



УДК 618.146-006:616-006.52:618.173]-07

А.Ф. Исмаилова¹, Т.Ю. Пестрикова²

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПРЕИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ У ПАЦИЕНТКИ ПЕРИМENOПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА

¹Краевой клинический центр онкологии,

680042, Воронежское шоссе, 164, тел.: 8-(4212)-41-06-47, 8-(4212)-41-06-28, e-mail: nfo@kkco.khv.ru;

²Дальневосточный государственный медицинский университет,

680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-30-53-11, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

Описан случай диагностики и лечения преинвазивного рака шейки матки у пациентки в возрасте 45 лет, которая предъявляла жалобы на нарушение ритма менструации, характерное для перименопаузального периода. Отражены основные клинические и лабораторно-диагностические данные, позволившие верифицировать диагноз преинвазивного рака шейки матки, на фоне хронического цервицита, ассоциированного с вирусом папилломы человека 33, 58 типов, в высоком титре.

Ключевые слова: рака шейки матки, преинвазивный рак, вирус папилломы человека, дисплазия тяжелой степени.

A.F. Ismayilova¹, T.Yu. Pestrikova²

DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSTICS OF PREINVASIVE CERVICAL CANCER IN PERIMENOPAUSAL PATIENT

¹Regional State Budgetary Healthcare Institution, Regional Clinical Center of Oncology;²Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Abstract

A case of diagnostics and treatment of preinvasive cervical cancer in a 45-year-old female patient who complained of menstrual disturbance characteristic of the perimenopausal period is described. The main clinical and laboratory – diagnostic data are presented, that made it possible to verify the diagnosis of preinvasive cervical cancer, against the background of chronic cervicitis associated with human papillomavirus 33, 58 types, in a high titer.

Key words: cervical cancer, preinvasive cancer, human papillomavirus, severe dysplasia.

Проблема рака шейки матки (РШМ) на протяжении десятилетий продолжает оставаться в центре внимания ведущих зарубежных и отечественных онкологов. РШМ занимает второе место среди злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин, уступая лишь раку молочной железы, несмотря на наличие гораздо более эффективного скрининга [1, 5].

Основными причинами развития РШМ является вирус папилломы человека (ВПЧ). Его высокоонкогенные типы отличаются от остальных тем, что для их жизненного цикла характерна экспрессия белков E4, E5, E6 и E7 [1, 6, 12]. Эти белки перестраивают работу клеток на воспроизводство вируса. Также перечисленные белки помогают клеткам, инфицированным ВПЧ, скрываться от иммунной системы. На 16-й и 18-й типы ВПЧ приходится 68,4 % случаев РШМ в США, а на 16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 45-й, 52-й и 58-й типы – 87,1 % случаев [9, 10, 11]. Исследования Международной ассоциации по биологическому изучению РШМ (IBSCC) показали, что ВПЧ, преимущественно 16-го и 18-го типов, содержится в 97 % образцов РШМ [2].

По данным собственного исследования, наиболее часто в Хабаровском крае у женщин в общей популяции были выявлены высокоонкогенные типы ВПЧ 16, 33, 56, 51, 52, 53, 58 [4].

На основании вышеизложенного, нам представляется важной возможность демонстрации клинического случая развития преинвазивного рака на фоне хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ 33, 58 типа.

Наблюдение

Пациентка Ц., 45 лет обратилась к гинекологу (в мае 2020 г.) по месту жительства с жалобами на задержку менструации в течение 2 месяцев.

Гинекологический анамнез. Менструальный цикл был регулярный до мая 2020 г. Последняя менструация была 15.03.2020 г. Женщина состоит в браке. До этого было 3 половых партнера. Родов было двое: в 1995 – нормальные срочные роды; в 2004 г. – операция кесарева сечения. Артифициальных аборт было восемь. Самопроизвольных выкидышей не было. Методами гормональной контрацепции не пользовалась, в качестве контрацепции прибегала к coitus interruptus. Наличие травмы молочных желез отрицает. Гинеко-

логические заболевания: эктопия шейки матки, по поводу которой в 2019 году была выполнена диатермокоагуляция. Из других гинекологических заболеваний отмечено наличие аденомиоза (2020 г.).

Экстрагенитальная патология представлена заболеваниями желудочно-кишечного тракта: хронический панкреатит вне обострения (2017 г.); хронический гастрит, вне обострения (2020 г.); синдром раздраженного кишечника без диареи (2020 г.).

