

Международные алгоритмы ведения пациенток с дисплазией шейки матки

Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова
 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова»
 Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
 ✉katyanikitina@mail.ru

В статье представлены алгоритмы ведения пациенток в зависимости от результатов мазка на онкоцитологию и в соответствии с возрастом пациентки.
Ключевые слова: дисплазия шейки матки, беременность, рак шейки матки, онкоцитология, вирус папилломы человека.
Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Международные алгоритмы ведения пациенток с дисплазией шейки матки. Гинекология. 2018; 20 (5): 27–32.
 DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.27-32

Review

International algorithms for the management of patients with uterine cervical dysplasia

Yu.E.Dobrokhotova, E.I.Borovkova
 N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1
 ✉katyanikitina@mail.ru

Abstract
 The article presents the algorithms of patient management, depending on the results of smear on oncology and in accordance with the age of the patient.
Key words: cervical dysplasia, pregnancy, cervical cancer, onco-cytology, human papillomavirus.
For citation: Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. International algorithms for the management of patients with uterine cervical dysplasia. Gynecology. 2018; 20 (5): 27–32.
 DOI: 10.26442/2079-5696_2018.5.27-32

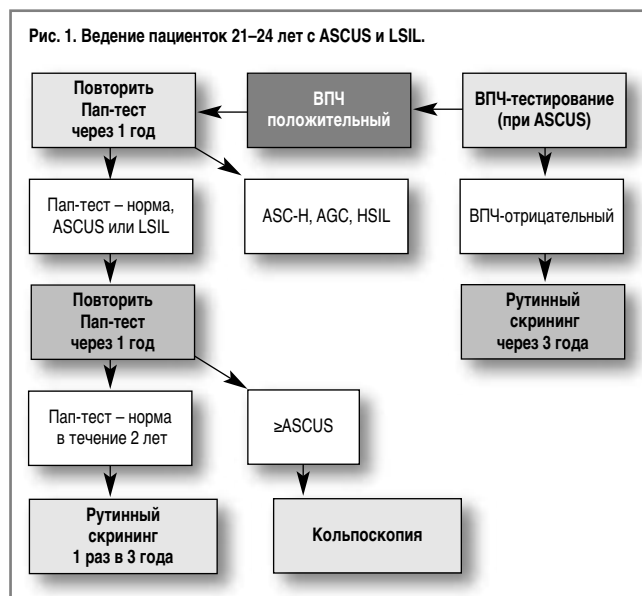
Термин «дисплазия» объединяет морфологические и клинические понятия, характеризующие нарушение пролиферации клеток с развитием ядерной атипичии и утратой нормального слоистого строения эпителия без поражения базальной мембраны ткани [1, 2].

В зависимости от интенсивности пролиферации клеток и выраженности структурной и клеточной атипичии различают легкую, умеренную и тяжелую дисплазию. Гистологические изменения при этом объединены в понятие «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) [2]. CIN – это изменение, при котором часть толщи эпителия замещена клетками с разной степенью атипичии с утратой стратификации и полярности, но без изменений в строении. Нарушение дифференцировки плоского эпителия на уровне до 1/3 эпителиального пласта – это CIN 1 (легкая дисплазия), поражение до 1/2 эпителиального пласта – CIN 2 (умеренная дисплазия), поражение более 2/3 – CIN 3 (тяжелая дисплазия и carcinoma in situ) [3].

