

Эффективность применения оптико-электронной технологии TruScreen для диагностики цервикальных эпителиальных поражений во время беременности

К.м.н., асс. С.В. ФИРИЧЕНКО¹, д.м.н., проф. И.Б. МАНУХИН¹, д.м.н., проф. Г.Н. МИНКИНА¹,
к.м.н., доц. Л.Б. СТУДЕНАЯ¹, к.м.н., асс. О.К. ХРАМОВА²

¹Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета, 2поликлиника №1 ООО «Вита Медикус»

Проведена оценка диагностической эффективности оптико-электронного сканера TruScreen у беременных в сравнении с другими диагностическими тестами: жидкостной цитологией и кольпоскопией. Референсным методом явилось гистологическое исследование. Обследованы 106 беременных в сроки гестации от 7 до 24 нед. Чувствительность оптико-электронного сканирования для цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) составила 79% [ДИ: 67—87%], а для поражений высокой степени (ЦИН 2—3) 97% [ДИ: 84—99%], специфичность теста для нормы составила 53% [ДИ: 35—70%]. Методика оптико-электронного сканирования является эффективной для скринингового обследования беременных, учитывая высокую чувствительность метода и ряд положительных моментов, таких как хорошая переносимость, неинвазивность и получение немедленного результата.

Ключевые слова: TruScreen, беременность, ВПЧ, ЦИН, H-SIL, L-SIL.

Несмотря на все усилия по профилактике, заболеваемость раком шейки матки в РФ за последние 10 лет возросла на 24%. Это единственная опухоль, в отношении которой уменьшился средний возраст заболевших женщин, и самая частая злокачественная опухоль, диагностируемая во время беременности [6]. Распространенность папилломавирусной инфекции (ВПЧ — вирус папилломы человека) среди беременных составляет от 10 до 66% [4, 14], а частота аномальных цитологических мазков — от 8 до 20% [2, 10, 11], поэтому акушер-гинеколог часто сталкивается с проблемой предрака и рака шейки матки на фоне беременности. Наиболее общепризнанным подходом у беременных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (ЦИН; CIN) является консервативно-выжидательная тактика, подразумевающая при поражениях легкой степени (L-SIL) цитологический контроль и переоценку поражения после родов. При кольпоскопической картине, подозрительной на поражение высокой степени (H-SIL) или инвазию, показана биопсия [12]. Основная задача врача в случае диагностики цервикального поражения во время беременности — исключение инвазивного процесса, особенно на ранних сроках гестации. Окончательное лечение проводится через 6—8 нед после родов.

В современной профилактической гинекологии основной является концепция этапной диагностики предрака и рака шейки матки. I этап — первичное выявление, или скрининг. Скрининговое обследование на рак шейки матки является обязательной частью предродовой подготовки. Следующие этапы — углубленная диагностика и лечение заболевания. В

странах с четко налаженными скрининговыми программами заболеваемость и смертность от рака шейки матки снизилась на 50—70% [1].

Несмотря на то что на фоне беременности диагностика ЦИН существенно осложняется, этот период представляется очень важным с точки зрения стратегии цервикального скрининга. На это есть три причины: во-первых, во время беременности практически каждая женщина попадает на осмотр к акушеру-гинекологу. Учитывая «нерегулярный» характер скрининга в РФ, это существенно расширяет популяцию обследованных. Во-вторых, в этой возрастной группе наибольшая распространенность предраковых поражений. В-третьих, если пациентка все же будет «потеряна» для скрининга, то длительный период беременности и лактации может существенно ухудшить прогноз при невыявленном заболевании.

На сегодня самым эффективным методом скрининга остается цитологическое исследование — традиционный PAP-мазок или приготовленный по жидкостной технологии. Чувствительность цервикальной цитологии для поражений высокой степени (H-SIL) не достигает 70%, такой же она сохраняется и у беременных. Поэтому очевидно, что цитологическое исследование не полностью удовлетворяет требованиям цервикального скрининга из-за недостаточной чувствительности, а также большого влияния субъективного человеческого фактора при интерпретации результатов. Тестирование на ДНК ВПЧ

e-mail: Firichenko@mail.ru

(Digene test) также не находит широкого применения в качестве первичного диагностического теста у беременных. В возрастной группе до 35 лет, к которой принадлежит большая часть беременных, ДНК-тест имеет низкую специфичность, учитывая транзитный характер ВПЧ-инфекции в этом возрасте. Методы определения биомаркеров ВПЧ-инфекции, таких как p16, онкобелок E7, еще не достаточно стандартизированы. В последние годы в выявлении предрака и рака шейки матки все более прочное место занимают оптико-электронные технологии, одна из которых — система TruScreen. Характеристики основных методов скрининга, по данным литературы [7—9, 13, 15], приведены в табл. 1.

