

УДК 618.14-006

РАК ШЕЙКИ МАТКИ: СКРИНИНГ И ДИАГНОСТИКА

А.Н. Токтаналиева, Б.Б. Султангазиева, Э.К. Макимбетов

Несмотря на широкое распространение скрининговых программ, рак шейки матки (РШМ) остается третьим по распространенности видом рака в развивающихся странах. На основе реализации программы скрининга и принятия улучшенных методов в цитологии шейки матки и знания о роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитых странах заболеваемость этим заболеванием снижается. Даже если цервикальная ВПЧ-инфекция замечена, РШМ встречается относительно редко. В зависимости от редкости инвазии заболевания и улучшения выявления предраковых поражений целью скрининга является раннее выявление поражений шейки матки для лечения. За последние 50 лет в популяциях при наличии многих программ профилактического скрининга снижение смертности от РШМ составляет 50–75 %. Профилактическое обследование влагалища, мазок шейки матки, тест Папаниколау и тест ДНК ВПЧ являются отличными диагностическими инструментами при исследовании бессимптомных женщин.

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

ЖАТЫН МОЮНЧАСЫНЫН РАГЫ: СКРИНИНГ ЖАНА ДИАГНОСТИКА

А.Н. Токтаналиева, Б.Б. Султангазиева, Э.К. Макимбетов

Скрининг программаларынын кеңири жайылышына карабастан, жатын моюнчасынын рагы (ЖМР) өнүгүп келе жаткан өлкөлөрдө көп кездешүүсү боюнча рактын үчүнчү түрү болуп калууда. Скрининг программасын ишке ашыруунун негизинде жана жатын моюнчасынын цитологиясында жакшыртылган ыкмалардын кабыл алынышы жана адамдын папиллома вирусунун (АПВ) ролу тууралуу билимге ээ болуу менен өнүккөн өлкөлөрдө бул ооруга чалдыгуунун саны азаюуда. Цервикалдуу АПВ инфекциясы көрүнүктүү деңгээлде таркаган болсо да, ЖМР салыштырмалуу аз кездешет. Ооруга чалдыгуунун аздыгына жана рактын алдындагы жабыркоолорду аныктоонун жакшырышына карай скринингдин негизги максаты дарылоо үчүн жатын моюнчасындагы жабыркоолорду эрте аныктоо болуп саналат. Акыркы 50 жылдын ичинде популяцияларда профилактикалык скринингдин көптөгөн программалары бар болгон учурда ЖМР улам каза табуу көрсөткүчүнүн азайышы 50-75%ды түзөт. Жыныс кынын профилактикалык текшерүү, текшерүү үчүн жатын моюнчасынан суюктукту алуу, Папаниколау тести жана АПВ ДНК тести симптомдору жок айымдарды текшерүүдө дартты аныктоочу эң мыкты каражаттар болуп саналат.

Түйүндүү сөздөр: жатын моюнчасынын рагы; дартты аныктоо; АПВ; скрининг.

CERVICAL CANCER: SCREENING AND DIAGNOSIS

A.N. Toktanalieva, B.B. Sultangazieva, E.K. Makimbetov

Despite the widespread screening programs, cervical cancer remains the third most common cancer in developing countries. Based on the implementation of cervical screening programs with the referred adoption of improved screening methods in cervical cytology with the knowledge of the important role of the human papilloma virus (HPV) its incidence is decreased in the developed world. Even if cervical HPV infection is incredibly common, cervical cancer is relatively rare. Depending on the rarity of invasive disease and the improvement of detection of pre-cancerous lesions due to the participation in screening programs, the goal of screening is to detect the cervical lesions early in order to be treated before cancer is developed. In populations with many preventive screening programs, a decrease in cervical cancer mortality of 50-75% is mentioned over the past 50 years. The preventive examination of vagina and cervix smear, Pap test, and the HPV DNA test are remarkable diagnostic tools in the investigation of asymptomatic women.

Keywords: cervical cancer; diagnosis; HPV; screening.

