

© Е. В. Липова, Н. В. Просянникова, 2013
УДК 616.351-006.6-022.6

Е. В. Липова¹

Н. В. Просянникова²

ДОКТ. МЕД. НАУК

Поликлиника №1 УД Президента РФ, Москва

ВПЧ-ассоциированный анальный рак

Несмотря на то, что анальный рак является достаточно редким в популяции в сравнении с раком шейки матки, интерес к нему значительно возрос в последние 10 лет. Это связано с ростом показателей заболеваемости в группах риска, в первую очередь у инфицированных вирусом иммунодефицита человека, количество которых в настоящий момент достигло критической отметки. При этом использование антиретровирусной терапии не уменьшает частоту развития анального рака. Предшествует анальному раку состояние, именуемое анальная интраэпителиальная неоплазия (по аналогии с цервикальным раком), которая, по мнению многих ученых, связана с вирусом папилломы человека 16-го и 18-го типов. С течением времени интраэпителиальная неоплазия может прогрессировать и трансформироваться в анальный рак. Анализ Международного агентства по исследованию рака продемонстрировал, что около 80 % плоскоклеточного анального рака можно предотвратить профилактическим использованием вакцин против вируса папилломы человека 16-го и 18-го типов.

Ключевые слова: предрак, анальный рак, вирус папилломы человека, профилактические вакцины против вируса папилломы человека 16-го и 18-го типов

В связи с ростом показателей онкологической заболеваемости, проблема ВПЧ (вирус папилломы человека)-ассоциированного рака приобретает все большую актуальность. Ассоциированными с ВПЧ считают рак шейки матки, анальный рак, рак вульвы, рак влагалища, рак пениса, рак гортани, орофарингеальный рак. Чаще всего ВПЧ выделяют при раке шейки матки (98 %) и анальном раке (85 %). Однако если показатель заболеваемости раком шейки матки составляет 15,3 на 100 000 населения, то анальный рак встречается в популяции от 0,2 до 2 на 100 000 населения [1]. В 2002 г. в мире зарегистрировано 99 000 новых случаев анального рака, из них 40 % — у мужчин, 60 % — у женщин [2]. Анальный рак больше распространен среди женщин, за исключением популяций с большой долей МСМ (мужчин, имеющих секс с мужчинами), — в этой группе наблюдают высокие показатели заболеваемости мужчин [3].

Факторы риска анального рака включают большое количество сексуальных партнеров, анальный секс у мужчин, курение [3]. К группам риска по развитию анального рака ученые относят: ВИЧ-инфицированных МСМ; иммунокомпromетированных мужчин и женщин; паци-

ентов, перенесших трансплантацию органов, а также женщин с раком вульвы и шейки матки в анамнезе [4]. Итак, интерес к анальному раку возрос за последние 10 лет, когда обнаружилось, что этот вид рака широко распространен среди ВИЧ-инфицированных пациентов, а использование антиретровирусной терапии не снизило показателей заболеваемости.

Морфологически анальный рак очень похож на цервикальный, и этиологически он так же, как и цервикальный, связан с ВПЧ [2]. Инфицирование ВПЧ составляет 78 % при плоскоклеточном раке и 82 % при базальном раке. По данным Н. Vuyst [5], эти цифры составляют 85 и 88 %. В ряде исследований было показано, что самые частые типы ВПЧ, ассоциирующиеся с анальным раком, — 16-й и 18-й: 69 и 8 % (исследование В. Е. Hoots, 2009), 73 и 5 %, соответственно (исследование Н. Vuyst, 2009), рис. 1 [5].

Показатели инфицированности ВПЧ могут варьировать в зависимости от пола, географического региона, типа, чувствительности и специфичности тест-систем, используемых для полимеразной цепной реакции, а также года, когда проводили исследование. Как и цервикальному раку, анальному раку предшествует предраковое состояние, называемое анальная интраэпителиальная неоплазия (АИЭН), которая связана с ВПЧ 16-го и 18-го типа [2]. Со временем это состояние может трансформироваться в анальный рак [1].

