

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-90-98>



Возможности прогнозирования индивидуального риска развития рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста с помощью математического моделирования

Л.А. Ключкина¹, Е.А. Соснова¹, А.А. Ищенко², М.М. Давыдов¹

¹ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; Россия, 125367 Москва, Ивановское шоссе, 3

Контакты: Лидия Александровна Ключкина lidiaklyukina@mail.ru

Введение. Рак шейки матки (РШМ) относится к раку визуальных локализаций и у женщин репродуктивного возраста по-прежнему остается одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Канцерогенез шейки матки обусловлен персистенцией высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ), уровень канцерогенности которого самый высокий на основании критериев Международного агентства по изучению рака. Однако не во всех случаях персистенции высокоонкогенных типов ВПЧ происходит канцерогенез шейки матки. Это, в свою очередь, определяет необходимость тщательного поиска, изучения и анализа возможных кофакторов, которые могут приводить к неопластическим изменениям шейки матки.

Цель исследования – разработка модели прогнозирования индивидуального риска развития РШМ у женщин репродуктивного возраста с учетом клинико-anamnestических, лабораторных и гистологических данных.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили ретроспективные данные обследования 251 пациентки репродуктивного возраста, проходившей лечение в Центре гинекологии и репродуктивных технологий Национального медицинского исследовательского центра «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России в период с 2015 по 2022 г.

Результаты. Высокоонкогенные типы ВПЧ достоверно чаще встречались в группе пациенток с верифицированным РШМ, принимавших комбинированные оральные контрацептивы (КОК), по сравнению с пациентками, не принимавшими КОК ($p = 0,035$). Многофакторный анализ позволил нам определить, что длительный прием КОК суммарно >7 лет ассоциирован с тенденцией к повышению риска развития РШМ (отношение рисков 1,68; 95 % доверительный интервал 1,1–2,5; $p = 0,010$). По результатам статистического расчета были получены значения коэффициентов регрессии, и тенденцию к повышению риска развития РШМ прогнозировали при наличии таких факторов, как персистенция ВПЧ 16-го типа, величина индекса массы тела и длительность приема КОК в годах.

Выводы. Таким образом, учет всех возможных факторов риска развития РШМ, отрицательного влияния кофакторов, а именно повышенного индекса массы тела и длительного приема КОК, на течение ВПЧ-инфекции как на ведущий этиологический фактор РШМ позволит выделить группы повышенного риска развития РШМ, сформировать индивидуальный алгоритм наблюдения и обследования на протяжении всего периода приема КОК, а также провести индивидуальную онкопрофилактику путем ограничения длительности приема КОК.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, комбинированные оральные контрацептивы, ожирение, математическая модель

Для цитирования: Ключкина Л.А., Соснова Е.А., Ищенко А.А., Давыдов М.М. Возможности прогнозирования индивидуального риска развития рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста с помощью математического моделирования. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):90–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-90-98>

The possibilities of predicting the individual risk of cervical cancer in women of reproductive age using mathematical modeling

L.A. Klyukina¹, E.A. Sosnova¹, A.A. Ishchenko², M.M. Davydov¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119992, Russia;
²National Medical Research Center "Medical and Rehabilitation Center", Ministry of Health of Russia; 3 Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Contacts: Lidiya Aleksandrovna Klyukina lidiaklyukina@mail.ru

Background. Cervical cancer (CC) refers to cancer of visual localization and in women of reproductive age remains one of the most common oncological diseases. The carcinogenesis of CC is caused by the persistence of highly oncogenic types of human papillomavirus (HPV), the level of carcinogenicity of which is the highest based on the criteria of the International Agency for Research on Cancer. However, cervical carcinogenesis does not occur in all cases of persistence of highly oncogenic types of HPV. This, in turn, determines the need for a thorough search, study and analysis of possible cofactors that can lead to neoplastic changes in the cervix.

Aim. To develop a model for predicting the individual risk of CC in women of reproductive age, taking into account clinical, anamnestic, laboratory and histological data.

Materials and methods. The material for the study was retrospective examination data from 251 patients of reproductive age who were treated at the Center for Gynecology and Reproductive Technologies of the National Medical Research Center "Medical and Rehabilitation Center", Ministry of Health of Russia in the period 2015–2022.

Results. Highly oncogenic HPV types were significantly more common in the group of patients with verified CC who took combined oral contraceptives (COC), compared with patients who did not take COC ($p = 0.035$). Multifactorial analysis allowed us to determine that long-term use of COC for a total of more than 7 years is associated with a tendency to increase the risk of developing CC (hazard ratio 1.68; 95 % confidence interval 1.1–2.5; $p = 0.010$). According to the results of statistical calculation, the values of regression coefficients were obtained and the tendency to increase the risk of developing CC was predicted in the presence of such factors as: HPV type 16 persistence, body mass index, and the duration of COC intake in years.

