

Вместе с тем наше исследование выявило определенные трудности при УЗ-диагностике метастазов в забрюшинных ЛУ, яичниках, по брюшине: наиболее высокая информативность отмечена при диагностике метастазов в парааортальных и паракавальных ЛУ (чувствительность 98%), несколько ниже — при диагностике метастазов в подвздошных ЛУ (чувствительность 62,6%); невысокие показатели получены при выявлении метастазов в яичниках (чувствительность 26,7%) и по брюшине.

В большом числе наблюдений — 35 (19,4%) — при дооперационном УЗИ метастазы в яичниках, ЛУ, по брюшине не обнаружены из-за микро-

пических размеров. Следовательно, существует необходимость поиска новых эхографических критериев, косвенным образом указывающих на вероятность наличия опухолевой диссеминации.

Выводы

Проведенное нами исследование выявило высокую информативность УЗТ в дооперационном стадировании при РТМ, особенно при начальных его стадиях.

Полученные результаты, несомненно, представляют собой важную информацию, которая необходима клиницистам для выбора адекватного объема хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Опухоли женской репродуктивной системы. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летьгина, В.В. Кузнецова. М., 2007. с. 228—54.
2. Баринов В.В. Рак тела матки (диагностика, лечение, факторы прогноза). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999.
3. COZA-NZ-UK Endometrial cancer study group. Pelvic lymphadenectomy in high risk endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer 1996;6:102—7.
4. Максимов С.Я. Минимальный рак эндометрия. СПб.: Гиппократ, 1994.
5. Нечушкина В.М., Кузнецов В.В., Лазарева Н.И., Морхов К.Ю. Современные представления о лечении рака тела матки. Сиб онкол журн 2007;(прил. 1):65—8.
6. Berman M.L., Muhammed A.A., Kanbor A. et al. Risk factors and prognosis in stage II endometrial cancer. Gynecol Oncol 1982;14:49—61.
7. Kaku T., Tsuruchi N., Tsukamoto N. et al. Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 1994;84:979—82.
8. Larson D.M., Connor G.P., Broste S.K. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. Obstet Gynecol 1996;88:394—8.
9. Pitson G., Colgan T., Levin W. et al. Stage II endometrial carcinoma: prognostic factors and risk factors in 170 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;35(4):862—7.
10. Lanciano R.M., Corn B.W., Schultz D.J. et al. The justification for a surgical staging system in endometrial carcinoma. Radiother Oncol 1993;28:189—96.
11. Wolfson A.H., Sightler S.E., Markoe A.M. et al. The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol 1992;45:142—6.
12. Zaino R.J., Kurman R.J., Diana K.L. et al. Pathologic modes to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma, the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage. Gynecologic Oncology Group. Cancer 1996;77:1115—21.
13. Creasman W.T., Morrow C.P., Bundy B.N. et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer (a GOG study). Cancer 1997;60:2035—41.
14. Inoue Y., Obata K., Abe K. et al. The prognostic significance of vascular invasion by endometrial carcinoma. Cancer 1996;78(7):1447—51.
15. Kupesic S., Kurjak A., Stilinovic K. The assessment of female infertility. In: A. Kurjak. En Atlas of transvaginal color Doppler. The current state of the art. The Parthenon Publishing group, 1994.
16. Kupesic S., Kurjak A., Vujisic S., Petrovic Z. Luteal phase defect, comparison between Doppler velocimetry, histological and hormonal markers. Ultrasound Obstet Gynecol 1997;9(2):105—12.
17. Kurjak A., Kupesic-Urek S., Schulman H., Zalud I. Transvaginal color Doppler in the assessment of ovarian and uterine blood flow in infertile women. Fertil Steril 1991;5: 870.

ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В УСЛОВИЯХ ЖЕНСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ

И.Е. Бахлаев, П.И. Ковчур

Петрозаводский государственный университет, Карелия

PREVENTION OF CANCER OF THE CERVIX UTERI AT AN ANTENATAL CLINIC

I.E. Bakhlaev, P.I. Kovchur

Petrozavodsk State University, Karelia

Cervical cancer (CC) morbidity is analyzed on the basis of the data of the Karelian cancer register over the period 1998-2007. During this period, 816 cases of CC were registered and 126 were found at an antenatal clinic (AC). Its early detection rate was ascertained to be 96% during screening at the AC. A comprehensive examination was made in 1742 women with various cervical diseases, of them 37.5% were infected with human papillomavirus (HPV). High-grade dysplasia and carcinoma in situ were diagnosed in 6.6% of the HPV-infected patients. Large-scale screening for HPV infection and pretumor disorders with their further treatment will aid in reducing CC morbidity and mortality rates.