При общем осмотре пациентки отмечено: кожные покровы бледно-розового цвета, язык не обложен. Щитовидная железа не увеличена. Молочные железы симметричны, не имеют патологических образований при пальпации. Подчелюстные, шейные, над- и подключичные, подмышечные лимфатические узлы не увеличены. Расширенных подкожных вен нижних конечностей не обнаружено. Отеков нет.

При гинекологическом осмотре отмечено, что наружные половые органы развиты правильно. В зеркалах: шейка матки цилиндрической формы, укорочена, слизистая оболочка влагалищной части розовая, визуально чистая, выделения бели, скудные. Проведение бимануального исследования показало, что тело матки шаровидной формы, немного увеличено, подвижное, при пальпации без болезненности. Придатки с обеих сторон не увеличены, область их при пальпации без особенностей. Своды свободные.

Пациентке было назначено лабораторно-диагностическое обследование, включающее ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (ОМТ).

Лабораторная диагностика включала:

- развернутый клинический анализ крови;
- развернутый биохимический анализ крови с показателями функции печени, почек;
- исследование свёртывающей системы крови;
- общий анализ мочи.

Отклонений от референсных значений в показателях лабораторного исследования получено не было.

По данным микроскопии вагинального мазка и метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) Фемофлор 16 определено наличие у пациентки уреплазмозного цервицита, выраженного дисбиоза влагалища. В связи с чем, ей была назначена этиотропная системная (джозамицин: 500,0 мг 3 раза в сутки, 10 дней) и локальная (бетадин: 200 мг, вагинально, 14 суток) антимикробная терапия, с последующей коррекцией микрофлоры влагалища (лактожиналь: по 2 капс., 7 дней) [3].

По результатам УЗИ ОМТ определено наличие полипа эндометрия признаки аденомиоза. По данным ядерно-магнитного резонансной томографии ОМТ подтверждено наличие аденомиоза и полипа эндометрия.

В связи с наличием полипа эндометрия пациентка была направлена в стационар для проведения гистероскопии (ГСК) и раздельного диагностического выскабливания (РДВ) полости матки и цервикального канала. 13.07.2020 г. произведено РДВ полости матки и цервикального канала по поводу полипа эндометрия. Результат гистологического исследования полученной биопсии:

- из цервикального канала (№1214) – HSIL, CIN III-дисплазия шейки матки тяжелой степени;

- из полости матки (№ 1216) – фиброзно-железистый полип без атипии.

После получения результатов гистологического исследования пациентка была направлена в КГБУЗ ККЦО на консультацию онколога и для пересмотра данных гистологического исследования в условиях ККЦО. В результате пересмотра биопсии было получено следующее заключение (№ 6264/2020):

- N87.2 – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (high grade squamous intraepithelial lesion, ICD-0 8077/0(HGSIL, CIN III);
- эндометриальный полип (из полости матки).

Цитологическое исследование шейки матки (из эндо- и экзоцервикса) в условиях КГБУЗ ККЦО подтвердило наличие CIN II-III (дисплазия шейки матки умеренной и тяжелой степени). Проведение ВПЧ-тестирования по методике полимеразной цепной реакции (Квант-21) обнаружило наличие ВПЧ 33-го, 58-го типов в значимом количестве. Пациентке было рекомендовано проведение хирургического лечения в объеме диатермоэксцизии (ДЭК) шейки матки с РДВ цервикального канала.

В соответствии с клиническими рекомендациями CIN III (включают тяжелую дисплазию и преинвазивный рак), т.е. имеют место незрелые аномальные клетки занимают более чем две трети толщи эпителиального пласта или всю его толщину, но инвазия в подлежащую строму отсутствует [11].

11.09.2020 г. в плановом порядке пациентке была выполнена ДЭК. Гистологический результат (№ 8092/20) свидетельствовал о наличии HSIL шейки матки на фоне цервикальной эктопии со зрелой плоскоклеточной плоскоклеточной метаплазией, с формирующейся лейкоплакией на фоне хронического неспецифического смешанно клеточного цервицита умеренно выраженный степени. Цитологическое исследование (№ 6176) из шейки матки после ДЭК в условиях от 09.11.2020 г. свидетельствовало о наличии HSIL, преинвазивный рак (Suspicio cancer in situ). Для исключения влияния воспалительной реакции на результат цитологических данных пациентке было назначена противовоспалительная и противовирусная терапия.

После окончания лечения через 2 недели была взята жидкостная цитология (№ C35), которая свидетельствовала о наличии HSIL. Контрольное исследование на ВПЧ-тестирование (Квант-21) показало наличие ВПЧ 33-го, 58-го типов в значимом количестве. При проведении иммуноцитохимического исследования было выявлено наличие коэкспрессии онкобелков p16 ink4a и маркера пролиферативной активности Ki-67 в клетках плоского эпителия.

