

# Клініко-морфологічні проблеми діагностики аденокарциноми шийки матки при ендоефітній формі росту (опис клінічного випадку)

С.В. Неспрядько<sup>1</sup>, М.М. Мельник<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

<sup>2</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

Опис клінічного випадку свідчить про низьку інформативність окремих методів діагностики при ендоефітній формі аденокарциноми шийки матки. Проте комплексне використання морфологічних методів (цитологічного, гістохімічного, імуногістохімічного), імуноферментного, молекулярно-генетичного та променевого методів (МРТ, УЗД) дають можливість встановити даний тип карциноми.

**Ключові слова:** аденокарцинома, рак шийки матки, діагностика, лікування.

Рак шийки матки (РШМ) – одна з найбільш поширених форм злоякісних новоутворень жіночих статевих органів. Щорічно у світі виявляють близько 500 тис. хворих на РШМ, що складає 5% онкологічних захворювань. За даними Національного канцер-реєстру України, у 2013 році зареєстровано 5018 хворих на РШМ, з них 15,1% не прожили і року після діагностики захворювання, загальна кількість померлих складала 2017 осіб. У структурі онкогінекологічної захворюваності жіночого населення України РШМ посідає 2-е місце, а серед жінок працездатного віку від 15 до 54 років, хворих на онкологічну патологію, – 1-е рангове місце, що визначає РШМ не лише як медичну, але і соціальну проблему. У світовій літературі щорічно з'являються публікації, присвячені вивченню клінічних і морфологічних факторів прогнозу РШМ. До них відносять вік хворих, стадію пухлинного процесу, локалізацію пухлини, тип росту, її розміри, глибину інвазії, гістологічний варіант, ступінь диференціювання, плоідність пухлин, особливості проліферації тощо. На прогноз захворювання у хворих на РШМ також впливає гістологічна будова пухлини. Найбільш поширеною гістологічною формою РШМ є плоскоклітинний рак, який складає 77,1% від усіх злоякісних пухлин шийки матки. За даними різних авторів, аденокарцинома шийки матки (АКШМ) зустрічається у 8–26% випадків РШМ і характеризується більшою агресивністю і гіршим прогнозом [1–5].

Н.С. Філатова та співавтори [6] проаналізували результати лікування 944 хворих на РШМ. Рецидиви захворювання було виявлено у 240 (25,4%) хворих після первинного лікування. Частота рецидивів суттєво не залежала від віку хворих, а вирішальне значення для їх розвитку мали стадія захворювання і гістологічний варіант первинної пухлини. У хворих з плоскоклітинними формами РШМ частота рецидивів становила 20,6%, з АКШМ – 52,5%.

Цитологічна діагностика АКШМ більш складна і менш точна, ніж плоскоклітинного РШМ. Гінекологічне дослідження, кольпоскопія та цитологічний скринінг недостатні, оскільки пухлина частіше локалізується в каналі шийки матки. Також існують труднощі в диференціальній діагностиці клітин аденокарциноми і циліндричного епітелію при цитологічному дослідженні.

При ендоефітній формі анатомічного росту АКШМ може

сягати великих розмірів, а клінічно ніяк не проявлятися. Тому для виявлення та оцінювання ступеня поширеності процесу необхідні додаткові обстеження.

Низка авторів зазначають, що АКШМ менш чутлива до променевої терапії, тому має гірший прогноз [7, 10, 12].

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брала участь пацієнтка Б., 56 років. Жінка не мала скарг, знаходилась 1,5 року на диспансерному обліку з приводу дисплазії шийки матки в поліклініці за місцем проживання, диспансерна клінічна група ІА. Результати цитологічного дослідження свідчили про легку дисплазію (ЦІН1).

На останньому контрольному огляді встановлено діагноз: Підозра на рак шийки матки на підставі зміни форми шийки матки та цитологічного дослідження – заключення ЦІН3.

Для діагностики РШМ та визначення його поширеності проводили комплексне дообстеження хворої. Клінічне обстеження включало: огляд, дворучне ректовагінальне дослідження, кольпоскопію, цитологічне та гістологічне дослідження.