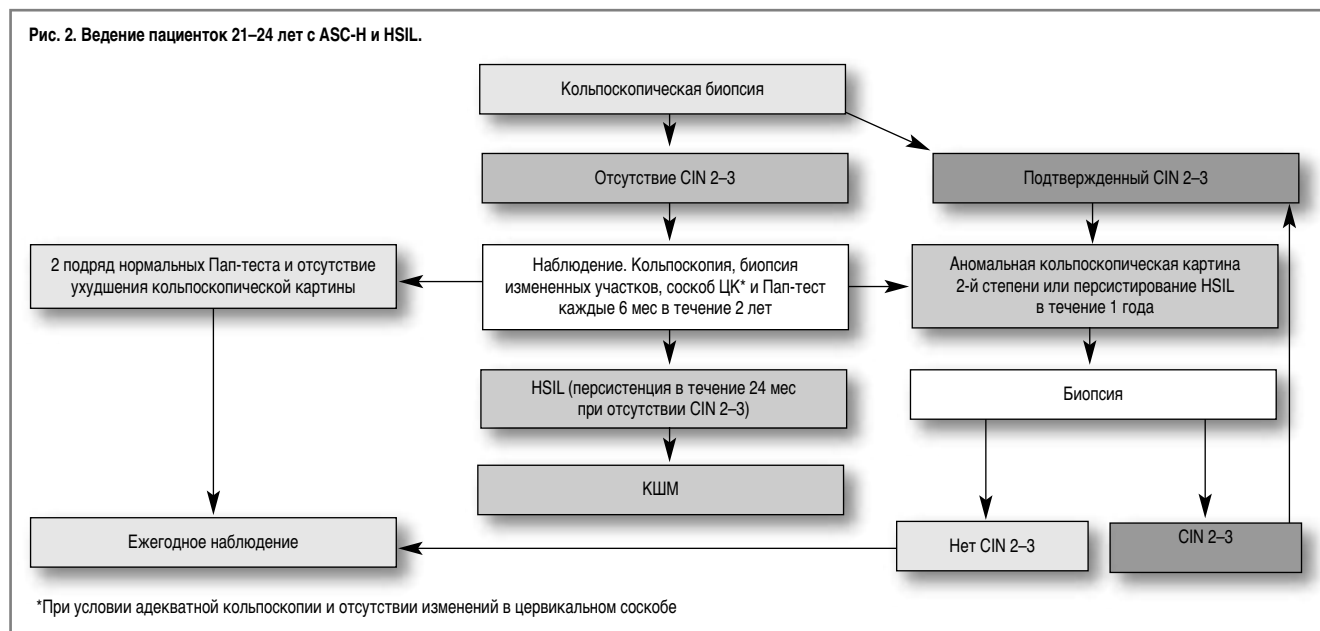
Цитологически для CIN 1 характерно наличие атипических клеток с признаками дискариоза, фрагментацией хроматина, нарушением ядерно-цитоплазматического соотношения, патологических митозов. При CIN 2–3 отмечаются атипичия клеток, тотальная базальноклеточная гиперактивность с нарушением вертикальной анизоморфности, увеличением числа митозов, пара- и гиперкератоза, нарушением стратификации и толщины слоев многослойного плоского эпителия ниже поверхностного слоя [3].

В 2001 г. была внедрена терминологическая классификация Бетесда, которая объединила все диспластические изменения разных степеней тяжести и преинвазивную карциному в плоскоклеточные интраэпителиальные пораже-

ния (squamous intraepithelial lesions – SIL) с градацией на низкую (low grade SIL – LSIL) и высокую (high grade SIL – HSIL) степени тяжести. При этом CIN 1 соответствует LSIL, а CIN 2–3 – HSIL. Позже была пересмотрена и гистологическая классификация, в результате чего большинство стран перешли на терминологию LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology), согласно которой гистологические из-



Соответствие цитологических и гистологических классификаций				
Система LAST	Цитология	LSIL	HSIL	
	Гистология	LSIL	Тест p16 отрицательный	HSIL
Классификация Бетесда	Цитология	LSIL	HSIL	
	Гистология	LSIL	CIN 2	CIN 3
Предыдущая терминология		Легкая дисплазия	Умеренная дисплазия	Тяжелая дисплазия Карцинома in situ



менения тканей шейки матки структурированы на LSIL (соответствует CIN 1) и HSIL (соответствует CIN 2–3) [4, 5].

