

На правах рукописи

ВЕРБИТСКАЯ
Евгения Анатольевна

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт – Петербург, 2018

Работа выполнена на кафедре онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Ульрих Елена Александровна**

Официальные оппоненты:

Владимир Леонидович Винокуров, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный научный сотрудник отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Новикова Ольга Валерьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник гинекологического отделения Отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2018 г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России по адресу 197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте <http://www.nioncologii.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Лариса Валентиновна Филатова

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Инвазивный рак шейки матки занимает первое место среди гинекологических опухолей, ассоциированных с беременностью, и выявляется по данным различных авторов в среднем 0,8-1,2 на 10 000 беременностей [Ackermann S., 2006, Carillon M.A., 2011]. Рак шейки матки, обнаруженный в течение 6 месяцев после прерывания беременности и 12 месяцев после родов, относится к опухолям, ассоциированным с беременностью, т.к. клинические и морфологические проявления опухолевого процесса присутствуют уже во время беременности. Среди больных раком шейки матки частота сочетания с беременностью составляет 1-3%. Средний возраст больных раком шейки матки в сочетании с беременностью – 30 лет [Урманчеева А.Ф., 2002, 2011].

Актуальность сочетания злокачественных опухолей с беременностью возрастает с каждым годом. В первую очередь это связано с отсрочкой деторождения. Так, в 2014 году средний возраст российских женщин при рождении ребенка приходился на 28,1 лет в отличие от 24,9 лет в 1995 году [Демографический ежегодник России, 2015]. Именно в этой возрастной группе (25-29 лет) рак шейки матки занимает лидирующие позиции (19,17%) среди всех онкологических заболеваний, опережая лимфопролиферативные заболевания и рак молочной железы. В возрасте 30-34 лет удельный вес рака шейки матки также высокий (23,76%), оставляя эту опухоль на первом месте среди всех онкологических заболеваний у молодых [Каприн А.Д., 2018].

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) II, III степени, Ca in situ, приравненная по современной классификации к выраженной дисплазии (HSIL, high grade squamous intraepithelial lesions), является преинвазивным раком шейки матки с риском прогрессирования в инвазивный процесс у беременных женщин от 1,1 до 3,6% [Kärberg S., 2013, Palle C., 2000].

Распространенность CIN среди беременных в отличие от инвазивного рака шейки матки выше и составляет 13,0 случаев на 10 000 [Al-Halal H., 2013].

Вмешательство по поводу CIN на фоне беременности опасно в связи с угрозой ее прерывания, откладывание же лечения может нести риск прогрессирования заболевания. Эта дилемма диктует необходимость выявления предиктивных факторов, позволяющих адекватно определить прогноз CIN с целью выработки лечебной тактики.

Степень разработанности темы:

Важный вклад в изучение проблемы сочетания гинекологического рака и беременности внесли отечественные исследования, выполненные еще в 1980-х годах Урманчевой А.Ф. Однако, учитывая увеличение возраста первородящих женщин на протяжении последних десятилетий, перераспределение структуры онкологической заболеваемости в Российской Федерации, клинимоρφологические характеристики, а также «биологическое поведение» интраэпителиальных поражений шейки матки на фоне беременности требуют углубленного изучения. Большое внимание в литературе уделяется рассмотрению тактики и стандартизации ведения беременных женщин с патологией шейки матки. Кроме того, недостаточно освещены предиктивные факторы прогноза заболевания на фоне беременности, вопросы дополнительных методов диагностики. Анализ литературы по данной теме позволяет сделать вывод о том, что проблема предрака шейки матки, ассоциированного с беременностью, остается актуальной, порождает серьезные дискуссии и требует дальнейших исследований.

Цель исследования: выявление клинических и морфологических особенностей цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с беременностью, для оптимизации диагностики и лечения заболевания.

Задачи исследования:

1. Определить клинико-морфологические особенности цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с беременностью.
2. Оценить информативность цитологического метода исследования в качестве первичной диагностики и мониторинга цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с беременностью.
3. Выявить предиктивные факторы течения цервикальной интраэпителиальной неоплазии, ассоциированной с беременностью.
4. Выработать лечебную тактику у беременных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией.
5. Определить риск передачи вируса папилломы человека (ВПЧ) ребенку от матери с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, инфицированной ВПЧ.

Научная новизна исследования

1. Впервые, на достаточно большом материале, изучены клинико-морфологические особенности цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки в сочетании с беременностью за период с 2000 по 2017гг.
2. Определены предиктивные факторы прогноза заболевания во время беременности, после родов.
3. В работе впервые оценена прогностическая значимость иммуноцитохимического анализа путем «двойного окрашивания» у беременных женщин в сочетании с CIN.
4. Определен риск передачи вируса папилломы человека детям от инфицированных беременных женщин в сочетании с CIN.

Практическая значимость работы:

Полученные данные о предиктивных факторах прогноза CIN могут быть использованы в клинической практике при выборе оптимальной тактики ведения беременности на фоне CIN. Выработана лечебная тактика у беременных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией.

Положения, выносимые на защиту:

1. Активное лечение CIN во время беременности может быть отложено на послеродовой период в виду низкого риска прогрессирования за период гестационного срока.
2. Во время беременности необходимы тщательный мониторинг с цитологическим исследованием и в спорных случаях иммуноцитохимическим анализом, оценка предиктивных факторов (возраст, степень CIN, ВПЧ-статус, наличие эктопии шейки матки).
3. Путь родоразрешения не влияет на «биологическое поведение» CIN.