Під час огляду: піхва вільна, слизова оболонка рожевого кольору, шийка матки циліндричної форми без ознак ушкодження епітеліального покриву. Тіло матки в anteflexio звичайних розмірів, щільне безболісне, рухоме, придатки матки без особливостей, склепіння вільні. Інфільтратів не виявлено. Виділення слизові.

Повторне цитологічне дослідження №1724/2015 – виявлено елементи плоскоклітинного раку (мал. 10). Роздільне вишкрібання (біопсія) із гістологічним дослідженням перед операцією не проводили, морфологічною верифікацією було виключно цитологічне дослідження.

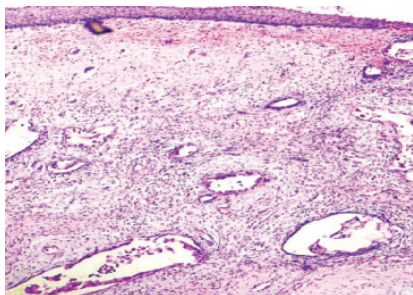
Проведено дослідження на онкомаркери SCCA (антиген сквамозоклітинної карциноми) отримано результат 0,7 нг/мл, референтне значення до 1,5 нг/мл, PEA (раково-ембріональний антиген) – 4,86 нг/мл, референтне значення до 3,8 нг/мл. Вірус гепатиту С не виявлено (проводився кількісний аналіз з допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ПЛР на папіломавірусне інфікування – негативна експресія.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза: дифузні зміни структури шийки матки, серозометра. Вузлова фіброміома матки невеликих розмірів. Дифузні зміни печінки, підшлункової залози. МРТ-дослідження: Са colli uteri з поширенням на 2/3 стромки по передній правій стінці (мал. 11, 12).

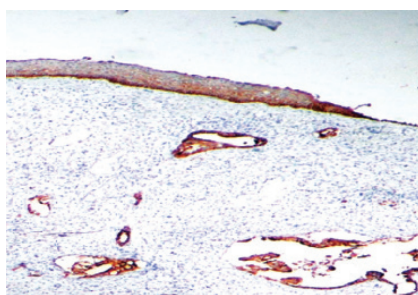
Після передопераційної підготовки було виконане хірургічне втручання в обсязі: пангістеректомія І типу (за класифікацією М. Piver, 1974). Опис макропрепарату: екстоцервікс та канал шийки матки візуально не змінені, пухлина макроскопічно не виявлена, на розрізі відзначалось потовщення стінки каналу шийки матки, в порожнині матки патології не виявлено, придатки – без особливостей.

При гістологічному дослідженні ПГЗ №638-59/2015 було виявлено в товщі шийки матки серед незмінених цервікальних

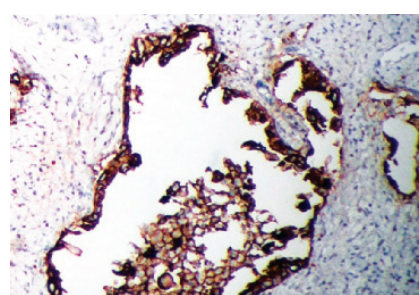
## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ



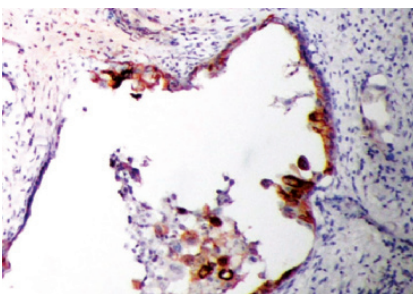
**Мал. 1.** Гематоксилін-еозин. Аденокарцинома шийки матки із ендоефітним ростом. 36x200



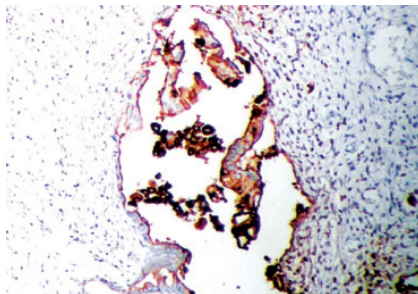
**Мал. 2.** Аденокарцинома шийки матки, ендоефітний ріст. Експресія пухлинних клітин із мкАТ з рансytokeratin Clon AE1/AE3. Візуалізаційна система EnVision FLEX. Хромоген DAB + гематоксилін. 36x200