Key words: cancer of the cervix uteri, human papillomavirus, prevention, screening

Актуальность проблемы рака шейки матки (РШМ) обусловлена высокими показателями заболеваемости и малоудовлетворительными результатами лечения. По данным ВОЗ, ежегодно в мире РШМ диагностируется более чем у 500 тыс. женщин, при этом 200 тыс. больных умирают в течение года в связи с поздней диагностикой заболевания. В России РШМ занимает 5-е место среди онкологических заболеваний и 2-е — как причина смерти от рака женщин до 45 лет [1–4].

Развитие опухоли является многоступенчатым процессом, необходимым для перехода от дисплазии шейки матки в преинвазивный и далее — в инвазивный РШМ. Этот период может составлять от 10 до 15 лет в зависимости от иммунного статуса больной, типа папилломавирусной инфекции, сопутствующей патологии и наличия дополнительного бактериального инфицирования [3, 5].

Основным этиологическим фактором возникновения РШМ у женщин является вирус папилломы человека (ВПЧ) [4, 6]. РШМ предшествуют цервикальные интраэпителиальные неоплазии, причиной которых является нарушение контроля пролиферации клетки [7–9]. РШМ встречается в возрасте 40–60 лет и в последнее время чаще регистрируется у женщин до 30 лет, что делает проблему раннего выявления неопластических процессов шейки матки социально значимой [10–12].

Для диагностики цервикальной патологии в мире используют скрининговые тесты, одобренные International Agency for Research on Cancer (IARC): традиционные цитологические методы, осмотр, кольпоскопия с применением 3–5% уксусной кислоты и раствора Люголя и молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение вирусных ДНК в материале. Дополнительные методы скрининга: специфические ВПЧ-ассоциированные тесты, тесты на определение специфических молекулярных маркеров, онкоассоциированных с ВПЧ, современные методы визуальной оценки и методики детекции в реальном времени [13].

На данном этапе сохраняющаяся высокая частота РШМ в большей степени связана с недостаточной обращаемостью женщин и в меньшей — с трудностями лабораторной диагностики и неудачами лечения. В связи с этим необходимо более широкое внедрение скрининговых программ

в группах риска, направленных на раннее выявление фоновых заболеваний шейки матки. Данная программа должна быть оптимизирована с помощью внедрения лабораторной диагностики папилломавирусной инфекции для выявления женщин, инфицированных ВПЧ-типами высокого онкогенного риска — 16 и 18, и дифференцированного подхода к лечению доброкачественных поражений шейки матки [6, 11, 13, 14].

Цель исследования — оценить возможности проведения вторичной профилактики РШМ в условиях женской консультации (ЖК).

Материалы и методы

Для определения динамики РШМ проанализированы данные Карельского республиканского ракового регистра за 1998–2007 гг. Зарегистрировано 624 случая инвазивного и 192 — преинвазивного РШМ у женщин в Карелии ($n=816$). Проведен сравнительный анализ 126 случаев РШМ, выявленных в ЖК, группа сравнения состояла из 150 женщин с впервые установленным диагнозом РШМ в Карельском республиканском онкологическом диспансере (РОД).

Средний показатель РШМ в Карелии составляет 16,4 на 100 тыс. женского населения (рис. 1). Отмечен рост как абсолютного, так и относительного числа заболевших РШМ женщин. Смертность от РШМ в Карелии составляет 7,1 на 100 тыс. женского населения. Соотношение смертности и заболеваемости РШМ, по данным исследования, составило 66,2% (среднемировой показатель равен 51%) [15].

