

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПРЕИНВАЗИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

И.П. Аминодова

ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер»,
ООО «Клиника современной медицины», Иваново, Россия

Резюме

В статье представлены результаты оценки эффективности различных методов диагностики преинвазивных заболеваний шейки матки. В ходе исследования в два этапа проведен ретроспективный анализ историй болезни 353 пациенток с дисплазией шейки матки (впервые выявленной и рецидивом заболевания), наблюдавшихся в Ивановском областном онкологическом диспансере за период с 2002 по 2011 гг. Сопоставлена точность диагностики дисплазии при использовании одной или нескольких методик исследования, в том числе цитологического исследования, кольпоскопии и флуоресцентной цистоскопии. Флуоресцентную диагностику проводили с препаратом фотодитазин (ООО «ВЕТА-ГРАНД», регистрационное удостоверение №ЛС 001246) в дозе 1,0 мг/кг массы тела пациента. Окончательный диагноз определяли по результатам гистологического исследования. Показано, что точность диагностики цитологического исследования составляла 67,5–80,7%. Применение кольпоскопии позволило поставить точный диагноз в 67,9–74,4% случаев. Сочетанное применение цитологического исследования и кольпоскопии повысило точность диагностики до 82,1–88,9%. Наилучшие результаты показала одновременное применение цитологического исследования, кольпоскопии и флуоресцентной спектроскопии – в этом случае диагноз был поставлен верно у 92,0–96,7% пациенток. Анализ результатов диагностики показал, что при использовании всех методик обследования точность диагностики рецидива дисплазии была несколько ниже, чем при впервые развившемся процессе. Вероятно, снижение точности диагностики при повторной дисплазии связано с предшествующими диагностическими и лечебными манипуляциями на шейке матки. Таким образом, комплексное проведение диагностических мероприятий с включением методик флуоресцентной спектроскопии позволяет повысить точность диагностики преинвазивных заболеваний шейки матки.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, фотодитазин, флуоресцентная спектроскопия, диагностика.

Для цитирования: Аминодова И.П. Новые технологии в диагностике преинвазивных заболеваний шейки матки // *Biomedical Photonics*. – 2015. – Т. 4, № 4. – С. 11–16.

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

NEW TECHNOLOGIES IN DIAGNOSIS OF PREINVASIVE CERVICAL LESIONS

Aminodova I.P.

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

Abstract

Results of efficiency assessment of different diagnosis for preinvasive cervical lesions are represented in the article. During investigation the retrospective analysis of 353 patient histories of women with cervical intraepithelial neoplasia (primary and recurrent), who have been observed in Ivanovskiy regional oncological dispensary from 2002 to 2011, was performed. The accuracy rates of diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia for one or several methods including cytological study, colposcopy and fluorescence cystoscopy were compared. Fluorescence diagnosis was performed with drug fotoditazin (LLC «VETA-GRAND», marketing authorisation №LS 001246) at dose of 1,0 mg/kg body weight. The final diagnosis was determined by results of histological study. The accuracy of cytological study accounted for 67,5–80,7%. Using colposcopy the exact diagnosis was determined in 67,9–74,4% of cases. Combination of cytological study with colposcopy improved the accuracy of diagnosis up to 82.1–88.9%. The superior results were for concurrent use of cytological study with colposcopy and fluorescence diagnosis – in such case the diagnosis was correct in 92,0–96,7% of patients. The analysis of results showed that using all methods of diagnosis the accuracy of diagnosis for recurrent cervical intraepithelial neoplasia was lower than for primary lesions. The decrease of diagnosis accuracy is probably related to previous diagnosis and therapeutic manipulations on cervix. Thus, multimodal diagnosis investigation with methods of fluorescence spectroscopy allows to improve accuracy of diagnosis for preinvasive cervical lesions.

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia, fotoditazin, fluorescence diagnosis, diagnosis.

For citations: Aminodova I.P. New technologies in diagnosis of preinvasive cervical lesions, *Biomedical Photonics*, 2015, T. 4, No. 4, pp. 11–16 (in Russian).

