и неизмененного участков шейки матки. Такой способ сопровождается минимальной травматизацией тканей во время биопсии, что позволяет достоверно охарактеризовать патологический процесс.

Недопустимо также установление диагноза начального рака шейки матки только по результатам биопсии без обследования цервикального канала. В случаях, когда при кольпоскопии зону патологического очага выявить не удастся, а имеется цитологи-

ческое подтверждение (или подозрение) злокачественного процесса, следует прибегать к конизации шейки матки. На ранних стадиях инвазивного рака шейки матки может также быть выполнена ампутация шейки матки в качестве терапевтической процедуры. Ампутация – это более обширная версия иссечения конуса, так как удаляется вся шейка матки.

Более того, диагноз микроинвазивной карциномы может быть установлен только на основании широкой биопсии с удалением всего патологического очага с последующим серийно-ступенчатым исследованием конуса шейки матки.

Первичная биопсия конхотомом выполняется только при распространенных экзофитных или смешанных формах роста злокачественной опухоли, как правило, для морфологической верификации диагноза.

При гистологическом исследовании патологоанатом выставляет диагноз РШМ в соответствии с гистологической классификацией. Ниже приведена гистологическая классификация РШМ 2014 г.

Международная гистологическая классификация РШМ (классификация IARC, Всемирной организации здравоохранения, 4-е издание, 2014) [Kurman R.J. et al., 2014]

Опухоли из плоского эпителия:

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (поражение плоского эпителия (SIL):

– 8077/0 внутриэпителиальное поражение плоского эпителия легкой степени (LSIL);

- 8077/2 внутриэпителиальное поражение плоского эпителия тяжелой степени (HSIL);
- 8070/3 плоскоклеточный рак:
- 8071/3 ороговевающий;
- 8072/3 неороговевающий;
- 8052/3 папиллярный;
- 8083/3 базалоидный;
- 8051/3 кондиломатозный;
- 8051/3 веррукозный;
- 8120/3 плоскоклеточно-переходноклеточный;
- 8082/3 лимфоэпителиальный.
- Опухоли из железистого эпителия:
- § 8140/2 аденокарцинома *in situ*;
- § 8140/3 аденокарцинома:
- 8140/3 эндоцервикальная аденокарцинома, обычный тип;
- 8480/3 муцинозная:
- 8482/3 желудочного типа,
- 8144/3 кишечного типа,
- 8490/3 перстневидноклеточного типа;
- 8263/3 виллогландулярная;
- 8380/3 эндометриоидная;
- 8310/3 светлоклеточная;
- 8441/3 серозная;
- 9110/3 мезонефральная;
- 8574/3 аденокарцинома смешанная с нейроэндокринной карциномой.

Другие эпителиальные опухоли:

8560/3 железисто-плоскоклеточный рак:

- 8015/3 стекловидноклеточный рак;
- § 8096/3 аденобазальный рак;
- § 8200/3 аденокистозный рак;
- § 8020/3 недифференцированный рак.

Нейроэндокринные опухоли:

- § низкой степени злокачественности:
 - 8240/3 карциноид;
 - 8249/3 атипичный карциноид;
- § высокой степени злокачественности:
 - 8041/3 мелкоклеточный нейроэндокринный рак;
 - 8013/3 крупноклеточный нейроэндокринный рак.

Выделяют 3 степени дифференцировки РШМ:

G – высокодифференцированная;

G – умеренно-дифференцированная;

G – низкодифференцированная или недифференцированная;

G – невозможно определить степень дифференцировки.

У 70-80 % пациенток с инвазивным РШМ диагностируется плоскоклеточный рак, у 10-20 % – аденокарцинома [NCCN guidelines, 2018]. Другие гистологические типы злокачественных опухолей шейки матки диагностируются не более чем в 1 % случаев.

4.3. Инструментальная диагностика

Рассмотрим возможности инструментальной диагностики рака шейки матки.

4.3.1. Кольпоскопия

Кольпоскопические и кольпомикроскопические картины отражают функционально-морфологические изменения эпителиального покрова на начальных этапах злокачественного процесса, поэтому значение этих методов особенно возрастает при выявлении ранних форм заболевания. Международная классификация кольпоскопических терминов была одобрена Международной федерацией патологии шейки матки и кольпоскопии (IFCPC) в Рио-де-Жанейро в 2011 (табл. 8).

Таблица 8

Международная классификация кольпоскопических терминов, одобренная в Рио-де-Жанейро, 2011, IFCPC [Vomstein J.et al., 2012]

Общие положения	<ul style="list-style-type: none"> • Адекватная/неадекватная картина (с указанием причины, например, объективная оценка цервикса затруднена из-за воспаления, кровотечения, рубцовых изменений и т.д.). • Граница (стык) между многослойным плоским и цилиндрическим эпителием: визуализируется полностью; частично; не визуализируется. • Зона трансформации: тип I, II, III. 	
Нормальные кольпоскопические картины	<ul style="list-style-type: none"> • Многослойный плоский эпителий (оригинальный): <ul style="list-style-type: none"> ➤ зрелый, ➤ атрофический. • Цилиндрический эпителий: <ul style="list-style-type: none"> ➤ эктопия. • Метапластический эпителий: <ul style="list-style-type: none"> ➤ наботовы кисты, ➤ открытые железы (крипты). • Децидуоз (при беременности). 	
Аномальные кольпоскопические картины	Общие принципы	Локализация поражения: в пределах или вне зоны трансформации; соответствие с циферблатом. Размеры области поражения: в процентном соотношении с

		цервиксом.	
	Степень I (слабо выраженное поражение)	Тонкий ацетобелый эпителий с неров- ными нечеткими краями.	Нежная мозаика. Нежная пунктация.
	Степень II (выраженное поражение)	<ul style="list-style-type: none"> •Плотный ацетобелый эпителий с четкими контурами. •Быстрое побеление. •Ацетобелый плот- ный ободок вокруг открытых желез (крипт). 	<ul style="list-style-type: none"> •Грубая мозаика •Грубая пунктация •Внутри пора- жения – кон- туры более плотного аце- тобелого участка (внут- ренние гра- ницы). •Признак буг- ристости (гребня).
	Неспецифиче- ские признаки	<ul style="list-style-type: none"> • Лейкоплакия (кератоз, гиперкератоз). • Эрозия. • Окрашивание раствором Люголя (проба Шиллера): йодпозитивное/ йоднегативное. 	
	Подозрение на инвазию	Атипические сосуды. Дополнительные признаки: «ломкие» сосуды; неровная поверхность; экзофитное поражение; области некроза, изъязвления.	
Другие коль- поскопиче- ские картины	<ul style="list-style-type: none"> •Врожденная зона трансформации. •Стеноз. •Кондиломы. •Врожденные аномалии. •Полипы. •Последствия ранее проведенного лечения. •Воспаление. •Эндометриоз. 		

