

Основные Аспекты Скрининга и Профилактики
Рака Молочной Железы и Шейки Матки

Руководство для Медицинских Работников
Первичного Здравоохранения

Сборник подготовлен в рамках программы «Скрининга Рака Молочной Железы и Шейки Матки» осуществляемой Национальным Скрининг-Центром при совместном финансировании Фонда Народонаселения ООН в Грузии и Тбилисского Муниципалитета.

Фонд Населения ООН не несет ответственности за возможные несоответствия.

Над составлением сборника работали: Тамар Алибегашвили, Мариам Чипашвили, Леван Джугели, Тамар Чарквиани, Нино Картвелишвили.

Содержание

Предисловие

1. Эпидемиология

2. Компоненты контроля злокачественных опухолей

3. Значение звена первичного здравоохранения

4. Риск-факторы развития злокачественной опухоли молочной железы

- 4.1 Биологические аспекты рака
- 4.2 BRCA 1 и BRCA 2
- 4.3 Семейный анамнез
- 4.4 Репродуктивные факторы и эндогенные гормоны
- 4.5 Экзогенные гормоны
- 4.6 Радиация
- 4.7 Употребление табака
- 4.8 Инфекции
- 4.9 Алкоголь
- 4.10 Диета, ожирение, физическая активность

5. Анатомия и физиология молочной железы

6. Инфекционные болезни молочной железы

- 6.1 Лактационный мастит
- 6.2 Лактационный абсцесс молочной железы
- 6.3 Рецидивирующий субареолярный абсцесс
- 6.4 Кисты потовых желез
- 6.5 Туберкулез молочной железы

7. Опухоли молочной железы

- 7.1 Доброкачественные заболевания молочной железы
- 7.2 Злокачественные опухоли молочной железы
 - 7.2.1 Морфологические типы злокачественных опухолей молочной железы
- 7.3 Общие принципы лечения рака молочной железы

8. Скрининг злокачественных опухолей молочной железы

- 8.1 Значение скрининга
- 8.2 Протокол скрининга
- 8.3 Программа скрининга молочной железы в Грузии

9. Методы обследования рака молочной железы

- 9.1 Самообследование молочной железы
- 9.2 Клиническое обследование молочной железы
- 9.3 Маммографическое обследование
- 9.4 Система изображения, оценки и надзора молочной железы

(BIRADS-ACR)

9.5 Тонко-игольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим обследованием (FNAC)

10. Рекомендации для семейных врачей

Приложения

Часто задаваемые вопросы о заболеваниях молочной железы

Использованная литература

11. Риск-факторы развития рака шейки матки

11.1 Карциногенез рака шейки матки

(ВПЧ инфекция, типы ВПЧ, строение, механизм инфицирования)

11.2 Роль экзогенных гормонов

12. Гистология, анатомия и физиология шейки матки

13. Предраковые заболевания

14. Понятие рака шейки матки, клинические симптомы, классификация FIGO

14.1 Стадии рака шейки матки по FIGO

15. Скрининг рака шейки матки

15.1 Скрининг рака шейки матки в Грузии

15.2 Скрининг рака шейки матки на основе ПАП-теста

15.2.1 ПАП тест

15.2.2 О терминах применяемых в цитологической диагностике шейки матки

15.2.3 Классификация Бетезда (2001)

15.2.4 Интерпретирование ПАП теста

15.2.5 Стадии рака шейки матки по FIGO

15.2.6 Классификация ВОЗ злокачественных опухолей шейки матки

15.2.7 Кольпоскопия

15.3 Другие скрининг тесты рака шейки матки

15.3.1 ВПЧ тест

15.3.2 Визуальные тесты скрининга VIA и VILI

16. Методы лечения рака и предраковых заболеваний шейки матки

16.1 Удаление поврежденного участка

16.2 Местная деструктивная терапия (Абляция)

16.3 Рекомендации управления CIN 1

16.4 Рекомендации управления CIN 2, CIN 3

16.5 Наблюдение после лечения

17. ВПЧ вакцинация

Часто задаваемые вопросы о заболеваниях шейки матки

Использованная литература

Предисловие

В Грузии, как и во многих странах мира, злокачественные опухоли шейки матки и молочной железы самые распространенные онкологические патологии. На сегодня своевременная диагностика, лечение и предупреждение указанных заболеваний представляют собой актуальные проблемы современной медицины. Учитывая этот факт по совместной инициативе UNFPA/Грузия и Департамента Социальной Помощи и Культуры и под патронажем первой леди Грузии начала осуществляться пилотная программа Скрининга рака шейки матки и молочной железы. Целью указанной программы является: снижение смертности через раннюю диагностику заболевания; максимальный охват ранней диагностикой случаев рака молочной железы в целевой популяции и обеспечение равной доступности обслуживания.

Среди задач намеченных для достижения целей программы, помимо улучшения диагностических методов, важно обеспечить обращаемость в соответствующие медицинские службы и сбор информации о результатах лечения; предоставление обществу и врачам первичного здравоохранения информации в легкодоступной форме о скрининге злокачественных опухолей шейки матки и молочной железы и его значении.

Для осуществления поставленных задач по совместной инициативе Фонда Народонаселения ООН (UNFPA) и Национального Скрининг Центра, для врачей первичного звена здравоохранения было создано **«Основные Аспекты Скрининга и Профилактики Рака Молочной Железы и Шейки Матки Руководство для Медицинских Работников Первичного Здравоохранения»**, цель которого повышение роли врачей звена первичного здравоохранения в вопросах первичной и вторичной превенции опухолевых заболеваний. В этой связи, желательны повысить знания и навыки врачей семейных/общего профиля в сфере эпидемиологии злокачественных заболеваний шейки матки и молочной железы, риск-факторов развития заболевания, ранних симптомов проявления, своевременной диагностики, скрининга злокачественных заболеваний шейки матки и молочной железы и его значения. Мы думаем, таким образом звеном первичного здравоохранения будет обеспечена своевременная обращаемость пациентов в специализированные медицинские учреждения, что соответственно будет способствовать ранней диагностике опухолевых заболеваний на ранних стадиях и эффективности последующего лечения. Соответствующая глава руководства посвящается вопросам часто задаваемым врачам, что облегчает врачам семьи/общего профиля общение с пациентами.

Думаем, руководство поможет врачам звена первичного здравоохранения сыграть важную роль в превенции злокачественных заболеваний шейки матки и молочной железы, что положительно скажется на улучшении общего состояния здоровья населения.

1. Эпидемиология

Эпидемиология представляет одну из древнейших областей медицины, которая фактически возникла вместе с ней. Сам термин эпидемиология состоит из трех греческих слов: Эпи - предлог На или Меж; Демос - Народ; Логос - Наука; Современная эпидемиология является наукой, которая изучает закономерности распространения массовых заболеваний среди населения, как и вызывающие их причины и опираясь на эти наблюдения разрабатывает конкретные профилактические меры. На начальном этапе развития основной целью научной эпидемиологии было всего лишь изучение массовых инфекционных заболеваний. Однако, за последние десятилетия термин Эпидемиология стал подразумевать детальное изучение распространения и вызывающих причин не только инфекционных, но и неинфекционных заболеваний. К подобным патологиям относятся злокачественные опухоли, заболевания сердечно-сосудистой системы, различные виды аллергии и т.д.

С целью установления этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, Всемирная Организация Здравоохранения сочла эпидемиологическое исследование рака приоритетным направлением в области онкологии.

- Установление особенностей распространения злокачественных опухолей различных органов в отдельных популяциях;
- Выявление содействующих или предотвращающих факторов;
- Разработка и планирование профилактических мер, в частности:
 - ◇ Разработка рациональных методов искоренения или уменьшения риск-факторов вызывающих онкологические патологии (напр. курение табака);
 - ◇ Целенаправленная пропаганда среди населения и, в особенности, среди категории с повышенным риском, с использованием легкодоступной лексики и приемлемых методов, насчет факторов предотвращающих развитие злокачественных заболеваний;
 - ◇ Разработка новых методов выявления ранних форм рака и предраковых заболеваний, которые будут использоваться при массовых медицинских обследованиях населения.

Ежегодно в мире фиксируется 10 миллионов новых случаев злокачественных опухолей, а 6 миллионов людей погибает от этой болезни. 20 лет назад эти показатели соответственно составляли 6 и 4 миллиона. В мире самыми распространенными злокачественными опухолями среди мужчин является рак легкого и желудка, а в некоторых развитых странах также и рак предстательной железы. В женской всемирной популяции самый распространенный рак молочной железы и шейки матки.

В 2008 году в мире было зафиксировано 12, 4 миллиона новых случаев, а скончалось от опухоли 7,6 миллионов человек

В Грузии к концу 2007 года было зафиксировано 29 065 случаев опухоли, из них 5 059 (17,4 %) новых случаев рака. По половым показателям этот показатель распределился следующим образом, женщин новозаболевших 2 578, а мужчин - 2 481. Среди мужчин по локализации опухоли на первом месте злокачественные опухоли трахеи, бронхов и легких (603 случая), на втором месте - рак желудка (240 случаев) и на третьем месте рак предстательной железы (186 случаев). Что касается женщин, тут на первом месте рак молочной железы (945 случаев), на втором месте - рак шейки матки (525 случаев) и на третьем месте рак желудка (135 случая). По данным 2007 года во всем контингенте на первом месте по распространению заболеваемости среди женщин рак молочной железы 8 448 случаев, затем злокачественные заболевания половых органов - 5 206, а на третьем месте опухоли мезотелия и мягких тканей - 3 241 случая.

В структуре причинности смертности, злокачественные опухолевые заболевания занимают второе место по частоте смертных исходов (10,9%), после смертности по причине заболеваний системы кровообращения (66,9%).

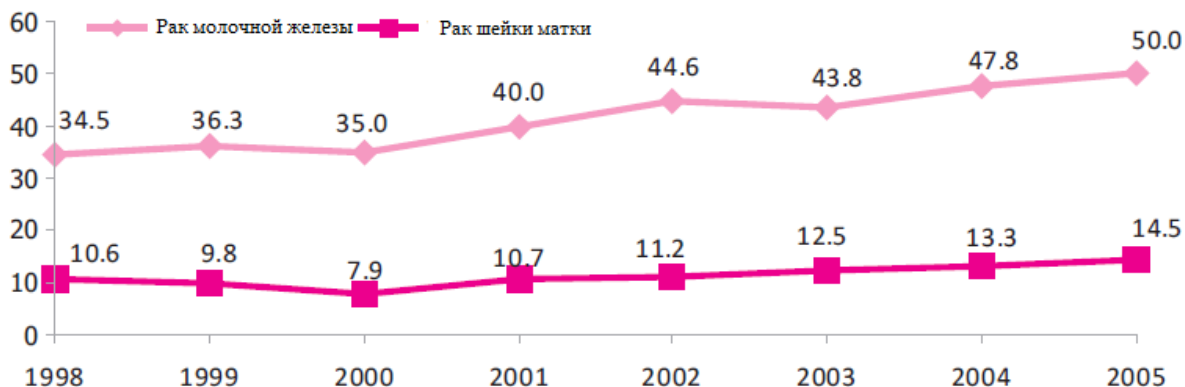


Диаграмма № 1. Показатель заболеваемости злокачественными опухолями молочной железы и шейки матки. Грузия, 1998-2005 гг.

Источник: Национальный Центр Контроля над Заболеваниями и Медицинской

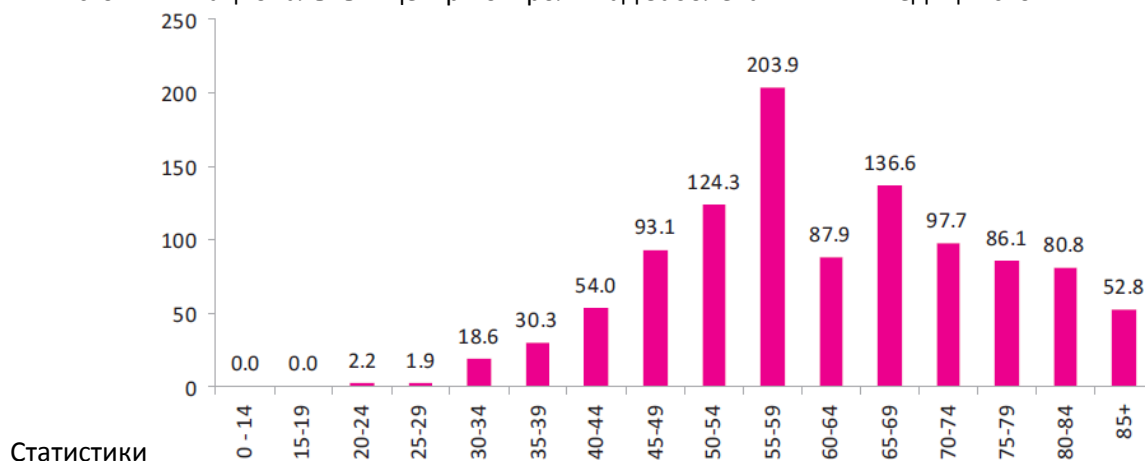


Диаграмма № 2. Заболеваемость злокачественными опухолями молочной железы среди женщин по возрастным группам, Грузия 2005 г

Источник: Национальный Центр Контроля над Заболеваниями и Медицинской Статистики

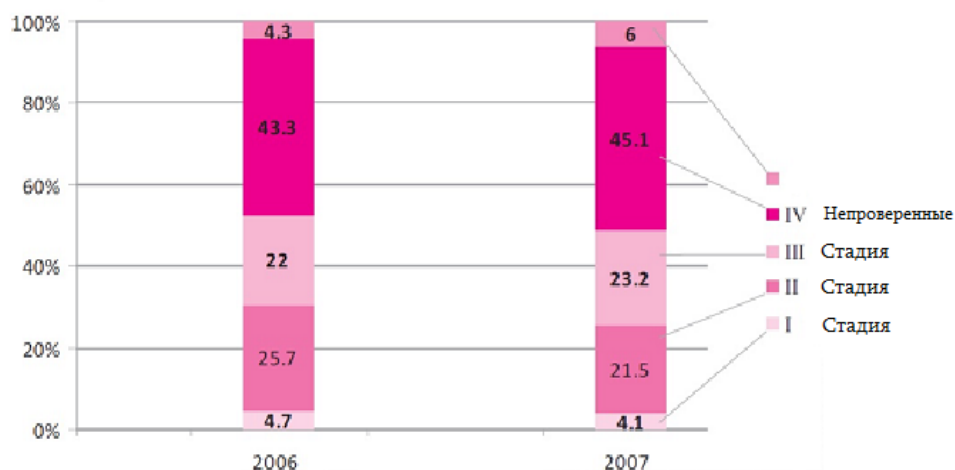


Диаграмма № 3. Распределение новых случаев заболеваний злокачественными опухолями по стадиям (%), Грузия, 2007 г.

Источник: Национальный Центр Контроля над Заболеваниями и Медицинской Статистики

2. Компоненты контроля злокачественных опухолей

Всемирная Организация Здравоохранения предлагает следующие Компоненты контроля злокачественных опухолей:

- **Превенция** - Самый эффективный по затратам и долгосрочный метод контроля злокачественных заболеваний. На сегодня возможна превенция 40% опухолей. Развитие большинства злокачественных опухолей связано с употреблением табака, неправильным режимом питания или возбудителями инфекционных болезней. На сегодня по отношению к **раннему выявлению** рака шейки матки сложилось 2 основных направления:

1. Ранняя диагностика, цель которой состоит в повышении уровня информированности и осведомленности популяции насчет признаков и симптомов рака. Также, в повышении уровня ранней обращаемости в медицинские учреждения, что обеспечит своевременное перенаправление пациента в

специализированные учреждения для соответствующих диагностических обследований и лечения;

2. Национальный или региональный скрининг - который выявит в асимптоматических, здоровых пациентах предраковые повреждения, или рак в ранней стадии, в результате чего возможно перенаправление пациента в специализированные учреждения с целью соответствующей диагностики и лечения;

- **Лечение** - подразумевает продление жизни и улучшение качества жизни при установлении диагноза рака. Лечение весьма эффективно в том случае, если диагноз поставлен своевременно. Наилучший итог лечения излечение или продление жизни.
- **Паллиативный уход** - подразумевает облегчение для пациента присутствующих симптомов и оказание психосоциальной помощи пациенту и членам его семьи. С учетом эмоциональных, душевных, социальных и экономических последствий, паллиативный уход может значительно улучшить качество жизни.

3. Значение Звена Первичного Здравоохранения

Профессиональное Образование представителей Звена Первичного Здравоохранения в вопросах злокачественных опухолей весьма важно, поскольку их роль в основном определяется ранним выявлением рака молочной железы и надзором над пациентами с злокачественными опухолями молочной железы. Таким образом, необходимо, чтобы врачи семьи/общего профиля узнавали признаки и симптомы раннего проявления опухоли. Диагностирование большинства опухолей (например, шейки матки, молочной железы) зачастую происходит на поздних стадиях развития (III и IV стадия). Врач семьи/общего профиля должен смочь предоставить информацию о ранней диагностике и в сомнительных случаях обеспечить пациенту направление в специализированное онкологическое учреждение. Ранняя диагностика и лечение имеют большее прогнозное значение нежели лечение рака шейки матки и молочной железы на поздних стадиях развития. Поэтому с целью своевременного выявления опухолевых заболеваний врач семьи/общего профиля должен обеспечить обращение здоровых женщин соответствующих возрастных и и риск-групп в скрининговую программу.

Лечение рака молочной железы выявленного на ранних стадиях и улучшение качества жизни гораздо проще, нежели при запущенных формах рака.

4. Риск-Факторы Развития Злокачественной Опухоли Молочной Железы

За последние двадцать лет, в развитых странах сократилась смертность вызванная раком молочной железы, что произошло в результате усовершенствования методов диагностики и лечения.

Риск развития злокачественных опухолей молочной железы имеют:

- Не рожавшие женщины;
- Поздний возраст первых родов (30 лет и выше);
- Раннее менархе и поздняя менопауза;
- Краткая лактация;
- Прием контрацептивов и заместительная гормонотерапия (риск уменьшается 5-10 лет спустя после прекращения их применения);
- Семейный анамнез рака молочной железы (только 15% случаев рака молочной железы предопределено генетически);
- Грудь имеющая большую маммографическую плотность;
- Употребление табака;
- Возбудители инфекционных болезней.

4.1 Биологические аспекты рака

Одной из основных характеристик злокачественного процесса является пролиферация патологических клеток. Обычно, процесс размножения клеток управляется биологическими механизмами. Во время опухолевых повреждений процесс размножения клеток нарушается. В поврежденном органе начинается бесконтрольный рост клеток и это может перейти на другие органы и ткани в виде метастазов. Современные методы молекулярной биологии помогли установить нормальный механизм роста клеток. Молекулярная основа опухолевых процессов состоит в пролиферации аберантных клеток и нарушении процесса апоптоза. В здоровом организме рост клеток управляется протоонкогенами, или супресорными генами. Если в хромосомах развилась транслокация или какой либо ген испытал мутацию, протоген может потерять способность регулирования и преобразиться в онкоген. Злокачественная опухоль развивается из одной поврежденной клетки, которая испытывает пролиферацию на месте возникновения. При местном распространении происходит врастание в соседние органы, а метастазирование возможно различными путями, через лимфатическую (лимфатические узлы) или кровеносную системы. Метастазы являются основной причиной смерти от злокачественной опухоли.

4.2 BRCA1 и BRCA2

Только малая часть женщин с семейным анамнезом рака является носителем мутации. Мутация BRCA значительно повышает риск развития рака молочной железы. Среди женщин выше 70, с мутацией BRCA1 или BRCA2, риск развития рака молочной железы составляет 80%. Согласно проведенному клиническому исследованию, опухоли меньше 2 см. в диаметре могут не поддаваться идентификации на маммограмме в женщинах носителях мутации по сравнению с не носителями. Согласно тому же исследованию, у носителей BRCA1 мутации плотность груди на маммограмме повышена по отношению к женщинам не носящим эту мутацию. По данным указанного исследования, ежегодно носители BRCA мутации заболевают с частотой 33: на 1000 женщин, 8,4 : 1000 при наличии членов семьи с высоким риском развития рака молочной железы и 3,3 : 1000 в тех женщинах, которые имеют риск развития рака молочной железы. Тут же было высказано соображение, что маммографический скрининг может не оказаться эффективным диагностическим средством для носителей BRCA мутации.

4.4 Семейный Анамнез

Наличие рака молочной железы даже в одном родственнике первого порядка, увеличивает риск развития рака молочной железы 2-3 раза, а при наличии более одного заболевшего родственника риск возрастает 5-6 раз, по сравнению с популяционным риском.

4.4 Репродуктивные Факторы и Эндогенные Гормоны

Репродуктивные факторы играют важную роль в этиологии злокачественных опухолей молочной железы, эндометрия и яичников.

Менархе, возраст первых и последних родов, возраст менопаузы ассоциированы с риском развития злокачественной опухоли. Чем длительнее воздействие эндогенных половых гормонов, тем выше риск развития злокачественных опухолей молочной железы и эндометрия.

Риск развития рака молочной железы поэтапно возрастает с 15 до 45 лет. После менопаузы прекращается производство эстрогенов и прогестерона и соответственно, по сравнению с предменопаузным периодом, уменьшается риск развития рака молочной железы. Этот факт указывает на значение гормонов в этиологии и развитии рака молочной железы. Эксперименты *in vitro* показали, что эстрогены повышают пролиферацию клеток молочной железе. Исходя из этого, была установлена корреляция меж эндогенными стероидными половыми гормонами и развитием рака молочной железы: ранний возраст менархе, поздняя менопауза, заместительная гормонотерапия в постменопаузном периоде значительно повышают риск развития рака молочной железы.

На сегодня не вызывает сомнения, что в предменопаузный период риск развития рака молочной железы у женщин напрямую связан с концентрацией эстрогенов. Снижение этого риска возможно через увеличение концентрации прогестерона.

Пролактин - это гормон, который участвует в процессе нормального развития молочной железы. *In vitro* он способствует пролиферации клеток и васкуляризации опухоли. Экспериментами *in vivo* на животных было установлено, что пролактин способствует росту опухоли и метастазированию.

Инсулинно-подобный фактор роста полипептидов, который участвует в процессе роста некоторых клеток и синтеза ДНК, РНК и белков. Он имеет митогенное и противоапоптотное свойство и осуществляет совместное регулирование пролиферации эпителия некоторых клеток, в том числе и молочной железы.

Существуют данные указывающие на то, что произвольные или индуцированные аборты возможно могут иметь связь с риском развития рака молочной железы.