Выполнение расширенной кольпоскопии (12.02.2020 г.) подтвердило наличие дисплазии тяжелой степени: зона трансформации 2-го типа, атипичная зона трансформации, грубый ацетобелый эпителий в области стыка, там же открытые железы с ороговением, в сочетании с грубой мозаикой; резко-контрастная йоднегативная зона многослойного плоского эпителия. Кольпоскопический диагноз: аномальная кольпоскопическая картина 2 ст., HSIL,



CIN II-III, хронический цервицит, ассоциированный с ВПЧ.

На основании проведенного обследования был верифицирован диагноз: (N87.2) HSIL, CIN III. дисплазия шейки матки тяжелой степени (ДЭК дважды в 02/2019 г; 09/2020 г.); продолженный рост; преинвазивный рак; хронический цервицит, ассоциированный с ВПЧ 33-го, 58-го типов; аденомиоз, киста правого яичника.

В связи с отсутствием эффективности проведенного лечения и наличием у пациентки канцерофобия, было решено выполнить оперативное лечение в объеме гистерэктомии (без придатков). Гистологическое исследование (№ 2095/21) подтвердило наличие аденомиоза 2 ст., очагов HSIL шейки матки на фоне хронического неспецифического цервицита, а также единичного очага преинвазивного рака (cancer in situ colli uteri).

Таким образом, представленный клинический случай раннего выявления РШМ у пациентки 45 лет, обратившейся к гинекологу в связи с нарушением ритма менструаций, показал необходимость комплексного осмотра женщин перименопаузального периода, особенно имевших ранее хронический цервицит, ассоциированный с ВПЧ.

Согласно данным клинических рекомендаций, ВПЧ-тестирование целесообразно проводить всем женщинам в качестве скринингового метода с 30 лет в сочетании с цитологическим исследованием цервикального образца (co-test) [7].

Согласно клинко-морфологической концепции развития цервикальных неоплазий, ВПЧ высокого канцерогенного риска поражает полипотентные стволовые и

амплифицирующиеся клетки под цилиндрическим эпителием эктопии, в формирующейся зоне трансформации с ее верхней границей – переходной зоной, а также в расположенном выше канале и эндоцервикальных криптах. Под влиянием ранних генов вируса физиологический процесс метаплазии приобретает аномальный характер за счет чрезмерной пролиферации незрелых клеток и формирования неоваскулярной сети для трофического обеспечения растущей массы неопластических клеток. Аномальные клетки, соответственно тяжести их генетических повреждений и степени неоплазии, занимают от трети до всей толщины эпителиального пласта, кучно расположены в межканальцевых пространствах, окруженных сосудистой сетью. Эта сосудистая сеть, «точечно» определяющаяся в верхушках сосочков или в виде горизонтально расположенных сосудов, окружающих массы незрелых клеток, является признаком аномальных кольпоскопических картин, таких как ацетобельный эпителий различной толщины, нежная или грубая мозаика и пунктуация, сосочки, гребни, пласты [6]. Возможно сосуществование разных степеней CIN у одной пациентки [8].

Аналогичные результаты кольпоскопической картины были представлены нами в клиническом случае.

У подавляющего большинства пациенток с CIN I-III отсутствуют клинические проявления (бессимптомное течение). Крайне редко встречаются «контактные» кровянистые выделения из половых путей [7]. В этой связи, проведение скрининга шейки матки у женщин (даже при наличии других нозологических форм гинекологической патологии), в соответствии с клиническими рекомендациями, является архиважным мероприятием.

Литература

1. Диагностика, лечение и профилактика цервикальных интраэпителиальных неоплазий / Под ред. В.Н. Прилепской, Г.Т. Сухих. – М.: МЕДпресс-информ, 2020. – 80 с.
2. Зароченцева Н.В., Логутова Л.С., Джиджихия Л.К. Тактика ведения пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями и необходимость применения противовирусной терапии // РМЖ. Мать и дитя. – 2016. – № 5. – С. 305-311.
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей / Российское общество акушеров-гинекологов. – М., 2019. – 53 с.
4. Клинышкова Т.В., Самосудова И.Б., Каратюк Т.И. Результаты генотипирования вируса папилломы человека и оценки онкобелка E7 у больных с цервикальным предраком // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 111, № 4. – С. 114-117.
5. Пестрикова Т.Ю., Исмаилова А.Ф., Киселев С.Н. Рак шейки матки: мониторинг основных показателей, характеризующих данную патологию, в Хабаровском крае (2009–2019 гг.) // Гинекология. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 155-160.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году // Под редакцией А.Д. Каприна,
- В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М., 2020. – 239 с.
7. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. Клинические рекомендации. Разработчик клинических рекомендаций: Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ); Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы» (РОСОПР). – М., 2020.
8. Bosh F.X., Burchell A.N., Schiffmann M., et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infection and time-specific implications in cervical neoplasia // Vaccine. – 2008. – Vol. 25 (10). – P. 1-16.
9. Chauhan S.C., Jaggi M., Bell M.C. Epidemiology of Human Papilloma Virus (HPV) in Cervical Mucosa // Methods Mol. Biol. – 2009. – P. 439-456.
10. Kitchener H., Canfell K., Gilham C., Sargent A., Roberts C., Desai M., Peto J. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds // Health Technol Assess. – 2014. – Vol. 18, № 23. – P. 1-196.

