

Токтаналиева А.Н., Макимбетов Э.К.

ДУЙНӨНҮН ӨНҮКПӨГӨН ӨЛКӨЛӨРҮНДӨ ЖАТЫН МОЮНЧАСЫ РАГЫНЫН ПРОФИЛАКТИКАСЫ (адабиятка сереп)

Токтаналиева А.Н., Макимбетов Э.К.

ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В НЕРАЗВИТЫХ СТРАНАХ МИРА (обзор литературы)

A.N. Toktanalieva, E.K. Makimbetov

PREVENTION OF CERVICAL CANCER AT THE NON-DEVELOPED COUNTRIES (literature review)

УДК: 618.1-006.04:

Жатын моюнчасынын рагы (ЖМР) 2012-жылдагы 570 000 учурдун жана 311 000 өлүмдүн ичинен айымдарда рактын эң көп кездешкен 4-түрү жана жалпысынан 7-катардагы рак болуп саналат. ЖМР улам каза табуулардын ондон тогуз бөлүгү (87%) дүйнөнүн аз өнүккөн аймактарында болот. ЖМР көрүнүктүү деңгээлде 20 жаштан кийин артып, 50 жашка келгенде жогорку чегине жетет. ЖМР негизинен айымдарда салыштырмалуу жаш куракта пайда болгондуктан, анын социалдык-экономикалык кесепеттери да өтө жогору. Адамдын папиллома вирусу (АПВ) жатын моюнчасынын неоплазиясынын өнүгүүсүндө негизги ролду ойнойт жана ал ЖМР 99,7% учурларында табылышы мүмкүн. Ошентип, алгачкы профилактика Адамдын папиллома вирусунан (АПВ) каршы вакцинаны саюу жолу менен АПВ жуктурууну азайтууга багытталган. Экинчи профилактика Папаниколау боюнча суюктукту алып текшерүүнүн жардамы менен рактын алдындагы жабыркоолорду жөнгө салууну жана ЖМР скринингин, уксус кычкылдыгы же Люголь йоду менен менен сырттан кароону же жогорку коркунучтагы АПВга карата АПВ текшерүүсүн камтыйт.

Негизги сөздөр: рак, жатын моюнча, алдын алуу, скрининг, Пап-тест, папиллома-вирус, дарылоо.

Рак шейки матки (РШМ) является четвертым наиболее распространенным раком у женщин и седьмым в целом, с 570 000 новых случаев и 311 000 смертей в 2012 году. Почти девять из десяти (87%) случаев смерти от РШМ происходят в менее развитых регионах мира. Заболеваемость РШМ значительно возрастает после 20 лет и достигает максимума в 50 лет. Поскольку РШМ в основном поражает женщин в относительно молодом возрасте, его социально-экономические последствия огромны. Вирус папилломы человека (ВПЧ) играет центральную роль в развитии неоплазии шейки матки и может быть обнаружен в 99,7% случаев РШМ. Таким образом, первичная профилактика направлена на снижение инфицированности вирусом папилломы человека (ВПЧ) путем введения вакцины против ВПЧ. Вторичная профилактика включает скрининг РШМ и управление предраковых поражений с помощью мазка

Папаниколау, визуального осмотра уксусной кислотой или йодом Люголя) или тестирования ВПЧ на ВПЧ высокого риска.

Ключевые слова: рак, шейка матки, профилактика, скрининг, Пап-тест, папиллома-вирус, лечение.

Cervical cancer is the fourth most common cancer in women, and the seventh overall, with an estimated 570,000 new cases and 311,000 deaths in 2018 [1]. Almost nine out of ten (87%) cervical cancer deaths occur in the less-developed regions of the world. The cervical cancer incidence significantly increases after 20 years of age and peaks at 50 years of age. Because cervical cancer mainly affects women at a relatively young age, the socio-economic consequences are enormous. The human papillomavirus (HPV) is central to the development of cervical neoplasia and can be detected in 99.7% of cervical cancers. Hence primary prevention aims at reducing human papillomavirus (HPV) infection by HPV vaccine administration. Secondary prevention involves cervical cancer screening and management of precancerous lesions via either Pap smear, visual inspection with acetic acid or with lugols iodine or HPV testing for high-risk HPV types.

Key words: cancer, cervical cancer, prevention, screening, PAP-test, papilloma virus, treatment.