4.5 Экзогенные гормоны

Риск развития рака молочной железы возрастает на 12-25% в группе тех женщин, которые употребляют или употребляли оральные контрацептивы, по сравнению с теми женщинами которые не пользовались указанным препаратом. 10 лет спустя после прекращения использования оральных контрацептивов риск развития рака молочной железы значительно снижается. Этот факт знаменателен и тем, что женщины, которые пользуются оральными контрацептивами, в основном молодого возраста и у них низкий риск развития рака молочной железы. Оральные контрацептивы уменьшают риск развития рака яичника и эндометрия и этот эффект длится минимум в течении 20 лет после прекращения их применения. В процессе приема контрацептивов риск развития рака молочной железы и шейки матки незначительно возрастает, хотя полностью снижается после прекращения их применения.

В результате эпидемиологических исследований (в результате когортных, «случай-контроль» и рандомизированных клинических исследований) было выявлено, что риск развития рака молочной железы, особенно, протокового рака возрастает в тех женщинах, которые используют комбинированную заместительную терапию.

4.6 Радиация

Установлено, что радиация один из значительных риск-факторов в развитии рака молочной железы. Также есть мнение, что в женщинах с потомственной предрасположенностью к раку молочной железы, радиация возможно может стать значительным кофактором в развитии рака молочной железы.

4.7 Употребление табака

Табачный дым содержит вещества, которые имеют канцерогенное воздействие на человека.

4.8 Инфекции

15-20% опухолей предопределяются возбудителями инфекционных болезней, хотя в развитии рака молочной железы их роль достоверно не установлена.

4.9 Алкоголь

Известно, что чрезмерное потребление алкоголя повышает риск развития рака. Связь потребления алкоголя с повышенным риском развития рака молочной железы была установлена только недавно.

4.10 Диета, ожирение, физическая активность

Когортными и рандомизированными исследованиями было установлено, что потребление богатой жирами пищи незначительно повышает риск развития рака молочной железы.

При этом в женщинах с повышенным весом, которые не получают заместительную гормонотерапию в постменопаузный период, риск развития рака молочной железы составляет 40%. Основу этого представляют стероидные половые гормоны, производство которых в жировых тканях в постменопаузный период происходит через ароматизацию андрогенов. Полные женщины имеют высокий уровень эстрогенов и низкий уровень глобулина связывающего половые гормоны (ГСПГ), по сравнению с женщинами с нормальной массой тела, что соответственно повышает биопроницаемость эстрогенов и ведет к повышению эстрогенов в целевых тканях.

Ранний возраст беременности, частая беременность и длительное кормление грудью значительно снижают риск развития рака молочной железы

5. Анатомия и Физиология Молочной Железы

Грудь - парный орган, который по своей функции является частью репродуктивной системы женщины а эмбрионально представляет видоизмененные апокринные (потовые) железы кожи. Молочные железы в обоих полах, до предпубертационного периода, выражены одинаково слабо. В мужском организме они до конца остаются рудиментарным органом, тогда как в женском организме претерпевают различные изменения соответственно возрасту.

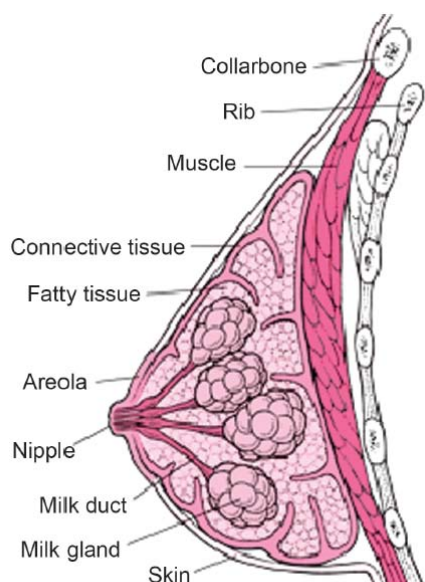
Грудь имеет форму конуса, основа которого (круговое или овоидальное) обращена к большой грудной мышце и передним зубчатым мышцам, меж передними аксиллярными и парастернальными линиями и расположена на уровне от III-го до VI-VII ребра.

На верхушке груди, в центре, наблюдается четко выраженная цилиндрической формы возвышенность, т.н. сосок груди, который окружен пигментной, темного оттенка ареолой (околососковым кружком). Ареола имеет бугристую поверхность и ее кожа содержит железы 3 разных типов: потовые, специфические сальные и рудиментарные молочные железы (монтгомеровы тельца). Монтгомеровы тельца крупного размера и расположены поверхностно, часто наблюдаются в виде мелких узлов на поверхности ареолы. Во время беременности и лактации ее размеры увеличиваются. Их называют монтгомеровы железы. Грудь состоит из жировых и фиброзных тканей паренхимы. Паренхима представлена 20-ю или большим числом долей груди. Каждая из них заканчивается в выводном протоке, который открывается в соске. Доли делятся на не менее 10-100 долек, которые собираются вокруг собирающего выводного протока. Дольки наиболее крупны и многочисленны в молодом возрасте.

Основные собирающие протоки соединяются с основой соска, и увеличиваясь в размере образуют молочные синусы (приблизительно 20). Под соском молочные синусы завершаются конусообразной ампулой, которая выстлана многослойным плоским эпителием. В области под ареолой и в соске преобладают гладкие мышцы, волокна которых расположены как кольцами, так и радиально. Проникая в основу дермы они обеспечивают сокращение ареолы и компрессию основы соска.

Кровоснабжение - осуществляется соответственно межреберьям через пронизывающие разветвления внутренних артерий грудной клетки, межреберными артериями и разветвлениями подмышечной артерии.

Большинство лимфатических сосудов соединяется с лимфатическими узлами подмышки, а часть из них с лимфатическими узлами средостения.



Иннервация - иннервация кожи груди происходит посредством надключичных и межреберных разветвлений нервов, вегетативными волокнами сопровождающих кровеносные сосуды железистой ткани.

6. Инфекционные болезни молочной железы

6.1 Лактационный мастит

Распространенное среди кормящих женщин инфекционное заболевание, когда в ограниченной области груди развивается воспаление вызванное бактериями, сопровождаемое болезненным ощущением, отеком и затвердением головки груди. Температура тела умеренно повышенная. лечение: Прекращение кормления грудью и антибиотикотерапия в течении 5-7 дней.

6.2 Лактационный абсцесс молочной железы

Иногда лактационный мастит перерастает в тяжелый гнойный, воспалительный процесс, когда наблюдается сильный отек кожи, гиперемия, флюктуация и гектический озноб. В случае образования абсцесса антибиотикотерапия не достаточна и необходимо хирургическое вмешательство - вскрытие полости абсцесса и дренирование.

Процессы подобные маститу или абсцессу могут развиваться и у не кормящих женщин. Дуктоэктазия и хроническая рецидивирующая субареолярная инфекция, которые часто ассоциируются с раком молочной железы.

6.3 Рецидивирующий субареолярный абсцесс

Это рецидивирующий инфекционный процесс субареолярной области, который часто развивается у молодых женщин. Заболевание начинается с гиперемии и отека ареолы, который в последствии перерастает в малый абсцесс. Лечение его антибиотиками неэффективно и необходимо хирургическое вмешательство - вскрытие и дренирование. В случае успешного проведения операции ожидается минимальное повреждение груди и полное исцеление. Процесс периодически повторяется из месяца в месяц, иногда в течении нескольких лет. Во избежание рецидива желательно полное удаление подсосковых терминальных протоков.

6.4 Кисты потовых желез

Это частое заболевание кожного покрова груди. Характеризуется поверхностным расположением, сферической формой и расширенным выводящим протоком на коже. Характерная локализация, - периферия груди, зачастую медиальные квадранты. Кисты часто подвергаются инфицированию, в следствии чего необходимо их хирургическое удаление.

6.5 Туберкулез молочной железы

Существует первичный и вторичный туберкулез груди. Во время первичного туберкулеза заболевание локализуется только в груди, при вторичном туберкулезе первичный очаг поражения находится в других органах. Эта форма заболевания часта у молодых кормящих женщин.

Туберкулез груди представлен в виде абсцесса, для которого характерна флюктуация. В большинстве случаев присутствует выраженная ретракция кожи, что по клиническим признакам напоминает рак молочной железы. Зачастую наблюдаются гнойные выделения из отверстия соска. Иногда на коже образуется фистула.

Лечение занимает длительное время. Вместе с противотуберкулезной системной химиотерапией бывает необходимо хирургическое лечение, в иных случаях необходима ампутация груди.

7. Опухоли молочной железы

Бывают доброкачественные и злокачественные патологии молочной железы.

Доброкачественная Дисплазия - мастопатия представляет группу гетерогенных заболеваний, которые различаются по клиническим, морфологическим, и этиологическим признакам, характеризуются нарушением гистоструктуры молочной железы и активностью пролиферационных процессов в протоках и ацинусах.

По определению Всемирной Организации Здравоохранения (1984) Мастопатия это фиброкистозное заболевание, которое характеризуется нарушением соотношения эпителиальных и соединительнотканевых компонентов, с пролиферационными и регрессивными изменениями широкого спектра в ткани грудной железы.

На сегодня принято считать, что рак молочной железы развивается 3-5 раз чаще на фоне мастопатии, хотя это не означает что все формы мастопатии рассматриваются в качестве предракового заболевания. Некоторые доброкачественные образования (аденома, фибroadенома) весьма редко испытывают малигнизацию. Узловая форма мастопатии с пролиферацией эпителия и тяжелыми формами дисплазии 30-40 раз повышают риск злокачественной опухоли, тогда как отдельные формы опухоли, например, такие как фибroadенома - могут трансформироваться в саркому.

Классификация пролиферационных процессов и опухолей молочной железы

- Доброкачественные дисплазии;
- Доброкачественные опухоли;
- Карциномы;
- Саркомы;
- Карциносаркомы;
- Неопределенные опухоли.

7.1 Доброкачественные заболевания молочной железы

Фиброкистозная ткань - наиболее частая причина развития рака молочной железы среди женщин в возрасте до 50 лет. Механизм ее образования до конца не установлен, хотя есть предположения, что это возможно вызвано излишним воздействием гормонов. Данное воздействие предопределяет рост фиброзной ткани в груди и развитие кисты и/или плотных образований.

Киста - единичное или множественное жидкостное образование, которое не характеризуется ростом фиброзной ткани. Зачастую вызывает боль. После дренирования кисты боль спадает.

Фиброкистозное заболевание и фибroadенома - самые распространенные формы доброкачественных заболеваний молочной железы, могут вызвать отвердение груди, растяжение

или боль. Они повышают риск развития рака молочной железы 2-3 раза. Часто встречаются у женщин в возрасте 35-55 лет и редко у женщин в постменопаузном возрасте получающим заместительную гормонотерапию.

Фиброаденома - единичное, твердое, овальной формы образование с диаметром 2-3 см., которое образуется из фиброзной или железистой ткани. В основном имеет капсулу с четко выраженными границами. Часто имеет ровную поверхность, хотя может быть и с неровной поверхностью. Характеризуется положительным симптомом Кенига (в горизонтальном положении и при надавливании рукой узел исчезает, тогда как в вертикальном положении он хорошо прощупывается), Зачастую встречается в женщинах возраста 18-35 лет. Лечение - хирургическое.

Аденоз - увеличенные долики груди. В груди присутствует больше железистой ткани чем в норме.

Аденома - часто встречается у молодых женщин. Это доброкачественная опухоль. В груди наблюдается сформированное, подвижное, мягко-эластичное образование. В некоторых случаях внутри опухоли образуется киста, которая называется кистоаденомой.

Внутрипротоковая папиллома - известна под названием Болезни Минца. Это бородавчатое образование, которое развивается вдоль фиброзной ткани молочных протоков груди или кровеносных сосудов. Расположена под соском или ареолой или около них. Имеет характерные кровянистые выделения. Ее невозможно обнаружить пальпацией. Часто испытывает малигнизацию. Лечение - хирургическое.

Симптомы доброкачественных повреждений

Во время различных доброкачественных заболеваний груди может наблюдаться:

- Боль
- Образование
- Выделения из соска
- Изменение кожного покрова груди

Боль груди в (масталгия) может быть вызвана:

- Гормональными изменениями;
- Присутствием кисты;
- Инфекциями;
- Фиброкистозными изменениями;
- Изредка опухолью (боль при опухоли наблюдается лишь у 7% пациентов)

Отмеченные симптомы не всегда указывают на присутствие злокачественной опухоли. У любой женщины перед менструацией может отмечаться увеличение плотности груди, что вызвано гормональными изменениями в организме женщины.

Галакторея - термин означает производство молока грудью.

Галакторея может встречаться как у женщин, так и у мужчин

- У обоих полов причинами галактореи может быть пролактиносекретирующая опухоль гипофиза (пролактинома), длительное применение различных препаратов (препарат Метилдофа применяемый при гипертензии, а также опиоиды) или гипотиреозидизм.
- Причиной галактореи может быть опухоль гипофиза
- Для установления диагноза важно определить содержание пролактина в крови

7.2 Злокачественные опухоли молочной железы

Фазы Развития Злокачественной Опухоли:

- Дисплазия
- Карцинома ин ситу (cancer in situ)
- Инвазивная опухоль
- Региональное метастазирование
- Дальний

7.2.1 Морфологические типы злокачественных опухолей молочной железы

TNM Клиническая Классификация

T - Первичная опухоль

TX - Для оценки первичной опухоли данных не достаточно

T0 - Нет признаков существования первичной опухоли

Tis - Преинвазивная карцинома (Carcinoma in situ)

T1- Опухоль размером до 2 см.

T1mic - Микроинвазия глубиной до 0,1 см.

T2 - Опухоль размером от 2 см. до 5 см.

T3 - Опухоль размером больше 5 см.

T4 - Непосредственное распространение опухоли любой величины на стенку грудины? или лишь на кожу

N - Региональные лимфатические узлы

N0 - Нет признаков метастатического повреждения региональных лимфатических узлов

N1- Метастаз в подвижном лимфатическом узле(ах) подмышки со стороны поврежденной груди

N2 - Метастазы в лимфатических узлах подмышки со стороны повреждения, или клинически видимые метастазы во внутригрудных лимфатических узлах со стороны поврежденной груди, без клинически видимого * метастатического повреждения в лимфатических узлах подмышки.

N3 - Метастаз в подключичном лимфатическом узле(ах), со стороны повреждения, с метастатическим повреждением лимфатических узлов подмышки или без него, или клинически видимый метастаз во внутригрудном лимфатическом узле(ах), со стороны поврежденной груди, наблюдается клинически

видимый метастаз в лимфатических узлах подмышки; или метастаз в надключичном лимфатическом узле(ах) со стороны повреждения, с метастатическим повреждением лимфатических подмышечных или внутригрудных узлов или без него.

М – Дальние метастазы

MX - Нет достаточных данных для оценки дальних метастазов

M0 - Нет признаков существования дальних метастазов

M1 - Наблюдается дальний метастаз

0 Стадия	Tis	N0	M0
I Стадия	T1*	N0	M0
IIA Стадия	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
IIВ Стадия	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA Стадия	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIВ Стадия	T4	N0, N1, N2	M0
IIС Стадия	Любое T	N3	M0

Основные Термины:

- **Карцинома** - обозначает злокачественную опухоль образовавшуюся из клеток эпителия. Среди них существует протоковая и дольчатая карциномы.
- **Карцинома in situ** - употребляется для обозначения ранней стадии опухоли, когда не отмечается инвазия в окружающие ткани.
- **Инвазивная (инфильтрационная) карцинома** - рост опухолевого процесса происходит в окружающей ткани. Большинство злокачественных опухолей молочной железы инвазивного характера, например Инвазивная дуктальная (протоковая) или инвазивная дольчатая карцинома.
- **Саркома** - образуется из соединительных тканей, каковыми являются мышечные, жировые ткани или кровеносные сосуды. Саркома молочной железы.
-

- b) Маститоподобная;
- c) Еризипеловидная (Рожистоподобная);
- d) Панцирная

III. Редкие формы:

- a) Рак Педжета;
- b) Атипичный и другие формы

I. Из клинических вариантов рака молочной железы наиболее часто встречающаяся **узловая форма**, которая обычно развивается в верхнем внешнем квадранте груди или центрально. Редко локализуется медиально и в нижних квадрантах. Сначала долго сохраняет гладкоповерхностную безболезненную форму подвижного узла. Позже проявляется в качестве плотного, бугристую образования, вовлечение кожного покрова в процесс может выразиться в виде симптома «лимонной корки». Узловая форма рака молочной железы, которая распространяется вдоль протоков может быть разветвленной и при захватывании двумя пальцами из щели протоков выделяется грудной секрет. При центральной локализации опухоли малой величины имеет место отклонение соска. При распространении процесса происходит втяжение соска.

II. Диффузные формы рака:

- **Отечно-инфильтрационная форма рака груди** - наблюдается увеличение груди, инфильтрация кожи, наличие лимонной корки. Пальпируемый инфильтрат не имеет четких границ. Отек развивается из-за блокады лимфатических узлов опухолевыми клетками.
- **Маститоподобная форма (Острый карциноматозный мастит)** - объединяет симптомы отечно-инфильтрационной -опухоли и воспаления из-за присутствия вторичной инфекции (гиперемия кожи, повышение местной температуры, быстрый рост, инфильтрация кожи и подкожных тканей). Чаще всего развивается у молодых женщин в период беременности и лактации. Необходимо отличать от гнойного мастита. Прогноз не благоприятен.
- **Еризипеловидная (Рожистоподобная) форма** - Один из видов воспалительно-инфильтрационной формы, которая характеризуется распространением опухоли посредством внутрикожных и подкожных лимфатических протоков в следствии чего происходит их блокада. При этом выражена гиперемия, которая переходит на переднюю стенку грудной клетки и напоминает розу.
- **Панцирная форма** - запущенная форма инфильтрационного рака местного распространения и инфильтрация кроме груди распространяется на поверхности грудной клетки. Кожа утолщена, фиксирована, выражена избыточная пигментация, постепенно развивается морщинистость груди. Инфильтрат охватывает стенку грудной клетки как панцирь и у пациента появляется ощущение сдавливания.

III. Из редких форм рака молочной железы выделяют:

- **Рак Педжета** - развивается из эпителия толстых протоков груди. затем распространяются на сосок и толщу паренхимы железы. Первое проявление болезни напоминает «Экзему соска»; Сосок утолщен, поверхность покрыта чешуйками под ними мокнутие. Постепенно возникают эрозии, затем - язвы. В процесс вовлекается ареола и кожа железы. В последствии под соском прощупывается опухоль. Процесс протекает вяло и местные проявления преобладают над метастазовыми.
- **Из атипичных и иных форм** следует отметить первично множественный рак молочной железы, когда одновременно возникает две или больше опухолей в одной или обеих грудях. Рак молочной железы также может слиться с первичным раком других органов (тела матки, толстой кишки и т.п.).
- **Саркома груди** редкое заболевание и ее диагностика сложна. Риск-фактором развития саркомы считаются дисгормональные нарушения, перенесенные воспалительные процессы груди и травмы. В начальной стадии опухоль характеризуется быстрым ростом и достигает

больших размеров. В отличие от рака, при саркоме почти не встречаются симптомы морщинистости, умбиликации, «площадки» «лимонной корки» и втяжения соска. В особенности часты саркомы развивающиеся из листовидной фибroadеномы, которые сложно поддаются дифференциации пальпацией.

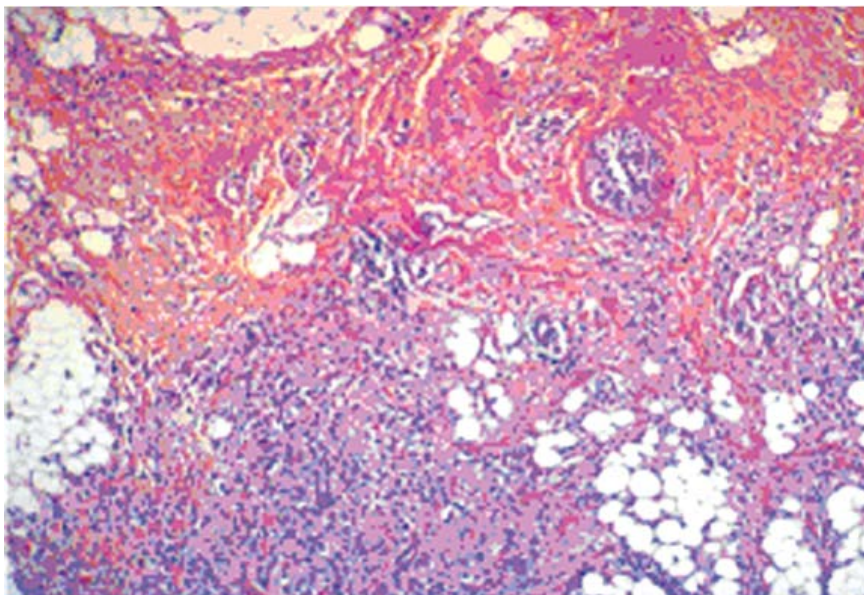


Иллюстрация № 1 Саркома груди

7.2.1 Морфологические типы злокачественных опухолей молочной железы

Протоковая Карцинома in situ - самая распространенная форма неинвазивных опухолей рака молочной железы. В этом случае опухолевые клетки локализованы внутри протока. Из 5 новых случаев рака молочной железы 1 приходится на протоковую Карциному in situ (20-30%). В случае диагностирования на ранней стадии заболевания лечение бывает успешным. Маммография наилучший способ диагностики.

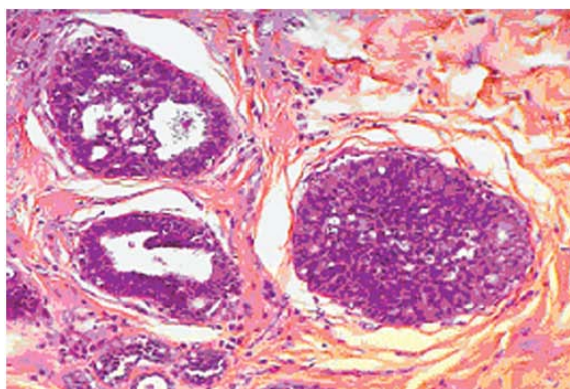


Иллюстрация № 2 Карцинома in situ

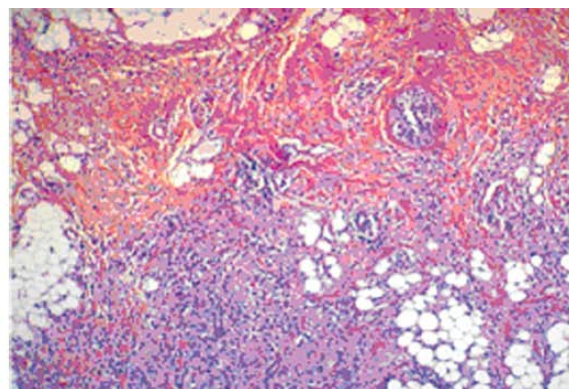


Иллюстрация № 3 Протоковая Карцинома

Дольчатая Карцинома in situ - так называют лобулярную неоплазию. Это неинвазивная форма рака молочной железы. Развивается из груди хотя ей не присуще врастание в стенку доли. Дольчатая карцинома in situ редко преобразуется в инвазивную опухоль, хотя женщины с указанной болезнью относятся к группе высокого риска и им рекомендуется оставаться под регулярным надзором посредством маммографии.

