

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ.

## MODERN APPROACHES TO EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CERVICAL CANCER.

(Обзор литературы).

Орипова М.Р.

Самаркандский филиал Республиканского Специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и Радиологии.

(Literature review).

Khudayberdiyeva Sh. A. Oripova M.R.

Samarkand branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology.

**Аннотация.** В последние годы рак шейки матки является важнейшей мировой медико-социальной проблемой. Согласно статистическим данным Международного агентства по изучению рака в 2020 году было выявлено 604127 новых случаев рака шейки матки, а ежегодная заболеваемость в разных странах варьирует от 4,1 до 40,1 на 100000 населения (GLOBOCAN, 2020). По данным СФРНПМЦ ОиР в 2022 году заболеваемость раком шейки матки составил 0,4% (134 больных первично взята на учет). Смертность от рака шейки матки по прежнему остается высокой, занимает 3-ое место среди злокачественных опухолей женской репродуктивной системы и по последним данным ВОЗ составляет 8,2 на 100000 населения (GLOBOCAN, 2020).

Ключевые слова: рак шейки матки, ВПЧ-вирус папиллома человека, вирусная нагрузка, видеокольпоскопия.

**Annotation.** In recent years, cervical cancer has been the most important global medical and social problem. According to statistics from the International Agency for Research on Cancer, 604,127 new cases of cervical cancer were detected in 2020, and the annual incidence in different countries varies from 4.1 to 40.1 per 100,000 population (GLOBOCAN, 2020). According to the SFRNPMC O&R, in 2022 the incidence of cervical cancer was 0.4% (134 patients were initially registered). Mortality from cervical cancer is still high, ranks 3rd among malignant tumors of the female reproductive system and, according to the latest WHO data, is 8.2 per 100,000 population (GLOBOCAN, 2020).

Key words: cervical cancer, HPV-human papillomavirus, viral load, videocolposcopy.

### **Кратко об истории обследования шейки матки.**

Первые исследования, посвященные эпидемиологии рака шейки матки, появились еще в девятнадцатом веке. Rigoni-Stern в 1842 г. Он опубликовал данные, основанные на изучении регистра смертей в г.Вероне с 1760 по 1830 гг, и он заметил, что рак шейки матки значительно чаще был причиной смерти замужних женщин и вдов и не встречался у девственниц и монахинь. Это обстоятельство позволило ученому высказать гипотезу о раке шейки матки как инфекционном заболевании. При изучении 13000 историй болезни монахинь Монреаля и Квебека F. Gagnon (1950) отметил, что рак шейки матки не был обнаружен ни разу. Автор связывал подобные результаты с низкой частотой воспалительных заболеваний шейки матки у монахинь.

### **Эпидемиология рака шейки матки.**

В связи с этим были опубликованы результаты эпидемиологических исследований, касающихся роли в возникновении рака шейки матки раннего начала половой жизни, ранней первой беременности, частой смены половых партнеров, а также инфекционных заболеваний, передающихся половым путем.

В настоящее время имеются убедительные данные о повышенном риске развития рака шейки матки у курящих женщин. Одни авторы ( Hellbberg, Greenberg, Winkelstein, Brinton ) отмечают взаимосвязь курения с ранним началом половой жизни и частой сменой половых партнеров, другие (Hoffman, Sasson) указывают на канцерогенную роль содержащихся в табачном дыме никотина и котинина.

В течение многих лет обсуждались возможность связи дисплазий и рака шейки матки, отмечена более высокая частота выявления неспецифической микрофлоры, включая трихомонадные инфекции и гарднереллез. Эпидемиологические исследования убедительно показали, что неоспоримым фактором риска возникновения предраковых изменений и рака шейки матки является генитальная папилломавирусная инфекция.

Концепция вирусной природы рака шейки матки имеет длинную историю и неразрывно связана с исследованиями кондилом различных локализаций. Позже, с помощью электронно-микроскопических, иммуногистохимических и ДНК-гибридизационных исследований была подтверждена их папилломавирусная этиология.

