

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НЕОПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ШЕЙКИ МАТКИ

Козлов Н.Н.¹, Волкова Л.В.¹, Шатилова А.А.¹, Акимова А.Д.¹, Антишина А.А.¹, Капустина А.С.¹, Шушвал М.С.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград, e-mail: medico.lab@mail.ru;

²ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», Калининград

Рак шейки матки является медленно развивающимся неопластическим процессом. Прежде чем произойдет малигнизация, нормальный эпителий шейки матки пройдет несколько стадий дисплазии. Существует ряд факторов, способствующих развитию неопластического процесса в шейке матки. Этиологическим фактором практически всех случаев рака шейки матки является вирус папилломы человека. На данный момент жизненный цикл вируса папилломы человека и события, приводящие к клеточной трансформации, изучены не полностью. Данная работа была нацелена на поиск факторов, ассоциированных с неопластическими процессами шейки матки. В ходе исследования выяснилось, как возраст, отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям, количество аборт и родов, наличие фоновых процессов при неоплазиях, ВПЧ-статус, сопутствующая гинекологическая патология, хронические вирусные заболевания связаны с неоплазиями в шейке матки. Статистически значима зависимость частоты встречаемости карцином шейки матки и возраста, в старших возрастных группах количество случаев рака шейки матки достоверно увеличивается. Также отмечено, что значительно чаще встречаются неоплазии различной степени тяжести при наличии в анамнезе абортов и воспалительных процессов шейки матки. Данные проведенного исследования совпадают с общероссийскими тенденциями.

Ключевые слова: дисплазия, неопластические процессы, рак in situ, инвазивный рак, патология шейки матки, вирус папилломы человека, злокачественные новообразования

FACTORS ASSOCIATED WITH CERVICAL NEOPLASTIC PROCESSES

Kozlov N.N.¹, Volkova L.V.¹, Shatilova A.A.¹, Akimova A.D.¹, Antishina A.A.¹, Kapustina A.S.¹, Shushval M.S.^{1,2}

¹FSBEI HE «Immanuel Kant Baltic Federal University», Kaliningrad, e-mail: medico.lab@mail.ru;

²Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad

Cervical cancer is a slowly developing neoplastic process. Before malignancy occurs, the normal cervical epithelium will go through several stages of dysplasia. There are a number of factors which influence on the development of the neoplastic process in the cervix. Etiological factor of almost all cases of cervical cancer is human papillomavirus. At present the life cycle of human papillomavirus and events which cause cellular transformation have not been fully studied. The aim of our study was to find factors which are associated with cervical neoplastic processes. Age, heredity factors, abortions and labors, background processes in the cervix, HPV status, gynecological pathology, chronic viral diseases were evaluated for association with cervical neoplasia. Reliable increasing of the quantity of cervical carcinomas in patients of older age groups was demonstrated. Besides this more severe neoplastic pathology was revealed in the women with abortions in anamnesis and inflammatory processes of the cervix. The results of our study correspond to Russian statistics.

Keywords: dysplasia, neoplastic processes, cancer in situ, invasive cancer, cervical pathology, human papillomavirus, malignant neoplasms

Рак шейки матки (РШМ) остается одной из главных причин заболеваемости и смертности среди женщин в России. За период 2007–2017 гг. выявление РШМ в стадии in situ значительно выросло с 13038 до 17303 случаев в год, распространенность злокачественных новообразований (ЗНО) шейки матки увеличилась с 109,6 до 122,3 больных на 100000 населения соответственно. При этом наблюдалось снижение летальности больных

в течение года с момента установления диагноза (из числа больных, взятых на учет в предыдущем году) с 19% до 14,3%. По данным за 2017 г. в Калининградской области зарегистрировано 131 ЗНО шейки матки на различных стадиях заболевания, из них 99,2% случаев подтверждено морфологически. Летальность в течение первого года с момента установления диагноза 22,7%, что значительно выше среднероссийских показателей [1]. Заболеваемость РШМ – общемировая проблема. Так, например, в 2015 г. в Соединенных Штатах насчитывалось около 257524 женщин, живущих с этой патологией. По оценкам Национального института рака (NCI) в США, в 2018 г. будет зарегистрировано 13240 новых случаев рака шейки матки, 4170 человек умрут от этого заболевания [2].

