

Любовь Ивановна Короленкова¹

СОЧЕТАНИЕ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ В ПРОЦЕССЕ КАНЦЕРОГЕНЕЗА — ОБЪЕКТИВНАЯ ПРИЧИНА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ОШИБОК ПРИ CIN И МИКРОИНВАЗИВНОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отделение амбулаторных методов диагностики и лечения
(поликлиника) НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, отделение амбулаторных методов диагностики и лечения
(поликлиника), Короленкова Любовь Ивановна; e-mail: l.korolenkova@mail.ru

На материале 878 больных CIN и микрокарциномой шейки матки исследованы сочетания эпителиальных повреждений разной степени, отражающие единый процесс канцерогенеза, и связанная с этим вероятность недооценки степени неоплазии по результатам ограниченной биопсии. Сочетание неоплазии разной степени наблюдалось у 630 (71,8 ± 1,5%) больных. Чем выше была максимальная степень неоплазии, тем реже встречались мономорфные повреждения. Отмечена высокая вероятность недооценки степени повреждения по ограниченной биопсии, коррелирующая с полиморфностью поражения. В группе с полиморфными поражениями недооценка выявлена у 139 (27,3 ± 2,0%) из 510 больных, что достоверно чаще, чем у больных с мономорфными повреждениями ($p < 0,0001$). Отмечена возможность сосуществования микроинвазивного рака и участков CIN легкой степени (у 35,6% больных микрокарциномой). Забор биоптата из этих участков может привести к неадекватной оценке степени повреждений с последующей поверхностной деструкцией или наблюдением. При подозрении на тяжелые эпителиальные повреждения биопсии следует предпочесть петлевую эксцизию аномальной зоны трансформации или конизацию.

Ключевые слова: CIN, микроинвазивный рак шейки матки, вирусный канцерогенез, ошибки диагностики, полиморфность поражений.

Рак шейки матки (РШМ) — частое заболевание у женщин, которому предшествует длительный период предрака — цервикальных интраэпителиальных неоплазий (cervical intraepithelial neoplasia, CIN), своевременное выявление и лечение которых является эффективной профилактикой инвазивного процесса.

Общеизвестна ведущая роль вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска в этиологии и патогенезе РШМ [1; 2]. Его развитие занимает несколько лет и даже десятилетий [3]. В течение этого периода формируются предраковые интраэпителиальные поражения разной степени с возможным исходом в инвазивный рак. Согласно классификации Bethesda (1988, 2001) выделяют 3 степени CIN, соответствующие слабой, умеренной и тяжелой дисплазией по классификации ВОЗ. К CIN3 наряду с тяжелой дисплазией относят преинвазивный рак (carcinoma in situ — CIS) в связи со сходством их клинической и морфологической картины [4].

Классическая концепция цервикального канцерогенеза предполагает последовательную смену неоплазий с постепенным увеличением их степени (CIN1 → CIN2 → CIN3) на фоне персистирующей инфекции, вызванной ВПЧ. На любом из этих этапов возможны регресс, персистенция и прогрессирование, хотя вероятность регресса тем меньше, чем выше тяжесть повреждения. CIN1 не всегда является предраком. Только 10—15% нелеченных больных CIN1 прогрессируют до CIN2—3 [5]. Для обозначения относительного риска прогрессирования до цервикального рака CIN1 относят к легким повреждениям, а CIN2 и CIN3/CIS — к тяжелым, истинно предраковым повреждениям. Ввиду высокой вероятности регресса (60—70%) при CIN1 часто рекомендуется консервативное ведение, тогда как CIN2—3/CIS подлежат хирургическому лечению из-за высокой вероятности прогрессии до инвазивного рака [6]. Тактика ведения, таким образом, полностью определяется результатом морфологического исследования биоптата.

Недавние исследования показали, что CIN2—3 могут развиваться, минуя стадию CIN1 [2; 3; 7].

Процесс канцерогенеза происходит на фоне персистенции ВПЧ в стволовых клетках, лежащих под цилиндрическим эпителием и участвующих в регенераторных и метапластических процессах. ВПЧ, присутствуя в эпителиальной или интегрированной форме в клетках зоны трансформации, нарушает процессы дифференцировки, пролиферации, апоптоза клеток и поддержания межклеточных связей с появлением позднее способности к их инвазивному росту [7—9]. Нарастание генетической нестабильности инфицированных стволовых клеток приводит к возникновению все более агрессивных клонов незрелых эпителиальных клеток, способных занять ту или иную часть толщины эпителиального пласта. Существует вероятность, что в разных участках зоны трансформации процесс канцерогенеза может быть представлен разной степенью CIN.

