

Содержание

Список сокращений и условных обозначений	8
Предисловие к изданию на русском языке	9
Предисловие к третьему изданию на английском языке	10
Предисловие к первому изданию на английском языке	12
Благодарности	13
Глава 1. Гистология новообразований нижних половых путей	15
1.1. Введение	15
1.2. Терминология	15
1.3. Гистологические характеристики цервикальной интраэпителиальной неоплазии или плоскоклеточных интраэпителиальных поражений	18
1.4. Железистая интраэпителиальная неоплазия и аденокарцинома <i>in situ</i> в шейке матки	21
1.5. Ранняя инвазивная карцинома	22
1.6. Влагалищная интраэпителиальная неоплазия	25
1.7. Предопухольные изменения в вульве	26
1.8. Сходные темы	27
1.9. Литература	27
Глава 2. Вирус папилломы человека в патогенезе неоплазии нижних половых путей	28
2.1. Введение	28
2.2. Характеристики вируса папилломы человека	28
2.3. Проявления папилломавирусной инфекции со стороны половых органов	29
2.4. Распространенность генитальной папилломавирусной инфекции	33
2.5. Передача генитальной папилломавирусной инфекции	33
2.6. Факторы риска генитальной папилломавирусной инфекции	33
2.7. Естественное развитие папилломавирусной инфекции в шейке матки	33
2.8. Молекулярные пути онкогенеза вируса папилломы человека	34
2.9. Влияние взаимодействия папилломавирусной инфекции и клеток хозяина: предрасполагающие факторы для неоплазии	35
2.10. Роль выявления онкогенной папилломавирусной инфекции в профилактике предраковых изменений нижних половых путей	36
2.11. Литература	37
Глава 3. Обследование при предраковых изменениях шейки матки. Использование кольпоскопии	38
3.1. Введение	38
3.2. Основы оценки тканей при кольпоскопии	38
3.3. Кольпоскопия	39
3.4. Видеокольпоскопия	45
3.5. Изображение и управление электронными данными	45
3.6. Литература	46
Глава 4. Кольпоскопия нормальной шейки матки. Обязательный метод исследования для установления диагноза предрака изменений шейки матки	47
4.1. Введение	47
4.2. Цервикальный эпителий: естественное развитие	47
4.3. Цервикальный эпителий: топография	48
4.4. Цервикальный эпителий: кольпоскопическая картина	49
4.5. Плоский метаплазированный эпителий	52
4.6. Кольпоскопия шейки матки у подростков	60
4.7. Цервикальный эпителий во время беременности и в послеродовом периоде	60
4.8. Влияние естественного родоразрешения на цервикальный эпителий	64
4.9. Цервикальный эпителий во время менопаузы	64
4.10. Пероральные контрацептивы и их влияние на шейку матки	66
4.11. Врожденная зона трансформации	68
4.12. Литература	72
Глава 5. Цитология и скрининг предраковых изменений шейки матки	73
5.1. Введение	73
5.2. Цитологические классификации	73
5.3. Протокол цитологического исследования	74
5.4. Направление к врачу	81
5.5. Цитодиагностика цервикальной железистой интраэпителиальной неоплазии/аденокарциномы <i>in situ</i>	81
5.6. Цитологические характеристики аденокарциномы	83
5.7. Скрининг на рак шейки матки	83
5.8. Улучшение скрининга на рак шейки матки	85
5.9. Интерпретация результатов цитологического исследования	87