РШМ является медленно развивающимся неопластическим процессом. Прежде чем произойдет малигнизация, нормальный эпителий шейки матки пройдет несколько стадий дисплазии. Существует ряд факторов, способствующих развитию неопластического процесса в цервиксе. Основным фактором является инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) [3, 4]. На данный момент выявлено более 100 типов ВПЧ. На основании влияния на развитие рака шейки матки их делят на типы низкого канцерогенного риска и высокого канцерогенного риска [5, 6]. Несмотря на то что ВПЧ высокого канцерогенного риска является этиологическим фактором практически всех случаев рака, у большинства инфицированных женщин этот вирус не приведет к злокачественной трансформации тканей шейки матки. В 90% случаев имеет место спонтанная элиминация вируса, без лечения, в течение нескольких месяцев после заражения [7]. На данный момент не полностью изучены жизненный цикл вируса папилломы человека и события, приводящие к клеточной трансформации, но точно известно, что если вирусная инфекция персистирует в слизистой оболочке шейки матки, то повышается риск развития дисплазии и в дальнейшем карциномы.

Цель данной работы – выявить факторы, ассоциированные с неопластическими процессами шейки матки, среди пациентов Калининградской области за период 2017–2018 гг.

Задачи: изучить материалы архива ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области» для анализа частоты встречаемости CIN III, рака *in situ* и инвазивного рака; оценить наследственный анамнез пациенток, ВПЧ-статус, сопутствующую генитальную и экстрагенитальную патологию, а также проанализировать их вероятный вклад в развитие неоплазий; выявить возможную взаимосвязь тяжести неопластических процессов с количеством родов и аборт.

Материалы и методы исследования: проведен анализ историй болезни пациентов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница Калининградской области» за период 2017–2018 гг., находившихся на

хирургическом лечении с патологией шейки матки, общее количество изученных случаев – 205. Критерием включения в исследуемую выборку являлось наличие подтвержденного гистологически диагноза тяжелой дисплазии, рака *in situ*, рака шейки матки. Пациентки были разделены на группы в зависимости от тяжести патологии. Затем проанализированы факторы, ассоциированные с неопластическими процессами, такие как: возраст, отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям, количество аборт и родов, наличие фоновых процессов при неоплазиях, ВПЧ-статус, сопутствующая гинекологическая патология. Для статистической обработки данных использовали программу Microsoft Excel 2010, корреляцию между возрастом и частотой встречаемости карцином шейки матки оценивали с помощью непараметрической статистики с использованием коэффициента корреляции рангов Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе работы нами отобрано 205 историй болезней пациенток Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница Калининградской области» за последние 2 года (2017 и 2018 гг.). Все пациентки с патологией шейки матки, диагнозы верифицированы гистологически. На долю тяжелой дисплазии (CIN III) пришлось 46,3% всех случаев (95 историй болезни), на долю неинвазивного рака (*in situ*) – 18% всех случаев (37 историй болезни), а на долю инвазивного рака различных стадий – 35,7% всех случаев (73 истории болезни).

Пациентки разделены по возрастным группам для выявления зависимости тяжести неопластического процесса от возраста. Минимальный возраст составил 21 год, максимальный – 81 год (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по десятилетиям жизни в группах с разными степенями неоплазии

Диагноз	21–30	31–40	41–50	51–60	>60	Всего:
CIN III	23 (24,2%)	35 (36,8%)	19 (20%)	11 (11,6%)	7 (7,4%)	95
Рак <i>in situ</i>	7 (18,8%)	9 (24,4%)	10 (27%)	2 (5,4%)	9 (24,4%)	37
Инвазивный рак	4 (5,5%)	22 (30,2%)	21 (28,7%)	13 (17,8%)	13 (17,8%)	73
Всего	34	66	50	26	29	205

