

РАК ШЕЙКИ МАТКИ (ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, СКРИНИНГ И ДИАГНОСТИКА)

Н. Букуев – аспирант

Проанализированы основные показатели распространенности рака шейки матки. Показана роль скрининга в диагностике ранних форм рака и предрака шейки матки. Основным диагностическим способом в раннем выявлении рака шейки матки остается исследование мазков по Папаниколу.

Ключевые слова: рак шейки матки; заболеваемость; вирус папилломы человека; эпидемиология.

В большинстве стран мира, например, в США, рак шейки матки (РШМ) занимает третье место среди гинекологических злокачественных новообразований [1], уступая лишь раку молочной железы. В 2001 г. было зарегистрировано 12900 новых случаев РШМ в США и 4400 – с летальным исходом, в 1998 г. 12800 случаев РШМ и 4800 соответственно. В развитых странах мира заболеваемость относительно низкая из-за интенсивной программы скрининга [2, 4]. И в этом огромную роль сыграл тест по Папаниколу, который часто обнаруживает и бессимптомные преинвазивные поражения шейки матки, особенно на ранних стадиях. Частота заболеваемости РШМ уменьшилась с 32 на 100 тыс. в 40-х годах XX в. до 8,3 на 100 тыс. в 80-х. Однако во многих странах мира частота цервикального рака и смертности высокая.

В Кыргызстане ежегодно в среднем заболевание РШМ регистрируется у 221 женщины, а стандартизованный показатель заболеваемости

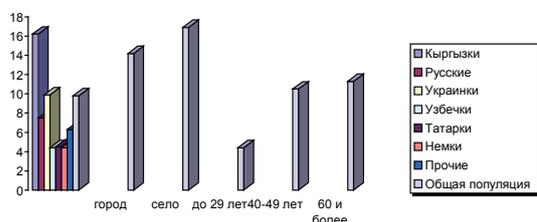
составляет 9,8 на 100 тыс. Среди кыргызок, по сравнению с другими этническими группами, заболеваемость выше и равна 16,5 на 100 тыс. населения.

Ежегодно регистрируется около 500000 новых случаев РШМ. Существуют регионы с очень высокими уровнями заболеваемости – это государства Латинской Америки. Высокие уровни также отмечены в странах Южной, Юго-Восточной Азии и некоторых регионах Африки, в основном расположенных ниже Сахары. Низкие показатели РШМ зарегистрированы в Западной Европе, Северной Америке, Среднем Востоке и Китае [3, 4].

Большинство женщин заболевает РШМ в 40–50 лет [5]. Заболеваемость РШМ также зависит от расовой принадлежности и уровня социально-экономического развития страны.

В общей популяции у женщин заболеваемость чаще встречается в возрасте 40 лет и старше. Заболеваемость РШМ среди кыргызок выше,

чем в остальных этнических группах. Также несколько выше частота заболеваемости женщин РШМ в сельской, чем в городской популяции (см. рисунок).



Заболеваемость женщин РШМ в Кыргызстане в зависимости от этнической группы и места проживания (город, село).

Этиология рака шейки матки. Многочисленные эпидемиологические исследования довольно четко объясняют этиологические аспекты РШМ. Среди факторов риска ведущими являются количество сексуальных партнеров, курение, этническая принадлежность, низкий социально-экономический статус и наличие папилломавирусной инфекции [6]. Причинами РШМ являются болезни, передающиеся половым путем, в том числе вирус простого герпеса.

Вирус папилломы человека. Папилломавирус является ДНК-содержащим вирусом, который вызывает пролиферативные повреждения. Существует около 80 субтипов этого вируса, из которых 25 поражают генитальный тракт [7]. Субтипы подразделяются на категории риска (низкой, промежуточной и высокой степени). Подразделение связано с глубиной и шириной инвазии в строму тканей. Такие повреждения стромы чаще называются преинвазивными поражениями или цервикальными интраэпителиальными поражениями (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) или чешуйчато-интраэпителиальными повреждениями (squamous intraepithelial lesions – SIL) шейки матки. CIN имеет три степени градации в зависимости от состояния эпителиальной дифференцировки.

К субтипу с низким риском развития РШМ относят 6 и 11 типы папилломавирусов, которые вызывают низкодифференцированные варианты цервикальных интраэпителиальных поражений (CIN I или LSIL). Высокий риск имеют такие субтипы, как 16, 18, 31 и 51, которые на практике часто сочетаются с опухолями аногенитальной области [8].