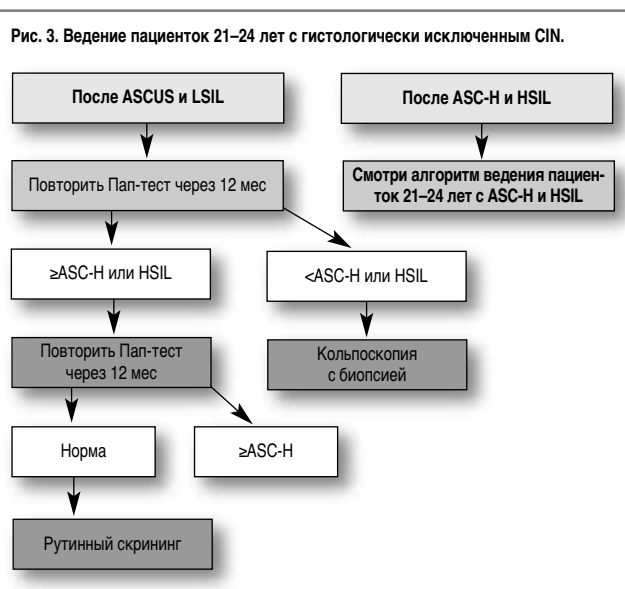
По результатам цитологического исследования дается заключение о наличии атипических клеток плоского эпителия неопределенного значения (atypical squamous cell undetermined significance – ASCUS), LSIL, HSIL, плоскочеточного рака, а также атипичи железистых клеток (atypical glandular cells – AGC) и аденокарциномы. По результатам гистологического исследования заключение формулируется по системе CIN (CIN 1, 2, 3, carcinoma situ) или согласно терминологии LAST – LSIL и HSIL. LSIL цитологически соответствует LSIL (ранее CIN 1) гистологически. HSIL гистологически при отсутствии инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ) и иммуногистохимической реакции с p16 соответствует CIN 2, а при положительной реакции на p16 – CIN 3 и карциноме in situ (см. таблицу) [4, 6, 7].

В 2012 г. Американское общество специалистов по кольпоскопии и патологии шейки матки совместно с 24 профессиональными сообществами, включая международные агентства, опубликовало Консенсус по ведению пациенток с различными изменениями цитологических результатов. Существует два подхода к сопровождению пациенток с дисплазией шейки матки. Первый – это консервативное наблюдение с проведением цитологического и вирусологического исследований (котест), а также кольпоскопии и биопсии шейки. Второй вариант – проведение эксцизионных процедур (конизации) или абляции переходной зоны. В некоторых клиниках применяется протокол «выявил – излечил», когда обнаруженные при кольпоскопии изменения подлежат незамедлительному удалению с выскабливанием цервикального канала (ВЦК) [4, 8–10]. Консервативное наблюдение рекомендовано в случае обнаружения изменений с низким потенциалом озлокачивания (LSIL).

Цитологический скрининг рака шейки матки (РШМ) по протоколам начинается с 21 года. В молодом возрасте практически всегда оправдана консервативная тактика, за исключением выявленного цитологически РШМ (0,15 случая на 100 тыс. женщин) [11–14].

При заборе материала на цитологическое исследование крайне важным являются соблюдение правил и получение достаточного количества материала. При неудовлетворительном результате цитологического мазка (воспаление, большое количество крови, недостаточное количество эпителиальных клеток) необходимо провести повторный тест после санации влагалища [4, 14].

Если в мазке на онкоцитологию отсутствует эндоцервикальный компонент, пациенткам до 30 лет повторный тест не проводится. Женщинам старше 30 лет показаны перебор материала и обследование на ВПЧ онкогенной группы [4].



Вне зависимости от возраста в случае обнаружения по цитологии каких-либо отклонений от нормы рекомендовано проведение кольпоскопии.

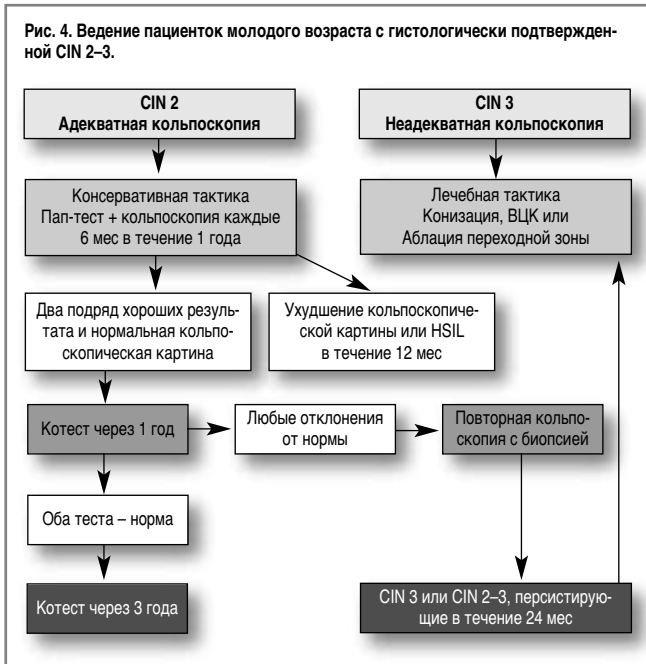
Обнаружение дисплазии у пациенток молодого возраста (до 25 лет) является основанием для консервативного ведения в связи с крайне низким риском развития РШМ (рис. 1).