Введение. Рак шейки матки является четвертым наиболее распространенным раком у женщин и седьмым в целом, с 528 000 новых случаев и 266 000 смертей в 2012 году [1]. Почти девять из десяти случаев смерти от рака шейки матки (87%) приходится на менее развитые регионы. Хотя регистрация случаев заболевания раком и случаев смерти от рака в Африке, Латинской Америке или Азии встречается редко, по оценкам, около 70% мирового бремени случаев заболевания РШМ и случаев смерти приходится на эти страны [2]. Это заболевание распределено неравномерно: пик заболеваемости приходится на 30 и более случаев на 100 000 женщин в год в Центральной и восточной частях Африки до 70 в Южной Америке [3].

Напротив, в некоторых азиатских странах, заболеваемость составляет менее 10 случаев на 100 000 женщин в год.

Социально-экономическое бремя рака шейки матки. Заболеваемость РШМ значительно возрастает после 20 лет и достигает максимума в 50 лет. Поскольку РШМ в основном поражает африканских, латиноамериканских и азиатских женщин в относительно молодом возрасте, его социально-экономические последствия огромны. Таким образом, эти женщины теряют больше лет из-за РШМ, чем из-за любого другого вида рака. Многие женщины с РШМ больше не могут заботиться о своей семье, и их смерть оставляет многих сирот.

Причина возникновения рака шейки матки. Существует два основных гистологических типа рака шейки матки: плоскоклеточный рак (около 75%), который в основном начинается в зоне трансформации эктоцервикса и аденокарцинома (около 25%), которая возникает в железистом столбчатом слое эндометрия. Вирус папилломы человека (ВПЧ) занимает центральное место в развитии неоплазии шейки матки и может быть обнаружен в 99,7% случаев РШМ [4]. В основном это вызвано хронической инфекцией штаммами высокого риска ВПЧ (в основном подтипы 16 и 18). Подтипы ВПЧ, ассоциированные с плоскоклеточным раком, отличаются от подтипов, ассоциированных с аденокарциномой [5].

Фактор риска. ВПЧ-инфекция по существу является инфекцией, передающейся половым путем (ИППП), и поэтому многие факторы риска развития РШМ связаны с более высоким риском возникновения ИППП. В Африке широко распространены факторы, способствующие приобретению или передаче ВПЧ и способствующие онкогенному эффекту вируса. Это: молодой возраст при вступлении в брак или первом половом акте (то есть до 15 или 16 лет), большое количество сексуальных партнеров, полигамия, партнер, вступающий в половую связь с другими партнерами, незащищенный половой акт (например, нерегулярное или нечастое использование презервативов, диафрагм или гелей), история инфекций или заболеваний, передающихся половым путем, низкое образование, депривация, неявка или отсутствие доступа к скринингу РШМ.

В дополнение к этим факторам, нарушенная способность очищать ВПЧ-инфекцию, вероятно, является самым сильным фактором риска развития РШМ в неразвитых странах. Нарушение иммунной системы вследствие инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) связано с персистирующей ВПЧ-

инфекцией, которая является основной причиной цервикальной интраэпителиальной неоплазии, которая может прогрессировать в инвазивный рак, если ее не лечить. Африканские ВИЧ-позитивные женщины имели бы от 2 до 12 раз более высокий риск поражения интраэпителиальной неоплазией (CIN) по сравнению с ВИЧ-негативными женщинами [6, 7]. Таким образом, ВИЧ-инфицированные женщины без явного СПИДа и женщины со СПИДом подвергаются повышенному риску развития РШМ. Рак шейки матки встречается в более молодом возрасте у ВИЧ-инфицированных женщин, и заболевание имеет тенденцию быть более агрессивным, чем у не ВИЧ-инфицированных женщин [8].

Первичная профилактика рака шейки матки. *Вакцинация против вируса папилломы человека.* Существует три различных вакцины, которые различаются по количеству типов ВПЧ, которые они содержат и на которые нацелены, хотя не все они доступны во всех местах:

Квадривалентная вакцина против ВПЧ (Гардасил®) нацелена на ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18.

9-валентная вакцина (Гардасил 9®) нацелена на те же типы ВПЧ, что и квадривалентная вакцина (6, 11, 16 и 18), а также типы 31, 33, 45, 52 и 58.

Двухвалентная вакцина (Церварикс®) нацелена на ВПЧ типов 16 и 18.

Целевой группой для вакцинации, рекомендованной ВОЗ, являются девочки в возрасте от 9 до 14 лет, которые не стали сексуально активными. Это связано с тем, что было показано, что у них лучше иммунный ответ на вакцину, чем у тех, кто находится в позднем подростковом возрасте.

Выбор вакцины будет зависеть от ее доступности и стоимости. Как правило, две дозы вакцины против ВПЧ следует давать в 0 и в 6 месяцев, но для тех, кто старше 15 лет, требуется три дозы, последняя доза – в 12 месяцев.

