

УДК 618.146-006.6-072.1

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

З.М. Измайлова, Э.К. Макимбетов, Д.К. Айтышова, И.М. Ахатова

Анализируется цитологический скрининг как важный аспект в ранней диагностике рака шейки матки у женщин.

Ключевые слова: рак шейки матки; заболеваемость; диагностика; скрининг.

Введение. Рак шейки матки (РШМ) относится к наиболее распространенным и социально значимым онкологическим заболеваниям. Ежегодно в мире диагностируется от 450 до 500 тыс. новых случаев РШМ, и ежегодно умирают от него около 231 тыс. женщин [1, 2]. В России в структуре заболеваемости среди злокачественных новообразований у женщин РШМ занимает четвертое место, а в структуре смертности находится на 6 месте [3].

Больные РШМ занимают особое место среди онкологических больных. Несмотря на клиническое впечатление, что в последнее десятилетие имеет место снижение уровня заболеваемости РШМ, в ряде стран заболеваемость женщин в возрастной группе моложе 50 лет возросла 1,5 раза [4, 5]. В России среди заболевших РШМ 45,8 % составляют больные моложе 50 лет, а 5 % – моложе 30 лет [4].

В России наблюдается неуклонный рост заболеваемости РШМ. Так, если в 2002 г. зарегистрировано 12 285 новых случаев заболевания, то в 2004 г. – 12 727, а в 2005 г. – уже более 12 927 новых случаев инвазивных форм РШМ. При этом наблюдается рост заболеваемости РШМ среди молодых женщин в возрасте до 40 лет. Особенно заметно повышение заболеваемости (7 % в год) среди женщин в возрасте до 29 лет [3]. В Соединенных Штатах РШМ – вторая ведущая причина смерти от злокачественных новообразований женской репродуктивной системы после рака молочной железы в возрастной группе 20–39 лет [5, 6].

В Санкт-Петербурге в 2005 г. зарегистрировано 388 новых случаев заболевания РШМ и умерли 244 женщины [7].

К большому сожалению, доля больных РШМ, выявленных на ранних стадиях, остается относительно небольшой. Внедрение скрининговых про-

грамм в США позволяет выявить в преинвазивной стадии более 2/3 новообразований шейки матки и 70–80 % больных в I–II стадиях заболевания [2]. В России в среднем только у 10 % больных, взятых на учет по поводу РШМ, выявляются ранние (0–Ia) стадии, у 58,7 % пациенток – I–II стадии заболевания. Инвазивные и распространенные стадии РШМ диагностируются у больных в широком диапазоне значений от 24,7 до 90,2 %. Лабораторные методы исследования позволяют выявить только морфологические изменения эпителия шейки матки и цервикального канала [6, 8].

Целью настоящего исследования стал анализ литературных данных касательно имеющихся и новых диагностических методов при РШМ.

Результаты обзорного исследования. Стандартом раннего (доклинического) выявления РШМ является цитологический метод. Однако чувствительность цитологического метода остается недостаточно высокой и составляет от 5 до 83,3 % [9]. С внедрением новых цитологических и биохимических методов исследования (определение плоидности ядер, вирусные и тканевые биомаркеры; белки: bcl, E-6, E-7 и др.) появились новые диагностические возможности выявления РШМ на доклиническом этапе [10]. Развитие доклинической диагностики РШМ во второй половине XX в. пошло по пути определения в сыворотке крови опухолевых маркеров. Для диагностики РШМ наиболее значимыми были признаны антиген плоскоклеточной карциномы (SCC), специфический тканевой полипептид и раково-эмбриональный антиген (РЭА). Однако большинство из предложенных маркеров обладают недостаточно высокой чувствительностью и специфичностью. При этом только SCC применяется для мониторинга течения плоскоклеточного РШМ, прогноза и эффективности проводимого лечения [11].

Весьма перспективной является разработка новых подходов, позволяющих определять ранние биохимические нарушения, коррелирующие с неопластической трансформацией. При этом целесообразно определение этих показателей в участке, наиболее близком к месту их синтеза. Перспективным в этом направлении является исследование уровня РЭА/РЭА подобных антигенов в вагинальном секрете [10].