Риск развития РШМ в 21–24 года составляет 1,4% на 100 тыс. женщин, а в группе пациенток 25–39 лет – 5,9–14,2% на 100 тыс. женщин. Необходимо учитывать, что частота выявления ВПЧ у молодых женщин выше, а спонтанный регресс цитологических изменений происходит значительно чаще [14–16].

При обнаружении ASCUS проводится рутинное ежегодное цитологическое исследование, при выявлении любых ухудшений или при персистенции ASCUS более 2 лет показано проведение кольпоскопии и биопсии шейки матки. ВПЧ-тестирование не является обязательным, но может быть проведено [17–19].

Пациенткам 21–24 лет с цитологическим HSIL или атипическими клетками плоского эпителия, которые не исключают HSIL (ASC-H), показано проведение кольпоскопии с прицельной биопсией (рис. 2) [20, 21].

При гистологически подтвержденной CIN 1 (LSIL) повторное исследование (кольпоскопия, биопсия, ВЦК) проводится каждые 6 мес в течение 2 лет. Персистенция цитологического HSIL в течение 2 лет является основанием



для выполнения конизации шейки матки (КШМ). При нормальных результатах цитологического исследования в течение 2 лет пациенток переводят на рутинный скрининг.

Сопровождение молодых пациенток с дисплазией в большинстве случаев выжидательно-наблюдательное. Это связано с высокой частотой регресса патологических процессов многослойного плоского эпителия и низким риском развития опухолевой трансформации (рис. 3). При исключении гистологических признаков дисплазии (CIN 1) у девушек с ASCUS или LSIL проводится повторное цитологическое исследование через 12 мес. Если прежние изменения сохраняются, то тест повторяют еще через 1 год. При нормализации цитологической картины пациентки переводятся на рутинный скрининг. При ее усугублении через 12 и 24 мес показано проведение кольпоскопической биопсии шейки матки [4, 16].

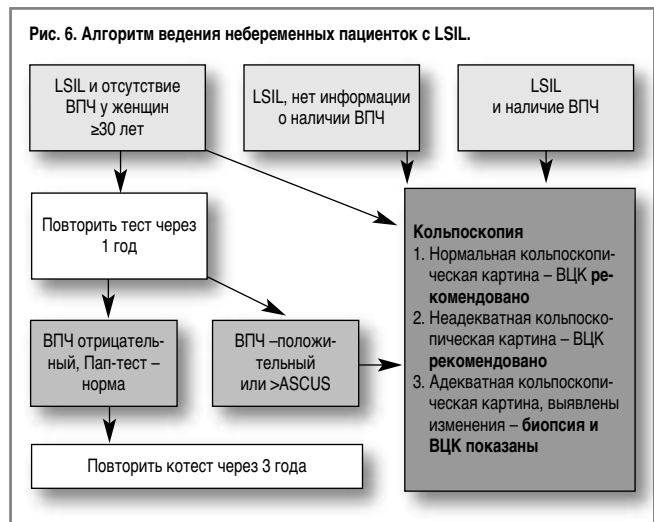
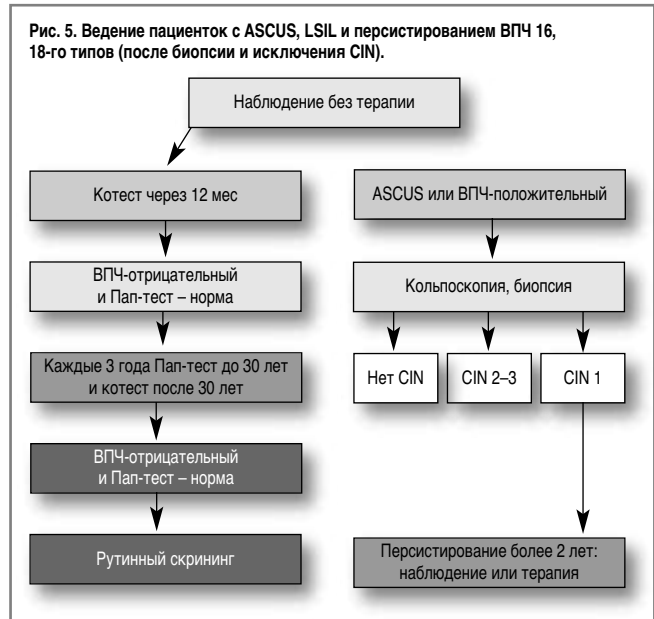
Для пациенток 21–24 лет с гистологически подтвержденным CIN 1, выявленным при цитологическом диагнозе ASC-N и HSIL рекомендовано консервативное наблюдение с проведением цитологии, кольпоскопии и биопсии измененных участков каждые 6 мес в течение 2 лет [5].