Введение. Рак шейки матки занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости во всем мире и является самым частым гинекологическим раком в развивающихся странах [1]. Частота возникновения РШМ после лечения дисплазией составляет менее 1 %, а смертность – менее 0,5 % [2]. Тенденция к увеличению заболеваемости в развивающихся странах объясняется ранним началом сексуальной активности, определенных сексуальных поведений, таких как большое количество разных партнеров, ранний возраст при первом половом акте, нечастое использование презервативов, многоплодная беременность с ассоциацией хламидиями, а также иммуносупрессия при ВИЧ. ВИЧ-инфицированные женщины имеют более высокий риск и персистенцию множественных ВПЧ-инфекций, которые связаны с повышенным риском прогрессирования до предраковых поражений шейки матки по сравнению с ВИЧ-неинфицированными [3]. Показано, что 10–15 % женщин имеют онкогенные типы ВПЧ высокого риска: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82 и ВПЧ низкого риска: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81) [4]. В США ВПЧ 16 и 18 типов обнаружены в 70 % случаев среди низкодифференцированных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений, как и при инвазивном РШМ [5]. Считается, что использование оральных контрацептивов увеличивают риск заболевания (в течение > 5 лет – двойной риск, > 10 лет – четырехкратный риск) [6]. Показано, что курение имеет неоднозначное отношение к болезни [7].

Скрининг и диагностика. В настоящее время существует два вида диагностики для скрининга РШМ: Параниколаоци-тест и тест на ВПЧ. Первый из них обнаруживает ранние предраковые и раковые поражения клеток, которые эффективно лечатся. Второй тест при обнаружении ВПЧ может привести к раку, но не всегда, так как может произойти самоизлечение. Только хроническая инфекция специфическими типами ВПЧ может привести к аномалиям клеток шейки матки. Если эти аномалии (предраковые или низкодифференцированные поражения) не лечатся, они могут перейти в РШМ через многие годы.

Молекулярное обнаружение ДНК ВПЧ или РНК является в настоящее время золотым стандартом для идентификации ВПЧ. Существуют три категории молекулярных анализов: доступный для обнаружения инфекции ВПЧ в ткани и отслаивающихся образцах клеток, основанные на обнаружении ДНК ВПЧ и включающие неамплифицированные гибридационные анализы: блоттинг гибридация по Соутерну, дот-блот-гибридизация, гибридация *in situ* и усиленная сигнальная гибридация. Эти гибридные анализы основаны на полимеразной цепной реакции (ПЦР), которые являются чрезвычайно чувствительными и специфичными. Кроме того, обнаружение РНК ВПЧ Е6/Е7 и наличие онкогенной активности в образцах шейки матки может быть выполнено с помощью ПЦР с обратной транскриптазой или методом амплификации нуклеиновой кислоты на основе кислотных последовательностей. Последние анализы одноцепочечных нуклеиновых кислот или эквивалентов РНК (например, вирусная геномная РНК, мРНК или рРНК) амплифицируются на фоне двухцепочечной ДНК [8].

В настоящее время ДНК- и РНК-анализы одобрены FDA США (Управление по контролю качества продуктов и лекарственных средств) для рутинного скрининга РШМ. Среди них Digene – гибридный тест ДНК для ВПЧ высокого риска (Germany), Cervista HPV HR-тест, ВПЧ Cobas® тест (Roche, США) и РНК Aptima® HPV-тест (Калифорния). Тест Digene предназначен для выявления по крайней мере 13 канцерогенных типов ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) и представляет собой гибридационный анализ нуклеиновых кислот с усилением сигнала с использованием микропластинчатой хемилюминесценции [9]. В дополнение к 13 онкогенным типам ВПЧ тест Cervista позволяет обнаружить еще и HR ВПЧ 66 типа [10]. Аппарат Cobas 4800-HPV с ПЦР использует праймеры, которые усиливают область приблизительно оснований 200 пар в пределах полиморфной области L1 генома ВПЧ. Флуоресцентный сигнал от 12 опасных типов ВПЧ обнаруживается с помощью той же флуоресцентной метки, в то время как сигналы ВПЧ 16, 18 и бета-глобина обнаруживаются с тремя отдельными спектрально уникальными флуоресцентными метками [11].