При помощи обычного кольпоскопа можно рассматривать пораженный участок шейки матки при увеличении до 40 раз.

Поверхность шейки матки осматривается при освещении через оптическую систему линз.

Диафаноскопия имеет более широкие диагностические возможности, так как позволяет использовать метод флуоресцентного анализа, заключающийся в наблюдении вторичного свечения тканей при ультрафиолетовом облучении. Кольпоскопическое исследование позволяет выявить начальные стадии злокачественного процесса, которые при осмотре невооруженным глазом не обнаруживаются (приложение 2).

Расширенная кольпоскопия – наиболее эффективная и распространенная методика кольпоскопии с применением различных эпителиальных и сосудистых тестов, при которых оценивается реакция тканей в ответ на обработку медикаментозными составами, такими как растворы Люголя и уксусной кислоты. При нанесении 3-5% раствора уксусной кислоты нормальный эпителий остается неизменным, а патологический образует ацетобелые участки с четкими границами (т.н. ацидо-тест). Ацетобелый эпителий считается наиболее важным кольпоскопическим признаком.

Этот признак является характерным для всех степеней CIN и позволяет заподозрить процесс на самых ранних стадиях развития, поскольку уязвимым для этой пробы является эпителий с определенными нарушениями в структуре клеток (увеличение и нарушение в структуре ядер, изменения ядерно-цитоплазматических взаимоотношений и т.д.). Интенсивность побеления обычно прямо коррелирует со степенью тяжести процесса. Нормальные сосуды при обработке уксусной кислотой, как правило, кратковременно исчезают, атипичные – не изменяются (рис. 5-9 в приложении 2).

Проба Шиллера.

На шейку матки наносят водный раствор Люголя (1% йода, 2% йодида калия, 97% дистиллированной воды). Примерно через 1 мин оставшийся раствор осушают ватными шариками, а затем удаляют зеркало, после чего исследуют окраску слизистой оболочки шейки матки. В норме после нанесения раствора Люголя многослойный плоский эпителий эктоцервикса, содержащий гликоген, хорошо прокрашивается раствором в темно-коричневый цвет.

Цилиндрический эпителий минимально прокрашивается и остается более светлым. Атипичный эпителий практически не содержит гликогена и поэтому не будет окрашиваться йодом, как и цилиндрический эпителий. Здоровый плоский эпителий под действием раствора Люголя окрашивается в темно-коричневый цвет. Проба считается положительной, если эпителий не окрашивается йодом (йод-негативный эпителий), и наоборот (рис. 6-8 в приложении 2).

Термин «микроинвазивный рак» шейки матки, связывают с понятием «поверхностная инвазия», т.е. с состоянием, когда опухолевые клетки, расположенные ранее внутри эпителиального пласта и ограниченные снизу базальной мембраной, разрушают ее и прорастают в строму шейки матки на глубину до 3-5 мм (стадии IA1 и IA2), получая возможность перехода в микрососуды – лимфатические и кровеносные.

Атипия сосудов является основным признаком при подозрении на инвазию и проявляется в виде хаотически расположенных неанастомозирующих сосудов причудливой формы. Кроме атипических сосудов в эту категорию включена группа дополнительных признаков: хрупкие сосуды, неровная поверхность,

экзофитное поражение, некроз, изъязвление, опухоль (макроскопическое новообразование).

Дополнительную информацию при локализации опухоли в переходной зоне и распространении на цервикальный канал можно получить при эндоскопическом исследовании (цервикоскопии).

Дополнительным методом диагностики фоновых и предраковых процессов эпителия шейки матки является кольпомикроскопия, позволяющая фактически осуществить прижизненное гистохимическое исследование эпителия шейки матки при помощи использования свечения окрашенных флюорохромом тканей.

Женщины с обнаруженными при кольпоскопии патологическими изменениями подвергаются дальнейшему цитологическому и гистологическому исследованию.

В последние годы появились диагностические методы, которые условно можно выделить в группу оптико-электрических: оптико-когерентная томография, флюоресцентная диагностика, аппарат «ТруСкринр» и др. Методы основаны на фиксировании разницы в отражении низкоуровневых электрических и световых сигналов от нормального и аномально измененного эпителия шейки матки, которую улавливает соответствующая компьютерная программа. Все эти методы проходят клиническую апробацию.

Однако данные зарубежных исследований показывают возможность использования данных методов для диагностики первичного цервикального рака и предрака.

4.3.2. Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование (эхография) в онкогинекологии в настоящее время является одним из ведущих диагностических методов, используемых для обследования женских половых органов. Стандартное трансабдоминальное исследование позволяет оценить размеры шейки и тела матки, яичников, их эхоструктуру, состояние смежных органов и окружающих тканей, забрюшинных лимфатических узлов, печени (наличие метастазов), почек (сдавнение мочеточников – прегидро- и гидронефроз).

Трансвагинальное исследование при РШМ информативно только при преинвазивном и микроинвазивном раке, в то время как при больших размерах опухоли его информативность снижается, а риск возможных осложнений (кровотечение в связи с травматизацией опухоли) увеличивается [Клинические рекомендации. Рак шейки матки, МЗ РФ, 2020].

