

УДК 616-036.22:616-006.62 (575.2) (04)

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
ОПУХОЛЕЙ НИЖНЕГО ГЕНИТАЛЬНОГО
ТРАКТА У ЖЕНЩИН (ОБЗОР)**

Г.К. Батырканова – аспирантка

Э.К. Макимбетов – докт. мед. наук, проф.

И.Э. Эмилев – студент

К.Б. Макиева – студентка

Cancer of the vulva is the fourth most common gynecologic malignancy, accounting for the 3 to 5 percent of gynecologic malignancies. Cancer of the vagina is a rare malignancy, accounting for only 2 to 3 % of all gynecologic cancers. Cancer of the cervix is the third most common gynecologic malignancy in the develop countries and worldwide, however, is the second most common cancer in women following breast cancer.

Злокачественные опухоли нижнего генитального тракта, к которым относят и опухоли вульвы, влагалища и шейки матки до сих пор до конца не изучены, особенно этиология и эпидемиология этих заболеваний.

Рак вульвы. Заболевание занимает четвертое место среди злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. Так, в 2001 г. в США было зарегистрировано 3600 новых случаев рака вульвы и 800 случаев смертности от этой болезни [1], в Кыргызстане ежегодно регистрируется 8–10 случаев. По нашим данным, недоучет при этом составляет до 30% [2]. Риск развития этой болезни увеличивается с возрастом, заболеваемость раком вульвы в большинстве развитых стран мира равна 2 на 100 тыс. женщин, а в возрасте 70 лет и выше – 13 на 100 тыс. Хотя широко распространено положение о том, что заболевают в основном пожилые женщины, описаны случаи заболеваемости раком вульвы у женщин моложе 45 лет.

Этиология. Дистрофия вульвы. В начале 20 века рак вульвы относили к заболеваниям, которые назывались дистрофией вульвы. Существовало предположение, что лейкопла-

кия, которая характеризуется побелением кожи вульвы, часто диффузного характера и сочетается с атрофией вульвы, в 50% случаев переходит в рак. Последующие изучения это не подтвердили. Описано, что у больных дистрофией вульвы риск развития рака вульвы увеличивается на 4–5% [4]. Было замечено частое сочетание рака вульвы и лишайчатого склероза [5]. Исследования показали увеличение частоты развития рака вульвы у женщин, которые имели атипическую вульварную гиперплазию [6]. Таким образом, несмотря на факты, свидетельствующие о том, что вульварная дистрофия отмечалась у большинства женщин во время установки диагноза рака вульвы, риск развития рака и связь его с первой очень мала. До сих пор механизмы этой связи остаются неясными.

Вирус папилломы человека. В 1972 г. были описаны 15 случаев инвазивного и преинвазивного рака вульвы у пациенток, которые имели в анамнезе рак шейки матки [7]. Установлена ассоциация между неоплазией вульвы и неоплазией аногенитальной кожи, в связи с чем было сделано предположение, что венерические агенты могут играть определенную роль

в патогенезе болезни. В более поздних публикациях эти данные были подтверждены [8]. В 1990 г. опубликованы контрольные исследования [9], в результате которых была обнаружена определенная связь между заболеваемостью раком вульвы и другими факторами, такими, как остроконечные кондиломы, патологические выделения из половых путей и курение. Было сделано предположение, что вульварная неоплазия и неоплазия шейки матки имеют общие этиологические моменты, что связано с папилломавирусами.

Дальнейшие исследования показали, что при интраэпителиальных неоплазиях в 20–80% случаев (в зависимости от техники) – положительный тест на папилломавирус человека [10, 11], который чаще встречается у женщин моложе 70 лет, имеющих интраэпителиальную неоплазию и с мультицентричной локализацией. Определенные гистологические субтипы, такие, как базалиоидная, бородавчатая, веррукозная, содержат папилломавирус в 85–95% случаев (по сравнению с типичными кератинизирующими чешуйчатками карциномами – 3–39%) [11,12].

