

ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

И.П. Аминова

ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», Иваново

ООО «Клиника современной медицины», Иваново

Резюме

Приведены результаты локальной флюоресцентной спектроскопии, выполненной у 185 женщин с фоновыми и преинвазивными заболеваниями шейки матки и инфицировании ВПЧ высокого онкогенного риска. Флюоресцентное обследование проводили через 2 ч после внутривенного введения препарата фотодитазин в дозе 1 мг/кг (длина волны 636,5 нм). Накопление фотосенсибилизатора в опухоли оценивали по величине диагностического параметра (ДП), рассчитываемого, как средняя величина нормированной флюоресценции для каждого типа тканей. В здоровых тканях ДП составил $0,6 \pm 0,4$, что свидетельствует об отсутствии накопления в них фотосенсибилизатора. По данным исследования, препарат также не накапливался в ретенционных кистах (ДП $0,3 \pm 0,1$), что объясняет низкую эффективность фотодинамической терапии при этой патологии. Накопление фотодитазина существенно зависело от типа патологической ткани. У пациенток с воспалением, лейкоплакией и CIN I накопление фотосенсибилизатора в патологических очагах было незначительным: ДП составил $1,7 \pm 0,2$, $1,8 \pm 0,2$ и $2,1 \pm 0,3$, соответственно. В очагах эндометриоза и CIN II ДП был существенно выше и составил $8,3 \pm 2,1$ и $14,1 \pm 4,1$, соответственно. Наибольшее накопление фотосенсибилизатора было зарегистрировано в очагах CIN III, плоскоклеточного рака и аденокарциномы. При этом значения ДП при этих патологиях практически не отличались и составили $23,1 \pm 4,7$, $22,7 \pm 1,8$ и $23,3 \pm 1,4$, соответственно.

При проведении флюоресцентной диагностики тяжелой дисплазии у 48% пациенток границы участков флюоресценции превышали размеры патологических образований, обнаруженных при расширенной кольпоскопии с наличием дополнительных зон флюоресценции. При взятии прицельной биопсии из этих участков у всех пациенток были подтверждены патологические изменения: CIN II, CIN III, легкая степень дисплазии или CIS.

Таким образом, применение методики локальной флюоресцентной спектроскопии позволяет диагностировать мультифокальные поражения на шейке матки, правильно оценить границы поражения и своевременно решить вопрос о проведении эксцизионной биопсии.

Ключевые слова: рак шейки матки, фотодитазин, дисплазия, шейка матки, локальная флюоресцентная спектроскопия.

Введение

Рак шейки матки (РШМ) занимает 2-е место в структуре онкологической заболеваемости женщин в мире и 1-е место в структуре смертности женщин от рака в развивающихся странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2005 г. было выявлено около 500 000 новых случаев РШМ, число женщин, умерших от данного заболевания, составило более 250 000 [1]. При этом с каждым годом показатель смертности от РШМ неуклонно возрастает, и, согласно прогнозам ВОЗ, уже в этом году число смертей от РШМ составит 320 000, а к 2030 г. достигнет 435 000 [2].

Ежегодно число впервые выявленных случаев РШМ возрастает. Так, мировой показатель заболеваемости РШМ составляет 14,17 на 100 000 женщин в год. В Российской Федерации заболеваемость РШМ в 2013 г. составила 20,02 на 100 000 женщин, причем более чем у 40% пациенток диагностированы распространенные стадии заболевания [3].

Показатели заболеваемости в отдельных регионах Российской Федерации имеют существенные различия. Так, заболеваемость РШМ в Ивановской области превышает среднестатистический показатель по стране и имеет устойчивую тенденцию к росту. Заболеваемость РШМ в Ивановской области

в 2009 г. составила 24,8 случаев на 100 000 женского населения. В 2010 г. было отмечено некоторое его снижение до 22,3 случаев на 100 000 женского населения, в 2011 г. – 22,2, однако у 38,7% женщин диагностированы распространенные (III–IV) стадии опухолевого процесса. Показатели запущенности РШМ по Российской Федерации за исследуемый период были достоверно ниже и составили 29,5% в 2008 г. и 29,0% в 2010 г. [4].

Доказано, что инициирующим фактором развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и РШМ является инфицирование онкогенными штаммами вируса папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ – эпителиотропный вирус, способный поражать клетки эпителия эктодермального происхождения (кожа, слизистые оболочки половых органов, ротовой полости) [5]. По данным разных авторов [6], вирус обнаруживается в 97,8–100% образцов опухоли. На основании вероятности вызывать предраковые изменения и инвазивный рак, типы ВПЧ были сгруппированы следующим образом: высокого, умеренного и низкого онкологического риска [7].