Ультразвуковым исследованием при раке *in situ*, а также при микроинвазивном раке при высокоразрешающей доплерографии в половине случаев удастся визуализировать внутриопухолевый кровоток на небольшом участке субэктоцервикальной или субэндоцервикальной области.

Инвазивный РШМ имеет более достоверные эхографические признаки:

- в строме шейки матки определяется гипозоногенный, умеренно гетерогенный участок;
- контуры неровные, могут быть нечеткие, иногда достаточно четкие;
- в структуре образования часто определяются гиперэхогенные «блестящие» мелкие вкрапления;

- размер опухоли – 16,0-26,0 мм;
- исчезновение контура эндоцервикса;
- утолщение шейки матки (приобретает бочковидную форму);
- в просвете верхних отделов цервикального канала и в полости матки анэхогенное содержимое.

Доплерография – неинвазивная методика, позволяющая изучить особенности опухолевой васкуляризации. Злокачественные опухоли имеют причудливую сосудистую сеть, а также слабо развитый мышечный компонент сосудистой стенки, в связи с чем повышенную растяжимость со снижением их резистентности.

Кровоток в опухолях достаточно быстрый и может быть зарегистрирован при цветном доплеровском картировании. Этот факт служит достоверным диагностическим критерием для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей.

Новый метод исследования, применяемый в онкогинекологии – трехмерная эхография. 3D-реконструкция ультразвукового изображения заключается в получении параллельных или расположенных под заданными углами сканов с последующим объединением их в единый визуальный массив. Преимуществами трехмерной эхографии в гинекологии (по сравнению с двухмерной) считают, во-первых, возможность сохранения и дальнейшей компьютерной обработки полученных объемных данных с применением методов, используемых при рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и МРТ; во-вторых, возможность получения изображения органов малого таза в любой плоскости; в-третьих, точное определение объема различных образований.

4.3.3. Магнитнорезонансная томография

В настоящее время в качестве метода выбора в диагностике РШМ, и особенно оценке поражения параметриев применяют магнитнорезонансную томографию (МРТ), которая, несмотря на относительно большую длительность исследования, обладает рядом неоспоримых достоинств: высокое пространственное разрешение и высокий относительный контраст мягких тканей МРТ-изображений даже без использования искусственного контрастирования; возможность получения многоплоскостных проекций.

Следует помнить, что МРТ имеет ряд противопоказаний. Абсолютными противопоказаниями к проведению МРТ являются: наличие вживленных электронных устройств, например, водителей сердечного ритма или дозаторов лекарственных средств, крупных металлических конструкций (импланты) и ферромагнитных фрагментов (осколки) в зоне интереса, беременность в сроке до 12 недель, клаустрофобия. В настоящее время МРТ фактически является «золотым стандартом» в стадировании инвазивного морфологически верифицированного РШМ IB1-IV стадий [Клинические рекомендации. Рак шейки матки, МЗ РФ, 2020].

Кроме того, диагностические возможности МРТ служат основой для планирования лучевой терапии – основного метода лечения первичного местнораспространенного РШМ.

Дополнительные методы исследования: компьютерная томография, лимфография, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, органов, попадающих в зону облучения или оперативного вмешательства – цистоскопия, радиоизотопная ренография, экскреторная урография, ректороманоскопия.

По показаниям производят ирригоскопию, рентгенологическое исследование костей таза, сканирование костей [Клинические рекомендации. Рак шейки матки, МЗ РФ, 2020].

4.3.4. Алгоритм обследования и лечения пациенток с цитологическими признаками ASC-US, LSIL, CIN1

При получении таких цитологических заключений как ASC-US или LSIL рекомендуется исследование на ВПЧ. При ВПЧ-отрицательном тесте проводится повторное обследование через 12 мес. с применением ВПЧ-теста и цитологическим исследованием. При ВПЧ+ тесте имеется два варианта подходов:

1. Санация, противовирусное лечение и дальнейший ежегодный цитологический и вирусологический скрининг. Однако эффективность такого подхода еще не доказана.

2. Кольпоскопия и при положительном ацидо-тесте биопсия.

Тактика при выявлении ASC-US, ASC-H, LSIL с сортировкой по ВПЧ представлена в алгоритме на рис. 6.

4.3.5. Алгоритм обследования и лечения пациенток с HSIL

При HSIL показана кольпоскопия с прицельной биопсией и кюретаж цервикального канала с последующей конизацией и гистологическим исследованием серийно-ступенчатых срезов. В соответствии с рекомендациями FIGO и IGCS выполняется конизация с гистологическим исследованием серийно-ступенчатых срезов. Тактика при выявлении HSIL представлена на рис. 7.

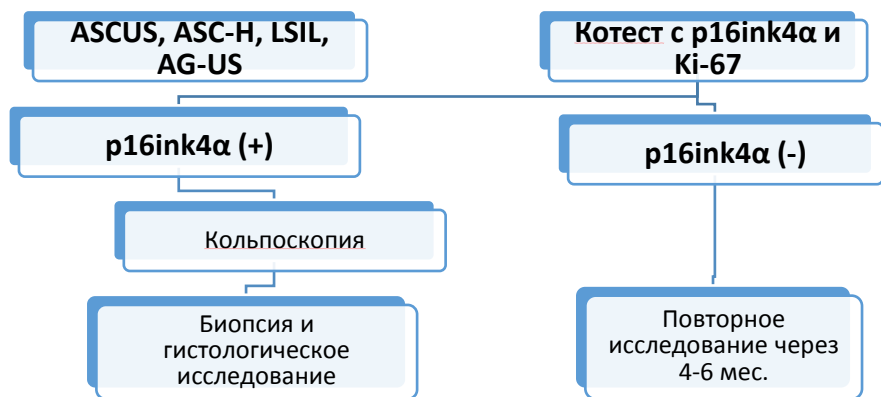


Рис. 6. Алгоритм обследования пациенток с цитологическими признаками ASC-US, LSIL, CIN1 [Клинические рекомендации. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки, 2020].



Рис. 7. Алгоритм лечения пациенток с цитологическими признаками HSIL [Клинические рекомендации. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки, 2020].

