

Рак шейки матки: актуальность проблемы и современные возможности профилактики

По материалам Международного форума EXCCEL



14 сентября в г. Киеве состоялся международный форум экспертов «Рак шейки матки: актуальность проблемы и возможности профилактики». В мероприятии, состоявшемся в нашей стране впервые, приняли участие отечественные и зарубежные эксперты в области акушерства и гинекологии, клинической онкологии и эпидемиологии. В атмосфере активного профессионального диалога обсуждались эпидемиология вируса папилломы человека (ВПЧ) и заболеваемость раком шейки матки (РШМ) в странах СНГ, особенности течения ВПЧ-инфекции и ее прогрессирования в рак, современные возможности и целесообразность профилактики ВПЧ, а также роль скрининга и вакцинации в снижении заболеваемости РШМ.

Последнее десятилетие ознаменовалось эволюцией взглядов на многие вопросы диагностики и лечения онкогинекологической патологии. РШМ остается одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний женской половой системы. В настоящее время РШМ ассоциируется с существенным ущербом здоровью женского населения разных стран. Ежегодно в мире регистрируется более 500 тыс. новых случаев заболевания как на ранних стадиях развития, так и на стадии распространенного рака, когда достичь излечения не представляется возможным. Современная динамика заболеваемости РШМ характеризуется в первую очередь существенным изменением возрастной структуры, обнаруживая отчетливую тенденцию к омоложению. Мировые эксперты отмечают драматическую разницу между уровнем заболеваемости и смертности в государствах Западной и Восточной Европы. Самые низкие показатели заболеваемости регистрируются в Финляндии, Дании и Исландии, т. е. в странах с высоким уровнем развития скрининговых программ, включающих женщин в возрасте от 25 до 65 лет.

Международные форумы EXCCEL, посвященные обсуждению актуальных вопросов профилактики, скрининга и лечения РШМ, проводятся в разных странах мира начиная с 2008 г. В этом году мероприятие впервые было организовано в Украине, объединив ведущих специалистов для обсуждения характерных для нашего региона проблем и поиска путей их решения. В рамках форума также состоялась интерактивная сессия, в ходе которой эксперты получили возможность развить обсуждение темы и ключевых вопросов, касающихся профилактики РШМ.



Председатель форума, руководитель Информационного центра ВОЗ по профилактике рака шейки матки, доктор медицины Каталонского Института онкологии (Испания), профессор Хавьер Бош Хосе (Xavier Bosch Jose) отметил, что в последние десятилетия результаты научных исследований и клинический опыт позволили пересмотреть ряд традиционных положений в отношении РШМ. Обнаружено, что причиной данного заболевания является инфицирование ВПЧ, который передается половым путем. Сегодня с помощью полимеразной цепной реакции доказано наличие онкогенных типов папилломавируса у $\geq 95\%$ больных РШМ. И хотя в подавляющем большинстве случаев вирус со временем элиминируется из организма, при наличии дополнительных факторов риска либо при многократном инфицировании ВПЧ может привести к развитию РШМ.

В рамках выступления, открывающего встречу экспертов, были рассмотрены вопросы эпидемиологии ВПЧ в разных странах мира. Для того чтобы прогнозировать эффективность профилактических мероприятий, необходимо знать структуру инфицирования разными типами ВПЧ, характерную для конкретного региона. С этой целью в разных странах мира проводились масштабные эпидемиологические исследования, которые показали, что существует по меньшей мере 30 типов ВПЧ, способных поражать слизистую генитального тракта. Из них 15 типов характеризуются как онкогенные, отличаясь высоким уровнем риска

персистенции и последующего развития РШМ. В различных регионах распространенность ВПЧ разных типов варьирует. Исследования, проведенные под руководством докладчика, показали, что наиболее распространенными среди онкогенных являются генотипы 16 и 18 ВПЧ, которые ответственны за 70% случаев РШМ; далее следуют генотипы 45, 31, 33, которые суммарно провоцируют еще 10% случаев РШМ. ВПЧ низкого риска либо неонкогенные ВПЧ вызывают доброкачественные поражения (генитальные кондиломы). Развитие до 90% генитальных кондилом обусловлено инфицированием ВПЧ 6 типа, приблизительно в 10-30% случаев причинным фактором выступает ВПЧ 11 типа.