Можно проследить тенденцию повышения заболеваемости различными степенями неоплазии среди женщин репродуктивного возраста: в возрастной категории 21–40 лет частота встречаемости неоплазий составляет 48,8% (100 случаев). Имеет место увеличение степени тяжести поражения шейки матки с возрастом пациенток. В возрастной категории 21–40 лет чаще всего встречается CIN III (58%, 58 случаев), а начиная с 41 года наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости раком *in situ* и инвазивным раком (64,76%, 68

случаев).

Установили, что CIN III чаще диагностируется в возрастных категориях 31–40 лет (36,8%) и 21–30 лет (24,2%), рак *in situ* – в возрастной категории 41–50 (27%), и с одинаковой частотой выявляется в возрастных категориях 41–50 лет и старше 60 лет (по 24,4%), а инвазивный рак – в 31–40 лет (30,2%) и 41–50 лет (28,7%) (табл. 1, рис. 1).

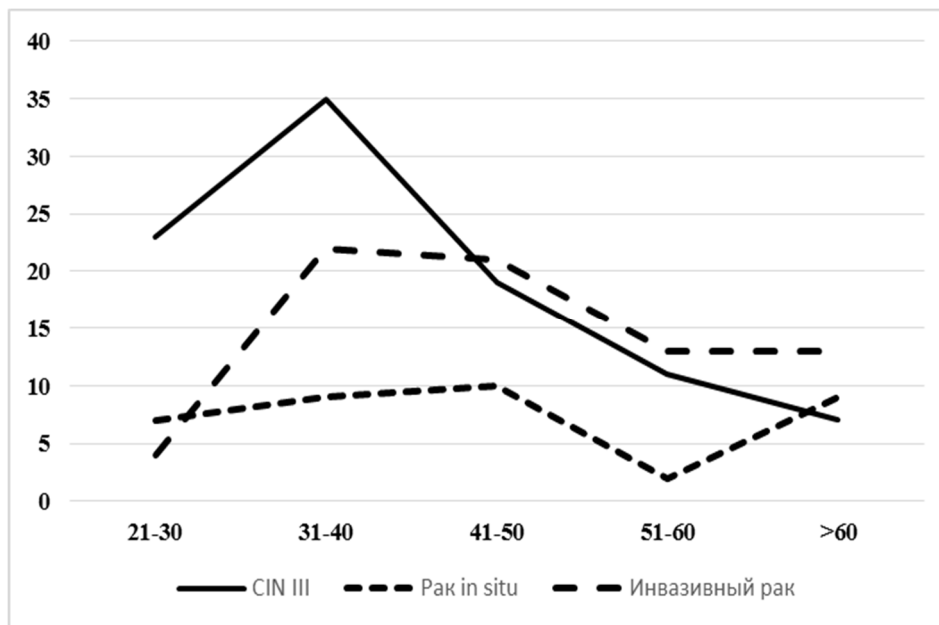


Рис. 1. Зависимость тяжести неопластических процессов от возраста пациенток

Оценку корреляции между возрастом пациенток и частотой встречаемости карцином шейки матки проводили с помощью непараметрической статистики с использованием коэффициента корреляции рангов Спирмена между следующими показателями: 1) возраст пациенток (21–30 лет; 31–40 лет; 41–50 лет; старше 51 года, группы кодировали в баллах от 1 до 4 с увеличением возраста); 2) частота встречаемости карцином шейки матки (рак *in situ* и инвазивный рак, количество случаев). Установили, что коэффициент корреляции Спирмена является значимым и равен 1, то есть при увеличении возраста пациенток достоверно увеличивается частота встречаемости карцином шейки матки.