В настоящее время идентифицировано более 100 типов вирусов папилломы человека (ВПЧ). Подробно описаны более 70 типов. Основным этиологическим фактором РШМ являются вирусы папиллом человека (HPV) «высокого» риска, в основном, HPV 16 и 18 типов. HPV «высокого» риска групп 16 и 18 типов выявляются в 95% РШМ. Онкобелки E6 и E7 HPV 16 и 18 типа инактивируют белки p53 и pRb, блокируют апоптоз, вызывают нарушение контроля клеточного цикла и иммортализацию, индуцируют нестабильность генома.

Вирус папилломы 18 типа чаще определяется при аденокарциномах и низкодифференцированном плоскоклеточном раке шейки матки, имеет более высокий онкогенный потенциал, с ним связывают быстрый темп опухолевой прогрессии, низкий уровень дифференцировки инфицированного эпителия и неблагоприятный прогноз по сравнению с другими онкогенными типами ВПЧ. Однако, большинство авторов обращают внимание, что одного только инфицирования вирусом папилломы недостаточно для индукции опухолевого роста, и указывают на роль кофакторов в ВПЧ-зависимом канцерогенезе.

Существенная роль в патогенезе заболеваний шейки матки принадлежит системе иммунитета. Выраженная связь иммунологических реакций с атипической пролиферацией эпителия эктоцервикса указывает на влияние клеточного и гуморального иммунитета, на процессы, поддерживающие существование фоновых и предраковых заболеваний, а также провоцирующие их рецидивы.

#### **Клинические признаки рака шейки матки.**

У больных с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки жалобы, как правило, отсутствуют, и лишь изредка встречаются больные с незначительными болями внизу живота, пояснице, белями из половых органов, ациклическими кровянистыми выделениями. Однако, ни один из симптомов рака шейки матки, перечисленных выше, не является патогномоничным для данного вида патологии и поэтому не имеет большого практического значения.

Макроскопическое изучение шейки матки в зеркалах также не позволяет в достаточной мере оценить степень и тяжесть заболевания, характер и объем поражения, а иногда и вообще диагностировать его. Это обстоятельство может быть обусловлено наличием дисплазии, сочетающейся с визуально неизменной шейкой матки. В связи с тем, что микроскопические изменения в органе обычно опережают клинические проявления заболевания, решающая роль в диагностике отводится комплексному методу исследования, который включает в себя мазок на онкоцитологию с поверхности шейки матки ( ПАП-мазок ) и кольпоскопию. При необходимости обследование дополняется биопсией шейки матки с последующим гистологическим исследованием ткани.

**Кольпоскопическое исследование**, впервые предложенное в 1924 г. Н. Hinselmann, заключается в осмотре слизистой шейки матки с помощью бинокулярной лупы, оснащенной осветительной системой и цветными фильтрами. Совершенствование и развитие аппаратов и кольпоскопической техники привели к появлению множества ее разновидностей:

- Простая кольпоскопия -изучение с помощью кольпоскопа влагалищной части шейки матки;
- Расширенная кольпоскопия, связанная с использованием 3%-ного раствора уксусной кислоты (при обработке им происходит спазм подэпителиальных сосудов и набухание слизистой, способствующее лучшему обзору), а также раствора Люголя (патологические участки, эпителий которых лишен гликогена, не окрашиваются в коричневый цвет, что позволяет определить границы поражения).

Перед проведением кольпоскопии больная должна готовиться на обследование. Кольпоскопию должны провести после менструации на четвертые дни, до манипуляции женщинам нельзя половой контакт и использовать свечи или разные местные лечебные манипуляции. Здоровая женщина один раз в году должна пройти кольпоскопию.



Рисунок №1 Кольпоскоп.

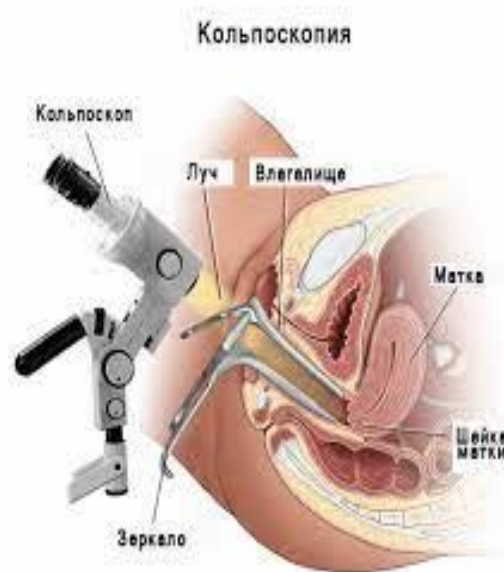


Рисунок №2. Схематическое изображения манипуляции кольпоскопии.

