
СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК: 618.146-006.6+618.3-06

РАК ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ ЗАМЕРШЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

А.Л. Чернышова¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, Е.А. Фесик¹, М.К. Мерзлякова¹

*ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹
Сибирский медицинский университет, г. Томск²
634050, Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: alacher@list.ru¹*

Рак шейки матки занимает первое место среди опухолей, ассоциированных с беременностью. Представленный клинический случай интересен по нескольким причинам. Во-первых, показано, что хорионический трофобласт явился мишенью для ВПЧ, в результате чего возникло прерывание беременности, что подтверждается анализом ВПЧ абортного материала (ДНК ВПЧ 16 типа высокая вирусная нагрузка). Кроме того, при минимальной опухолевой инвазии в шейке матки наблюдалось метастатическое поражение подвздошных лимфатических узлов, что существенно влияет на прогноз выживаемости.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, замершая беременность.

COEXISTANCE OF CERVICAL CANCER AND MISSED ABORTION

A.L. Chernyshova¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, E.A. Fesik¹, M.K. Merzlyakova¹
*Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: alacher@list.ru¹*

Cervical cancer is the most common malignancy associated with pregnancy. The clinical case presented in this paper is of interest for several reasons. First, human chorionic trophoblast was shown to be a target for HPV, resulting in termination of pregnancy, as evidenced by the analysis of HPV of the abortion material (high HPV 16 viral load). In addition, iliac lymph node metastasis occurred in minimal tumor invasion, significantly affecting the rate of survival.

Key words: cervical cancer, human papillomavirus, missed abortion.

Рак шейки матки (РШМ) занимает первое место среди опухолей, ассоциированных с беременностью, она встречается с частотой 1–13 случаев на 1000 беременностей [3, 4]. Кроме РШМ, наиболее часто на фоне беременности наблюдаются рак молочной железы, лимфомы и меланомы. У больных РШМ сочетание с беременностью встречается в 1–3 % (каждый 50-й случай). Средний возраст больных раком шейки матки – 50 лет, причем отмечается два пика – 35–39 и 60–64 года. Поэтому сочетание РШМ и беременности в 30 % наблюдается среди женщин до 35 лет, в 23 % – до 45 лет. Средний возраст больных РШМ в сочетании с беременностью составляет 30 лет [7, 10].

Наиболее значимым фактором риска развития рака шейки матки как у беременных, так и небеременных является HPV-инфекция с относительным риском развития рака шейки матки от 4 до 10. Наибольший интерес вызывают HPV 16, 18, 31,

33 типов, регулярно обнаруживаемые при РШМ и составляющие группу «высокого риска». Отмечается пропорциональное увеличение частоты HPV во время беременности (28–31 %) по сравнению с небеременными (12,5–18,6 %). Этот факт можно объяснить с нескольких позиций. Во-первых, во время беременности активизируются процессы изменения цервикального эпителия, который наиболее чувствителен к HPV-инфекции в период метаплазии. Во-вторых, у беременных наблюдаются изменения гормонального фона, которые влияют на репликацию HPV и увеличивают скорость метапластических изменений.

Проблема неразвивающейся беременности остается социально значимой, в структуре репродуктивных потерь она составляет 10–20 % [1, 8]. Характерной чертой замершей беременности является сочетание этиологических факторов (генетических, вирусных, инфекционных), из них

важнейшими являются хромосомные aberrации. Основное число эмбрионов с aberrантным кариотипом гибнет в первые недели беременности. В первые 6–7 нед беременности аномальный кариотип имеют 60–75 % абортусов, в 12–17 нед – 20–25 %, в 17–28 нед – 2–7 %. Среди хромосомных aberrаций у абортусов аутомсомные трисомии составляют 45–55 %, моносомия 45XO – 20–30 %, триплодия – 25–20 %, тетраплодия – 5 % [5]. Гибель эмбриона может быть обусловлена патологическим развитием зиготы, эмбриона, плода или структурными нарушениями в генетической программе развития плаценты [6, 7].

Одной из основных причин неразвивающейся беременности I триместра является вирусная инфекция. Данные о влиянии вируса папилломы человека (ВПЧ) на течение беременности и возможность инфицирования плода малочисленны и разноречивы. В работах одних авторов доказано, что переход вирусов в плаценту невозможен и при ВПЧ-инфицировании матери не происходит вертикальной передачи вируса во время I и II триместра беременности [8]. Другие исследователи выдвинули и обосновали гипотезу, что хорионический трофобласт является мишенью для ВПЧ и в результате его поражения может возникнуть прерывание беременности. При анализе ВПЧ-инфицирования абортного материала ДНК ВПЧ 16 типа были обнаружены в 17,6 %, 18 типа – в 30,8 % случаев [5].