Инвазивная (инфильтрационная) протоковая карцинома - самая распространенная форма рака молочной железы. Развивается в млечном протоке и отличается врастанием в жировую ткань

груди. Ей присуще дальнейшее метастазирование в различные органы тела посредством систем лимфатического и кровообращения. На 10 случаев инвазивного рака молочной железы 8 приходится на инфильтрационную дуктальную карциному (65-80%).

Инвазивная (инфильтрационная) дольчатая карцинома - Развивается в молокопроизводящих дольках. и отличается врастанием в жировую ткань груди. Возможно дальнейшее метастазирование в различные органы. На 10 опухолей 1 приходится на инвазивную лобулярную карциному (10-15%). Сложно поддается диагностике маммографией.

Филлоидная (листовидная) опухоль - Редкая опухоль стромы (соединительной ткани) груди. Развивается из ткани млечного протока и железистой ткани. В основном доброкачественна, хотя в отдельных случаях (10-20%) возможна малигнизация. Лечение - хирургическое.

Симптомы злокачественных опухолей молочной железы

Основной симптом наличие образования в молочной железе, что в 80% случаев женщина может обнаружить сама через самообследование. На ранних стадиях заболевания при пальпации возможно нащупать подвижное образование, на более поздних стадиях образование не подвижно и трудно выделяется из кожи.

На более далеко зашедших стадиях злокачественная опухоль может вызвать изъязвления или гнойники на коже. В таком случае на коже может образоваться углубление или кожа на подобие лимонной корки.

Образование может быть болезненным, хотя этот симптом не является патогномичным при диагностировании рака.

Подмышечные лимфатические узлы увеличиваются, узлы могут срастаться (в конгломерат), часто присутствует болезненное ощущение.

7.3 Общие принципы лечения рака молочной железы

Для лечения рака молочной железы применяются следующие методы:

- Несколько типов хирургического подхода: лампэктомия когда происходит удаление из груди только опухоли и мастэктомия, когда удаляется и грудь и региональные лимфатические узлы;
- Лучевая терапия;
- Химиотерапия;
- Гормональная терапия;

8. Скрининг злокачественных опухолей молочной железы

Скрининг представляет стратегию системы здравоохранения, когда среди клинически здорового населения определенного возраста происходит выявление групп риска и углубленное обследование этой группы с целью установления той или иной болезни (выделение малой группы из более обширной по характерным для патологии признакам, которая для последующего уточнения диагноза нуждается в более специфическом, часто дорогостоящем обследовании).

В 1976-1990 годах рандомизированными исследованиями было установлено, что маммографический скрининг рака молочной железы среди женщин 50-69 лет снизил смертность от рака молочной железы на 25%, а недавние исследования показали, что применение маммографа с целью скрининга среди женщин 40-69 лет снизило смертность от рака молочной железы на 40-45%. На сегодня нет достоверных данных, что скрининг произведенный лишь клиническим

обследованием (без инструментального обследования) молочной железы снижает летальность вызванную раком молочной железы.

Раку молочной железы присуща предклиническая фаза, которая длится 1-7 лет в зависимости от различных типов заболевания. Посредством маммографии возможно выявление Рака молочной железы в предклинической фазе, когда он не пальпируем и клинических симптомов не наблюдается. В случае ранней диагностики злокачественных опухолей молочной железы прогноз благонадежен. В этом случае есть возможность провести сохраняющую грудь операцию, применив менее агрессивное адъювантное лечение, соответственно снизив осложнения и риск рецидива вследствие длительного лечения.

8.1 Значение скрининга

Резкий рост частоты случаев злокачественных заболеваний молочной железы обусловлен как уменьшением рождаемости и поздним возрастом первой беременности, так и применением высокотехнологических методов в диагностике заболеваний молочной железы.

Во многих странах смертность вызванная раком молочной железы по прежнему остается серьезной проблемой, в 1980-ые годы в Европе, Северной Америке и Австралии наблюдалось резкое снижение числа смертей от рака молочной железы, что было обусловлено ранней диагностикой и эффективным, комбинированным лечением.

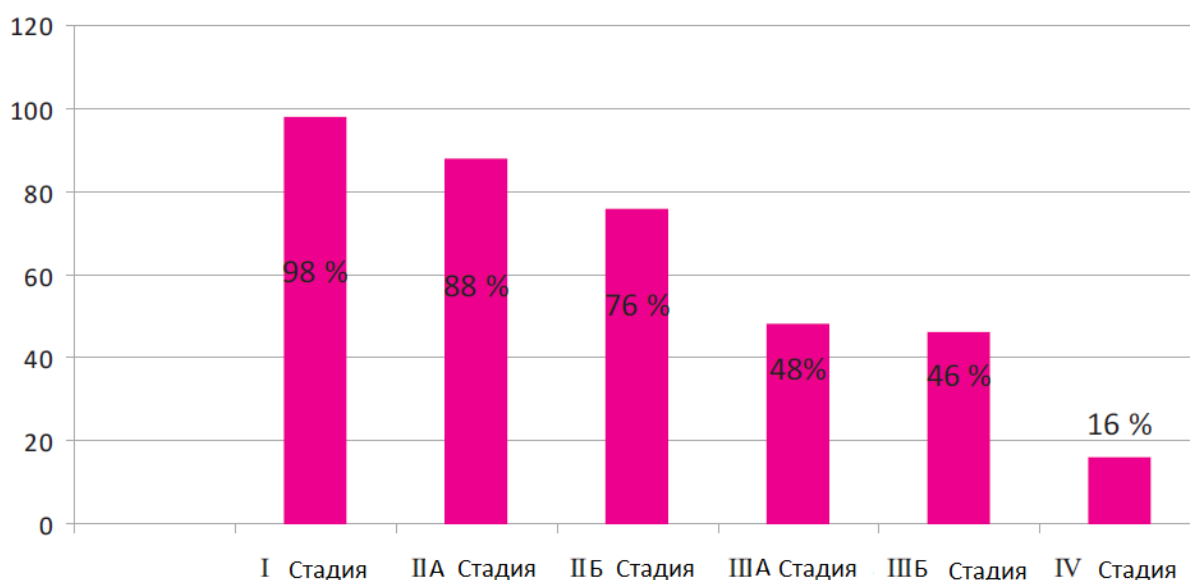


Диаграмма № 4. Снижение смертности обусловленное ранней диагностикой злокачественных опухолей молочной железы (в % по стадийно)

Источник: www.who.org

8.2 Протокол скрининга

Сегодня в большинстве стран мира внедрен маммографический скрининг рака молочной железы. Женщины участвующие в скрининге различаются по возрастным категориям, хотя скрининг в основном охватывает возрастные группы женщин 50-69 лет. В некоторых странах скрининг начинается с 40 летнего возраста. Время очередного скринингового визита в основном определяется в 2 года. Для женщин до 50, у которых в анамнезе отмечен рак молочной железы этот период составляет 12-18 месяцев.

В скрининг рака молочной железы женщины вовлекаются либо «самотеком», либо по рекомендации врача. Процесс начинается с информирования женщины и ознакомления с результатами скрининговых тестов.

Скрининговая маммография в основном проводится среди женщин не имеющих симптомы характерные для злокачественной опухоли молочной железы. В случае, если на маммограмме заметны изменения, целесообразно провести следующие обследования: дополнительные снимки - прицельную маммограмму, магнификацию, изменение угла, ультрасонографию и по надобности, биопсию.

После диагностирования рака молочной железы, женщине в кратчайшее время нужно назначить визит к хирургу-маммологу, который определит тактику последующих действий. Сегодня во многих странах мира существуют гайдлайны и рекомендации скрининга рака молочной железы с целью унификации во всей стране ухода за больными со злокачественной опухолью молочной железы.

Еврокоммиссия признала многоотраслевой гайдлайн контроля качества скрининга и диагностики рака молочной железы, который содержит соответствующие стандарты контроля качества предложенный экспертами.

В маммографической скрининговой программе с целью выявления «промежуточного» рака определенное значение придается клиническим обследованиям (периодический визит к маммологу) и методам самообследования груди.

8.3 Программа скрининга молочной железы в Грузии

В Грузии скрининговая программа рака молочной железы и шейки матки представляет разработанную на основе принципа софинансирования партнерскую инициативу, которая была заключена меж ПРООН/Грузией и Департаментом Социальной Помощи и Культуры при городском муниципалитете Тбилиси и осуществляется под патронажем Первой Леди Грузии.

На основе анализа данных и опыта полученных в результате осуществления партнерских проектов тбилисского муниципалитета и Фонда ООН по Народонаселению в 2006-2007 годах в сфере превенции злокачественных опухолей репродуктивных органов, в начале 2008 года произошло изменение дизайна проекта и его фокусирование на населении города Тбилиси с целью проведения скрининга рака молочной железы и шейки матки. Для осуществления указанного проекта был выбран Национальный Скрининг Центр.

Скрининг рака молочной проводится следующим образом:

- Консультация у маммолога
- Маммография (маммограмму читают два радиолога независимо от друг-друга). В сомнительном случае женщину направляют на дополнительные обследования:
 1. Ультразвуковое исследование
 2. Биопсия - Тонкоигольная Аспирационная Цитология (FNAC)

При подтверждении подозрительного или злокачественного процесса, пациент направляется в специализированную клинику. С мая 2008 года по 18 декабря 2008 года скрининг рака молочной железы был проведен с живущими в Тбилиси 9741 женщинами возрастной группы 40-70 лет, по надобности, 2005 женщин прошли ультразвуковое исследование (21%) биопсия (FNAC) была проведена в 307 случаях (3,2%); в результате скрининговой программы в 85 случаях было выявлен рак молочной железы или большая вероятность существования злокачественной формы опухоли а в 252 случаях - доброкачественное повреждение опухоли молочной железы. В 47 случаях из 78 наличие злокачественной опухоли было установлено цитоморфологическим исследованием, а в остальных случаях был поставлен диагноз подозрения злокачественной опухоли. Для оценки маммограмм была использована система BIRAD. Каждая женщина, по отношению которой возникло подозрение насчет существования злокачественной опухоли, получила рекомендацию проведения

последующей диагностики и/или терапевтического / хирургического лечения в специализированной клинике.

9. Методы обследования рака молочной железы

Для ранней диагностики рака молочной железы применяются три метода обследования

- Самообследование груди
- Клиническое обследование груди
- Маммография

9.1 Самообследование молочной железы

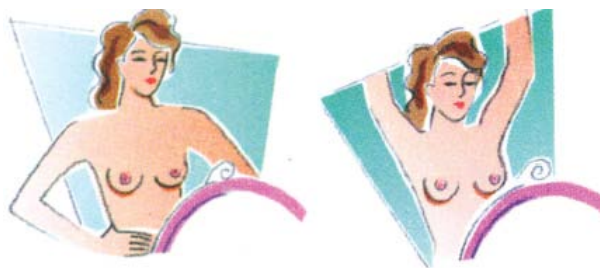
Известно, что повышение осведомленности населения ведет к значительному росту обращаемости в специализированные клиники, соответственно совершенствуется и увеличивает возможности ранней диагностики и превенции злокачественных опухолей молочной железы. Желательно, чтобы семейный врач объяснил каждой женщине почему, когда и как проводить самообследование груди.

Самообследование груди следует проводить раз в месяц, в первой фазе менструального цикла (на 6 по 12 день с начала менструации). При менопаузе - в один и тот же день каждого месяца.

Самообследование следует проводить

в вертикальном положении перед зеркалом:

- Руки опущены
- Руки подняты



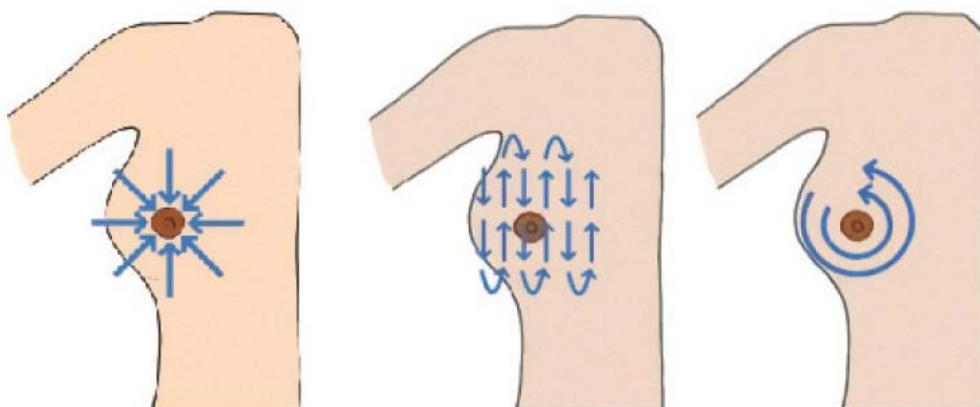
Следует обратить внимание: на форму груди, размер, положение

Под душем - левая рука в поднятом положении, намыленными пальцами правой руки прощупывается левая грудь и подмышечная впадина, нужно обратить внимание на затвердения. Подобным же образом проверяется правая грудь и подмышечная впадина.



В горизонтальном положении (лежа на спине) - при проверке левой груди под лопатку подложена подушка, кисть левой руки зафиксирована под головой, подушечками трех средних пальцев правой руки осуществляются вращательные и продольные движения. Аналогично проверяется и левая грудь. Необходимо проверить и подмышечную впадину.





Техника пальпации при самообследовании груди

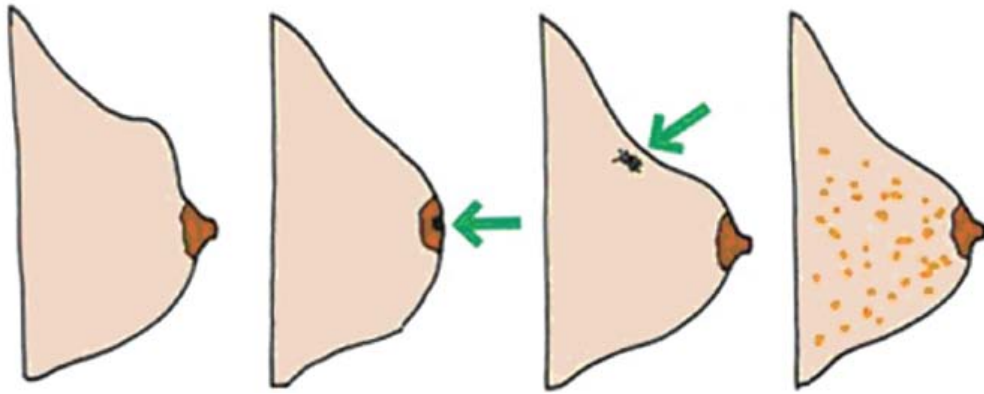
Следует обратить внимание:

- **На выделения из соска (кровянистые, прозрачные или окрашенные);**
- **Соски - втяжение, изъязвление или изменение цвета;**
- **Затвердения или образования.**

9.2 Клиническое обследование молочной железы

При сборе анамнеза желательно обратить внимание на:

- Время появления первых симптомов;
- Боль;
- Наличие выделений из соска;
- Ранее проведенное лечение груди;
- Хирургические манипуляции на груди;
- Травму груди;
- Наличие заболеваний легких, костей или других органов (определение дальних метастаз);
- Возраст менархе и менопаузы;
- Возраст первой и последней беременности, число беременностей, родов и аборт;
- Длительность кормления грудью;
- Применение контрацепции и заместительной гормонотерапии;
- Наличие гинекологических болезней;
- В случае бездетности - на причину;
- Половую активность;
- Наличие экстрагенитальных болезней (в особенности заболеваний щитовидки, диабета и др.);
- Семейный анамнез;
- Социальные и бытовые факторы.



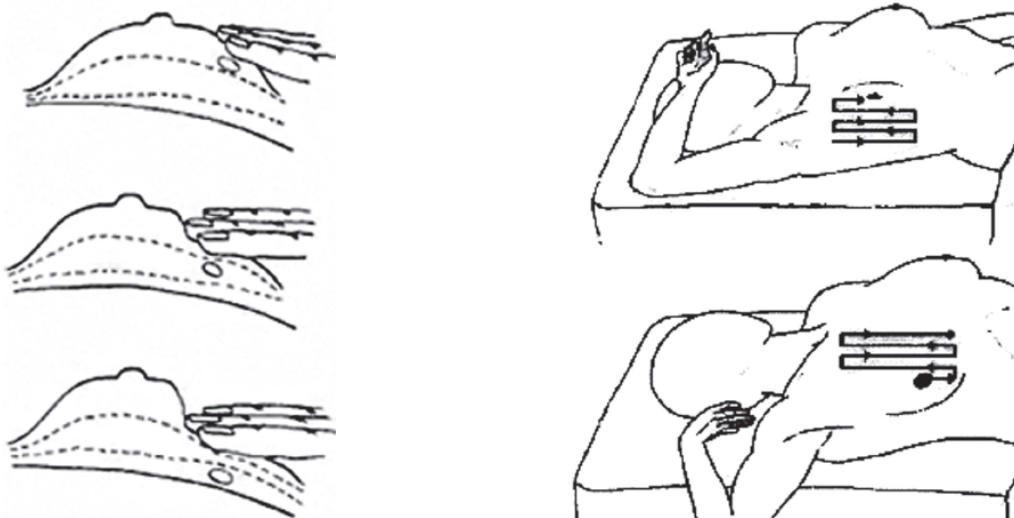
Изменение поверхности груди

Осмотр груди - попросите пациентку раздеться выше пояса. Обследование осуществляется как стоя, так и в лежачем положении. Как с поднятыми, так и опущенными верхними конечностями. Осмотру посвящается не менее 5 минут. Следует обратить внимание на:

- Размер;
- Форму;
- Симметричность;
- Консистенцию;
- Положение;
- Изменения кожи;
- Положение соска и ареолы;
- Выделения;
- Состояние лимфатических узлов груди.

Пальпация осуществляется подушечками трех первых пальцев. Прижимаясь к груди пальцы передвигаются вращательными движениями. Грудь следует прощупать и глубокой пальпацией, так как опухолевое образование может находиться глубоко. При нажиме применяются три уровня - слабый, средний и глубокий.

Эффективность клинического обследования груди, по различным данным, составляет 70%



9.3 Маммографическое обследование

Желательно чтобы женщина придя на обследование знала бы о:

- Значении необходимых действий для проведения маммографического обследования, в том числе, в скольких проекциях и в каком положении она будет снята;
- Значении компрессии;
- Сроках получения результатов скрининга.

Перед маммографическим обследованием женщину спрашивают имеет ли она какие либо проблемы связанные с грудью, или имела ли в прошлом. При обследовании необходимо отметить любой симптом, в особенности, нарушение целостности кожного покрова на нижней поверхности груди, воспаление, болячки, царапины. Желательно чтобы женщина была информирована и сама принимала решение о проведении обследования (в ряде объединений проводящих скрининг местный протокол требует письменное согласие для продолжения обследования).

При маммографическом обследовании женщине объясняют, что для обследования важно выбрать для пациентки правильное положение, определить расположение груди, ее позицию на держателе, выбрать угол маммографии и компрессии. Пациентке детально объясняют насчет важности нажима и его необходимости. Большинство женщин считает, что нажим создает дискомфорт, для некоторых это болезненный процесс. Перед обследованием желательно сказать женщине, что компрессия длится лишь несколько секунд, что необходимо для получения высококачественного снимка и совершенно безвредно для груди. При компрессии уменьшается рассеивание облучения, чем улучшается контрастность изображения, ткань груди просматривается лучше, уменьшается доза радиации. Если грудь слишком чувствительна при обследовании можно отложить маммографический сеанс до того времени когда чувствительность уменьшится.

Стандартные Маммографические Проекции:

- Кранио-каудальная проекция
- Медио-латеральная косая проекция

9.4 Система изображения, оценки и надзора молочной железы (BIRADS-ACR)

Обязанность радиолога оценка маммограммы, что предпочтительнее осуществлять по международной **Системе описания и обработки данных исследования молочной железы BIRADS-ACR** разработанной в Американском Колледже Радиологов. Согласно этой системе маммограммы разделяются на пять классов:

BIRADS - 1 - Норма

BIRADS- 2 - Доброкачественные изменения, которые не нуждаются ни в надзоре, ни дополнительных обследованиях.

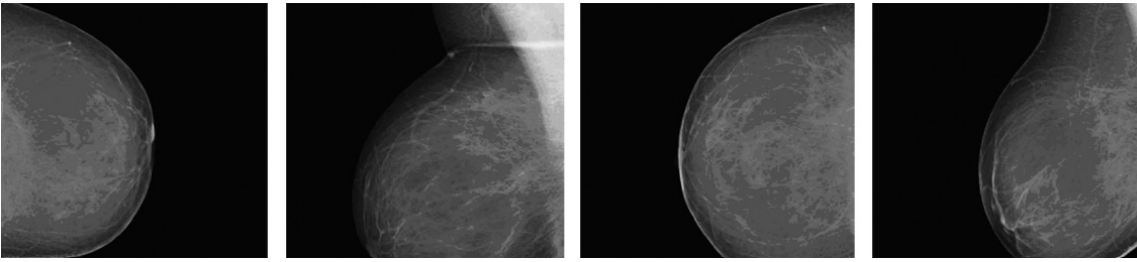


Иллюстрация № 4. Пациентка 49 лет, BIRADS- 2 Кранио-каудальная и медио-латеральная косая проекции

BIRADS- 3 - На лицо предположительно доброкачественное изменение. При наличии такого изменения рекомендуется мониторинг в краткие сроки.

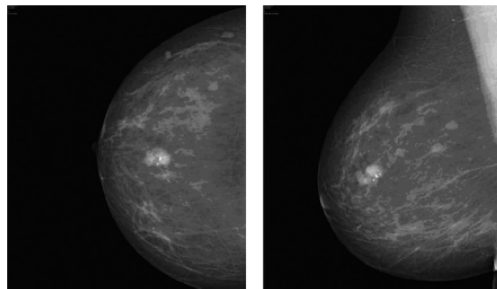


Иллюстрация № 5. Пациентка 69 лет, BIRADS- 3 Кранио-каудальная и медио-латеральная косая проекции

BIRADS- 4 - На лицо предположительно злокачественное изменение, которое нуждается в гистологической верификации.