Из целомической жидкости голотурии *Apostichorus japonicus* (дальневосточного трепанга) учеными Тихоокеанского института биоорганической химии был выделен и охарактеризован лектин, получивший название маннан-связывающего лектина трепанга (МСЛ-Т). Было показано, что МСЛ-Т специфически взаимодействует с углеводными цепями РЭА. Нами была оценена информативность цитологического материала, полученного при скрининге РШМ с применением традиционного набора инструментов и комбинации цервикальной щетки Сутобrush и деревянного шпателя Эйра. При этом был оценен также риск развития РШМ в группе женщин при наличии положительного цитологического заключения о злокачественном поражении шейки матки и отрицательном результате гистологического исследования и показана возможность повышения эффективности доклинической диагностики РШМ при цитологическом скрининге. Снижение уровня концентрации лектин-связанных РЭА/РЭА-подобных антигенов (ЛСА), выявляемое лектин-иммуноферментным методом в вагинальном секрете, показало значительную корреляцию со злокачественными заболеваниями шейки матки. В результате проведенных исследований выявлена достоверная закономерная зависимость ложноотрицательных цитологических результатов от качества цитологических препаратов.

Применение высоких технологий в лечении требует современного диагностического обеспечения [12]. Ряд инструментальной визуализации представлен следующими методами: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. УЗИ обладает преимуществами: безопасность в отношении лучевой нагрузки для пациентки и врача, достаточная точность и высокая достоверность полученных результатов, доступность исследования, проведение исследования в режиме реального времени. УЗИ у больных РШМ применяется как для диагностики патологического процесса, так и для мониторинга в процессе лечения с целью своевременной коррекции и оценки эффективности лечебных мероприятий. Применение современных ультразвуковых сканеров позволяет оценить размеры, форму, состояние контуров и экоструктуру шейки матки [12].

Изучение особенностей ангиогенеза опухоли способствует пониманию патогенетических механизмов ее роста и разработке противоопухолевой стратегии. На основании эффекта Допплера созданы методики цветового доплеровского картирования и спектрального анализа кровотока. Эти методики позволяют одновременно получить изображение интересующего объекта и его сосудистой сети в режиме реального времени, определить параметры кровотока.

Д.Н. Ворговой впервые было проведено изучение возможностей комплексного ультразвукового мониторинга у больных РШМ и получивших лечение по различным схемам: сочетанное лучевое лечение, химиолучевое лечение, химиолучевое лечение с применением локальной гипертермии; исследованы особенности васкуляризации шейки матки. Применение цветового доплеровского картирования и импульсно-волновой доплерометрии кровотока позволяет точно оценить степень и характер васкуляризации шейки матки при раке. Морфологическое строение опухоли и результаты комплексного ультразвукового мониторинга до лечения с вероятностью 93 % определяют прогноз у больных РШМ в течение шести месяцев после лечения.

В последнее время много внимания уделяется значению иммуногистохимических показателей, отражающих функциональное и биохимическое состояние опухолевых клеток, в оценке особенностей течения и исхода онкологического заболевания и чувствительности опухоли к проводимой терапии [12].

Одним из наиболее широко используемых показателей прогноза онкологического заболевания является пролиферативная активность клеток опухоли. Пролиферативный индекс служит независимым прогностическим показателем возникновения рецидива и коррелирует с общей и безрецидивной выживаемостью при самых разнообразных новообразованиях, а также является предсказательным фактором для определения их чувствительности к химио- и лучевой терапии. В настоящее время существуют высокоинформативные иммуногистохимические маркеры пролиферации. В первую очередь, к ним относится антиген Ki-67, экспрессирующийся практически во всех фазах митотического цикла, и, в соответствии с этим, отражающий пролиферативный пул опухоли. В работах, посвященных опухолям шейки матки, принципиально доказано прогностическое значение индекса Ki-67 [10, 13].

Только в самое последнее время появились сведения о том, что экспрессия энзимов Ki-70, Ki-86, являющихся составной частью ДНК-зависимой протеинкиназы, участвующей в репарации двухни-

тевых разрывов ДНК, является предсказательным маркером эффективности ЛТ рака толстой кишки, шейки матки, пищевода [13]. Эти протеины, пожалуй, первые и пока единственные критерии действия лучевых факторов на опухоль, и заслуживают дальнейшего интенсивного изучения.

