

Ранняя диагностика основных локализаций рака органов репродуктивной системы у женщин: проблемы и перспективы

Г. Т. Сухих, Л. А. Ашрафян, И. Н. Кузнецов

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

Цель статьи: обозначение и описание принципов и возможностей ранней диагностики рака женских репродуктивных органов трех локализаций (молочная железа, шейка матки, эндометрий), позволяющей существенно снизить распространенность запущенных стадий рака.

Основные положения. В статье рассмотрены основные условия, обеспечивающие раннюю диагностику рака молочной железы (РМЖ), шейки матки (РШМ), эндометрия (РЭ), а также наиболее значимые трудности, существующие на этапе скрининга. Представлены необходимые расчетные показатели в рамках скрининга по всем трем локализациям.

Заключение. Реализация результативного скрининга и эффективная ранняя диагностика открывают перспективы выявления наиболее частых локализаций рака органов женской репродуктивной системы (РМЖ, РШМ, РЭ) на относительно ранних стадиях, что в первую очередь позволит снизить одногодичную летальность и повысит 5-летнее излечение.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак шейки матки, рак эндометрия, скрининг, ранняя диагностика, маммография, цитологический метод, М-эхо.

Early Diagnosis of the Most Common Female Reproductive Cancers: Challenges and Prospects

G. T. Sukhikh, L. A. Ashrafyan, I. N. Kuznetsov

Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

Objective of the Paper: To identify and describe the principles and potential of early diagnosis for three female reproductive cancers (breast, cervical, and endometrial cancer), which helps significantly reduce the prevalence of advanced stage cancers.

Key Points: This paper outlines key prerequisites for early diagnosis of breast, cervical, and endometrial cancers, and discusses the most significant challenges encountered during screening. Also included is a list of estimated parameters for use in screening for all three cancers.

Conclusion: Effective screening and early diagnosis open up new possibilities for detecting the most common female reproductive cancers (breast, cervical, and endometrial cancer) at relatively early stages, with the most important results being the reduction of one-year mortality and increases in five-year cure rates.

Keywords: breast cancer, cervical cancer, endometrial cancer, screening, early diagnosis, mammography, cytology, M-mode ultrasound.

В качестве основных локализаций в рамках проблемы ранней диагностики рака органов репродуктивной системы женщины следует обозначить молочную железу, шейку матки и эндометрий. Именно эти три локализации формируют основной пул заболеваемости (более 80%) и смертности (более 76%). Но самое главное, именно при этих трех локализациях разработаны и апробированы методы, обеспечивающие раннюю диагностику. Современный взгляд на проблему сводится к необходимости не избирательного, а комплексного (включающего основные локализации) подхода к ранней диагностике рака органов женской репродуктивной системы.

МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

В Российской Федерации в 2016 г. выявлены более 69 тыс. новых случаев рака молочной железы (РМЖ) [1]. Около трети больных (29,7%) поступают на лечение с III–IV стадией заболевания, а смертность в течение первого года с момента установления диагноза достигает 6,4%. Ежегодно в России от РМЖ умирают более 22,7 тыс. женщин

(в 1983 г. — 12,5 тыс.). В структуре смертности от злокачественных процессов доля РМЖ составляет 17,1% [2–4].

Повышение риска РМЖ зависит от самых разнообразных факторов. К их числу относят репродуктивный анамнез (раннее менархе, поздняя менопауза, бесплодие), активность яичников — длительный репродуктивный период (число овуляций более 350–400), генетические особенности, характер питания и специфические эндокринные факторы.

Маммография как метод скрининга РМЖ и ее эффективность. Опыт западноевропейских стран показывает, что после широкого внедрения маммографического обследования структура стадийности существенно изменилась в сторону увеличения выявления начальных форм заболевания. Это привело к уменьшению показателей смертности. В тех регионах мира, где маммологический скрининг отсутствует, смертность продолжает увеличиваться.

Основная цель маммографического скрининга — снижение удельного веса запущенных стадий заболевания, что, в свою очередь, уменьшает смертность от рака. Опыт, накопленный за прошедшие 20 лет, показывает, что задачи

Ашрафян Лев Андреевич — академик РАН, д. м. н., профессор, заместитель директора, директор Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: L_ashrafyan@oparina4.ru
Кузнецов Игорь Николаевич — к. б. н., заместитель директора Института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: i_kuznetsov@oparina4.ru
Сухих Геннадий Тихонович — академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В. И. Кулакова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: g_sukhikh@oparina4.ru

маммологического скрининга могут быть гораздо более обширными. Возможность обнаружения рака на доклинической стадии (карцинома *in situ*) открывает реальную перспективу для органосохраняющих вариантов лечения.