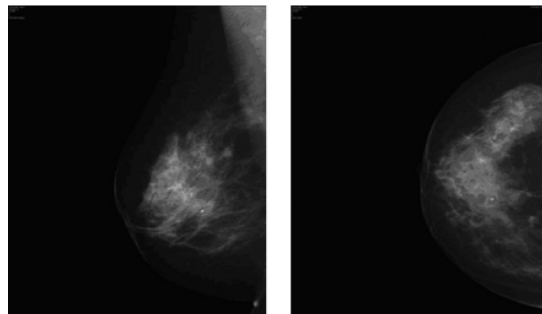


Иллюстрация № 6. Пациентка 54 лет, BIRADS- 4 Кранио-каудальная и медио-латеральная косая проекции

BIRADS- 5 - На лицо злокачественное изменение.

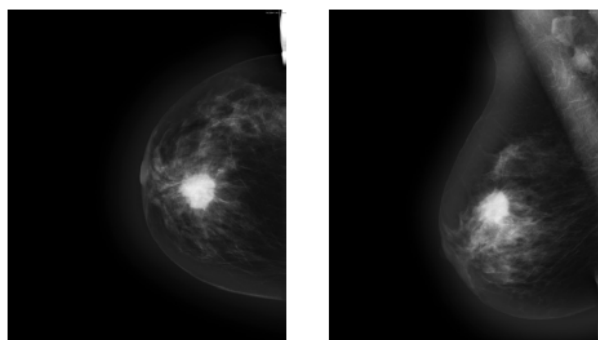


Иллюстрация № 7. Пациентка 48 лет, BIRADS- 5 Кранио-каудальная и медио-латеральная косая проекции.

BIRADS- 0 - Присваивается маммограмме, классификация которой не определена, поскольку:

- Не были проведены дополнительные исследования
- Изображение не полноценно для определения и необходимо подтверждение дополнительными рентгенологическими обследованиями - магнификация или прицельный снимок, ультразвукография.

Присвоение BIRADS- 0 ACR - означает: - «Маммограмма ожидает оценки»

9.5 Тонко-игольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим обследованием (FNAC)

FNAC - биопсия проводится без местного обезболивания, под эхоскопическим контролем. Кожа прилегающая к сомнительному участку груди обрабатывается спиртом. FNAC-биопсия связана с меньшими затратами и предоставляет возможность быстрого диагностирования.

10. Рекомендации для семейных врачей

В каких случаях важна помощь врача семьи/общего профиля?

- Для женщин с объемным образованием и асимметричными участками в груди.
- Женщин, у которых в области молочной железы наблюдается боль незначительной или средней интенсивности без повреждений груди.
- Женщин до 50 лет возраста имеющих выделения из соска.
- Здоровых женщин с минимальным риском развития рака молочной железы.

При наличии подозрительного признака на злокачественное заболевание молочной железы, пациентка должна быть срочно направлена в скрининговую программу или специализированное учреждение. Важно, чтобы врач семьи/общего профиля был знаком с симптомами указывающими на возможное наличие рака молочной железы.

- Наличие объемного образования в соответственной возрастной группе (40-70 лет)
- Изъязвление
- Наличие узлов на коже
- Морщинистость кожи
- Наличие выделений и боли при отсутствии опухолевого узла.

Патологии молочной железы, при которых необходимо вмешательство хирурга-маммолога:

- Опухоль
 - Новообразование развившееся на фоне зернистости груди;
 - Асимметричные узлы, которые не исчезают после менструации;
 - Абсцесс;
 - Киста, которая периодически повторяется (рецидив кисты).
- Боль
 - Если она ассоциируется с опухолью;

- Сильная боль, которая сложно поддается лечению и не исчезает при правильном подборе лифчика.
- Выделения из соска
 - Двухсторонние выделения пачкающие одежду;
 - Кровянистые выделения;
 - Наличие выделений длительное время.
- Ретракция или морщинистость соска, экзема соска
- Изменение контуров кожи

Что должен знать семейный врач

относительно возрастных изменений в молочной железе

- **Пубертат или период полового созревания** - начинается с развития вторичных половых признаков, в том числе, развитие молочных желез (телархе), после чего бывает первая менструация (менархе). Грудь в это время мягкая, нередко наблюдается болезненность. В этот период часто наблюдается асимметрия груди – одна грудь может быть немного больше другой.
- **Менструальный цикл** – часто в период менструации грудь очень чувствительна. Это вызвано тем, что эстрогены вызывают отёк груди. После менструации названные симптомы исчезают.
- **Изменение массы тела** – в зависимости от изменений массы тела грудь также может увеличиваться или уменьшаться в размерах за счёт жировой ткани.
- **Беременность** – грудь увеличивается в размерах, так как начинается вырабатываться молоко, она остаётся увеличенной в размере весь период лактации. Во время беременности наблюдаются выделения из груди белого цвета.
- **Менопауза** – во время менопаузы грудь начинает уменьшаться в размерах. В это время фиброзная ткань заменяется мягкой жировой тканью.
- **Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и заместительная гормонотерапия** – могут вызвать увеличение чувствительности и отёк молочной железы.

Рекомендации семейного врача для женщин

в возрасте от 20 до 39 лет:

- самообследование один раз в месяц;
- консультация у врача-маммолога один раз в 2 года;
- инструментальное обследование один раз в год (ультрасонография, маммография, магнитно-резонансное обследование по рекомендации маммолога).

в возрасте от 40 до 49 лет:

- самообследование один раз в месяц;
- консультация у врача-маммолога один раз в год;
- инструментальное обследование один раз в год (ультрасонография, маммография, магнитно-резонансное обследование по рекомендации маммолога);
- включение женщин в скрининг-программу (если такая программа существует).

в возрасте 50 лет и старше:

- самообследование один раз в месяц;
- консультация у врача-маммолога один раз в 6 месяцев;
- инструментальное обследование один раз в 6 месяцев (ультрасонография, маммография, магнитно-резонансное обследование по рекомендации маммолога);
- включение женщин в скрининг-программу (если такая программа существует).

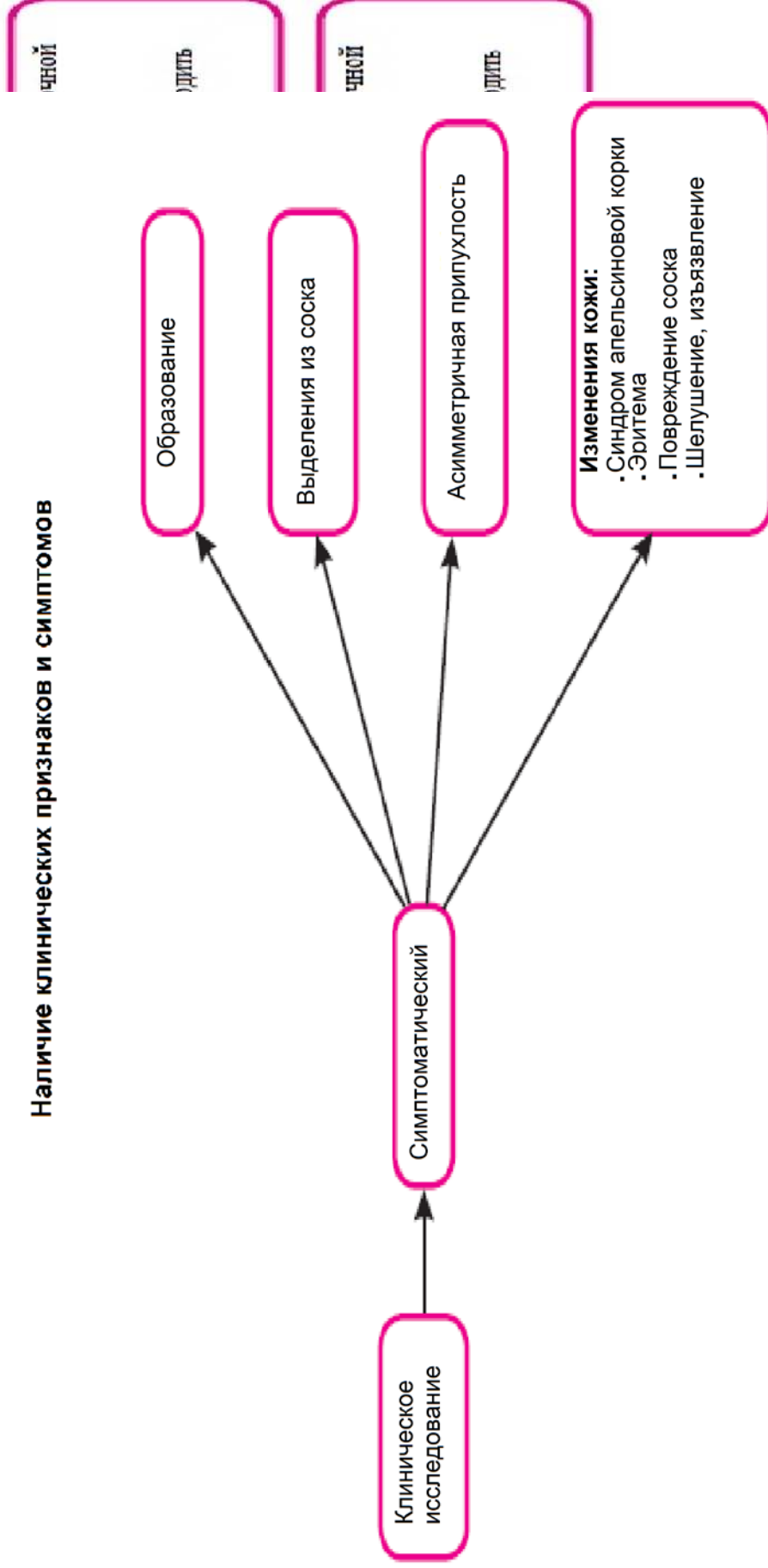
10 шагов здорового образа жизни для сокращения риска развития рака:

контролируйте вес тела

- ежедневно ешьте фрукты и овощи, сократите потребление животных жиров;
- старайтесь делать зарядку в течение 30 минут 5 дней в неделю, больше ходите пешком;
- соблюдайте умеренность во время употребления алкогольных напитков. Алкоголь увеличивает риск развития рака, в том числе рака груди;
- хорошенько подумайте, прежде чем начнёте/продолжите курс заместительной гормонотерапии. Продолжительное лечение в период после менопаузы может увеличить риск развития рака груди. Решение принимайте, посоветовавшись с врачом;
- постоянно контролируйте хронические заболевания, ознакомьтесь с рисками для здоровья, которые могут возникнуть;
- контролируйте собственное здоровье;
- откажитесь от курения;
- контролируйте свои эмоции – эмоции действуют на здоровье;
- старайтесь достаточно времени отводить для сна.

Наличие клинических признаков и симптомов

Наличие клинических признаков и симптомов



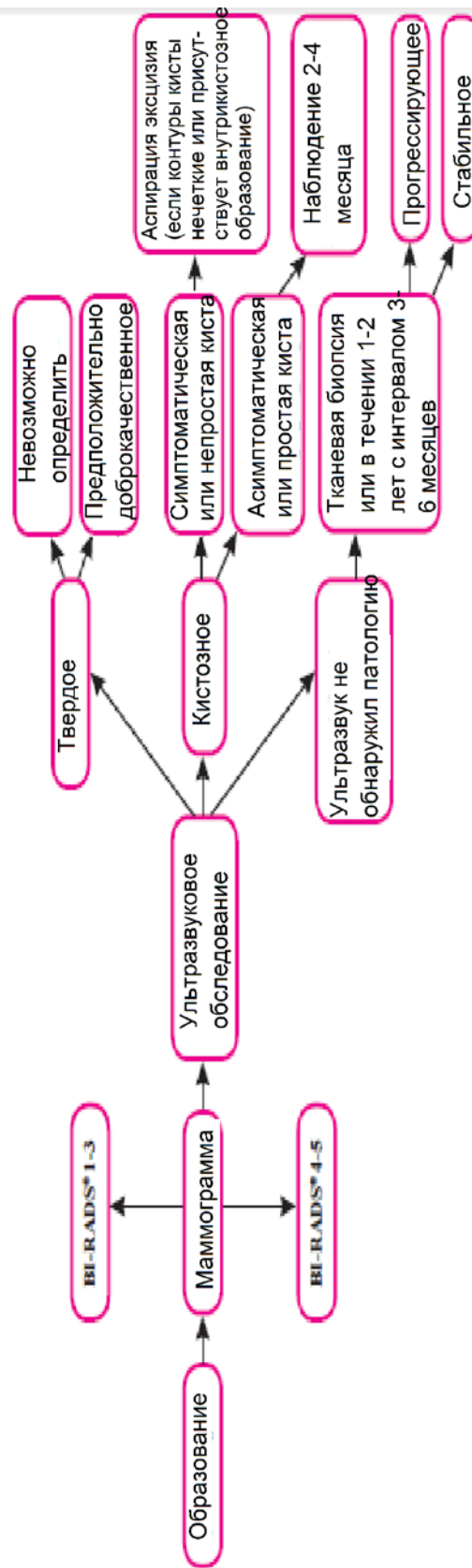
Часто
вопросы

Приложение № 3

задаваемые

По какому принципу осуществляется скрининг рака груди?

Наличие клинических признаков и симптомов



- Скрининг рака груди производится посредством маммологического обследования;
- Маммография груди предусматривает рентгенологическое обследование, при котором происходит облучение в минимальных дозах тканей груди, совершенно безопасное для здоровья;
- Скрининг рака груди - это довольно кратковременная процедура.

Почему необходим скрининг рака груди?

- С помощью скрининга рака груди возможно обнаружить злокачественную опухоль на начальной стадии, когда она незаметна визуально и её невозможно прощупать.
- Если рак груди выявлен на начальной стадии, то он вполне излечим.

Согласно международному опыту, при условии обнаружения на первой стадии, рак груди полностью излечим в 98 случаях из ста!

По какому принципу проводится маммография?

- Маммография проводится на молочной железе, которая на несколько секунд помещается под специальную аппаратуру.
- Процедура абсолютно безболезненная. Она сопровождается незначительным дискомфортом (нередко женщины сравнивают это с ощущением при измерении артериального давления), вызванным небольшим давлением на молочную железу, который проходит сразу же по завершении маммологического обследования.

Сколько времени надо ждать ответа?

После завершения процедуры маммографии, маммограмму (снимок, на котором изображена ткань молочной железы) читают два врача-радиолога. Пациентка сможет получить итоги обследования через 10 рабочих дней.

Согласно статистике, в тех странах, где широко внедрена программа скрининга рака груди, у 95% обследованных не наблюдается никаких подозрительных изменений в результате маммологического обследования.

Когда необходимо провести повторное обследование?

- Врач может посоветовать женщине провести повторное обследование, если: маммография выявила изменения, которые необходимо дополнительно исследовать;
- на снимке по причине технического дефекта невозможно прочесть итоги обследования;
- маммологическое обследование выявило подозрительные изменения, которые требуют дополнительного изучения (эхоскопическое обследование, биопсия).

Если скрининг не выявил подозрительных изменений, повторное обследование рекомендуется один раз в два года.

Никакой особой подготовки для проведения процедуры скрининга рака груди не требуется; Всего лишь – в день обследования после принятия душа не применяйте косметические средства: кремы, пудру, аэрозоли.

Запомните: проведение обследования груди рекомендовано с 6-го по 12-й день с начала менструального цикла.

Что означает ответ «вам необходимо лечение»?

Если врач убеждает вас в том, что вам необходимо лечение, не волнуйтесь. Большинство заболеваний груди характеризуется не злокачественным течением, хотя каждое из них требует своевременного и правильного лечения. Поэтому женщина по совету врача, участвующего в программе скрининга, должна обратиться в специализированное лечебное учреждение, так как лечение заболевания выходит за рамки программы скрининга. Лечение заболевания, выявленного на первой стадии, очень эффективно.

Каковы недостатки у скрининга рака груди?

Как и другие виды обследования, маммография тоже имеет ряд недостатков, в частности:

- некоторые виды злокачественных опухолей плохо или совсем не видны на рентгеновском снимке.

Является ли скрининг средством превенции рака груди?

Скрининг даёт возможность вовремя обнаружить уже существующую злокачественную опухоль, но не обеспечивает защиту от рака груди в будущем. Рак молочной железы, так же как и злокачественная опухоль любого другого органа, может возникнуть в период между плановыми маммографическими обследованиями («промежуточный» рак)

Это должна знать каждая женщина!

чтобы не пропустить рак груди:

- **Регулярно, ежемесячно, с 6-го по 12-й день менструального цикла, а в случае менопаузы – ежемесячно в один и тот же день, проводите самообследование груди;**
- **регулярно посещайте маммолога для профилактического обследования: в возрасте 18-35 лет – один раз в 3 года, после 35 лет – ежегодно;**
- **обнаружив при самообследовании груди любые изменения незамедлительно обращайтесь к маммологу;**
- **сознательно отнеситесь к начальным признакам, указывающим на патологические процессы в молочной железе, например, выделения из соска (тем более кровянистые), деформация груди и т.д.;**
- **и самое главное, - если вам за 40, регулярно один раз в два года проходите процедуру скрининга рака груди.**

Использованная литература:

1. Бердзули Нино, Каташвили Заза, Давитулиани Маринэ, Гветадзе Лали, Тренинг Врачей Звена Первичного Здравоохранения по Профилактике Здоровья Молочной Железы JSI Research & Training Institute, Кутаиси 2007
2. Онкологическая Бдительность в Практике Семейного Врача, совместная программа Департамента Социальной Помощи и Культуры при городском муниципалитете г. Тбилиси и Фонда ООН по Народонаселению (UNFPA), 2007
3. Официальные указания, положения, методические рекомендации, алгоритмы диагностики и лечения в онкологии. Тбилиси, 2005.
4. Руководство/гайдлайн по Обеспечению Качества Скрининга и Диагностики Рака Молочной Железы, Тбилиси 2009
5. Advanced Breast Cancer, Diagnosis and Treatment, Quick Reference Guide, National Health Institute for health and Clinical Excellence, February 2009
6. Breast Screening, a pocket guide, NHS Cancer research Programmes, www.cancerscreening.nhs.uk
7. Early Detection, Cancer Control, WHO Guide for Effective Programmes, World Health Organization 2008
8. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment, Full Guideline , National Collaborating Centre for Cancer, Cardiff, Wales, February 2009
9. Guidelines for the Early Detection and Screening of Breast Cancer, Quick Reference Guide, WHO, <http://www.emro.who.int/ncd/>
10. Guidelines for Referral of Patients with Breast Problems, NHS Cancer research Programmes, 2003
11. Hall James, Knaus John, An Atlas of breast Disease, The Parthenon Publishing Group, 2005
12. INFORMATION AND ADVICE FOR HEALTH PROFESSIONALS IN BREAST SCREENING NHSBSP National Quality Assurance Coordinating Group for Radiography NHSBSP Publication No 53, December 2002
13. International Agency for Research on Cancer, World health Organization, volume 7, IARC Press, 2002
14. Knowledge into Action, Cancer Control, WHO Guide for Effective Programmes, World Health Organization 2008
15. Lai Fong Chiu, Straight Talking: Communicating breast Screening Information in Primary Care, Nuffield Institute for Health, 2002
16. Management of Breast Cancer in Women, a national clinical guideline, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2005, available on: www.sign.ac.uk
17. Measuring the Quality of Breast Cancer Care in Women, Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services, www.ahrq.gov, 2004
18. National Cancer Control Programmes, Policies and Managerial Guidelines, 2nd edition, WHO, 2002
19. Policy and Advocacy, Cancer Control, WHO Guide for Effective Programmes, World Health Organization 2008
20. SCREENING FOR BREAST CANCER IN ENGLAND: PAST AND FUTURE, Advisory Committee on Breast Cancer Screening, NHSBSP Publication No 61, NHS Cancer Screening Programmes February 2006
21. Screening for breast Cancer, U.S. Preventive Services Task Force, 2002
22. Smith Robert A., Cokkinides Vilma and Brawley Otis W., Cancer screening in the United States, 2009: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening CA Cancer J Clin 2009;59;27-41

23. Women & Breast Health, Capital Breast Care Center, revised in 2007
24. World Cancer Report, WHO International Agency for research on Cancer, 2008
25. www.cdc.gov/cancer/nbccedp

11. Риск-факторы развития рака шейки матки

Риск-факторами развития рака шейки матки являются:

1. ВПЧ инфекция;
2. Множество половых партнеров и начало половой жизни с раннего возраста;
3. Многодеторождение;
4. Потребление никотина;
5. Гормональная контрацепция;
6. Инфекции передаваемые половым путем;
7. Незащищенная половая связь (неупотребление презерватива);
8. Иммуносупрессивное состояние

11.1 Карциногенез рака шейки матки (ВПЧ инфекция, типы ВПЧ, строение, механизм инфицирования)

Предраковые состояния рака шейки матки и 99% случаев рака шейки матки предопределены инфекцией ВПЧ - Вируса Папилломы Человека. ВПЧ самая распространенная инфекция передаваемая половым путем, часто характеризующееся бессимптомным течением. 50-75% имеющих активную половую жизнь по крайней мере раз в жизни заражаются ВПЧ. Пик инфекции приходится на подростках и женщин раннего репродуктивного возраста (16-30 лет). 5-30% зараженных папилломавирусом имеет одновременно несколько типов этого вируса. Рак шейки матки представляет редкое (1-5%) и последующее осложнение этой инфекции.

Ныне идентифицировано 100 типов ВПЧ, для 30 из них характерен тропизм по отношению генитальных органов. Учитывая развитие рака шейки матки, различают типы ВПЧ высокого и низкого риска. Типы низкого риска: ВПЧ-6, 11, 42, 43, 44 и др. могущие вызвать генитальные кондиломы и CIN1. К типам высокого риска относятся 15 типов ВПЧ - 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. Из них самый онкоагрессивные ВПЧ 16 и 18. При их долгой персистенции могут развиваться CIN1 CIN2 CIN3 и шейки матки. На 16-ый тип приходится примерно половина случаев рака шейки матки, а на 18-ый тип, 10-12%.

Ныне различают латентную, острую и трансформированную формы ВПЧ инфекции. При латентной инфекции вирус проникает в эпителиоциты базального слоя, однако при этом не происходит экспрессия генома ВПЧ, возможна активизация инфекции (переход в острую форму). В таком случае папилломавирус человека размножается в цитоплазме промежуточного и поверхностного слоя эпителиоцитов и в конце происходит их отделение, однако базальные и парабазальные клетки в этом случае остаются интактными. Острая инфекция может испытать

трансформацию, при которой в базальных и парабазальных клетках происходит экспрессия генома ВПЧ в геном клетки и в конце развивается дисплазия с прогрессированием в рак. В процесс вирусной репликации включены 6 и 7 протеины, которые, с одной стороны, вызывают активацию пролиферационных процессов, а с другой стороны, расстройство апоптоза клетки, что под конец вызывает онкогенную трансформацию (мутацию) клетки, потерю контроля над процессом размножения клетки и развитие рака шейки матки.