При получении двух подряд отрицательных результатов цитологии и удовлетворительной кольпоскопической картине (дополненной биопсией и ВЦК или только ВЦК без биопсии) пациентки переводятся на рутинный скрининг. HSIL по цитологии или аномальная кольпоскопическая картина 2-й степени, персистирующие в течение 1 года, являются основанием для проведения кольпоскопической биопсии. Если в результате биопсии выявляется CIN, ведение осуществляют в зависимости от степени тяжести дисплазии (рис. 4).

Возможны два варианта ведения пациенток [14]:

1. КШМ или абляция переходной зоны (при адекватной кольпоскопии и зоне трансформации 1-го типа).
2. При неадекватной кольпоскопии и невозможности визуализировать всю зону трансформации – конизация с ВЦК.

Цитологический HSIL у пациенток 21–24 лет подвержен регрессу в 70% случаев, риск прогрессирования гистологического CIN 3 в рак в течение 1 года не превышает 0,5%. При адекватной кольпоскопической картине возможно как консервативное, так и активное ведение пациенток. Наблюдение включает цитологию и кольпоскопию (с биопсией) каждые 6 мес в течение года. При двух отрицательных результатах через 1 год проводится котест. Если результат отрицательный, необходимо повторить котест через 3 года. Кольпоскопия с биопсией проводится повторно в случае, если котест аномальный через 2 или 5 лет наблюдения. При ухудшении кольпоскопической картины или



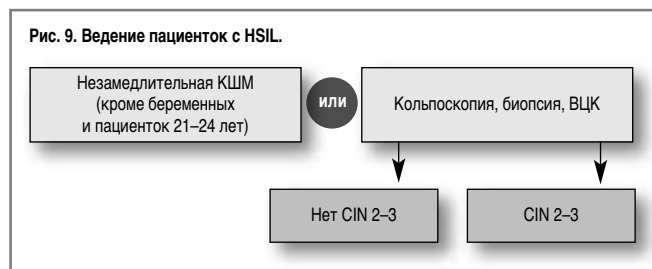
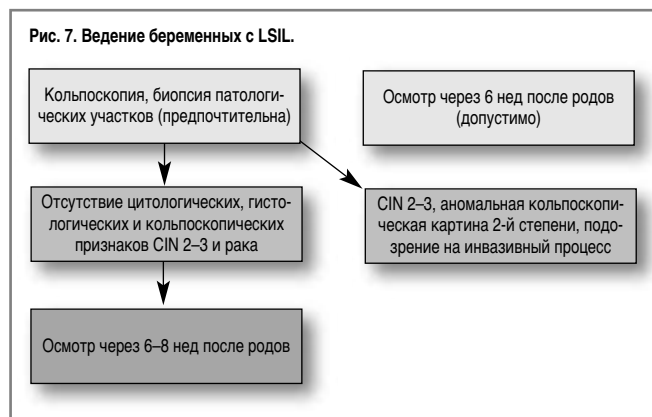
персистенции изменений в течение 1 года, а также при получении цитологического HSIL необходимо провести кольпоскопическую биопсию. При персистенции гистологических CIN 2–3 в течение 24 мес показана КШМ. Альтернативой являются отказ от динамического наблюдения и сразу проведение конизации или абляции переходной зоны [14, 21].