Фактическую запущенность опухолевого процесса, а также качество лечения более достоверно характеризует показатель одногодичной летальности. По Республике Карелия этот показатель в последние годы имеет волнообразный характер, каждая 5-я женщина с РШМ погибает



Рис. 1. Динамика заболеваемости и смертности от РШМ в Карелии (на 100 тыс. женского населения)

в течение первого года после выявления заболевания.

Выживаемость больных РШМ зависит от стадии болезни, способов лечения и других факторов [16, 17]. Выявляемость преинвазивного рака и I—II стадии опухолевого процесса объективно отражает уровень ранней диагностики РШМ. В период с 1998 по 2007 г. отмечено увеличение частоты рака *in situ* и I—II стадии РШМ с 59,6 до 86,8% (рис. 2). Показатель запущенности (III—IV стадия) за эти годы уменьшился с 40,4 до 13,2%.

В нашем исследовании оценивались различные методы диагностики РШМ в условиях ЖК. С этой целью проведено комплексное обследование 1742 женщин с заболеваниями шейки матки, которое включало сбор анамнестических данных, цитологическое, кольпоскопическое и гистологическое исследования, диагностику инфекций, передаваемых половым путем, определение ВПЧ-инфекции с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты и обсуждение

Диагностика рака *in situ* у женщин в Карелии за период исследования (рис. 3) составила 23,5% ($n=192$), в I и II стадии РШМ — 51,7% ($n=422$), в III—IV стадии — 24,8% ($n=202$). Структура РШМ в ЖК за тот же период представлена: рак *in situ* — 65,9% ($n=83$), I стадия — 26,2% ($n=33$), II стадия — 3,9% ($n=5$), III стадия — 3,2% ($n=4$) и IV стадия — 0,8% ($n=1$).

Анализ данных о больных с преинвазивным раком позволяет оценить прежде всего уровень ранней диагностики РШМ. Нами отмечено увеличение заболеваемости раком *in situ* с 8,5% в 1998 г. до 28,3% в 2007 г. (см. рис. 2). В среднем по России на 100 больных с инвазивной формой РШМ приходится 13,8% преинвазивных форм опухолей, в том числе по Санкт-Петербургу — 35%, по Карелии — 25%, а в последние годы 28—30% [2, 18, 19].

В ранней диагностике РШМ большое значение играет цитологический скрининг женщин,

позволяющий выявить больных с предраковым состоянием и начальными стадиями заболевания, что дает возможность излечить пациенток «сберегательными» методами, сократить сроки их лечения, снизить случаи инвалидизации и смертности [20]. Точность цитологического теста вариабельна и зависит от многих факторов, таких как методика забора материала, техника приготовления мазков, квалификация лаборантов. В 70—90% случаев причиной ложноотрицательных цитологических ответов является неадекватный забор материала. В 10—30% наблюдений имеет место ошибочная интерпретация цитологических данных у женщин, которые регулярно проходили цитологический скрининг, но при этом забор материала или интерпретация результатов были ошибочны [21, 22]. Необходимо учитывать тот факт, что для улучшения цитологической диагностики предраковых состояний шейки матки была предложена классификация TBS (Terminology Bethesda System, 2001), более соответствующая биологии цервикального канцерогенеза и морфологической классификации интраэпителиальной неоплазии (CIN) [23].

Цитологический скрининг в группе больных РШМ в ЖК ($n=126$) показал, что мазок класса 1 отмечен у 5,6% женщин, класса 2 (ASC) — у 32,2%, класса 3 (LSIL) — у 28,9%, классов 4 и 5 (HSIL) — у 33,3%. В ряде стран (Канада, Китай, Исландия, Финляндия и др.) проведение организационного цитологического скрининга РШМ способствовало снижению заболеваемости на 70—80%, изменению структуры заболеваемости РШМ в пользу ранних форм и рака *in situ* [20]. Полученные данные и опыт проведения скрининга в этих странах показывают, что качество мазков и правильность цитологического диагноза имеют большее значение для снижения заболеваемости РШМ, чем увеличение частоты скрининга или его начала в более раннем возрасте.

Решающим фактором, непосредственно влияющим на эффективность скрининга, является

широта охвата скринингом женского населения, который, по данным В.И. Новик и соавт. [24], составляет всего 30% женщин. В Карелии, по данным популяционного ракового регистра 2001—2007 гг., этот показатель был равен 23,6—24,6%. При таком низком проценте участия женщин в скрининге трудно рассчитывать на то, что он может оказать существенное влияние на уменьшение показателей заболеваемости и смертности от РШМ.