Приложения

Приложение 1

Клинические проявления предрака шейки матки
(цервикальных интраэпителиальных неоплазий)

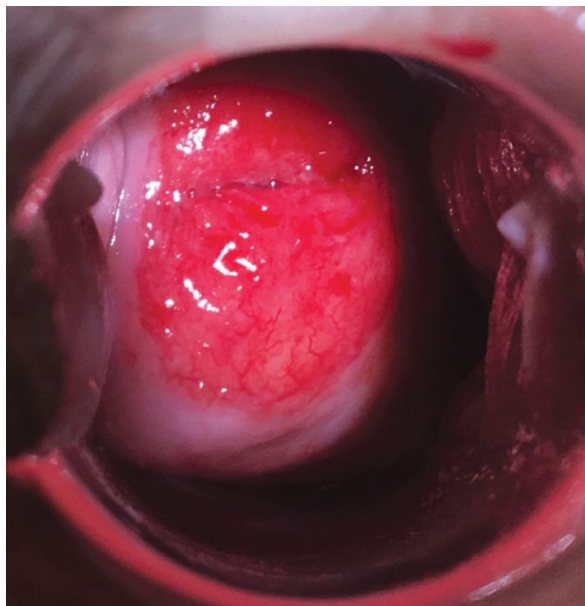


Рис. 1. Осмотр в зеркалах. Эрозия шейки матки у пациентки П., 26 лет [оригинальный рисунок].

Диагноз: «СIN3. ВПЧ 16-го типа» (знает о ВПЧ с 6 лет).

Данные цитологического исследования: клетки многослойного плоского эпителия в состоянии умеренной дисплазии (HSIL).

Данные гистологического исследования: в 8 из 28 исследованных срезов многослойный плоский неороговевающий эпителий в состоянии интраэпителиального повреждения тяжелой степени – HSIL с вовлечением цервикальных крипт.

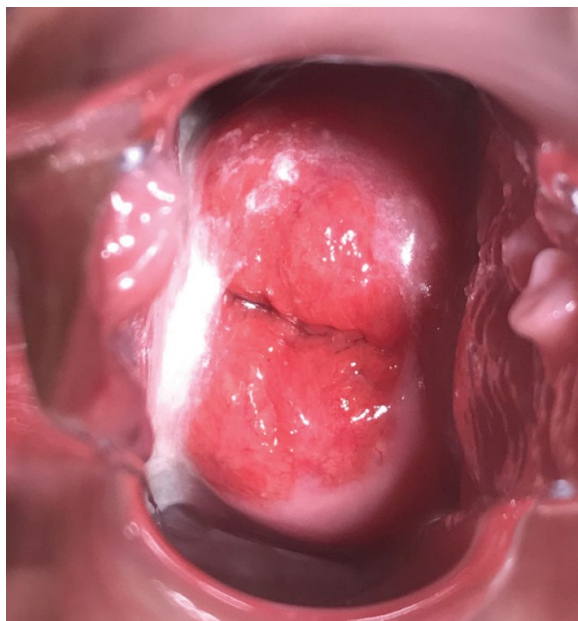


Рис. 2. Осмотр в зеркалах. Эрозированный эктропион шейки матки у пациентки П., 38 лет [оригинальный рисунок].

Диагноз: «CIN3. Персистенция ВПЧ 58-го типа».

Данные цитологического исследования: клетки многослойного плоского эпителия в состоянии умеренной дисплазии (HSIL).

Данные гистологического исследования: в 13 из 36 исследованных срезов многослойный плоский неороговевающий эпителий в состоянии интраэпителиального повреждения тяжелой степени – HSIL с вовлечением цервикальных крипт.

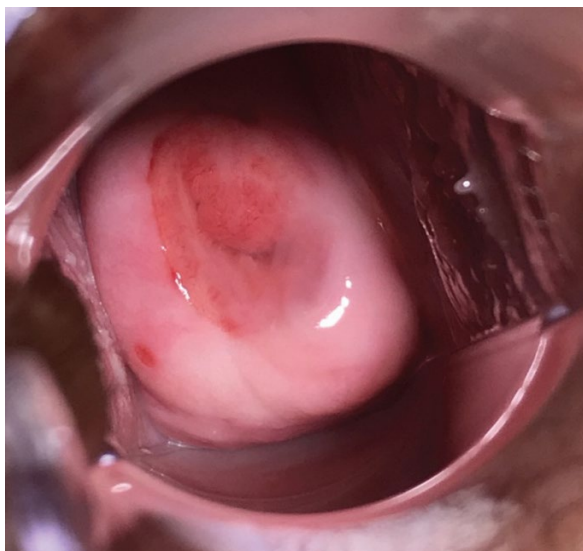


Рис. 3. Осмотр в зеркалах. Эктопия вокруг наружного зева у пациентки К., 29 лет [оригинальный рисунок].

Диагноз: «СIN3. Персистенция ВПЧ 16, 31-го типов».

Цитологическое исследование: пласты клеток неизмененного многослойного плоского эпителия, единичные группы клеток с признаками CIN2 (HSIL).

Данные гистологического исследования: конус шейки матки (36 серийно-ступенчатых срезов) – HSIL в поверхностном многослойном плоском эпителии. В краях резекции атипичные клетки не обнаружены.

Соскоб – слизь, обрывки обычного цервикального эпителия.

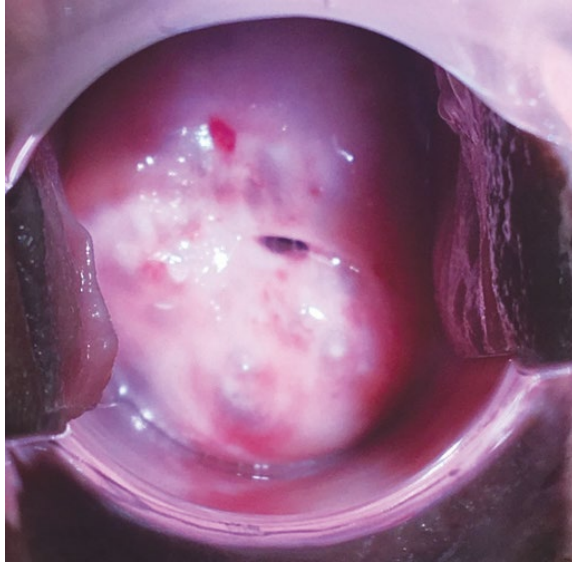


Рис. 4. Осмотр в зеркалах. Наботовы кисты у пациентки А., 44 года [оригинальный рисунок].