Степень достоверности и апробация результатов:

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на Ежегодной VII научно-практической конференции «Амбулаторная акушерско-гинекологическая служба. Сохранение и восстановление фертильности» (Санкт-Петербург, 2015г.), семинаре для врачей "Вопросы ранней диагностики и профилактики рака молочной железы и рака шейки матки" (Санкт-Петербург, 2016г.), IV Национальном конгрессе "Дискуссионные вопросы современного акушерства" (Санкт-Петербург, 2017г.), на II Национальном Научно-Образовательном конгрессе «Онкологические проблемы от менархе до менопаузы» (Москва, 16 февраля 2018г.).

По теме диссертации опубликовано 8 работ в отечественной печати, в том числе 3 в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России.

Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы. Автор лично участвовал в лечебно-диагностических вмешательствах у обратившихся беременных женщин. Обобщение полученных результатов, формулирование выводов и практических рекомендаций автором выполнены самостоятельно.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 14 отечественных и 120 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами и 21 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом исследования послужили клиничко-морфологические данные 228 пациенток, направленных в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России с диагнозом цервикальная интраэпителиальная неоплазия шейки матки в сочетании с беременностью. Обследование и лечение проведены в период с 2000 по 2017 гг. в клиничко-диагностическом отделении и отделении малой хирургии ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России (Рисунок 1).

В исследовании анализированы анамнестические, клинические, морфологические, в том числе иммуноцитохимические, иммуногистохимические, и молекулярные данные. С целью получения необходимой информации изучены амбулаторные карты пациентов, пересмотрены цитологические образцы и гистологические срезы биопсийной ткани с использованием патоморфологических классификаций CIN и Bethesda system. В клинических группах зарегистрированы сведения о среднем возрасте наступления менархе, сексуальном дебюте, контрацептивном поведении, репродуктивном анамнезе, перенесенных гинекологических и экстрагенитальных заболеваниях.

Верификация диагноза и цитологический мониторинг проведен методами традиционного и жидкостного цитологического исследования эпителия экзоцервикса и эндоцервикса. С помощью иммуногистохимического и иммуноцитохимического метода изучены качественные признаки маркеров пролиферативной и

антипролиферативной активности Ki-67 и p16 при CIN у беременных женщин. С этой целью гистологическое исследование с иммуногистохимическим анализом выполнено на биоптатах шейки матки во время беременности (n=23), послеоперационном материале (n=57), а именно соскобах из цервикального канала и конусах резецированной шейки матки после родоразрешения или прерывания беременности. Иммуноцитохимический анализ CINtec PLUS на стейнере VENTANA выполнен на образцах с жидкой средой BD SurePath (n=10). С помощью метода полимеразной цепной реакции выявлена частота инфицирования ВПЧ среди женщин с CIN в сочетании с беременностью. Определен риск орофарингеальной колонизации ВПЧ у детей от ВПЧ-инфицированных матерей. С этой целью выделена группа детей, родившихся от ВПЧ-инфицированных женщин, страдающих цервикальной интраэпителиальной дисплазией во время беременности, которая представлена 10-ю новорожденными до 2-х суток от рождения и 20-ю детьми в возрасте от 1,1 до 3,4 лет.

В результате исследования проанализировано течение и исход заболевания во время беременности, после родоразрешения или прерывания беременности.



Рисунок 1. Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинико-морфологические особенности цервикальной интраэпителиальной дисплазии, ассоциированной с беременностью

По данным ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России за период с 2000 по 2017гг. из 228 беременных женщин, обратившихся за консультацией с диагнозом цервикальная интраэпителиальная неоплазия на фоне беременности, подтверждение заболевания было зарегистрировано в 196 случаях, в двух случаях обнаружен инвазивный рак шейки матки, и выполнено радикальное лечение, у 30-ти женщин диагноз был снят. Гестационный срок при обращении составил в среднем $12,6 \pm 6,7$ недель. Большинство беременных с CIN были первородящими (64,3%, $n=126/196$) и крайне заинтересованными в сохранении беременности; при этом, в 44% имели отягощенный гинекологический анамнез: медицинский аборт, замершая беременность, самопроизвольный выкидыш, внематочная беременность, хронический аднексит, миома матки, синдром поликистозных яичников, апоплексия яичника, инфекции, передаваемые половым путем.

После подтверждения диагноза CIN и исключения инвазивного рака всем женщинам ($n=196$) было рекомендовано пролонгирование беременности с цитологическим исследованием в течение беременности каждые 2 месяца и после родоразрешения (Рисунок 2).

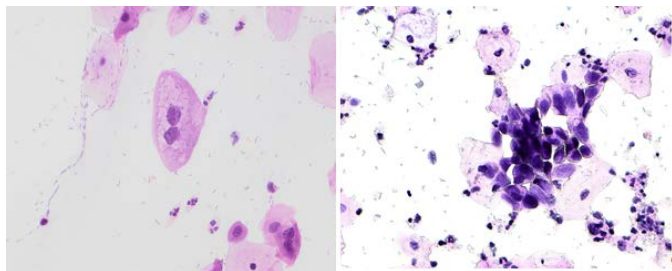


Рисунок 2. Цитологическое исследование. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x40. LSIL (CIN 1) на фоне

беременности (слева), ув. x20. HSIL (CIN 3) на фоне беременности (справа)

Таблица 1. Клиническая характеристика беременных, обследованных в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, направленных по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), 2000-2017гг, n=228

Клинические данные	n (%)
Диагноз цервикальной интраэпителиальной дисплазии (CIN) не подтвержден	32/228
Диагноз цервикальной интраэпителиальной дисплазии (CIN) подтвержден (n=196)	196/228
CIN1	28/196 (%)
CIN2	35/196 (%)
CIN3	133/196 (%)
Средний возраст	29,3±4,3 лет
Гестационный срок при обращении	12,6±6,7 недели
Первобеременные	92/196 (47%)
Первородящие	126/196 (64,3%)
Отягощенный гинекологический анамнез (n=56)	
Медицинский аборт	37/56 (66,3%)
Замершая беременность	5/56(6,8%)
Самопроизвольный выкидыш	4/56 (5,7%)
Инфекции, передающиеся половым путем	5/56 (6,8%)
Внематочная беременность	3/56 (4,6%)
Хронический аднексит	3/56 (4,6%)
Миома матки	2/56 (2,3%)
Синдром поликистозных яичников	2/56 (2,3%)
Апоплексия яичника	1/56 (1,1%)

В дальнейшем в исследовании были проанализированы результаты клинко-морфологического обследования 131/196 беременной женщины; 65 случаев не включены в исследование: данные не прослежены (Рисунок 1). Среди 131 беременной распределение по степени CIN было следующим: CIN1 -15, CIN2 -20, CIN3 -96.