У женщин с дисплазией тяжелой степени (95 человек) наследственность по онкологическим заболеваниям отягощена в 34 случаях (35,8%), а наследственную отягощенность по раку шейки матки имели 2 женщины (2,1%). У пациенток с раком *in situ* наследственная отягощенность встречается в 14 случаях (37,83%), отягощенность по раку шейки матки у данной категории женщин не выявлена. Среди пациенток с инвазивным раком отягощенность по онкологическим заболеваниям встречалась в 23 случаях (31,5%), а по раку шейки матки – у 1 человека (1,4%). Таким образом, среди всех пациенток с различными степенями неоплазии (205 человек) отягощенность по онкологическим

заболеваниям выявлена у 71 женщины (34,6%), отягощенную наследственность по раку шейки матки имели 3 человека (4,2%).

В группе женщин с дисплазией тяжелой степени у большинства из них нет аборт в анамнезе – 41 пациентка (43,16%), меньшее количество имели по 1–2 аборта – 31 человек (32,63%). В группе с диагнозом рак in situ (37 случаев) у значительного числа женщин – 19 (51,35%) в анамнезе было минимум 1–2 аборта (табл. 2).

Таблица 2

Количество аборт у пациенток с различными степенями неоплазии

Количество аборт	0	1–2	>3	Всего:
CIN III	41 (43,16%)	31 (32,63%)	23 (24,21%)	95
Рак in situ	7 (18,92%)	19 (51,35%)	11 (29,73%)	37
Инвазивный рак	14 (20%)	28 (40%)	28 (40%)	70
Всего	62	78	62	202

Среди женщин с инвазивным раком у трех отсутствовали данные по количеству беременностей, родов и аборт. У оставшихся 70 пациенток только в 14 случаях (20%) в анамнезе нет указания на наличие аборт, у 28 женщин (40%) – 1–2 аборта, и еще у 28 (40%) – 3 аборта и более.

В группе пациенток, не имевших в анамнезе аборт, у большинства из них – 41 человека (66,1%) диагностировали CIN III, а среди пациенток, имевших 3 аборта и более, у 28 больных (45,2%) выявлен инвазивный рак (рис. 2).

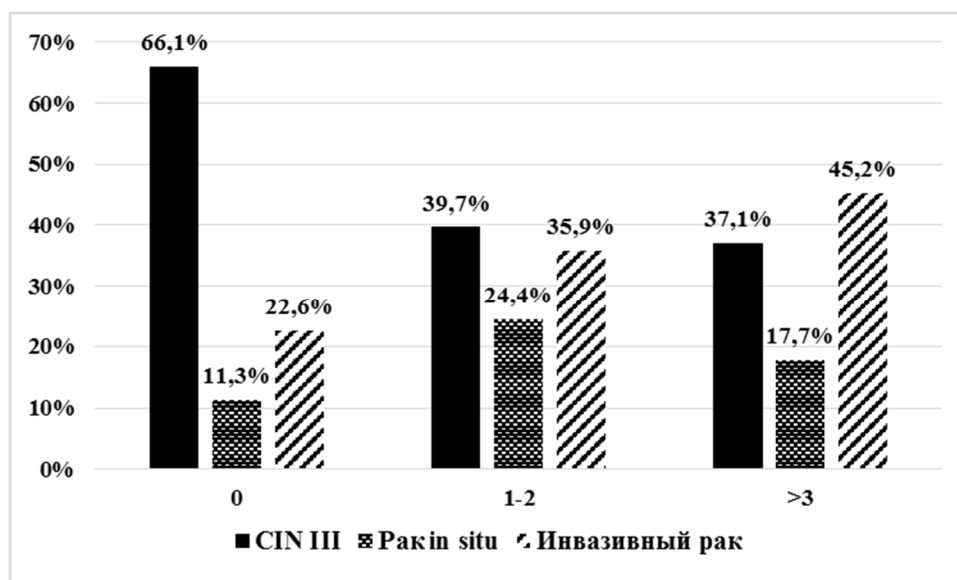


Рис. 2. Зависимость тяжести неопластических процессов от количества аборт

Частота встречаемости инвазивного рака выше у пациенток, имевших в анамнезе роды. Так, среди женщин, имевших в анамнезе 1–2 родов, инвазивный рак встречался в 48

случаях (46,1%). CIN III чаще диагностировали среди пациенток, которые не имели родов в анамнезе, – 44 человека (81,5%) или имели 3 и более родов – 22 женщины (50%) (табл. 3).