Диагноз: «СIN3. Персистенция ВПЧ 16-го типа».

Цитологическое исследование: элементы крови, скопления бактерий, клетки многослойного плоского и эндоцервикального эпителия, пласты атипических клеток, вероятно, элементы карциномы *in situ*.

Данные гистологического исследования: конус шейки матки (36 серийно-ступенчатых срезов) – HSIL в поверхностном многослойном плоском эпителии. В краях резекции атипические клетки не обнаружены.

Соскоб – слизь, обрывки обычного цервикального эпителия.

Кольпоскопическая картина предрака шейки матки
(цервикальных интраэпителиальных неоплазий)



Рис. 5. Тонкий ацетобелый эпителий (АБЭ) на задней губе на 6 ч с нечеткими («географическими») краями, пунктация, нежная мозаика, йод-негативная зона – гистологически соответствуют CIN I [Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Барина И.В., 2017].



Рис. 6. Тонкий АБЭ вокруг наружного зева с нечеткими краями («немая») йод-негативная зона – гистологически соответствует CIN I [Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Барина И.В., 2017].



Рис. 7. Плотный АБЭ, расположенный циркулярно, с четкими краями, неравномерная и грубая пунктация и мозаика, ярко-желтое окрашивание при пробе Шиллера – гистологически соответствует CIN II [Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Барина И.В., 2017].



Рис. 8. Участки дискератоза на 12 и 6 часах с четкими краями.

Неравномерное ярко-желтое окрашивание при пробе Шиллера – гистологически соответствует CIN III [Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Барина И.В., 2017].

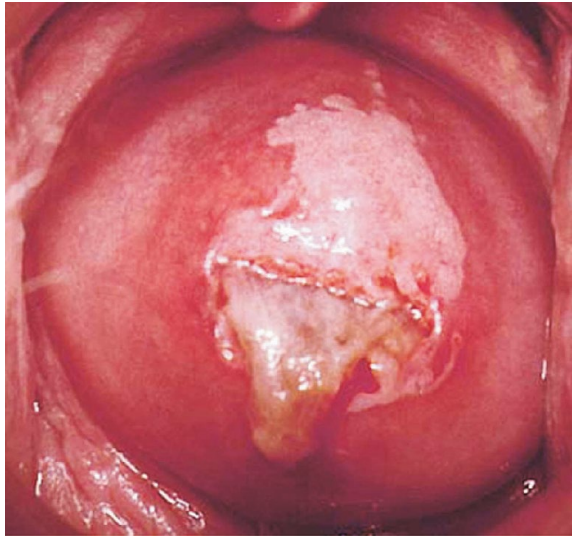


Рис. 9. Расширенная кольпоскопия с применением раствора уксусной кислоты.

Шейка матки после обработки уксусной кислотой.

Плоский эпителий, ацетобелые участки с четкими границами, цервикальный канал и переходная линия шейки матки; цервикальная слизь – вязкая после обработки уксусной кислотой (D) [Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Баринаева И.В., 2017].

Контрольные вопросы

1. Этиология рака шейки матки.
2. Факторы риска развития рака шейки матки.
3. Кофакторы риска рака шейки матки.
4. Патогенез рака шейки матки.
5. Фоновые заболевания шейки матки.
6. Определение понятий «скрининг» рака шейки матки.
7. Определение понятий «ранняя диагностика» рака шейки матки.
8. Эффективность скрининга рака шейки матки.
9. Основные методы диагностики рака шейки матки.
10. Клинические методы исследования предрака и рака шейки матки.
11. Лабораторные методы исследования рака шейки матки.
12. Цитологическое исследование рака шейки матки.
13. Классификация мазков по методу Папаниколау.
14. Молекулярные методы скрининга и диагностики рака шейки матки.
15. Тест на ВПЧ высокого онкогенного риска.
16. Определение онкобелков p16 и Ki-67.
17. Определение онкобелков E6/E7.
18. Определение маркера SCC.
19. Гистологическое исследование рака шейки матки.
20. Инструментальная диагностика рака шейки матки.
21. Кольпоскопия в диагностике рака шейки матки.
22. Ультразвуковое исследование в диагностике рака шейки матки.

23. Магнитнорезонансная томография в диагностике рака шейки матки.
24. Алгоритм обследования и лечения пациенток с цитологическими признаками ASC-US, LSIL, CIN1.
25. Алгоритм обследования и лечения пациенток с HSIL.

Тестовые задания

Инструкция: выберите один или несколько правильных ответов

1. Согласно цитологической классификации по системе Betesda к LSIL относятся:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	умеренная дисплазия	
б	CIN I	+
в	CIN II	
г	CIN III	
д	карцинома in situ	

2. Согласно цитологической классификации по системе Betesda к HSIL относятся:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	слабая дисплазия	
б	CIN I	
в	CIN II	+
г	CIN III	+
д	карцинома in situ	+

3. К предраку шейки матки относится:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	карциномы in situ	+
б	тяжелой дисплазии	+
в	CIN II	+
г	рак шейки матки Ia1 ст.	
д	CIN III	+
е	CIN I	+

4. Цитологический скрининг – это:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цитологическое исследование мазков шейки матки при помощи жидкостной цитологии	
б	цитологическое исследование мазков шейки матки при отсутствии симптомов у женщин, вызванных на прием для проведения профилактического осмотра	+
в	цитологическое исследование мазков шейки матки у женщины, обратившейся к гинекологу для обследования в связи с кровотечением из половых путей	
г	цитологическое исследование мазков шейки матки гинекологом при выявлении патологии шейки матки на осмотре в зеркалах	
д	цитологическое исследование мазков шейки матки у женщин инфицированных вирусом папилломы человека	