Средний возраст беременных женщин с CIN составил 29,3±4,3 лет (от 20 до 40 лет). При этом возраст женщин с LSIL/CIN 1 в

среднем составил $27,4 \pm 3,8$ лет, с HSIL/CIN 2-3 был старше и составил $30,0 \pm 3,6$ лет (Рисунок 3).

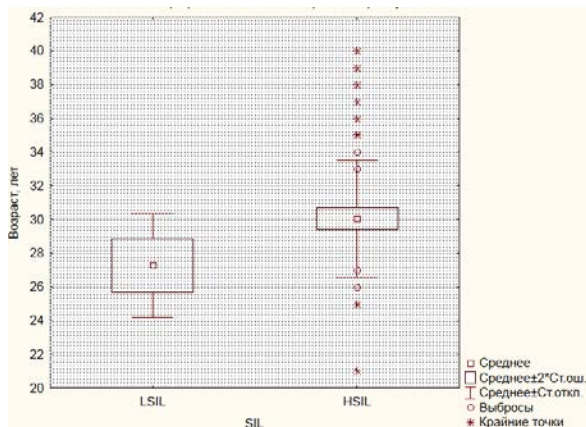


Рисунок 3. Возраст беременных женщин в сочетании с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (LSIL и HSIL)

При анализе результатов цитологического исследования на протяжении беременности установлено, что персистенция CIN регистрировалась в 97,2%(107/110), при этом, прогрессирования заболевания в инвазивный рак за период гестационного срока не наблюдалось ни в одном случае, что позволяет отсрочить лечебные манипуляции после завершения беременности.

В 16% случаях ($n=21/131$) по социальным (желание женщины) или по медицинским показаниям [замершая беременность ($n=1$), самопроизвольный аборт ($n=3$)] было выполнено прерывание беременности. Всем, 21 женщине после прерывания беременности через $2,7 \pm 0,8$ месяцев произведена электроконизация шейки матки. Согласно гистологическому исследованию резецированного конуса шейки матки CIN3 подтвердилось в 19 из 21 случаях. В одном случае цервикальная неоплазия не была обнаружена. В другом случае выявлен микроинвазивный рак шейки матки. Больной проведено хирургическое лечение в объеме радикальной экстирпации матки с

тазовой лимфаденэктомией. Окончательный диагноз: Микроинвазивный рак шейки матки pT1a1N0M0. В настоящее время у пациентки клиническая ремиссия (медиана наблюдения 11 лет) (Таблица 2).

Таблица 2. Результаты гистологического исследования шейки матки после прерывания беременности, n=21

CIN, ассоциированный с беременностью	N	Гистологическое заключение после диатермоэлектрокоагуляции шейки матки после прерывания беременности		
		CIN2/3, n, (%)	МПЭ без признаков атипии, n, (%)	Микроинвазивный рак, n, (%)
CIN2	1	1 (4,75)	0	0
CIN3	20	18 (85,75)	1 (4,75)	1 (4,75)
Всего	21	19 (90,5)	1 (4,75)	1 (4,75)

МПЭ*- многослойный плоский эпителий

Основные методы верификации дисплазии шейки матки во время беременности

При сопоставлении результатов цитологического исследования во время беременности и гистологического исследования конуса после конизации шейки матки установлена высокая информативность традиционного цитологического исследования во время беременности: чувствительность цитологического метода исследования в выявлении CIN составила 95,0%, прогностическая ценность положительного результата 95,0%, а диагностическая точность метода составила 90,5% (Таблица 4).

В нашем исследовании родоразрешение через естественные родовые пути было у 74/110 (67,3%) женщин, путем кесарева сечения - у 36/110 (32,7%) (Таблица 3).

Таблица 3. Характеристика беременных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) в зависимости от степени CIN и пути родоразрешения, n=110

CIN	Пролонгирование беременности, n	Влагалищные роды, n	Кесарево сечение, n
CIN1	15	11	4
CIN2	19	14	5
CIN3	76	49	27
Всего	110	74	36

Акушерскими показаниями для родоразрешения путем кесарева сечения среди 25/110 (22,7%) женщин являлись: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, низкая плацентация, анатомически узкий таз, поздний гестоз, полное предлежание плаценты, тазовое предлежание плода, слабость родовой деятельности, неподдающаяся медикаментозной терапии, острая внутриутробная гипоксия плода. В 11/110 (10%) случаях, несмотря на рекомендации онколога, женщинам выполнена операция кесарево сечение без акушерских показаний, в связи с выявленной CIN.

Всем женщинам был рекомендован повторный осмотр через 2 месяца после родоразрешения. В среднем, женщины явились на прием к врачу через $3,4 \pm 2,7$ месяца (от 1 до 18 месяцев) после родов. При цитологическом исследовании у 84-х женщин из 110 случаев было подтверждено интраэпителиальное поражение шейки матки после родов (6 - LSIL/CIN1, 78 - HSIL/CIN2-3), в остальных 26-ти случаях интраэпителиальное поражение шейки матки не было обнаружено.