Цель исследования — доказать возможность одновременного наличия на шейке эпителиальных повреждений разной степени и оценить, насколько эта возможность влияет на точность диагностики.

Задачи: определить частоту сочетанных поражений при CIN тяжелой степени и микроинвазивном раке, изучить влияние сочетания неоплазий разной степени тяжести на точность морфологической диагностики степени повреждений при разных методах получения материала и определить частоту недооценки повреждений по результатам ограниченных биопсий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование вошли 878 больных CIN разной степени и микроинвазивным раком, обследованных и лечившихся в поликлинике РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 2005 по 2010 г. Больные были обследованы с использованием цитологического, кольпоскопического, вирусологического и гистологического методов. Во всех случаях диагноз был верифицирован гистологически. Все гистологические препараты были пересмотрены для уточнения характера повреждений, при этом окончательный диагноз устанавливали по максимальной степени неоплазии. Определяли частоту моно- и полиморфных эпителиальных повреждений при разных степенях неоплазии.

У 609 больных имелись данные 2 гистологических исследований: биопсии/соскоба и операционного материала петлевой эксцизии зоны трансформации (Large Loop Excision of the Transformation Zone, LLETZ), конизации или экстирпации матки. У этих больных было изучено соответствие максимальной степени неоплазии в биоптате и операционном материале. Недооценкой считалось несовпадение результатов гистологического исследования, при котором в биоптатах степень повреждения была меньше, чем в операционном материале. Напротив, если степень повреждений в биоптатах была больше, чем в операционном материале, можно было констатировать высокую эффективность кольпоскопически направленной биопсии, так как были изъяты участки с максимальной степенью повреждения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 878 больных CIN разной степени и микроинвазивным РШМ по результатам морфологического исследова-

ния повреждения одной степени (мономорфные) были лишь у 248 ($28,2 \pm 1,5\%$), у 630 ($71,8 \pm 1,5\%$) наблюдалось сочетание неоплазий разной степени, в том числе микроинвазивный рак на фоне различных CIN (табл. 1).

Средний возраст больных с мономорфными повреждениями составил $34,3 \pm 10,7$ года, с полиморфными — $37,1 \pm 9,4$ года.

Чем выше была максимальная степень неоплазии, тем реже встречались мономорфные повреждения ($p < 0,0001$). Так, из 134 больных с CIN2 у 60 ($44,8 \pm 4,3\%$) имелись участки CIN1, а из 233 больных с тяжелой дисплазией у 178 ($76,4 \pm 2,8\%$) отмечено сочетание с CIN1 и (или) CIN2, из 291 больной преинвазивным раком сочетание с меньшей степенью неоплазии было у 246 ($84,5 \pm 2,1\%$). Микроинвазивный рак всегда существовал на фоне полиморфных поражений (частота развития которых достоверно выше, чем при преинвазивном раке; $p < 0,0001$).

Среди мономорфных поражений доля CIN2 была достоверно выше, чем среди полиморфных повреждений, — $29,8 \pm 2,9\%$ против $9,7 \pm 1,2\%$ ($p < 0,0001$), а доля преинвазивного рака — достоверно ниже ($18,2 \pm 2,5\%$ против $39,0 \pm 1,9\%$; $p < 0,0001$).

Сочетания разной степени эпителиальных повреждений были следующие: CIN1—2 — у 60 больных, CIN2—3 — у 107, CIN1—3 — у 69, CIN2—3/CIS — у 101, CIN3/CIS (тяжелая дисплазия и преинвазивный рак) — у 102, CIN1—3/CIS — у 45, сочетания разной степени CIN с микроинвазивным раком — у 146. Участки микроинвазии на фоне преинвазивного рака отмечены у 52 ($35,6\%$) женщин, на фоне тяжелой дисплазии и преинвазивного рака — у 42 ($28,8\%$), участки CIN1 и CIN2 имелись у 52 ($35,6\%$) больных микрокарциномой.

У 609 пациенток имелись результаты двух последовательных морфологических исследований — биопсии и операционного материала (петлевой эксцизии, конизации или операции большого объема), по которым можно было определить недооценку максимальной степени неоплазии в биоптатах. В их числе было 510 больных с полиморфными поражениями и 99 — с мономорфными (табл. 2). У остальных больных имелся только один результат гистологического исследования — либо биопсии, после которой выполнено деструктивное воздействие, либо петлевой эксцизии или конизации как единственной и окончательной лечебной процедуры. Решение о целесообразности конизации в этих случаях принималось по совокупности результатов аномальных цитологических мазков, Hybrid Capture 2 ВПЧ-теста с высокой вирусной нагрузкой в сочетании с грубыми кольпоскопическими картинками, которые с высокой вероятностью соответствуют CIN тяжелой степени или микрокарциноме.