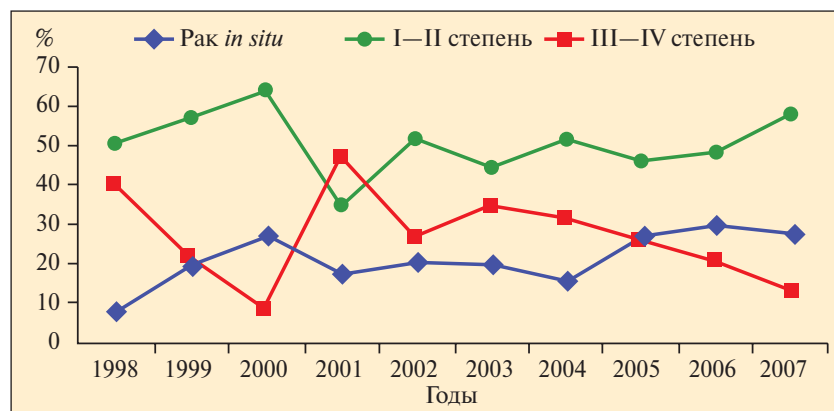


Рис. 2. Динамика ранней диагностики РШМ в Карелии

При анализе заболеваемости РШМ у женщин в исследуемых группах выявлены определенные закономерности. Из числа обратившихся в ЖК ($n=126$) в возрасте до 40 лет было 66,6%, до 50 лет — 11,1% и от 50 до 77 лет — 22,3%, в РОД ($n=150$) — 20, 24 и 56% соответственно. По данным Карельского популяционного ракового регистра, среди пациенток, относящихся к возрастной группе 21—30 лет, у 1/3 диагностирован рак *in situ* и отсутствовали III—IV стадии РШМ. У женщин в возрастной группе 51—60 лет превалирует III стадия РШМ (2/3) и не встречается рак *in situ*. При этом частота РШМ у женщин в Карелии наиболее высока в пери- и постменопаузе (пик приходится на возраст 51—60 лет) при «неорганизованном» скрининге. Средний возраст пациенток, заболевших РШМ, составляет $55,0 \pm 3,0$ года, что соответствует среднероссийским показателям [2].

При «организованном» скрининге в условиях ЖК пик заболеваемости приходится на возраст 21—40 лет, когда отмечается наибольшая частота фоновых и предраковых заболеваний (65,6%), а доля ранней диагностики РШМ составила 96,0% (см. рис. 3).

Несмотря на то что злокачественные опухоли шейки матки доступны для визуального кольпоскопического контроля, 24,8% больных поступали в Карельский РОД с III—IV стадиями опухолевого процесса. Основные причины запущенности заболевания — отсутствие клинической симптоматики на ранних стадиях и позднее обращение пациенток.

Из обследованных в ЖК пациенток ($n=126$) 73,0% не имели жалоб, 9,5% — отмечали контактные кровотечения, 10,3% — болевой синдром, 5,6% — бели, 1,6% — сочетание симптомов. Соответственно, среди женщин с впервые установленным диагнозом РШМ в Карельском РОД ($n=150$) жалоб не было в 10% случаев, контактные кровотечения зафиксированы в 18%, бели — в 30%, болевой синдром — в 10%, комплекс симптомов — в 32%. В этой группе 70% женщин не посещали гинеколога >3 (от 5 до 20) лет.

Таким образом, на ранних этапах РШМ протекает бессимптомно. Появление же клинической симптоматики указывает на инвазивные формы рака и наиболее часто первыми признаками РШМ являются бели, контактные кровотечения и боли внизу живота.