Электроконизация шейки матки с выскабливанием цервикального канала была выполнена всем женщинам с диагнозом HSIL/CIN2-3 (n=78) и в 2-х случаях с LSIL/CIN1 в сочетании с рубцовой деформацией шейки матки, в 4-х случаях LSIL/CIN1 – продолжение динамического цитологического наблюдения с проведением противовоспалительной терапии.

При сопоставлении результатов цитологического исследования после родов и гистологического исследования конуса после конизации шейки матки в послеродовом периоде подтверждена высокая информативность традиционного цитологического исследования после родов: чувствительность цитологического метода исследования в выявлении CIN составила 98,7%, прогностическая ценность положительного результата 94,9%, а диагностическая точность метода составила 93,8% (Таблица 4). Таким образом, нет необходимости в выполнении травматичной процедуры, как конибиопсия для гистологического подтверждения диагноза, если можно ориентироваться на результаты цитологического исследования в диагностике интраэпителиальных неоплазий и для мониторинга на протяжении беременности. Только при подозрении на инвазивный опухолевый процесс по клиническим данным и результатам цитологического исследования показана биопсия для гистологического исследования.

Таблица 4. Сводные показатели информативности цитологического метода исследования шейки матки во время беременности и после родов, n=101

Цитологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином)	Чувствительность, %	Прогностическая ценность положительного результата, %	Диагностическая точность, %
Во время беременности (n = 21)	95,0	95,0	90,5
После родов (n = 80)	98,7	94,9	93,8
Всего (n = 101)	97,9	94,9	93,1

По данным нашего исследования особенностью выполнения конизации шейки матки через 2 месяца в послеродовом периоде являлась повышенная кровоточивость тканей, что потребовало наложения гемостатических швов у 5-ти женщин (4,5%). В случаях установленного регресса CIN после родов для исключения

возможного кровотечения при выполнении конизации шейки матки в первые 2 месяца после родов, рекомендуется проведение операции в отсроченном порядке, спустя 6 месяцев после родов. Необходимость выполнения электроконизации даже при отсутствии CIN2/3 в послеродовом периоде объясняется возможностью рецидива заболевания. При прослеживании в течение 1-3-х лет за пациентками с регрессом HSIL/CIN2-3 после родов без выполнения рекомендуемой конизации шейки матки у 3/25 зарегистрирован рецидив HSIL (12,0%).

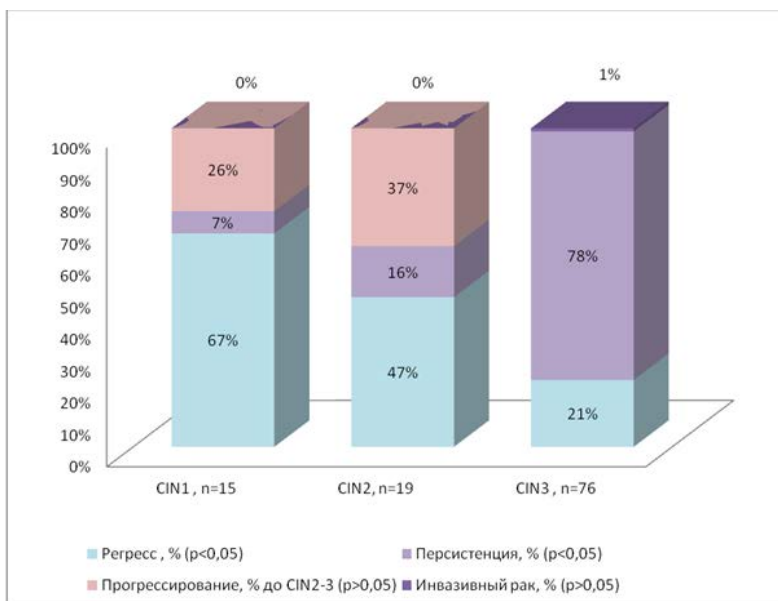


Рисунок 4. «Биологическое поведение» интраэпителиальной неоплазии шейки матки после родов в зависимости от степени тяжести CIN

В таблице 5 представлено «биологическое поведение» CIN после родов в зависимости от степени тяжести CIN и пути родоразрешения: наибольшая частота регресса зарегистрирована при CIN1 - 67% (10/15) случаях, при CIN2-в 47% (9/19) случаях и CIN3- в 21% (16/76) случаях, $p < 0,05$; наибольшая частота персистенции

отмечена при CIN 3 - в 59/76 (78%) случаях ($p < 0,05$) (Рисунок 4). При статистическом анализе риск персистенции CIN2-3(HSIL) после родов был выше в 9,78 раза, чем при CIN1 (LSIL1) (95% ДИ: 1.465-65.400).

При статистическом анализе частоты регресса CIN в зависимости от пути родоразрешения нами не было зарегистрировано достоверного различия: регресс CIN отмечался в 22,7% случаев после кесарева сечения и в 33,8% - после влагалищных родов, $p > 0,05$.

Таблица 5. Динамика CIN после родов по данным цитологического исследования, n=110

CIN	Родоразрешение	n	Регресс, n	n	Персистенция	n	Прогрессирование до CIN2-3	n	Инвазивный рак	n
CIN1, n=15	Влагалищные роды	11	10	6	1	1	4	4	0	0
	Кесарево сечение	4		4		0		0		0
CIN2, n=19	Влагалищные роды	14	9	7	3	1	7	6	0	0
	Кесарево сечение	5		2		2		1		0
CIN3, n=76	Влагалищные роды	49	16	12	59	36	-	-	1	1
	Кесарево сечение	27		4		23		-		0
Всего, n=110	Влагалищные роды	74	35	25	63	38	11	10	1	1
	Кесарево сечение	36		10		25		1		0

Прогрессирование CIN в микроинвазивный рак шейки матки было зарегистрировано после влагалищных родов у 1/110 (0,9%) женщины с первичным диагнозом CIN3 в сочетании с беременностью. В последующем пациентке в хирургическом отделении ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России выполнена видео-ассистированная влагалищная трахелэктомия. В настоящее время у пациентки ремиссия заболевания (медиана наблюдения 4,5лет).