Рассмотрим ряд аргументов, обосновывающих необходимость ранней диагностики РМЖ. Темпы роста при злокачественном процессе в молочной железе сильно варьируют, но в среднем размеры опухоли увеличиваются вдвое за 100 дней. Таким образом, одна злокачественная клетка превращается в клинически определяемую массу (около 1 см³) за 10 лет [5]. За этот период происходит от 30 до 40 удвоений. Чаще всего пациентки сами нащупывают опухоль, лишь когда размеры ее достигают 2,5 см. При этом варианте почти у 50% пациенток уже заинтересованы лимфатические узлы.

Маммография позволяет обнаружить опухоль гораздо меньшего объема. Кроме того, маммография остается единственным методом, показывающим скопления микроскопических кальциевых отложений (менее 1 мм), которые часто ассоциированы со злокачественным процессом. Отмечено, что при 5 и более микрокальцинатах РМЖ диагностируют более чем у 25% женщин. Ложноотрицательные результаты при маммографии отмечают в 5–10% наблюдений, т. е. пальпируемые уплотнения оказываются рентгенологически невидимыми. В подобных ситуациях необходима биопсия вне зависимости от данных маммографии.

Как уже было отмечено, маммография позволяет снизить смертность от РМЖ. Так, ежегодное ее проведение у женщин старше 35 лет, проживающих в Нейменгене, способствовало уменьшению этого показателя на 50% [6]. Первое рандомизированное контролируемое исследование эффективности маммографии было предпринято в Швеции в 1977 году [7]. Оно продемонстрировало общее снижение смертности на 24%, а среди женщин 50–69 лет — на 29%, причем эти результаты были получены при повторении маммографии с интервалом 3 года и проведении ее только в медиолатеральной косой позиции. Скрининговая маммография, по прогностическим данным, способна снижать смертность женщин старше 50 лет на 30% [8].

Возникает вопрос об эффективности скрининговой маммографии у женщин моложе 50 лет. Исследования в рамках Американского проекта по ранней диагностике РМЖ показали, что у не достигших этого возраста данный метод столь же эффективен, как и у женщин старше 50 лет [9, 10].

В чем заключается трудность маммографического скрининга РМЖ у молодых женщин? Трудность интерпретации при маммографии заключена в различной плотности ткани железы, периодически меняющейся как на протяжении менструального цикла, так и с годами (3–5 лет), в то время как в постменопаузе формирующаяся жировая инволюция уменьшает маммографическую плотность, тем самым создавая более благоприятные условия для оценки минимальных изменений в молочной железе.

По нашему мнению, маммографию следует настоятельно рекомендовать женщинам моложе 50 лет, относящимся к группам повышенного риска. Женщины, среди ближайших родственниц которых были случаи этого заболевания, должны ежегодно проходить маммографию, начиная за 5 лет до того возраста, когда рак был диагностирован у родственницы. Молодые женщины без явных факторов риска должны знать, что у 50 из 1000 женщин обнаруживаются изменения, требующие дальнейших диагностических исследований, при которых выявляется один случай инвазивного рака и один — неинвазивной опухоли [11].

Особые проблемы возникают у пожилых женщин. Они реже проходят маммографию в силу своих ошибочных убеждений или же упущений врача, курирующего их. Эффективность и экономическая целесообразность маммографии у женщин старше 75 является элементом дискуссии, и точка зрения многих исследователей свидетельствует о равнозначной эффективности ее проведения раз в один и раз в два года. Ни для кого не секрет, что опасность РМЖ возрастает по мере старения.

Еще раз обозначим ряд рекомендаций по скринингу РМЖ:

- все женщины, достигшие 18 лет, должны научиться самостоятельно обследовать свою молочную железу;
- всем женщинам старше 35 лет ежегодно следует проходить осмотр у врача;
- женщины, среди ближайших родственниц которых были случаи этого заболевания, должны ежегодно проходить маммографию;
- маммографию у женщин в возрасте от 40 до 50 лет необходимо проводить каждые 2 года, если отсутствуют факторы риска, и ежегодно — при их наличии;
- маммографический скрининг женщин старше 50 лет нужно производить каждые 2 года (при условии отсутствия факторов риска).