Кольпоскопические картины влагалищной части шейки матки очень разнообразны. Для понимания сущности патологического процесса их делят на две большие группы: доброкачественные (чаще всего встречаются при фоновых процессах) и атипичные (характерны для предрака и рака).



Рисунок №3 кольпоскопическая картина нормального и патологии эпителия шейки матки.

Оценка прогнозов злокачественной трансформации цервикального эпителия имеет критически важное значение, поскольку женщины, у которых инвазивный рак обнаруживается на ранних стадиях, имеют существенно более высокие шансы на излечение, что в свою очередь, эффективно с точки зрения экономических затрат. Скрининг на выявление злокачественных новообразований шейки матки включает ВПЧ-тестирование и цитологическое исследование мазков с экто- и из эндоцервикса, в том числе жидкостную цитологию.

На сегодняшний день проводимые исследования, вирусной нагрузки, цитологический, гистологический, иммуногистохимические методы ранней диагностики рака шейки матки требуют дополнительные методы исследования.



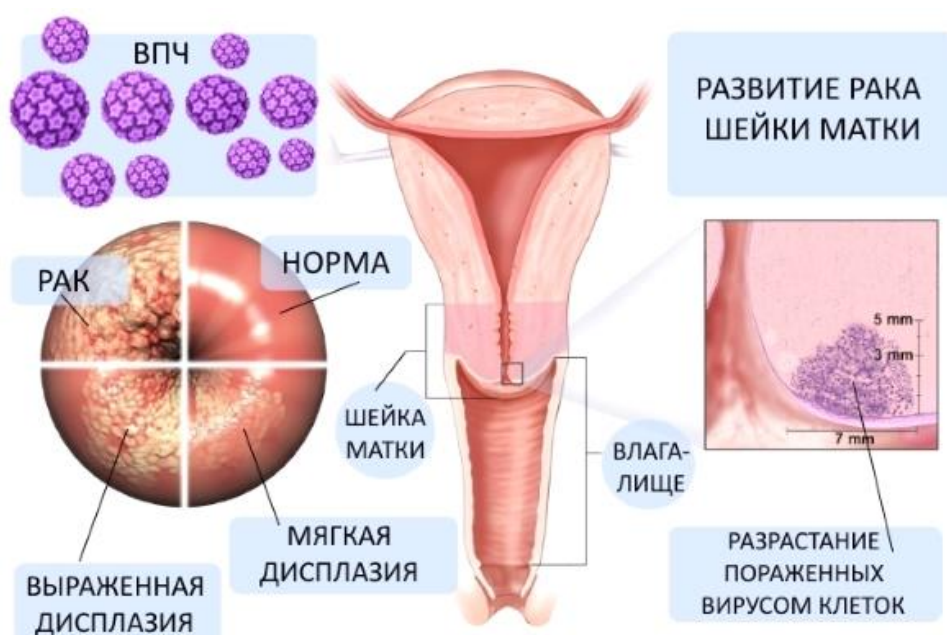


Рисунок №4. Этапы развития рака шейки матки после поражения ВПЧ

Девочки, которые по каким-либо причинам пропустили вакцинацию, могут обратиться к врачам в соответствующей семейной поликлинике для получения прививки против ВПЧ. Начиная с 2006 года, вакцина против ВПЧ была успешно внедрена в более чем 100 странах мира. Проведенные к настоящему времени исследования показывают, что вакцина безопасна и очень эффективна. Быстрое снижение до 90% инфекций ВПЧ и остроконечных кондилом у молодых женщин наблюдалось в таких странах как Австралия, Бельгия, Германия, Швеция, Великобритания, США и Новая Зеландия.

С целью первичной профилактики в октябре 2019 года Министерство здравоохранения Республики Узбекистан ввело вакцину против вируса папилломы человека (ВПЧ) для девочек в возрасте 9-лет. Это 13-я вакцина в Национальном календаре иммунизации.