Вакцины предотвращают более 95% ВПЧ-инфекций, вызванных ВПЧ типов 16 и 18, и могут иметь некоторую перекрестную защиту от других менее распространенных типов ВПЧ, которые вызывают РШМ [9]. Вакцинация против ВПЧ эффективна в профилактике заболеваний шейки матки, включая цервикальную интраэпителиальную неоплазию (CIN2 или 3) и аденокарциному *in situ*. Две вакцины также защищают от ВПЧ типов 6 и 11, которые вызывают аногенитальные бородавки. Вакцины работают лучше всего, если их вводить до воздействия.

Данные, демонстрирующие высокую эффективность

ность вакцинации против ВПЧ, были недавно опубликованы для Шотландии. В 2008 году Шотландия начала национальную программу иммунизации против ВПЧ с использованием двухвалентной вакцины. Эта программа была рассчитана на девочек в возрасте от 12 до 13 лет и рассчитана на детей в возрасте до 18 лет. Поглощение в привычно иммунизированных когортах постоянно превышало 85%, а в догоняющей когорте - 65%. Плановая вакцинация девочек в возрасте 12-13 лет бивалентной вакциной в Шотландии привела к резкому сокращению числа прединвазивных заболеваний шейки матки. По сравнению с невакцинированными женщинами 1988 года рождения, вакцинированные женщины 1995 и 1996 годов рождения показали снижение на 89% (95% ДИ: 81%, 94%) распространенности CIN класса 3 [10].

Первичная профилактика РШМ в значительной степени совпадает с первичной профилактикой ИППП, включая ВИЧ. В Африке было проведено много исследований поведения и методов, связанных с более низкой распространенностью и передачей ИППП. Поскольку ИППП в целом ассоциируются с числом сексуальных партнеров и незащищенными половыми сношениями, профилактическая политика в первую очередь сосредоточена на сокращении числа сексуальных партнеров и предоставлении "барьерных методов", таких как презервативы. Информация о необходимости снижения высокого риска сексуальных отношений доказала свою эффективность в Уганде, где эта политика способствовала контролю передачи ВИЧ [12]. Как обрезание, так и регулярное использование презервативов ассоциируются со снижением риска развития онкогенного и общего ВПЧ [13]. Тем не менее, частота инфицирования ВПЧ среди обрезанных мужчин и их партнеров остается высокой. А высокая трансмиссивность ВПЧ-инфекции говорит о том, что одной первичной профилактики ИППП недостаточно, она должна идти рука об руку с вакцинацией против ВПЧ.

Вторичная профилактика рака шейки матки: скрининг рака шейки матки. Целью скрининга является снижение смертности, связанной с РШМ, путем выявления заболевания, когда оно еще находится на ранней излечимой стадии или путем выявления предшествующих поражений, т.е. систематическое удаление CIN-очага во время скрининга также приводит к снижению частоты инвазивного РШМ всех стадий.

Исторически первым методом скрининга шейки матки был визуальный осмотр шейки матки без увеличения. В настоящее время продвигаются три

различных типа тестов:

- Обычный мазок Папаниколау (или цитология) и цитология на жидкой основе.
- Визуальная проверка с использованием уксусной кислоты или раствор Люголя.
- Тестирование ВПЧ для типов ВПЧ высокого риска (например, типы 16 и 18).

Все рандомизированные исследования по скринингу РШМ были проведены в Индии и документально подтвердили эффективность визуального осмотра, цитологического скрининга и скрининга ВПЧ [18-21]. Многочисленные эпидемиологические исследования постоянно подтверждают, что в странах, где имеются ресурсы для обеспечения высокого качества и хорошего охвата населения, цитологический скрининг способствует снижению заболеваемости раком на поздней стадии и смертности, связанной с РШМ [22-24].

Скрининговый тест, сопровождаемый в том же визите лечением положительных результатов, называется "скрининг и лечение" или "видеть и лечить". Такой подход возможен только при проведении скрининговых тестов, которые дают немедленные результаты (например, визуальный осмотр, быстрое тестирование на ВПЧ). Из методов лечения в основном используются криотерапия, петлевая электрохирургическая процедура иссечения или конизация холодным ножом.

Существуют также "протоколы двух посещений", которые обычно включают первое посещение с цитологией шейки матки, за которым следует второе посещение с кольпоскопией и лечением на основе кольпоскопического исследования. Протоколы двух посещений не должны использоваться в группах населения, где пациенты не могут позволить себе (например, по экономическим или логистическим причинам) более одного посещения поликлиники.