Кумулятивный риск заражения ВПЧ у женщины, имеющей только одного сексуального партнера, в течение 3 лет после первого сексуального контакта составляет 46%. Особое беспокойство вызывает повышенная чувствительность к ВПЧ молодых женщин. Показано, что распространенность ВПЧ-инфекции среди женщин младше 20 лет, имевших сексуальные контакты, в среднем составляет 20%. Риск инфицирования уменьшается с возрастом, однако риск персистенции вируса при этом возрастает.

Оптимальный возраст для массовой вакцинопрофилактики — 9-11 лет (девочки до начала половой жизни, не инфицированные ВПЧ). После начала половой жизни в рамках разных возрастных групп также остаются широкие возможности для профилактики. При подтвержденном отсутствии инфицирования ВПЧ женщина может пройти вакцинацию. Вакцинопрофилактика считается целесообразной у девочек младше 9 лет и у женщин старше 46 лет.



Сопредседателем форума от Украины стала **член-корреспондент НАМН Украины, заведующая отделением эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМНУ (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Татьяна Феофановна Татарчук**. Она привлекла внимание присутствующих к тому факту, что в период с 1997 по 2001 год, по данным

Национального канцер-регистра, отмечена тенденция к увеличению заболеваемости РШМ в молодом возрасте. Так, среди женщин 20-24 лет заболеваемость увеличилась с 1,7 до 2,9%, 30-34 лет — с 14,6 до 18,5%. По мнению профессора Т.Ф. Татарчук, которое поддержали зарубежные эксперты, подобная тенденция объясняется в первую очередь ранним началом половой жизни и рискованным сексуальным поведением молодежи. В качестве других факторов риска указывают курение, неблагоприятную экологическую обстановку, обилие стрессовых ситуаций. Распространенность инфицирования ВПЧ в Украине, как и встречаемость отдельных типов вируса, до сих пор не изучена. Это обуславливает необходимость проведения эпидемиологических исследований на территории нашей страны.

Эксперт в области заболеваний шейки матки, профессор кафедры акушерства и гинекологии Московского государственного медико-стоматологического университета Галина Николаевна Минкина (РФ) сделала акцент на том, что вакцинация от ВПЧ в настоящее время не внедрена



ни в одной из стран СНГ (существуют только пилотные проекты в отдельных регионах). При этом цитологический скрининг, рекомендованный ВОЗ для проведения в общенациональном масштабе как основной метод выявления РШМ, в СНГ все еще остается оппортунистическим. Оценить потенциальную эффективность вакцинации можно, изучив уровень

инфицированности женского населения и особенности распространенности онкогенных типов ВПЧ в рамках специальных исследований. В настоящее время известны данные, полученные в отдельных исследованиях. Так, в международном эпидемиологическом исследовании, охватившем г. Москву, Новгород и Минск, инфицированность ВПЧ среди посетительниц венерологических клиник достигала 33, 23 и 40% соответственно, причем наибольшая частота заражения отмечалась в возрастной группе до 35 лет. Превалировали ВПЧ 16, 31 и 33 типов. Среди жительниц г. Москвы, обратившихся для планового осмотра, инфицированность ВПЧ имела место в 13% случаев, причем наибольшая частота инфицирования выявлена у сексуально активных подростков. Уязвимость последних в данном отношении специалисты связывают с незрелостью местного иммунитета, что позволяет ВПЧ задерживаться в организме и повышает риск персистенции.

Показательные результаты международного исследования, в котором приняли участие отдельные медицинские центры России. Испытание было посвящено особенностям инфицирования ВПЧ у женщин с поражениями шейки матки разной степени выраженности (преимущественно CIN 3). У 75% российских участниц обнаружили ДНК одного типа вируса, у 19% — одновременно двух типов, у незначительного числа — ≥ 3 типов ВПЧ одновременно. Превалировал 16 тип вируса, а в 4% случаев выявлено сочетание 16 и 18 типов. В другом исследовании у женщин с инвазивным раком, проживающим в г. Москве и области, отмечено доминирование 16, 18 и 45 типов ВПЧ, а в г. Санкт-Петербурге — 16, 18 и 31 типов.