Для ранней диагностики рака и предраковых состояний

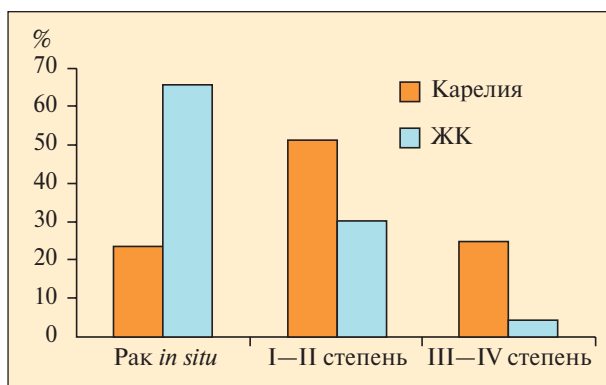


Рис. 3. Распределение больных РШМ по стадиям

ценным исследованием является кольпоскопия. Метод позволяет различать нормальную слизистую, эктопию слизистой оболочки цервикального канала, зону превращения и т.д. Так, при кольпоскопии у больных РШМ ($n=126$) в ЖК выявлено 85,7% случаев аномальной картины в виде шиповидных выростов эпителия, мозаики, пунктуации, йоднегативных зон, атипических сосудов. Кроме того, при расширенной кольпоскопии определяют зону трансформации шейки матки, которая служит мишенью для воздействия ВПЧ-инфекции [16].

С 2005 г. в ЖК внедрено ДНК-типирование на ВПЧ-инфекцию в качестве наиболее экономичного, эффективного и перспективного скрининга для выявления группы риска больных РШМ. Комплексное обследование 1742 женщин с заболеваниями шейки матки позволило обнаружить 654 (37,5%) пациентки с ВПЧ-инфекцией (рис. 4). При диагностике аномальных кольпоскопических образований (37,9%) в сочетании с ВПЧ-инфекцией выполняли биопсию с последующим морфологическим исследованием полученных образцов [24]. Выявлено 35 случаев дисплазии шейки матки

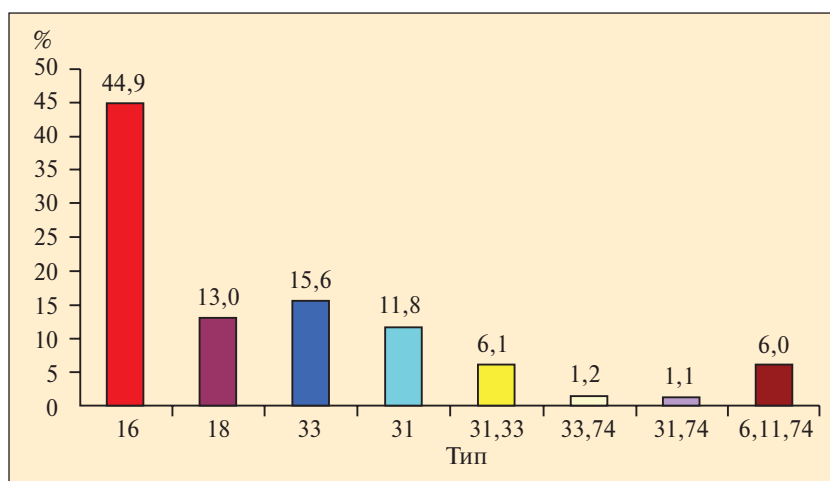


Рис. 4. Типы ВПЧ-инфекции у женщин с заболеваниями шейки матки

(14 — I степени, 10 — II степени, 11 — III степени) и 32 — рака *in situ*. Наличие фоновых заболеваний шейки матки у женщин с ВПЧ-инфекцией наблюдалось в 89,8% случаев. Трансформация в дисплазию III степени и рак *in situ* в группе обследования произошла в 43 (6,6%) наблюдениях.

Среди обследованных пациенток с РШМ ($n=126$) в 85,7% наблюдений установлено наличие вируса папилломы: тип 16 — у 88,9%, типы 31 и 33 — у 11,1% женщин. В 14,3% случаев вирус папилломы обнаружен не был. Важность выявления ДНК ВПЧ-инфекции обусловлена тем, что у 15—28% пациенток с наличием ДНК ВПЧ в течение 2 лет может возникнуть сквамозная интраэпителиальная неоплазия, а у женщин с отсутствием ДНК ВПЧ заболевание развивается лишь в 1—3% случаев [25].