Некоторые расчетные показатели по скринингу РМЖ в РФ. Общее число женщин, подлежащих скринингу по РФ, — 34 млн 774 тыс., ежегодно (с интервалом в 3 года) необходимо выполнить обследование 11 млн 591 тыс. Это потребует ежедневного выполнения 51 515 маммографических исследований. По нормативным данным, за одну смену врач-маммолог должен осмотреть и обследовать 14 женщин, а рентгенолаборант — выполнить 24 маммограммы. Для обследования женского населения в 100 000 человек в возрастном интервале 35–65 лет в течение одного года необходимо предусмотреть 32 врачебные ставки и 18,5 ставок рентгенолаборанта.

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Как ни при какой другой локализации, цитологический метод при диагностике рака шейки матки (РШМ) дает возможность практического исключения запущенных вариантов заболевания. Сочетая цитологический скрининг с широким использованием вторичной профилактики, некоторые страны (например, Финляндия) свели к минимуму смертность от него. Опыт Финляндии показывает, что только государственная поддержка при продуманной организации и эффективной методологии могут обеспечить положительный результат.

Многие аспекты РШМ хорошо изучены. Это одна из немногих локализаций, где четко обозначен этиологический фактор (ВПЧ), достаточно изучен первый каскад молекулярно-генетических процессов (белки Е6, Е7, теломеразная активность). Данные достижения позволяют наряду с цитологическим скринингом осуществлять ряд молекулярно-биологических тестов, указывающих на канцерогенную направленность при различных вариантах дисплазий шейки матки.

Этот аспект проблемы достаточно важен, так как дает возможность дифференцировать лечебные мероприятия при предраке шейки матки. Обратимся к цифрам, которые представлены в работе М. Е. Sherman и соавт. [12]. Они свидетельствуют о том, что клинические проявления ВПЧ-инфекции в популяции американских женщин имеют место более чем в 10 млн наблюдений. При этом только у 2 млн диагностируют *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN) 1–2, у 60 тыс. — CIN 3, и лишь у 15 тыс. развивается инвазивная

карцинома. Более того, только у 3% пациенток CIN 1–2 далее прогрессирует в рак, а CIN 3 — менее чем у 12%.

Отсюда возникают немаловажные вопросы: какова лечебная тактика при выявлении дисплазии, каков принцип отбора больных, у которых вероятность прогрессии в рак достаточно велика? Иными словами, реализация широкомасштабного цитологического скрининга при РШМ неминуемо приведет к необходимости увеличения коечного фонда гинекологических клиник, в то время как использование молекулярно-биологических тестов в сочетании с цитологическим методом станет сдерживающим фактором и снимет необоснованное напряжение в работе гинекологической службы и коечного фонда.

Другая важная часть проблемы — наличие специалистов-цитологов. К сожалению, прошедшие 20 лет стали годами потерь, когда многие цитологи вынуждены были уйти из профессии, а пополнения практически не было. Без достаточного количества высококлассных цитологов проблему ранней диагностики РШМ будет очень трудно решить.

Цитологические исследования, направленные на выявление ранних стадий неопластических процессов шейки матки, по-прежнему являются основным лабораторным элементом скрининговых программ и самым массовым анализом в гинекологии и онкогинекологии. Основные недостатки цитологического исследования — высокая степень субъективности и трудоемкость анализа. Качество интерпретации его результатов в значительной степени зависит от опыта и квалификации персонала. Поэтому данный тип анализа не отвечает главным требованиям к оптимальному скрининговому тесту — унификации методов оценки и минимизации субъективной составляющей описания результатов. Другими словами, массовые лабораторные исследования должны быть не индивидуальным творчеством высококлассного специалиста, а понятным, технологически воспроизводимым процессом.

Широкое распространение получил метод типирования ВПЧ с помощью ПЦР. Он имеет большую диагностическую значимость и позволяет идентифицировать отдельные типы ВПЧ. Однако его использование приводит к значительной гипердиагностике, так как примерно в 80% наблюдений инфицирование ВПЧ имеет кратковременный характер и заканчивается спонтанным выздоровлением и элиминацией вируса. Таким образом, положительный результат при ПЦР на ДНК ВПЧ не позволяет в большинстве случаев прогнозировать развитие цервикального рака.

Несовершенство существующих лабораторных методов раннего выявления цервикальных неоплазий заставляет снова и снова искать маркер, обозначающий патологический процесс, обладающий высокими специфичностью и прогностической значимостью. Таким тестом, по нашему глубокому убеждению, может служить определение уровня онкобелка E7.