РШМ всегда начинается с предрака, который легко выявить при кольпоскопии и биопсии, а также при специальном тестировании (Pap test). Следует отметить, что примерно 1/3 скваматозных поражений шейки матки подвергается спонтанной регрессии. Часть повреждений приобретает персистирующий дремлющий статус, а часть начинает прогрессировать. Из цервикальных интраэпителиальных неоплазий примерно 10% переходит в карциному *in situ*, а 1% – в инвазивный рак.

Вирус иммунодефицита человека. С открытием вируса появились сообщения, что у таких больных часто обнаруживался РШМ. Цервикальная неоплазия стала одним из составляющих ВИЧ-синдрома. ВИЧ так же, как и вирус папилломы человека, передается половым путем. Поэтому всем инфицированным женщинам ВИЧ-клиницисты рекомендуют регулярное исследование на Pap-тест и кольпоскопию.

Гормоны. Известно, что различные гормональные влияния являются кофакторами в развитии РШМ. Однако, по мнению одних исследователей, существует четкая зависимость развития рака шейки матки от применения гормональных контрацептивов [6]. Другие отмечают, что использование эстроген-прогестинзаместительной терапии не вызывает увеличения частоты заболеваемости РШМ в общей популяции [7].

Аденокарцинома. Гистологически обычно выявляется чешуйчато-клеточная карцинома шейки матки, однако примерно в 10% случаев обнаруживается аденокарцинома. Скваматозное поражение часто сочетается с glandулярным повреждением вирусом папилломы стромы органа. Связь эта до сих пор не ясна, однако четко прослеживается роль вируса папилломы человека в развитии этого вида неоплазии.

Отмечено, что аденокарцинома шейки матки чаще встречается в странах с развитой экономикой и среди женщин молодого возраста. Особенно увеличились случаи заболеваемости этим вариантом РШМ в 70 и 80-х годах прошлого столетия. Существует гипотеза, что это было связано с оральным применением контрацептивов [1, 8].

Скрининг рака шейки матки. Мазки по Папаниколау (Pap test) начали успешно использоваться с 1950 года [9]. Внедрение этого метода значительно повысило эффективность раннего выявления РШМ и классифицировать РШМ (см. таблицу).

Это было актуально и доступно (простой и дешевый) для населения с низким социально-экономическим уровнем [8]. Фактически, изменилась лишь номенклатура и интерпретация ясности и четкости результатов исследования, которые были важны для клиницистов. Внедрение компьютерной обработки этого теста позво-

лило значительно повысить чувствительность и большую его точность. В большинстве стран мира этот тест с тройной схемой обследования (на ДНК-папилломавирус, преинвазивный и инвазивный рак) должен стать доступным для широких слоев населения.

Классификация рака шейки матки

TNM	Стадии	Первичная опухоль
T x		Первичная опухоль не может быть оценена
T 0		Нет очевидных признаков первичной опухоли
T is	0	Карцинома in situ
T 1	1	Первичный очаг ограничен маткой (нет распространения на тело матки)
T 1a*	1A	Инвазивный рак определяют только микроскопически. Инвазия стромы с максимальной глубиной не более 5мм, горизонтально не более 7мм. Вовлечение кровеносных или лимфатических сосудов не влияет на классификацию
T 1a1	1A 1	Измеряемая инвазия стромы 3мм или менее, горизонтальное распространение 7 мм или менее
T 1a2	1A 2	Измеряемая стромальная инвазия более 3 мм, но менее 5 мм, горизонтальное распространение 7 мм или менее
T 1b	1B	Клинически определяемое поражение, ограниченное шейкой матки, или микроскопическое поражение, превышающее T1a/1A2
T 1b1	1B 1	Клинически определяемое поражение 4 см или менее в максимальном измерении
T 1b2	1B 2	Клинически определяемое поражение более 4 см в максимальном измерении
T 2	2	Рак распространяется за пределы шейки матки, но без вовлечения стенок таза и нижней трети влагалища
T 2a	2A	Опухоль без инфильтрации параметрия
T 2b	2B	Опухоль с инфильтрацией параметрия
T 3	3	Опухоль инфильтрирует параметрий до стенок таза и/или вовлечена нижняя треть влагалища, и/или вызывает гидронефроз, либо определяют нефункционирующую почку
T 3a	3A	Опухоль вовлекает нижнюю треть влагалища, но не распространяется на стенки таза
T 3b	3B	Опухоль распространяется на стенки таза и/или вызывает гидронефроз, либо нефункционирующая почка
T 4	4A	Опухоль вовлекает слизистую оболочку мочевого пузыря или прямой кишки и/или распространяется за пределы таза
		Регионарные лимфатические узлы (N)
N X		Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N 0		Не выявлено изменений в регионарных лимфатических узлах
N 1		Выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах
		Отдаленные метастазы (M)
M X		Отдаленные метастазы не могут быть оценены
M 0		Нет признаков отдаленных метастазов
M 1	4B	Имеются отдаленные метастазы