5. При цитологическом исследовании мазков шейки матки обнаружены признаки CIN I:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	показана биопсия шейки матки	
б	показана конизация шейки матки	
в	показана кольпоскопия с прицельной биопсией	
г	показано обследование на вирус папилломы с дальнейшим проведением кольпоскопии	+
д	показано диагностическое выскабливание цервикального канала	

6. При цитологическом исследовании мазков шейки матки обнаружены признаки CIN III:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	показана биопсия шейки матки	
б	показана конизация шейки матки	+
в	показана кольпоскопия с прицельной биопсией	
г	показано обследование на вирус папилломы, с дальнейшим проведением кольпоскопии	
д	показано диагностическое выскабливание цервикального канала	

7. При цитологическом исследовании мазков шейки матки обнаружены признаки CIN II:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	показано динамическое цитологическое наблюдение	
б	показана кольпоскопическое исследование шейки матки с прицельной биопсией	+
в	показано диагностическое выскабливание цервикального канала	
г	показана конизация шейки матки	
д	показано исследование на ВПЧ с последующей санацией половых путей и повторным цитологическим исследованием	

8. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия – это:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	фоновое заболевание	
б	доброкачественное заболевание	
в	морфологическая форма предрака шейки матки	+
г	вариант нормы	
д	инфекционное заболевание	

9. В этиологии предрака шейки матки ключевое место принадлежит:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	инфицированию вирусом папилломы человека	+
б	курению	
в	особенностям репродуктивного поведения	
г	приему оральных контрацептивов	
д	нарушению биоценоза влагалища	

10. Уточняющим методом диагностики РШМ является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цитологическое исследование	
б	вирусологический метод	
в	биопсия шейки матки с последующим гистологическим исследованием	+
г	кольпоскопическое исследование	
д	ультразвуковое исследование органов малого таза	

11. Расширенная кольпоскопия – это:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метод исследования состояния эпителия шейки матки с применением различных эпителиальных и сосудистых тестов, при которых оценивается реакция тканей в ответ на обработку медикаментозными составами, такими как растворы Люголя и уксусной кислоты	+
б	метод исследования состояния эпителия шейки матки, во время которого выполняется прицельная биопсия	
в	диагностический осмотр входа во влагалище, стенок влагалища и влагалищной части шейки матки при помощи кольпоскопа	
г	диагностический осмотр влагалищной шейки матки в зеркалах	
д	метод исследования состояния цервикального канала с применением различных эпителиальных и сосудистых тестов, при которых оценивается реакция тканей в ответ на обработку медикаментозными составами, такими как растворы Люголя и уксусной кислоты	

12. К предраку шейки матки относят:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	эндометриоз шейки матки	
б	полип эндоцервикса	
в	цервикальную интраэпителиальную неоплазию	+
г	лейкоплакию шейки матки	
д	Эрозию шейки матки	

13. Выберите оптимальный инструмент для взятия материала из цервикального канала:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ватная палочка	
б	шпатель	
в	цитощетка	+
г	урогенитальный зонд	
д	ложечка Фолькмана	

14. Метод выявления вируса папилломы человека:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	кольпоскопия	
б	проба Шиллера	
в	обработка шейки матки асептическим раствором	
г	полимеразная цепная реакция	+
д	цитологическое исследование	

15. Золотым стандартом диагностики предраковых поражений шейки матки считают:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цитологическое исследование эпителия шейки матки	
б	гистологическое исследование	+
в	кольпоскопическое исследование	
г	ультразвуковое исследование органов малого таза	
д	обследование на выявление вируса папилломы человека высокого онкогенного риска	

16. К группе онкогенных вирусов папилломы человека высокого риска относятся:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ВПЧ 16 типа	+
б	ВПЧ 6 типа	
в	ВПЧ 11 типа	
г	ВПЧ 45 типа	+
д	ВПЧ 56 типа	+

17. К группе онкогенных вирусов папилломы человека низкого риска относятся:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ВПЧ 16 типа	
б	ВПЧ 6 типа	+
в	ВПЧ 11 типа	+
г	ВПЧ 45 типа	
д	ВПЧ 56 типа	

18. К эксцизионным методам лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки относятся:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	петлевая эксцизия	+
б	ножевая конизация	+
в	радиоволновая конизация	+
г	лазерная вапоризация	
д	электрохирургическая конизация	+

19. К абляционным методам лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки относятся:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	петлевая эксцизия	
б	ножевая конизация	
в	радиоволновая конизация	
г	лазерная вапоризация	+
д	электрохирургическая конизация	

20. При цитологическом исследовании мазков шейки матки обнаружены признаки ASC-US:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	показано динамическое цитологическое наблюдение	
б	показана кольпоскопическое исследование шейки матки с прицельной биопсией	
в	показано диагностическое выскабливание цервикального канала	
г	показана конизация шейки матки	
д	показано исследование на ВПЧ с последующей санацией половых путей и повторным цитологическим исследованием	+

21. Жидкостное цитологическое исследование эпителия шейки матки отличается от традиционного цитологического исследования тем, что:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	материал помещается на предметное стекло	
б	материал помещается в транспортную жидкость	+
в	возможно проведение дополнительных, уточняющих исследований, например, иммуноцитохимическое исследование (определение биомаркеров p16 и Ki-67)	+
г	возможна компьютерная интерпретация большого числа мазков	+
д	возможно одновременное исследование клеточного материала из одного флакона на ВПЧ (ВПЧ-тест) и цитологию	+

22. При расширенной кольпоскопии после обработки эпителия шейки матки раствором уксусной кислоты происходит:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	коагуляция белков	+
б	ткани приобретают коричневый цвет	
в	индуцируется побеление тканей	+
г	происходит окрашивание внутриклеточного гликогена	
д	денатурация белка	

23. При расширенной кольпоскопии после обработки эпителия шейки матки раствором Люголя происходит:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	коагуляция белков	
б	патологический эпителий остается йод-негативным	+
в	индуцируется побеление тканей	
г	происходит окрашивание внутриклеточного гликогена	+
д	денатурация белка	