Contacts: Aminodova I.P., e-mail: aminodovski@mail.ru

Введение

В настоящее время злокачественные заболевания гениталий занимают первое место в структуре онкологической патологии у женщин. В общей структуре онкогинекологической заболеваемости женщин злокачественные опухоли шейки матки составляют около 20% и стабильно занимают второе место среди поражений органов репродуктивной системы, после рака эндометрия [1]. Следует отметить, что только в трети случаев рак шейки матки выявляется в I стадии. Тяжелая дисплазия – цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN-3), внутриэпителиальный и микроинвазивный рак шейки матки представляют собой последовательные этапы опухолевой трансформации, которая прогрессирует и перерождается в рак в 30% наблюдений. Очень важно, что диагностика заболевания на этих стадиях позволяет добиться полного выздоровления при использовании различных методов лечения [2–4]. Среди методов диагностики опухолевых и предопухолевых заболеваний шейки матки следует особо выделить флуоресцентную диагностику (ФД) – безопасный и эффективный метод, позволяющий диагностировать даже раннюю предраковую патологию с большой точностью, чувствительностью и специфичностью [5–10]. Основу флуоресцентной диагностики злокачественных новообразований составляют избирательность накопления фотосенсибилизатора в опухоли и возможность его обнаружения по спектрам экзогенной флуоресценции из освещаемой лазерным излучением области. Энергия испускаемого кванта, как правило, меньше энергии поглощенного кванта, а, следовательно, длина волны света флуоресценции больше длины волны поглощения [11, 12].

Возможности применения ФД при диагностике опухолевых и предопухолевых заболеваний шейки матки активно исследуются как в России, так и за рубежом. Так, например, в МНИОИ им. П.А. Герцена в результате многолетних исследований эффективности ФД с препаратом аласенс у пациентов с опухолями верхних дыхательных путей, верхних отделов пищеварительного тракта, толстой кишки, мочевого пузыря эндометрия, плевры и брюшины были получены следующие данные по эффективности диагностики: чувствительность составляла от 87,5% до 100%, специфичность – от 76% до 100%. При этом, ФД позволяет эффективно диагностировать скрытые очаги предрака, раннего рака и поверхностные рецидивы опухолей [5].

Материал и методы

Нами проведен анализ эффективности различных методов диагностики при впервые развившейся дисплазии шейки матки и при рецидиве CIN.

На первом этапе исследования проведен ретроспективный анализ медицинской документации (109 амбулаторных карт) пациенток с дисплазией

шейки матки, направленных на консультацию в Ивановский областной онкологический диспансер (ИвООД) за период с 2002 по 2007 гг. Была сопоставлена точность диагностики CIN при использовании одной или нескольких методик исследования. Показанием для направления на консультацию в ИвООД послужили данные цитологического исследования у 109 женщин. У 90 из них дополнительно было проведено кольпоскопическое исследование. У 60 пациенток в дополнение к цитологическому исследованию и кольпоскопии была выполнена флуоресцентная диагностика. При выявлении очагов накопления проводили дополнительный забор цитологического материала, а по показаниям – прицельную биопсию. Затем сопоставляли результаты цитологического, кольпоскопического и флуоресцентного методов диагностики. У всех пациенток была оценена точность постановки диагноза при использовании различных методов диагностики (цитологическое исследование, кольпоскопия, флуоресцентная диагностика) или их сочетании.

Для проведения флуоресцентной диагностики использовался препарат фотодитазин, который является фотосенсибилизатором второго поколения (ООО «ВЕТА-ГРАНД», регистрационное удостоверение №ЛС 001246). Локальную флуоресцентную спектроскопию проводили с помощью спектрально-флуоресцентной установки «Спектр-Кластер» для диагностики злокачественных новообразований, которая позволяет регистрировать спектр экзогенной флуоресценции введенного препарата в дозе 1,0 мг/кг. Для возбуждения флуоресценции фотодитазина применяли лазерное излучение длиной волны 636,5 нм. При исследовании проводилось измерение до 40 спектров флуоресценции, на основании которых рассчитывалась средняя величина нормированной флуоресценции FN для каждого типа тканей.