Наличие онкобелка E7 в цервикальных пробах может рассматриваться как однозначное свидетельство начавшегося процесса малигнизации эпителиальных клеток, содержащих интегрированную копию генома ВПЧ. Неоспоримым достоинством E7 как онкомаркера является и то, что в норме этот белок в тканях не синтезируется. Его происхождение полностью связано с жизненным циклом интегративной формы ВПЧ-инфекции. Преимущество метода заключается также и в том, что он легко воспроизводим и максимально независим от человеческого фактора. Следует особо отметить, что разработка этого направления ранней диагностики РШМ представляет собой достижение российской науки [13, 14].

Некоторые расчетные показатели по скринингу РШМ в РФ. Возрастной интервал — 20–65 лет, общее число женщин, подлежащих скринингу по РФ, — 51 млн 892 тыс. Ежегодно необходимо (с интервалом в 3 года) выполнить обследование 17 млн 297 тыс. женщин. Это потребует ежедневного выполнения 276 877 цитологических исследований. По нормативным данным, за одну смену врач-цитолог должен просмотреть 29 мазков, лаборант — подготовить 72 стекла-препарата. Для обследования женского населения в 100 000 человек в возрастном интервале 20–65 лет в течение одного года необходимо предусмотреть 16 врачебных ставок и 6 ставок лаборанта.

РАК ЭНДОМЕТРИЯ

В 2016 г. в РФ были диагностированы более 25 тыс. новых случаев заболевания раком тела матки, III–IV стадии диагностируют лишь в 15,2% наблюдений. Однако если учесть особенности классификации рака тела матки, то некоторые случаи, относящиеся к I стадии (варианты заболевания, имеющие глубокую инфильтрацию миометрия), и практически полностью II стадия являются запущенными, с неблагоприятным прогнозом болезни. Учитывая эти категории, удельный вес пациенток с запущенными вариантами рака эндометрия (РЭ) объективно составляет 40–45%. Смертность в течение первого года с момента установления диагноза — 9,1%.

Среди больных раком тела матки преобладают женщины старше 50 лет (86,9%). Средний возраст пациенток составляет 59–62 года. Иными словами, РЭ — это прежде всего постменопаузальный рак. Данный фактор чрезвычайно важен, так как именно состояние постменопаузального эндометрия (линейный тип М-эхо) формирует некоторое понятие нормы при ультразвуковом сканировании, что может и должно быть использовано в качестве скринингового теста. Исследования по ультразвуковому скринингу РЭ наиболее интенсивно проводили в 1990-х гг. [15–17]. В итоге многие исследователи пришли к единому мнению, что чувствительность (более 90%) и специфичность (около 90%) трансвагинального ультразвукового сканирования у пациенток постменопаузального периода позволяет рекомендовать его в качестве эффективного метода ранней диагностики рака тела матки.

Некоторые расчетные показатели по скринингу РЭ в РФ. Общее число женщин, подлежащих скринингу по РФ, — 18 млн 220 тыс. Ежегодно (с интервалом в 3 года) необходимо выполнить обследование 6 млн 73 тыс. Это потребует ежедневного выполнения 26 991 УЗИ. По нормативным данным, за одну смену врач ультразвуковой диагностики должен произвести 17 исследований. Для обследования женского населения в 100 000 человек в возрастном интервале 45–65 лет в течение одного года необходимо предусмотреть 26 врачебных ставок специалистов ультразвуковой диагностики и 13 ставок лаборантов.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные принципы ранней диагностики по трем локализациям рака репродуктивных органов у женщин способны создать предпосылки для выявления онкологического процесса на относительно ранних стадиях, что в первую очередь может позволить снизить одногодичную летальность и повысит 5-летнее излечение. Как известно, методология ранней диагностики в отношении трех локализаций рака женской репродуктивной системы отработана в разные периоды еще в прошлом веке. Сегодня мы четко

представляем слабые звенья ее практической реализации и предлагаем ряд разработанных приемов ее усовершенствования (маммография, цитологический скрининг, ВПЧ-