Эффективность скрининга зависит от двух факторов: полноты охвата популяции и от диагностических способностей теста, которые называются операционными характеристиками. Основными из них являются чувствительность и специфичность. Чувствительность (Se) — процент позитивных результатов теста среди больных пациентов, специфичность (Sp) — процент негативных результатов теста среди здоровых пациентов. Теоретически, оптимальным считается сочетание максимальных значений этих характеристик. Однако на практике большему значению диагностической специфичности всегда соответствует меньшее значение диагностической чувствительности, так как эти величины антагонистичны [5]. Для упрощенного понимания — если тест имеет низкую чувствительность, он дает большое количество ложноотрицательных заключений, а если низкую специфичность, то большое количество ложноположительных заключений. Современная оптико-электронная скрининговая система TruScreen — это портативный диагностический сканер, позволяющий идентифицировать наличие предраковых состояний тканей шейки матки в режиме реального времени при обычном гинекологическом обследовании. Оптико-электронная технология TruScreen может рассматриваться как метод цервикального скрининга, обеспечивающий чувствительность, сопоставимую с высококачественным цитологическим исследованием, и моментальный результат [3, 15].

Устройство измеряет степень отражения и рефракции света, прошедшего через ткани шейки матки. Обследование проводится легкими касаниями зонда с одноразовым наконечником к поверхности шейки матки и занимает 1—1,5 мин. При исследовании не возникает дискомфорта, а врач получает немедленный ответ на бумажном носителе в одном из вариантов: «Normal» или «Abnormal» (CIN 1—3, инвазивный рак).

Почему, на наш взгляд, у беременных данная технология может иметь преимущества?

Во-первых, это — неинвазивный метод. Даже в отношении цитологии существует мнение, что забор материала и особенно эндоцервикального образца может повредить течению беременности. Поэтому рекомендуют использовать не стандартную, а мягкую цитощетку (Cervex-Brush). Во-вторых, метод хорошо переносим. Сравнение реакции пациенток на проведение цитологического исследования и TruScreen-диагностики показало, что оптико-электронное сканирование доставляет меньше беспокойства и дискомфорта. В-третьих, переходная зона у беременных смещается наружу, поэтому, как правило, полностью доступна исследованию (вне беременности одной из причин ложноотрицательных результатов является локализация поражения в цервикальном канале). В-четвертых, получение немедленного результата (длительное ожидание результата цитологии увеличивает риск осложнений возможных диагностических процедур из-за увеличения срока беременности).

Сканер перед внедрением в практику проходил «обучение» с использованием базы данных с охватом 1500 пациентов из географически разных центров с гистологически подтвержденными диагнозами, чтобы распознавать различные нормальные и измененные типы цервикальной ткани [15]. Среди образцов ткани по этическим соображениям не было биоптатов, полученных от беременных пациенток. Именно поэтому среди ограничений к применению TruScreen фигурирует беременность. Учитывая, что неблагоприятных влияний на беременность не зарегистрировано и что характеристики эпителия шейки матки

Таблица 1. Диагностическая ценность различных методов цервикального скрининга

Метод скрининга	Преимущества и недостатки метода		Операционные характеристики, %	
	+	–	чувствительность	специфичность
Цитология PAP-мазок	Апробированность метода	Субъективная оценка (цитолог), низкая чувствительность, задержка во времени, микротравма	45—69	78—95
ВПЧ (ДНК)-тестирование	Высокая чувствительность	Задержка во времени, высокая стоимость, низкая специфичность у беременных	66—99	68—97
Метод прямой визуальной оценки (3% раствор уксуса)	Легкодоступный дешевый метод	Очень низкая специфичность у беременных (активная метаплазия — МПЭ)	67—79	49—86
Оптико-электронное сканирование (Tru-Screen)	Исследование в реальном времени	Новая технология	≈70	≈80