Проведенный анализ свидетельствует о существовании четкой тенденции к росту заболеваемости и смертности от РШМ женщин репродуктивного возраста. В связи с этим важную роль в снижении заболеваемости и смертности от

РШМ будет играть внедрение скрининговой программы по выявлению ВПЧ-инфекции и комплексного подхода к диагностике патологических состояний шейки матки. В качестве основного метода диагностики патологии шейки матки следует применять кольпоскопию в сочетании с цитологическим исследованием соскобов с поверхности шейки матки и из цервикального канала. При выявлении атипичного эпителия необходимо выполнение прицельной биопсии с последующим морфологическим исследованием полученных образцов.

Сравнительное исследование различных методов диагностики РШМ в условиях ЖК показало, что только комплексный подход к этой проблеме позволит снизить частоту заболеваемости и смертности от РШМ. В то же время решающим фактором, непосредственно влияющим на эффективность скрининга, является широта охвата скринингом женского населения. Это диктует необходимость формирования государственной системы профилактики РШМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козаченко В.П. Современные возможности предупреждения рака шейки матки. Опух женс репродукт сист 2007;(3):47—8.
2. Петрова Г.В. Показатели онкологической помощи больным раком шейки матки в России. Рос онкол журн 2003;(5):36—8.
3. Kucera E., Sluitz G., Czervinka K. Is high risk HPV-infection associated with cervical intraepithelium neoplasia? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;100(1):72—6.
4. Munoz N.B.F. The causal link between HPV and cervical cancer and its implications for prevention of cervical cancer. Bull Pan Am Health Organ 1996;30:362—77.
5. Einstein M.H., Goldberg G.L. Human papillomavirus and cervical neoplasia. Cancer Invest 2002;20:1080—5.
6. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. Практик гинекол 2004;6(4):174—9.
7. Bosch F.X., Manos M.M., Munoz N. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer. A worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. J Nat Cancer Inst 1995;87:796—802.
8. Wojtowicz M., Hamilton J.M., Khong H. et al. Vaccination of cervical cancer patients with papillomavirus type 16 E6 and E7 peptides. Proc ASCO 1999;18:441.
9. Woodman C.B., Collins S., Winter H. Natural history of cervical Human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. Lancet 2001;357:1831—6.
10. Александрова Ю.Н., Лещев А.А., Сафронникова Н.Р. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин Санкт-Петербурга. Вопр онкол 2000;46(2):175—9.
11. Новик В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг. Практик онкол 2002;3:156—65.
12. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2002 г. (заболеваемость и смертность). М., 2004.
13. LARC confirms efficacy of cervix cancer screening for women 25—65 in reducing mortality. LARC WHO Press Release 151, 2004.
14. Коломиец Л.А., Чуруксаев О.Н., Уразова Л.Н., Севастьянова Н.В. Алгоритм диагностики вирусопозитивного рака шейки: Пособие для врачей. Томск, 2003.
15. Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J. Global Cancer Statistics. Ca Cancer J Clin 1999;49(1):33—64.
16. Nagai Y., Maehama T., Asato T. et al. Persistence of HPV-infection after therapeutic conization for CIN3. Gynecol Oncol 2000;79(2):294—9.
17. Parkin D.M. Death from cervical cancer. Lancet 1999;347:797.
18. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. СПб, 2006. с. 440—51.
19. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2005 году (заболеваемость, смертность, выживаемость) (экспресс-информация Популяционного ракового регистра). СПб., 2006. с. 19—22.
20. Новик В.И. Факторы эффективности цитологического скрининга рака шейки матки. Рос онкол журн 2006;1:47—9.
21. Chamberlain J. Screening for the cancer of the uterine cervix: IARC Sci. Publ. N 76. Lyon, 1986. p. 161—8.
22. Nuovo J., Melnicov J., Howell L. New tests for cervical cancer screening. Am Fam Physician 2001;64:780—6.
23. Solomon D., Davey D., Kurman R. et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002;287(16):2114—18.
24. Новик В.И., Сафронникова Н.Р., Урманчеева А.Ф., Кутуева Ф.Р. Новые информационные технологии в онкологической статистике. Материалы Всероссийского симпозиума. Под ред. В.М. Мерабишвили. СПб, 2001. с. 195—7.
25. Cancer: principles and practice of oncology. Ed. by V.T. DeVita., S. Hellvan., S.A. Rosenberg. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.