Развитие опухолевого процесса происходит в течение довольно длительного промежутка времени с момента инфицирования женщины ВПЧ

и занимает от 5 до 10 лет, однако при воздействии дополнительных неблагоприятных факторов может значительно сокращаться вплоть до нескольких месяцев [8].

Научным и медицинским сообществом доказано, что наиболее перспективным является лечение РШМ на преинвазивных и ранних стадиях заболевания. Применяющиеся в настоящее время методы диагностики не могут значительно повлиять на сложившуюся тенденцию к увеличению заболеваемости РШМ, что обуславливает необходимость поиска новых способов выявления поражений шейки матки на стадии преинвазивных форм. Решение этой проблемы возможно путем оптимизации комплекса диагностических мероприятий, направленных на раннее выявление преинвазивной патологии шейки матки.

Материал и методы

На базе Ивановского областного онкологического диспансера и Клиники современной медицины (г. Иваново) проведено комплексное обследование 185 женщин с фоновыми заболеваниями, предраком и раком шейки матки, развившимися на фоне инфицирования ВПЧ высокого онкогенного риска. Среди обследованных женщин, у 25 пациенток был диагноз цервицит, у 20 – ретенционные кисты, у 15 – эндометриоз, у 20 – лейкоплакия, у 25 – CIN I стадии, у 25 – CIN II стадии, у 25 – CIN III стадии, у 30 – рак шейки матки (у 18 из них диагностирован плоскоклеточный рак, у 12 – аденокарцинома). Контрольную группу составили 20 здоровых женщин.

Комплекс стандартных методов обследования был дополнен локальной флюоресцентной спектроскопией (ЛФС). Для проведения ЛФС использовали препарат фотодитазин – фотосенсибилизатор второго

поколения, предназначенный для фотодинамической терапии злокачественных опухолей (регистрационное удостоверение №ЛС – 001246 от 18.05.2012). Препарат вводили внутривенно капельно в дозе 1 мг на 1 кг массы тела, интервал между введением препарата и проведением исследования составлял 2 ч. ЛФС проводили с помощью спектрально-флюоресцентной установки «Спектр-Кластер» для диагностики новообразований, которая позволяет регистрировать спектр экзогенной флюоресценции введенного препарата. Для возбуждения флюоресценции фотодитазина применяли лазерное излучение длиной волны 636,5 нм.

При проведении каждого исследования получали до 40 спектров флюоресценции, на основании которых рассчитывали среднюю величину нормированной флюоресценции для каждого типа тканей – диагностический параметр (ДП), рассчитываемый в условных единицах. Затем проводили биопсию флюоресцирующих очагов шейки матки для последующего гистологического исследования.

Результаты и обсуждение

При анализе результатов ЛФС выявлено, что участки воспаления и CIN I накапливают фотосенсибилизатор в более высоких концентрациях по сравнению со здоровой тканью шейки матки: величина ДП составила $1,7 \pm 0,2$ и $2,1 \pm 0,3$ против $0,6 \pm 0,4$ соответственно ($p < 0,05$). Показатели ДП при воспалении и легкой степени дисплазии не различались между собой. По мере утяжеления степени CIN отмечено увеличение величины ДП. В очагах CIN II и CIN III величина ДП значительно выше, чем в здоровой ткани, участках воспаления и CIN I (см. таблицу).

Таблица

Значения ДП в зависимости от нозологической формы

Вид ткани	Уровень флюоресценции	p
Здоровая ткань (n=20)	$0,6 \pm 0,4$	–
Воспаление (n=25)	$1,7 \pm 0,2$	–
Ретенционные кисты (n=20)	$0,3 \pm 0,1$	–
Очаги эндометриоза (n=15)	$8,3 \pm 2,1$	$< 0,001$
Лейкоплакия (n=20)	$1,8 \pm 0,2$	–
CIN I (n=25)	$2,1 \pm 0,3$	$< 0,01$
CIN II (n=25)	$14,1 \pm 4,1$	$< 0,001$
CIN III (n=25)	$23,1 \pm 4,7$	$< 0,001$
Плоскоклеточный рак (n=18)	$23,3 \pm 1,4$	$< 0,001$
Аденокарцинома (n=12)	$22,7 \pm 1,8$	$< 0,001$

p – коэффициент различий по сравнению со здоровой тканью.