у беременных и небеременных практически идентичны, можно обосновать возможность применения сканера при беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

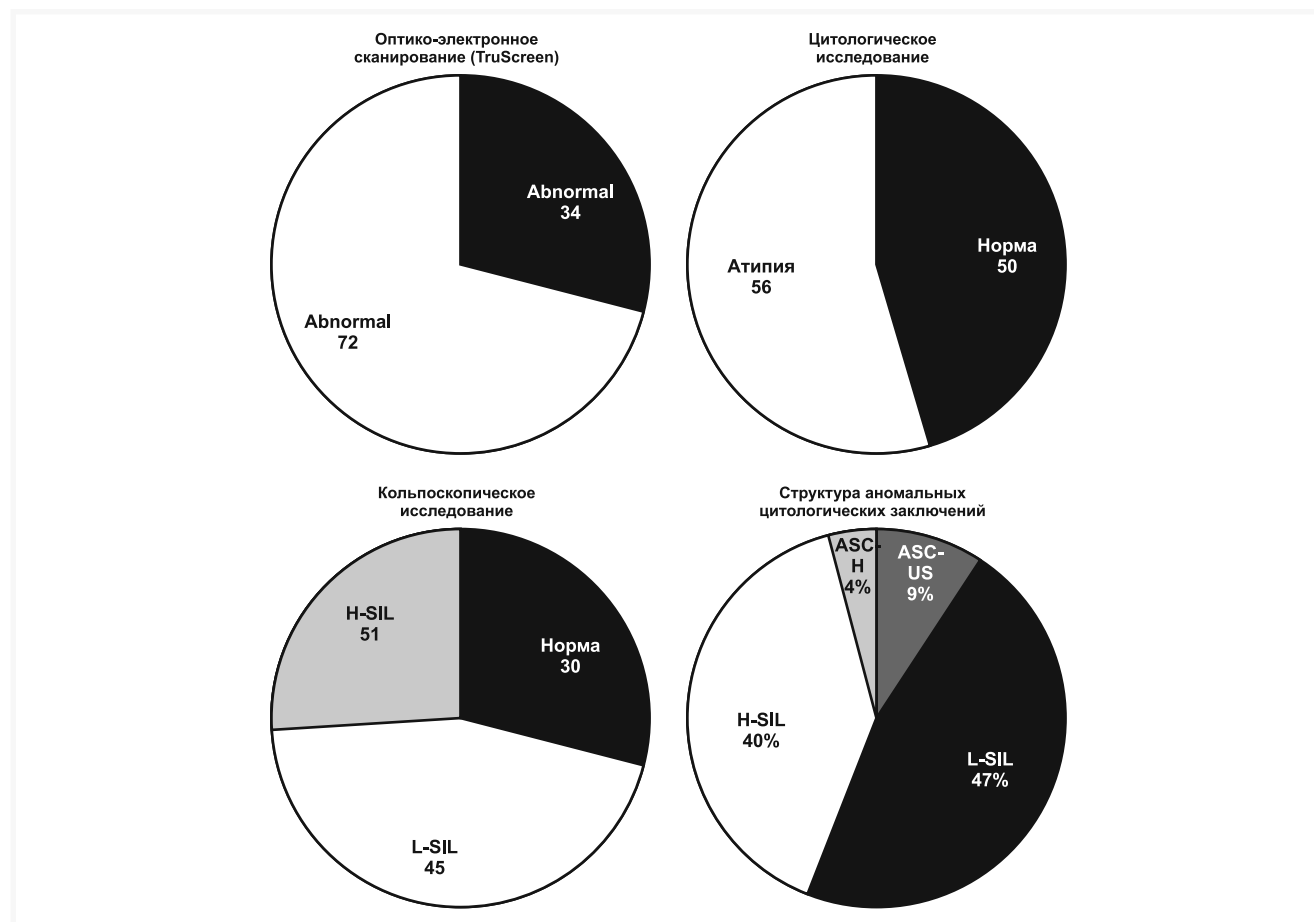
В кольпоскопическом кабинете кафедры было проведено исследование диагностической эффективности оптико-электронного сканера TruScreen с участием 106 беременных со сроками гестации от 7 до 24 нед. Всем беременным проведено комплексное обследование, последовательно включающее: тестирование TruScreen, забор материала для цитологического исследования и ВПЧ-теста, кольпоскопическое исследование. При наличии показаний выполнялась расширенная биопсия. Ни одна беременная не отметила сколько-нибудь более выраженного дискомфорта при исследовании TruScreen в сравнении с обычным гинекологическим осмотром.