После 30 лет при малых цитологических изменениях (ASCUS, LSIL) или обнаружении ВПЧ онкогенных типов (16 и 18) проводится кольпоскопическая биопсия (рис. 5) [4, 15].

При исключении гистологических аномалий показано консервативное ведение. Повторно котест проводится через 12 мес. Если результат исследования отрицательный, проводится повторное обследование через 3 года.

В случае ухудшения цитологической картины (ASC-N и более) или персистенции ВПЧ 16, 18-го типов показано проведение повторной кольпоскопии с биопсией. При отрицательном результате гистологии дальнейшее наблюдение и котест проводятся через 12 и 24 мес. Два подряд отрицательных результата позволяют в дальнейшем наблюдать пациентку 1 раз в 3 года. В случае выявления гистологических изменений (CIN 1) и их персистенции в течение 2 лет показано проведение электроэксцизии или абляции переходной зоны. Электроэксцизионные процедуры проводятся при неадекватной кольпоскопической картине, наличии изменений в цилиндрическом эпителии или в случае ранее выявленного и сохраняющегося CIN 1 (LSIL) [4, 15, 16].

При обнаружении LSIL по результатам цитологического исследования у женщин старше 30 лет необходимо прове-

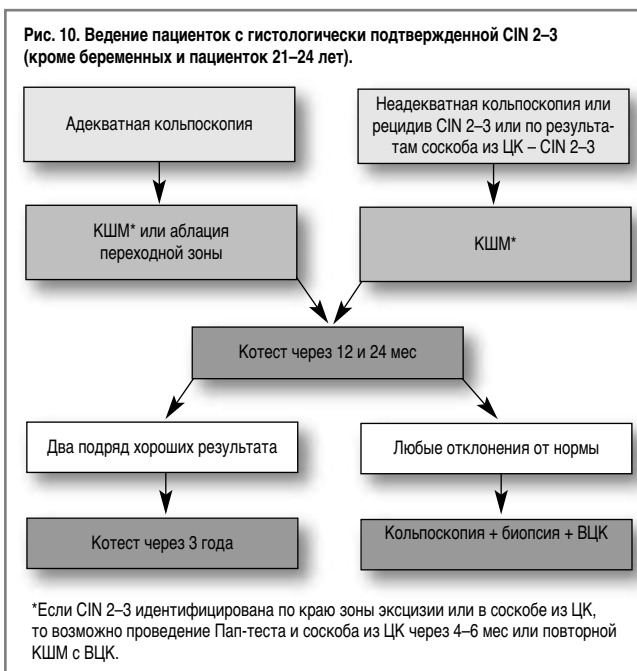


сти второй этап обследования: ВПЧ-тестирование и кольпоскопию. Если выявлен ВПЧ онкогенного типа, рекомендовано дополнить кольпоскопическое исследование прицельной биопсией и ВЦК (при невозможности визуализировать зону трансформации); рис. 6 [4].

Обнаружение любых цитологических изменений во время беременности требует проведения кольпоскопии. В случае, если кольпоскопическая картина нормальная, а по данным цитологии обнаружен LSIL, предпочтительно консервативное ведение с повторным осмотром через 6–8 нед после родов. Если по результатам кольпоскопии обнаружены аномалии, показано проведение прицельной биопсии. Биопсия может быть выполнена на любом сроке и не сопровождается повышением риска прерывания беременности. ВЦК категорически запрещено (рис. 7) [4].

Если по результатам гистологии подтверждается CIN 1 (LSIL), продолжится консервативное наблюдение с повторным осмотром через 6–8 нед после родов. При исключении инвазивного процесса и наличии CIN 2–3 (HSIL) возможны два варианта ведения [17–19]:

1. Повторять кольпоскопию и цитологию не чаще, чем 1 раз в 12 нед. Биопсия может быть повторена только в случае ухудшения кольпоскопии и невозможности исключения инвазивного процесса. ВЦК не проводится!



2. Повторный осмотр через 6 нед после родов без дополнительного обследования во время беременности.

Атипичная КШМ проводится только в случае подозрения на инвазивный процесс. Оптимальным сроком для нее являются 16–20 нед, конизация не проводится за 4 нед до родов.

При выявлении гистологического CIN 1 (LSIL) у небеременных пациенток старше 30 лет с цитологическими ASC-H и HSIL рекомендовано проведение КШМ с ВЦК. Данная тактика оправдана и рекомендована, так как при биопсии могут быть пропущены очаги с более высокой степенью атипии (рис. 8) [4, 22].