Выступающая акцентировала внимание также на необходимости структурных и материальных преобразований цитологической службы в государствах постсоветского пространства. Известно, что в странах, где на национальном уровне внедряется цитологический скрининг, смертность от РШМ существенно снизилась.



Рассказывая об особенностях создания и применения вакцин против ВПЧ, **клинический директор и главный консультант по акушерству и гинекологии Центра гинекологического скрининга и лечения Парквей (Сингапур) Сви Чонг Квек (Swee Chong Quek)** подчеркнул, что женщины остаются в зоне риска инфицирования ВПЧ практически на протяжении всей сексуально активной жизни. И хотя большинство ВПЧ-обусловленных поражений шейки матки разрешаются самостоятельно и прогрессирование инфекции в РШМ



происходит относительно редко, практически 100% случаев заболевания связаны именно с инфицированием вирусом. Ключевым фактором прогрессирования является способность ВПЧ избежать атаки иммунной системы и персистировать: так, приблизительно у 50% инфицированных женщин не наблюдается выраженного иммунного ответа на ВПЧ. Профилактические вакцины, направленные на предупреждение инфицирования ВПЧ, индуцируют более высокий иммунный ответ, тем самым предотвращая персистенцию инфекции.

На профилактику РШМ путем вакцинации возлагаются большие надежды. Эффективность данного метода подтверждена в ряде зарубежных исследований. Вакцинация способствует к формированию специфического иммунитета против определенных штаммов ВПЧ. Докладчик представил результаты исследований, согласно которым современные бивалентные вакцины против ВПЧ приводят к формированию устойчивых титров антител против 16 и 18 типов ВПЧ. Новым шагом в конструировании бивалентных вакцин против ВПЧ стало добавление в их состав современной адьювантной системы,

усиливающей их иммуногенность при клинически приемлемом уровне безопасности. Показано, что усиленная вакцина проявляет существенную эффективность и на 100% обеспечивает профилактику образования очагов CIN 1 и CIN 2. После ее применения не отмечалось очагов CIN 2 у женщин, получивших вакцину, спустя 9,4 года после вакцинации. При этом отмечена активность в отношении 31, 33 и 45 типов ВПЧ (эффективность вакцины отличалась для каждого отдельного типа, а также в зависимости от конечных точек).

Показано, что в странах, где действуют программы скрининга, сочетание последнего и вакцинации более эффективно в отношении профилактики предраковых заболеваний шейки матки, чем только скрининг. При этом сочетанный подход оценивается как более экономически целесообразный. Данные исследований дают основания рассчитывать и на то, что вакцинация девочек в 12-летнем возрасте позволит обеспечить пожизненную защиту от инфицирования ВПЧ. В то же время организованный цитологический скрининг должен осуществляться даже при внедрении плановой вакцинации, и его цель в этом случае

– выявление случаев заболевания, вызванных невакцированными типами ВПЧ. При этом интервалы между скрининговыми обследованиями для вакцинированных должны быть увеличены.

По мнению экспертов, максимальный эффект от профилактической вакцинации может иметь место в странах с низким уровнем охвата населения скрининговыми программами (с так называемым оппортунистическим скринингом). К числу этих государств сегодня относится и Украина. Следует отметить, что введение вакцинации от ВПЧ в отечественный календарь прививок несколько лет обсуждается на уровне МЗ Украины, однако организационные проблемы и необходимость больших финансовых вложений накладывают определенные ограничения на модели решения данного вопроса и препятствуют практическому внедрению инициативы.

Подготовила **Катерина Котенко**
Фото автора

Еще в одном исследовании продемонстрирована прямая связь между ростом и риском развития рака



В предыдущих проспективных исследованиях, проведенных в странах Запада и государствах Азиатского региона, были получены указания на то, что рост во взрослом возрасте является фактором риска для различных злокачественных новообразований.

Так, в исследовании Vitamins and Lifestyle (VITAL) было установлено, что различия в росте могут быть одним из факторов, объясняющим более высокий риск развития рака у мужчин. В этом исследовании, включившем 65 308 взрослых в возрасте от 50 до 76 лет, было проанализировано 3466 случаев рака. Результаты показали, что у мужчин риск развития злокачественных новообразований на 55% выше, чем у женщин (ОР 1,55; 95% ДИ 1,45-1,66), при этом 33,8% избыточного риска объяснялись за счет разницы в росте [1].