**Иммуноцитохимический, иммуногистохимический методы
в дифференциальной диагностике цервикальной
интраэпителиальной дисплазии во время беременности**

В качестве дополнительного метода диагностики во время беременности с целью прогнозирования заболевания нами был проведен иммуноцитохимический анализ «двойного окрашивания» на 10 образцах цитологического материала. Положительный результат, а именно, двойное окрашивание цитологического мазка для p16/Ki-67 во время беременности, получен у семи пациенток: CIN2 (n=2) и CIN3 (n=5) (Рисунок 5). Отрицательный результат в виде отсутствия одновременного коричневого иммуноокрашивания цитоплазмы и красного иммуноокрашивания ядра клеток цервикального эпителия обнаружен в 3 случаях CIN2. Во всех 3-х случаях отрицательного окрашивания после родов зафиксирован регресс интраэпителиального поражения шейки матки.

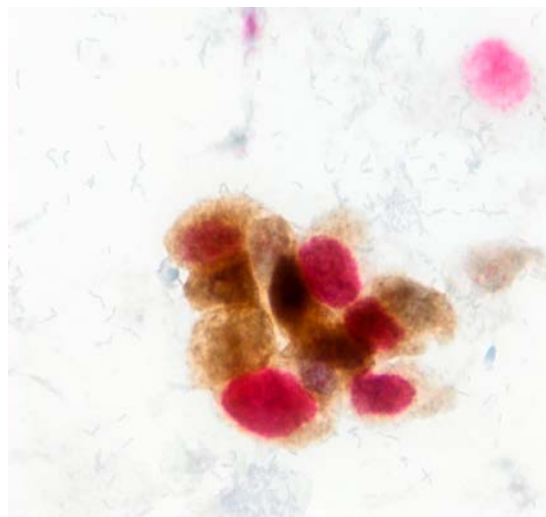


Рисунок 5. ИЦХ-исследование. Цервикальная эпителиальная p16INK4a (коричневое цитоплазматическое окрашивание) и Ki-67 (красное окрашивание ядер) положительная клетка. CIN 3 на фоне беременности

При иммуногистохимическом анализе экспрессия маркеров p16/Ki-67 в виде окрашивания эпителиального пласта наблюдалась в 74 образцах, представленных: CIN2-3 (n=72) и инвазивным раком шейки матки (n=2). Отсутствие иммунного окрашивания было зафиксировано в 6 случаях, из них: в биоптатах шейки матки во время беременности (CIN1, n=1; CIN2, n=2) и конусах шейки матки после родоразрешения (CIN3, n=3). В случаях отсутствия окрашивания – в гистологических материалах регистрировался регресс заболевания после беременности. Исходя из полученных данных, иммуноцитохимический и иммуногистохимический методы целесообразно дополнять к традиционному цитологическому исследованию при выявлении CIN2-3 в ассоциации с беременностью, особенно в спорных случаях, с целью прогнозирования заболевания.

Лечебная тактика ведения беременных, отягощенных цервикальной интраэпителиальной неоплазией, основанная на анализе «биологического поведения» опухоли

В ходе статистического анализа выявлена зависимость между возрастом женщин и течением заболевания после родов. Так, персистенция CIN после родоразрешения среди женщин старше 27 лет отмечалась в 50 случаях (65,8%), а в группе женщин младше 27 лет - в 13 случаях (38,2%). Различия показателей, оцененные с помощью точного критерия Фишера, были статистически значимы ($p < 0,05$). Риск персистенции CIN после родов среди женщин старше 27 лет был выше в 1,72 раза, чем в группе женщин младше 27 лет (95% ДИ: 1.090-2.717) (Рисунок 6).

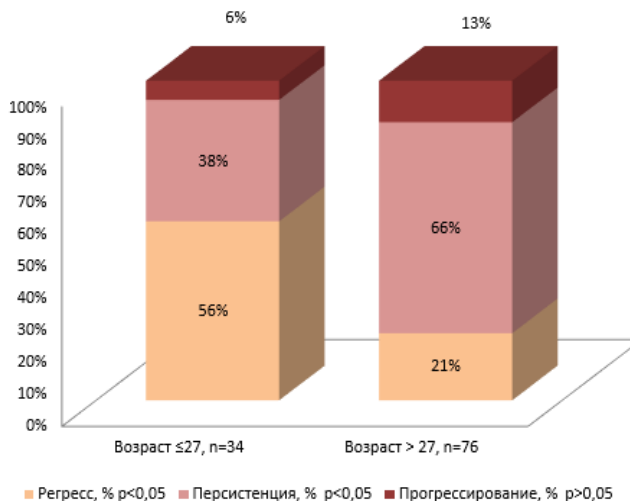


Рисунок 6. «Биологическое поведение» интраэпителиальной неоплазии шейки матки в зависимости от возраста женщины

При изучении клинических данных выявлена зависимость между наличием эктопии шейки матки и тяжестью интраэпителиального поражения во время беременности. Частота обнаружения эктопии шейки матки у беременных возрастала с тяжестью интраэпителиального поражения: среди CIN 1 эктопия шейки матки выявлялась в 8% случаев, среди CIN2-в 14,7%, среди CIN 3-в 77,3% ($p < 0,05$) (Рисунок 7).

