

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В КАРЕЛИИ

© 2010 П.И. Ковчур¹, И.Е. Бахлаев¹, А.А. Михетько², С.Е. Нильва²

¹Петрозаводский государственный университет

²Республиканский онкологический диспансер, Петрозаводск

Поступила в редакцию 27.09.2010

Исследование посвящено изучению эпидемиологии рака шейки матки (РШМ) и эффективности цитологического скрининга (ЦС) в Республике Карелии (РК). Проведен анализ 344 случаев преинвазивного и 837 инвазивного РШМ у женщин за 12-летний период (1998-2009 гг.). Выделено 2 этапа: 1 – 1998-2003 гг. и 2 – 2004-2009 гг. Отмечено, что заболеваемость РШМ у женщин в РК увеличилась в 3 раза с 10,5 до 33,7 случаев на 100 тыс. женского населения. С 1998 г. по 2009 г. частота I–II стадии РШМ выросла с 59,6% до 80,5% в 2009 г, показатель запущенности (III–IV стадия) – уменьшился с 40,4% до 19,5% в 2009 г. При этом рост заболеваемости отмечается в основном у молодых женщин детородного возраста, в том числе в возрастной группе до 30 лет. Диагностика рака *in situ* составила 29,1%. Отмечено увеличение рака *in situ* с 8,5% до 48,8% в 2008 г. и 35,4% в 2009 г. Проведен анализ результатов ЦС в РК за указанный период, определены основные факторы, снижающие его эффективность. В РК выделены 3 группы районов с различной уровнем ранней диагностики РШМ (I–II стадия) и ЦС. Охват женского населения ЦС в РК варьирует от 11,5% до 61,9% в различных районах, составляя в среднем 43–46%. Чувствительность ЦС в диагностике РШМ составляет 90,5%, варьируя от 86% при *Ca in situ* до 96,3–100,0% при III и IV стадиях. Показатель пятилетней выживаемости больных РШМ в среднем в РК 57,7 – 80,3%. Указывается, что, наряду со значительным ростом РШМ имеют место хорошие результаты в области его ранней диагностики, во многом благодаря систематическому проведению ЦС в Карелии.

Ключевые слова: *рак шейки матки, эпидемиология, цитологический скрининг, ранняя диагностика*

Рак шейки матки (РШМ) – одно из самых распространенных заболеваний женской половой сферы, занимает 5-е место среди всех онкологических заболеваний (6,4%) и 2-е место как причина смерти от рака женщин до 45 лет [3]. Анализ эпидемиологических данных показывает, что заболеваемость среди женщин репродуктивного возраста увеличивается, при этом III-IV стадии диагностируются в 38,9% случаев (III стадия – 28,8%, IV – 10,1%) [2]. В России по данным В.И. Чиссова и соавт. (2009), средний возраст заболевших – 52,6 лет, из них более половины – моложе 49 лет. За последние 10 лет (с 1997 г.) средний возраст заболевших снизился на 4 года, у женщин до 29 лет заболеваемость выросла в 2,5 раза [2, 3]. В структуре заболеваемости злокачественными

заболеваниями у женщин в Республике Карелия (РК) РШМ занимает 2-ое место, уступая лишь раку молочной железы [1]. Заболеваемость РШМ в РК за последние 5 лет (2003-2009 гг.) выросла почти в 2 раза и составляет 33,7 случаев на 100 тыс. женского населения. Рост заболеваемости отмечается в основном у молодых женщин детородного возраста, в том числе в возрастной группе до 30 лет. По мнению большинства ученых, рост заболеваемости РШМ у женщин связан с широким распространением в популяции инфицированности вирусом папилломы человека (ВПЧ), особенно его онкогенными штаммами 16/18-го и других типов. К косвенным факторам риска РШМ следует отнести: раннее начало половой жизни, частую смену половых партнеров не только самой женщиной, но и ее партнерами мужчинами, табакокурение, иммунодефицит и др. [4, 10, 15].