Невирусные инфекционные заболевания. Возможная связь между хроническими гранулематозными заболеваниями вульвы, сифилисом и раком вульвы была постулирована на основании частоты, с которой эти заболевания предшествуют раку вульвы у ямайских женщин. Согласно данным, 66% ямайских пациенток с раком вульвы в прошлом имели гранулематозные заболевания [12]. Позже было установлено, что 51% ямайских женщин болели либо гранулематозом вульвы, либо сифилисом [13]. Тем не менее, не было найдено значительной связи между сифилисом в анамнезе и развитием неоплазии вульвы.

Другие факторы. Большое количество других факторов, включая репродуктивную, лекарственную, менструальную, профессиональную историю, были исследованы как факторы риска для возникновения рака вульвы. Ни один из этих факторов не показал решающей роли в возникновении данного заболевания. Однако замечено, что у больных раком вульвы часто отмечался в анамнезе сахарный диабет и

Дифференцированная характеристика больных раком вульвы

артериальная гипертензия, что в принципе характерно для лиц этого возраста. Многочисленные изучения [10,14,15] не выявили какой-либо связи между раком вульвы и использованием контрацептивов, однако описано повышение риска развития этой болезни у женщин, употребляющих кофе в большом количестве [14].

Женщин, больных раком вульвы, следует разделить на две группы: первая (см. табл. – это женщины старше 60 лет, имеющие в анамнезе вульварную дистрофию и чаще одиночную локализацию; вторая – больные моложе 60 лет, с множественным поражением, положительным тестом на папилломавирус и имеющие в анамнезе предраковые заболевания шейки матки или вульвы [16].

По сравнению с пациентками второй группы, больные первой группы имеют худший прогноз.

Рак вульвы у молодых женщин. Как указывалось выше, рак вульвы поражает в основном женщин пожилого возраста, однако описаны случаи заболеваемости и среди молодых. Описаны 17 женщин моложе 35 лет, которые имели рак вульвы (чешуйчатый инвазивный вариант) [17]. Восемь из этих женщин имели инвазию <5 мм в строму. Из них 87,5% имели сопутствующий предрак вульвы наряду с инвазивным раком. И напротив, у женщин с более глубокой инвазией только в 22% случаев имелась интраэпителиальная неоплазия. Также отмечено, что три пациентки (33%) в этой группе имели сопутствующий лишайчатый склероз. Две из 17 женщин имели иммунодепрессивный статус. Описаны три случая данного заболевания у женщин в более младшем возрасте – менее 25 лет [18]. Гистологически был выявлен скваматозный вариант карциномы вульвы, у двух женщин определен лишайчатый склероз и интраэпителиальная неоплазия, а у одной – кондиломы. Также анамнезом установлено, что две женщины курили. В 27 случаях заболевания женщин моложе 40 лет [19], 12 (42%) в анамнезе лечились по поводу папилломавирусной инфекции нижнего генитального тракта, 3 (15%) имели кондиломы и 20 (80%) были активными курильщицами. Также было выявлено, что у 8 женщин (40%)

Критерии	Группа 1	Группа 2
Возраст	Старше 60 лет	Моложе 60 лет
Предрак шейки матки или вульвы	Нет	Да
Сопутствующий предрак вульвы	Нет	Да
Дистрофия вульвы в анамнезе	Иногда	Нет
Локализация	Одноочаговая	Мультифокальная
Папилломавирус	Нет	Да

оказались сниженные показатели иммунитета, что было связано с аутоиммунной болезнью, трансплантацией почки в анамнезе, хроническим гепатитом, опоясывающим лишаем. И наконец, описаны 18 женщин с раком вульвы моложе 45 лет [20]. Все они имели в анамнезе кондиломы и были активными курильщицами.

Таким образом, определенную роль в развитии рака вульвы у молодых женщин играет курение, иммуносупрессивное состояние и наличие папилломавирусной инфекции.

Рак влагалища. Заболевание является редкой злокачественной опухолью, составляя примерно 2–3% от всех гинекологических новообразований. В 2001 г. в США было зарегистрировано 2100 случаев рака влагалища и 200 умерших от этой болезни. По данным NCI SEER (National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results), стандартизованный показатель заболеваемости составляет 1 на 100 000 [21].