Елена Валерьевна Липова
e-mail: kursstd@mail.ru

По данным исследования J. Palefsky (2010), проведенного в Сан-Франциско, анальный ВПЧ выявили у 57 % ВИЧ-отрицательных и у 88 % ВИЧ-положительных MSM [3], 34 и 72 % пациентов, соответственно, имели хотя бы один онкогенный ВПЧ-тип. В этих исследованиях было также показано, что анальный канал при наличии ВПЧ-инфекции менее склонен к малигнизации, чем шейка матки; кроме того, анальный канал может быть резервуаром ВПЧ-инфекции и передавать ВПЧ на другие генитальные области или сексуальному партнёру. Таким образом, MSM и ВИЧ-положительные мужчины и женщины относятся к группе пациентов с высоким риском развития АИЭН [6]. По данным D. M. Parkin (2006), ВИЧ-инфицированные пациенты, получающие антиретровирусную терапию и не подвергающиеся анальному скринингу, также относятся к группе риска по анальному раку, поскольку удлинение срока жизни увеличивает вероятность удлинения срока жизни увеличивает вероятность малигнизации [2].

С 1989 по 2008 г. в странах Европейского сообщества и Северной Америке было проведено около 29 исследований, касающихся изучения корреляции ВПЧ с плоскоклеточным раком прямой кишки. При обследовании 671 больного с АИЭН I степени, ВПЧ был обнаружен в 91,5 %; из 609 пациентов с АИЭН II и III степени, ВПЧ был найден в 93,9 %; из 955 пациентов с инвазивным анальным раком — в 84,3 %. В большинстве исследований принимали участие MSM, многие из которых были ВИЧ-положительны, что часто ассоциировалось с ВПЧ-инфекцией. В другом исследовании, включавшем 955 случаев плоскоклеточного анального рака (ПКАР) у женщин, ВПЧ был найден в 74 %. Это сравнимо с результатами исследований женщин с раком шейки матки, инфицированных ВПЧ (89,9 %). ВПЧ, ассоциированный с анальным раком, чаще был найден у женщин (90,8 %), чем у мужчин (74,9 %). Наиболее частые типы ВПЧ при АИЭН I степени: 16-й (37,2 %), 6-й

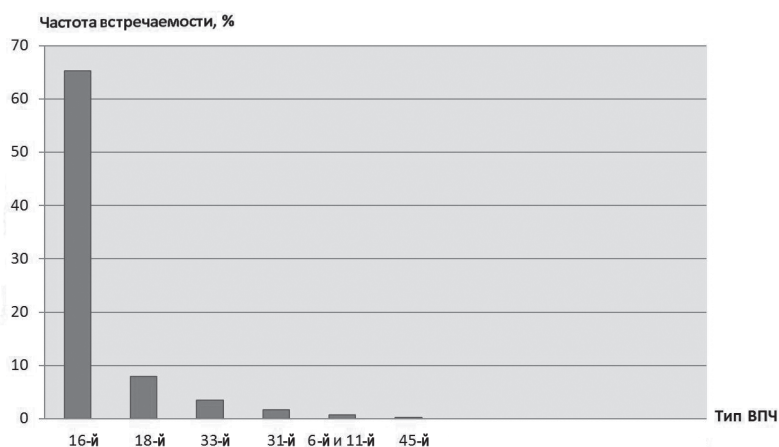


Рис. 1. Чаще всего выделяемые типы ВПЧ при анальном раке (Агентство по исследованию рака, Эпидемиологическая группа по инфекциям и раку, 2009)

(36,2 %), 18-й (21,3 %), 11-й (18 %) и 33-й (13 %); при АИЭН II и III степени: 16-й (59,8 %), 18-й (17,4 %), 33-й (13,6 %), 58-й (13,1 %), 45-й (8,9 %). При ПКАР чаще всего выделяли ВПЧ 16-го (73,4 %), 18-го (5,2 %), 33-го (4,8 %), 6-го (2,9 %) и 31-го (1,9 %) типа, соответственно (рис. 2).

Мультиинфекции были найдены в 54,4 % при АИЭН I степени и в 43,9 % при АИЭН II и III степени, и только в 6,8% — при ПКАР [5]. Для сравнения: ВПЧ 16-го типа присутствует в половине случаев рака шейки матки [7]. Кроме того, в большинстве случаев ВПЧ-ассоциированных раков головы и шеи [3], а также вульвы и вагины [6] выделяется ВПЧ 16-го типа. ВПЧ 18-го типа при ПКАР встречается реже, чем при раке шейки матки (12,2 %) [7].