Реальной профилактикой РШМ является ранняя диагностика предрака шейки матки. Проблема ранней диагностики и снижения заболеваемости РШМ может быть решена при правильной организации и проведении цитологического скрининга (ЦС) в сочетании с

Ковчур Павел Иванович, кандидат медицинских наук, доцент курса онкологии кафедры госпитальной хирургии. E-mail: pkovchur@mail.ru

Бахлаев Иван Егорович, доктор медицинских наук, заведующий курсом онкологии кафедры госпитальной хирургии. E-mail: bie@sampo.ru

Михетько Андрей Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий цитологической лабораторией Нильва Семен Ефимович, главный врач

определением папилломавирусной инфекции (ВПЧ-инфекции) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). На современном этапе сохраняющаяся высокая частота РШМ связана с недостаточной обращаемостью женщин и с трудностями лабораторной диагностики. Поэтому необходимо внедрение скрининговых программ в группах риска, направленных на выявление женщин, инфицированных ВПЧ-типами высокого онкогенного риска – 16 и 18, и дифференцированного подхода к лечению доброкачественных поражений шейки матки [5, 6, 10, 11].

Цель исследования. Изучить эпидемиологию РШМ и эффективность цитологического скрининга на территории РК.

Материалы и методы исследования. В работе использовались данные Карельского республиканского ракового регистра за 1998-2009 гг. и материал централизованной цитологической (ЦЦЛ) и гистологической лабораторий. Проводился ретроспективный анализ материала от 344 пациенток с преинвазивным раком (Ca in situ) и 837 инвазивным РШМ за 12-летний период (1998-2009 гг.) в возрасте от 19 до 86 лет. С целью оценки динамики частоты РШМ в Карелии выделены 2 периода (1 период – 1998-2003 гг. и 2 период – 2004-2009 гг.).

Результаты и обсуждение. В РК отмечается значительный рост как абсолютного, так и относительного числа заболевших женщин РШМ. С 1998 по 2009 гг. этот показатель вырос втрое с 10,5 до 33,7 случаев на 100 тыс. женского населения, значительно превышая среднероссийский уровень – 16,98. Показатель смертности от РШМ в РК в 2009 г. снизился по сравнению с 2003 г. с 10,1 до 4,5 случаев на 100 тыс. женского населения, что свидетельствует о своевременной диагностике и определенных успехах в лечении заболевания. Диагностика РШМ (в I и II стадиях процесса) у женщин за 1998-2009 гг. составила 69,8% (584). В III-IV стадиях заболевание диагностируется приблизительно в трети случаев (30,2%). Показатель запущенности (III-IV стадия) за 1998-2000 гг. уменьшился с 44,2% до 12%, а затем – 2001 с 57,5% до 21,4% в 2009 г. IV стадия рака шейки матки выявляется в среднем у 4% (3,7-11,4%) больных (табл. 1).

При анализе частоты РШМ у женщин отмечено, что частота РШМ I-II стадии выросла на 112% (187 и 397 случаев), РШМ III-IV стадии – на 41% (105 и 148), рака in situ – на 271% (73 и 271 соответственно). Следовательно, по РК возросла диагностика преинвазивного и ранних форм РШМ, но в тоже время частота запущенных форм (III-IV стадии) –

стабильна. Данный факт указывает на необходимость увеличения охвата скринингом женского населения, что на сегодня имеет приоритетное значение. Выживаемость больных от РШМ зависит от стадии болезни, способов лечения и других факторов.

Таблица 1. Диагностика рака шейки матки I-IV стадий у женщин за 1998-2009 гг.