Для определения ценности любого нового диагностического теста его сравнивают с наиболее точным методом диагностики (референсным тестом, или «золотым стандартом»), с помощью которого можно установить наличие или отсутствие данного заболевания. Для цервикальной неоплазии этим методом является гистологическое исследование. Во

время беременности гистологический образец был получен у 34 пациенток, у 40 — после родов, в остальных случаях результаты цитологического исследования и кольпоскопии после родов не оставляли сомнения в отсутствии патологии эпителия шейки матки, и совместное заключение этих методов приравнивалось к норме окончательного референсного теста. Результаты гистологического исследования трактовались согласно классификации CIN и терминологии Бетесда. Точкой разделения между гистологической нормой и патологией для оценки операционных характеристик теста явились интраэпителиальные поражения легкой степени тяжести.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оптико-электронного сканирования, цитологического исследования и кольпоскопии представлены на рисунке. Аномальные (abnormal) заключения TruScreen получены в 72 случаях тестирования, (normal — нормальные) — у 34 беременных. Атипичные изменения клеток в мазке выявлены у 56 беременных, в 50 случаях цитограмма была без атипии. Кольпоскопия была выполнена всем беременным (см. рисунок). Наши данные не отражают истинной распространенности (преваленса) ано-



Результаты обследования беременных (n=106).

Таблица 2. Частота совпадения диагностических заключений каждого метода с референсным диагнозом, абс. (%)

Референсный диагноз	Всего обследованных (n=106)	TruScreen	PAP-тест	Кольпоскопия
H-SIL (ЦИН 2–3, Cr)	32	31 (97)	24 (75)	31 (97)
L-SIL (ВПЦ, ЦИН 1)	38	24 (63)	23 (61)	35 (92)
Норма	36	19 (53)	27 (75)	26 (72)

Таблица 3. Информативность различных диагностических методов у беременных

Метод	Операционные характеристики, %	
	чувствительность	специфичность для нормы
Жидкостная цитология (PAP)	Для H-SIL 75 [ДИ: 57–89]	75 [ДИ: 58–88]
	Для SIL (в целом) 67 [ДИ: 55–78]	
Кольпоскопия	Для H-SIL 97 [ДИ: 84–99]	87 [ДИ: 69–96]
	Для SIL (в целом) 87 [ДИ: 77–94]	
Оптико-электронное сканирование (TruScreen)	Для H-SIL 97 [ДИ: 84–99]	53 [ДИ: 35–70]
	Для SIL (в целом) 79 [ДИ: 67–87]	

мальных PAP-мазков среди беременных, поскольку наша выборка оказалась смещенной в сторону ВПЦ-позитивных женщин и беременных, имевших предварительную визуальную оценку шейки матки и направленных для уточнения диагноза на кафедру. Однако это не влияет на оценку диагностических характеристик методов.

Число случаев совпадения заключений каждого метода с окончательным диагнозом представлено в табл. 2.

Чувствительность оптико-электронного сканирования для ЦИН в целом составила 79%, а для поражений высокой степени (ЦИН 2–3) — 97%, но специфичность теста для нормы составила только 53%. Для сравнения — чувствительность цитологического мазка 67% для ЦИН в целом и 75% для поражений высокой степени (ЦИН 2–3). Также представлена диагностическая ценность кольпоскопического исследования (табл. 3). Следует отметить, что кольпоскопия считается методом углубленной диагностики, никак не скрининга, тем не менее ее ключевую роль в диагностике цервикальной неоплазии у беременных нельзя недооценивать, о чем пойдет речь ниже.

Учитывая сказанное, закономерно возникает вопрос: какая характеристика теста является более ценной для скрининга у беременных: высокая чувствительность или специфичность? Помня, что более высокому значению чувствительности соответствует меньшее значение специфичности, снижение чувствительности приводит к увеличению ложноотрицательных заключений, а снижение специфичности — к увеличению ложноположительных результатов теста. Характер их последствий никогда не бывает одинаковым. Ложноположительный результат теста, чреват дополнительным обследованием, тогда как ложноотрицательный — невыявлением опасного случая, в том числе инвазивного рака. Риск

заключается не только в вероятности высокой скорости прогрессии у беременных, но и в том, что пациентка после родов может быть «потеряна» для наблюдения на срок от 1 года до 2 лет, и это может ухудшить прогноз.