Тестирование на ВПЧ выявляет штаммы вируса, которые связаны с высоким риском развития неоплазии шейки матки. Коммерчески доступных тестов для выявления штаммов ВПЧ низкого риска не существует. Образец для тестирования на ВПЧ может быть получен с помощью Дакронового тампона или эндцервикальной щетки, или некоторые жидкие цитологические образцы также могут быть использованы для тестирования на ВПЧ.

Существует два типа доступных тестов на ВПЧ:

- Тесты, выявляющие наличие или отсутствие любого из 13-14 подтипов ВПЧ высокого риска, ассоциированных с РШМ. Эти тесты не сообщают, какие из отдельных подтипов присутствуют.

▪ Тесты, которые выполняют генотипирование ВПЧ и сообщают о наличии или отсутствии ВПЧ 16 или 18, такие как тестирование ВПЧ Hybrid Capture II

Скрининг на рак шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин и подростков. Женщины, инфицированные ВИЧ, должны проходить скрининг на РШМ дважды в течение первого года после установления диагноза ВИЧ-инфекции, а затем ежегодно, при условии, что результаты теста являются нормальными.

Для женщин с двумя последовательными нормальными цитологическими исследованиями рекомендуется, чтобы ежегодное наблюдение включало тщательный визуальный осмотр ануса, вульвы и влагалища, а также шейки матки.

Нет единого мнения относительно того, следует ли регулярно проводить тестирование на ВПЧ ВИЧ-инфицированных женщин.

Обсуждение. Существует несколько методов профилактики РШМ. Все они представляют собой сложные предприятия, несущие расходы и требующие компетентных людских ресурсов.

Первичная профилактика, основанная на использовании презервативов и обрезании, является эффективным методом. Однако спонтанной склонности к принятию этих методов мало, и для распространения убеждения в том, что с помощью этих методов можно бороться со смертельной болезнью (и ИППП в целом), необходима адекватная информация.

Страны, планирующие внедрение технологий скрининга, не должны упускать из виду основные проблемы, возникающие при планировании мероприятий по скринингу. Первым вопросом является необходимость обеспечения терапии выявленных поражений. В этом отношении методы визуального контроля могут быть наиболее эффективными с точки зрения затрат. Кроме того, скрининг может быть предоставлен в приоритетном порядке ВИЧ-инфицированным женщинам и женщинам с ИППП.

Общенациональное внедрение цитологического скрининга или выявления ВПЧ в настоящее время недоступно для большинства неразвитых стран. Эти технологии скрининга являются дорогостоящими и требуют обучения считывателей мазков, доставки тестов и более чем одной встречи с женщинами, прошедшими скрининг, что может быть затруднительно во многих ситуациях.

Национальные программы вакцинации против ВПЧ сталкиваются с экономическими ограничения-

ми, главным образом из-за стоимости вакцин, которые остаются барьером для стран, где бюджет здравоохранения составляет всего несколько евро на душу населения в год. Однако стоимость вакцин против ВПЧ, как правило, неуклонно снижается, и, таким образом, доступность растет на горизонте.

Постоянно возникает вопрос, следует ли отдавать приоритет скринингу или политике вакцинации против ВПЧ. Там, где скрининг является редким (например, в большинстве стран Африки), вероятно, в первую очередь следует рассмотреть профилактику против ВПЧ, поскольку эта политика, вероятно, значительно снизит бремя связанной с ВПЧ генитальной неоплазии в долгосрочной перспективе. Одним из способов рассмотрения вопросов скрининга и вакцинации является проведение исследований экономической эффективности в странах, где борьба с РШМ стоит на повестке дня. До сих пор большинство экономических исследований были сосредоточены на вакцинации против ВПЧ, рассматриваемой отдельно или в сочетании со скринингом, как в Южной Африке [25-28].

Будущие экономические исследования должны сравнить предельную экономическую эффективность вакцинации против ВПЧ против скрининга с использованием, скажем, визуального осмотра в соответствии с одноэтапной стратегией. Эти исследования могут также касаться таких конкретных вопросов, как молодые женщины с ВИЧ-инфекцией, для которых скрининг, начинающийся в раннем возрасте (скажем, около 20 вместо 30 лет), может оставаться действенной стратегией. Такие исследования могут дать исчерпывающий обзор потребностей и ограничений для каждого подхода в условиях ограниченных ресурсов, а также предоставить показатели для их сравнения и принятия обоснованных решений.

Выводы. Странам с низким экономическим развитием предстоит еще многое сделать для борьбы с высоким бременем рака шейки матки. Существуют эффективные методы профилактики, такие как скрининг, вакцинация против ВПЧ и безопасное половое поведение, но их доступность и реализация остаются сложными для большинства из этих стран. Перспектива неуклонного снижения стоимости вакцин против ВПЧ является приглашением для изучения экономически эффективных способов планирования программ вакцинации и рассмотрения вопроса о том, не следует ли уделять первоочередное внимание вакцинации.