При изучении показателей флюоресценции у пациенток с фоновыми заболеваниями шейки матки выявлено, что ретенционные кисты шейки матки практически не накапливают фотосенсибилизатор. Этим можно объяснить наблюдаемую нами недостаточную эффективность проведения фотодинамической терапии без проведения дополнительного иссечения кистозно-измененных тканей у пациенток с множественными кистами экзоцервикса.

Очаги эндометриоза накапливают фотодитазин в более высоких концентрациях по сравнению с кистами воспалительного генеза, однако показатель ДП в них ниже, чем в участках умеренной и тяжелой дисплазии ($p < 0,001$).

Участки лейкоплакии без атипии не различаются по уровню накопления фотосенсибилизатора от очагов воспаления и легкой дисплазии, однако ДП в данных зонах выше, чем в здоровой ткани. При лейкоплакии, сочетающейся с умеренным или тяжелым диспластическим процессом (CIN II–III), подтвержденным гистологическим исследованием, значения ДП в патологическом очаге возрастает до $17,3 \pm 4,2$ ($p < 0,001$), что позволяет проводить дифференциальную диагностику и более точно определять место для выполнения биопсии.

При тяжелой дисплазии границы патологического очага, накапливающего фотосенсибилизатор, независимо от сопутствующего воспаления у 12 (48,0%) из 25 женщин превышали размеры патологических образований, обнаруженных при расширенной кольпоскопии с наличием дополнительных зон флюоресценции. При взятии прицельной биопсии из этих участков у 9 женщин гистологически подтверждена CIN II, у 2 – CIN III, у 2 – легкая степень дисплазии, у 1 – участок CIS. Таким образом, у 48% пациенток границы CIN определенные по результатам флюоресцентной диагностики превышали атипичные зоны, видимые при расширенной кольпоскопии (грубая мозаика, ацетобелый эпителий, йоднегативная зона). Это обуславливает необходимость эксцизионной биопсии, основанной на данных флюоресцентной диагностики, для повышения эффективности диагностики преинвазивного процесса и адекватного выбора лечебной тактики.

Заключение

При изучении величины нормированной флюоресценции у пациенток со злокачественными опухолями шейки матки отмечено, что аденокарцинома и плоскоклеточный рак накапливают фотодитазин в одинаковой степени, что свидетельствует об универсальности накопления препарата независимо от гистологической структуры опухоли.

В группах обследованных женщин репродуктивного возраста с предраком и раком шейки матки проведение флюоресцентной диагностики позволило определить скрытые очаги CIN различной степени помимо выявленных при кольпоскопии атипичных зон.

У пациенток с умеренной и тяжелой дисплазией, а также РШМ у каждой третьей женщины в возрасте моложе 30 лет (35,9%) и в возрастной группе от 30 до 50 лет (35,7%) обнаружены дополнительные очаги повышенного накопления фотосенсибилизатора. При обследовании женщин в возрасте старше 50 лет наличие дополнительных очагов высокого накопления фотосенсибилизатора обнаруживалось значительно реже – у 14,3% ($p < 0,05$) пациенток.

Расположение участков повышенного накопления фотосенсибилизатора варьировало от 2–3 до 5–7 мм от границ очага, обнаруженного при кольпоскопии. При цитологическом исследовании этих участков были обнаружены атипичные клетки плоского эпителия неясного значения (ASC-US) и высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL). Проведение дополнительной прицельной биопсии и гистологического исследования подтвердило наличие в этих зонах интраэпителиальной неоплазии.

Достоверные различия показателей флюоресценции при воспалении и диспластическом процессе (CIN II–III) позволяют более точно локализовать зону для прицельного забора цитологического материала и выполнения биопсии, а, следовательно, повысить информативность цитологического и гистологического методов исследования. Применение методики локальной флюоресцентной спектроскопии позволяет диагностировать мультифокальные поражения на шейке матки, правильно оценить границы поражения и своевременно решить вопрос о проведении эксцизионной биопсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization. Cervical cancer screening. IARC Handbooks of cancer prevention. Vol. 10. – Lyon: IARC Press, 2005.
2. Ullrich A., Garwood P., Claves P. WHO's Action Plan Against Cervical Cancer // *Entre Nous*. – 2007. – № 64. – С. 4–6.
3. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) // Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2015. – 250 с.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году // Под редакцией Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. – 240 с.
5. Сопко Н.И., Максимов В.В. Современные представления о папилломавирусной инфекции // Медицинские аспекты женского здоровья. – 2006. – № 3. – С. 23–25.
6. Трушина О.И., Новикова Е.Г. Роль папилломавирусной инфекции в генезе РШМ // Российский онкологический журнал. – 2005. – № 1. – С. 45–52.
7. Левин М. Скрытые инфекции: будьте бдительны. – СПб.: Невский проспект, 2000. – 160 с.
8. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application // *Nat. Rev. Cancer*. – 2002. – Vol. 2. – pp. 342–350.

REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization. Cervical cancer screening. IARC Handbooks of cancer prevention, Vol. 10, Lyon: IARC Press, 2005.
2. Ullrich A., Garwood P., Claves P. WHO's Action Plan Against Cervical Cancer, *Entre Nous*, 2007, No. 64, pp. 4–6.
3. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost') (Malignant neoplasms in Russia in 2003 (incidence and mortality)), Pod red. Kaprina A.D., Starinskogo V.V., Petrovoj G.V., M.: MNI OI im. P.A. Gercena, filial FGBU «FMIC im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii, 2015, pp. 1–250.
4. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2011 godu (Status of cancer care for Russian population in 2011), Pod redakciej Chissova V.I., Starinskogo V.V., Petrovoj G.V., M.: FGBU «MNI OI im. P.A. Gercena» Minzdravsocrazvitija Rossii, 2012, pp. 1–240.
5. Sopko N.I., Maksimov V.V. Sovremennye predstavlenija o papillomaviruznoj infekcii (Contemporary conceptions of papillomavirus infection), *Medicinskie aspekty zhenskogo zdorov'ja*, 2006, No. 3, pp. 23–25.
6. Trushina O.I., Novikova E.G. Rol' papillomaviruznoj infekcii v geneze RShM (Role of papillomavirus infection in cervical cancer origin), *Rossijskij onkologicheskij zhurnal*, 2005, №1, pp. 45–52.
7. Levin M. Skrytye infekcii: bud'te bditel'ny (Occult infections: stay alert), SPb.: Nevskij prospekt, 2000, pp. 1–160.
8. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application, *Nat. Rev. Cancer*, 2002, Vol. 2, pp. 342–350.

FLUORESCENCE DIAGNOSIS OF PRE-INVASIVE CERVICAL PATHOLOGY

Aminodova IP

Ivanovskiy regional oncological dispensary, Ivanovo
LLC «Klinika sovremennoy meditsiny», Ivanovo

Results of local fluorescence spectroscopy in 185 women with underlying and pre-invasive disease of cervix and high-risk HPV infection are represented. Fluorescence study was performed 2h after intravenous injection of fotoditazin in a dose of 1 mg/kg (wavelength 636.5 nm). Accumulation of the photosensitizer was estimated by diagnostic parameter (DP) value, calculated as mean value of fluorescence scaled to each type of tissue. For normal tissues DP accounted for 0.6 ± 0.4 , showing accumulation of the photosensitizer. According to the study the medication did not also accumulate in retention cysts ($DP\ 0.3 \pm 0.1$), explaining low efficiency of photodynamic therapy for this pathology. The accumulation of fotoditazin depends significantly on type of pathologic tissue. In patients with inflammation, leukoplakia and CIN I accumulation of the photosensitizer in pathologic foci was negligible: DP accounted for 1.7 ± 0.2 , 1.8 ± 0.2 and 2.1 ± 0.3 , respectively. In sites of endometriosis and CIN II DP was significantly higher and accounted for 8.3 ± 2.1 and 14.1 ± 4.1 , respectively. The greatest accumulation of the photosensitizer was registered in sites of CIN III, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. Though DP value for these pathologies had almost no difference and accounted for 23.1 ± 4.7 , 22.7 ± 1.8 and 23.3 ± 1.4 , respectively.

For fluorescence diagnosis of severe dysplasia in 48% of patients borders of fluorescence regions were beyond lesions detected for extended colposcopy with additional areas of fluorescence. Targeted biopsy of these regions proved pathology in all patients: CIN II, CIN III, mild dysplasia or CIS.

Thus, local spectroscopy allows to diagnosis multifocal lesions on cervix, to define correctly borders of lesion and consider excisional biopsy in-time.

Keywords: cervical cancer, fotoditazin, dysplasia, cervix, local fluorescent spectroscopy.

Контакты: Аминодова И.П., e-mail: aminodovsi@mail.ru