Поскольку заболевание встречается очень редко, то и многие аспекты этиологии не изучены. В ранних литературных обзорах было указано на частое возникновение рака влагалища у женщин, использующих маточное кольцо (хронический вагинит) [22, 23]. В более поздних публикациях не обнаружено подобной связи [24, 25]. В отличие от рака шейки матки влияние папилломавирусной инфекции на развитие рака влагалища подробно не изучено. Однако имеются определенные доказательства, что папилломавирусная инфекция может вызвать рак влагалища [26]. Примерно в 38–56% случаях рак влагалища развивался у лиц, подверженных гистерэктомии по поводу рака шейки матки. Таким образом, этиологические факторы при раке влагалища практически не ясны.

Диэтилстильбистрол. В 1971 г. ученые доказали [27], что существует строгая ассоциа-

ция между применением диэтилстильбистрола во время беременности и развитием рака влагалища у девочек. В основном это была светлоклеточная аденокарцинома. Средняя медиана постановки диагноза равнялась 19 годам. Особенно опасным был период, когда женщины находились в первом триместре беременности. Большое количество новых случаев рака влагалища у девочек было обнаружено позже – в 1975 г. (25 случаев) [28]. С 1971 г. было запрещено использование препарата во время беременности. Часто у женщин, использовавших этот препарат, наблюдался вагиальный аденоз, который выявлялся в эндоцервикальных железистых тканях влагалища с последующей скваматозной метаплазией.

Рак шейки матки. Заболевание занимает третье место в США среди гинекологических злокачественных новообразований, в большинстве стран мира – второе место, уступая лишь раку молочной железы. В 2001 г. было зарегистрировано 12900 новых случаев рака шейки матки в США и умерло от этой болезни 4400 женщин. Для сравнения, в Кыргызстане ежегодно в среднем 221 женщина заболевает раком шейки матки, стандартизованный показатель заболеваемости составляет 9,8 на 100 тыс. Среди кыргызок, по сравнению с другими этническими группами, населяющими нашу республику, заболеваемость выше и равна 16,5 на 100 тыс. Ежегодно в мире регистрируется около 500 000 новых случаев рака шейки матки [29]. Существуют регионы с очень высоким уровнем заболеваемости, это государства Латинской Америки, страны Южной, Юго-Восточной Азии и некоторые регионы Африки, в основном ниже Сахары. Низкие показатели рака шейки матки зарегистрированы в Западной Европе, Северной Америке и т.п. (рис. 1.) [30].