В последние годы в развитии рака шейки матки широко изучается роль окислительного стресса в развитии воспалительных заболеваний и злокачественных опухолей. По данным ряда авторов одним из ферментов, нейтрализующих активные формы кислорода (АФК), является параоксоназа (PON). Ферменты PON1 и PON3 синтезируются в гепатоцитах и высвобождаются в плазму в состоянии, связанном с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП). Фермент PON2 локализуется внутриклеточно и не выявляется в плазме. По химическим свойствам параоксоназы относятся к классу гидролаз, поэтому они способны нейтрализовать свободные радикалы кислорода, защищать липиды клеточных мембран от

перекисного окисления, подавлять воспаление и регулировать процесс апоптоза.

Изучены ряд молекулярных биомаркеров, позволяющих дифференцировать неизмененные ткани, интраэпителиальные поражения и рак шейки матки: определение мРНК генов E6 и E7, p16ink4a, Ki-67, E-кадгерина, белка pAkt, сосудисто-эндотелиального фактора (VEGF), 5 циклооксигеназы-2 (COX2), теломеразы (hTERT), белков апоптоза (PTEN, Bcl-2, Bax), металлопротеиназ (MMP2, MMP9) и онкомаркера SCC.

В последнее время в онкологии изучается и генетические изменения в хромосом человека. Нам известно по данным литературы, что в соматических клетках человека в норме содержится двойной набор хромосом, один из которых получен от матери, а второй — от отца. На каждой паре хромосом есть соответствующие парные участки, называемые аллелями. Если два аллеля одинаковые, считается гомозиготный, если разные — гетерозиготный.

Ученные установили, что наиболее распространенный тип вариабельности генома — однобуквенные замены (однонуклеотидные полиморфизмы), плотность, которых приблизительно 1 полиморфизм на 300 пар нуклеотидов (п.н.). Генетические различия между людьми составляют в среднем 1 нуклеотид из 1000 п.н. Если брать в расчет только кодирующие белок участки генов (всего около 1,5–2% генома), то каждый человек гетерозиготен минимум по 6–10 тыс. позиций [1]. Неспособность клетки поддерживать постоянство своего генома (генетическая нестабильность) приводит к изменениям на различных уровнях организации наследственного материала. Важное проявление генетической нестабильности — потеря гетерозиготности, под которой понимают уменьшение изменчивости в участках генома, для которых исходно был характерен полиморфизм.

При обнаружении нарушений на любом этапов клеточный цикл должен быть остановлен, а повреждения устранены. В случае же невозможности репарации повреждений в клетке запускается апоптоз.

**Вывод:** Несмотря на внедрение новых диагностических маркеров в клиническую практику, показатели заболеваемости и смертности от рака шейки матки по прежнему остаются чрезвычайно высокими.

Несмотря на широкомасштабные исследования, ранняя диагностика и радикальное лечение рака шейки матки остается одним из актуальным вопросом в клинической онкогинекологии.

Основными задачами современной онкогинекологии является изучение патогенетических механизмов, поиск ранних диагностических маркеров и эффективных методов лечения раннего рака шейки матки и улучшения качества жизни больных репродуктивного возраста.

На сегодняшний день широко используются иммуногистохимические исследования для первичного выявления и прогнозирования течения рака шейки матки с целью выбора тактики лечения и повышение качества жизни больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rogovskaya S.I. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western Countries of the former Soviet Union, Caucasus Region and Central Asia. *Vaccine* 2013;31:H46–58.
2. Dugué P.A., Rebolj M., Garred P., Lynge E. Immunosuppression and risk of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13(1):29–42.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018г.(заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с.
4. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Harrington C.S. et al. (eds.) WHO Classification of Tumors of the Female Reproductive Organs. Geneva, Switzerland: WHO Press, 2014. World Health Organization Classification of Tumors. 4th edn.
5. NCCN guidelines panel. Cervical Cancer. Version 3.2019. Published online:
6. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical). 2018.
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака шейки матки, утверждены правлением Ассоциации онкологов России. — М., 2021.



8. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet 2019;145(1):129–35.
9. Brierley J., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumours. Oxford, UK ; Hoboken, NJ : John Wiley & Sons, Inc., 2017.