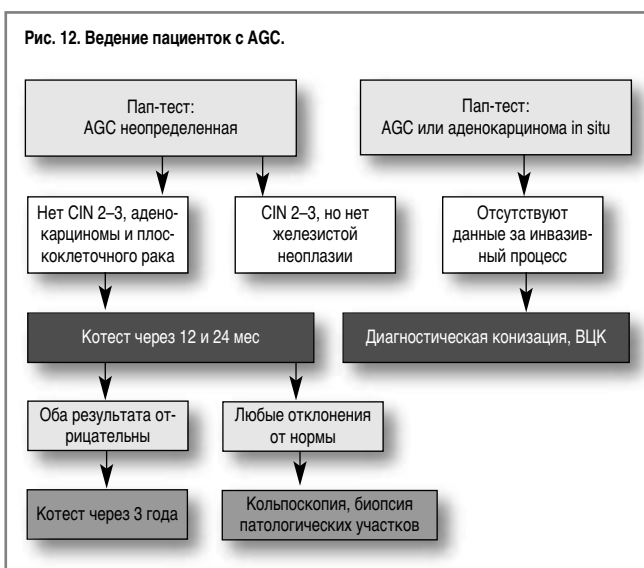
Консервативное ведение пациенток с CIN 1 также возможно, но оправдано только в случае нереализованных репродуктивных планов. Через 12 и 24 мес следует провести кольпоскопию и котест. В случае получения двух подряд отрицательных результатов пациентка может быть переведена в программу рутинного скрининга. При обнаружении любых отклонений от нормы или персистенции ВПЧ показано выполнение эксцизионных процедур и ВЦК [22].

При цитологически выявленной тяжелой дисплазии возможна или кольпоскопическая биопсия с ВЦК, или конизация. Выбор метода зависит от возраста женщины, ее репродуктивных планов, наличия ВПЧ и результатов кольпоскопии (рис. 9) [4, 5].

При гистологическом CIN 1 (LSIL) после цитологических ASC-H и HSIL возможны три варианта ведения [4–6, 11]:

1. Проведение котеста через 12 и 24 мес. В случае получения двух подряд отрицательных результатов женщины переводятся на рутинный скрининг (котест 1 раз в 3 года). Если по результатам теста обнаруживается ВПЧ или любые аномалии цитологической картины (за исключением HSIL), предпочтительно проведение кольпоскопической биопсии и ВЦК. Если по результатам биопсии выявляется гистологический HSIL, показано проведение конизации. Конизация предпочтительна, так как при биопсии могут быть пропущены участки с более серьезными изменениями эпителия.
2. КШМ может быть проведена без дополнительных последовательных обследований.
3. Принятие решения о тактике в зависимости от результатов последовательных цитологических, кольпоскопических и вирусологических исследований. Необходимо принимать во внимание репродуктивные планы пациентки, если наступление беременности запланировано в течение ближайшего года. Возможна консервативная тактика (рис. 10).

Пациентки с CIN 2–3 объединены в одну группу, так как зачастую гистологическая картина трудноразличима.



В связи с высоким риском прогрессирования заболевания показано проведение КШМ, за исключением беременных, а также пациенток до 25 лет с нереализованными репродуктивными планами [4, 14, 21].

По статистике от 40 до 58% гистологического CIN 2 самостоятельно регрессирует, 22% прогрессирует в CIN 3 и 5% – в инвазивный рак. Однако вероятность обратного развития ниже у пациенток с ВПЧ-16. При CIN 3 вероятность регресса составляет от 32 до 47%, а от 12 до 40% прогрессирует в инвазивный рак. При отсутствии лечения у 20% развивается инвазивный рак в течение 10 лет, у 31% – в течение 30 лет. В случае проведения терапии (конизации) вероятность развития РШМ составляет 0,3 и 0,7% через 10 и 30 лет соответственно. В связи с этим не рекомендовано консервативное ведение пациенток с гистологически подтвержденным CIN 2–3.

В случае выявления у пациенток цитологических признаков AGC ведение зависит от характера выявленных изменений (рис. 11).