Conclusion. Thus, taking into account all possible risk factors for CC, the negative effect of cofactors, namely increased body mass index and prolonged intake of COC, on the course of HPV as the leading etiological factor of breast cancer, will allow us to identify groups at increased risk of developing CC, form an individual algorithm for monitoring and examination throughout the entire period of taking COC, as well as conduct individual cancer prevention by limiting the duration of taking COC.

Keywords: cervical cancer, human papillomavirus, combined oral contraceptives, obesity, mathematical model

For citation: Klyukina L.A., Sosnova E.A., Ishchenko A.A., Davydov M.M. The possibilities of predicting the individual risk of cervical cancer in women of reproductive age using mathematical modeling. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(2):90–8. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-90-98>

Введение

В настоящее время во всем мире одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста по-прежнему остается рак шейки матки (РШМ). По оценкам GLOBOCAN, в 2020 г. в мире более чем у 606 тыс. женщин был диагностирован РШМ и ~341 831 женщина умерла от РШМ [1]. Этот показатель свидетельствует о том, что РШМ является 4-м по распространенности типом рака у женщин (6,5 % от общей заболеваемости раком у женщин) [1].

Достаточно давно известно, что РШМ является отдаленным результатом персистенции одного или нескольких из 15 высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ). По оценкам, из 604 тыс. новых случаев РШМ ежегодно во всем мире на ВПЧ 16-го и 18-го типов приходится 71 % случаев РШМ, в то время как на ВПЧ типов 31, 33, 45, 52 и 58 — еще 19 % [2, 3]. Тем не менее около 3–8 % случаев РШМ являются ВПЧ-отрицательными [4]. Стоит отметить, что почти в 90 % случаев ВПЧ-инфекция про-

ходит в течение 2 лет с момента заражения и сохраняется только у ~10 % женщин.

Рак шейки матки развивается в результате серии 4 ключевых этапов, а именно передачи ВПЧ, персистенции вируса, прогрессирования клона инфицированных клеток до предраковых изменений и собственно инвазии [3]. Однако точный механизм прогрессирования поражений до инвазивного РШМ по-прежнему остается неясным. В частности, точно неизвестно, почему в некоторых случаях ВПЧ-инфекция сохраняется и поражение прогрессирует до РШМ, в то время как в других случаях ВПЧ-инфекция элиминирует или предраковые изменения в тканях регрессируют до нормального состояния. Существует ли какая-либо специфическая траектория дифференцировки клеток? Что является решающим фактором, определяющим переход от персистирующей ВПЧ-инфекции к предраковым поражениям и РШМ?

Таким образом, имеется очевидная необходимость в более глубоком понимании канцерогенеза шейки матки, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией, что позволит

выделить группы риска по развитию РШМ и разработать индивидуальные алгоритмы профилактики.

Цель исследования — разработать модель прогнозирования индивидуального риска развития РШМ у женщин репродуктивного возраста с учетом клинико-анамнестических, лабораторных и гистологических данных.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили ретроспективные данные обследования 251 пациентки репродуктивного возраста, проходивших лечение в Центре гинекологии и репродуктивных технологий Национального медицинского исследовательского центра «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России в период с 2015 по 2022 г. Всем пациенткам выполнялся общепринятый комплекс исследований, включавший гинекологический осмотр, цитологическое исследование соскобов экзоцервикса и эндоцервикса, полимеразную цепную реакцию с определением типа ВПЧ, ультразвуковое исследование органов малого таза.

Все пациентки были разделены на 2 группы: в основную группу вошла 181 пациентка с верифицированным РШМ, в группу контроля — 70 пациенток без онкологической патологии.

Критерии включения в основную группу: возраст от 18 до 48 лет, репродуктивный возраст, гистологически верифицированный РШМ.

Критерии включения в группу контроля: возраст от 18 до 48 лет, репродуктивный возраст, отсутствие РШМ в анамнезе и на момент проведения исследования.

Критерии невключения: возраст моложе 18 и старше 48 лет, беременность, наличие гормонозависимых заболеваний женских репродуктивных органов, отказ женщины от участия в исследовании, указание на использование внутриматочной системы «Мирена».

Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы, и его проведение одобрено локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 03—21 от 11.02.2021).

В исследовании проводился сравнительный анализ данных соматического и репродуктивного анамнеза, клинико-морфологических особенностей РШМ, указаний на прием КОК и его длительность с последующей статистической обработкой данных. Для статистического анализа использовалось программное обеспечение SPSS 23.0. Статистически значимым считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. С целью определения влияния приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на развитие событий (РШМ) проводили многофакторный регрессионный логистический анализ. С помощью метода бинарной логистической регрессии были построены прогностические модели, позволяющие определить вероятность возникновения РШМ в зависимости от различных факторов риска.