Все вышеизложенное показывает актуальность накопления клинического опыта лечения больных РШМ в сочетании с беременностью.

Больная 3., 34 лет госпитализирована в отделение гинекологии НИИ онкологии СО РАМН в феврале 2011 г. При поступлении предъявляла жалобы на задержку менструаций на 4 нед, тошноту, слабость, нагрубание молочных желез, периодические ноющие тянущие боли внизу живота, мажущие кровянистые выделения из половых путей. Указанные жалобы появились 3 нед назад, больная обратилась в отделение гинекологии женской консультации роддома № 4, где была обследована и с диагнозом: подозрение на рак шейки матки на фоне прогрессирующей беременности 6–7 нед направлена в НИИ онкологии.

При поступлении, при осмотре в зеркалах и бимануальном исследовании: наружные половые органы развиты правильно, оволосение по женскому типу, влагалище емкое. Шейка матки увеличена

до 5 см, эрозирована, контактно кровоточит, на 3–5 ч единичные папиллярные разрастания. Своды эластичные, свободные. Тракции за шейку матки безболезненные, из наружного зева – скудные кровянистые выделения. Матка увеличена до 11–12 нед, плотная, подвижная, безболезненная при пальпации. Придатки нормальных размеров, подвижные, безболезненные. Выделения – слизисто-сукровичные, скудные. Кольпоскопия: влагалищная часть шейки матки покрыта многослойным плоским эпителием. В области передней губы маточного зева в виде язычка и справа у наружного маточного зева видны несколько участков с грубой мозаикой на уксусно-беловатом эпителии, многочисленные атипические сосуды в виде грубых точек, а также отмечается повышенная ранимость эпителия. На 3–5 ч условного циферблата имеются возвышенные участки с интенсивной уксусно-белой окраской, небольшие кровоточащие эрозии и атипическая васкуляризация, которая проявляется в виде хаотически расположенных сосудов причудливой формы, не анастомозирующих между собой (разорванные спутанные сосуды, волосные игольчатые капилляры). Около наружного зева атипические сосуды в виде точек и отмечается повышенная ранимость сосудов. После применения пробы Шиллера в области частично передней и задней губы маточного зева визуализируются многочисленные участки эпителия с отрицательной реакцией на йод.

Выполнены мазки-отпечатки цитощеточкой «Цервикс-браш» для цитологического исследования и биопсия шейки матки под контролем кольпоскопа (участок от 3–6 ч). Цитологическое заключение: плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки. Гистологическое заключение: плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки с инвазией до 6–7 мм, умеренной степени дифференцировки.

Для выделения ДНК ВПЧ использовались соскобы из цервикального канала шейки матки. Применялась технология количественной мультиплексной real-time PCR, предназначенная для выявления 12 типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) ВПЧ, их генотипирования и определения количества ДНК в образце, использовали набор реагентов фирмы «Amplisens®» (Москва, Россия). Значение вирусной нагрузки рассчитывалось в геномных эквивалентах вируса/10⁵ клеток.

Порог релевантного количества вируса принимался равным 3 Ig ВПЧ /10⁵ клеток в соскобе. Исследование проводили на 6-канальном амплификаторе «RotorGene 6000» («Corbett Research», Австралия). У больной был выявлен 16 тип ВПЧ, Ig>5.

При общеклиническом обследовании выявлены следующие изменения: анемия легкой степени тяжести (Hb – 101 г/л), повышение уровня креатинина до 112 мкмоль/л. Уровень SCC в сыворотке крови – 2,3 МЕ.

По данным УЗИ, МРТ органов малого таза, брюшной полости (8.02.11): матка размером 114×116×120 мм, расположена обычно, с четкими ровными контурами. Миометрий зернистого характера, стенки матки истончены, полость неравномерно расширена от 36 мм и более, границы нечеткие. Содержимое матки в основном солидное с умеренным повышением эхогенности и наличием анэхогенных полостей. Шейка матки 48×36×37 мм, зернистого неоднородного характера, в толще единичные анэхогенные жидкостные включения до 5 мм, внутренний зев расширен до 14 мм, цервикальный канал до средней трети расширен до 5 мм. Контур передней и задней губы неровные, четкие, определяются гиперэхогенные линейные штрихи без акустических эффектов. Кровоток в толще матки смешанного типа. Яичники нормальных размеров, без патологии. Печень, почки, селезенка не изменены. В левой подвздошной области визуализируется цепочка увеличенных лимфатических узлов до 4 мм.

После предоперационной подготовки, 15.03.11 из нижнесрединного лапаротомного доступа выполнена операция в объеме экстрасфациальной экстирпации матки с транспозицией яичников, с двухсторонней подвздошно-тазовой лимфаденэктомией. Макропрепарат: матка увеличена до 14–15 нед, плотная, подвижная; маточные трубы, яичники визуально не изменены.