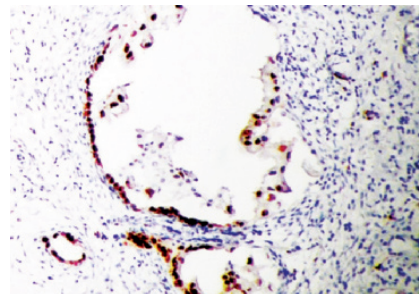
**Мал. 3(а).** Аденокарцинома шийки матки, ендоефітний ріст. Експресія пухлинних клітин із мкАТ Cytokeratin 7. Візуалізаційна система EnVision FLEX. Хромоген DAB + гематоксилін. 36x400



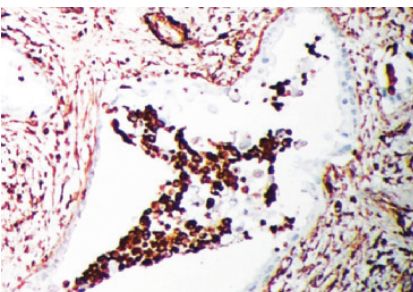
**Мал. 3(б).** Аденокарцинома шийки матки, ендоефітний ріст. Експресія пухлинних клітин із мкАТ Cytokeratin 20. Візуалізаційна система EnVision FLEX. Хромоген DAB + гематоксилін. 36x400



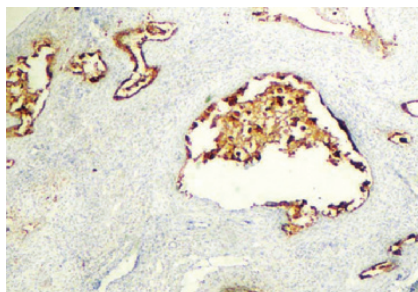
**Мал. 4.** Аденокарцинома шийки матки, ендоефітний ріст. Експресія пухлинних клітин із мкАТ CEA. Візуалізаційна система EnVision FLEX. Хромоген DAB + гематоксилін. 36x300



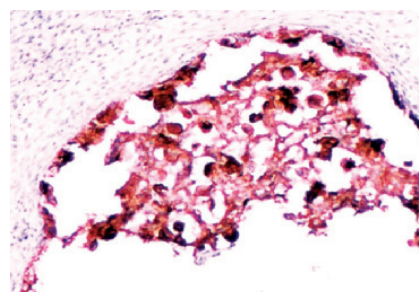
**Мал. 5.** Аденокарцинома шийки матки, ендоефітний ріст. Експресія пухлинних клітин із мкАТ p16. Візуалізаційна система EnVision FLEX. Хромоген DAB + гематоксилін. 36x300



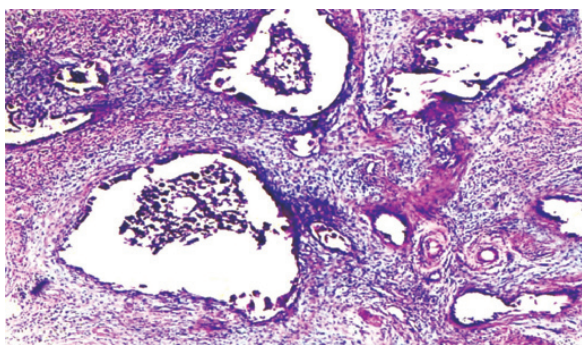
**Мал. 6.** Аденокарцинома шийки матки, ендоефітний ріст. Негативна експресія пухлинних клітин із мкАТ Vimentin. Візуалізаційна система EnVision FLEX. Хромоген DAB + гематоксилін. 36 x300



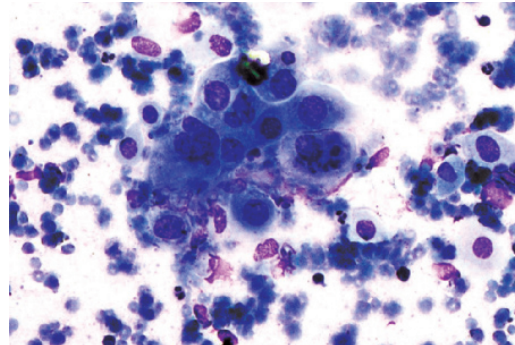
**Мал. 7.** Аденокарцинома шийки матки, ендоефітний ріст. Експресія пухлинних клітин із мкАТ MUC1. Візуалізаційна система EnVision FLEX. Хромоген DAB + гематоксилін. 36x200