Результаты

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Средний возраст пациенток в основной

Таблица 1. Клиническая характеристика больных
Table 1. Clinical characteristics of patients

| Показатель Parameter | Основная группа Main group (n = 181) | Группа контроля Control group (n = 70) | p |
|--|--|--|--------|
| Средний возраст, лет Mean age, years | 42,06 ± 4,64 | 46,03 ± 6,11 | 0,235 |
| Отягощенная наследственность, n (%) Heredity is burdened, n (%) | 4 (2,2) | 2 (2,8) | 0,764 |
| Своевременный возраст менархе, n (%) The age of menarche is timely, n (%) | 175 (96,6) | 61 (87,1) | 0,005* |
| Регулярный менструальный цикл, n (%) Regular menstrual cycle, n (%) | 168 (92,8) | 54 (77,1) | 0,001* |
| Бесплодие, n (%) Infertility, n (%) | 8 (4,4) | 2 (2,8) | 0,571 |
| Беременность, Me [Q25–Q75] Pregnancy, Me [Q25–Q75] | 2,56 [1; 4] | 2,81 [2; 4] | 0,106 |
| Роды, Me [Q25–Q75] Childbirth, Me [Q25–Q75] | 1,26 [1; 2] | 1,45 [1; 2] | 0,036* |

Окончание табл. 1

End of table 1

| Показатель Parameter | Основная группа Main group (n = 181) | Группа контроля Control group (n = 70) | p |
|--|--|--|--------|
| Аборты, Ме [Q25–Q75] Abortions, Me [Q25–Q75] | 1,31 [0; 2] | 1,35 [0; 2] | 0,657 |
| Индекс массы тела, Ме [Q25–Q75] Body mass index, Me [Q25–Q75] | 23,98 [20,4; 26,1] | 22,44 [19,65; 24,3] | 0,001* |
| Избыточная масса тела, n (%) Overweight, n (%) | 52 (17,8) | 8 (11,4) | 0,004* |
| Ожирение I степени, n (%) Obesity of the first degree, n (%) | 19 (10,5) | 4 (5,7) | 0,239 |
| Ожирение II степени, n (%) Obesity of the II degree, n (%) | 11 (6,0) | 0 | 0,035* |
| Ожирение III степени, n (%) Obesity of the III degree, n (%) | 1 (0,5) | 0 | 0,534 |
| Вирус простого герпеса 1, 2, n (%) Herpes simplex virus 1, 2, n (%) | 10 (5,5) | 3 (4,2) | 0,692 |
| <i>Trichomonas vaginalis</i> , n (%) | 3 (1,6) | 1 (1,4) | 0,897 |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , n (%) | 2 (1,1) | 0 | 0,378 |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> , n (%) | 12 (6,6) | 4 (5,7) | 0,791 |
| <i>Mycoplasma genitalium</i> , n (%) | 4 (2,2) | 3 (4,2) | 0,371 |
| Хронический пиелонефрит, n (%) Chronic pyelonephritis, n (%) | 7 (3,8) | 5 (7,1) | 0,276 |
| Желчнокаменная болезнь, n (%) Cholelithiasis, n (%) | 6 (3,3) | 3 (4,2) | 0,711 |
| Хронический гастрит, n (%) Chronic gastritis, n (%) | 16 (8,8) | 4 (5,7) | 0,413 |
| Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, n (%) Duodenal ulcer, n (%) | 2 (1,1) | 2 (2,8) | 0,321 |
| Язвенная болезнь желудка, n (%) Peptic ulcer of the stomach, n (%) | 2 (1,1) | 0 | 0,378 |
| Гипотиреоз, n (%) Hypothyroidism, n (%) | 10 (5,5) | 4 (5,7) | 0,954 |
| Гипертоническая болезнь, n (%) Hypertension, n (%) | 3 (1,6) | 1 (1,4 %) | 0,897 |
| Прием комбинированных оральных контрацептивов, n (%) Taking combined oral contraceptives, n (%) | 54 (29,8) | 11 (15,7) | 0,023* |
| Длительность приема комбинированных оральных контрацептивов, лет The duration of taking combined oral contraceptives, years | 3,04 ± 5,09 | 1,24 ± 2,99 | 0,011* |

*Связь фактора риска с вероятностью развития рака шейки матки статистически значима ($p < 0,05$).**Примечание.** Ме (mean) – среднее значение; Q25, Q75 – квантили 25 и 75.*The relationship of the risk factor with the probability of developing cervical cancer is statistically significant ($p < 0.05$).

Note. Me – mean value; Q25, Q75 – quartiles 25 and 75.

группе составил $42,06 \pm 4,64$ года, в группе контроля – $46,03 \pm 6,11$ года.