5.10. Роль анализа на вирус папилломы человека в программе скрининга рака шейки матки Национальной службы здравоохранения Великобритании	88
5.11. Первичный скрининг на вирус папилломы человека	89
5.12. Тест на вирус папилломы человека при наблюдении после лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии	90
5.13. Анализ вируса папилломы человека для стратификации небольших цитологических изменений	90
5.14. Роль типоспецифических тестов вируса папилломы человека	90
5.15. Литература	91
Глава 6. Диагностика предраковых изменений шейки матки: использование кольпоскопии	92
6.1. Введение	92
6.2. При каких цитологических изменениях необходимо проводить дальнейшее исследование	92
6.3. Кольпоскопия: первичное клиническое обследование	92
6.4. Обоснование для использования кольпоскопии в диагностике предраковых изменений шейки матки	93
6.5. Кольпоскопическая картина аномального (атипического) цервикального эпителия	94
6.6. Кольпоскопическая классификация аномального (атипического) цервикального эпителия	103
6.7. Кольпоскопическое исследование предраковых изменений/рака шейки матки	105
6.8. Доброкачественная кондилома шейки матки	121
6.9. Корреляция результатов диагностических методов в выявлении предраковых плоскоклеточных поражений	127
6.10. Отсутствие корреляции между результатами диагностических методов	132
6.11. Диагностика ранней инвазии	133
6.12. Доклиническая инвазивная карцинома (подозреваемая/выявленная при кольпоскопии): кольпоскопия и морфология	139
6.13. Предраковые железистые изменения шейки матки	141
6.14. Кольпоскопическая диагностика поверхностной аденокарциномы шейки матки	145
6.15. Литература	151
Глава 7. Ведение предраковых поражений шейки матки	152
7.1. Введение	152
7.2. Обоснование для проведения лечения	152
7.3. Кольпоскопические и морфологические характеристики цервикальной интраэпителиальной неоплазии: обязательное условие для лечения	152
7.4. Биопсия под контролем кольпоскопии	155
7.5. Тактика лечения при аномальной цитологии	156
7.6. При каких поражениях нужно проводить лечение	159
7.7. Обязательные условия для лечения	161
7.8. Методы лечения	162
7.9. Эксцизионные методы удаления цервикальной интраэпителиальной неоплазии	171
7.10. Лечение поражений, выходящих за пределы аномальной (атипической) зоны трансформации	182
7.11. Гистерэктомия в лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии	183
7.12. Ранние осложнения лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии	184
7.13. Отдаленные осложнения лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии	185
7.14. Наблюдение после лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии	189
7.15. Лечение при подозрении на рецидив	191
7.16. Предраковые изменения при беременности	192
7.17. Предраковые изменения у ВИЧ-положительных пациентов	196
7.18. Лечение плоскоклеточной карциномы шейки матки с поверхностной инвазией (стадия I по классификации Международной федерации акушерства и гинекологии)	198
7.19. Литература	202
Глава 8. Влагищная интраэпителиальная неоплазия	204
8.1. Введение	204
8.2. Естественное развитие влагищной интраэпителиальной неоплазии	204
8.3. Этиология	205
8.4. Клиническая картина	205
8.5. Влагищная интраэпителиальная неоплазия после гистерэктомии	208
8.6. Биопсия при влагищной интраэпителиальной неоплазии	210
8.7. Морфология влагищной интраэпителиальной неоплазии: предраковые изменения?	212
8.8. Предраковые изменения и карцинома влагища: часть неопластического синдрома нижних половых путей	213
8.9. Лечение влагищной интраэпителиальной неоплазии	219
8.10. Литература	223
Глава 9. Вульварная интраэпителиальная неоплазия	224
9.1. Введение	224
9.2. Эпидемиология и патогенез	224
9.3. Естественное развитие вульварной интраэпителиальной неоплазии: каковы показания к лечению?	227

9.4. Морфология	228	10.6. Поражения, имитирующие интраэпителиальную неоплазию	280
9.5. Общее клиническое исследование	230	10.7. Поражение анального канала	281
9.6. Клиническое исследование (специфическое)	235	10.8. Тактика лечения	282
9.7. Вульварная интраэпителиальная неоплазия с поражением сальных желез	242	10.9. Литература	287
9.8. Рак вульвы с поверхностной инвазией	243	Глава 11. Аденоз половых путей	288
9.9. Склерозирующий лишай	247	11.1. Введение	288
9.10. Болезнь Педжета (неплоскоклеточная интраэпителиальная неоплазия)	250	11.2. Анатомия развития	288
9.11. Поражения вульвы, ошибочно принимаемые за рак или предраковые изменения	252	11.3. Аномалии развития, вызванные диэтилстильбэстролом	289
9.12. Кожа и прилегающие придатки, которые имеют важное значение для лечения вульварной интраэпителиальной неоплазии	259	11.4. Текущее положение дел	292
9.13. Ведение вульварной интраэпителиальной неоплазии	260	11.5. Литература	292
9.14. Лечение карциномы вульвы с поверхностной инвазией	274	Глава 12. Инфекционные и другие заболевания, вызывающие сомнения при диагностике предраковых изменений нижних половых путей	293
9.15. Литература	275	12.1. Введение	293
Глава 10. Периаанальная и анальная интраэпителиальная неоплазия	276	12.2. <i>Trichomonas vaginalis</i>	293
10.1. Эпидемиология	276	12.3. Бактериальный вагиноз	294
10.2. Этиология	276	12.4. Кандидоз	294
10.3. Связь с другими половыми интраэпителиальными неоплазиями	277	12.5. Генитальная инфекция, вызванная вирусом герпеса	295
10.4. Обследование	277	12.6. Вирус папилломы человека	299
10.5. Клиническая картина	278	12.7. Децидуоз шейки матки при беременности	301
		12.8. Полиповидные образования шейки матки	303
		12.9. Литература	305
		Предметный указатель	306