Показано, что пролиферативная активность является независимым прогностическим фактором течения и исхода местно-распространенного РШМ. Была показана высокая экспрессия антигена Ki-67, отражающая высокий уровень пролиферативной потенции опухоли, являющаяся неблагоприятным фактором клинического течения и исхода заболевания РШМ, по своей информативности превосходящим такие традиционно учитываемые показатели, как стадия заболевания и степень дифференцировки опухоли.

Скрининг рака шейки матки. В настоящее время научно доказано, что РШМ является предотвратимым заболеванием, если разработана и внедрена эффективная программа скрининга [14]. Было установлено, что процесс злокачественной трансформации эпителия шейки матки занимает от 10 до 20 лет. Диагностика заболевания на стадии предрака позволяет предотвратить появление инвазивного рака и снизить смертность от РШМ [7].

Впервые в мире цитологический скрининг РШМ стал проводиться в канадской провинции Британская Колумбия с 1949 г. Затем программы скрининга начали осуществляться в других странах мира: в 50-х гг. – в США и Китае, с начала 60-х – в Японии, Финляндии, Швеции, Исландии, с начала 70-х – в Германии, Бразилии и других странах [15]. В канадской провинции Британская Колумбия в результате скрининга отмечено снижение заболеваемости РШМ с 28,4 случаев на 100 тыс. женщин старше 20 лет в 1955 г. до 6,3 в 1980–1984 гг. (снижение на 78 %); смертность снизилась на 72 %. К началу 90-х гг. эти показатели снизились еще больше (соответственно на 80 и 75 %). В Шанхае частота РШМ с 1958 по 1977 г. уменьшилась более чем в 10 раз (с 195,3 до 14,8 случаев на 100 тыс. женщин). В Исландии, где общенациональные программы охватывали почти все возрастные группы (29–59 лет), и охват женщин скринингом приближался к 100 %, за 20-летний период смертность от РШМ снизилась на 80 %.

В Советском Союзе инициатором создания цитологической службы и проведения цитологического скрининга рака шейки матки стал академик АМН СССР А.И. Серебров. Первые программы цитологического скрининга РШМ стали осуществляться в 1964 г. в Ленинградской области в системе медицинских учреждений Октябрьской

железной дороги. С 1977 г. в России началось формирование централизованных цитологических лабораторий. После приказа № 1253 от 30 декабря 1976 г. цитологический скрининг был включен в систему ежегодных массовых профилактических осмотров на предприятиях, декларировано взятие мазков из шейки матки для цитологического исследования у всех женщин в возрасте от 18 лет в женских консультациях и смотровых кабинетах поликлиник.

Несмотря на внедрение скрининга, охват программой даже в г. Санкт-Петербурге и Москве составил не более 30 %. Основной причиной недостаточной эффективности скрининга признана его неудовлетворительная организация, отсутствие активного привлечения женщин и разъяснительной работы со стороны врачей.

Подходы к проведению скрининга РШМ сильно варьируют в разных странах. Выбор программы скрининга должен проводиться с учетом медицинской, социальной и экономической эффективности. В здравоохранении процедура принятия решения требует от руководителя учета множества самых разнообразных факторов – экономических, технологических, социальных, политических и др. Клинико-экономический анализ является важным элементом современного здравоохранения, позволяющим оценить медицинскую эффективность, рациональность финансовых вложений, оптимизировать планирование ресурсного обеспечения здравоохранения.

Несмотря на то, что страны с развитой рыночной экономикой тратят значительное количество ресурсов на систему здравоохранения, существует твердая убежденность в необходимости экономической оценки всех проводимых мероприятий с целью выбора наиболее эффективного и экономически рационального подхода. При растущей стоимости медицинских технологий и ограниченных средствах рациональное использование ресурсов системы здравоохранения и обеспечение высокого качества медицинской помощи определяет успех реформирования системы здравоохранения.

На сегодняшний день не оставляет сомнений, что оценка клинико-экономической эффективности является важным критерием при выборе методов обследования, лечения и профилактики.

В исследовании Н.Ю. Королевой впервые в России применены методы экономического анализа для оценки эффективности проведения скрининга рака шейки матки [15]. Разработана математическая модель, позволяющая провести оценку клинико-экономической эффективности скрининга РШМ и сравнить различные программы скрининга.