В основной группе прием КОК отмечался у 54 (29,8 %) пациенток, в группе контроля – у 11 (15,7 %). Достоверно чаще прием КОК был отмечен у пациенток основной группы ($p = 0,023$). По длительности приема КОК также были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,011$). Так, в основной группе длительность приема КОК составила $3,04 \pm 5,09$ года, в группе контроля – $1,24 \pm 2,99$ года.

В группе пациенток, принимавших КОК, РШМ чаще был верифицирован на стадиях TisN0M0 ($n = 17$ (31,5 %)), T1a2N0M0 ($n = 14$ (26 %)), T1b1N0M0 ($n = 11$ (20,3 %)). Статистически значимые различия между группами были получены по частоте встречаемости стадий T1a2N0M0 и T1b1N0M0 ($p = 0,002$ и $0,048$). В группе пациенток, принимавших КОК, РШМ по морфологической картине был представлен плоскоклеточным раком ($n = 54$ (100 %)) с высокой ($n = 45$ (83,3 %)) и умеренной степенью дифференцировки ($n = 9$ (16,6 %)). Статистически значимых различий между группами по морфологическим характеристикам получено не было ($p > 0,05$).

Высокоонкогенные типы ВПЧ достоверно чаще встречались в группе пациенток с верифицированным РШМ, принимавших КОК, по сравнению с пациентками, которые КОК не принимали ($p = 0,035$) (рис. 1). При тщательном анализе частоты встречаемости каждого высокоонкогенного типа ВПЧ в исследуемых группах статистически значимых различий получено не было ($p > 0,05$).

Изучение частоты встречаемости патологии шейки матки в исследуемых группах не показало статистически значимых различий ($p > 0,05$) (рис. 2).

Многофакторный анализ позволил нам определить, что длительный прием КОК суммарно >7 лет ассоциирован с тенденцией к повышению риска раз-

вития РШМ (отношение рисков (ОР) 1,68; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,1–2,5; $p = 0,010$).

С целью определения вероятности возникновения РШМ в зависимости от различных факторов риска была построена прогностическая модель по методу бинарной логистической регрессии. Отбор факторов риска для прогностической модели проводили с использованием метода Вальда. По результату была получена регрессионная функция:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \quad (1)$$

$$z = -2,23 + 1,68 \times X_{16\text{-й тип ВПЧ}} + 0,19 \times X_{\text{ИМТ}} + 0,10 \times X_{\text{длит. приема КОК}}$$

где P – вероятность возникновения РШМ; e – основание натуральных логарифмов, иррациональная константа, примерно равная 2,71828; $X_{16\text{-й тип ВПЧ}}$ – подтвержденная персистенция ВПЧ 16-го типа; $X_{\text{ИМТ}}$ – индекс массы тела, кг/м²; $X_{\text{длит. приема КОК}}$ – длительность приема КОК, лет.

По результатам статистического расчета были получены значения коэффициентов регрессии, и тенденцию к повышению риска развития РШМ прогнозировали при наличии таких факторов, как персистенция ВПЧ 16-го типа, величина ИМТ и длительность приема КОК (табл. 2).

Прогностическая модель (1) характеризовалась коэффициентом детерминации R² Найджелкерка, равным 0,66, т. е. в модели учитывалось 66,0 % факторов, которые оказывали влияние на вероятность развития РШМ, модель была статистически значимой ($p < 0,001$). С помощью ROC-анализа определяли пороговое значение логистической функции P. Так, ROC-кривая характеризовалась значением AUC = $0,72 \pm 0,34$ (95 % ДИ 0,65–0,79) (рис. 3).

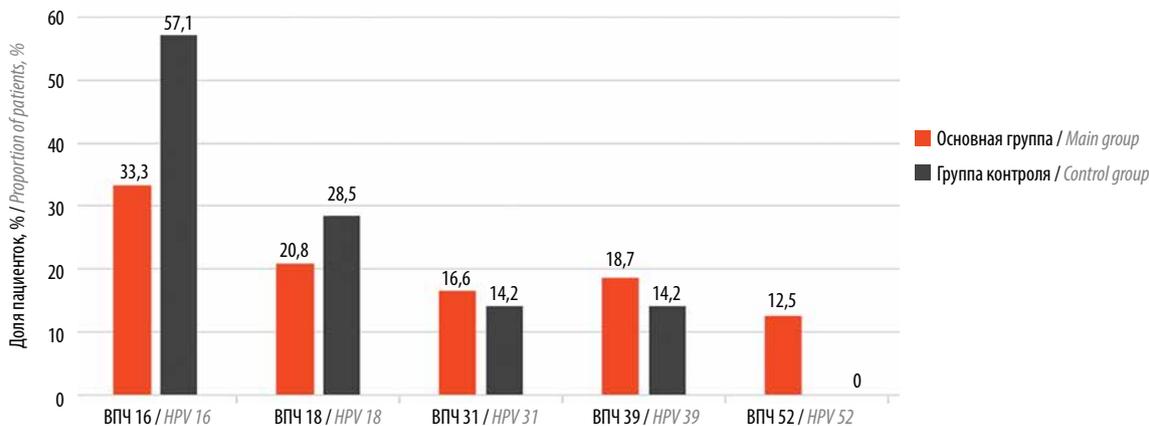


Рис. 1. Частота встречаемости высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) у пациенток исследуемых групп, принимавших комбинированные оральные контрацептивы