На втором этапе исследования нами был проведен анализ информативности различных методов диагностики CIN и ее эффективности при включении в комплекс обследования флуоресцентной спектроскопии при впервые диагностированной и рецидиве интраэпителиальной неоплазии за период с 2002 по 2011 гг. В этом исследовании были проанализированы 155 амбулаторных карт пациенток, впервые направленных на консультацию онколога по данным цитологического исследования и 89 карт женщин, прошедших консультацию с ИвООД по поводу подозрения на рецидив CIN. Части пациенток в дополнение к цитологическому исследованию были проведены кольпоскопия и флуоресцентная спектроскопия. У пациенток, включенных во второй этап исследования, также была оценена точность постановки диагноза при использовании различных методов диагностики (цитологическое исследование, кольпоскопия, флуоресцентная диагностика) или их сочетании.

Результаты и обсуждение

При проведении ретроспективного анализа карт 109 пациенток была оценена точность постановки диагноза при использовании различных методов исследования или их сочетании. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Из 60 пациенток, которым в дополнение к цитологическому исследованию и кольпоскопии была проведена флуоресцентная диагностика, гистологически диагноз был подтвержден у 58 женщин – 96,7%. При проведении флуоресцентной спектроскопии (60 исследований) в одном случае был получен ложноотрицательный результат – не флуоресцировал участок слизистой, в котором при гистологическом исследовании обнаружена CIN II. У этой пациентки имелась сопутствующая выраженная гипертрофия шейки матки, обусловленная множественными ретенционными кистами на фоне длительно текущего торпидного дисбиоза влагалища (бактериального вагиноза). У одной пациентки были зарегистрированы высокие показатели накопления фотосенсибилизатора, характерные для тяжелой дисплазии, а по гистологии была диагностирована CIN I. У этой женщины по данным ПЦР отмечено инфицирование 4 типами ВПЧ (16,18,59,33) с высокой количественной нагрузкой (7,6), показатели SCC составили 2,1 (норма до 1,5 нг/мл). Таким образом, определение зон патологического накопления ФС было более информативно по сравнению с другими методиками обследования.

На следующем этапе были проанализированы 244 амбулаторных карты за период с 2007 по 2011 гг.: 155 карт пациенток, впервые направлен-

ных на консультацию онколога по данным цитологического исследования и 89 карт женщин, прошедших консультацию с ИвООД по поводу подозрения на рецидив CIN.

Данные, полученные при анализе амбулаторных карт 155 пациенток с впервые диагностированной дисплазией шейки матки представлены в табл. 2.

Цитологическое исследование мазков с экзоцервикса у обсуждаемой группы пациенток обнаружило высокоатипические клетки (ASCUS-H) у 97 обследованных, после биопсии диагноз подтвержден гистологически у 68 из них (точность методики 70,1%). При заборе материала для исследования с экзоцервикса и цервикального канала точность диагностики повысилась до 75,8% (диагноз подтвержден у 44 пациенток из 58). Показанием для проведения биопсии при расширенной кольпоскопии явились изменения в виде выраженного кератоза, мозаики, атипических сосудов и пунктуации, характерных для тяжелых поражений (HSIL). Данные изменения обнаружены у 34 обследованных, гистологическая верификация получена у 25 (73,5%) из них. Взятие материала для цитологического исследования под контролем кольпоскопии произведено у 65 пациенток, из них диагноз подтвержден у 56 женщин, то есть точность диагностики повысилась до 86,2%. 65 пациенткам в комплекс обследования дополнительно была включена флуоресцентная диагностика. Повышенное накопление фотосенсибилизатора было зарегистрировано у 50 из 65 обследованных. После проведения гистологического исследования биоптата диагноз подтвержден у 47 женщин, то есть точность диагностики составила 94,0%.

Таблица 1.
 Диагностика дисплазии шейки матки

	Число исследований	Диагноз подтвержден гистологически	Число ложноотрицательных результатов	Число ложноположительных результатов	Точность диагностики
Цитологическое исследование	109	88	9	12	80,7%
Кольпоскопия	90	67	17	6	74,4%
Цитологическое исследование + кольпоскопия	90	80	8	2	88,9%
Цитологическое исследование + кольпоскопия + флуоресцентная диагностика	60	58	1	1	96,7%

Таблица 2.