Большинство ВПЧ инфекций транзитного характера, что означает что они поддаются элиминации под влиянием иммунной системы человека. Только в 5-10% случаев инфицирования ВПЧ типа высокого риска есть возможность персистенции инфекции. В этом случае присутствует высокий риск развития высокой степени повреждения шейки матки (CIN2, 3) и рака.

11.2 Роль экзогенных гормонов

В развитии рака шейки матки важную роль играет применение оральных контрацептивов. Различными эпидемиологическими исследованиями установлено, что оральные контрацептивы повышают риск развития инвазивной карциномы шейки матки. Весьма скудна информация о роли оральных контрацептивов в развитии аденокарциномы шейки матки. Риск развития рака шейки матки не возрастает если женщина принимала оральные контрацептивы в течении срока до 5 лет, достигает среднего уровня, если женщина принимала оральные контрацептивы от 5 до 9 лет, а их принятие свыше 10 лет значительно повышает риск. Оральные контрацептивы не ассоциируются с повышенным риском инфицирования вирусом папилломы человека, однако могут способствовать его развитию в прогрессирующее неоплазивное цервикальное повреждение; если женщина пользуется лишь оральными контрацептивами и не прибегает к барьерному методу контрацепции риск инфицирования вирусом папилломы человека возрастает.

Из всего вышесказанного исходит, что оральные контрацептивы играют важную роль в карциногенезе шейки матки, хотя следует отметить, что после прекращения их принятия риск снижается.

12. Гистология, анатомия и физиология шейки матки

Матка полый мышечный орган, в котором различают дно - fundus, тело - corpus, шейку - cervix. Длина шейки матки в женщинах детородного возраста составляет 3-4 см. Длина влагалищной части шейки матки составляет половину всей длины шейки, она имеет цилиндрическую или конусовидную форму, с диаметром 2-2,5 см. После родов шейка матки у женщины увеличивается в размере. Дистально расположенное отверстие влагалищной части шейки матки - наружный зев матки. Канал шейки матки (canalis cervicalis uteri) соединяет полость матки с полостью влагалища, он соединяет наружный зев с внутренним зевом. Он имеет веретенообразную форму, размер в поперечнике не более 7-8 мм.



Анатомия матки

В литературе приняты термины «эктоцервикс» и «эндоцервикс», первый обозначает влагалищную часть шейки матки, а второй - цервикальный канал.

Шейка матки в основном состоит из фиброзной ткани, количество эластичной и мышечной тканей составляет лишь 15%. В слизистой шейки матки выделяют эпителий двух типов: высокий цилиндрический (эндоцервикальный) и многослойный плоский эпителий. В 1997 Железнов выделил также и третий тип - метаплазированный плоский эпителий.

Влагалищная часть шейки матки покрыта плоским эпителием, а канал шейки матки цилиндрическим эпителием. Таким образом, в шейке матки сосуществуют эпителии различного эмбриологического происхождения: плоский эпителий развивается из эктодермы, а цилиндрический - из мезодермы. Расположение границы между эпителием этих двух типов зависит от многих факторов: возраста женщины, секреции гормонов, рН влагалища и т.п.

Эктоцервикс - покрыт многослойным плоским эпителием, который идентичен эпителию влагалища и состоит из 15-20 рядов клеток; исходя из многослойности и содержания гликогена и кератина он имеет защитную функцию. В многослойном плоском эпителии различают 4 типа клеток:

1. Базальные клетки, которые расположены на базальной мембране. их основная функция - регенерация многослойного плоского эпителия.
2. Парабазальные клетки расположены в 2-3 ряда над базальными клетками. Их функция также является регенеративной. Поэтому им, также как и базальным клеткам присуща митозная активность.
3. Промежуточные клетки состоят из 6-12 рядов. Они уже содержат гликоген, а в некоторых появляются гранулы кератина.
4. Поверхностные клетки являются самыми дифференцированными клетками плоского эпителия, содержащими в больших количествах гликоген и кератин. У них сморщенное пикнотическое ядро.

Эндоцервикс - покрыт однослойным цилиндрическим эпителием, который расположен на базальной мембране. Слизистая оболочка складчатая и образует древо жизни (*arbor vitae uteri*) - *plicae palmatae* (наподобие пальмовых листьев). Эндоцервикс не содержит истинных желез, но он богат криптами, которые расположены между складками, выстланы цилиндрическим эпителием и производят слизь. Эндоцервикс не имеет ровную поверхность, он зернистого строения из-за множества сосочковых структур, из-за чего он похож на виноградную гроздь. Каждый сосочек покрыт цилиндрическим эпителием, а строма содержит терминальную петлю капилляра. Высокий цилиндрический эпителий состоит из секреторных и мерцательных эпителиальных клеток. Главная функция первых производство слизи, а последних - транспортировка этого секрета.

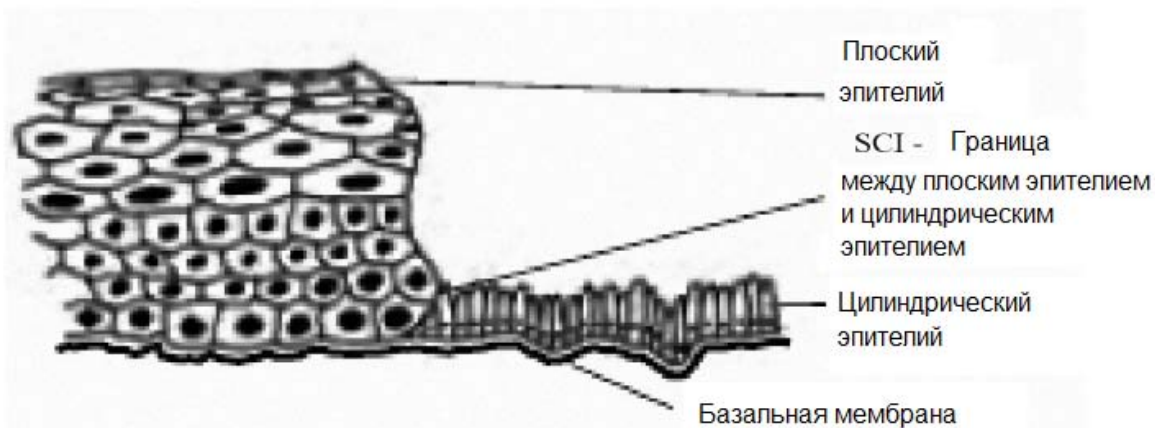


Иллюстрация № 9. Граница между плоским эпителием и цилиндрическим эпителием выстилающим шейку матки.

Меж плоским и цилиндрическим эпителием на протяжении всей жизни женщины идет «Борьба за Существование», на что воздействуют половые гормоны и локальные факторы (рН влагалища). Кислотная среда влагалища определяет замещение цилиндрического эпителия плоским эпителием, что обусловлено трансформацией резервных клеток, расположенных между базальной мембраной цилиндрическими клетками, в клетки плоского эпителия (клеточная метаплазия). Замещение цилиндрического эпителия плоским эпителием называют зоной превращения или трансформации.

Кровоснабжение, лимфатические протоки и узлы - кровоснабжение матки и шейки матки осуществляется через бедренную артерию и ее маточной, цервикальной (шейки матки) и влагалищной ветвями. Цервикальная ветвь спускается по всей длине шейки матки в положении 3 и 9 часов, что необходимо знать во время инъекции местных анестезионных средств. Лимфатические узлы и протоки расположены близ кровеносных сосудов и представляют путь распространения рака шейки матки. Крупная опухоль на поздних стадиях рака может осложнить дренаж лимфы и вызвать развитие лимфедемы.

Иннервация - в эктоцервиксе нет нервных окончаний, поэтому при проведении в этой области процедур (биопсия, криотерапия) нет необходимости анестезии. Эндоцервикс изобилует чувствительными нервными окончаниями.

13. Предраковые заболевания

Дисплазия собирательное наименование предраковых заболеваний, что означает нарушение процессов созревания и дифференциации клеток многослойного плоского эпителия шейки матки.

Исходя из степени распространения патологического процесса на различные слои плоского эпителия различают дисплазию легкой, средней и тяжелой степени.

Согласно новой классификации предраковые процессы обозначают термином CIN – Cervical Intraepithelial Neoplasia, - Цервикальная Интраэпителиальная Неоплазия, что является синонимом дисплазии. Различаются CIN1, CIN2, CIN3, что соответствует дисплазии легкой, средней и тяжелой степени. Кроме того CIN3 включает рак шейки матки in situ.

Классификацией Бетезда (2001 г.) для обозначения степени аномалии клеток плоского эпителия введены термины: интраэпителиальное повреждение низкой степени (Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion – LSIL), означающая легкую дисплазию (CIN1) , и интраэпителиальное повреждение высокой степени (High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion – HSIL), объединяющая умеренную дисплазию (CIN2), тяжелую дисплазию (CIN3) и рак шейки матки in situ.

Во время легкой дисплазии (CIN1) наблюдается пролиферация нижних слоев эпителия, в частности, базальных и парабазальных клеток, тогда как клетки верхнего слоя сохраняют дифференциацию, нормальное состояние и полярность расположения.

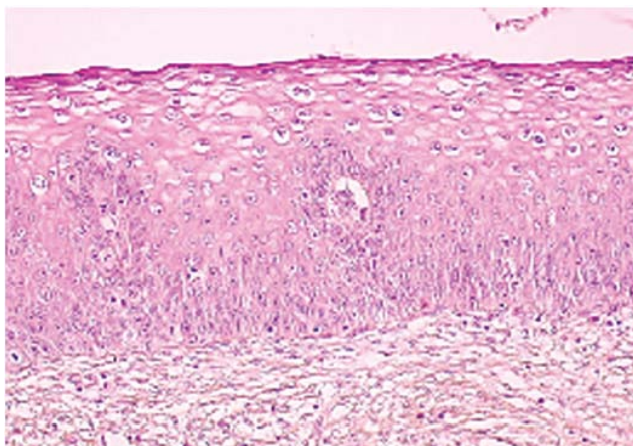


Иллюстрация № 10. CIN1 гистология, дисплазивные клетки расположены в нижней трети эпителия.

При дисплазии средней степени (CIN2) патологический процесс захватывает нижнюю половину эпителиального пласта. Клеточная атипия не наблюдается.

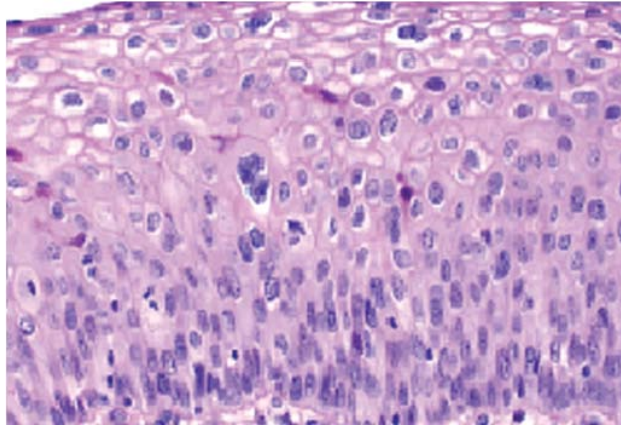


Иллюстрация № 11. CIN2 гистология, дисплазивные клетки расположены в нижней половине эпителия.

При дисплазии тяжелой степени (CIN3) процесс созревания и дифференциации клеток осуществляется лишь в поверхностном слое, две нижние трети эпителиального пласта захвачены патологическим процессом. Также наблюдается клеточная атипия (повышение ядерно-плазменного индекса, полиморфизм ядер, гиперхромность, атипичные митозы, многоядерность и т.д.)

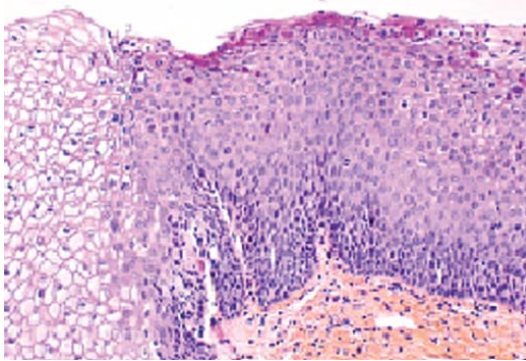
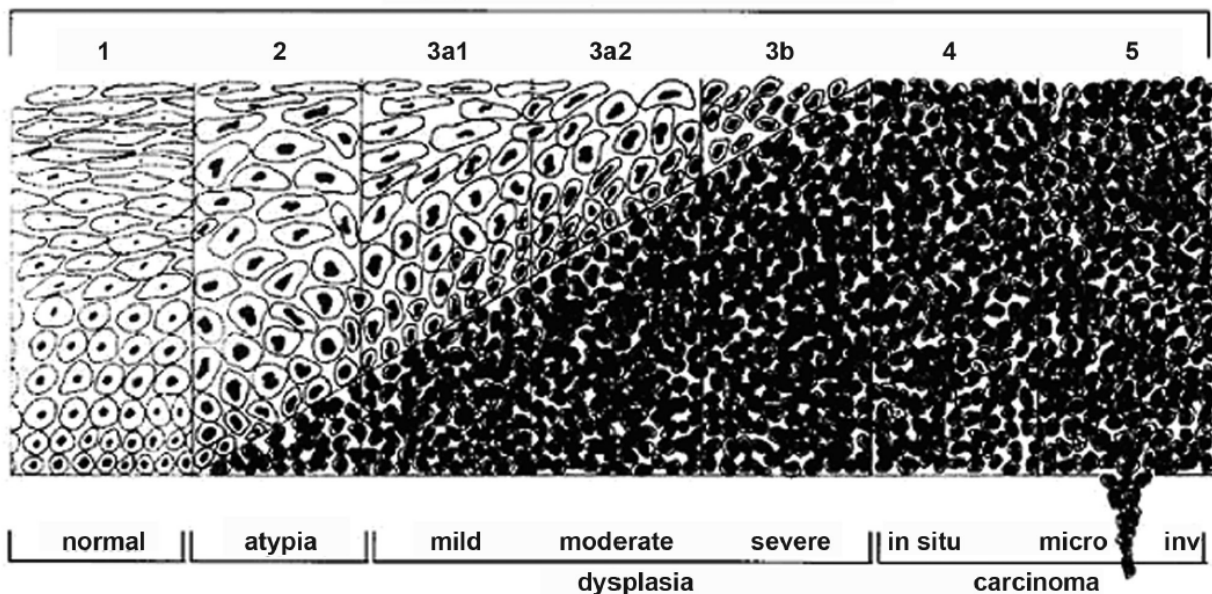


Иллюстрация № 12. CIN3 гистология, наблюдается нарушение дифференциации, дисплазивные клетки присутствуют во всей толще эпителия.

(Papanicolaou) PAP-classification



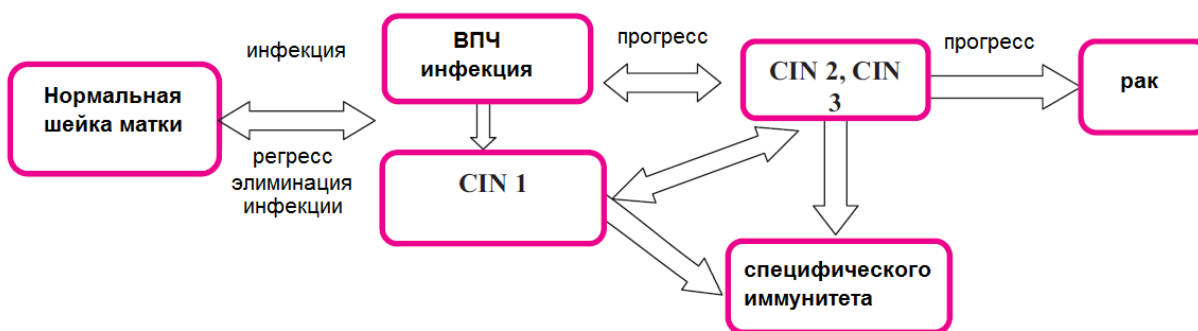


Схема 1. Схема канцерогенеза шейки матки. Weinstein et al., 2001 г.

Прогноз дисплазии шейки матки разной степени

Степень дисплазии	Регресс %	Персистенция %	Прогресс с переходом в CIN III %	Прогресс с переходом в инвазивную карциному %
CIN I	60	30	10	1
CIN II	40	40	15	5
CIN III	33	55	-	12

14. Понятие рака шейки матки, клинические симптомы, классификация FIGO

Рак шейки матки представляет злокачественную опухоль эпителия шейки матки.

Микрорак может быть асимптоматичным, он может быть обнаружен посредством либо ПАП-теста, либо кольпоскопического обследования. Макрорак сопровождается определёнными симптомами. Если женщина не живёт активной половой жизнью, то болезнь на протяжении долгого времени может протекать бессимптомно и может быть обнаружена на поздней стадии развития рака.

Ранние симптомы рака шейки матки:

- вагинальные выделения, часто с неприятным запахом;
- нерегулярные кровотечения у женщин репродуктивного возраста;
- посткоитальные кровотечения у женщин репродуктивного возраста;
- постменопаузные кровотечения;
- перименопаузные кровотечения, не поддающиеся лечению.

Более поздние симптомы:

- частое мочеиспускание и дизурия;
- боли в области поясницы;
- боли в нижней части живота.

Запоздалые симптомы:

- сильные боли в области поясницы;
- потеря веса;
- редкое мочеиспускание (по причине обструкции мочевых путей и почечной недостаточности);
- вытекание мочевых и каловых масс из матки (по причине формирования фистулы);
- отёк нижних конечностей;
- одышка (по причине анемии или метастазов в лёгких).

Существует несколько классификаций рака шейки матки, но самой распространённой является классификация FIGO, основанная на размерах опухоли и её распространении как в области таза, так и в отдаленных органах тела. Исключением является микрорак, стадии которого определяются патогистологическими признаками: глубиной и величиной инвазионного поражения с учётом эпителиального происхождения (плоскоклеточного и железистого).

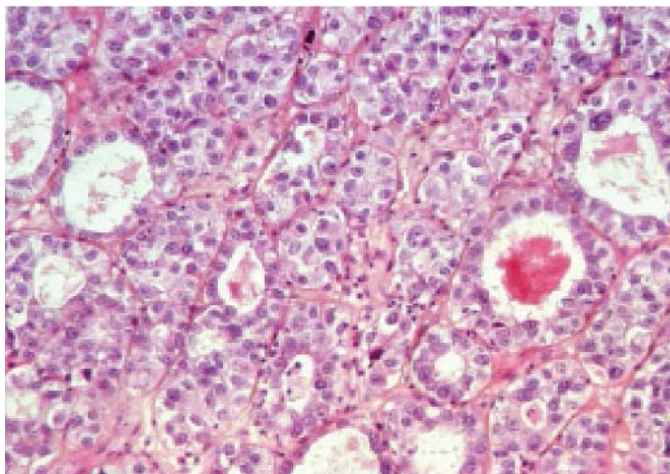


Иллюстрация № 13. Аденокарцинома шейки матки, инфильтрация стромы железистыми клетками различной величины и формы

14.1 Стадии рака шейки матки согласно FIGO

0 стадия – Карцинома in situ, цервикальная интраэпителиальная неоплазия CIN III (заболевание не выходит за рамки базальной мембраны, инвазия не наблюдается)

I стадия – рак не выходит за пределы шейки матки (не принимая во внимание инвазию тела матки)

IA стадия – микроинвазионный рак, который клинически не проявляется, диагноз ставится на основании микроскопического исследования.

IB стадия – рак не выходит за пределы шейки матки, и заболевание либо визуализируется клинически, либо наблюдаются микроповреждения, более серьёзные, чем при IA 2.

II стадия – рак выходит за пределы шейки матки (не принимая во внимание инвазию тела матки)

IIA стадия – рак выходит за пределы шейки матки, отмечается инвазия 2/3 верхней части влагалища, однако параметрий свободен (при оптимальных условиях лечения в 75% случаев отмечается продолжительность жизни сроком в 5 лет).

IIВ стадия – рак выходит за рамки шейки матки, отмечается инвазия параметрия, однако не распространяясь до стенок таза и 1/3 нижней части влагалища (при оптимальных условиях лечения в 65% случаев отмечается продолжительность жизни сроком в 5 лет).

III стадия – рак распространяется на стенки таза или 1/3 нижней части влагалища, вызывая формирование гидронефроза и почечной недостаточности.

IIIA стадия - рак распространяется на 1/3 нижней части влагалища, но не захватывает стенок таза (при оптимальных условиях лечения в 30% случаев отмечается продолжительность жизни сроком в 5 лет).

IIIB стадия – рак распространяется на стенки таза, формируется гидронефроз и почечная недостаточность (при оптимальных условиях лечения в 30% случаев отмечается продолжительность жизни сроком в 5 лет).

IV стадия – рак распространяется на другие органы

IVA стадия – инвазия мочевого пузыря и прямой кишки (при оптимальных условиях лечения в 10% случаев отмечается продолжительность жизни сроком в 5 лет).

IVB стадия – отдалённые метастазы (в лимфатические узлы за пределами таза, в почки, кости, лёгкие, печень, в головной мозг) – при оптимальных условиях лечения в <5% случаев отмечается продолжительность жизни сроком в 5 лет).

15. Скрининг рака шейки матки

Всемирная Организация Здравоохранения считает, что есть два пути решения проблемы рака шейки матки.