Fig. 1. The frequency of occurrence of highly oncogenic human papillomavirus (HPV) types in patients of the study groups who took combined oral contraceptives

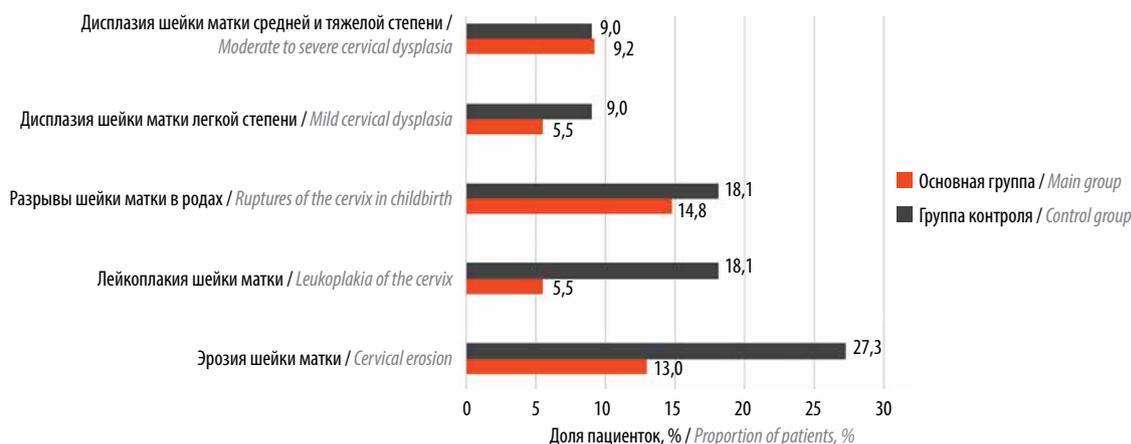


Рис. 2. Частота встречаемости патологии шейки матки у пациенток исследуемых групп, принимавших комбинированные оральные контрацептивы
Fig. 2. Incidence of cervical pathology in patients of the study groups who took combined oral contraceptives

Таблица 2. Ассоциация факторов риска, вошедших в модель (1), с вероятностью развития рака шейки матки
Table 2. Association of risk factors included in the model (1) with the probability of developing cervical cancer

| Фактор риска развития рака шейки матки Risk factor for cervical cancer | Отношение скорректированных шансов; 95 % доверительный интервал Adjusted odds ratio; 95 % confidence interval | p |
|--|--|--------|
| Вирус папилломы человека 16-го типа Human papillomavirus type 16 | 5,39; 1,81–16,03 | 0,002* |
| Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ² | 1,13; 1,04–1,22 | 0,004* |
| Длительность приема комбинированных оральных контрацептивов, лет The duration of taking combined oral contraceptives, years | 1,11; 1,02–1,20 | 0,015* |

*Связь фактора риска с вероятностью развития рака шейки матки статистически значима ($p < 0,05$).

*The relationship of the risk factor with the probability of developing cervical cancer is statistically significant ($p < 0.05$).

Величина прогностической функции R в точке cut-off соответствовала уровню 0,659. При значениях функции $\geq 0,659$ прогнозировался высокий риск развития РШМ, при значениях $< 0,659$ – низкий риск развития РШМ.

При полученной пороговой величине функции R чувствительность модели составила 72,9 %, специфичность – 68,6 %, положительное прогностическое значение – 83 %, отрицательное прогностическое значение – 31,5 %, точность – 79,3 %.

Обсуждение

Согласно статистическим данным, около 10 % случаев рака ассоциированы с инфекционными агентами [5]. Во всем мире наиболее распространенными инфекционными агентами, вызывающими рак различных локализаций, являются *Helicobacter pylori* (36,3 %) и ВПЧ (31,1 %), за которыми следуют гепатиты В (16,3 %) и С (7,1 %) [6]. Для женщин роль ВПЧ в развитии рака органов женской репродуктивной системы определена достаточно давно. Так, около 50 % всех случаев рака, ассоциированного с ВПЧ, у женщин со-

ставляет РШМ [7]. Что касается морфологической характеристики РШМ, ранее считалось, что с персистенцией высокоонкогенных штаммов ВПЧ ассоциировано развитие плоскоклеточных форм РШМ. Развитие аденокарцином шейки матки также ассоциировано с персистенцией ВПЧ, но корреляция менее выражена и в большей степени зависит от возраста. Так, у женщин моложе 40 лет около 90 % аденокарцином шейки матки также ассоциированы с персистенцией высокоонкогенных штаммов ВПЧ, тогда как у женщин в возрасте 60 лет и старше персистенция ВПЧ наблюдалась только в 43 % случаев [8].