Среди больных с мономорфными поражениями недооценка степени повреждений отмечена только у 6 ($6,1 \pm 2,4\%$) из 99 — CIN у них не была диагностирована в биоптате. В группе больных с полиморфными поражениями недооценка имелась у 139 ($27,3 \pm 2,0\%$) из 510, что достоверно чаще, чем у больных с мономорфными повреждениями ($p < 0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов анализа полученных данных можно сделать вывод, что более чем у $71,8 \pm 1,5\%$

Таблица 1

Мономорфные и сочетанные цервикальные неоплазии при разных степенях повреждений

Максимальная степень неоплазии	Характер повреждений, %		Всего
	мономорфные (n = 248)	полиморфные (n = 630)	
CIN1	74 (29,8 ± 2,9%)	0	74
CIN2	74 (29,8 ± 2,9%)	60 (9,7 ± 1,2%)	134
CIN3 (тяжелая дисплазия)	55 (22,2 ± 2,6%)	178 (28,2 ± 1,8%)	233
CIN3 (CIS)	45 (18,2 ± 2,5%)	246 (39,0 ± 1,9%)	291
Микрокарцинома	0	146 (23,1 ± 1,7%)	146
Всего	248 (100%)	630 (100%)	878

больных CIN и микрокарциномой в зоне трансформации шейки матки одновременно имеются эпителиальные повреждения разной степени. Сочетание эпителиальных поражений свидетельствует о постепенном прогрессировании неопластического процесса от CIN1—2 до инвазивного рака в результате появления новых очагов неоплазии от эпителиальных клонов с нарастающими генетическими повреждениями. В связи с этим клиническое разделение предрака шейки матки на 3 степени CIN условно и необходимо для воспроизведения морфологического диагноза. Естественное сосуществование разных степеней повреждений на шейке может быть объективной причиной диагностических ошибок при определении максимальной степени неоплазии по материалу ограниченной биопсии. Обнаружение в биоптате

только легкой степени CIN, сопутствующей тяжелым повреждениям, может повлечь за собой неверную тактику — наблюдение или поверхностную деструкцию. Даже среди пациенток с микроинвазивным раком участки CIN1—2 были отмечены у 52 (35,6%) из 146. Потенциально возможная гиподиагностика степени повреждения при заборе биоптата из этих участков привела бы к фатальным последствиям. По нашим данным, инвазия не была обнаружена по результатам предоперационного исследования материалов биопсии или эксцизии у 49 (38,3%) из 128 больных. У них микроинвазивный рак был «найден» в препаратах конизации, выполненной по поводу CIN2—3/CIS.

Некоторая недооценка повреждений отмечена даже в группе с мономорфными CIN — у 6 (6,1 ± 2,4%) из

Таблица 2

Соответствие гистологических заключений биопсий и операционного материала (адекватность ограниченных биопсий)

Степень неоплазии	Повреждения и совпадения					
	мономорфные			полиморфные		
	совпадает или ниже в операционном материале	выше в операционном материале	всего	совпадает или ниже в операционном материале	выше в операционном материале	всего
CIN1	18	3	21	0	0	0
CIN2	28	1	29	24	4	28
CIN3 (тяжелая дисплазия)	25	1	26	119	18	137
CIN3 (CIS)	22	1	23	149	68	217
Микрокарцинома	0	0	0	79	49	128
Всего	93	6	99	371	139	510

99 больных, что было следствием неадекватного выбора места биопсии из зон незрелой метаплазии (у 3 больных с CIN1) или наличия недоступных визуализации тяжелых повреждений внутри цервикального канала (у 3 больных с CIN2—3/CIS). Такая недооценка вполне объяснима естественными ограничениями чувствительности кольпоскопии, в частности невозможностью оценки скрытой части зоны трансформации или трудностью дифференцировки атипической зоны трансформации, соответствующей легким эпителиальным повреждениям и эпидермизирующейся в присутствии ВПЧ эктопией [10; 11].