Годы	РШМ I-II стадии		РШМ III-IV стадии		Всего
	абс.	%	абс.	%	
1998	24	55,8	19	44,2	43
1999	34	72,3	13	27,7	47
2000	44	88,0	6	12,0	50
2001	17	42,5	23	57,5	40
2002	35	66,0	18	34,0	53
2003	33	55,9	26	44,1	59
2004	44	62,0	27	38,0	71
2005	46	63,9	26	36,1	72
2006	56	70,0	24	30,0	80
2007	89	81,6	20	18,4	109
2008	63	72,4	24	27,6	87
2009	99	78,6	27	21,4	126
Всего	584	69,8	253	30,2	837

Выявляемость I-II стадии опухолевого процесса объективно отражает уровень ранней диагностики РШМ. Так, за период 1988-2000 гг. наблюдалось увеличение показателя выявляемости в I-II стадиях заболевания с 55,8% до 88%, в последующие годы с 42,5% до 78,6% в 2009 г. Фактическую запущенность опухолевого процесса, а также качество лечения более достоверно характеризует показатель одногодичной летальности. Среднероссийский показатель одногодичной летальности при РШМ в 1998-2009 гг. варьировал от 19,0 до 20,9%, в РК – 12,5-24,1%. Этот показатель в РК волнообразный характер, при этом смертность на первом году после установления диагноза составляет 19,6%, что свидетельствует о позднем выявлении заболевания. Таким образом, каждая пятая пациентка погибает в течение первого года. И это при визуальной локализации процесса, где существует апробированный в течение многих десятилетий принцип ранней диагностики – цитологический скрининг (ЦС). Под ЦС следует понимать использование цитологического метода исследования для выявления среди обследуемых при гинекологическом осмотре женщин лиц с предопухолевыми состояниями и ранними, доклиническими формами рака (Ca in situ, микроинвазивный и скрытый инвазивный рак). При этом цитологический метод обладает всеми необходимыми

для скрининга качествами, что позволяет на клеточном уровне выявлять изменения характерные для вируса ВПЧ, предопухольевые процессы, диспластические изменения, ранние формы РШМ [10].

Сочетание ЦС и широкого использования методов вторичной профилактики позволяет выявлять РШМ в преклинической фазе, что в свою очередь дает возможность излечить больных «сберегающими» методами, сокращать сроки их лечения, снижать случаи инвалидизации и смертности, т. е. имеет социальный и экономический эффект. Традиционный цервикальный скрининг может быть усовершенствован за счет развития методик «жидкостной» цитологии совместно с выявлением ВПЧ-инфекции [11, 17]. В РК ЦС проводится с 1969 г. с момента открытия в Республиканском онкологическом диспансере (РОД) ЦЦЛ. Анализ результатов работы (2003-2009 гг.) ЦЦЛ показал, что процентное содержание РШМ, выявленных при ЦС от всех взятых на учет с данным заболеванием составило 42,9% (среднероссийский показатель в 2007 г., по данным В.И.Чиссова и соавт. – 29,5%). По нашим данным, чувствительность цитологического метода в диагностике РШМ без учета неинформативного материала составляет 90,5%, варьируя от 86% при *Ca in situ* до 96,3 – 100 % при III и IV стадиях процесса. Точность цитологического теста вариабельна и зависит от многих факторов: от методики забора материала, техника приготовления мазков, квалификация лаборантов. Диагностическая точность цитологического исследования зависит от клеточного состава мазков. Так, согласно международным критериям оценки качества мазков (Bethesda system,

2001), мазок пригоден для цитологического исследования, если в нем обнаруживаются клетки плоского, цилиндрического и (или) метаплазированного эпителия [14]. Способ забора материала для цитологического исследования с использованием Cytobrush, Cervex-brush позволяет в 2,8 раза увеличить информативность цитологического материала, по сравнению с традиционными инструментами (ложка Фолькмана, желобоватый зонд, металлический или пластмассовый шпатель Эйра и др.) [10, 12].

Анализ данных о больных с преинвазивным раком позволяет оценить уровень ранней диагностики РШМ и во многом определяет успех лечения онкологических заболеваний. Диагностика преинвазивного рака обеспечивает возможность активной вторичной профилактики заболеваемости инвазивным раком шейки матки путем выявления дисплазии и *Ca in situ* при массовых цитологических обследованиях и позволяет дифференцировать лечебные мероприятия в рамках предрака шейки матки. С 1998 г. по 2009 г. отмечено увеличение частоты рака *in situ* и I–II стадии РШМ с 59,6% до 86,2%. Показатель запущенности (III–IV стадия) за эти годы уменьшился с 40,4% до 13,8%. Диагностика рака *in situ* у женщин в Карелии (n=1181) за период исследования (табл. 2) составила 29,1% (344). Нами отмечено увеличение рака *in situ* с 8,5% (4 сл) в 1998 г. до 48,8% (89) в 2008 г. и 35,4% (69 случаев) в 2009 г. (табл. 2). В России на 100 больных с инвазивной формой РШМ приходится 13,8% преинвазивных форм опухолей, в том числе по Санкт-Петербургу – 35%, в РК 28–48,8% [7, 8].