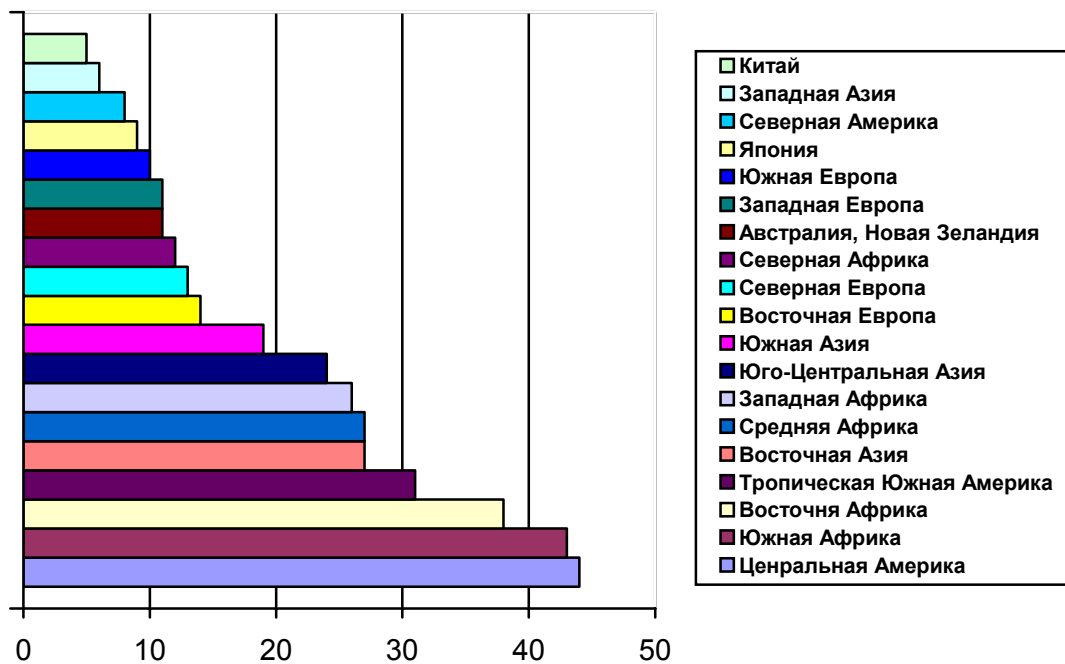


Рис. 1. Показатели заболеваемости раком шейки матки

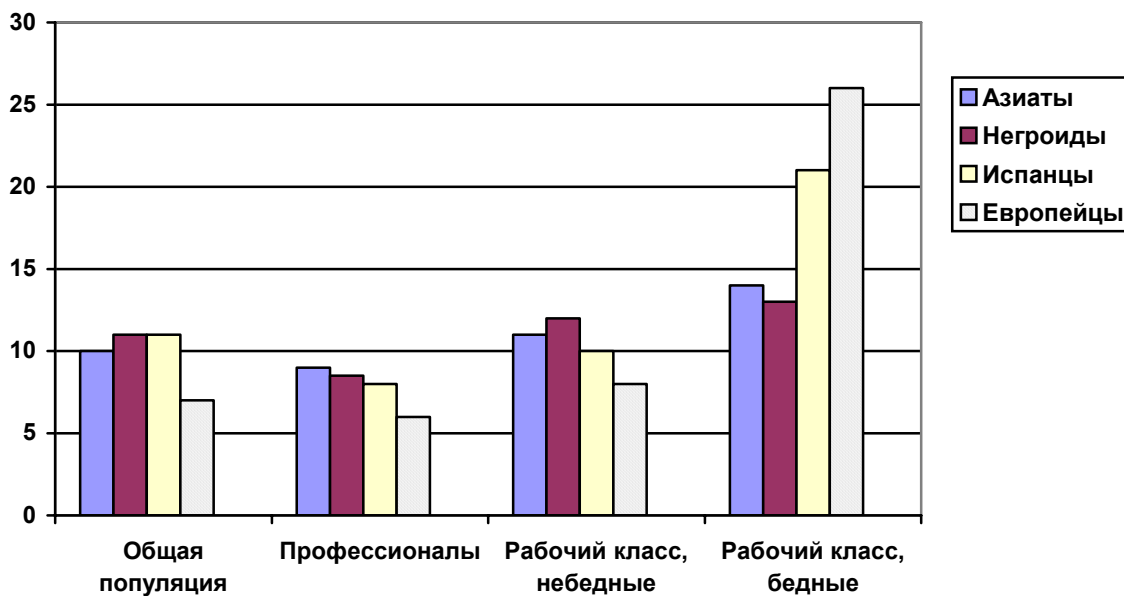


Рис. 2. Показатели заболеваемости раком шейки матки в США (на 100 000) в зависимости от социального статуса и этнической принадлежности

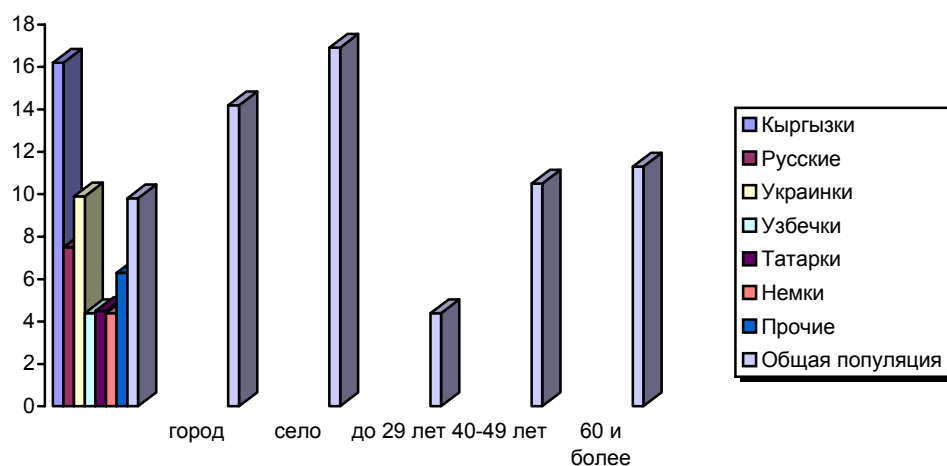


Рис. 3. Заболеваемость женщин раком шейки матки в Кыргызстане (1998) в зависимости от этнической группы и места проживания (город, село)

У большинства женщин заболевание обнаруживается в возрасте 40–50 лет. На заболеваемость раком шейки матки также влияет расовая принадлежность и уровень социально-экономического развития страны (рис. 2).