Гистология новообразований нижних половых путей

1.1. Введение

Примерно одна из десяти злокачественных опухолей, диагностируемых по всему миру у женщин, развивается в шейке матки. За исключением стран с эффективными программами скрининга, распространенность онкологических заболеваний практически не меняется. Обнаружение цитологических изменений и анатомически подтвержденных предраковых состояний позволяет выявлять плоскоклеточные опухоли шейки матки на доклинической стадии. Это приводит к значительному снижению распространенности злокачественных новообразований при проведении эффективных программ скрининга.

1.2. Терминология

Очень важное значение имеет наличие стандартизированной терминологии для цитологических и гистологических изменений, чтобы можно было проводить корреляцию с кольпоскопической картиной. За последние 15 лет наше понимание молекулярных изменений, связанных с новообразованиями нижних половых путей, значительно углубилось. В соответствии с этим изменилась и терминология, при этом каждая новая система классификации становится все более сложной. Постепенно терминология становится более стандартизированной, а заключения гистолога и клинициста — более достоверными. Важно, чтобы по всему миру использовалась одна номенклатура для статистической обработки, хотя в настоящее время по-прежнему сохраняются различия в терминологии, применяемой в США и других странах.

Концепция предшественников рака шейки матки

Концепция предшественников рака шейки матки появилась в 1886 г., когда Уиллиамс (Williams) возле инвазивного рака отметил зоны эпителия, которые он расценил как неинвазивные. Термин «карцинома *in situ*», предложенный Бродерсом (Broders) в 1932 г., используется до настоящего времени. Смит (Smith) и Пембертон (Pemberton) в 1934 г. описали взаимосвязь карциномы *in situ* с инвазивным раком, когда увидели изменения, расцененные Бродерсом (Broders) как карцинома *in situ* при ретроспективном анализе

биоптатов у пациентов с впоследствии выявленным инвазивным раком. Эта комбинация гистологических наблюдений и ретроспективного клинического анализа привела к концепции, согласно которой инвазивная плоскоклеточная карцинома развивается из предраковых изменений, определяющихся при морфологическом исследовании (рис. 1.1).

Карцинома *in situ*

С развитием эксфолиативной цитологии стало понятно, что не при всех заболеваниях шейки матки определяются атипичические изменения на всю толщу тканей, описанные как карцинома *in situ*. Изменения, которые морфологически были менее выражены, чем карцинома *in situ*, но включали ее различные цитологические и гистологические характеристики, имеют широкий гистологический спектр, варьируя от минимальных изменений, напоминающих нормальный эпителий с возрастающей выраженной атипией и дезорганизацией, до классической карциномы *in situ*. Реган (Reagan) и соавт. в 1956 г. ввели термин «дисплазия» для описания гистологических и цитологических изменений, занимающих промежуточное положение между нормальным эпителием и карциномой *in situ*. После этого Уолтер (Walter) и Реган (Reagan) в 1956 г. подразделили дисплазию на 3 группы — легкую, умеренную и тяжелую в зависимости от степени, на которую слой эпителиальных клеток замещен атипичическими клетками. Чем выше степень гистологических изменений, тем выше риск развития рака и прогрессирования до инвазивной формы.

Предшественники рака шейки матки

- Существуют предопухольные изменения для рака шейки матки, которые можно определить при цитологическом исследовании.
- Их можно классифицировать по степени:
 - 1) на легкую (цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1 — плоскоклеточные интраэпителиальные поражения легкой степени);
 - 2) умеренную (цервикальная интраэпителиальная неоплазия 2 — плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени);
 - 3) тяжелую (цервикальная интраэпителиальная неоплазия 3 — плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени).