Вектор направления исследований в области ассоциации персистенции высокоонкогенных штаммов ВПЧ и риска развития РШМ задан достаточно давно, и результаты современных исследований продолжают подтверждать негативную ассоциацию. В исследовании Z. Wang и соавт. (2020) отмечено, что из 1403 женщин с персистенцией 1 высокоонкогенного штамма ВПЧ у 414 (29,51 %) была диагностирована дисплазия шейки матки тяжелой степени, а у 22 (1,57 %) женщин был морфологически подтвержден РШМ [9]. В общей

сложности у 45 (1,30 %) женщин, участвовавших в этом исследовании, был диагностирован РШМ, в том числе у 24 женщин с персистенцией ВПЧ 16-го типа (в том числе у 19 – в форме моноинфекции и у 5 – в сочетании с другими высокоонкогенными штаммами), у 3 женщин с персистенцией ВПЧ 18-го типа в форме моноинфекции, у 1 женщины в сочетании с персистенцией ВПЧ 33-го типа и у 16 женщин с персистенцией ВПЧ других штаммов, в том числе с невысокой онкогенностью.

Не менее высокая частота выявления высокоонкогенных штаммов ВПЧ при РШМ отмечена в исследовании А.М. O'Neill и R. Dwyer (2023): 82,7 % случаев инвазивного РШМ были ассоциированы с персистенцией ВПЧ 16-го или 18-го типа [10].

Ожирение является достаточно хорошо известным фактором риска развития рака разных локализаций. Ввиду общемировой распространенности проблемы избыточной массы тела и ожирения исследователи обратили внимание на возможную ассоциацию избыточной массы тела и канцерогенеза шейки матки.

В крупном исследовании, проведенном в Дании А. Urbute и соавт. (2023), с участием 384 559 женщин с индексом массы тела $\geq 18,5$ кг/м² избыточная масса тела и ожирение были связаны с более высокими показателями заболеваемости РШМ (ОР 1,24; 95 % ДИ 1,04–1,49 и ОР 1,14; 95 % ДИ 0,91–1,43 соответственно) и более низкими показателями выявления предраковых поражений шейки матки (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,84–0,92 и ОР 0,67; 95 % ДИ 0,63–0,71 соответственно) [11].

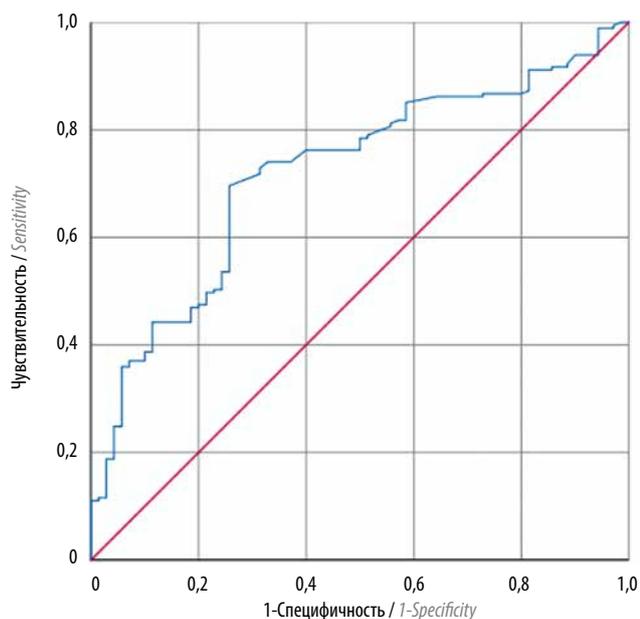


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития рака шейки матки от значений логистической функции P

Fig. 3. ROC curve characterizing the dependence of the probability of developing cervical cancer on the values of the logistic function P

В исследовании «случай – контроль» R. Arfaiilasufandi и соавт. (2019) отмечено повышение риска развития РШМ при ожирении (отношение шансов (ОШ) 6,83; 95 % ДИ 2,44–19,17; $p < 0,001$) [12].

Значительное повышение риска развития цервикального рака отмечено в исследовании Е.А. El-Moselhy и соавт. (2016): у женщин с ожирением риск развития РШМ был в 5,42 раза выше по сравнению с женщинами, масса тела которых находилась в пределах нормы (ОР 5,42; ДИ 95 % 3,03–9,74) [13].