При плановом гистологическом исследовании послеоперационного материала: в шейке матки покровный эпителий всюду присутствует – в основном обычной толщины и строения, но имеются участки истончения и гиперплазии, без признаков дисплазии. В шейке матки, как в слизистой, так и в мышечной стенке, имеются воспалительные преимущественно лимфоидные инфильтраты, во многих участках с наличием сегментоядерных лейкоцитов. В одном из препа-

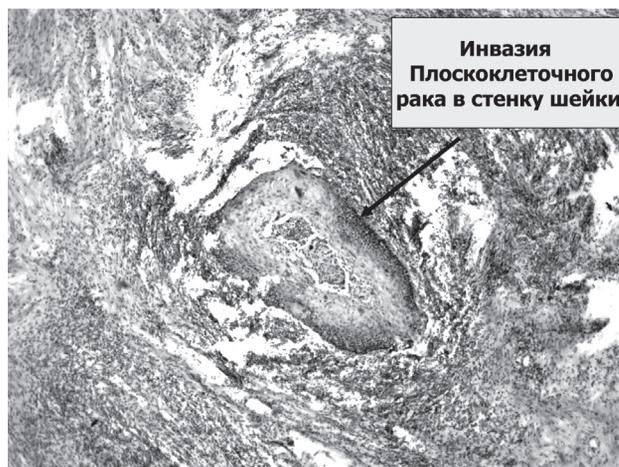


Рис. 1. Микрофото. Инвазия плоскоклеточного рака в стенку шейки. Окраска гематоксилином и эозином, ×10



Рис. 2. Микрофото. Мезенхимальная ворсина с выраженной гидропической дистрофией стромы. Окраска гематоксилином и эозином, ×5

ратов шейки матки обнаружены микроучастки плоскоклеточного рака без ороговения с перифокальной густой лимфоидной инфильтрацией (рис. 1). Оба участка находятся в 3 мм от покровного эпителия. В полости матки – в эндометрии – имеются обширные поля децидуальной ткани с дистрофическими и некротическими изменениями и кровоизлияниями. Имеется лейкоцитарная инфильтрация разной степени выраженности. В некоторых участках среди некроза встречаются отечные бессосудистые ворсины хориона (рис. 2). Выражено обратное развитие эндометрия после

нарушенной беременности с наличием реакции Ариас–Стелла. Описанная картина соответствует неразвивающейся (замершей) беременности сроком не более 3–4 нед гестации на фоне хромосомной патологии и ДНК-вирусного поражения трофобласта. В миометрии умеренная очаговая, преимущественно лимфоидная, воспалительная инфильтрация, с наличием небольшого количества сегментоядерных лейкоцитов. Маточные трубы обычного строения. В правом яичнике имеется желтое тело беременности. В поверхностном слое левого яичника – метастаз плоскоклеточного рака. В трех лимфатических узлах из заперательной ямки справа и в 1 лимфоузле из заперательной ямки слева – метастазы плоскоклеточного рака. В остальных лимфоузлах – синусовый гистиоцитоз, очаговый липоматоз, гиалиноз. По линии резекции опухоли нет. Раковой эмболии не обнаружено.

Обнаруженные при морфологическом исследовании признаки ДНК-вирусного повреждения клеток цитотрофобласта были подтверждены дополнительными исследованиями мазков с шейки матки и биоматериала из хориального мешка. Был обнаружен вирус папилломы человека 16 типа, $Ig > 5$. Концентрация ДНК ВПЧ (вирусная нагрузка) – повышенная СУММ Ig ВПЧ/ 10^5 клеток = 6,41).

Вторым этапом комбинированного лечения был проведен курс сочетанной лучевой терапии по радикальной программе: дистанционная лучевая терапия СОД 44 Гр, внутрисполостная лучевая терапия СОД 50 Гр. Кроме того, с учетом высокой нагрузки инфицированности ВПЧ 16 типа, больной была назначена терапия препаратом «ПАНАВИР» (МНН – нет, коммерческое название «ПАНАВИР», фирма-производитель ООО Медицинский центр «Эларт», страна-производитель Россия) [9, 10]. Проводилось внутривенное введение 0,04 % р-ра панавира в дозе 5,0 мл, на курс – 5 инъекций с перерывом 48 ч, параллельно применялся гель «ПАНАВИР» ежедневно в течение 10 дней. Через 1 мес курс внутривенного введения препарата «ПАНАВИР» повторялся. После окончания лечения проводилось контрольное исследование ВПЧ с помощью ВПЧ-типирования методом ПЦР. Выявлена негативная реакция на ВПЧ.