24. Одновременная экспрессия белков p16(INK4a) и Ki-67 при иммуноцитохимическом исследовании выявляется при следующих состояниях эпителия шейки матки:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	воспалительных заболеваний шейки матки	
б	гормональных нарушениях	
в	интраэпителиальных поражениях низкой степени	+
г	интраэпителиальных поражениях высокой степени	+
д	фоновых заболеваниях шейки матки	

25. После хирургического лечения HSIL шейки матки контрольное обследование проводят через:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1 месяц	
б	3 месяца	+
в	6 месяцев	+
г	1 год	
д	2 года	

26. Пациентам с CIN I показано динамическое наблюдение:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	каждые 3 месяца в течении года	
б	каждые 3 месяца в течении двух лет	
в	каждые 6 месяцев в течении двух лет	+
г	один раз в год	
д	через два года	

27. Белок p16ink4 может быть определен в диспластических клетках шейки матки методом:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ПЦР	
б	гистологическим методом	
в	цитологическим методом	
г	иммуноцитохимическим методом	+
д	иммуногистохимическим методом	+

28. Дальнейшее наблюдение (осмотры, включающие кольпоскопию, цитологическое исследование, обследование на ВПЧ) за пациентками, получавшими лечение по поводу HSIL целесообразно осуществлять:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	с периодичностью 1 раз в 3 месяца в течение первого года и 2 раза в год в последующем	+
б	с периодичностью 1 раз в 6 месяцев в течение первых 2-х лет	
в	весь период наблюдения периодичностью 1 раз в год	
г	ежеквартально в течение 2-х лет	
д	режим стандартного скрининга	

29. Гистологическое заключение после эксцизии, проводимой по поводу HSIL, должно содержать:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	информацию о размере образца	
б	информацию о степени выраженности дисплазии	
в	информацию о наличии или отсутствии инвазии	
г	информацию о размере образца и состоянии резецированных краев в отношении наличия или отсутствия интраэпителиального или инвазивного поражения	+
д	информацию о наличии или отсутствии эктопии шейки матки	

30. Тактика ведения пациентки с цитологическим заключением ASC-US и положительным тестом на ВПЧ:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	хирургическое лечение в объеме конизации шейки матки	
б	кольпоскопическое исследование с прицельной биопсией	+
в	динамическое наблюдение	
г	санация влагалища	
д	хирургическое лечение в объеме конизации шейки матки с выскабливанием цервикального канала	

Список литературы

1. Бахидзе Е.В. Комплексное лечение интраэпителиальных неоплазий шейки матки с применением препарата Неовир // Фарматека. – 2013. – № 8. – С. 62-65.
2. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак. – Санкт-Петербург: ДИЛЯ, 2004. – 288 с.
3. Бахидзе Е.В., Евстигнеева Л.А., Беляева А.В. Рак шейки матки у женщин фертильного возраста: тенденции заболеваемости, факторы риска, профилактика и органосохраняющее лечение // Медлайн-Экспресс. – 2006. – № 5-6. – С. 53-56.
4. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Баринаова И.В. Возможности традиционной кольпоскопии и DySIS3-35 кольпоскопии в диагностике заболеваний шейки матки: Информационно-методическое письмо – Москва: МАКС Пресс, 2017. – 36 с.
5. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. – Москва, 2004. – 184 с.
6. Клинические рекомендации. Рак шейки матки. – Москва: Минздрав России, 2020. – 48 с. <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/537.pdf>.
7. Клинические рекомендации. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Москва: Минздрав России, 2020. – 59 с. <https://minzdrav.sakhalin.gov.ru/files/o-ministerstve/klin/KR597.pdf>.
8. Роговская С.И. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. – Москва: StatusPraesens, 2014. – 832 с.
9. Сергеева Н.С. и др. Антиген плоскоклеточного рака (SCC) в норме, при РШМ и других патологических состояниях

- // Российский онкологический журнал. – 2004. – № 5. – С. 50-54.
10. Серов В.Н. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1136 с.
 11. Arbyn M., Raifu A.O., Weiderpass E., Bray F., Anttila A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 45, № 15. – P.2640-2648. doi: 10.1016/j.ejca.2009.07.018.
 12. Arbyn M., Sasieni P., Meijer C., Clavel C. et al. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses // *Vaccine.* – 2006. – Vol. 24 (suppl. 3). – P. 78-89.
 13. Barrington J.W. Anaerobic (bacterial) vaginosis and premalignant disease of the cervix / J.W. Barrington, D. Linton, A. O'Leary [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 383-385.
 14. Bocheva Y., Bochev P., Chaushev B., Ivanov S. Squamous cell carcinoma (SCC) - nature and usage in patients with cervical carcinoma // *Akush. Ginekol. (Sofia)* – 2015. – Vol. 54(2). – P. 29-34.
 15. Boyle D.C., Smith J.R. Infection and cervical intraepithelial neoplasia // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 1999. – Vol. 9. – P. 177-186.
 16. Bomstein J., Bentley J., Btische P., GiraTdi F., Haefner H., Menton M., Perrotta M., Prendiville W., Russell P., Sideri M., Strander B., Tatti S., Tome A., Walker P. 2011 International Federation of cervical pathology and colposcopy colposcopic terminology of the cervix // *Obstet. and Gynecol.* – 2012. – Vol. 120, № 1. – P. 166-172. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318254f90c>
 17. Bosch X., Lorincz A., Munoz N. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // *J. Clin. Pathol.* – 2002. – Vol. 55. – P. 244-265.

18. Darragh T.M., Colgan T.J., Cox J.Th. et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions Background and Consensus Recommendations From the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology // *Journal of Lower Genital Tract Disease*. – 2012. – Vol. 16, № 3. – P. 205-242.

19. Das S., Karim S., Datta Ray C. et al. Peripheral blood lymphocyte subpopulations in patients with cervical cancer // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2007. – Vol. 98(2). – P. 143-146.