На основе клинико-эпидемиологического анализа РШМ в России и Тверской области обоснован ряд переменных для математической модели оценки экономической эффективности и разработана математическая модель скрининга РШМ, позволяющая провести сравнение различных программ скрининга и дать клинико-экономическое обоснование для выбора конкретной программы [15].

Наименьшие затраты и максимальное число сохраненных лет жизни установлены при использовании программ “Папаниколау кольпоскопия” и “Папаниколау – вирус папилломы человека” при условии, что не менее 80 % женщин будут охвачены скринингом, при чувствительности цитологии – 80 % и более, специфичности – 86 % и более.

Более высокие показатели охвата скринингом отмечены у женщин в возрасте 35–54 лет, замужних, с высшим или средним специальным образованием, имеющих высокий уровень знаний по вопросам проведения скрининга ($p < 0,05$).

По результатам анкетирования женщин и углубленного интервьюирования акушеров-гинекологов установлено, что к факторам, препятствующим внедрению скрининга в Тверской области, относятся: низкий уровень медицинской грамотности женщин по вопросам профилактики, ранней диагностики и лечения РШМ; отсутствие стандарта по проведению скрининга; устаревшее диагностическое оборудование; отсутствие контроля за качеством проведения теста; отсутствие у врачей финансового стимула к проведению скрининга. Реализация экономически эффективной программы “ПАП-кольпоскопия” в Тверской области привела к увеличению процента выявления женщин в стадии дисплазии шейки матки. Внедрению скрининга способствовало повышение медицинской активности женщин и врачей [15].

Таким образом, диагностика рака шейки матки, особенно на ранних этапах, является актуальной проблемой в онкологии. Существующие методы ранней диагностики требуют дальнейшего совершенствования. Цитологический скрининг является одним из главных инструментов для предотвращения этого грозного заболевания у женщин.

Литература

1. *Greenlee R.T., Murray T., Bolden S., Wingo P.A.* Cancer Statistics, 2000 // *CA Cancer J. Clin.* 2000. V. 50. P. 7–33.
2. *Jemal A., Tiwar R.C., Murray T. et al.* Cancer Statistics. 2004 // *CA Cancer J. Clin.* 2004. V. 1 (54). P. 8–29.
3. *Чиссов В.И.* О состоянии онкологической помощи населению России в 2004 г. / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. М., 2005.
4. *Чиссов В.И.* Злокачественные новообразования в России в 2007 г. (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Б.Н. Ковалев. М., 2009. С. 9–11.
5. *Jemal A., Siegel R., Ward E. et al.* Cancer statistics, 2006 // *CA Cancer J. Clin.* 2006. V. 56. P. 106–130.
6. *Давыдов М.И.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20. Приложение 1. 150 с.
7. *Мерабишвили В.М.* Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге / В.М. Мерабишвили. СПб., 2007. С. 9–10.
8. *Давыдов М.И.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006. Т. 1. № 3. Приложение 1. 135 с.
9. *Родионова О.М.* Цитологический скрининг рака шейки матки: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.25. / О.М. Родионова. Владивосток, 2007. 139 с.
10. *Винокуров В.Л.* Иммуногистохимические маркеры в качестве прогностических критериев в онкогинекологии / В.Л. Винокуров, К.М. Пожариский, Г.М. Жаринов и др. // Вопросы онкологии. 2008. № 4. С. 463–470.
11. *Дубовецкая О.Б.* Диагностический алгоритм использования серологического опухолевого маркера SCC у больных раком шейки матки: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / О.Б. Дубовецкая. М., 2005. 123 с.
12. *Воргова Д.Н.* Возможности комплексного ультразвукового мониторинга в оптимизации лечения больных раком шейки матки: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14. / Д.Н. Воргова. Уфа, 2009. 112 с.
13. *Wilson C.R., Davidson S.E., Jackson S.P., et al.* Expression of Ki70 correlates with survival in carcinoma of the cervix // *Br J Cancer.* 2000. V. 83 (12). P. 1702–1706.
14. *Хутиева И.К.* Профилактика и ранняя диагностика фоновых, предраковых заболеваний и рака шейки матки: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / И.К. Хутиева. Ростов н/Д, 2007. 146 с.
15. *Королева Н.Ю.* Разработка модели и оценки экономической эффективности скрининга рака шейки матки (на примере Тверской обл.): дис. ... канд. мед. наук: 14.00.33 / Н.Ю. Королева. М., 2007. 160 с.