Проблема цервикального канцерогенеза в отношении КОК в настоящее время достаточно остра и изучается достаточно активно по всему миру, но результаты опубликованных исследований не позволяют сделать четкого вывода о цервикальном риске.

Е. Adam и соавт. (2000) считают прием КОК значительным фактором риска развития РШМ, так как восходящая регуляторная область ВПЧ высокого риска содержит последовательности, сходные с чувствительными элементами глюкокортикостероидов, которые могут индуцироваться стероидными гормонами, такими как прогестерон, являющийся активным компонентом оральных контрацептивов и дексаметазона [14]. Иммуногистохимические исследования образцов гистерэктомии у молодых женщин, перенесших операцию по поводу нецервикального доброкачественного заболевания матки, показали, что экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона значительно выше в зоне трансформации по сравнению с эктоцервиксом [15]. В нескольких исследованиях было отмечено, что эстрогены могут рассматриваться как генотоксичные агенты, которые гидроксилируются специфическим цитохромом P450 [16, 17].

Международное агентство по изучению рака классифицировало оральные контрацептивы как канцерогенные агенты для шейки матки [18]. Данная точка зрения находит свое подтверждение и в результатах современных исследований. Так, в большинстве работ сообщается, что длительное использование пероральных контрацептивов связано с более высоким риском развития инвазивного РШМ [19–21].

Недавний обзор 14 исследований «случай – контроль» и 5 когортных исследований показал, что прием пероральных контрацептивов был связан с повышением риска развития РШМ в 1,51 раза (95 % ДИ 1,35–1,68) [22]. Отмечена зависимость от продолжительности приема пероральных контрацептивов: незначительное увеличение заболеваемости наблюдалось, если прием продолжался <2 лет (ОШ 1,27; 95 % ДИ 0,98–1,65), и, наоборот, статистически значимое увеличение риска отмечалось при использовании пероральных контрацептивов в течение 2–5 лет (ОШ 1,34; 95 % ДИ 1,20–1,50), 5–10 лет (ОШ 1,93; 95 % ДИ 1,56–2,36) и >10 лет (ОШ 2,24; 95 % ДИ 1,45–3,48). В зависимости от гистологического типа риск был выше для аденокарциномы

(ОШ 1,77; 95 % ДИ 1,4–2,24), чем для плоскоклеточного рака (ОШ 1,29, 95 % ДИ 1,18–1,42) [22].

Исследование E. Rouga и соавт. (2016) показало, что при использовании пероральных контрацептивов ОР развития РШМ составлял 2,0 (95 % ДИ 1,3–3,0), 1,6 (95 % ДИ 1,0–2,6) и 1,8 (95 % ДИ 1,1–2,9) после использования пероральных контрацептивов в течение 5–9, 10–14 и >15 лет соответственно [23].

Популяционное исследование «случай – контроль», включившее 150 женщин с аденокарциномой шейки матки *in situ* и 651 женщину контрольной группы, выявило повышенную заболеваемость РШМ у тех, кто когда-либо принимал оральные контрацептивы (ОШ 2,7; 95 % ДИ 1,2–5,8) [24]. Риск увеличивался пропорционально продолжительности приема препаратов ($p < 0,001$), достигая ОШ 5,5 (95 % ДИ 2,1–14,6) при использовании >12 лет. Исследователи отметили, что длительное применение пероральных контрацептивов может способствовать развитию аденокарциномы шейки матки.

В одном из крупнейших исследований данной проблемы были отмечены аналогичные результаты [25]. M. Vessey и R. Painter (2006) провели исследование с участием 17032 женщин в возрасте 25–39 лет, которое показало, что ОР развития РШМ составляет 4,2 (95 % ДИ 1,8–12,0) для тех, кто когда-либо принимал оральные

контрацептивы, по сравнению с теми, кто не принимал препараты данной группы. В зависимости от продолжительности приема оральных контрацептивов риск развития РШМ находился в диапазоне от 2,9 (95 % ДИ 0,9–9,9) до 3,3 (95 % ДИ 1,2–10,4) и 6,1 (95 % ДИ 2,5–17,9) для приема пероральных контрацептивов в течение ≤ 48 , 49–96 и >97 мес соответственно [25].