Для сравнения представлены показатели заболеваемости раком шейки матки у женщин в Кыргызстане (рис. 3).

Как видно из рис. 3, заболеваемость раком шейки матки в Кыргызстане в различных возрастных, этнических группах неравномерная. Чаще заболевают женщины в возрасте 40 лет и старше. Заболеваемость среди кыргызок выше, чем в остальных этнических группах, населяющих Кыргызстан. Также несколько выше частота заболеваемости у женщин, проживающих в сельской местности, чем у городских.

Многочисленные эпидемиологические исследования довольно четко объясняют этиологические аспекты рака шейки матки. Среди факторов риска ведущими являются количество сексуальных партнеров, курение, этническая принадлежность, низкий социально-экономический статус и наличие папилломавирусной инфекции [30–32]. Установлено, что курение сигарет является синергическим фактором при папилломавирусной инфекции [30]. Известно, что к причинам возникновения рака шейки матки относят болезни, передающиеся

половым путем, в том числе вирус простого герпеса. В настоящее время установлено, что почти в 95% случаев папилломавирус – причина возникновения рака шейки матки.

Вирус папилломы человека. Папилломавирус является ДНК-содержащим вирусом, который вызывает пролиферативные повреждения у большинства млекопитающих, включая человека. Существует около 80 субтипов этого вируса, из которых 25 поражает генитальный тракт. Эти субтипы папилломавируса также подразделяются на категории риска – низкой, промежуточной и высокой степени. Это подразделение строго связано с глубиной и шириной инвазии в строму тканей. Такие повреждения стромы чаще называются преинвазивными поражениями или цервикальными интраэпителиальными поражениями (cervical intraepithelial neoplasia – CIN) или чешуйчато-интраэпителиальными повреждениями (squamous intraepithelial lesions – SIL) шейки матки. CIN имеет три степени градации в зависимости от состояния эпителиальной дифференцировки.

К субтипу с низким риском развития рака шейки матки относят 6 и 11 типы папилломавирусов, которые вызывают низкодифференцированные варианты цервикальных интраэпителиальных поражений (CIN I или LSIL).

Высокий риск имеют такие субтипы, как 16, 18, 31 и 51, которые на практике часто сочетаются с новообразованиями аногенитальной области [33–35].

Рак шейки матки всегда начинается с предрака, который легко выявить при кольпоскопии и биопсии, а также при специальном тестировании (Pap test). Необходимо отметить, что примерно 1/3 скваматозных поражений шейки матки подвергается спонтанной регрессии. Часть повреждений приобретает персистирующий дремлющий статус, а часть начинает прогрессировать. Из цервикальных интраэпителальных неоплазий примерно 10% переходит в карциному *in situ*, а 1% – в инвазивный рак [36].

Скрининг рака шейки матки. Мазки по Папаниколау (Pap test) начали успешно использоваться с 1950 г. Внедрение этого метода значительно повысило эффективность раннего выявления рака шейки матки. Особенно это было актуально и доступно (простой и дешевый метод) для населения с низким социально-экономическим уровнем. Фактически на протяжении этих лет изменились лишь номенклатура и интерпретация ясности и четкости результатов исследования, которые были важны для клиницистов. Совершенствование техники и внедрение компьютерной обработки теста позволило значительно повысить чувствительность и его точность. В ближайшие 10 лет в большинстве стран мира этот тест с тройной схемой обследования (на ДНК-папилломавирус, преинвазивный и инвазивный рак) должен внедриться повсеместно и стать доступным для широких слоев населения.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-синдром). У больных ВИЧ-синдрома обнаруживался и рак шейки матки. Цервикальная неоплазия стала одним из составляющих вируса [37]. Он же, как и вирус папилломы человека передается половым путем. Поэтому клиницисты рекомендуют регулярное исследование на Рар-тест и кольпоскопию женщинам, инфицированным ВИЧ.