Анализ Агентства по исследованию рака (IARC) показал, что при АИЭН II и III степени у ВИЧ-положительных пациентов ВПЧ 16-го типа наблюдается реже, а остальные типы чаще,

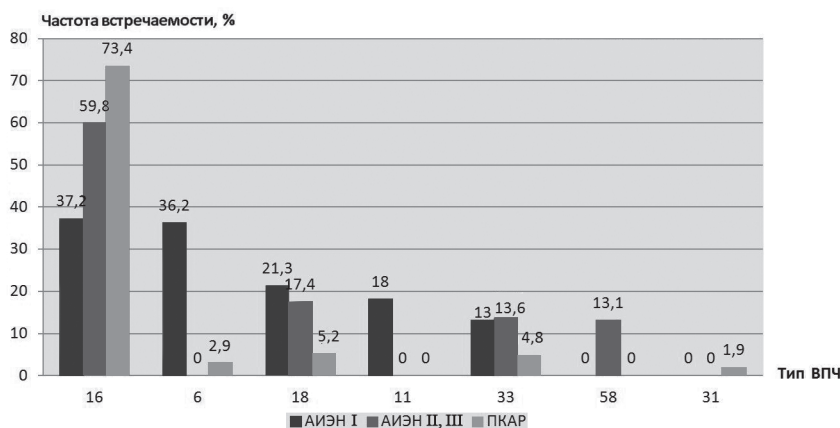


Рис. 2. Чаще всего встречающиеся типы ВПЧ при АИЭН I, II, III степени и ПКАР

чем у ВИЧ-отрицательных. Эти данные схожи с результатами исследования типов ВПЧ у ВИЧ-положительных пациенток с предраком шейки матки [8]. ВИЧ-ассоциированная иммунная супрессия влияет на течение цервикальной ВПЧ, инфекции 16-го типа меньше, чем на остальные типы ВПЧ, способствуя развитию тяжелых заболеваний. Тем не менее, точность исследования уменьшается из-за большого количества индивидов с мультинфекциями.

Кроме того, в настоящее время в литературе отсутствуют данные по распределению типов ВПЧ у ВИЧ-положительных больных как при раке шейки матки [9], так и при ПКАР. В настоящее время уже доказано различное распределение на гистологические типы рака при раке шеи, головы, вульвы и пениса в зависимости от типов ВПЧ, однако эти данные отсутствуют при ПКАР. Для этого необходимы более глубокие исследования, идентифицирующие транскрипционно активные типы ВПЧ в зависимости от наличия *E6*, *E7* мРНК или избыточной экспрессии *p16* в опухолях или при других заболеваниях [5].

В связи со всем вышесказанным, программа профилактики анального рака теоретически перспективнее профилактики рака шейки матки. Данная программа профилактики может быть проведена целенаправленно в выявленных группах риска. Пациентов из этих групп тяжело лечить, так как поражения мультифокальны, высок риск рецидивов и частота развития новых повреждений. У пациентов, относящихся к группе риска по развитию анального рака, АИЭН высокой степени развивается очень часто, в связи с этим назревает проблема недостаточного количества врачей-клиницистов, которые могут осуществлять высокоразрешающую аноскопию и лечить АИЭН.

Следует отметить, что в настоящее время активно разрабатываются и внедряются в практическое здравоохранение инновационные методы диагностики и лечения АИЭН, однако они по-прежнему отстают по сравнению с методами лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИЭН). Учитывая сложность лечения АИЭН высокого риска, для предотвращения анального рака лучшим способом профилактики в настоящее время может стать профилактика инфицирования ВПЧ — вакцинация пациентов, относящихся к группам риска, бивалентной или квадριвалентной вакцинами. По данным исследования J. Palefsky (2010), квадριвалентная вакцина уменьшает частоту

развития АИЭН, обусловленной ВПЧ 6-, 11-, 16-, 18-го типа, у МСМ в 77,5 % случаев [10], АИЭН II степени или выше — в 74,9 %. Вакцина также предотвращает персистенцию анального ВПЧ 16-го и 18-го типа в 93,8 и 100 %, соответственно. Эти данные говорят о том, что вакцинирование против ВПЧ может быть очень эффективно в профилактике анального рака у групп риска. Однако вакцинация МСМ до заражения ВПЧ по-прежнему остается большой проблемой, поскольку в настоящее время отсутствует рутинная вакцинация мальчиков. Самоидентификация же подростков как МСМ обычно происходит после начала половой жизни [2].