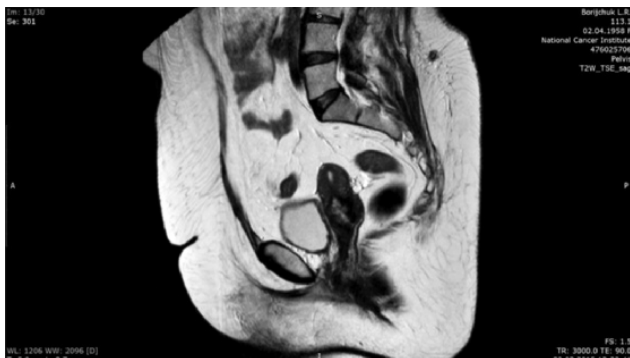
**Мал. 8.** Аденокарцинома шийки матки, ендоефітний ріст. Експресія пухлинних клітин із мкАТ MUC1. Візуалізаційна система EnVision FLEX. Хромоген DAB + гематоксилін. 36x400



**Мал. 9.** Аденокарцинома шийки матки, ендоефітний ріст. Гістохімічна ШИК-реакція + альціановий синій. 36 x200



**Мал. 10.** Серед еритроцитів і лейкоцитів атипів клітини аденокарциноми. Фарбування за Папенгеймом. 36 x400



**Рис. 11.** МРТ-зображення аденокарциноми шийки матки, ендофітний ріст

залоз атипів залози із структурною дисплазією та клітинною атипією – АКШМ із «мінімальною» клітинною атипією.

Для уточнення гістологічного підтипу АКШМ додатково проведено гістохімічне дослідження ШИК-реакцію + альціановий синій та імуногістохімічне дослідження із мкАТ та пкАТ Pancytokeratin CKAЕ1/АЕ3+, СК7+, СК20+, СЕА+, MUC1+, ER-, PR-, Vimentin- [8, 11].

Встановлено заключний діагноз: ПГЗ №638-59/2015: муцинозна аденокарцинома G1 шийки матки, ендоцервікальний тип (mucinous adenocarcinoma the endocervical type ICD code 8482/3) зі слизиредуванням, яка розрізано інфільтрувала 2/3 стінки каналу шийки матки (мал. 1–9) [13]. Ендометрій – залозисто-кістозна гіперплазія. Правий яєчник – білі тіла, маткова труба – склероз ворсин фімбрії, паратубарні серозні кісти. Лівий яєчник – білі тіла, серозна кіста, маткова труба із вогнищевою проліферацією епітелію фімбрії ворсин. Клінічний діагноз Ca colli uteri pT1B1N0M0 та FIGO stageIB1.

У дослідженні застосовували морфологічні методи: цитологічний (метод фарбування за Папенгеймом), гістологічний (класичний гематоксилін-еозин), гістохімічний ШИК+альціановий синій, імуногістохімічний (панель моноклональних та поліклональних антитіл Pancytokeratin Clon AE1/AE3, Cytokeratin 7 Clon OV-TL12/30, Cytokeratin 20 Clon Ks20.8, Polyclonal CEA, MUC1 Clon E29, ER6 Clon EP1, PR Clon PgR 636, Vimentin Clon V9 – DAKO). Візуалізаційна система EnVision FLEX, хромоген DAB (діамінобензидин) + гематоксилін. Молекулярно-генетичний метод (ПЛР для визначення гепатиту С та папіломавірусної інфекції, імуноферментний метод для визначення онкомаркерів (СЕА, SCCA). Променеві методи діагностики: УЗД, МРТ. Оцінювання препаратів та зйомку здійснювали з допомогою мікроскопу AxioScore A1 виробництва Carl Zeiss, Німеччина, та камерою Digital Microscopy Camera AxioCam ICc 5 (D).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Наш клінічний випадок ми диференціювали із так званими аденомами maligna (термін запропонований Gusserov, 1870 р.)