Литература:

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. // *CA Cancer J Clin.* 2018. Vol. 68(6). P. 394-424.
2. Jemal A., Bray F., Forman D., et al. Cancer burden in Africa and opportunities for prevention. // *Cancer.* 2012. Vol. 118 (18). P. 4372-4384.
3. Arbyn M., Castellsague X., de Sanjose S., et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. // *Ann Oncol.* 2011. Vol. 22 (12). P. 2675-2686.
4. Walboomers J.M., Jacobs M.V., Manos M.M., et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. // *J.Pathol.* 1999. Vol. 89 (1). P. 12-19.
5. Li N., Franceschi S., Howell-Jones R., et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. // *Int J Cancer.* 2011. Vol.128 (4). P. 927-935.
6. Chirenje Z.M. HIV and cancer of the cervix. // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005. Vol. 19(2). P. 269-276.
7. Seck A.C., Faye M.A., Critchlow C.W., et al. Cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection among Senegalese women seropositive for HIV-1 or HIV-2 or seronegative for HIV. // *Int J STD AIDS.* 1994. Vol. 5(3). P.189-193.
8. Gichangi P.B., Bwayo J., Estambale B., et al. Impact of HIV infection on invasive cervical cancer in Kenyan women. // *AIDS.* 2003. Vol. 17 (13). P. 1963-1968.
9. Arbyn M., Xu L., Simoons C., et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. Vol. 5. Cd009069.
10. Palmer T., Wallace L., Pollock K.G., et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. // *BMJ.* 2019. Vol. 365. P. 1161.
11. World Health Organization. Human Papillomavirus vaccines: WHO Position Paper. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
12. Green E.C., Halperin D.T., Nantulya V., et al. Uganda's HIV prevention success: the role of sexual behavior change and the national response. // *AIDS Behav.* 2006. Vol.10 (4). P. 335-346.
13. Baldwin S.B., Wallace D.R., Papenfuss M.R., et al. Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic. // *Sex Transm Dis.* 2004. Vol.31 (10). P. 601-607.
14. Sankaranarayanan R., Ramadas K., Thara S., et al. Long term effect of visual screening on oral cancer incidence and mortality in a randomized trial in Kerala, India. *Oral Oncol.* 2013. Vol. 49 (4). P. 314-321.
15. Sankaranarayanan R., Esmay P.O., Rajkumar R., et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. // *Lancet.* 2007. Vol. 370 (9585). P. 398-406.
16. Shastri S.S., Mittra I., Mishra G.A., et al. Effect of VIA screening by primary health workers: randomized controlled study in Mumbai, India. // *J.Natl Cancer Inst.* 2014. Vol.106(3):dju009.
17. Sankaranarayanan R., Nene B.M., Shastri S.S., et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. // *New Engl J Med.* 2009. Vol.360 (14). P. 1385-1394.
18. Laara E., Day N.E., Hakama M. Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. // *Lancet.* 1987. Vol.1 (8544). P. 1247-1249.
19. van der Aa M.A., Pukkala E., Coebergh J.W., et al. Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands. // *Int J Cancer.* 2008. Vol.122 (8). P. 1854-1858.
20. Sigurdsson K., Sigvaldason H. Longitudinal trends in cervical histological lesions (CIN 2-3+): a 25-year overview. // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006. Vol. 85 (3). P. 359-365.
21. Tan N., Sharma M., Winer R., et al. Model-estimated effectiveness of single dose 9-valent HPV vaccination for HIV-positive and HIV-negative females in South Africa. *Vaccine.* 2018. Vol. 36 (32 Pt A). P. 4830-4836.
22. Li X., Stander M.P., Van Kriekinge G., et al. Cost-effectiveness analysis of human papillomavirus vaccination in South Africa accounting for human immunodeficiency virus prevalence. // *BMC Infect Dis.* 2015. Vol.15. P. 566.
23. Sinanovic E., Moodley J., Barone M.A., et al. The potential cost-effectiveness of adding a human papillomavirus vaccine to the cervical cancer screening programme in South Africa. // *Vaccine.* 2009. Vol.27 (44). P. 6196-6202.
24. Tracy J.K., Schluterman N.H., Greene C., et al. Planning for human papillomavirus (HPV) vaccination in sub-Saharan Africa: a modeling-based approach. // *Vaccine.* 2014. Vol.32 (26). P. 3316-3322.