При неопределенной эндоцервикальной атипии показано проведение кольпоскопической биопсии шейки матки и ВЦК. При выявлении атипии эндометриальных клеток проводится гистероскопия с раздельным диагностическим выскабливанием. Дальнейшее наблюдение зависит от результатов полученных исследований (рис. 12) [14, 22].

Заключение

Сталкиваясь с цитологическими изменениями шейки матки, врач стоит перед выбором между консервативной тактикой ведения пациентки или применением эксци-

зионных процедур. Первостепенным этапом в принятии решения является разделение пациенток по возрасту. До 25 лет практически все заболевания шейки матки подлежат консервативной терапии в связи с доказанной высокой частотой регресса даже выраженных изменений. Кроме того, необходимо учитывать нереализованный репродуктивный потенциал этих женщин и ограничения в проведении КШМ.

Консервативная тактика оправдана и у беременных. Недопустимо проведение ВЦК и КШМ в ее классическом варианте. Только при невозможности исключить инвазивный процесс проводится биопсия шейки матки и в ряде случаев атипичная конизация. В подавляющем числе наблюдений даже при тяжелой дисплазии консервативная тактика оправдана и не влияет на прогноз заболевания и выбор метода родоразрешения.

Для небеременных пациенток старше 30 лет тактика ведения определяется наличием ВПЧ онкогенной группы и степенью дисплазии. Для уточнения диагноза оправданы кольпоскопическая биопсия шейки матки и ВЦК. В случае выявления атипии железистого эпителия проводится или пайпель-аспирационная биопсия, или диагностическое выскабливание стенок полости матки.

Представленные в статье алгоритмы являются результатом многолетней работы более 20 организаций, основывающих свои рекомендации на принципах доказательной медицины. Применение протоколов позволяет унифицировать подход к ведению пациенток с дисплазией шейки матки и улучшить качество оказания медицинской помощи.

Литература/References

1. Sabatino SA, White MC, Thompson TD et al. Cancer screening test use – United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 464.
2. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2013; 2: 35.
3. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M et al. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the US. *Preventive Services Task Force. Ann Intern Med* 2011; 155: 687.
4. Massad LS, Einstein MH, Huh WK et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 829.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. *ACOG Committee Opinion No. 463: Cervical cancer in adolescents: screening, evaluation, and management. Obstet Gynecol* 2010; 116: 469.
6. Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 147.
7. Committee on Practice Bulletins – Gynecology. *ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. Obstet Gynecol* 2012; 120: 1222.
8. Huh WK, Ault KA, Chelmow D et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 330.
9. Wright TC, Stoler MH, Bebbrens CM et al. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 189.
10. Perkins RB, Stier EA. Should U.S. women be screened for cervical cancer with pap tests, HPV tests, or both? *Ann Intern Med* 2014; 161: 295.
11. Dilley SE, O'Donnell JA, Smith HJ et al. Scientific Plenary: Rethinking cervical cancer screening guidelines in an aging US population. *University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA. https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2018/03/Abstracts-2018-SGO-Annual-Meeting-on-Womens-Cancer-1.pdf*
12. White MC, Shoemaker ML, Benard VB. Cervical Cancer Screening and Incidence by Age: Unmet Needs Near and After the Stopping Age for Screening. *Am J Prev Med* 2017; 53: 392.
13. Andrae B, Andersson TM, Lambert PC et al. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. *BMJ* 2012; 344: e900.
14. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. 2009 addendum. www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=14698&nbr=007268&string=HPV

15. FDA approves first human papillomavirus test for primary cervical cancer screening. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm394773.htm>
16. Moyer VA, US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012; 156: 880.
17. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 394.
18. Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy: Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 3.
19. Morimura Y, Fujimori K, Soeda S et al. Cervical cytology during pregnancy – comparison with non-pregnant women and management of pregnant women with abnormal cytology. *Fukushima J Med Sci* 2002; 48: 27.
20. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364: 1678.
21. Committee on Practice Bulletins – Gynecology. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol* 2016; 128: e111. Reaffirmed 2018.
22. Coleman DV, Poznansky JJ. Review of cervical smears from 76 women with invasive cervical cancer: cytological findings and medicolegal implications. *Cytopathology* 2006; 17: 127.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова»

Боровкова Екатерина Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова».

E-mail: katanikitina@mail.ru