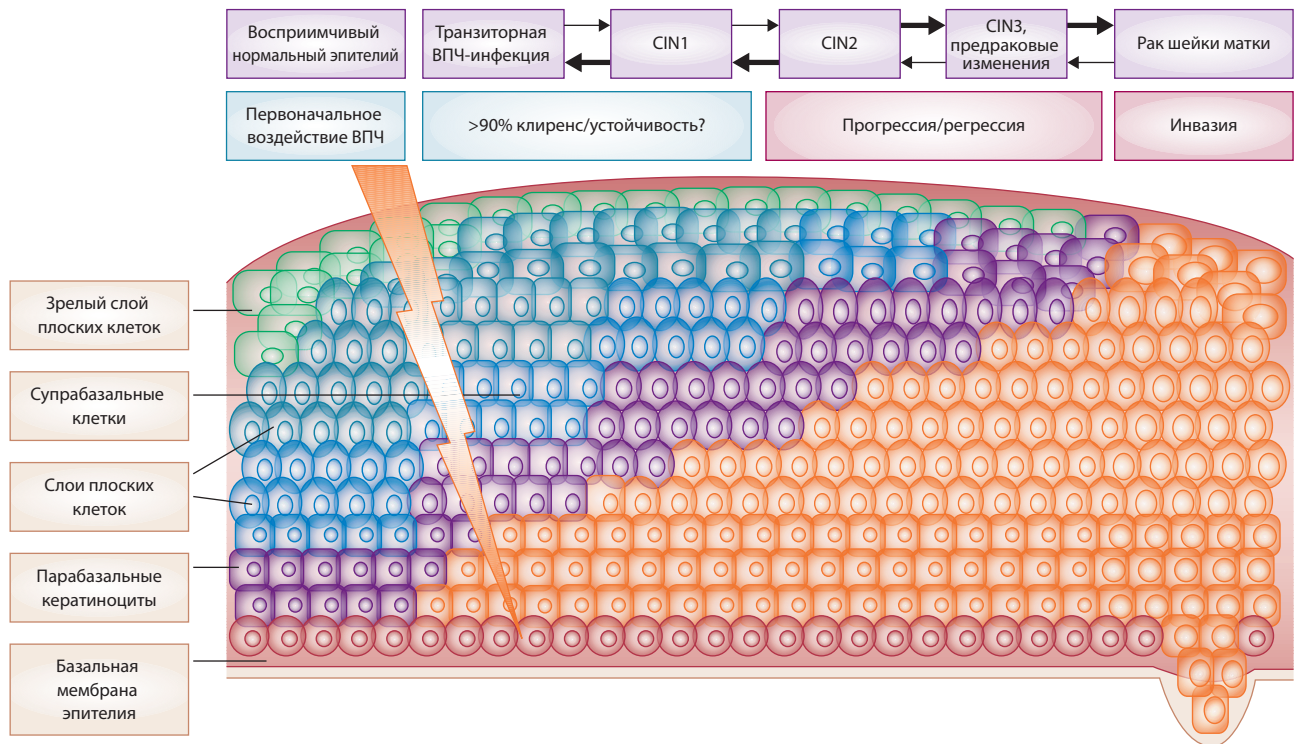


Рис. 1.1. Концепция прогрессирования предопухолевых изменений при раке шейки матки и инфицировании вирусом папилломы человека. CIN — цервикальная интраэпителиальная неоплазия; ВПЧ — вирус папилломы человека

Терминология и лечение (рис. 1.2, а)

После того как терминология была впервые предложена и стала общепринятой, при наличии дисплазии и карциномы *in situ* для профилактики развития рака преимущественно проводилась гистерэктомия. Женщинам с гистологическим диагнозом дисплазии, клиническое течение которой было плохо изучено, но могло варьировать от ремиссии до персистенции процесса и от прогрессирования до карциномы *in situ*, предлагалось не проводить лечение. В этой группе пациенток проводилось только наблюдение. В отдельных же случаях для лечения использовались различные методы, разнообразие которых зависело от предпочтений врача и знания им литературных данных. Тем не менее различия между дисплазией и карциномой *in situ* часто основывались на нечетко определенных и произвольно выбранных гистологических критериях. Постепенно стало очевидным, что огромные различия в подходах к лечению были результатом неправильно установленного диагноза вследствие их вариабельности у разных исследователей.