* Все микроскопически определяемые поражения – даже с поверхностной инвазией – относятся к стадии T 1b/1B.

Новые технологии. В последние годы появилось несколько новых технологий по ранней диагностике РШМ, целью которых была попытка увеличить чувствительность и уменьшить ложно-отрицательные результаты, которые были характерны для традиционного скрининга. Для этого были предложены два автоматизированных устройства рескрининга, которые были разрешены Департаментом по разрешению продовольственных и фармацевтических продуктов (AutoPap 300 QC (NeoPath, Redmond, Wash.) и PapNet (Neuromedical Systems, Suffern, N.Y.)). Оба предназначены для идентификации возможных ложно-отрицательных результатов, которые были сделаны предварительно вручную. При этом было выявлено, что фактически 10% тестов, которые были приняты как “норма”, впоследствии после автоматизированного рескрининга оказались патологическими [9].

Так называемая жидкостная цитология основана на том, что цервикальные клетки помещаются в жидкостную среду и посредством фильтрации через кровь, слизистые и воспалительные клетки производится их анализ. При этом получают однослойные клетки, которые затем обследуются традиционно. Такая методика позволила выявить большее количество цервикальных дисплазий (почти на 13% больше, чем при традиционном Пап-тесте). Далее было выявлено, что новая жидкостная технология также эффективна в диагностике вируса папилломы человека.

Таким образом, в настоящее время имеются определенные наработки в понимании этиологических и эпидемиологических аспектов РШМ. Получает развитие стратегия химиопрофилактики РШМ, использование вакцины против вируса папилломы человека.

Литература

1. *Elkas J., Farias-Eisner R.* Cancer of the uterine cervix. // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 1998. – V. 10. – P. 47–50.
2. *Ferlay Jacques et al.* GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide // *IARC Cancer Base.* № 5, version 2.0 (Lyon, France: IARC, 2004), www.depdb.iarc.fr/Globocan/GLOBOframe.htm
3. *Макимбетов Э.К., Василевский М.Г., Сатылганов И.Д., Бебезов Б.Х.* Статистика и методология рака. – Бишкек, 2003. – С. 23–34.
4. *Урманчиева А.Ф., Мерабшвили В.М., Сельков С.А. и др.* Эпидемиология и диагностика рака шейки матки // *Акуш. и гинекол.* – 2001. – Т. TLX. – Вып. 1. – С. 80–86.
5. *Бохман Я.В., Лютра У.К.* Рак шейки матки. – Кишинев: Штиница, 1991. – 135с.
6. *Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., Севастьянова Н.В., Чуруксаева О.Н.* Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции // *Вопр. онкол.* – 2002. – Т.48. – №1. – С. 43–46.
7. *Александрова Ю.Н., Лыцев А.А., Сафронникова Н.Р. и др.* Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга // *Вопр. онкол.* – 2000. – Т.46. – №2. – С. 175–179.
8. *Bosch F.X., Munoz N., de Sanjose S., et al.* Risk factors for cervical cancer in Columbia and Spain. // *Int J Cancer.* – 1992. – V. 52. – P. 750–758.
9. *Новик В.И., Сафронникова Н.Р., Урманчиева А.Ф., Кутуева Ф.Р.* Пути повышения эффективности цитологического скрининга рака шейки матки // *Матер. Всероссийск. симпоз. “Новые информационные технологии в онкологической статистике”* / Под ред. В.М. Мерабшвили – СПб., 2001. – С. 195–197.