При анализе «биологического поведения» CIN после родоразрешения в зависимости от наличия/отсутствия эктопии шейки матки во время беременности различия показателей, оцененные с помощью критерия хи-квадрат, были статистически значимы ($p < 0,001$). Наибольшая частота эктопии шейки матки была выявлена в группе персистенции CIN3, составляя 70,7% (Рисунок 8). Риск персистенции CIN после родов при наличии эктопии шейки матки на фоне беременности был выше в 2,47 раза, чем при визуально неизменной шейки матки (95% ДИ: 1.436-4.260).

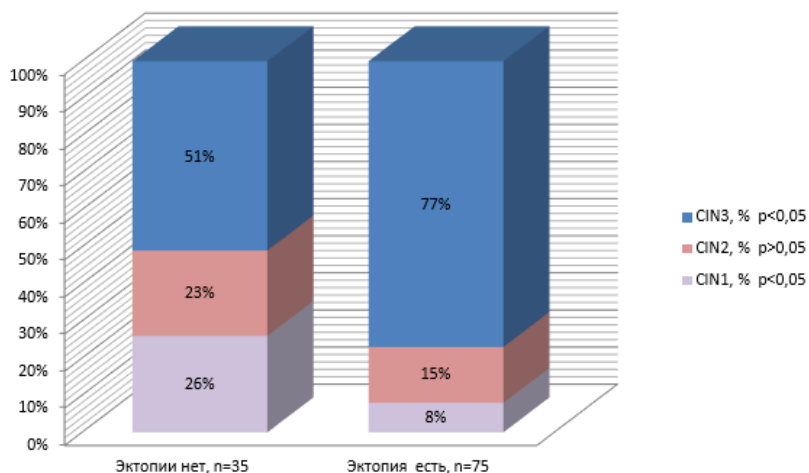


Рисунок 7. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия на фоне беременности в зависимости от наличия эктопии шейки матки

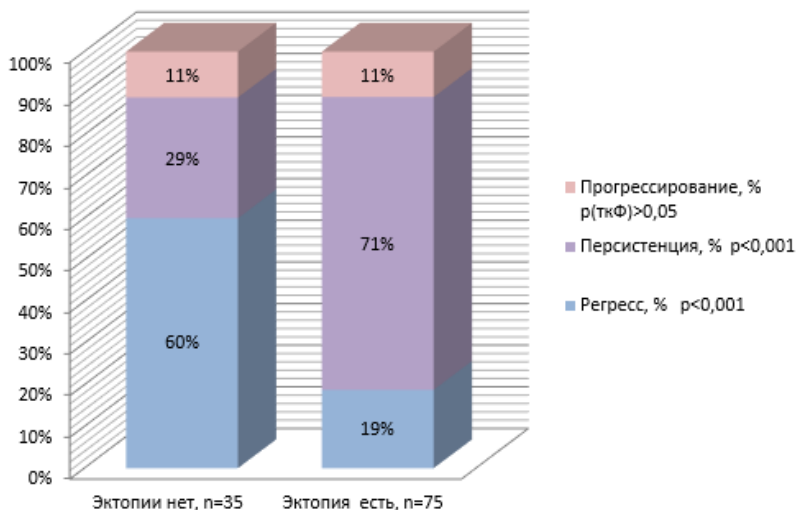


Рисунок 8. «Биологическое поведение» интраэпителиальной неоплазии шейки матки после родоразрешения в зависимости от состояния шейки матки во время беременности

Этиологическим фактором рака шейки матки является вирус папилломы человека (ВПЧ) канцерогенных типов. В нашем исследовании среди беременных женщин с CIN инфицирование онкогенными типами ВПЧ было зарегистрировано в 79,6% (156/196) случаев. При этом, женщины преимущественно были заражены двумя и более типами вируса (64%) (Рисунок 9). На первом месте по частоте встречаемости был 16 онкогенный тип вируса (62%), далее следовал 18 тип (21%), 31 (18%) и 33 -(18%) типы (Рисунок 10). Кроме того, обращает на себя внимание увеличение частоты инфицированности ВПЧ в зависимости от степени тяжести CIN (Рисунок 11).

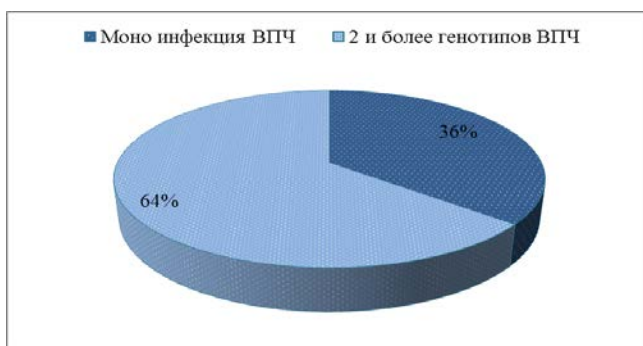


Рисунок 9. Частота инфицированности ВПЧ среди CIN в сочетании с беременностью, %

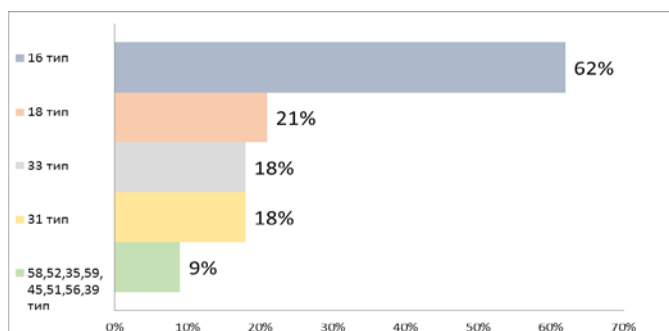


Рисунок 10. Распространенность канцерогенных типов ВПЧ среди инфицированных беременных женщин, %