В настоящее время больная находится под динамическим наблюдением в отделении онкогинекологии ФГБУ «НИИ онкологии», при контрольном

обследовании 20.04.12 данных за прогрессирование не получено.

В представленном клиническом случае следует отметить несколько аспектов. Во-первых, показано, что хорионический трофобласт явился мишенью для ВПЧ, в результате его поражения возникло прерывание беременности, что подтверждается анализом ВПЧ abortного материала (ДНК ВПЧ 16 типа, высокая вирусная нагрузка). Во-вторых, особенностью клинического течения РШМ на фоне беременности явился тот факт, что при минимальной опухолевой инвазии в шейке матки (микроучастки плоскоклеточного рака без ороговения с инвазией до 3 мм) имеется метастатическое поражение подвздошных лимфатических узлов, что существенно влияет на прогноз выживаемости [2, 4, 11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В., Жордания К.И., Белобородов С.М. Репродуктивная функция у онкологических больных. Как сохранить возможность иметь детей // Вопросы онкологии. 2004. № 3. С. 279–292.
2. Бахидзе Е.В. Фертильность, беременность и гинекологический рак. СПб.: ДИЛЯ, 2004. 288 с.
3. Минкина Г.Н., Калинина В.С., Гаврикова М.В., Фириченко С.В., Храмова О.К. Постлечебный мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т. LX, № 1. С. 109–113.
4. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей / Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 190 с.
5. Серов О.Ф., Милованов А.П. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование прегравидарной терапии женщин // Акушерство и гинекология. 2001. № 3. С. 19–23.
6. Урманчеева А.Ф. Гинекологический рак в сочетании с беременностью // Практическая онкология. 2009. Т. 10, № 4. С. 184–197.
7. Урманчеева А.Ф. Рак шейки матки и беременность // Практическая онкология. 2002. Т. 3, № 3. С. 183–193.
8. Урманчеева А.Ф., Ульрих Е.А. Злокачественные опухоли женских половых органов и беременность: Учеб. пособие. СПб., 2012. 40 с.
9. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Литвин А.А. Новые подходы к лечению предрака и рака шейки матки // Цитокины и воспаление. 2009. Т. 8, № 1. С. 51–53.
10. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А. Возможности лечения НРV-ассоциированного предрака и рака шейки матки препаратом «Гроприноссин» // Русский медицинский журнал. 2012. Т. 20, № 1. С. 11–15.
11. Чернышова А.Л., Ляпунов А.Ю., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 3. С. 28–33.

Поступила 11.03.14

REFERENCES

1. Adamjan L.V., Zhordanija K.I., Beloborodov S.M. Reproductive function in cancer patients. How to preserve fertility // Voprosy onkologii. 2004. № 3. P. 279–292.
2. Bahidze E.V. Fertility, pregnancy and gynecological cancer. Spb.: DILJa, 2004. 288 p.

3. *Minkina G.N., Kalinina V.S., Gavrikova M.V., Firichenko S.V., Hramova O.K.* Post-treatment monitoring of cervical intraepithelial neoplasia // *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2011. T. LX (1). P. 109–113.
4. *Prevention of cervical cancer: Guidelines for physicians* / Eds. G.T. Suhii, V.N. Prilepskaja. M.: «MEDpress-inform», 2012. 190 p.
5. *Serov O.F., Milovanov A.P.* The main pathomorphological characteristics of missed miscarriage and justification of pregravidary therapy // *Akusherstvo i ginekologija*. 2001. № 3. P. 19–23.
6. *Urmancheeva A.F.* Gynecological cancer in combination with pregnancy // *Prakticheskaja onkologija*. 2009. Vol. 10 (4). P. 184–197.
7. *Urmancheeva A.F.* Cervical cancer and pregnancy // *Prakticheskaja onkologija*. 2002. Vol. 3 (3). P. 183–193.
8. *Urmancheeva A.F., Ul'rih E.A.* Female genital cancer and pregnancy: Guidelines. SPb., 2012. 40 s.
9. *Chernyshova A.L., Kolomic L.A., Churuksaeva O.N., Litvin A.A.* New approaches to the treatment of precancer and cancer of the uterine cervix // *Citokiny i vospalenie*. 2009. Vol. 8 (1). P. 51–53.
10. *Chernyshova A.L., Kolomic L.A.* Feasibility of treatment of HPV-associated precancerous cervical lesions and cervical cancer with Goprinosin // *Russkij medicinskij zhurnal*. 2012. Vol. 20 (1). P. 11–15.
11. *Chernyshova A.L., Ljapunov A.Ju., Kolomic L.A., Chernov V.L., Sinilkin I.G.* Detection of sentinel lymph nodes in surgical treatment of cervical cancer // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2012. № 3. P. 28–33.