Эффективность комплексной диагностики впервые диагностированной дисплазии шейки матки

Показания для биопсии	Число исследований	Аномальные показатели HSIL	Гистологическое подтверждение диагноза	Точность диагностики
Цитологическое исследование с экзоцервикса	97	97	68	70,1%
Цитологическое исследование с экзо- и эндоцервикса	58	58	44	75,8%
Кольпоскопия	65	34	25	73,5%
Цитологическое исследование + кольпоскопия	65	65	56	86,2%
Цитологическое исследование + кольпоскопия + флуоресцентная диагностика	65	50	47	94,0%

Данные, полученные при анализе амбулаторных карт 89 пациенток с рецидивами дисплазии шейки матки представлены в табл. 3.

У 40 из 89 пациенток забор материала для исследования был произведен только с экзоцервикса, гистологическое подтверждение получено у 27 из них. Таким образом, точность диагностики составила 67,5%. Взятие мазков с экзо- и эндоцервикса произведено у 49 пациенток, диагноз подтвержден у 38 (77,6%) из них. Данные кольпоскопии послужили показанием для повторной биопсии у 28 обследованных, верификация диагноза получена у 67,9%. Сочетание HSIL при кольпоскопии и цитологическом исследовании выявлено у 56 женщин, диагноз вери-

фицирован у 82,1% из них. 50 пациенткам была дополнительно проведена флуоресцентная диагностика. Очаги патологического накопления фотосенсибилизатора в совокупности с изменениями на кольпоскопии и при цитологическом исследовании зарегистрированы у 50 женщин. Диагноз подтвердился после биопсии у 46 (92,0%) из них.

При использовании всех методик обследования точность диагностики повторно возникшей CIN была несколько ниже, чем при впервые развившемся процессе. Вероятно, снижение точности диагностики при повторной дисплазии связано с предшествующими диагностическими и лечебными манипуляциями на шейке матки. Многие исследователи

Таблица 3.

Эффективность комплексной диагностики рецидивов дисплазии шейки матки

Показания для биопсии	Число исследований	Гистологическое подтверждение диагноза	Точность диагностики
Цитологическое исследование с экзоцервикса	40	27	67,5%
Цитологическое исследование с экзо- и эндоцервикса	49	38	77,6%
Кольпоскопия	28	19	67,9%
Цитологическое исследование + кольпоскопия	56	46	82,1%
Цитологическое исследование + кольпоскопия + флуоресцентная диагностика	50	46	92,0%

отмечают длительное сохранение воспалительных изменений в цитогамме после эксцизии. В исследуемой выборке почти у трети пациенток, перенесших в анамнезе конусовидную эксцизию шейки матки, на момент первичного обследования имели место воспалительные изменения, выявляемые при осмотре в зеркалах, при кольпоскопии и при цитологическом исследовании. Кроме того, после конизации шейки матки нередко происходит смещение зоны трансформации в цервикальный канал, что препятствует адекватному кольпоскопическому осмотру и полноценному забору материала для цитологического исследования.

Наиболее высокая точность диагностики отмечена при включении в комплекс обследования флуоресцентной спектроскопии: 94,0% при впервые выявленной и 92,0% при рецидиве CIN (рис.).

Заключение

Комплексное проведение диагностических мероприятий с включением методик флуоресцентной спектроскопии является перспективным и целесообразным так как позволяет повысить точность диагностики дисплазии шейки матки, провести адекватное своевременное лечение и обеспечить вторичную профилактику рака шейки матки.