Для диагностики АИЭН используют следующие лабораторные технологии: анальную цитологию, позволяющую выявить факт поражения эпителия; высокоразрешающую аноскопию (ВРА) с биопсией, позволяющую верифицировать неоплазию и установить ее степень. Анальная цитология и ВРА с биопсией моделированы по принципу лабораторных методов, используемых для диагностики ЦИЭН. Основываясь на морфологическом сходстве между цервикальным и анальным раком, а также ЦИЭН и АИЭН, можно предположить, что лечение последней высокой степени уменьшит риск развития анального рака. Становятся очевидными необходимость и целесообразность внедрения в практическое здравоохранение новых лабораторных высокотехнологичных методов для эффективного скрининга и новых высокоспецифичных онкомаркеров. Кроме того, анальная цитология имеет результаты, схожие с цервикальной цитологией, что объясняет необходимость внедрения жидкостной цитологии для эффективного скрининга и раннего выявления анального рака.

Несмотря на то, что у многих гомосексуалистов выявляют АИЭН II и III степени, только у относительно небольшой части пациентов она трансформируется в анальный рак. Более того, до сих пор не существует объективных тестов, которые позволили бы определить степень риска малигнизации. ДНК-тест в настоящий момент не способен решить данную проблему, остается РНК-тест и тест на экспрессию протеинов. Также исследовали эффективность тканевых биомаркеров АИЭН, показывающих генетические и эпигенетические изменения. И конечно, необходимы исследования, доказывающие, что лечение АИЭН высокой степени уменьшит риск перехода в анальный рак. Такое исследование в отношении ЦИЭН никогда

не проводилось, так как декады наблюдений за миллионами женщин показали, что скрининг ЦИЭН высокой степени и удаление повреждения уменьшает риск развития рака шейки матки. В эру доказательной медицины профессиональное сообщество требует доказательств, что лечение АИЭН высокой степени уменьшает риск развития анального рака, перед тем как они создадут официальные стандарты, рекомендуемые скрининг пациентов из групп риска [11]. ВРА — новая техника, которая, как и цервикальная кольпоскопия, требует тренировки для достижения необходимого опыта, поэтому необходима программа подготовки специалистов [2, 8, 12].

Суммируя все знания, имеющиеся на данный момент об анальном раке, можно сказать следующее: это достаточно редкий рак в популяции; доказано, что частота встречаемости анального рака среди женщин выше, чем среди мужчин, а частота в общей популяции увеличивается примерно на 2 % в год [1]. Однако высокие пока-

затели заболеваемости наблюдают у пациентов из групп риска, особенно у ВИЧ-положительных МСМ. Анальному раку предшествует состояние, называемое анальная интраэпителиальная неоплазия. АИЭН, как и сам анальный рак, по данным многих зарубежных ученых, чаще всего ассоциируется с ВПЧ 16-го и 18-го типа. Существуют определенные проблемы диагностики и лечения этих состояний, о которых сказано выше. Тем не менее, исследования показывают, что около 80 % ПКАР можно предотвратить профилактическим использованием вакцин против ВПЧ 16-го и 18-го типа. Приблизительно такая же цифра и для АИЭН II и III степени, скрининг которой проводили у пациентов с подавленным иммунитетом и МСМ. Более того, квадριвалентная вакцина, включающая также ВПЧ 6-го и 11-го типа, может предотвратить большинство АИЭН I степени [5]. Тем не менее, вопрос о необходимости внедрения рутинной вакцинации мужчин против ВПЧ в мировых масштабах остается открытым.