11. US assessment of HPV Typing of Cancers Workgroup. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines / M. Saraiya, Elizabeth R. Unger, Trevor D. Thompson, Charles F. Lynch, Brenda Y Hernandez, C.W. Lyu, M. Steinau, M. Watson, E.J. Wilkinson, C. Hopenhayn, G. Copeland, W. Cozen, E.S. Peters, Y. Huang, M. Sibug

Saber, S. Altekruze, Marc T. Goodman // J Natl Cancer Inst. – 2015. Apr 29; 107 (6).

12. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: Evasion from host cell control in early events in carcinogenesis // J Natl Cancer Ins. – 2000. – Vol. 92. – P. 690-698.

Literature

1. Diagnostics, treatment and prevention of cervical intraepithelial neoplasias / Ed. By V.N. Prilepskaya, G.T. Sukhikh. – M.: MEDpress-inform, 2020. – 80 p.

2. Zarochentseva N.V., Logutova L.S., Dzhidzhikhia L.K. Management tactics for patients with cervical intraepithelial neoplasias and the need for antiviral therapy // RMJ. Mother and Child. – 04.25.2016, № 5. – P. 305-311.

3. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract / Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. – M., 2019. – 53 p.

4. Klinyshkova T.V., Samosudova I.B., Karatyuk T.I. Results of genotyping of human papillomavirus and evaluation of E7 oncoprotein in patients with cervical precancer // Siberian Medical Journal. – 2012. – Vol. 111, № 4. – P. 114-117.

5. Pestrikova T.Yu., Ismailova A.F., Kiselev S.N. Cervical cancer: monitoring the main indicators characterizing this pathology in the Khabarovsk Territory (2009–2019) // Gynecology. – 2021. – Vol. 23, № 2. – P. 155-160.

6. The state of cancer care for the population of Russia in 2019 // Ed. by A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. – M., 2020. – 239 p.

7. Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix. Clinical guidelines. The developer of clinical guidelines: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists (ROAG); All-Russian public organization «Russian Society of Specialists in the Prevention

and Treatment of Tumors of the Reproductive System» (ROSORS). – M., 2020.

8. Bosh F.X., Burchell A.N., Schiffmann M., et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infection and time-specific implications in cervical neoplasia // Vaccine. – 2008. – Vol. 25 (10). – P. 1-16.

9. Chauhan S.C., Jaggi M., Bell M.C. Epidemiology of Human Papilloma Virus (HPV) in Cervical Mucosa // Methods Mol. Biol. – 2009. – P. 439-456.

10. Kitchener H., Canfell K., Gilham C., Sargent A., Roberts C., Desai M., Peto J. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort through three screening rounds // Health Technol Assess. – 2014. – Vol. 18, № 23. – P. 1-196.

11. US assessment of HPV Typing of Cancers Workgroup. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines / M. Saraiya, Elizabeth R. Unger, Trevor D. Thompson, Charles F. Lynch, Brenda Y Hernandez, C.W. Lyu, M. Steinau, M. Watson, E.J. Wilkinson, C. Hopenhayn, G. Copeland, W. Cozen, E.S. Peters, Y. Huang, M. Sibug Saber, S. Altekruze, Marc T. Goodman // J Natl Cancer Inst. – 2015. Apr 29; 107 (6).

12. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: Evasion from host cell control in early events in carcinogenesis // J Natl Cancer Ins. – 2000. – Vol. 92. – P. 690-698.

Координаты для связи с авторами: Исмаилова Айнура Фаиковна – врач онколог-гинеколог Краевого клинического центра онкологии; Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии ДВГМУ, главный внештатный акушер-гинеколог Дальневосточного федерального округа, e-mail: typ50@ramdler.ru.