20. Deirdre Pierry et al. Intracellular Human Papillomavirus E6, E7 mRNA Quantification Predicts CIN 2+ in Cervical Biopsies Better Than Papanicolaou Screening for Women Regardless of Age // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2012. – Vol. 136. – P. 956-960.

21. Dillner J., Rebolj M., Birembaut P. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study // *BMJ*. – 2008. – Vol. 337, № 1754. – P. 1-8.

22. Chen Z., Schiffman M., Herrero R. et al. Evolution and Taxonomic Classification of Human Papillomavirus 16 (HPV16)-Related Variant Genomes: HPV31, HPV33, HPV35, HPV52, HPV58 and HPV67 // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6(5). – P. e20183.

23. Cuschieri K. et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs // *Int. J. Cancer*. – 2018. – Vol. 143, № 4. – P. 735-745.

24. Herrero R. Cervical cancer / R. Herrero, R. Murillo // *Cancer Epidemiology and Prevention*. – 4th ed. – Oxford University Press. – 2018. – P. 925-946.

25. Hoyer H., Scheungraber C., Kuehne-Heid R., Teller K., Greinke C., Leistriz S. et al. Cumulative 5-year diagnoses of CIN2, CIN3 or cervical cancer after concurrent high-risk HPV and cytology

testing in a primary screening setting // *Int. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 116. – P. 136-143.

26. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses // *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.* – 2007. – Vol. 90. – P. 1-636.

27. Kato H., Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma // *Cancer.* – 1977. – Vol. 40, № 4. – P. 1621-1628.

28. Koss L.G. *Diagnosis cytology and its histopathologic bases.* 2d ed. – Philadelphia-Toronto: Lippincott, 1968. – 653 p.

29. Kulasingam S.L, Hughes J.P., Kiviat N.B. et al. Evaluation of Human Papillomavirus Testing in Primary Screening for Cervical Abnormalities Comparison of Sensitivity, Specificity, and Frequency of Referral // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 1749-1757.

30. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Harrington C.S. et al. (eds.) *WHO Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs.* – Geneva, Switzerland: WHO Press, 2014. – World Health Organization Classification of Tumors. – 4th edn.

31. Lan Xu, Verdoodt F., Wentzensen N., Bergeron C., Arbyn M. Triage of ASC-H: a meta-analysis of the accuracy of hrHPV testing and other markers to detect cervical precancer // *Cancer Cytopathol.* – 2016. – Vol. 124, № 4. – P. 261-272.

32. Miller A.B. The (in)efficiency of cervical screening in Europe // *Eur. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 38. – P. 321-326.

33. Münger K. et al. Interactions of HPV E6 and E7 oncoproteins with tumour suppressor gene products // *Cancer Surv.* – 1992. – Vol. 12. – P.197-217.

34. Munoz N., Bosch F.X., de Sanjos S. et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348(6). – P. 518-527.

35. NCCN guidelines panel. Cervical Cancer. Version 3.2019. Published online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical. 2018.

36. Ogino I., Nakayama H., Okamoto N. et al. The role of pre-treatment squamous cell carcinoma antigen level in locally advanced squamous cell carcinoma of the uterine cervix treated by radiotherapy // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2006. – Vol. 16, № 3. – P. 1094-1100.

37. Peitsaro P., Johansson B., Syrjanen S. Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 886-891.

38. Reagan J.W., Seidemann I.L., Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix // *Cancer.* – 1953. – Vol. 6, № 2. – P. 224-234.

39. Richart R.M. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia // *Clin. Obstetr. Gynec.* – 1967. – Vol. 10, № 4. – P. 748-784.

40. Sasieni P.D., Cuzick J., Lynch-Framery E. Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer // *Br. J. Cancer.* – 1996. – Vol. 73. – P. 1001-1005.

41. Silvia P., González S.P., Henríquez A., Sainz de la Cuesta R. The relation between the results of the HPV OncotectR, the cytological alterations, the risk factors and the viral genotype determined by PCR in peri and post menopausal patients // *Ginecología y Obstetricia Clínica.* – 2008. – Vol. 9, № 4. – P. 181-186.

42. Singh D., Vignat J., Lorenzoni V., Eslahi M., Ginsburg O., Lauby-Secretan B., Arbyn M., Basu P., Bray F., Vaccarella S. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination

Initiative // *Lancet Glob. Health.* – 2023. – Vol. 11(2). – P. e197-e206.

43. Solomon D., Schiffman M., Tarone B. for the ALTS Group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS): baseline results from a randomized trial // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2001. – Vol. 93. – P. 293-299.

44. Tavassoli F.A., Devilee P. et al. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* – Lyon: IARC Press. – 2003. – 432 p.

45. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostic* / ed. by C.A. Burtis, E.R. Ashwood., D.E. Bruns. – 5th ed. – Elsevier, 2012. – 2238 p.

46. Tjalma WAA. Diagnostic performance of dual-staining cytology for cervical cancer screening: A systematic literature review // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – Vol. 210. – P. 275-280.

47. Vaccarella S., Franceschi S., Engholm G., Lönnberg S., Khan S., Bray F. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence // *Br. J. Cancer.* – 2014. – Vol. 111, № 5. – P. 965-969.

48. Walboomers J.M.M., Jacobs M.V., Manos M.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide // *J. Pathol.* – 1999. – Vol. 189. – P. 12-19.

49. Zuna R.E., Allen R.A., Moore W.E. et al. Distribution of HPV genotypes in 282 women with cervical lesions: evidence for three categories of intraepithelial lesions based on morphology and HPV type // *Modern Pathology.* – 2007. – Vol. 20. – P. 67-174.

50. Zur Hausen H. Papillomavirus infections – a major cause of human cancers // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1996. – Vol. 1288. – P. F55-F78.

ISBN 978-5-6048250-1-3



Отпечатано в ООО «АРТЕК»,
СПб, 6-я линия В.О., д. 3/10
E-mail: artek-1@mail.ru, т. +7(911) 239-25-32
Подписано в печать 19.10.23
Формат 60x90/16. Тираж 50 экз.