В группе с полиморфными поражениями гиподиагностика степени повреждений отмечена у 27,3% больных. Это высоко достоверно больше, чем в группе с мономорфными поражениями ($p < 0,0001$). Частое наличие на шейке эпителиальных повреждений различной степени тяжести отражает процесс канцерогенеза. В клиническом аспекте это является причиной гиподиагностики степени повреждений по ограниченным биопсиям, часто не отражающим максимальную степень неоплазии. Эти трудности отмечаются не только при произвольных, но и при кольпоскопически направленных биопсиях, что связано со сложностью трактовки «причудливых» кольпоскопических аномальных картин. Существуют попытки стандартизировать интерпретацию кольпоскопических картин для предварительной оценки степени повреждений (оригинальный и модифицированный индексы Рейда), но ни один из предложенных подходов не позволяет предположить степень неоплазии с достаточной точностью [12—14].

Кроме того, объективно затрудняет диагностику максимальной степени повреждений естественное возрастное смещение зоны трансформации с участками неоплазии внутрь цервикального канала. При полиморфных поражениях самые тяжелые повреждения расположены в переходной зоне, соответствующей верхней границе зоны трансформации, которая у большинства пациенток после 25—30 лет доступна осмотру неполностью, а после 40 лет нередко не видна. Повреждения невидимой части зоны трансформации, имеющей множество крипт, не могут быть представлены в биоптатах и не всегда присутствуют в соскобе.

Возможна ситуация, когда в биоптатах с эктоцервикса обнаруживают CIN1—2, при которых применимы консервативное ведение или поверхностная деструкция, однако при этом в частично или полностью скрытой зоне трансформации с пораженными криптами сохраняются тяжелые повреждения, способные дать начало скрытому прогрессированию и инвазивному процессу. Место деструкции покрывает неизмененный плоский эпителий, что не позволит своевременно диагностировать эндофитно распространяющийся инвазивный рак, в том числе «замурованный» в криптах. Все это может повлечь за собой позднюю диагностику и запущенность заболевания, несмотря на систематическое наблюдение за больной, что подтверждают данные анамнеза некоторых больных распространенным инвазивным РШМ, недавно получавших лечение по поводу CIN.

В связи с этим при подозрении на тяжелую степень CIN (HSIL или клетки рака в мазках) у больных с види-

мой зоной трансформации предпочтение следует отдать петлевой эксцизии, включающей весь измененный эпителий эктоцервикса с переходной зоной. При этом следует погружать петлю в проекции цервикального канала не менее чем на 7 мм, ориентируясь на глубину расположения зоны стыка. При подозрении на тяжелые повреждения и скрытой зоне трансформации с невидимой переходной зоной, т. е. при неудовлетворительных условиях кольпоскопии, целесообразно выполнить конизацию с выскабливанием остатка цервикального канала. Эти процедуры имеют целью удаление всей зоны трансформации. Полученный материал будет содержать практически все очаги CIN, что не позволит пропустить максимальную степень неоплазии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетанные эпителиальные поражения разной степени обнаруживаются более чем у $2/3$ больных CIN и микроинвазивным РШМ и встречаются намного чаще ($71,8 \pm 1,5\%$), чем мономорфные ($28,2 \pm 1,5\%$). Полиморфная картина эпителиальных неоплазий в зоне трансформации — клиническое отражение естественного течения канцерогенеза при сосуществовании эпителиальных клонов с разным мутагенным потенциалом, возникших в ходе опухолевой конверсии.

Этот процесс при длительном течении сопровождается возникновением и одновременным наличием на шейке матки эпителиальных повреждений разной степени. Разделение непрерывного неопластического процесса на 3 степени интраэпителиальных повреждений носит условный характер. Клинический диагноз должен быть установлен по максимальной степени неоплазии, которую из-за полиморфности повреждений не всегда отражает прицельная биопсия.