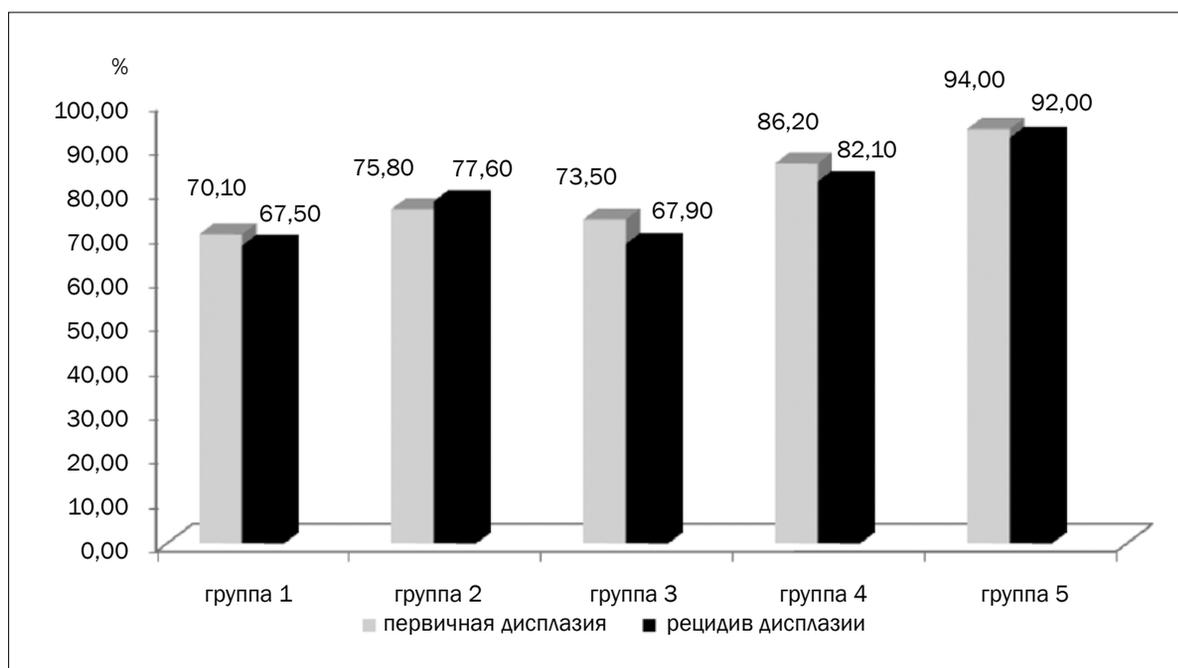


Рис. Информативность диагностических мероприятий при впервые выявленной и рецидиве тяжелой дисплазии:
группа 1 – цитологическое исследование с экзоцервикса;
группа 2 – цитологическое исследование с экзо- и эндоцервикса;
группа 3 – кольпоскопия;
группа 4 – цитологическое исследование + кольпоскопия;
группа 5 – цитологическое исследование + кольпоскопия + флуоресцентная диагностика

ЛИТЕРАТУРА

1. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки // Практическая онкология. – 2002. – Т.3, №3 (11). – С. 145–155.
2. Михайлов И.Г., Максимов С.Я., Новик В.И. и др. Сравнительная оценка некоторых способов лечения генитальной ВПЧ-инфекции у женщин с различными генотипами вируса // Вопр. онколог. – 2000. – Т. 46 (3). – С. 340–343.
3. Кулаков В.И., Прилепская В.И., Минкина Г.Н., Роговская С.И. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2007. – 48 с.
4. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application // *Nat. Rev. Cancer.* – 2002. – Vol. 2. – P. 342–350.
5. Филоненко Е.В. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия – обоснование применения и возможности в онкологии // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 1. – С. 3–7.
6. Чулкова О.В., Новикова Е.Г., Соколов В.В., Чулкова Е.А. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7, №4. – С. 197–204.
7. Трушина О.И., Новикова Е.Г. Возможности фотодинамической терапии для вторичной профилактики вирус-ассоциированного предрака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 3 (45). – С. 16–21.
8. Гребёнкина Е.В., Гамаюнов С.В., Кузнецов С.С., Оноприенко О.В., Илларионова Н.А., Шахова Н.М. Фотодинамическая терапия заболеваний шейки матки // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. – 2014. – № 2. – С. 12–14.
9. Полсачев В.И., Зыков А.Е., Словоходов Е.К., Басанов Р.В., Смирнов А.Б., Иванова-Радкевич В.И. Фотодинамическая терапия у гинекологических больных с предопухоловой и опухолевой патологией шейки матки // Хирург. – 2011. – № 7. – С. 19.
10. Зыков А.Е., Полсачев В.И., Словоходов Е.К., Басанов Р.В., Иванова-Радкевич В.И. Флуоресцентная диагностика у гинекологических больных предопухоловой и опухолевой патологией шейки матки // Хирург. – 2011. – № 6. – С. 47–50.
11. Dougherty T.J. Photodynamic therapy // *Photohem. Photobiol.* – 1993. – Vol. 58. – P. 895–900.
12. Красновский А.А. Первичные механизмы фотоактивации молекулярного кислорода. История развития и современное состояние исследований // Биохимия. – 2007. – Т. 72, вып. 10. – С. 1311–1331.