Выводы

Таким образом, результаты нашего исследования согласуются с результатами достаточно большого количества работ, посвященных взаимосвязи приема оральных контрацептивов и повышения риска развития цервикального рака. Ввиду того, что по причине отмеченного повышения риска развития цервикального рака мнения ученых разделились и проблему нельзя назвать решенной, Всемирная организация здравоохранения не рекомендует никаких изменений в практике назначения пероральных контрацептивов с позиции профилактики риска канцерогенеза шейки матки. Детальное изучение вклада как каждого фактора риска, так и их совокупного влияния в цервикальный канцерогенез позволит разработать индивидуальную тактику профилактики РШМ при назначении КОК и улучшить качество жизни женщин.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244–65. DOI: 10.1136/jcp.55.4.244
- IARC Working Group. Human Papillomaviruses: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono90.pdf>.
- Lee J.E., Chung Y., Rhee S. et al. Untold story of human cervical cancers: HPV-negative cervical cancer. *BMB Rep* 2022;55(9): 429–38. DOI: 10.5483/BMBRep.2022.55.9.042
- Szymonowicz K.A., Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med* 2020;17(4):864–78. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0370
- Plummer M., de Martel C., Vignat J. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: A synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016;4:e609–16. DOI: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7
- International Agency for Research on Cancer. Cancers Attributable to Infections. 2020. Available at: <https://www.iarc.fr/>.
- Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol* 2020;40(5):602–8. DOI: 10.1080/01443615.2019.1634030
- Wang Z., Gu Y., Wang H. et al. Distribution of cervical lesions in high-risk HPV (hr-HPV) positive women with ASC-US: A retrospective single-center study in China. *Virology* 2020;17:185. DOI: 10.1186/s12985-020-01455-2
- O'Neill A.M., Dwyer R. Primary prevention of cervical cancer in women: Human papillomavirus vaccine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2023;281:29–31. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2022.12.001
- Urbute A., Frederiksen K., Thomsen L.T. et al. Overweight and obesity as risk factors for cervical cancer and detection of precancers among screened women: A nationwide, population-based cohort study. *Gynecol Oncol* 2023;181:20–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2023.12.002
- Arfaillasufandi R., Mudigdo A., Sudiyanto A. The effect of obesity, oral contraceptive and passive smoking on the risk of cervical cancer. *J Epidemiol Public Health* 2019;4:189–97. DOI: 10.26911/jepublichealth.2019.04.03.06
- El-Moselhy E.A., Borg H.M., Atlam S.A. Cervical cancer: Sociodemographic and clinical risk factors among adult egyptian females. *Adv Oncol Res Treat* 2016;1:1–7.
- Adam E., Berkova Z., Daxnerova Z. et al. Papillomavirus detection: Demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:257–64. DOI: 10.1016/S0002-9378(00)70208-0
- Remoue F., Jacobs N., Miot V. et al. High intraepithelial expression of estrogen and progesterone receptors in the transformation zone of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2003;18:1660–5. DOI: 10.1016/S0002-9378(03)00852-4
- Liehr J.G. Role of DNA adducts in hormonal carcinogenesis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000;32:276–82. DOI: 10.1006/rtp.2000.1432

17. Cavalieri E., Frenkel K., Liehr J.G. et al. Estrogens as endogenous genotoxic agents – DNA adducts and mutations. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000;27:75–93. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a024247
18. Cogliano V., Grosse Y., Baan R. et al. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005;6:552, 553. DOI: 10.1016/s1470-2045(05)70273-4
19. Loopik D.L., IntHout J., Melchers W.J.G. et al. Oral contraceptive and intrauterine device use and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse: A population-based study. *Eur J Cancer* 2020;124:102–9. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.10.009
20. Appleby P., Beral V., Berrington de González A. et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007;370:1609–21. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61684-5
21. Moreno V., Bosch F.X., Munoz N. et al. Effect of oral contraceptives on risks of cervical cancer in women with human papilloma-virus infection: The IARC Multicentric Case-Control Study. *Lancet* 2002;359:1085–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08150-3
22. Asthana S., Busa V., Labani S. Oral contraceptives use and risk of cervical cancer – a systematic review & meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;247:163–75. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.02.014
23. Roura E., Travier N., Waterboer T. et al. The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *PLoS One* 2016;11:e0147029. DOI: 10.1371/journal.pone.0147029
24. Madeleine M.M., Daling J.R., Schwartz S.M. et al. Human papillomavirus and long-term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma *in situ* of the cervix. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:171–7.
25. Vessey M., Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *Br J Cancer* 2006;95:385–9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603260

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Authors' contributions. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Соснова / E.A. Sosnova: <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>

А.А. Ищенко / A.A. Ishchenko: <https://orcid.org/0000-0002-4476-4972>

М.М. Давыдов / M.M. Davydov: <https://orcid.org/0000-0001-5038-9307>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы Л.А. Клюкиной, и его проведение одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 03-21 от 11.02.2021). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих медицинских данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was performed within the framework of L.A. Klyukina's dissertation work, and its conduct was approved by the local ethics committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (protocol No. 03-21 dated 11 February, 2021). All patients signed informed consent to participate in the study and the publication of their medical data.

Статья поступила: 19.01.2024. Принята к публикации: 29.01.2024. Опубликовано онлайн: 23.07.2024.

Article submitted: 19.01.2024. Accepted for publication: 29.01.2024. Published online: 23.07.2024.