В соответствии с последними руководящими принципами Американского онкологического общества, скрининг должен начинаться в возрасте 21 года. Женщины в возрасте 21–29 лет должны проходить скрининг с тестом Папаниколау каждые 3 года. У женщин этого возраста, имеющих два или более подряд отрицательных результата цитологии интервал скрининга может быть удлинён (> 3 лет). Тест на ВПЧ следует использовать в этом возрасте только после того, как Пап-тест выявит аномалии. Женщины в возрасте 30–65 лет должны проходить скрининг на Пап и ВПЧ-тест (совместное тестирование) каждые 5 лет. Этот тип скрининга предпочтителен, но продолжение скрининга Пап-теста каждые 3 года также является предпочтительным [12].

Что касается вакцинации, то три вакцины (Гардасил, Гардасил 9 и Церварикс) доступны для предотвращения инфицирования несколькими типами ВПЧ, вызывающими РШМ. Гардасил 9 способствует предотвращению заражения 9 типами ВПЧ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58), Гардасил помогает предотвратить заражение 4 типами ВПЧ (6, 11, 16 и 18), а Церварикс помогает предотвратить заражение ВПЧ 16 и 18 типов. Гардасил и Гардасил 9 вводят путем инъекций в 3 дозы (0, 2 и 6 месяцев) и недавно было предложено, что он будет вводиться только 2 инъекциями (в 0 и 6 мес.) молодым девушкам младше 15 лет. Церварикс вводят также с помощью инъекции и требуется 3 дозы (0, 1 и 6 месяцев). Эти коммерчески доступные вакцины, состоящие из белка L1 capsid, собранного в виде вирусоподобных частиц, индуцируют нейтрализующие антитела, которые препятствуют доступу вируса. Эффективность вакцинации составила 90 % по результатам 3-й фазы клинических испытаний. В США вакцинация против ВПЧ любой вакциной рекомендуется всем девочкам и женщинам в возрасте от 9 до 26 лет. Вакцинация против ВПЧ также рекомендуется для мальчиков и мужчин, которые находятся в возрасте от 9 до 21 года [13].

Тест Папаниколау не следует предлагать каждый год, потому что иногда предраковые поражения упоминаются без реального существования. Эти ложноположительные результаты могут привести к лечению, которое не является

необходимым. Последние рекомендации для массового населения по скринингу поддерживают преимущества диагностических тестов, но они снижают риск ненужного лечения [14]. Женщины, перенесшие тотальную гистерэктомию (включая шейку матки) по поводу доброкачественных заболеваний или предраковых поражений в анамнезе, не должны проходить скрининг.

Повышение точности диагностики мазков по Папаниколау. Сбор мазка по Папаниколау не следует производить во время менструаций, душа, полового акта. Пользование тампоном, местной контрацепцией или другими вагинальными продуктами следует избегать за 48 часов до проведения теста по Папаниколау.

Женщины с положительным тестом на ВПЧ и отрицательной цитологией. Согласно рекомендациям Американского общества кольпоскопии и патологии шейки матки (ASCCP), женщины с положительным тестом на ВПЧ и отрицательной цитологией должны либо повторить тест в течение 12 месяцев или им будет предложено немедленное тестирование генотипа ВПЧ на один только ВПЧ 16 или 18 типа. Если повторный тест проводится через 12 месяцев, женщинам с любым положительным повторным тестом следует предложить кольпоскопию. Если срочное генотипирование ВПЧ является положительным для ВПЧ 16 или ВПЧ 18 типа, то они направляются на кольпоскопию. Использование специфического генотипирования только для ВПЧ 16 или 18 типов рекомендуется только для ведения женщин с ВПЧ положительным тестом и отрицательным цитологическим анализом.