REFERENCES

1. Khanson K.P., Imyanitov E.N. Sovremennye predstavleniya o kantserogeneze raka sheiki matki (Contemporary conceptions of cancerogenesis of cervical cancer), *Prakticheskaya onkologiya*, 2002, T.3, No. 3 (11), pp. 145–155.
2. Mikhailov I.G., Maksimov S.Ya., Novik V.I. i dr. Sravnitel'naya otsenka nekotorykh sposobov lecheniya genital'noi VPCh-infeksii u zhenshchin s razlichnymi genotipami virusa (Comparative analysis of certain methods of treating of genital HPV-infection in women with different virus genotypes), *Vopr. Onkolog.*, 2000, T. 46 (3), pp. 340–343.
3. Kulakov V.I., Prilepskaya V.I., Minkina G.N., Rogovskaya S.I. Profilaktika raka sheiki matki: rukovodstvo dlya vrachei (Prevention of cervical cancer: guidelines for physicians), M.: Meditsina, 2007, pp. 48.
4. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application, *Nat. Rev. Cancer*, 2002, Vol. 2, pp. 342–350.
5. Filonenko E.V. Flyuorestsentnaya diagnostika i fotodinamicheskaya terapiya – obosnovanie primeneniya i vozmozhnosti v onkologii (Fluorescence diagnostics and photodynamic therapy: justification of application and opportunities in oncology), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 1, pp. 3–7.
6. Chulkova O.V., Novikova E.G., Sokolov V.V., Chulkova E.A. Diagnostika i lechenie fonovykh i predrakovykh zabolevanii vul'vy (Diagnosis and treatment of underlying and pre-cancerous lesions of the vulva), *Prakticheskaya onkologiya*, 2006, T. 7, No. 4, pp. 197–204.
7. Trushina O.I., Novikova E.G. Vozmozhnosti fotodinamicheskoi terapii dlya vtorichnoi profilaktiki virus-assotsirovannogo predraka sheiki matki (Capabilities of photodynamic therapy for secondary prevention of virus-associated pre-cancer of the cervix), *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2011, No. 3 (45), pp. 16–21.
8. Grebenkina E.V., Gamayunov S.V., Kuznetsov S.S., Onoprienko O.V., Illarionova N.A., Shakhova N.M. Fotodinamicheskaya terapiya zabolevanii sheiki matki (Photodynamic therapy for cervical lesions), *Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*, 2014, No. 2, pp. 12–14.
9. Polsachev V.I., Zykov A.E., Slovkhodov E.K., Basanov R.V., Smirnov A.B., Ivanova-Radkevich V.I. Fotodinamicheskaya terapiya u ginekologicheskikh bol'nykh s predopukholevoi i opukholevoi patologiei sheiki matki (Photodynamic therapy in gynecologic patients with precancerous and malignant cervical pathology), *Khirurg*, 2011, No. 7, p. 19.
10. Zykov A.E., Polsachev V.I., Slovkhodov E.K., Basanov R.V., Ivanova-Radkevich V.I. Flyuorestsentnaya diagnostika u ginekologicheskikh bol'nykh predopukholevoi i opukholevoi patologiei sheiki matki (Fluorescent diagnostics at gynecologic patients with pretumoral and tumoral pathology of cervix uteri), *Khirurg*, 2011, No. 6, pp. 47–50.
11. Dougherty T.J. Photodynamic therapy, *Photohem. Photobiol.*, 1993, Vol. 58, pp. 895–900.
12. Krasnovskii A.A. Pervichnye mekhanizmy fotoaktivatsii molekulyarnogo kisloroda. Istoriya razvitiya i sovremennoe sostoyanie issledovaniy (Primary Mechanisms of Photoactivation of Molecular Oxygen. The History of the Development of Research and the Modern state of the Art), *Biokhimiya*, 2007, T. 72, V. 10, pp. 1311–1331.