- **Профилактика в виде вакцинации;**
- **Ранняя диагностика рака и предраковых заболеваний, достижение чего возможно через осуществление скрининговой программы.**

Успех скрининга рака шейки матки обусловлен следующими факторами:

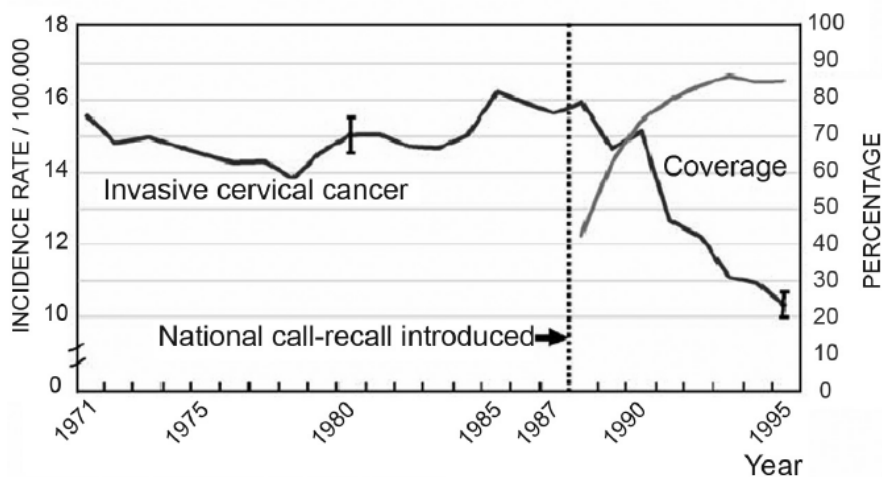
- **Анатомическое расположение шейки матки, которое облегчает ее доступность;**
- **Существование предраковой стадии, лечение которой эффективно, безопасно, несложно и на много дешевле, чем инвазивного рака;**
- **Наличие длительного периода с образования предракового повреждения до развития рака, что позволяет своевременное обнаружение и лечение патологии;**
- **Наличие валидных скрининговых тестов (ПАП тест, ВПЧ ДНК тест и визуальное обследование с использованием уксусной кислоты и раствора Люголя)**

Есть два вида скрининга: **Опportunистический (хаотический)** и **Организованный (запланированный)**.

При организованном скрининге существует компьютерная система «вызова-повторного вызова» (call-recall) женщин, которая опирается на данные регистрации населения. Учитывается как и возрастная группа участников, интервал скрининга, динамическое наблюдение над выявленными патологиями (follow-up) и лечение, так и обеспечение контроля качества всех этапов скрининга.

Во время оппортунистического скрининга этот процесс хаотичен и проводится либо по требованию женщины, либо с теми пациентами, кто обратился в клинику по иной причине. Недостатком оппортунистического скрининга является тот факт, что в данном случае обследование проводится не в группе риска, а среди женщин моложе 30, которым редко присущи предраковые процессы, тогда как выявленные повреждения легкой степени часто регрессируют спонтанно.

Преимущество организованного скрининга по отношению к оппортунистическому можно ясно представить на примере Великобритании, где в условиях лишь организованного скрининга добились резкого снижения как заболеваемости, так и смертности.



Сегодня нет единого мнения насчет того, с какого возраста и как часто нужно проводить скрининг рака шейки матки. В таблице представлен опыт разных стран.

Страна	Возрастная группа	Промежуток времени
Франция	25-65 лет	3 года
Италия	25-65 лет	3 года
Великобритания	25-65 лет	3 года
	50-65 лет	5 лет
Голландия	25-60 лет	5 лет
США	18-65 лет	ежегодно
	Спустя 3 года после начала половой жизни до 65 лет	
Австралия	18-70 лет	2 года
Новая Зеландия	20-70 лет	3 года
Литва	30-60 лет	3 года

Согласно рекомендациям организации Европа Против Рака (The Europe Against Cancer) скрининг рака шейки матки следует начать с возраста 25-30 лет до 65 лет с промежутками 3-5 лет.

Снижение показателя заболеваемости % рака шейки матки по периодичности проведения скрининга

Периодичность скрининга в годах	Снижение показателя заболеваемости рака шейки матки в %
	25-65 лет
1	93.5
2	92.5
3	90.8
5	83.6
10	64.1

- Организованный скрининг на основе ПАП теста состоит из следующих компонентов:
- выявление целевой популяции;
- эффективная организация процесса вызова (рекрутирования) женщин, при обеспечении максимального охвата;
- взятие и транспортировка цитологического мазка;
- цитологическое исследование и учет диагнозов;
- вызов женщин с нормальным цитологическим тестом через определенные промежутки времени;
- повторный вызов в случае неадекватного цитологического мазка;
- наблюдение, диагностика и лечение женщин с атипичным мазком;
- создание информационного банка, мониторинг и оценка программы.

15.1 Скрининг рака шейки матки в Грузии

В Грузии скрининговую программу рака шейки матки осуществляет Национальный Скрининг-Центр при совместном финансировании Тбилисского Муниципалитета и Фонда Народонаселения ООН UNFPA в Грузии. Скрининг проводится между женщинами возраста 25-60 лет, с целью скрининга используется ПАП тест, скрининг проводится с промежутком в 3 года.

В рамках означенной программы, с мая 2008 года по 18 декабря 2008 года скрининг рака шейки матки провели с 9010 женщинами возраста 25-60 лет. Из всех обследованных цитологические исследования имели место в 8124 случаях (90%), а кольпоскопическое обследование в 510 (5,6%) случаях. Из проведенных в 2008 году 9010 тестов 8157 (90%) случая были в пределах нормы, остальные 852 теста были квалифицированы в качестве не нормы.

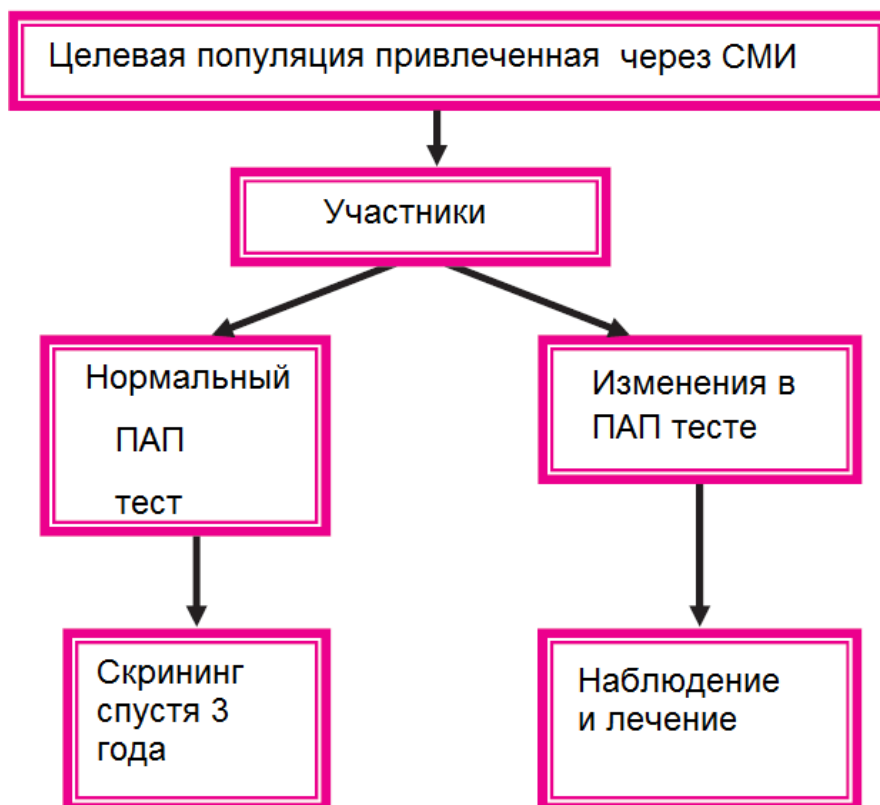


Схема № 2. Скрининг рака шейки матки в Грузии

15.2 Скрининг рака шейки матки на основе ПАП-теста

15.2.1 ПАП тест

ПАП тест - тест Папаниколау представляет цитологическую диагностику патологий шейки матки. Ее автором является греческий ученый Георгиос Папаниколау (1941). Метод предусматривает высокоспецифичный тест, специфичность которого составляет 60-95 %.

Рутинное цитологическое исследование

Взятие клеток на цитологическое исследование из видимой части шейки матки (эктоцервикс) и из канала шейки матки (эндоцервикс) происходит специальными инструментами, предназначенными для взятия материала. Перенесение клеток на предметное стекло происходит прямо или после помещения в специальную жидкую среду. Для проведения микроскопического анализа клетки необходимо покрасить.

Рутинная цитология представляет собой стандартный метод для первичного исследования шейки матки. Повторный ПАП-мазок применяется с целью исследования заранее подобранной популяции, в случае низкого качества цитологических патологий и как метод последующего наблюдения. Оценка качества цитологического мазка после лечения представляет собой основной компонент этой диагностики.

Жидкостная цитология

Жидкостной мазок, т.е. цитология на основе жидкости (LBC - Liquid Based Cytology), использует новую технологию переноса клеточного материала на предметное стекло. Для взятия материала рекомендуется использовать пластиковый цервикальный шпатель, хотя возможно использование эндоцервикального шпателя отдельно или в комбинации с лопаточкой. В это время не происходит нанесение материала на стекло, как это делается в случае рутинного цитологического мазка. Инструмент для взятия мазка вместе с самим мазком переносятся в специальный контейнер,

который также содержит специальную жидкость для транспортировки. Затем контейнер пересылается в специально оснащённую лабораторию.

Целесообразность применения жидкостной цитологии

Первейшим преимуществом метода жидкостной цитологии является то, что в это время почти все клетки переносятся в жидкость, в то время, как при рутинной цитологии часть мазка остаётся на инструменте для взятия мазка. Перенос клеток в жидкость увеличивает репрезентативность мазка. При жидкостной цитологии отмечается оптимальная фиксация. С другой стороны, изменённый фон требует соответствующей подготовки и адаптации цитопатолога.

Качество цитологического мазка

Критерии системы TBS адекватности

Основной инновацией системы The Bethesda (TBS, 1988 г.) является оценка адекватности материала. Первоначально было представлено три категории адекватности: удовлетворительная, удовлетворительная с ограниченными диагностическими возможностями и неудовлетворительная. Вторая категория применяется в основном для тех мазков, которые не содержат эндоцервикальные или метаплазийные клетки (показатели материала, взятые из трансформационной зоны), или отчасти для воспалительных мазков; хотя эта категория была изъята из последней классификации The Bethesda (2006), в следствии чего клиницист обязан брать повторный мазок. На сегодняшний день, не считая основного диагноза и описания материала, в форме диагноза должно быть отмечено наличие менее 10 эндоцервикальных клеток или воспалительных экссудатов, охватывающих менее 75% клеток. Неудовлетворительным считается мазок, который содержит только цилиндрические клетки без плоских эпителиоцитов. В этом случае клиницист должен потребовать взятие повторного мазка. В случае неудовлетворительного мазка обязательно нужно указать причину, и также необходимо указать информацию о взятии материала из трансформационной зоны.

Клеточность

В соответствии с системой TBS мазок рутинной цитологии должен содержать по меньшей мере 8000-12000 плоских эпителиоцитов (Solomon et al., 2002). Определение количества клеток происходит по общему принципу, а не путём посева каждой отдельной клетки. В TBS даны картины полей зрения, содержащих количество клеток, т.н. "reference images". Цервикальный мазок должен содержать хорошо визуализирующийся клеточный материал, который покрывает по меньшей мере одну треть предметного стекла. Согласно критерию TBS жидкостный цитологический мазок должен содержать по меньшей мере 5000 клеток. Критерием минимального количества клеток принято считать наличие 5000 клеток.

Так называемые перекрывающиеся факторы и другие критерии.

Другие причины, по которым невозможна интерпретация мазка, приведены в изданной в 1991г. системе TBS. Неудовлетворительными считаются мазки, в которых невозможна визуализация более 75% клеток по причине покрытия их кровью, воспаления или образования артефакта высыхания, а также мазки, поступившие в лабораторию на поломанном стекле или без идентификационного номера пациента.

Рекомендация

Если материал посчитают неадекватным, то, как минимум, должны быть использованы критерии TBS для рутинных мазков и LBC. Вместе с тем причина неадекватности должна быть указана в форме цитологического диагноза. Женщина с неудовлетворительным мазком должна быть приглашена повторно, и должен быть проведён мониторинг такого случая, Женщина должна быть приглашена повторно в случае, если своевременно не был взят новый мазок. Желательно всегда указывать о взятии мазка из трансформационной зоны.

Взятие материала из шейки матки и подготовка адекватного ПАП-мазка

Правильное взятие материала из шейки матки соответствующими инструментами значительно облегчает оценку ПАП-теста. Неправильно взятый мазок – основная причина ложных позитивных и ложных негативных результатов.

Оборудование, возможности

В скрининг программу включаются клинически здоровые женщины. Большое значение имеет их отношение к обслуживанию: довольны ли они или отказываются от проведения скрининга и контрольного теста. Для процедуры взятия мазка должна быть создана конфиденциальная, спокойная атмосфера. Осмотр шейки матки должен проводиться с использованием направленного света.

Инструменты должны быть подготовлены до обследования, чтобы пациенты как можно меньше времени проводили на гинекологическом кресле, в некомфортной позиции. Используемые приспособления включают в себя **перчатки, зеркала, инструменты для взятия материала, предметные стёкла, фиксатор, карандаш**.

Интервал времени между взятием материала и его фиксированием должен быть максимально сокращён. Для этого фиксатор должен быть раскрыт и заранее проверен. После взятия материала должны быть удалены средств стерилизации и остатки.

Также желательно, чтобы пациентки могли ознакомиться с **брошюрой**, написанной простым, разговорным языком, для того, чтобы они могли самостоятельно получить информацию относительно ожидаемых результатов. Анкета **клинических данных** должна быть заполнена правильно, на должном уровне.

Противопоказаниями для проведения скрининга шейки матки являются: полная гистерэктомия, ампутация шейки (если операция проведена по причине поражения цервикса, то вагинальный мазок должен проводиться с рекомендуемой частотой), наличие подозрения на рак и микроскопически выраженные повреждения в области шейки матки. В случае наличия этих последних признаков желательно направить пациентку на кольпоскопию или биопсию.

Факторы, нарушающие адекватность клеточности материала:

1. менструация, кровотечение;
2. вагинальное воспаление/инфекции;
3. половой контакт в течение 24 часов до взятия мазка;
4. тяжёлая генитальная атрофия (поздняя менопауза);
5. беременность, послеродовой период и период лактации;
6. физические манипуляции или химическое раздражение, такие как: предварительное вагинальное исследование, применение дезинфицирующих веществ (жидкостей), смазок, вагинальных лекарств, промываний или спермицидных средств (в течение 24 часов до взятия мазка), взятие прежнего мазка 3 неделями раньше, операция шейки матки с интервалом в 3 месяца;
7. радиотерапия.

Необходимо предусматривать эти факторы и свести до минимума их влияние. Качество цитологических препаратов может быть низким в ближайший период после беременности и родов, или по причине реактивных воспалительных изменений. Таким образом, у беременных женщин с негативной скрининг-историей взятие мазка желательно отложить на период 6-8 недель после родов, в случае если последний мазок не был взят на протяжении последних 3 лет и/или результаты скрининга предположительно не будут информативными. Если последний мазок окажется

патологическим или в указанный промежуток времени женщина забеременела, то нельзя откладывать взятие контрольного мазка.

Подготовка женщины для взятия материала. Взятие материала из шейки матки

1. До взятия материала женщине необходимо **объяснить**, для чего необходимо брать мазок и какие ожидаются сопутствующие явления или осложнения. Нужно **расспросить** ее насчет общего состояния здоровья. Необходимо **отметить** день последней менструации и данные последних родов. Надо **объяснить** пациентке, что в случае неудовлетворительного мазка, необходимо повторить обследование через 3-6 месяца. Пациентке необходимо понятно растолковать результаты цитологического исследования.
2. Для рутинного мазка стекла необходимо метить карандашом, разборчиво, с указанием идентификационных данных пациентки (имя, фамилия, номер, дата рождения) на матовом конце стекла. Пометки сделанные иным способом могут стереться во время обработки стекла.
3. **Максимально комфортабельно разместив пациентку на кресле** (в дорсальной или латеральной позиции), направляем **источник света** таким образом, чтобы хорошо видеть шейку матки. До взятия материала нельзя употреблять тампон.
4. Предварительно согрев **зеркало** в теплой воде или руке, вставляем его **во влагалище** вдоль вершины вульвы, введя наполовину разворачиваем на 90° и раскрываем после полного введения во влагалище. Лубриканты, как правило, не нужны. В случае необходимости применяется немножко теплой воды или лубрикант растворимый в воде, избегая загрязнения шейки матки, так-как от этого может пострадать качество материала. Шейку следует подвести для обследования настолько близко, чтобы не побеспокоить пациентку. Нужно описать внешнее состояние шейки матки, имеет или нет место патологическое состояние, или наблюдаются ли сомнительные симптомы. До взятия мазка нельзя подвергать шейку рутинному очищению или употреблять тампон.
5. Предраковые заболевания шейки матки в основном возникают в зоне трансформации (TZ), на границе многослойного плоского эпителия и цилиндрического эпителия эндоцервикса: поэтому важно **брать клеточный** материал сперва из этой зоны. Симбиоз плоских метаплазийных клеток и эндоцервикальных клеток в мазке означает, что материал взят из **трансформационной зоны**, однако это не создает гарантии того, что материал взят целиком из прилежащей зоны. В прошлом отсутствие эндоцервикальных компонентов считалось поводом для повторного взятия мазка. Продолжительные исследования показали, что у пациентов с последним отрицательным мазком, при отсутствии эндоцервикальных клеток нет высокого риска последующего повреждения цервикса, по сравнению с женщинами имеющими отрицательный мазок. Хотя, не взирая на это, именно присутствием эндоцервикальных клеток и/или метаплазийных клеток определяется взятие материала из целевой зоны.
6. Скрининг шейки матки всегда требует, чтобы эндо- и эктоцервикальный материал был взят **соответствующими инструментами**. Для взятия материала из трансформационной зоны используются деревянные или **пластиковые шпатели** (иллюстр. 14) Шпатели с удлинненными кончиками, **браш** (короткощетинистые эндоцервикальные щеточки) и метелочные **цервикальные щеточки** рекомендуемые инструменты для применения. Существуют шпатели с двумя вариантами кончиков: Ayré (короткий) кончик и Aylesbury (удлинненный) кончик. Аппликаторы с ватными кончиками более не употребляются.
7. Рекомендуются **3 метода взятия материала**:
 1. цервикальной щеточкой (с)

2. комбинацией шпателя и эндоцервикальной щеточки - для взятия материала из эктоцервикса и эндоцервикса (a и b)
3. только шпателем с удлиненным кончиком (a)



Иллюстрация № 14

Непозволительно использование лишь эндоцервикальной щеточки (b)

Цервикальная щеточка наилучший вариант когда пациентка беременна и имеет легко кровоточащую шейку матки. Комбинированный метод, с применением эндоцервикальной щеточки, предпочтителен когда граница между цилиндрическим и плоским эпителием расположена в эндоцервикальном канале (чаще у постменопаузных женщин), также после операции шейки матки, или когда имеется обширная эктопия цилиндрического эпителия. В некоторых странах, например в Великобритании, употребляют только шпатель.

8. Рутинное взятие и обработка мазка:

Взятие эндо- и эктоцервикального материала **цервикальной щеточкой** происходит одновременно: длинными щетинками забирают материал из эндоцервикса, короткими щетинками из эктоцервикса. Щеточка обрезана по краям таким образом чтобы брать клетки только при вращении по часовой стрелке.

1. Длинные щетинки щеточки помещаются в эндоцервикальный канал;
2. крутим щеточкой на 360 пять раз по часовой стрелке, слегка зажимая большим и указательным пальцами. Затем проводим по стеклу с обеих сторон цервикальной щеточки;
3. фиксируем мазок без промедления.



Иллюстрация № 15

9. Мазок можно зафиксировать посредством пипетки или «спрея», либо поместив все стекло в контейнер с фиксатором. **Для фиксации предпочтительно пользоваться 95% этиловым спиртом**, хотя можно использовать и другие фиксаторы. Стекло следует фиксировать не менее 10 минут. Затем вынуть из фиксатора и, дав высохнуть, поместить в коробку предметных стекол для транспортировки.

При использовании «спрея» для фиксации, фиксатор следует наносить с расстояния в 20 см. от стекла и под правильным углом. С меньшего расстояния струя может смыть клетки со стекла или заморозить их, а направляя струю под наклонным углом мы способствуем кучкованию клеток в капли. Во избежании каплеобразования не следует употреблять слишком много фиксатора. Гайдлайн BSCC (Великобритания) рекомендует при употреблении спрея для фиксации поместить стекло на горизонтальную поверхность дабы не допустить неравномерной фиксации. С началом фиксации не стоит медлить, всего несколько секунд иначе начнется образование артефактов высыхания мазка.

Незамедлительная фиксация мазка столь чрезвычайно важна поскольку даже частичное высыхание препарата искажает и меняет клеточные компоненты. Следует отметить, что мазки постменопаузных женщин и кровянистые мазки сохнут особенно быстро.

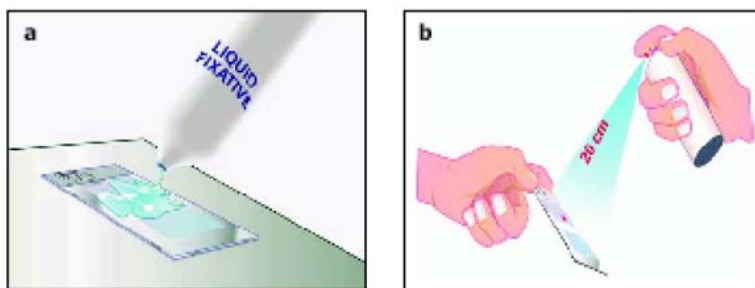


Иллюстрация № 16

- **Комбинация шпателя и эндоцервикальной щеточки**

Взятие мазка шпателем

1. Шпатель следует подбирать по анатомической совместимости кончика. Для не рожавших женщин используется кончик Aylesbury, для рожавших женщин широкий кончик Ayre. Удлиненный кончик входит в канал шейки матки, пока дугообразная поверхность не достигнет шейки матки;
2. осуществляя не менее 2 полных оборота по часовой стрелке останавливаем инструмент на позиции 9 часов, а если начали вращать против часовой стрелки останавливаемся в положении 3 часа, чтобы соскобленный материал оставался на верхней поверхности шпателя;
3. кончик шпателя соскабливает вход в шейку, а его менее выступающая часть, поверхность шейки. Необходимо как можно тщательнее соскоблить зону перехода плоского эпителия в цилиндрический (SCJ). Если наблюдается сильно выраженная эктопия, нужно отдельно соскоблить внешнюю часть шейки с помощью плоского конца шпателя Ayre;
4. после взятия мазка можно отложить шпатель продолжив процедуру цервикальной щеточкой. Высыхание взятого клеточного материала минимально, если оставить его на шпателе вместе со слизью на короткое время.

Взятие материала эндоцервикальной щеточкой

2/3 эндоцервикальной щеточки помещается в канал шейки матки, таким образом чтобы не закрывать от зрения дистальные ворсинки. затем вращаем щеточкой на 90°-180°.