Биология и естественное развитие

При проспективном наблюдении пациентов с дисплазией в некоторых случаях определялась регрессия, в других — персистенция, в третьих — прогрессирование до карциномы *in situ*. Также стало понятным наличие обратной корреляции степени гистологических изменений с фактом регрессии процесса и прямой — с прогрессированием. На основании этих исследований был предложен новый термин — «цер-

викальная интраэпителиальная неоплазия» (cervical intraepithelial neoplasia, CIN), или плоскоклеточные интраэпителиальные поражения. Их разделяют на 3 степени:

- 1) CIN1 — плоскоклеточные интраэпителиальные изменения низкой степени соответствуют легкой дисплазии;
- 2) CIN2 — плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени соответствуют умеренной дисплазии;
- 3) CIN3 — плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени соответствуют тяжелой дисплазии и карциноме *in situ*.

Впоследствии была предложена концепция непрерывного процесса (континуума) прогрессирования изменений нормального эпителия через предопухолевые состояния до инвазивного рака, хотя в настоящее время она оспаривается, учитывая, что в плоскоклеточных изменениях легкой степени (CIN1) отмечается лишь наличие экспрессии вируса (вирус папилломы человека, ВПЧ) на фоне минимального опухолевого потенциала.

Роль вируса папилломы человека

За последние два десятилетия благодаря накопленным экспериментальным, молекулярным и клиническим данным доказано, что ВПЧ представляет собой этиологический фактор для большинства новообразований шейки матки и нижних половых путей. Постепенно пришло понимание того, что хотя инфекция широко распространена у молодых сексуально активных лиц, она имеет транзиторный характер,