Таблица 3

Количество родов у пациенток с различными степенями неоплазии

Количество родов	0	1–2	>3	Всего:
CIN III	44 (46,31%)	29 (30,53%)	22 (23,16%)	94
Рак in situ	5 (13,5%)	27 (73%)	5 (13,5%)	37
Инвазивный рак	5 (7,14%)	48 (68,57%)	17 (24,29%)	70
Всего	54	104	44	202

Треть женщин с инвазивным раком (26 больных) нуждались в сохранении своего репродуктивного потенциала (возраст – до 40 лет). Однако в 18 случаях (69,2%) им производилась радикальная операция в объеме экстирпации матки. У 6 (33,3%) пациенток из данной группы в анамнезе не было родов или имели место одни роды.

При анализе фоновых процессов у пациенток с различными степенями неоплазии было обнаружено, что чаще всего имели место воспалительные процессы шейки матки, нередко в сочетании с цервикальной эктопией (табл. 4). При дисплазии тяжелой степени воспаление диагностировали у 36 пациенток (62,1%), при неинвазивном раке – в 13 случаях (54%), а при инвазивном раке – у 17 больных (73,9%).

Таблица 4

Фоновые процессы при различных степенях неоплазии

Фон:	Эпидермизированный эндоцервикоз	Хронический цервицит	Эпидермизированный эндоцервикоз и хронический цервицит	Всего:
CIN III	22 (37,9%)	12 (20,7%)	24 (41,4%)	58
Рак in situ	11 (45,8%)	6 (25%)	7 (29,2%)	24
Инвазивный рак	6 (26,1%)	10 (43,5%)	7 (30,4%)	23

Среди всех пациенток с CIN III ВПЧ-статус был указан у 47 женщин (49,5%), с неинвазивным раком – в 19 случаях (51,4%), с инвазивным раком – у 13 больных (17,8%). При этом ВПЧ высокого канцерогенного риска (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) выявлены во всех случаях, где был указан ВПЧ-статус (табл. 5). Среди них достаточно часто встречался изолированно тип 16 ВПЧ: у пациенток с CIN III у 12 человек (25,5%), с раком in situ – в 8 случаях (42,1%), с инвазивным раком – у 4 пациенток (30,8%). Это подтверждает высокую канцерогенность данного типа ВПЧ, доказанную многими научными исследованиями.

Таблица 5

ВПЧ-статус пациенток с различными степенями неоплазии

	CIN III	Рак in situ	Инвазивный рак
ВПЧ ВКР	35 (74,5%)	11 (57,9%)	9 (69,2%)
Тип 16	12 (25,5%)	8 (42,1%)	4 (30,8%)
Всего	47	19	13

При оценке сопутствующих гинекологических заболеваний, которые упоминались в анамнезе у пациенток, выявлено, что женщины часто имели в анамнезе указания на эрозию или эктропион шейки матки. Так, у женщин с тяжелой степенью дисплазии и инвазивным раком данная патология диагностировалась в 44,2% и 54,8% случаев соответственно (табл. 6). Кроме того, часть пациенток имели сопутствующие хронические воспалительные заболевания органов малого таза (сальпингит, оофорит) либо их сочетание с эрозией шейки матки. Однако в 26,3% случаев у женщин не было диагностировано ранее какого-либо гинекологического заболевания.