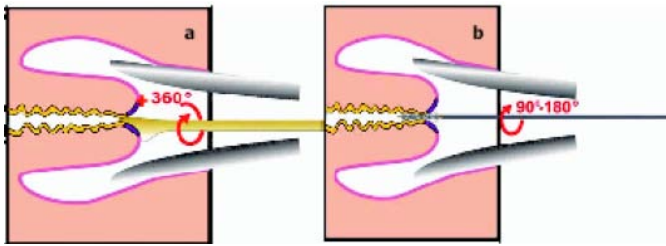


Иллюстрация № 17

- **Перенесение клеточного материала на предметное стекло**

Сразу же после извлечения эндоцервикальной щеточки из канала шейки, нужно прокатить ею (а не намазать) по внешней трети стекла в направлении обратном тому в каком мы вращали щеточкой при взятии материала. Движение щеточки должно быть в одном направлении (а не зигзагообразно), без нажима, чтобы получить тонкий и ровный мазок. затем как можно быстро нужно намазать материал взятый шпателем на среднюю треть стекла. Плотным прилеганием, продольным движением достигается перенесение материала с обеих поверхностей шпателя на предметное стекло.

Можно материал с щеточки перенести на верхнюю половину стекла продольно, а материал со шпателя на нижнюю половину стекла, также продольно.

Затем следует незамедлительно зафиксировать мазок используя один из вышеописанных методов. Так-как эндоцервикальные клетки высыхают очень быстро, побрызгав фиксатором на предметное стекло перед нанесением материала мы сможем добиться быстрой и качественной фиксации.

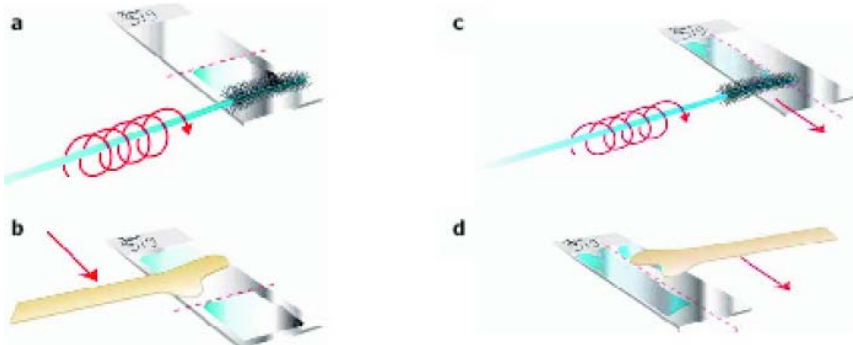


Иллюстрация № 18

Если сотрудник берущий мазок неопытен, для него сложно разместить два мазка на одно стекло обеспечив адекватную фиксацию обоих материалов до высыхания первого материала. В подобной ситуации легче нанести эндоцервикальный и экзоцервикальный материал на 2 стекла по отдельности, таким образом сперва фиксируется материал со шпателя и только затем можно приступить к взятию материала щеточкой.

- **Взятие материала только шпателем с удлиненным концом**

Третий вариант предусматривает взятие клеток из экзо- и эндо цервикса только с помощью шпателя с удлиненным концом. Материал с одной стороны шпателя переносится вдоль верхней половины стекла, материал со второй половины, вдоль нижней половины. Подобный метод употребляется в Англии.

Жидкостный цитологический тест

Для жидкостного теста материал берется точно также как и при рутинном ПАП тесте, однако применяются лишь пластиковые инструменты.

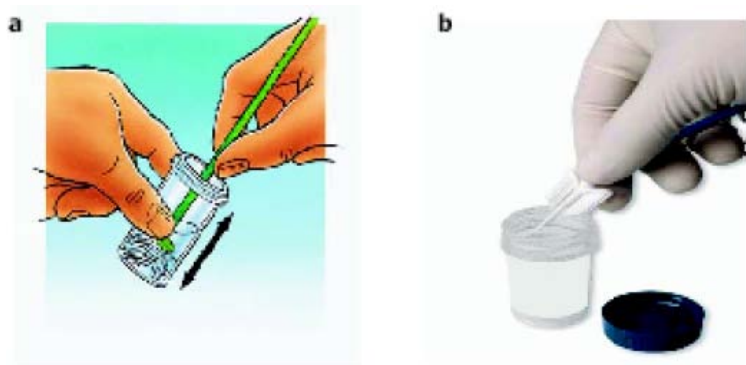


Иллюстрация № 19

10. Из-за необходимости быстрой фиксации мазка, зеркало приходится оставлять вставленным. Следует заранее объяснить причину этого пациентке. **Извлечение зеркала** происходит медленным движением, в раскрытом положении, пока не освободится шейка. Зеркало можно закрыть лишь после полного извлечения.
11. После завершения процедуры нужно **полностью заполнить анкету клинических данных** - с указанием полностью **имени, фамилии пациента, даты рождения** и других идентификационных данных. Также следует указать количество стекол и технику взятия материала, день последней менструации или последних родов и такие клинические данные как ациклическое кровотечение или подозрительный вид шейки. Сотрудник берущий материал должен убедиться, что женщина ясно поняла суть процедуры и также, где и когда можно получить результаты обследования. Необходимо соблюдать конфиденциальность информации содержащейся в анкете клинических данных.
12. После фиксации надо дать стеклу полностью высохнуть. Затем поместив в пластиковый **контейнер переслать в лабораторию**. Нельзя класть в контейнер мокрые препараты, так-как они могут прилипнуть к внутренней поверхности контейнера. Контейнер следует пометить идентификационными данными пациентки, которые должны совпадать с показателями анкеты клинических данных.

Показатели качества материала

Цитологическое заключение должно содержать оценку качества материала, а также информацию о состоявшемся/несостоявшемся взятии материала из трансформационной зоны (TZ). В случае если материал неудовлетворителен, надо указать причину.

Каждого общепрактикующего врача занимающегося взятием цитологического материала следует периодически ставить в известность насчет качества взятого им материала.

15.2.2 О терминах применяемых в цитологической диагностике шейки матки

Цитологический диагноз может иметь и текстовую часть, хотя желательно чтобы она была коротка. Каждый диагноз должен отражать принятую сегодня классификацию. Система The Bethesda System (TBS) была впервые предложена в 1988 году в качестве модели интерпретации состояния клеток. Ее цель состояла в унификации терминологии и улучшении контроля над пациентами. После нескольких лет исследований, в 1991 году система была пересмотрена, а в 2001 году опять претерпев изменения стала основой для всех употребляемых ныне в мире систем. Согласно европейским гайдлайнам настоятельно рекомендуется привести все терминологические системы в соответствие с категориями TBS.

Классификации WHO, CIN, NHSCSP

	Атипичные/смежные изменения		в плоских клетках-эпителиоцитах	
Норма	ВПЧ инфекция	легкая/CIN1	умеренная/CIN2	тяжелая/CIN2
			Железистая неоплазия/AIS	
	Атипичные/смежные изменения		в железистых клетках	

По системе Бетезда

	ASCUS	ASC-H	
Норма	LSIL	HSIL	ПАК
		AIS	
	Атипичные изменения	в железистых клетках	

Для оценки адекватности мазка в лаборатории рекомендуется использовать критерии классификации Бетезда, в частности: количество клеток должно составлять 8000-12000 плоских клеток на рутинный мазок и не менее 5000 на препарат LBC. Можно приложить примечания о присутствии воспалительного экссудата в мазке и взятии материала из трансформационной зоны для рутинного мазка и жидкостных препаратов, таким образом медсестры и врачи смогут принимать клинические решения о проведении или не проведении повторного обследования.

Совмещение различных цитологических классификаций:

Классификация Папаниколау	WHO	CIN (Richart,1973)	TBC 1991 (Luff,1992)	TBS 2001 (Solomon,Nayer 2003)	
I	Норма			Негативная, атипия эпителиальных клеток не наблюдается	
II	Атипия		Инфекция, реактивные изменения		
			ASCUS		ASCUS
	Атипичные железистые клетки		AGUS		ASC-H
III	Легкая дисплазия	Кондилома	LSIL	LSIL	
	Умеренная дисплазия	CIN I			
IV	Тяжелая дисплазия	CIN II	HSIL	HSIL	
	CIS	CIN III			
	AIS	CGIN	AGUS	AIS	
V	Инвазивный рак				

15.2.3 Классификация Бетезда (2001)

Оценка качества препарата

- Материал удовлетворителен для оценки;
- Материал неудовлетворителен для оценки;
- Материал непригоден для диагностики;
- Материал окрашен и исследован, но не пригоден для оценки состояния эпителия.

Общая категоризация

- Интраэпителиальное, или злокачественное повреждение не наблюдается;
- Аномалия эпителиальных клеток (требует уточнения плоскоклеточных или железистых);
- Другое - эндометрические клетки у женщин выше 40.

Описательная интерпретация/диагноз

Неопухолевые процессы

Интраэпителиальное повреждение или злокачественный процесс не отмечается (NLM)

Микроорганизмы

- *Trichomonas vaginalis*
- Грибок типа *Candida*
- Изобилие вагинальной флоры, характерное для бактериального вагиноза
- Бактерии типа актиномицетов
- Клеточные изменения характерные для вируса простого герпеса

Иные неопухолевые изменения

- Реактивные клеточные изменения ассоциированные с :
 - воспалением (в том числе, типичной репарацией);
 - облучением;
 - внутриматочной контрацепцией;
- Доброкачественными изменениями железистых клеток после гистэректомии
 - атрофические изменения

Другое

Эндометрические клетки (у женщин ≥ 40 возраста)

Аномалии эпителиальных клеток

Плоскоклеточные эпителиоциты

- Атипичические плоские эпителиоциты
 - с неопределенной (неизвестной) атипией (ASC-US)
 - исключение HSIL невозможно ASC-H
- Интраэпителиальное повреждение легкой степени (LSIL)
 - Клеточные изменения вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ)/легкая дисплазия/CIN1
- Интраэпителиальное повреждение тяжелой степени (HSIL)
 - умеренная (CIN2) и тяжелая дисплазия (CIN3), карцинома *in situ*
 - с подозрительными цитологическими признаками указывающими на инвазию
- плоскоклеточная карцинома

Железистые эпителиоциты

- **Атипичические неспецифические (NOS)**
 - эндоцервикальные клетки;
 - эндометрические клетки;
 - железистые клетки;
- **атипичические железистые/эндоцервикальные клетки, с подозрением на злокачественность**
- **эндоцервикальная карцинома *in situ***
- **аденокарцинома**
 - эндоцервикальная
 - эндометрическая
 - внематочного происхождения не классифицированная

15.2.4 Интерпретирование ПАП теста

Отрицательный результат на интраэпителиальные повреждения или злокачественность

В системе The Bethesda (TBS) эта категория соответствует категориям «Норма и доброкачественные изменения».

Описано множество вариантов доброкачественных клеточных образований: особенности, обусловленные гормональным статусом (послеродовые или атрофические), репаративные изменения, микрогландулярная гиперплазия, тубуло-эндометриоидная метаплазия, тубулярная метаплазия. В этой же группе объединены те изменения, которые обусловлены взятием клеток из нижнего сегмента матки, воспалением, наличием внутриматочных контрацептивов, также случайно обнаруженные доброкачественные железистые клетки в мазках, взятых после гистерэктомии. Клеточные изменения такого типа, если это не указывает на повышенный риск неоплазии, фиксировать необязательно. Вместе с тем, необходимо указать на обнаружение *Trichomonas vaginalis*, *Candida*, организмов типа актиномицетов, также многоядерные клетки вируса герпеса, так как они имеют потенциальное клиническое значение.

Клетки, которые определяют плоскоклеточные интраэпителиальные повреждения (неоплазия, дисплазия)

В системах, применяемых для описания спектра преинвазивных клеточных изменений, много терминологических расхождений. Во многих странах и клиниках они оцениваются как лёгкая, средняя и тяжёлая дисплазия/карцинома *in situ*, что вполне соответствует интраэпителиальной неоплазии шейки матки CIN 1-CIN 3 степеней. В системе The Bethesda (TBS) этот спектр классифицируется как плоское интраэпителиальное повреждение низкой степени и высокой степени: LSIL – Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion и HSIL – High Grade Squamous Intraepithelial Lesion.

Системы нумерации (Папаниколау I-V) больше не применяются: на сегодняшний день рекомендуется преимущественно текстовая характеристика, такая как дисплазия и SIL. В виду того, что для многих стран трудно менять принятую терминологию, то существуют строгие рекомендации, чтобы местная цитологическая терминология пришла в соответствие с системой The Bethesda (TBS), так как на сегодняшний день она очень широко применяется во всём мире. Например, старая классификация ВОЗ - Всемирной организации Здравоохранения (WHO) различает 3 степени дисплазии (лёгкую, умеренную и тяжёлую/карцинома *in situ*). В классификации The Bethesda (TBS), которую применяет ВОЗ, LSIL соответствует HPV/лёгкая дисплазия/CIN 1, HSIL соответствует умеренная/CIN 2 и тяжёлая дисплазия/карцинома *in situ*/CIN 3.

Лёгкая дисплазия – клеточные изменения, соответствующие LSIL и CIN 1

LSIL включает в себя изменения, которые, как известно, связаны с инфекцией вируса папилломы человека (ВПЧ), которая в большинстве случаев проявляется коилоцитами. Невозможно отличить LSIL от транзитной ВПЧ инфекции только цитологией. Необходимо наблюдение, чтобы определить тот контингент, в котором LSIL прогрессирует в повреждениях высокой степени. LSIL в системе The Bethesda и лёгкий дискариоз в NHSCSP (National Health Service Cervical Screening Programme) соответствуют гистологическому диагнозу – лёгкая дисплазия и CIN 1 CIN1 (NHSCSP, 2000).

Умеренная дисплазия – клеточные изменения, соответствующие HSIL и CIN 2

CIN 2 – это промежуточное состояние, когда клеточные изменения полностью не соответствуют CIN 3 / карцинома *in situ*. CIN 2 – это эквивалент умеренной дисплазии, умеренного дискариоза и относится к HSIL. В большинстве терминологических систем умеренная дисплазия связана с тяжёлой, как с повреждением высокой степени. Более того, эта связь уже строго рекомендована. Клиническое управление умеренной дисплазией не отличается от клинического

управления тяжёлой дисплазией (Kocjan et al., 2005). Тяжёлая дисплазия/карцинома in situ – клеточные изменения, соответствующие HSIL и CIN 3.

В цитологии HSIL и CIN 3 является эквивалентом тяжёлой дисплазии / карциномы in situ. Хотя HSIL включает в себя как умеренный, так и тяжёлый дискариоз, но при оформлении диагноза лучше указать CIN 3 или тяжёлую дисплазию.

Инвазионная плоскоклеточная карцинома

Диагноз инвазионного рака требует подтверждения гистологическим исследованием биоптата, но есть и такие цитологические изменения, которые указывают на возможность наличия инвазии. Большинство систем, включая The Bethesda, отметили, что необходимо указывать такие изменения в диагнозе, и определили отдельную категорию для самого часто встречаемого типа инвазионного рака – плоскоклеточный рак.

ASC атипичные / пограничные плоские клетки

На практике часто ставится диагноз атипичных / пограничных изменений, хотя подобная терминология может быть применена в тех случаях, когда реально есть сомнения по поводу того, какие это изменения – реакционные или изменения неоплазма. Большая часть таких изменений граничит с LSIL /лёгкой дисплазией и входит в систему The Bethesda как атипичные плоские клетки (эпителиоциты) с атипией неопределённого значения (ASC-US –Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance). Биопсия доказала, что приблизительно 10% таких клеток ассоциируются с CIN 2, 3. Не более, чем 3% мазков могут иметь такое наименование, но частота будет зависеть от местной частоты LSIL и HSIL.

Атипичные плоские клетки (эпителиоциты) ASC-H – с невозможностью исключить интраэпителиальное повреждение высокой степени (HSIL).

ASC-H – это подгруппа атипичных/пограничных изменений, которые вызывают подозрение на HSIL, а иногда на рак. Этот диагноз фиксируется, когда патологических клеток настолько мало, что невозможно определить диагноз более точно. Большинство систем предлагает записывать такие случаи в диагноз и определять, как отдельные категории. В британской классификации (BSCC) эта категория называется как “borderline, high-grade not excluded”. Этот термин связан не более, чем с 5-10% атипичных плоскоклеточных изменений и часто ассоциируется с CIN 2-3, установленной кольпоскопией и биопсией. Вместе с тем, применение этого термина должно строго контролироваться во избежание его использования в случае легко различимых HSIL.

Железисто-клеточные патологии

Железистые повреждения бывают реже, чем плоскоклеточные, но они создают важную группу, так как их сложно определить на основе цитологического скрининга, и ещё сложнее подтвердить кольпоскопией.

AIS эндоцервикальная карцинома in-situ.

Во многих системах, в том числе в классификации The Bethesda, AIS определяется как диагностируемый подтип, который соответствует CGIN (цервикальной железистой интраэпителиальной неоплазии – классификация NHSCSP). В виду того, что не существует чётких критериев различия между высокой и низкой степенью CGIN, любая железистая патология управляется одинаково.

Аденокарцинома

Как и в случае с плоскоклеточной карциномой, для диагностики инвазивной аденокарциномы необходимо гистологическое исследование биоптата, хотя в некоторых случаях

есть такие цитологические изменения, на основании которых возможно диагностировать инвазивную аденокарциному.

Атипичные/пограничные железистые клетки

В этом случае, так же, как и в случае наличия плоскоклеточных изменений, есть несколько примеров, когда в цитологическом диагнозе наблюдаются «неопределённые железистые клеточные изменения», хотя железистая неоплазия встречается сравнительно редко. Система The Bethesda различает отдельную группу «атипичных железистых клеток», классификация BSCC тоже предлагает выделить «пограничные изменения в железистых клетках» подобно пограничным изменениям, существующим в плоских клетках. При цитологическом исследовании шейки матки железистые изменения чаще бывают эндометриальными, чем эндоцервикальными. Иногда, в случае пользования внутриматочными контрацептивами, атипичные / пограничные изменения в железистых клетках могут быть отмечены скорее как доброкачественные, поэтому рекомендуется вовремя провести повторный тест для того, чтобы убедиться в результате. Система The Bethesda предлагает категорию «атипичные железистые клетки в соответствии с неоплазией» (со склонностью к AGC-неоплазии). Эта категория плохо определена на морфологической основе, но, так как атипичные клетки часто сосуществуют с неоплазией или опухолью, необходимы рекомендации для дальнейшего исследования.

Другие клеточные изменения

Цитология шейки матки не наилучший тест для диагностики рака эндометрия. Морфологически доброкачественные эндометриальные клетки не упоминаются в системе The Bethesda 1988 года. Они лишь упоминаются, когда речь идёт о женщинах с менопаузой. Категория «другие» предложена в настоящий момент для классификации мазков без морфологических отклонений, но в которых чёткие доброкачественные эндометриальные клетки. Наличие этих клеток у женщин старше 40 лет предопределяет высокий риск развития у них рака эндометрия, поэтому необходимо исследование эндометрия.

Врачи общей практики, гинекологи и сотрудники берущие мазок, должны быть информированы о процентном количестве взятых ими мазков с неудовлетворительной или недостаточной степенью (по сравнению со средними процентными показателями лаборатории/региона/страны). Эта информация должна отразиться в соответствующей форме и должна быть предоставлена лаборатории, участвующей в программе скрининга.

15.2.5 Стадии рака шейки матки по FIGO

0 стадия – Карцинома *in situ*, цервикальная интраэпителиальная неоплазия CIN III (заболевание не выходит за рамки базальной мембраны, инвазия не наблюдается)

I стадия – рак не выходит за пределы шейки матки (не принимая во внимание инвазию тела матки)

IA стадия – микроинвазивный рак, который клинически не проявляется, диагноз ставится на основании микроскопического исследования.

IA 1- стромальная инвазия не более 3 мм, а горизонтально не более 7 мм. (при оптимальном лечении в 98% случаев отмечается продолжительность жизни сроком в 5 лет);

IA 2- стромальная инвазия не более 3-5 мм, а горизонтально не более 7 мм. (при оптимальном лечении в 95% случаев отмечается продолжительность жизни сроком в 5 лет);

IB стадия – рак не выходит за пределы шейки матки, и заболевание либо визуализируется клинически, либо наблюдаются микроповреждения, более серьёзные, чем при IA 2.

IB 1- видимое повреждение не превышает 4 см (при оптимальном лечении в 85% случаев отмечается продолжительность жизни сроком в 5 лет);

IB 2- видимое повреждение не превышает 4 см (при оптимальном лечении в 75% случаев отмечается продолжительность жизни сроком в 5 лет);

II стадия _ рак выходит за пределы шейки матки (не принимая во внимание инвазию тела матки)

IIA стадия – рак выходит за пределы шейки матки, отмечается инвазия 2/3 верхней части влагалища, однако параметров свободен (при оптимальных условиях лечения в 75% случаев отмечается продолжительность жизни сроком в 5 лет).

IIB стадия – рак выходит за рамки шейки матки, отмечается инвазия параметрия, однако не распространяясь до стенок таза и 1/3 нижней части влагалища (при оптимальных условиях лечения в 65% случаев отмечается продолжительность жизни сроком в 5 лет).

III стадия – рак распространяется на стенки таза или 1/3 нижней части влагалища, вызывая формирование гидронефроза и почечной недостаточности.

IIIA стадия - рак распространяется на 1/3 нижней части влагалища, но не захватывает стенок таза (при оптимальных условиях лечения в 30% случаев отмечается продолжительность жизни сроком в 5 лет).

IIIB стадия – рак распространяется на стенки таза, формируется гидронефроз и почечная недостаточность (при оптимальных условиях лечения в 30% случаев отмечается продолжительность жизни сроком в 5 лет).

IV стадия – рак распространяется на другие органы

IVA стадия – инвазия мочевого пузыря и прямой кишки (при оптимальных условиях лечения в 10% случаев отмечается продолжительность жизни сроком в 5 лет).

IVB стадия – отдалённые метастазы (в лимфатические узлы за пределами таза, в почки, кости, лёгкие, печень, в головной мозг) – при оптимальных условиях лечения в <5% случаев отмечается продолжительность жизни сроком в 5 лет).