тест, тест-система на белок E7 для рака шейки матки, УЗИ и биопсия эндометрия), соответствующих принципам скрининга ВОЗ.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.; 2018. 249 с. [Kaprin A. D., Starinskii V. V., Petrova G. V., red. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.; 2018. 249 s. (in Russian)]
- Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена»; 2010. 196 с. [Chissov V. I., Starinskii V. V., Petrova G. V., red. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2009 godu. M.: FGU "MNIOI im. P. A. Gertsena"; 2010. 196 s. (in Russian)]
- Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена»; 2010. 256 с. [Chissov V. I., Starinskii V. V., Petrova G. V., red. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2008 godu. M.: FGU "MNIOI im. P. A. Gertsena"; 2010. 256 s. (in Russian)]
- Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена»; 2007. 252 с. [Chissov V. I., Starinskii V. V., Petrova G. V., red. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2005 godu. M.: FGU "MNIOI im. P. A. Gertsena"; 2007. 252 s. (in Russian)]
- Wertheimer M. D., Costanza M. E., Dodson T. F., D'Orsi C., Pastides H., Zapka J. G. Increasing the effort toward breast cancer detection. *JAMA*. 1986; 255(10): 1311–5.
- Verbeek A. L. M., Holland R., Sturmans F., Hendriks J. H. C. L., Miravunac M., Day N. E. Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography. First results of the Nijmegen project, 1975–1981. *Lancet*. 1984; 1(8388): 1222–4.
- Nyström L., Rutqvist L. E., Wall S., Lindgren A., Lindqvist M., Ryden S. et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomized trials. *Lancet*. 1993; 341(8851): 973–8.
- Рожкова Н. И. Современное состояние маммологической службы в Российской Федерации. М., 2009. [Rozhkova N. I. Sovremennoe sostoyanie mammologicheskoi sluzhby v Rossiiskoi Federatsii. M., 2009. (in Russian)]
- Eddy D. M., Hasselblad V., McGivney W., Hendee W. The value of mammography screening in women under age 50 years. *JAMA*. 1988; 259(10): 1512–9.
- Miller A. B., Baines C. J., To T., Wall C. Canadian National Breast Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *Can. Med. Assoc. J*. 1992; 147(10): 1459–76.
- Kerlikowske K., Grady D., Barclay J., Sickles E. A., Eaton A., Ernster V. Positive predictive value of screening mammography by age and history of breast cancer. *JAMA*. 1993; 270(20): 2444–50.
- Sherman M. E., Schiffman M., Cox J. T.; Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study Group. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage. *J. Natl. Cancer Inst.* 2002; 94(2): 102–7.
- Киселев В. И., Свешников П. Г., Барановский П. М., Липова Е. В., Глазко И. И., Ашрафян Л. А. Онкобелок E7 вируса папилломы человека — новый маркер ранних стадий канцерогенеза. *Terra Medica*. 2011; 1: 35–9. [Kiselev V. I., Sveshnikov P. G., Baranovskii P. M., Lipova E. V., Glazko I. I., Ashrafyan L. A. Onkobelok E7 virusa papillomy cheloveka — novyi marker rannikh stadii kantserogeneza. *Terra Medica*. 2011; 1: 35–9. (in Russian)]
- Ashrafyan L. A., Antonova I. B., Aleshikova O. I., Babaeva N. A., Khunova L. Z. Diagnostic and predictive value of oncoprotein E7 in cervical intraepithelial neoplasia. In: *EUROGIN 2012*, July 8–11. Prague; 2012: 177.
- Ашрафян Л. А. Современные принципы раннего выявления рака эндометрия. Методические рекомендации. М.; 1990. 23 с. [Ashrafyan L. A. Sovremennyye printsipy rannego vyuyavleniya raka endometriya. Metodicheskie rekomendatsii. M.; 1990. 23 s. (in Russian)]
- Ашрафян Л. А., Харченко Н. В., Огрызкова В. Л. Современные возможности сонографии в первичной и уточняющей диагностике рака эндометрия. *Вопр. онкологии*. 1999; 45(1): 87–92. [Ashrafyan L. A., Kharchenko N. V., Ogryzkova V. L. Sovremennyye vozmozhnosti sonografii v pervichnoi i utochnyayushchei diagnostike raka endometriya. *Vopr. onkologii*. 1999; 45(1): 87–92. (in Russian)]
- Dordoni D., Groli C., Polo C., Tassi P. G. The possible role of transvaginal sonography (TVS) in case of postmenopausal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1992; 2(suppl.1): 93. 

Библиографическая ссылка:

Сухих Г. Т., Ашрафян Л. А., Кузнецов И. Н. Ранняя диагностика основных локализаций рака органов репродуктивной системы у женщин: проблемы и перспективы // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 6–9.

Citation format for this article:

Sukhikh G. T., Ashrafyan L. A., Kuznetsov I. N. Early Diagnosis of the Most Common Female Reproductive Cancers: Challenges and Prospects. *Doctor.Ru*. 2018; 2(146): 6–9.