Таблица 6

Сопутствующая гинекологическая патология при различных степенях неоплазии

Сопутствующая гинекологическая патология	CIN III	Рак in situ	Инвазивный рак
N86 Эрозия и эктропион	42 (44,2%)	11 (29,7%)	40 (54,8%)
N70 Сальпингит и оофорит	10 (10,5%)	0 (0%)	2 (2,7%)
N86 + N70	17 (17,9%)	13 (35,1%)	8 (10,9%)
Другая гинекологическая патология (миома матки, киста яичника)	5 (5,3%)	3 (8,1%)	3 (4,1%)
Нет сопутствующей гинекологической патологии	21 (22,1%)	10 (27,1%)	20 (27,5%)
Всего	95	37	73

У некоторых женщин, помимо патологии шейки матки, в анамнезе было указание на наличие ВИЧ-инфекции и хронических вирусных гепатитов В и С. Среди них с CIN III хронические вирусные гепатиты были обнаружены в 3 случаях (3,2%), а сочетание ВИЧ-инфекции и хронического вирусного гепатита (ХВГ) – у 1 больной (1,1%). Среди женщин с неинвазивным раком ХВГ диагностировали у 2 человек (5,4%), сочетание данного заболевания с ВИЧ-инфекцией – у 2 пациенток (5,4%). Среди женщин с инвазивным раком вирусный гепатит выявили в 1 случае (1,4%), сочетание ВИЧ-инфекции и ХВГ – у 1 больной (1,4%).

Заключение

Таким образом, согласно полученным данным большинству пациенток, поступивших в лечебное учреждение для оперативного лечения, был установлен диагноз тяжелой дисплазии и рака in situ, которые входят в группу интраэпителиальных поражений высокой

степени (HSIL) по классификации Bethesda. До трети изученных наблюдений составило число случаев инвазивного рака, что свидетельствует о поздней диагностике предопухолевых и опухолевых заболеваний шейки матки. При этом неопластические процессы встречались преимущественно в группе женщин репродуктивного возраста – от 31 до 40 лет, что указывает на особенную актуальность раннего своевременного выявления интраэпителиальных неоплазий. Достоверное увеличение частоты встречаемости карцином шейки матки у женщин старших возрастных категорий может свидетельствовать в пользу длительной прогрессии неопластического процесса у значительной доли женщин, инфицированных онкогенными типами ВПЧ. При оценке возможных этиопатогенетических факторов установили ассоциацию тяжести неопластического процесса с наличием аборт и родов в анамнезе, в исследованной выборке инвазивный рак встречался значительно реже у женщин, в анамнезе которых отсутствовали аборты и роды. Воспалительные процессы, эрозии и эктропион шейки матки диагностированы со значительной частотой при неоплазиях шейки матки, что, по-видимому, указывает на их возможное участие в прогрессировании опухолевого процесса.

Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с.
2. Howlander N., Noone A.M., Krapcho M., Miller D., Brest A., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis D.R., Chen H.S., Feuer E.J., Cronin K.A. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD. [Электронный ресурс]. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html> (дата обращения: 05.07.2019).
3. Giuliano A.R., Nyitray A.G., Kreimer A.R., Pierce Campbell C.M., Goodman M.T., Sudenga S.L., Monson J., Franceschi S. EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *International Journal of Cancer*. 2015. vol. 136. no. 12. P. 2752-2760.
4. Viens L.J., Henley S.J., Watson M., Markowitz L.E., Thomas C.C., Thompson T.D., Razzaghi H., Saraiya M. Human papillomavirus-associated cancers: United States, 2008-2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2016. vol. 65. no. 26. P. 661-666.
5. Burd E.M. Human papillomavirus laboratory testing: the changing paradigm. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016. vol. 29. no. 2. P. 291-319.

6. Wang X., Huang X., Zhang Y. Involvement of Human Papillomaviruses in Cervical Cancer. *Frontiers in Microbiology*. 2018. no. 9. P. 2896.
7. Boda D., Docea A.O., Calina D., Ilie M.A., Caruntu C., Zurac S., Neagu M., Constantin C., Branisteanu D.E., Voiculescu V., Mamoulakis C., Tzanakakis G., Spandidos D.A., Drakoulis N., Tsatsakis A.M. Human papilloma virus: Apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues. *International Journal of Oncology*. 2018. vol. 52. no. 3. P. 637-655.