15.2.6 Классификация ВОЗ злокачественных опухолей шейки матки

Эпителиальные опухоли

Плоскоклеточные опухоли и их предшественники

Плоскоклеточная карцинома неспецифического типа

кератинизированные

некератинизированные

базалоидные

верукозные

кондиломатозные

папиллярные

лимфоэпителиомоподобные

переходно-плоскоклеточные

Микроинвазионная плоскоклеточная карцинома

Плоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия

интраэпителиальная неоплазия шейки матки

CIN 3/ плоскоклеточная карцинома in situ

Доброкачественные плоскоклеточные повреждения

остроконечная кондилома

плоскоклеточная папиллома

фиброэпителиальный полип

Железистые опухоли и предшествующие им повреждения

аденокарцинома

муцинная карцинома

эндоцервикальная

интестинальная

кольцевидноклеточная

с минимальными поражениями

вилогландулярная

эндометриоидная аденокарцинома

светлоклеточная карцинома

серозная аденокарцинома

мезонефрическая аденокарцинома

микроинвазионная аденокарцинома

аденокарцинома in situ

железистая дисплазия

доброкачественные железистые повреждения

Мюллеровская папиллома

эндоцервикальный полип

другие эпителиальные опухоли

аденосквамозная карцинома

светлоклеточный вариант

аденоидальная кистозная карцинома

аденоидальная базальная карцинома

нейроэндокринные опухоли

карциноид

атипичный карциноид

мелкоклеточная карцинома

крупноклеточная нейроэндокринная карцинома

недифференцированная карцинома

Мезенхимные опухоли и опухолевидные процессы

лейомиосаркома

эндометрическая стромная саркома, со злокачественностью низкой степени

недифференцированная эндоцервикальная саркома

гроздевидная саркома

альвеолярная мягкотканная саркома

ангиосаркома

злокачественная опухоль периферийных нервов

лейомиома

генитальная рабдомиома

послеоперационный узел веретенных клеток

Смешанные эпителиальные и мезенхимные опухоли

карциносаркома (злокачественная Мюллеровская смешанная опухоль, метаплазийная карцинома)

аденосаркома
опухоль Уильмса
аденофиброма
аденомиома

Меланоцитные опухоли

злокачественная меланома
невусоклеточный невус

Смешанные опухоли

опухоль герминационной линии
 опухоль желточного мешка
 дермоидальная киста
 зрелая кистозная тератома
лимфатические и гемопоэзные опухоли
злокачественная лимфома
лейкемия

Вторичные опухоли

15.2.7 Кольпоскопия

Для диагностики патологий шейки матки применяется кольпоскопическое обследование, посредством чего осуществляется обследование шейки матки и влагалища под 6-40-кратным увеличением.



Иллюстрация № 20. Нормальная шейка матки, обработанная 4% уксусной кислотой

Показания для применения кольпоскопии:

- оценка патологического цитологического ответа шейки матки;
- оценка клинически подозрительного состояния шейки матки.

При изменениях обнаруженных в результате ПАП-теста цель кольпоскопии состоит в:

- определении точного топографического/анатомического положения зоны трансформации;
- подтверждение или опровержение цитологического подозрения CIN;
- подтверждение или опровержение подозрения инвазивного рака;
- подтверждение или опровержение железистого повреждения;
- содействие лечению и мониторинг течения или обратного процесса CIN.

Перед проведением процедуры шейка матки промывается физиологическим раствором. Затем шейка обрабатывается 3-5% раствором уксусной кислоты. Участок побелевший в результате воздействия уксусной кислоты указывает на присутствие предракового повреждения.

Посредством кольпоскопии происходит обследование оригинального плоского эпителия, цилиндрического эпителия, границы между плоским и цилиндрическим эпителием SCJ и зоны трансформации.

Кольпоскопия считается удовлетворительной если есть возможность полностью обследовать зону трансформации.

В следствии обработки шейки матки раствором люголя (тест Шиллера) плоский эпителий получает темно-коричневую однородную окраску. Указанное происходит в силу факта, что плоский эпителий богат гликогеном, который взаимодействуя с йодом окрашивается в коричневый цвет. Предраковые клетки бедны гликогеном и меньше окрашиваются йодом. Тест Шиллера можно также использовать для демаркации патологических участков перед лечением.

На сегодня существуют следующие средства молекулярной диагностики генитальных папилломавирусных инфекций: методы выявления молекулярного гибрида (Hybrid Capture 2) и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для выявления папилломавируса посредством молекулярной диагностики исследуемый материал представляет влагалищный мазок.

Не все клетки, которые бедны гликогеном патологичны!

Не окрашиваются люголем даже будучи бедными гликогеном:

- незрелые метаплазийные плоские клетки;
- регенерирующий эпителий;
- врожденная зона трансформации;
- нормальный эпителий зараженный вирусом папилломы человека.

15.3 Другие скрининг тесты рака шейки матки

15.3.1 ВПЧ тест

С помощью метода Hybrid Capture 2 в исследуемом материале можно произвести определение свойств 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 68 генотипов а также идентификацию генотипов низкого (6/11/42/43/44) и высокого (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68) риска вируса папилломы человека.

На сегодня при диагностике ДНК папилломавируса во влагалищном мазке наибольшей точностью и чувствительностью отличается метод полимеразной цепной реакции. Преимущество данного метода заключается в возможности выявления следующих генотипов папилломавируса человека 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68.

15.3.2 Визуальные тесты скрининга VIA и VILI

Новыми методами скрининга шейки матки являются визуальные тесты: VIA - визуальное обследование с применением раствора уксусной кислоты, VILI - визуальное обследование с применением раствора люголя (йода).

VIA - известно также как прямое визуальное обследование (DVI). В этом случае слизистую шейки матки оценивают после применения 3-5% раствора уксусной кислоты невооруженным глазом, в условиях сильного прямого освещения. Присутствие четко выраженных выбеленных уксусной кислотой участков расценивается в качестве положительного теста.

При методе VILI - происходит оценка невооруженным глазом слизистой оболочки шейки матки после применения раствора люголя содержащего йод. Этот тест опирается на тот факт, что нормальный плоский эпителий содержит гликоген и соответственно окрашивается в коричневый цвет после нанесения йода. Дисплазийный эпителий не содержащий гликогена окрашивается в желтый или горчичный цвет.



Иллюстрация № 16. Визуальное обследование шейки матки обработанной раствором люголя a) VILI - отрицательный, b) VILI - положительный, c) VILI - положительный, инвазионный рак

16. Методы лечения рака и предраковых заболеваний шейки матки

Управление повреждению установленного кольпоскопическим путем возможно обработкой данного участка аблятивным (местным деструктивным) и эксцизионным методами, а в некоторых случаях посредством наблюдения. С точки зрения гистологической оценки зоны трансформации преимущество отдается эксцизионным методам лечения по сравнению с абляцией. Гистологическое исследование иссеченных тканей дает морфологу возможность подтвердить или опровергнуть вероятность микроинвазивного рака, железистого повреждения, установления краев поражения и определения глубины эксцизии.

16.1 Удаление поврежденного участка

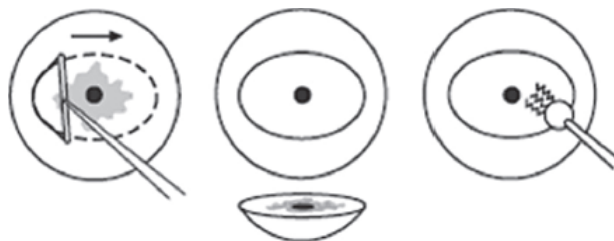
Цель иссечения (эксцизии) состоит в полном удалении поврежденного участка. Полностью иссеченный образец следует подвергнуть гистологическому исследованию. Кольпоскопическую оценку и планирование эксцизии должен осуществлять лишь опытный кольпоскопист.

Эксцизию зоны трансформации не следует проводить в случае CIN 1, за исключением случаев, когда указанный диагноз поставлен больше года. В случае подозрения на интраэпителиальную неоплазию высокой степени, или раннюю стромную микроинвазию или инвазию указанный метод нужно применить незамедлительно.

При применении эксцизии рекомендуется учитывать следующие моменты:

- Процедура должна проводиться под кольпоскопическим контролем.
- Поврежденный участок следует удалить вместе со всей зоной трансформации.
- Размер и форму удаляемого участка нужно определить по кольпоскопическому снимку повреждения.
- Эксцизию необходимо если повреждение распространилось в эндоцервикальный канал.

- Если повреждение распространилось в эндоцервикальный канал после эксцизии следует провести обследование канала шейки.



16.2 Местная деструктивная терапия (Абляция)

Местное деструктивное лечение преследует цель ликвидации CIN использованием радикальной диатермии, лазерной вапоризации, криотерапии или холодной коагуляции.

- При применении **радикальной диатермии** (или электрокоагуляции) используется негнувшаяся игла и целью вмешательства является деструкция тканей глубиной примерно 1 см.
- **Диатермокоагуляция** представляет метод, где для разрушения эпителия шейки матки используется тепловое воздействие глубиной 2-3 мм. Глубина деструкции довольно поверхностна, для того чтобы рекомендовать ее для лечения CIN.
- Во время **лазерной вапоризации** используется CO₂ - лазер в режиме высокой мощности: под кольпоскопическим контролем прямое назначение лазерного луча удаление тканей: рабочим принципом является испарение воды из клеток со скоростью света.
- **Криотерапия** (или криокаутеризация) осуществляется посредством криозонда, который воздействует на разрушаемые ткани холодом: глубина деструкции 3-4мм.
- При **холодной коагуляции** используется зонд на подобие криотерапии, с той разницей, что деструкция тканей через их нагревание до 1000°.

Использование всех вышеупомянутых методов возможно в амбулаторных условиях. Единственная дилемма заключается в том, что происходит разрушение тканей *in vivo* без их гистопатологического исследования, в следствии чего есть опасность, что в отдельных случаях железистая патология, AIS или инвазионная карцинома остаются невыявленными и соответственно лечение ведется неадекватно - вместо эксцизионного метода, путем деструкции. В этом заключается одна из причин того, что предпочтение отдается эксцизионному методу. Хотя, в соответствующих условиях и другие методы могут быть безопасными и эффективными.

Критерии для избрания деструктивного лечения следующие:

- необходима полная визуализация зоны трансформации;
- необходимо взять биопсический материал из одного или нескольких участков с кольпоскопически выраженными изменениями;
- заключение биопсии должно быть известно до начала деструктивного лечения;
- криотерапия не проводится в случае, если повреждением охвачено более 75% эктоцервикса, идет распространение на стенки влагалища или превышает края криозонда на более 2 мм. Сказанное касается и холодной коагуляции, но не относится к радикальной диатермии;
- при гистологическом исследовании цитологического, кольпоскопического или биопсического материала не должно наблюдаться инвазионное повреждение;
- в ПАП-тесте не должно быть железистых атипичных клеток;
- деструктивное лечение должно проводиться под кольпоскопическим контролем опытного кольпоскописта;

- необходимо вести адекватное динамическое наблюдение.

16.3 Рекомендации управления CIN 1

Возможны два подхода, наблюдение и лечение. Оба имеет свои преимущества и недостатки. Необходимо рассматривать два варианта:

- **Кольпоскопия удовлетворительна** - возможно как наблюдение, так и лечение. Во время наблюдения необходимо провести повторный тест и кольпоскопию через 12 и 24 месяца. Этот подход наиболее целесообразен для молодых женщин. Если повреждение сохранится в течении 2 лет, придется рассмотреть иные методы лечения, которые следует определить на основе заключения клинициста, с учетом анамнеза и клинического состояния пациентки.

В случае лечения можно применить как абляционный, так и эксцизионный методы. При наличии рекуррентного (повторного) CIN 1 предпочтение отдается эксцизионному методу лечения (LEEP/LLETZ).

- **Кольпоскопия неудовлетворительна:**
 - С целью исключения скрытого повреждения высокой степени (HGСIN) предпочтение отдается эксцизионному лечению LEEP/LLETZ неприемлемый подход лечения CIN 1????!?!;
 - местное деструктивное (абляционное) лечение при неудовлетворительной кольпоскопии;
 - нанесение подофилина и подобных веществ на слизистую влагалища и шейки матки;
 - гистерэктомия, в качестве метода лечения гистологически подтвержденного CIN 1 неприемлема, если нет наличия другой гинекологической патологии (напр. миомы матки)

16.4 Рекомендации управления CIN 2, CIN 3

Для женщин с гистологическим диагнозом CIN 2, CIN3 и удовлетворительной кольпоскопией как эксцизию, так и абляция считаются приемлемыми методами лечения. Предпочтение отдается эксцизионной процедуре (LEEP/LLETZ) из-за возможности регуляции глубины сечения и гистологической оценки иссеченной ткани. Процедура диагностического эксцизии рекомендуется в случае рецидивного CIN 2 CIN 3. (Wright et al., 2003;Prendiville, 2003a) для женщин с гистологическим диагнозом CIN 2, CIN 3 и неудовлетворительным кольпоскопическим исследованием не приемлема абляция, для них рекомендуется процедура диагностического эксцизии. В случае CIN 2, CIN 3 гистерэктомия не применяется в качестве начальной терапии.

Методы лечения рака шейки матки:

- **хирургический**
 - конизация
 - простая и обширная гистерэктомия
- **лучевой (радиационная - теле - и брахитерапия)**
- **химиотерапия - цисплатин**

16.5 Наблюдение после лечения

Женщины прошедшие лечение из-за повреждения высокой степени (CIN2, CIN 3,CGN) нуждаются в 6, 12 и 24 месячном наблюдении и ежегодном цитологическом обследовании (ПАП-тесте) в течении последующих 5 лет. Спустя 6 месяцев после лечения также проводится кольпоскопия. Большинство персистентных и рекуррентных заболеваний проявляется в первые 24 месяца, хотя есть данные, что риск сохраняется в течении 10 лет.

Женщины прошедшие лечение из-за повреждения низкой степени (CIN1) нуждаются в 6, 12 и 24 месячном наблюдении с последующим ПАП-тестированием. В случае нормальных результатов пациентка возвращается к рутинному режиму скрининга.

У женщин прошедших лечение из-за AIS риск рекуррентного заболевания гораздо выше чем в случае CIN 2, CIN 3.

Если края эксцизионного материала (иссеченной ткани) свободны от CIN и дополнительных повреждений частота остаточного заболевания после проведения эксцизионной процедуры весьма невелика.

17. ВПЧ вакцинация

Думать о создании вакцины ВПЧ начали после того, как было достоверно установлена тесная связь между раком шейки матки и типами высокого риска папилломавируса.

На сегодня создано 2 вакцины: Гардасил (Merck) и Церварикс (Glaxo Smith Kline). Квадривалентная вакцина Гардасил защищает от ВПЧ 6, 11, 16, и 18 типов, а бивалентная вакцина Церварикс от 16 и 18 типов ВПЧ. В обоих случаях вакцина подобна 1 капсиду ВПЧ и может вызвать образование типового иммунитета, не содержа при этом ту часть генома вируса, которая отвечает за развитие болезни и таким образом никогда не может стать причиной заболевания. Доказано, что антитела возникшие в результате вакцинации способствуют образованию более стойкого иммунитета, чем в случае инфицирования природным вирусом.

Согласно результатам исследований, в следствии вакцинации происходит защита от 6, 11, 16, и 18 типов ВПЧ в 95% случаев.

В практике чаще употребляется Гардасил.

Для достижения максимального профилактического эффекта в лучшем случае вакцинация должна состояться до инфицирования ВПЧ, т.е. до начала половой жизни (в возрасте 9-26 лет).

Вакцина вводится троекратно в виде инъекции: впервые, через 2 месячный промежуток и 6 месячный промежуток (с первой инъекции). Гардасил безопасная вакцина. Противопоказания ее применения не отличаются от противопоказаний рутинно употребляемых вакцин. Побочные следствия также аналогичны другим вакцинам.

Вакцинация не замещает скрининг шейки матки!

Часто задаваемые вопросы о заболеваниях шейки матки

По какому принципу осуществляется скрининг рака шейки матки?

Главнейшим методом скрининга рака шейки матки является ПАП-тест, который предусматривает исследование мазка шейки матки.

Почему необходим скрининг рака груди?

Скрининг рака шейки матки позволяет обнаружить все предраковые заболевания и инфекции. Посредством теста выявляется одна из основных причин развития рака шейки матки – изменения, вызванные папилломавирусом человека.

Поэтому скрининг рака шейки матки – наилучшее средство защиты от злокачественной опухоли!

По какому принципу проводится ПАП-тест?

Технически ПАП-тест проводится следующим образом: из т. н. Т-зоны матки (зона трансформации, перерождения) гинеколог шпателем или щёткой берёт мазок, который с соблюдением установленных правил помещается на предметное стекло микроскопа и отправляется в лабораторию для исследования под микроскопом.

Процедура, которая занимает несколько минут, может вызвать небольшой дискомфорт, который проходит после взятия мазка. Если вы при касании шпателем почувствовали боль, обязательно сообщите об этом гинекологу.

Сколько времени надо ждать ответа?

Итоги ПАП-теста женщина узнаёт приблизительно через неделю по месту проведения теста.

В каких случаях необходимо повторное обследование?

Согласно статистике в тех странах, где широко внедрена программа скрининга рака шейки матки, у 93,5% женщин, обследованных посредством ПАП-теста, не выявлено каких-либо подозрительных изменений. Врач может посоветовать женщине повторное обследование (перепроверку анализа) в том случае, если мазок не даёт удовлетворительной информации, например: исследуемые клетки покрыты кровью или слизью, мазок не взят так как полагается и т.д.

Если в итоге ПАП-теста выявлены определённые изменения (видоизменённые клетки), это не значит, что у вас обязательно рак, – в некоторых случаях такие изменения не должны вызывать тревоги, хотя для уточнения диагноза гинеколог возможно посоветует вам пройти кольпоскопическое обследование.

Как подготовиться к ПАП-тесту?

При подготовке к скринингу рака шейки матки помните:

- Недопустимо проведение ПАП-теста во время менструации; наилучшее время для проведения теста – это середина менструального цикла.
- Если при половом контакте вы используете барьерные средства, спермициды или лубриканты, то в ближайшие 24 часа проведение ПАП-теста не рекомендуется, так как входящие в состав контрацептивов химические вещества обязательно повлияют на итоги теста.

В тех странах, где внедрён скрининг рака шейки матки, значительно снизился показатель раковых заболеваний!

Каковы недостатки у скрининга рака шейки матки?

Иногда, в очень редких случаях, при скрининге рака шейки матки не фиксируются патологические изменения потому, что:

- иногда трудно отличить злокачественные клетки от доброкачественных;
- исследуемый материал (мазок) содержит очень мало патологических клеток.

Согласно статистике тех стран, где широко внедрена программа скрининга рака шейки матки, из каждых 10 анализов 1 нуждается в перепроверке, так как:

- возможно - у вас будет выявлена инфекция, которую необходимо лечить;
- исследуемые клетки покрыты кровью или слизью;
- в мазке было очень мало исследуемых клеток;
- исследуемый материал не был как следует подготовлен;
- может сломаться стекло, на которое поместили мазок.

**В итоге обнаружения патологии шейки матки на ранней стадии и её лечения
возможность избежать рака возрастает до 75-100%!**

Является ли скрининг средством превенции рака шейки матки?

Скрининг позволяет обнаружить патологические изменения в клетках шейки матки.

**Особенно внимательны должны быть женщины, у которых отмечаются следующие
риск-факторы:**

- **раннее начало половой жизни;**
- **большое количество половых партнёров;**
- **наличие в анамнезе заболеваний, передающихся половым путём;**
- **несколько родов (риск заболевания возрастает с каждым родами);**
- **наличие инфекции папилломавируса человека;**
- **вредные привычки – очень высок риск заболевания среди курящих;**
- **необходимо обратить особое внимание на хронические воспаления, заболевания, передаваемые половым путём, и предраковые заболевания. Не откладываете на потом их лечение.**
- **незамедлительно обращаетесь к врачу, если у вас наблюдается: кровотечение из матки, патологические выделения из матки или нарушение менструального цикла.**

Использованная литература:

1. Скрининг и диагностика рака молочной железы и шейки матки; Национальная рекомендация для клинической практики / Государственный стандарт управления клиническим состоянием. (Гайдлайн/Протокол) - 2010 г. Тбилиси
2. ACCP Strategies for Cervical Cancer, Cervical Cancer Prevention Issues in Depth #2, 2004
3. Coleman D., Day N., Douglas G., Farmery E., Lynge E., Philip J., & Segnan N. (1993). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. Eur J Cancer 29A Suppl 4: S1-S38.
4. Comber H. & Gavin A. (2004). Recent trends in cervical cancer mortality in Britain and Ireland: the case for population-based cervical cancer screening. Br. J. Cancer 91: 1902-1904.
5. Comprehensive Cervical Cancer Control, A guide to essential control, WHO, 2006
6. Council of the European Union (2003). Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). Off. J. Eur. Union L 327/34-38.
7. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening 2008
8. European Commission (2003). Proposal for a Council Recommendation on Cancer Screening (presented by the Commission). Brussels, 5.5.2003. COM(2003) 230 final. 2003/0093 (CNS), 1-21.
9. Hakama M., Miller A.B., & Day N.E. (1986). Screening for cancer of the uterine cervix. From the IARC Working Group on Cervical Cancer Screening and the UICC Project Group on the Evaluation of Screening Programmes for Cancer. IARC Sci. Publ. , 1-315.
10. IARC (2005). Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 10. IARC Press, Lyon
11. Luesley DM, Shafi MI, Jordan JA. Handbook of Colposcopy, 2002
12. Managing HPV: A New Era in Patient Care, Association of Reproductive Health Professionals, 2009
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer Screening. V.1.2009
14. Ostor A.G. (1993). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int. J. Gynecol. Pathol. 12: 186-192.
15. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. (2005) Global cancer statistics 2002. CA Cancer J. Clin. 55:74-108.
16. Ronco G., Segnan N., & Ponti A. (1991). Who has Pap tests? Variables associated with the use of Pap tests in absence of screening programmes. Int J Epidemiol 20: 349-353.
17. Sankila R., Demaret E., Hakama M., Lynge E., Schouten L.J., & Parkin D.M. (2000). Evaluation and monitoring of screening programmes, Office for Official Publications of the European Communities edn.
18. Sant M., Aareleid T., Berrino F., Bielska L.M., Carli P.M., Faivre J., Grosclaude P., Hedelin G., Matsuda T., Moller H., Moller T., Verdecchia A., Capocaccia R., Gatta G., Micheli A., Santaquilani M.,
19. Syrjandnen K.J. (1996). Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 65: 45-53.
20. The Case for Investing in Cervical Cancer Prevention, Cervical Cancer Prevention Issues in Depth #3, 2004
21. van Ballegooijen M., Koopmanschap M.A., van Oortmarssen G.J., Habbema J.D.F., Lubbe Th.N., & van Agt H.M. (1990). Diagnostic and treatment procedures induced by cervical cancer screening. Eur J Cancer 26: 941-945
22. WHO (2002). National Cancer Control Programmes. Policies and Managerial Guidelines, 2nd edition. World Health Organization, Geneva.
23. World Cancer Report, WHO International Agency for research on Cancer, 2008
24. Zappa M. & Ciatto S. (2000). Cervix cancer: Case-control studies on screening. In: Evaluation and Monitoring of Screening Programmes (eds Sankila R., Demaret E., Hakama M., Lynge E., Schouten L.J. & Parkin D.M.), pp. 99-118. Europe Against Cancer Programme, Brussels, Luxemburg.