Гормоны. Различные гормональные влияния являются кофакторами в развитии рака шейки матки. Существует четкая зависимость развития рака шейки матки у женщин, применявших гормональные контрацептивы

[38]. В настоящее время появились сообщения, в которых утверждается, что использование эстроген-, прогестинзаместительной терапии не вызывает увеличения частоты заболеваемости раком шейки матки [39].

Аденокарцинома. Гистологическое обследование женщин показало, что чешуйчатоклеточная карцинома шейки матки встречается чаще, чем аденокарцинома, которая составляет примерно 10% случаев. Скваматозное поражение часто сочетается с glandулярным повреждением вирусом папилломы стромы органа. Связь эта до сих пор не ясна, однако четко прослеживается роль вируса папилломы человека в развитии этого вида неоплазии.

Отмечено, что аденокарцинома шейки матки чаще обнаруживается у молодых женщин и в странах с развитой экономикой [40, 41]. Особенно увеличилось число заболеваемости этим видом рака шейки матки в 70 и 80-х годах прошлого столетия. Существует гипотеза, что это было связано с оральным применением контрацептивов [43].

Таким образом, на современном этапе имеются все предпосылки для понимания этиологии и эпидемиологии рака шейки матки, с учетом развития химиопрофилактики рака шейки матки, использования вакцины против вируса папилломы человека, что, безусловно, будет способствовать снижению случаев заболеваемости.

Литература

1. *Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin. – 2001. – №51. – P. 15–36.*
2. *Макимбетов Э.К., Василевский М.Г., Сатылганов И.Д., Бебезов Б.Х. Статистика и методология рака. – Бишкек, 2003. – С. 23–34.*
3. *Taussig FJ. Leukoplakia and cancer of the vulva. Arch Dermatol Syph. – 1948. – №57. – P. 431–445.*
4. *Jeffcoate TNA. Chronic vulval dystrophies. Am J Obstet Gynecol. – 1966. – №95. – P. 61–74.*
5. *Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. Trans St. John's Hosp Dermatol Soc. – 1971. – №57. – P. 9–30.*
6. *McAdams AJ Jr, Kistner RW. The relationship of chronic vulvar disease, leukoplakia, and carci-*