Таблица 2. Диагностика рака *situ* и рака шейки матки I-IV стадий у женщин за 1998-2009 гг. в Карелии

Годы	Рак <i>in situ</i>		РШМ I-II степени		РШМ III-IV степени		Всего
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1998	4	8,5	24	51,1	19	40,4	47
1999	12	20,3	34	57,6	13	22,0	59
2000	19	27,5	44	63,8	6	8,7	69
2001	9	18,4	17	34,7	23	46,9	49
2002	14	20,9	35	52,2	18	26,9	67
2003	15	20,3	33	44,6	26	35,1	74
2004	14	16,5	44	51,8	27	31,8	85
2005	27	27,3	46	46,5	26	26,3	99
2006	35	30,4	56	48,7	24	20,9	115
2007	43	28,3	89	58,5	20	13,2	152
2008	83	48,8	63	37,1	24	14,1	170
2009	69	35,4	99	50,8	27	13,8	195
Всего	344	29,1	584	49,4	253	21,4	1181

Изучение эпидемиологических особенностей РШМ в РК показало, что наряду со значительным ростом заболеваемости раком шейки матки имеют место хорошие результаты в области его ранней диагностики, во многом благодаря систематическому проведению ЦС на всей территории РК. С другой стороны, данный анализ обозначил существующие проблемы по организации ЦС на территории Карелии. В РК выделены 3 группы районов с различной уровнем ранней диагностики РШМ (I–II стадия) и цитологическим скринингом:

1 группа районов (n= 842), где уровень ранней диагностики РШМ более 70% и составляет 71,3% от общего числа РШМ. Кемский район – 78,9% (n=29), Пудожский – 80,0% (n=27), Беломорский – 77,1% (n=40), Пряжинский – 71,4% (n=25), Сегежский – 76,9% (n=97), Кондопожский район – 81% (n=103), г. Петрозаводск – 72,9% (n=521). В этой группе районов удельный вес больных с III–IV РШМ составляет от 18% до 28,6%.

2 группа районов (n=166), где уровень ранней диагностики РШМ от 60% до 70% и составляет 14,1%. Олонецкий район – 61,3% (n=38), Питкяранский – 66,7% (n=30), Прионежский – 62,5% (n=30), Суоярвский – 60% (n=36).

3 группа районов (n=168), где уровень ранней диагностики РШМ менее 60% (14,2%). Лоухский район – 57,9% (n=23), г. Костомукша – 59,5% (n=29), Муезерский – 53,8% (n=34), Сортавальский – 55,3% (n=37), Лахденпохский – 50% (n=24), Калевальский – 50% (n=8), Медвежьегорский районы – 47,2% (n=38).

Таким образом, уровень ранней диагностики РШМ обоснованно отражает ЦС, проводимый на территории РК. Необходимо отметить, что популяция женщин, которая уже прошла ЦС, относится к низкому риску развития РШМ. Вероятность выявления РШМ и смертность у этих женщин соответственно в 5 и 10 раз меньше, чем у необследованных [9].