Это служит причиной гиподиагностики степени неоплазии по результатам ограниченной биопсии более чем у $1/4$ больных с полиморфными поражениями ($27,3 \pm 2\%$). У больных с подозрением на повреждения тяжелой степени при видимой зоне трансформации следует отдавать предпочтение ее петлевой эксцизии, а при ограничении видимости — конизации шейки матки, что позволит избежать гиподиагностики степени неоплазии при одновременном хорошем лечебном эффекте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis // J. Natl. Cancer Inst. — 2000. — Vol. 92. — P. 690—698.
2. Human papillomavirus and cervical cancer / Schiffman M., Castle P. E., Jeronimo J., Rodriguez A. C., Wacholder S. // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 890—907.
3. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study / McCredie M. R., Sharples K. J., Paul C., Baranyai J., Medley G., Jones R. W., Skegg D. C. // Lancet Oncol. — 2008. — Vol. 9. — P. 425—434.
4. The Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology 2001 / Solomon D., Davey D., Kurman R., Moriarty A., O'Connor D., Prey M., Raab S., Sherman M., Wilbur D., Wright T. Jr., Young N. // JAMA. — 2002. — Vol. 287, N 16. — P. 2114—2119.
5. Tranbaloc P. Natural history of precursor lesions of cervical cancer // Gynecol. Obstet. Fertil. — 2008. — Vol. 36, N 6. — P. 650—655.
6. Risk factors for the progression or persistence of untreated mild dysplasia of the uterine cervix / Song S.-H., Lee J.-K., Oh M.-J., Hur J.-Y., Park Y.-K., Saw H.-S. // Int. J. Gynecol. Cancer. — 2006. — Vol. 16. — P. 1608—1613.

7. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications / Snijders P. J., Steenberg R. D., Heideman D. A., Meijer C. J. // J. Pathol. — 2006. — Vol. 208. — P. 152—164.

8. Киселев Ф. А. Генетические и эпигенетические факторы прогрессии опухолей шейки матки // Вестн. РАН. — 2007. — № 11. — С. 25—32.

9. Jo H., Kim J. W. Implications of HPV infection in uterine cervical cancer // Cancer Ther. — 2005. — Vol. 37. — P. 419—434.

10. Clonality analysis and human papillomavirus infection in squamous metaplasia and atypical immature metaplasia of uterine cervix: is atypical immature metaplasia a precursor to cervical intraepithelial neoplasia 3? / Miyatake T., Ueda Y., Yoshino K., Shroyer K. R., Kanao H., Sun H., Nakashima R., Kimura T., Wakasa T., Enomoto T. // Int. J. Gynecol. Pathol. — 2007. — Vol. 26, N 2. — P. 180—187.

11. Duggan M. A., Akbari M., Magliocco A. M. Atypical immature cervical metaplasia: immunoprofiling and longitudinal outcome // Hum. Pathol. — 2006. — Vol. 37, N 11. — P. 1473—1481.

12. Prediction of high-grade squamous intraepithelial lesions using the modified Reid index / Hong D. G., Seong W. J., Kim S. Y., Lee Y. S., Cho Y. L. // Int. J. Clin. Oncol. — 2010. — Vol. 15, N 1. — P. 65—69.

13. A prospective study to evaluate the correlation between Reid colposcopic index impression and biopsy histology / Mousavi A. S., Fakour F., Gilani M. M., Behtash N., Ghaemmaghami F., Karimi Zarchi M. // J. Low Genit. Tract. Dis. — 2007. — Vol. 11, N 3. — P. 147—150.

14. Роговская С. И. Практическая кольпоскопия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 232 с.

Поступила 08.02.2011

Lubov Ivanovna Korolenkova¹

COEXISTENCE OF VARIOUS-GRADE CERVICAL EPITHELIAL NEOPLASIAS IN COURSE OF CARCINOGENESIS AS AN OBJECTIVE REASON FOR DIAGNOSTIC ERRORS IN PATIENTS WITH CIN AND MICROINVASIVE CERVICAL CANCER

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Outpatient Department, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

Address for correspondence: Korolenkova Lubov Ivanovna, Outpatient Department, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF; e-mail: Lkorolenkova@mail.ru

Coexistence of various-grade epithelial lesions in course of carcinogenesis and related possibility of underestimation of neoplasia grade were studied by results of punch biopsy in 878 patients with CIN and cervical microcarcinoma. Coexistence of various-grade neoplasias was discovered in 630 (71.8 ± 1.5%) cases. The more severe was the maximal grade of neoplasia, the less frequent were monomorphic lesions. Probability of underestimating neoplasia grade by punch biopsy was high and correlated with lesion polymorphism. Neoplasia grade was underestimated in 135 of 510 (27.3 ± 2.0%) patients with coexistence of various grade neoplasias, which was significantly more frequently than in cases with monomorphic lesions ($p < 0.0001$). Microinvasive carcinoma was shown to coexist with low-grade CIN foci (35.6% of microcarcinoma cases). Sampling from these foci may result in inadequate estimation of lesion grade with subsequent superficial ablation or expectant management. In cases suspected of severe epithelial lesions large loop excision biopsy or conization should be preferred.

Key words: CIN, microinvasive cervical cancer, viral carcinogenesis, diagnostic error, lesion polymorphism.