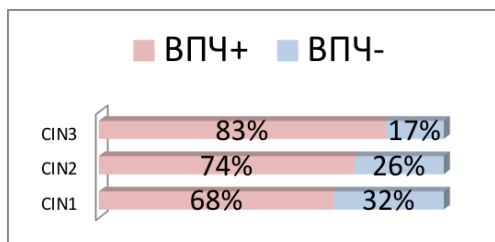


Рисунок 11. ВПЧ инфицированность женщин во время беременности в зависимости от степени CIN, %

Статистический анализ установил взаимосвязь между ВПЧ - статусом беременных женщин и "биологическим поведением" CIN после родов. Различия показателей, оцененные с помощью критерия хи-квадрат, были достоверными ($p < 0,001$). Регресс CIN после родов среди ВПЧ-негативных женщин составил 55%, в то время как среди ВПЧ-положительных женщин - в 18,6% случаях. Персистенция CIN после родоразрешения среди ВПЧ инфицированных женщин отмечалась в 49 случаях (70%), среди ВПЧ-негативных женщин - в 14 случаях (35%). Кроме того, риск персистенции CIN после родов у ВПЧ инфицированных женщин был в 2,0 раза выше, чем у ВПЧ-негативных женщин (95% ДИ: 1.276-3.134) (Рисунок 12).

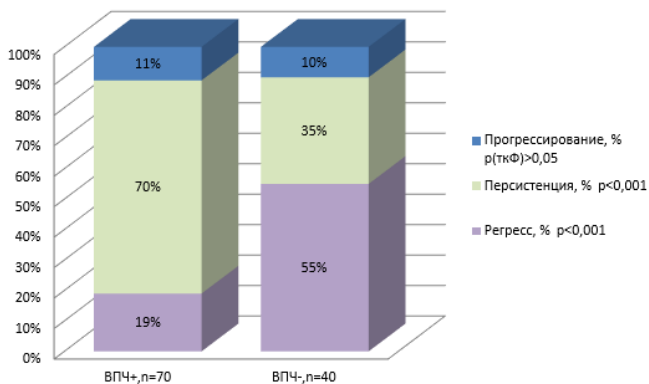


Рисунок 12. «Биологическое поведение» интраэпителиальной неоплазии шейки матки после родоразрешения в зависимости от ВПЧ статуса женщин

В результате унивариантного анализа бинарных переменных определены относительный риск (ОР) персистенции цервикальной интраэпителиальной неоплазии после родов и статистическая значимость выявленной прямой связи между фактором и исходом заболевания. В результате анализа установлено, что такие факторы, как HSIL, возраст старше 27 лет, ВПЧ инфицированность, эктопия шейки матки на фоне беременности, способствуют персистенции заболевания во время беременности и после родов (Таблица 6).

Таблица 6. Предиктивные факторы риска персистенции цервикальной интраэпителиальной неоплазии во время беременности и после родоразрешения

Фактор	Абсолютное число	%	ОР	95%ДИ	Значение критерия χ^2	Уровень значимости
HSIL (CIN2-3)	62/95	65.2	9.78	1.465-65.400	18.177	<0.001
LSIL (CIN1)	1/15	6.7				
ВПЧ+	49/70	70	2.0	1.276-3.134	12.742	<0.001
ВПЧ-	14/40	35				
Возраст > 27 лет	50/76	65.8	1.72	1.090-2.717	7.288	0.007
Возраст ≤ 27 лет	13/34	38.2				$P_{\text{ткф}} < 0.05$
Эктопия есть	53/75	70.7	2.47	1.436-4.260	17.280	<0.001
Эктопии нет	10/35	28.6				
Кесарево сечение	25/36	69.4	1.35	0.992-1.844	3.240	>0.05
Влагалищные роды	38/74	51.4				(0.072)

Риск передачи вируса папилломы человека от матери к ребенку

Дополнительно в исследовании с помощью ПЦР в режиме реального времени исследовано 30 образцов из ротовой полости детей, рожденных от ВПЧ-инфицированных матерей с CIN. Генотипы ВПЧ, выявленные у матерей, были представлены как высокого, так и низкого канцерогенного риска. Родоразрешение женщин было, в основном, через естественные родовые пути - 83,3% (25/30). Среди 20 детей в возрасте от 1,1 до 3,4 лет ДНК ВПЧ не было выявлено ни в

одном случае. Для исключения вероятности самостоятельной элиминации вируса в этой возрастной группе, нами также были обследованы 10 новорожденных до 2-х суток, рожденных от ВПЧ позитивных женщин. Проведенный анализ не обнаружил ДНК вируса ни в одном случае у новорожденных, что свидетельствовало также об отсутствии вертикальной и трансплацентарной передачи вируса от матери к ребенку (Таблица 7).

Таблица 7. Генотипы ВПЧ инфицированных беременных женщин (n=29) и родившихся детей (n=30)

Типы ВПЧ	ВПЧ инфицированные женщины, n=29	%	Дети, рожденные от ВПЧ инфицированных женщин, n=30
6,11	6	21	0
16	5	17	0
16,18	4	14	0
16,31	3	10	0
33	3	10	0
16,58	2	7	0
16,51	2	7	0
35	2	7	0
58	2	7	0

ВЫВОДЫ:

1) Средний возраст беременных с CIN составил $29,3 \pm 4,3$ лет: CIN1/LSIL - $27,4 \pm 3,8$ лет, CIN 2-3/HSIL - $30,0 \pm 3,6$ лет, среди них: первородящих – 64,3%, с отягощенным гинекологическим анамнезом - 44%, с эктопией шейки матки – 67%, инфицированных вирусом папилломы человека - 79,6%.