Из представленного анализа можно сделать заключение, что в РК нет программы организованного ЦС РШМ, отсутствует компьютерный учет пациенток, недостаточно четко отлажена преемственность между врачами-цитологами, гинекологами и онкологами, а проводимый ЦС носит спорадический характер. В настоящее время ежегодный охват женского населения цитологическим скринингом в РК можно посчитать лишь ориентировочно, и варьирует от 11,5% до 61,9% в различных районах Карелии, в среднем по РК составляя 43–46%. Таким образом, повышение эффективности ЦС в противораковой борьбе может быть достигнуто за счет активного привлечения женщин, не проходивших обследование. При этом

надо учитывать низкую грамотность населения в отношении факторов риска развития РШМ и необходимости регулярно подвергаться гинекологическому осмотру с обязательным взятием материала из шейки матки и цервикального канала на цитологическое исследование, что заметно снижает эффективность ЦС. Данный анализ позволяет скорректировать мероприятия по организации цитологического скрининга в этих группах районов, что должно сказаться на диагностике РШМ. Чувствительность цитологического метода в диагностике РШМ в ЦЦЛ РОД, без учета неинформативного материала, составляет 90,5%, варьируя от 86% при Ca in situ до 96,3 – 100% при III и IV стадиях процесса. Показатель наблюдаемой пятилетней выживаемости больных РШМ в среднем по РФ составлял 67,9–70,8%, в РК 57,7 – 80,3% [13].

Выводы:

1. В РК заболеваемость РШМ у женщин (1998–2009 гг.) выросла в 3 раза с 10,5 до 33,7 случаев на 100 тыс. женского населения.

2. С 1998 г. по 2009 г. зарегистрировано увеличение частоты I–II стадий РШМ с 59,6% до 80,5%, показатель запущенности (III–IV стадия) – уменьшился с 40,4% до 19,5%.

3. Рост заболеваемости отмечается в основном у молодых женщин детородного возраста, в том числе в возрастной группе до 30 лет.

4. В РК необходимо создание программы организованного цитологического скрининга РШМ, где должен быть обеспечен компьютерный учет пациенток, подлежащих цитологическому скринингу, четко отлажена преемственность между врачами-цитологами, гинекологами и онкогинекологами.

5. Внедрение комплексного использования цитологического и молекулярно-биологических тестов позволит практически исключить запущенные случаи РШМ и дифференцировать лечебные мероприятия в рамках предрака шейки матки.

6. Решающим фактором, влияющим на эффективность цитологического скрининга РШМ, является широта охвата скринингом женского населения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бахлаев, И.Е. Профилактика рака шейки матки в условиях женской консультации / И.Е. Бахлаев, П.И. Ковчур // Опухоли женской репродуктивной системы. 2009. № 3–4. С. 94–98.
2. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. Т. 19, № 2 (приложение 1). С. 8–134.
3. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой.

- М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2009. 244 с.
4. Кесик, В. Скрининг рака шейки матки // Практическая онкология. 2009. Т. 10, № 2. С. 59-61.
 5. Киселев, В.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики / В.И. Киселев, Л.А. Ашрафян, С.О. Бударина // Практическая гинекология. 2004. Т. 6, № 4. С. 174-179.
 6. Коломиец, Л.А. Алгоритм диагностики вирусопозитивного рака шейки: Пособие для врачей / Л.А. Коломиец, О.Н. Чуруксаев, Л.Н. Уразова, Н.В. Севастьянова. – Томск, 2003. 16 с.
 7. Мерабишвили, В.М. Выживаемость онкологических больных. – СПб., 2006. С. 440-451.
 8. Мерабишвили, В.М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2005 году (заболеваемость, смертность, выживаемость) (экспресс информация Популяционного ракового регистра). – СПб. 2006. С. 19-22.
 9. Новик, В.И. Оценка информативности цервикальных мазков при получении материала разными методами / В.И. Новик, А.С. Вишневецкий, Н.Р. Сафронникова, О.Г. Иванченко // Новости клинической цитологии России. 2000. Т. 3, № 3-4. С. 86-87.
 10. Новик, В.И. Эпидемиология рака шейки матки, факторы риска, скрининг // В кн.: Практическая онкогинекология: избранные лекции. – Под ред. А.Ф. Урманчеевой, С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб.: Издат. «Центр ТОММ», 2008. С. 115-126.
 11. Новик, В.И. Факторы эффективности цитологического скрининга рака шейки матки // Российский онкологический журнал. 2006. № 1. С. 47-49.
 12. Родионова, О.М. Организационные аспекты цитологического скрининга рака шейки матки / О.М. Родионова, В.И. Апанасевич, С.В. Юдин // Новости клинической цитологии России. 2006. Т. 10, № 1-2. С. 17-22.
 13. Состояние онкологической помощи населению в 2007 г. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2008. 184 с.
 14. Apgar, B.S. The Bethesda system terminology / B.S. Apgar, L. Zoschnick, T.C. Wright // Am. Fam. Physician. 2003. V. 68, № 10. P. 1992-1998.
 15. Nygard, J.F. Pap smear screening in women under 30 in the Norwegian coordinated cervical cancer screening program, with a comparison of immediate biopsy vs. pap smear triage of moderate dysplasia / J.F. Nygard, M. Nygard, G.B. Skare, S.O. Thoresen // Acta cytologica. 2006. V. 50, № 3. P. 295-302.
 16. Schmitt, Fernando C. Gynecological cytology: Too old to be a pop star but too young to die / Fernando C. Schmitt, Adhemar Longatto-Filho // Diagn. Cytopathol. 2007. V. 35, № 10. P. 672-673.
 17. Siemens, F.C. Population – based cervical screening with a 5-year interval in the Netherlands. Stabilization of the incidence of squamous cell carcinoma and its precursor lesions in the screening population / F.C. Siemens, M.E. Boon, J.C. Kuypers, L.P. Kok // Acta cytologica. 2004. V. 48, № 3. P. 348-354.