#### Клинико-морфологические проблемы диагностики аденокарциномы шейки матки при эндофитной форме роста (описание клинического случая) С.В. Неспрядько, Н.Н. Мельник

Описание клинического случая свидетельствует о низкой информативности отдельных методов диагностики при эндофитной форме аденокарциномы шейки матки. Однако комплексное использование морфологических методов (цитологического, гистохимического, иммуногистохимического), иммуноферментного, молекулярно-генетического и лучевых методов (МРТ, УЗД) дают возможность установить данный тип карциномы.

**Ключевые слова:** аденокарцинома, рак шейки матки, диагностика, лечение.



**Рис. 12.** МРТ-зображення аденокарциноми шийки матки, ендофітний ріст

або аденокарциномами з невираженими ознаками клітинної атипії, серозними та муцинозними аденокарциномами [9, 11, 14]. Нами проведено (обстеження згідно зі стандартами) класичний діагностичний алгоритм – огляд у дзеркалах, бімануальне дослідження, які не виявили об'єктивних ознак пухлини. УЗД, заключення носило описовий характер. При цитологічному дослідженні було виявлено елементи сквамозоклітинного раку, встановлено пухлинний процес, але допущена помилка під час інтерпретації морфологічної картини цитологічного препарату про гістогенетичну приналежність пухлини (залозиста чи сквамозоклітинна). Тому бажано при цитологічному дослідженні, крім фарбування за Папенгеймом, застосовувати паралельно фарбування за методом Папаніколау. Імуноферментний метод виявив негативну експресію маркера сквамозоклітинної карциноми і незначно підвищений рівень раково-ембіонального антигену (підтверджує залозисте диференціювання пухлини). Тому онкомаркер РЕА у подальшому можна використати з метою скринінгового спостереження за пацієнткою Б. За допомогою МРТ встановлено локалізацію і ступінь поширення пухлинного процесу у пацієнтки. Заключенням стало морфологічне дослідження із додатковим використанням панелі мкАТ і пкАТ Pancytokeratin CKAЕ1/АЕ3+, СК7+, СК20+, СЕА+, MUC1+, ER-, PR-, Vimentin-. Заключення: муцинозна аденокарцинома G1-шийки матки, ендоцервікальний тип (mucinous adenocarcinoma the endocervical type ICD code 8482/3), яка розрізано інфільтрувала 2/3 стром [13]. Заключний клінічний діагноз Ca colli uteri pT1B1N0M0 та FIGO stageIB1.

### ВИСНОВКИ

Опис клінічного випадку свідчить про низьку інформативність окремих методів діагностики при ендофітній формі АКШМ, проте додаткове комплексне використання морфологічних методів (цитологічних, гістохімічних, імуногістохімічних), імуноферментного, молекулярно-генетичного та променевих методів (МРТ, УЗД) дають змогу встановити даний тип карциноми.

#### Clinico-morphological diagnosis of adenocarcinoma of the cervix during endophytic growth form (clinical cases) S.V. Nespradko, M.M. Melnyk

Description of the clinical case indicates low informative value of the individual methods of diagnosis by endophytic form of cervical adenocarcinoma (ACC), but the integrated use of morphological (cytological, histochemical, immunohistochemical), enzyme immunoassay, molecular-genetic methods and radiation techniques (MRI, ULTRASOUND) allow you to install this type of carcinoma.

**Key words:** adenocarcinoma, cervix cancer, diagnosis, treatment.

Сведения об авторах

**Неспрядько Сергей Валериевич** – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43; тел.: (044) 259-07-73  
**Мельник Николай Николаевич** – Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», 01135, г. Киев, ул. Черновола, 28/1; тел.: (066) 952-96-41; (098) 019-61-23