2) Цитологическое исследование - эффективный метод диагностики и мониторинга CIN, ассоциированного с беременностью. Чувствительность метода составила 97,9%. Иммуноцитохимическое исследование (ИЦХ) «двойного окрашивания» является дополнительным методом в диагностике и прогнозе течения CIN (во всех случаях отрицательного результата ИЦХ «двойного окрашивания» наблюдался регресс заболевания после родов).

3) Предиктивными факторами неблагоприятного прогноза CIN являлись:

- ✓ возраст старше 27 лет (частота персистенции- 66% против 38% у беременных младше 27 лет, $p_{\text{ткф}} < 0,05$);
- ✓ тяжесть дисплазии: (при CIN3 частота персистенции- 78% против 16% при CIN2, $p < 0,001$);
- ✓ ВПЧ-положительный статус (частота персистенции- 70% против 35% при ВПЧ-негативном статусе, $p < 0,001$);
- ✓ наличие эктопии шейки матки (частота персистенции- 70,7% против 29% при отсутствии эктопии шейки матки, $p < 0,001$);
- ✓ положительный результат иммуноцитохимического «двойного окрашивания» (частота персистенции в 100%).

4) Вид родоразрешения не влиял на «биологическое поведение» CIN (частота персистенции CIN3 после родов-74% против 85% после кесарева сечения, $p = 0,072$).

5) Особенностью тактики лечения женщин с CIN, выявленной во время беременности, при желании сохранить беременность, является цитологический мониторинг, родоразрешение per vias naturales, повторное цитологическое исследование через 8 недель после родов (частота прогрессирования в инвазивный рак 0,9%); при нежелании сохранить беременность - конизация шейки матки через 2 месяца после медицинского аборта.

6) Риск передачи папилломавирусной инфекции от матери ребенку отсутствует. ДНК ВПЧ не была выявлена ни в одном случае среди детей, рожденных от ВПЧ-инфицированных матерей с CIN.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

При выявлении CIN во время беременности и желании сохранить беременность показано пролонгирование беременности с регулярным цитологическим мониторингом под наблюдением акушера-гинеколога и онколога. Иммуноцитохимическое исследование «двойного окрашивания» является дополнительным

методом в диагностике и прогнозе течения CIN, особенно в спорных случаях. Только в случаях подозрения инвазивного процесса показано гистологическое исследование биоптата опухоли. Наличие CIN не является показанием к кесареву сечению.

Всем женщинам, сохраняющим беременность, рекомендуется повторный осмотр с цитологическим исследованием через 2 месяца после родов и последующей электроконизацией шейки матки. В случае регресса CIN после родов показана конизация шейки матки ввиду риска рецидива CIN (до 12,0%), однако возможно отсрочить конизацию на несколько последующих месяцев для минимизации риска кровотечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Ульрих Е.А., Вербитская Е.А., Урманчеева А.Ф., Кутушева Г.Ф. Тактика ведения беременности при преинвазивном раке шейки матки // Фарматека. – 2014. – №4. – С. 68–70.

2. Ульрих Е.А., Вербитская Е.А., Урманчеева А.Ф., Новик В.И., Микая Н.А., Кутушева Г.Ф., Берлев И.В. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия в сочетании с беременностью: диагностика, ведение, исходы // Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60. – №3. – С. 263–266.

3. Ульрих Е.А., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф., Вербитская Е.А., Микая Н.А. Персонализация в лечении рака шейки матки во время беременности // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – №3. – С. 486-493.

4. Вербитская Е.А., Ульрих Е.А. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия в сочетании с беременностью: клинические особенности // Сборник тезисов VII общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» – Москва. – 2014. – С. 10–11.

5. Ульрих Е.А., Вербитская Е.А., Урманчеева А.Ф., Микая Н.А. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия в сочетании с беременностью, клинические особенности, n=151. //Евразийский онкологический журнал. Сборник тезисов VIII съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – 2014. – №3. – С.604-605.

6. Вербитская Е.А. Клинико-морфологические особенности цервикальной интраэпителиальной неоплазии в сочетании с беременностью // Сборник тезисов конкурса научных трудов молодых ученых ФГБУ НИИ онкологии им Н.Н.Петрова. СПб: Издательство АННМО // Вопросы онкологии. – 2015. – С. 15-17.

7. Вербитская Е.А., Ульрих Е.А., Новик В.И., Сидорук А.А., Берлев И.В., Микая Н.А., Урманчеева А.Ф. Регресс, персистенция, прогрессирование цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки во время беременности и после родов? // Тезисы II Петербургского онкологического форума «Белые ночи - 2016». – СПб: Издательство: АННМО // Вопросы онкологии. – 2016. – С. 195.

8. Ульрих Е.А., Вербитская Е.А., Берлев И.В., Михетько А.А., Новик В.И., Урманчеева А.Ф. Рак шейки матки во время беременности // Монография: Рак шейки матки / под ред. Берлева И.В., Урманчевой А.Ф. – СПб.: Эко-Вектор. – 2018. – С. 388–400.

Выражаю благодарность и глубочайшее уважение доктору медицинских наук, профессору Елене Александровне Ульрих, доктору медицинских наук, профессору Адель Фёдоровне Урманчевой за постоянное содействие при выполнении работы.

Неоценимую помощь в написании научной работы оказали сотрудники научного отдела морфологии опухолей, лаборатории цитологии, лабораторной диагностики «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Выражаю особую признательность профессору Виктору Ивановичу Новику, Андрею Александровичу Михетько, Анне Сергеевне Артемьевой за отзывчивость и помощь, которую невозможно переоценить и выразить словами.

Сердечно благодарю за помощь всех сотрудников онкогинекологического отделения «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», СЗГМУ им. И.И. Мечникова.