В других крупных исследованиях также наблюдалась связь между ростом и раком. В частности, в исследовании Million Women Study более высокие женщины имели повышенный риск развития некоторых типов рака. При этом для женщины любого роста риск рака был на 16% выше, чем для женщины на 10 см ниже. Метаанализ, объединивший эти данные с результатами 10 похожих проспективных исследований, предоставил аналогичное заключение [2].

Целью исследования, проведенного американскими учеными [3], было изучить связь между ростом, изменением на момент включения у 144 тыс. женщин – участниц исследования Women's Health Initiative (WHI), и риском развития рака в целом и злокачественных новообразований 19 различных локализаций.

На протяжении периода наблюдения, составившего в среднем 12 лет, в этой популяции было идентифицировано 20 928 случаев впервые установленного диагноза рака. Рост статистически значимо положительно коррелировал с риском развития рака в целом, а также рака других локализаций (табл.). После поправки

Таблица. Относительный риск развития 19 злокачественных новообразований различной локализации у постменопаузальных женщин на каждые 10 см увеличения роста

Злокачественное новообразование	Относительный риск	95% ДИ
Все локализации	1,13	1,11-1,16
Рак шейки матки	1,38	0,96-1,99
Множественная миелома	1,29	1,06-1,57
Рак щитовидной железы	1,29	1,05-1,58
Рак головного мозга	1,26	0,99-1,62
Рак прямой кишки	1,25	1,02-1,53
Рак почки	1,23	1,05-1,43
Колоректальный рак	1,17	1,09-1,26
Рак эндометрия	1,16	1,07-1,26
Рак толстой кишки	1,16	1,07-1,26
Меланома	1,15	1,04-1,26
Рак яичников	1,13	1,00-1,29
Рак грудной железы	1,13	1,08-1,17
Рак легких (у никогда не куривших)	1,12	0,92-1,38
Неходжсонская лимфома	1,11	0,99-1,23
Рак легких (у когда-либо куривших)	1,09	1,00-1,19
Рак мочевого пузыря	1,06	0,90-1,24
Рак желудка	1,05	0,82-1,35
Лейкоз	1,05	0,90-1,22
Рак поджелудочной железы	1,03	0,89-1,20

на сопутствующие факторы, в т. ч. возраст, массу тела, уровень образования, статус курения, употребление алкоголя и гормональную терапию, выявленные корреляции в большинстве случаев не изменялись. Примечательно, что ни одно из 19 злокачественных новообразований не продемонстрировало обратной корреляции с ростом.

Исследователи также учли возможность того, что на связь роста и рак мог повлиять скрининг. Тем не менее после включения в анализ скрининга с применением маммографии, мазка по Папаниколау и колоноскопии результат остался неизменным.

По мнению авторов, одно из вероятных объяснений влияния роста на риск рака состоит в следующем. Повышенное потребление высококалорийной пищи в детском возрасте ассоциируется с более высокими циркулирующими уровнями инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), повышенным линейным ростом и в конечном итоге с более высоким ростом. Как известно, IGF-1 способствует пролиферации клеток и таким образом может повышать риск развития рака. Ранее эксперименты на животных показали, что постоянно сниженный уровень IGF-1 в 2 раза уменьшает вероятность развития рака и на 12-15% сокращает смертность от него.

Литература

- Walter R.B., Brasky T.M., Buckley S.A. et al. Height as an Explanatory Factor for Sex Differences in Human Cancer. J Natl Cancer Inst. 2013; 105: 860-868.
- Green J., Cairns B.J., Casabonne D. et al. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. Lancet Oncol. 2011; 12 (8): 785-794.
- Kabat G.C., Anderson M.L., Heo M. et al. Adult Stature and Risk of Cancer at Different Anatomic Sites in a Cohort of Postmenopausal Women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. Опубликовано онлайн 25 июля 2013 г.

Подготовил **Алексей Терещенко**

ОНКОДАЙДЖЕСТ