EPIDEMIOLOGIC FEATURES AND CYTOLOGICAL SCREENING OF CERVICAL CANCER IN KARELIA

© 2010 P.I. Kovchur¹, I.E. Bahlaev¹, A.A. Mihetko², S.E. Nilva²

¹Petrozavodsk State University

²Republican Cancer Dispensary, Petrozavodsk

The research work is devoted to studying of epidemiology of cervical cancer and the effectiveness of cytological screening in Karelian Republic. The analysis of 344 cases of preinvasive cervical cancer and 837 cases of invasive cervical cancer for the 12- year period (1998-2009) was carried out. Two stages are picked up: 1 – 1998-2003 and 2 – 2004-2009. It is noted that the morbidity of cervical cancer in Karelian Republic has 3 times increased from 10,5 to 33,7 cases among 100 thousand of female population. From 1998 to 2009 the frequency of 1-2 stages of cervical cancer has increased from 59,6% to 80,5% in 2009. The index of neglect (3-4 stages) has decreased from 40,4% to 19,5% in 2009. And the increase of morbidity is mainly observed in women of childbearing age including the age group under 30. The cancer in situ diagnosis has reached 29,1%. The increase of cancer in situ from 8,5% to 48,8% is noted in 2008 and 35,4 in 2009. The analysis of cytological screening for the indicated period was carried away and the factors that decrease its effectiveness were determined. There are 3 groups of districts in Karelian Republic with different levels of early cervical cancer diagnosis (1-2 stages). The coverage of female population by cytological screening in Karelian Republic varies from 11,5% to 61,9% in different districts and in average amounts 43-46%. The sensitiveness of cytological screening in the diagnosis of cervical cancer amounts 90,5%, varying from 86% in cancer in situ to 96,3-100,0% in 3-4 stages. The index of 5-year survival of patients with cervical cancer is in average 57,7-80,3% in Karelian Republic. It is indicated that along with significant increasing of cervical cancer there are good results in the sphere of its early diagnosis thanks to the systematic cytological screening in Karelia.

Key words: *cervical cancer, epidemiology, cytological screening, early diagnosis*

Pavel Kovchur, Candidate of Medicine, Associate Professor at the Course of Oncology at the Department of Hospital Surgery. E-mail: pkovchur@mail.ru

Ivan Bahlaev, Doctor of Medicine, Chief of the Course of Oncology at the Department of Hospital Surgery. E-mail: bie@sampo.ru

Andrey Mihetko, Candidate of Medicine, Chief of the Cytology Laboratory
Semyon Nilva, Main Physician