Таким образом, высокочувствительный тест является более важным в контексте скрининга. Однако возникает проблема ложноположительных результатов, для разрешения которой необходимо наличие уточняющих безопасных диагностических тестов. В последнее время широко обсуждается введение между классическими шагами в профилактике рака дополнительного этапа — так называемого сортировочного теста (из числа имеющихся или какого-либо нового). Кольпоскопическое исследование в сочетании с прицельной биопсией рассматривается как стандарт диагностики цервикальной неоплазии, но может применяться после аномального результата скрининг-теста как сортировочный тест, чтобы определить, действительно ли необходима биопсия, и выбрать дальнейшую тактику. Поскольку кольпоскопия играет ключевую роль в алгоритме ведения беременных, она тем самым успешно решает проблему возможных ложноположительных результатов оптико-электронного скрининга, с помощью которого может быть осуществлен высокочувствительный первичный отбор. В последующем все беременные с аномальным результатом (abnormal) TruScreen-сканирования должны быть направлены на кольпоскопию, которая поможет своевременно выбрать тактику дальнейшего ведения.

Таким образом, беременные являются очень важным контингентом с точки зрения стратегии проведения цервикального скрининга, в том числе использования новых скрининговых технологий, применять которые следует в ранних сроках гестации. Методика оптико-электронного сканирования является эффективной для скринингового обследо-

вания беременных, учитывая высокую чувствительность метода и ряд положительных моментов, таких

как хорошая переносимость, неинвазивность и получение немедленного результата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая онкогинекология. Руководство для врачей. Под ред. В.П. Козаченко. М: Медицина 2005; 376.
2. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. Под ред. В.М. Моисеенко, А.Ф. Урманчеевой, К.П. Хансона. СПб: Н-Л 2004; 371—372.
3. Минкина Г.Н., Храмова О.К., Фириченко С.В. Клиническая эффективность опико-электронной технологии TruScreen в диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Вестн РГМУ 2011; 4: 37—42.
4. Папилломавирусная инфекция и беременность: информационно-методическое письмо. Составители: В.И. Краснопольский, Н.В. Зароченцева и др. М 2010; 10.
5. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. с англ. Под ред. В.П. Леонова. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 105—111.
6. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 г. (заболеваемость и смертность). М: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена 2011; 260.
7. Akinola O.I., Fabamwo A.O., Oshodi Y.A. et al. Efficacy of visual inspection of the cervix using acetic acid in cervical cancer screening: a comparison with cervical cytology. J Obstet Gynaecol 2007; 27: 7: 703—705.
8. Ball C., Madden J.E. Update cervical cancer screening. Postgrad Med 2003; 113: 2: 59—70.
9. Cuzick J., Szarewski A., Cubie H. et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. Lancet 2003; 362: 9399:1871—1876.
10. Economos K., Perez Veridiano N., Delke I., Collado M.L., Tancer M.L. Abnormal cervical cytology in pregnancy: A 17-year experience. Obstet Gynecol 1993; 81: 915—918.
11. Fambrini M., Penna C., Fallani M.G. et al. Feasibility and outcome of laser CO₂ conization performed within the 18th week of gestation. Int J Gynecol Cancer 2007; 17: 1: 127—131.
12. Hunter M.I., Monk B.J., Tewari K.S. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1. Screening and management of preinvasive disease. Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 1: 3—9.
13. Martin-Hirsch P.L., Koliopoulos G., Paraskevaidis E. Is it now time to evaluate the true accuracy of cervical cytology screening? Eur J Gynaecol Oncol 2002; 23: 4: 363—365.
14. Robova H., Rob L., Pluta M. et al. Squamous intraepithelial lesion-microinvasive carcinoma of the cervix during pregnancy. Eur J Gynaecol Oncol 2005; 26: 6: 611—614.
15. Singer A. et al. A real time opticoelectronic device as an adjunct to the Pap smear in cervical screening. A multicenter trial. Int J Gynaecol Cancer 2003; 13: 804—811.