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аденокарцинома шейки матки / С.А. Саргсян, В.В. Кузнецов, М.А. Бабанов [и др.] // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 2006. – Т. 17, № 3. – С. 43–48.
2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: «ООО Издательство Фоллиант», 2002. – 542 с.
3. Кондриков Н.И. Патология матки. – М.: Практическая медицина, 2008. – 334 с.
4. Лекции по онкогинекологии : учеб. для студентов / Под общ. ред. акад. РАН и РАМН М.И. Давыдова, проф. В.В. Кузнецова; под. ред. В.М. Нечушкиной. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 432 с.
5. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й. та інші. Рак в Україні 2012–2013: захворюваність, смертність показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцерреєстру України, № 15. – 2014. – С. 9.
6. Филатова Н.С. Результаты лечения рецидивов рака шейки матки / Н.С. Филатова, В.Л. Винокуров, Д.А. Ефимов // Казан. мед. журн. – 1997. – № 3. – С. 211–212.
7. Харитонов Т.В. Рак шейки матки: актуальность проблемы, принципы лечения / Т.В. Харитонов // Современ. онкология. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 55–61.
8. Diagnostic Immunohistochemistry edited by David J. Dabbs, Churchill Livingstone Elsevier, 2006 – 828 p.
9. Feifei G., Yali H., Xiaofeng X. et al. Diagnostic challenges in minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix: A report of two cases and review of the literature // Mol. Clin Oncol. – 2013. – Vol. 1, N 5. – P. 833–838.
10. Kelass-Slecza S., Bialas B., Szlag M., et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy for mucinous endocervical-type – a case study // Gynecol. Pol. – 2013. – Vol. 84, N 12. – P. 1059–1063.
11. Thaer K., Dongfeng T., Jianmin W. et al. Inclusion of MUC1 (Ma695) in a panel of immunohistochemical markers is useful for distinguishing between endocervical and endometrial mucinous adenocarcinoma // Clin. Pathol. – 2006. – Vol. 6. – P. 1.
12. Tsuboyama T., Yamamoto K., Nakai G. et al. A case of gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix associated with lobular endocervical glandular hyperplasia: radiologic-pathologic correlation // Abdom. Imaging – 2015. – N 3. – P. 459–465.
13. WHO Classification Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs edited by Fattaneh A. Tavassoli, Peter Devilee, IARS Press: Lyon 2003. – 425 p.
14. Yuko N., Takeshi F., Kenji I. et al., Minimal deviation mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix that proved difficult to differentiate from endometrial cancer: A case report // Oncol. Lett. – 2014 – Vol. 8, N 6. – P. 2481–2484.

Статья поступила в редакцию 08.09.2015

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ШАНСЫ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ЖИЗНЬ МОЖНО ПОВЫСИТЬ С ПОМОЩЬЮ ПРОСТОГО МЕТОДА

У недоношенных детей (тем более родившихся намного раньше срока) системы организма, в первую очередь дыхательная, функционируют очень нестабильно. Однако состояние таких новорожденных можно заметно улучшить с помощью позднего пережатия пуповины.

Большинство акушеров придерживаются той точки зрения, что пережимать пуповину после появления ребенка на свет следует как можно скорее - в течение не более 10 секунд.

Считается, что этот прием способствует снижению риска развития физиологической желтухи, которая у большинства новорожденных проходит самостоятельно, однако иногда может принять и хронический характер.

А педиатры из Национальной детской клиники в американском штате Огайо (Nationwide Children's

Hospital in Ohio) утверждают, что, по крайней мере, у недоношенных детей пережатие пуповины лучше проводить через 30-45 секунд после рождения ребенка.

Это способствует улучшению состояния младенцев, у которых, благодаря такому несложному приему, реже наблюдается опасное понижение давления, а снабжение тканей организма кислородом заметно улучшается.

Врачи из штата Огайо наблюдали 2 группы новорожденных численностью по 20 человек каждая. Все дети появились на свет недоношенными на 22-27 неделе внутриутробного развития. Средняя продолжительность периода внутриутробного развития в этой группе составляла 24 недели.

Половине младенцев пуповину пережимали в течение 5-10 секунд после появления на свет, а осталь-

ным 20 малышам - 30-45 секунд спустя после рождения.

Наблюдение за всеми младенцами позволило определить, что у детей, которым пуповину пережимали позднее рекомендованного срока, наблюдалось улучшение показателей артериального давления.

По сравнению с детьми, которым пуповину пережимали согласно стандартным рекомендациям, они реже нуждались в лечении сниженного артериального давления и переливании донорской крови на протяжении первых 28 дней жизни.

Ранее шведские ученые из университета шведского города Умео (Umea University), которые провели сходное исследование, обнаружили, что позднее пережатие пуповины препятствует развитию анемии в течение первого года жизни.

Источник: [www.health-ua.org](http://www.health-ua.org)