- noma in situ carcinoma of the vulva. *Cancer*. – 1956. – №2. – P. 740–757.
7. *Franklin EW, Rutledge FD*. Epidemiology of epidermoid carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol*. – 1972. – №39. – P. 165–172.
 8. *Japaze H, Garcia-Bunuel R, Woodruff JD*. Primary vulvar neoplasia. *Obstet Gynecol*. – 1977. – №49. – P. 404–411.
 9. *Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, et al*. Case-control study of cancer of the vulva. *Obstet Gynecol*. – 1990. – №75. – P. 859–866.
 10. *Ikenberg H, Gissman L, Gross G, Grussendorf-Conen EI*. Human papillomavirus type-16-related DNA in genital Bowen's disease and bowenoid papulosis. *Int J Cancer*. – 1983. – №32. – P. 563–565.
 11. *Trimble CL, Hildesheim A, Brinton LA, et al*. Hetero-geneous etiology of squamous carcinoma of the vulvar. *Obstet Gynecol*. – 1996. – №87. – P. 59–64.
 12. *Hay DM, Cole FM*. Primary invasive carcinoma of the vulva in Jamaica. *J Obstet Gynaecol Br Comm*. – 1969. – №76. – P. 821–830.
 13. *Sengupta BS*. Carcinoma of the vulva in Jamaican women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 1981. – №76. – P. 537–544.
 14. *Mabuchi K, Bross DS, Kessler II*. Epidemiology of cancer of the vulva: a case-control study. *Cancer*. – 1985. – №55. – P. 1843–1848.
 15. *Newcomb PA, Weiss NS, Daling JR*. Incidence of vulvar carcinoma of relation to menstrual, reproductive, and medical factors. *J Natl Cancer Inst*. – 1984. – №73. – P. 391–396.
 16. *Crum CP*. Carcinoma of the vulva: epidemiology and pathogenesis. *Obstet Gynecol*. – 1992. – №79. – P. 448–454.
 17. *Choo YC*. Invasive squamous carcinoma of the vulvar in young patients. *Gynecol Oncol*. – 1982. – №13. – P. 158–164.
 18. *Roman LD, Mitchell MF, Burke TW, Silva EG*. Case report: unsuspected invasive squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *Gynecol Oncol*. – 1991. – №41. – P. 182–185.
 19. *Carter J, Carlson J, Fowler J, et al*. Invasive vulvar tumors in young women: a disease of the immuno-suppressed? *Gynecol Oncol*. – 1993. – №51. – P. 307–310.
 20. *Messing MJ, Gallup DG*. Carcinoma of the vulva in young women. *Obstet Gynecol*. – 1995. – №86. – P. 51–54.
 21. *Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Young RL, editors*. Cancer incidence in five continents. Lyon, France: IARC Scientific Publication. – 1997. – Vol. 7. – P. 686–689.
 22. *Rutledge F*. Cancer of the vagina. *Am J Obstet Gynecol*. – 1967. – №97. – P. 635.
 23. *Way SJ*. Carcinoma of the vagina. *J Obstet Gynecol Br Emp*. – 1948. – №55. – P. 739.
 24. *Herbst AL, Green TH, Ulfelder H*. Primary carcinoma of the vagina. *Am J Obstet Gynecol*. – 1970. – №106. – P. 210–218.
 25. *Gallup DG, Talledo OE, Shah KJ, Hayes C*. Invasive squamous cell carcinoma of the vagina: a 14-year study. *Obstet Gynecol*. – 1987. – №69. – P. 782–785.
 26. *Aho M, Vesterinen E, Meyer B, et al*. Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer*. – 1991. – №68. – P. 195–197.
 27. *Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC*. Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med*. – 1971. – №284. – P. 878.
 28. *Herbst AL, Cole P, Norusis MJ, et al*. Epidemiologic aspects of factors related to survival in 384 registry cases of clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Am J Obstet Gynecol*. – 1979. – №135. – P. 876.
 29. *Herrero R, Brinton LA, Hartge P, et al*. Determinants of the geographic variation of invasive cervical cancer in Costa Rica. *Bull Pan Am Health Organ*. – 1993. – №27. – P. 15–25.
 30. *Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, et al*. Sexual behavior, venereal diseases, hygiene practices, and invasive cervical cancer in a high-risk population. *Cancer*. – 1990. – №65. – P. 380–386.
 31. *Clarke EA, Morgan RW, Newman AM*. Smoking as a risk factor in cancer of the cervix: additional evidence from a case-control study. *Am J Epidemiol*. – 1982. – №115. – P. 59–66.
 32. *Brinton LA, Hamman RF, Huggins GR, et al*. Sexual and reproductive risk factors for invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. – 1987. – №79. – P. 23–30.
 33. *Palefski JM, Holly EA*. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 1995. – №4. – P. 415–428.
 34. *zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW*. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors: I. Nuclear acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer*. – 1974. – №13. – P. 650–656.

35. *Schoell WMJ, Janicek MF, Mirhashemi R.* Epidemiology and biology of cervical cancer. *Semin Surg Oncol.* – 1999. – №16. – P. 203–211.
36. *Richart RM.* A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* – 1990. – №75. – P. 131–132.
37. *Adachi A, Fleming I, Burk RD, et al.* Women with human immunodeficiency virus infection and abnormal Papanicolaou smears: a prospective study of colposcopy and clinical outcome. *Obstet Gynecol.* – 1993. – №81. – P. 372–377.
38. *Bosch FX, Munoz N, de Sanjose S, et al.* Risk factors for cervical cancer in Columbia and Spain. *Int J Cancer.* – 1992. – №52. – P. 750–758.
39. *Persson I.* Cancer risk in women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Maturitas.* – 1996. – 23 Suppl. – P. 37–45.
40. *Hopkins MP, Morley GW.* A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol.* – 1991. – №77. – P. 912–917.
41. *Herrero R.* Epidemiology of cervical cancer. *Monogr Natl Cancer Inst.* – 1996. – №21. – P. 1–6.
42. *Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, et al.* Oral contraceptive use and risk of invasive cervical cancer. *Int J Epidemiol.* – 1990. – №19. – P. 4–11.
43. *Ursin G, Peters RK, Henderson BE, et al.* Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet.* – 1994. – №344. – P. 1390–1394.