Литература

1. Johnson L. G., Madeleine M. M., Newcomer L. M. et al. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience. 1973–2000 // *Cancer*. 2004. Vol. 101(2). P. 281–284.
2. Parkin D. M., Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers // *Vaccine*. 2006. Vol. 24 (Suppl. 3). S. 11–25.
3. Palefsky J. For the Male Quadrivalent HPV Vaccine Efficacy Trial Team. Vaccination: Case Studies; MSM. Presented at: EUROGEEN 2010 Congress; February 17–20, 2010, Monte Carlo, Monaco. Abstract CS 4–4.
4. Nyitray A., Nielson C. M., Harris R. B. et al. Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in heterosexual men // *J. Inf. Dis.* 2008. Vol. 197(12). P. 1676–1684.
5. Vuyst H. de., Clifford G. M., Nascimento M. C. et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina, and anus: a meta-analysis // *Int. J. Cancer*. 2009. Vol. 124 (7). P. 1626–1636.
6. Clifford G., Goncalves M. A., Franceschi S. For the HPV and HIV Study Group // *AIDS*. 2006. Vol. 20. P. 2337–2344.
7. Clifford G., Franceschi S. Members of the human papillomavirus type 18 family (alpha-7 species) share a common association with adenocarcinoma of the cervix // *Int. J. Cancer*. 2008. Vol. 122. P. 1684–1685.
8. Chin-Hong P. V., Berry J. M., Cheng S. C. et al. Comparison of patient- and clinician-collected anal cytology samples to screen for human papillomavirus-associated anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men // *Ann. Int. Med.* 2008. Vol. 149. P. 300–306.
9. Vuyst de H. HPV infection in anal intraepithelial neoplasia and anal carcinoma: similarities and differences with other HPV-related cancers, 2011. *HPV today*; 23. P. 11–12.
10. Palefsky J. HPV and anal cancer // *HPV today*. 2010. Vol. 21. P. 8–10.
11. Li N., Franceschi S., Howell-Jones R. et al. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication // *Int. J. Cancer*. 2011. Vol. 128(4). P. 927–935.
12. *Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-infected adults and adolescents recommendations from CDC, the National Inst of Health, and the IV Medicine Association of the Infectious Dis Society of America*. MMWR 2008; 57(RR).

E. V. Lipova, N. V. Prosyannikova

State Organization «Polyclinic № 1» UD President of the Russian Federation, Moscow

HPV-associated anal cancer

Although anal cancer is a rare cancer in the population compared to cancer of the cervix, the interest in it has increased significantly in the last 10 years. This is due to the increase in incidence rates among risk groups, primarily those infected with human immunodeficiency virus, the number of which currently has reached a critical point. The use of antiretroviral therapy did not reduce the incidence of anal cancer. Anal cancer is preceded by a condition called anal intraepithelial neoplasia (similar to cervical cancer), which, according to many scientists, is associated with human papillomavirus types 16 and 18. Over time intraepithelial neoplasia can progress and evolve in anal cancer. Analysis of the International Agency for Research on Cancer has shown that about 80% of squamous cell anal cancer can be prevented by using of prophylactic vaccines against human papillomavirus types 16 and 18.

Key words: *precancer, anal cancer, human papillomavirus, prophylactic vaccine against human papillomavirus types 16 and 18*

План конференций ООО «ДискавериМед» на 2013 г.

Руководителям учреждений здравоохранения, образования и научно-исследовательских институтов, врачам, директорам и главам представительств фирм и другим заинтересованным лицам

В 2013 г. при участии ООО «ДискавериМед» и Издательского дома «Терра Медика» в Санкт-Петербурге проводятся следующие конференции:

II полугодие

17 сентября

VII Научно-практическая конференция

«Грипп и другие воздушно-капельные инфекции: специфическая и неспецифическая профилактика и лечение»

26 сентября

Научно-практическая конференция

«Современные проблемы детской гастроэнтерологии», посвященная 90-летию со дня рождения профессора докт. мед. наук Б. Г. Апостолова

2 октября

V Научно-практическая конференция

«Актуальные вопросы внутренних болезней (кардиология, пульмонология, гастроэнтерология, эндокринология и др.) по материалам международных конгрессов 2013 г.» с сателлитным симпозиумом: «Диагностика и лечение наследственных болезней в практике врача»

9 октября

Научно-практическая конференция

«Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ в Северо-Западном федеральном округе» (Вологда)

30 октября

IV Научно-практическая конференция

«Рациональная фармакотерапия в педиатрии» с сателлитным симпозиумом: «Успехи в лечении наследственных болезней обмена у детей. Перспективы развития терапии»

27 ноября

VIII Междисциплинарная научно-практическая конференция

«Актуальные вопросы урологии и гинекологии» с сателлитным симпозиумом: «Генетика репродукции»

Приглашаем Вас принять участие в конференциях!

Оргкомитет конференций: ООО «ДискавериМед», Издательский дом «Терра Медика»

Елена Викторовна Прижевойт тел./ф. (812) 274-08-62, 327-76-22

e-mail: expo@terramedica.spb.ru <http://www.discoverymed.ru>