Женщины старше 65 лет. Женщины старше 65 лет с отрицательным предварительным скринингом, без CIN-2 (интраэпителиальные неоплазии) в анамнезе за последние 20 лет не должны проходить скрининг на патологию шейки матки. После того как скрининг остановлен, его не следует возобновлять ни по какой причине, даже если женщина сообщает, что у нее появился новый сексуальный партнер. Адекватный отрицательный предварительный скрининг определяется как 3 последовательных отрицательных результата цитологии или 2 последовательных отрицательных результата цитологии и отрицательный ВПЧ результат тестирования

за последние 10 лет до остановки скрининга, причем самый последний скрининг проводился за последние 5 лет.

Женщины старше 65 лет с CIN2, CIN3 или аденокарцинома in situ в анамнезе. После спонтанного разрешения или соответствующего лечения CIN-2 и CIN-3 поражений или аденокарциномы *in situ*, женщины должны вернуться к рутинному скринингу в течение не менее 20 лет (даже если скрининг распространяется на возраст старше 65 лет). В случаях коноидной ампутации шейки матки, расстояние без опухоли, которое определяется как расстояние от наружного слоя шейки матки до более глубокой цервикальной стромальной инвазии, является важным критерием лечения в отношении прогноза. Сообщается, что чем выше это расстояние, тем дольше показатель выживаемости [15].

Для диагностики инвазивного РШМ доступны такие методы визуализации, как кольпоскопия, биофизические методы (флуоресцентная спектроскопия, полярный зонд), молекулярные методы диагностики (тест ДНК ВПЧ), морфометрически-цитометрические методы (обнаружение ядерной анеуплоидии, ploидность ДНК).

При местно-распространенной форме заболевания для постановки диагноза следует проводить МРТ органов малого таза и ПЭТ-КТ. КТ может определить степень исходного заболевания с полной точностью для постановки диагноза между 75–96 %.

Литература

1. Moshkovich O., Lebrun-Harris L., Makaroff L. et al. Challenges and opportunities to improve cervical cancer screening rates in US Health centers through patient-centered medical home transformation // *Adv Prev Med*. 2015. V. 4. P. 182–93.
2. Soutter W.P., de Barros Lopes A., Fletcher A. et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia // *Lancet*. 1997. V. 349. P. 978–980.
3. Gustafsson L., Pontén J., Bergström R., Adami H.O. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening // *Int J Cancer*. 1997. V. 71. P. 159–165.
4. Vaisy A., Lotfinejad S., Zhian F. Risk of cancer with combined oral contraceptives use among Iranian women // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014. V. 15. P. 5517–5522.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas // *Int J Gynaecol Obstet*. 2002. V. 78. P. 79–91.
6. Gorenoi V., Schönermark M.P., Hagen A. Benefits and risks of hormonal contraception for women // *GMS Health Technol Assess*. 2007. V. 10. P. 3–9.
7. Mayer D.K., Carlson J. Smoking patterns in cancer survivors // *Nicotine Tob Res*. 2011. V. 13. P. 34–40.
8. Lie A.K., Kristensen G. Human papillomavirus E6/E7 mRNA testing as a predictive marker for cervical carcinoma // *Expert Rev Mol Diagn*. 2008. V. 8. P. 405–415.
9. Iftner T., Villa L.L. Chapter 12: Human papillomavirus technologies // *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003. V. 31. P. 80–88.
10. Halec G., Alemany L., Lloveras B. et al. Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer // *J Pathol*. 2014. V. 234. P. 441–451.
11. Agorastos T., Chatzistamatiou K., Katsamagkas T. et al. Primary Screening for Cervical Cancer Based on High-Risk Human Papillomavirus (HPV) Detection and HPV 16 and HPV 18 Genotyping, in comparison to Cytology // *PLoS One*. 2015. V. 10. e0119755.
12. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer // *Am J Clin Pathol*. 2012. V. 137. P. 516–542.
13. McKee S.J., Bergot A.S., Leggatt G.R. Recent progress in vaccination against human papillomavirus-mediated cervical cancer // *Rev Med Virol*. 2015. V. 1. P. 54–71.
14. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer // *CA Cancer J Clin*. 2012. V. 62. P. 147–172.
15. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer // *J Low Genit Tract Dis*. 2012. V. 16. P. 175–204.