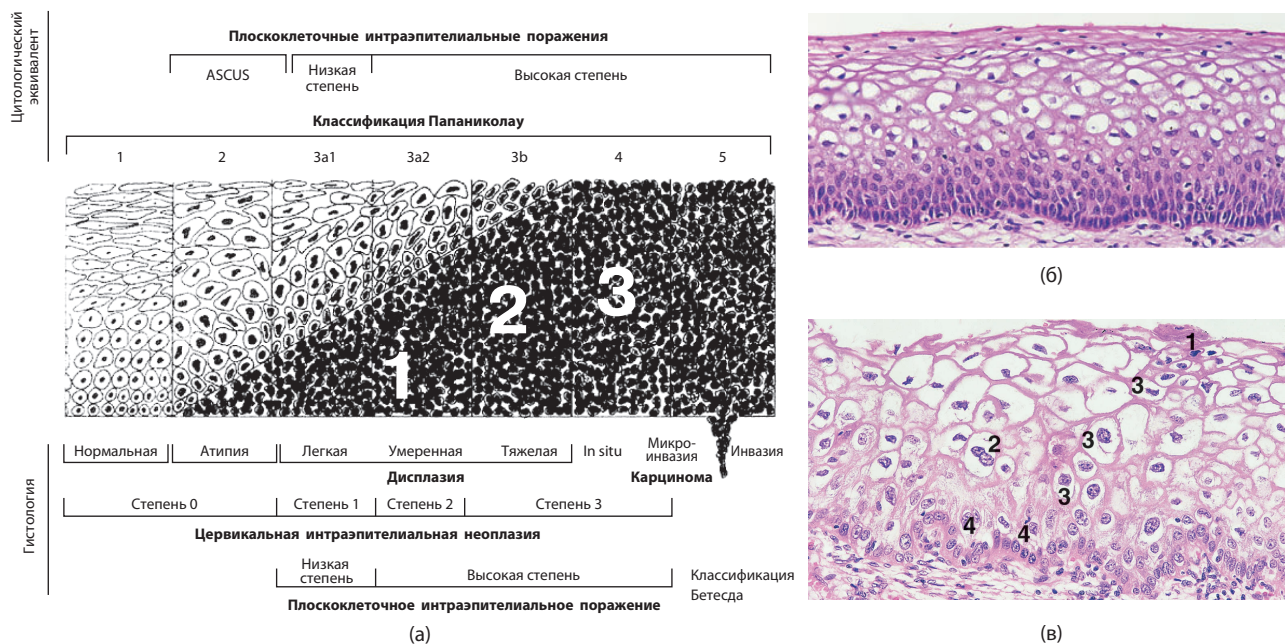


Рис. 1.2. Схематическое изображение цитологических эквивалентов интраэпителиального поражения шейки матки (а). Нормальный эпителий шейки матки. Гистологический образец и цитологическое строение эпителия сходны. Клетки прогрессивно созревают по мере продвижения к поверхности эпителия. Ядра при этом становятся пикнотичными, происходит накопление гликогена (б). Изолированная папилломавирусная инфекция (плоскоклеточное поражение низкой степени). По всей толщине эпителиального пласта определяется небольшое увеличение объема клеток с гиперхромазией и кариопикнозом (1), двуядерными клетками (2) и изюмовидным ядром с окружающим ободком (3). В трех нижних слоях наблюдаются различия в размере клеток и ядер, различная конденсация хроматина, увеличение размера ядер и раннее появление койлоцитов (4). Подобные изменения (4) характерны для регенерирующего или гиперпластического слоя эпителия с некоторыми дегенеративными или плохо сохраненными характеристиками (просветление вокруг ядра). Эти характеристики не относятся к опухолевым (в). ASCUS — атипичические железистые клетки неопределенного значения

часто рецидивируя и исчезая без цитологических изменений. Персистенция типов ВПЧ высокого риска в большом проценте случаев приводит к прогрессированию до изменений высокой степени и инвазии.

Номенклатура изменений при вирусе папилломы человека

После выявления ВПЧ и его связи с дисплазией шейки матки появились многочисленные термины, включая «плоскую кондилому», «кондиломатозную атипию», «койлоцитарную атипию» и «бородавчатую атипию». Многие специалисты признали, что диагностика цитологических/гистологических изменений при ВПЧ не должна влиять на установление микроскопической степени CIN. Считается, что все типы ВПЧ низкого и высокого риска вызывают аналогичные гистологические изменения, характерные для процесса низкой степени. Кроме того, определить подтип ВПЧ только по гистологическим и цитологическим изменениям нельзя. Также подчеркивается факт гипердиагностики CIN1 при наличии плоских кондилом, вызванных ВПЧ. Разработано положение, согласно которому в протоколе биопсии необходимо отражать ВПЧ-атипию без изменений CIN или сочетание ВПЧ-атипии и CIN/интраэпителиальных поражений. В клинической практике остаются небольшие противоречия в том, что в большинстве случаев дисплазия легкой степени, ВПЧ и CIN1, или только ВПЧ и большинство случаев дисплазии умеренной

степени, или ВПЧ и CIN2 либо спонтанно регрессируют, либо остаются без изменений на протяжении длительного времени, вне зависимости от патоморфологической картины.

Вирус папилломы человека и рак шейки матки

- ВПЧ представляет собой один из основных этиологических факторов рака шейки матки.
- Подтипы ВПЧ низкого и высокого риска могут способствовать развитию плоскоклеточных интраэпителиальных изменений низкой степени/цервикальной интраэпителиальной неоплазии 1.
- Только ВПЧ высокого риска приводят к прогрессированию заболевания.

Рационализация гистологической терминологии

Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени

Понимание низкой воспроизводимости результатов цитологического и гистологического исследования привело к появлению новой номенклатуры под названием «классификация Бетesda» (съезд Национального онкологического института, 1992). Эта терминология, которая первоначально относилась к цитологическо-

му исследованию, перешла параллельно с развитием патогистологической терминологии к двум степеням заболевания, описанным Ричартом (Richart) в 1990 г. Классификация Бетесда сочетает плоские кондиломатозные изменения и CIN низкой степени в группе «плоскоклеточные интраэпителиальные изменения низкой степени»; плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени соответствуют CIN2 и CIN3. Термин «неоплазия» заменен на термин «изменение», поскольку морфологическая градация процесса не всегда может быть охарактеризована как неопластический процесс. Условно CIN2 и CIN3 объединяют в одну группу как состояния, имеющие потенциал прогрессирования до инвазивного рака.

Номенклатура, используемая в настоящее время

В США классификация Бетесда применяется для цитологического и гистологического исследования. В большинстве других стран CIN (1, 2 и 3) остается наиболее часто используемым термином для описания гистологических изменений. При цитологическом исследовании, несмотря на использование во многих центрах классификации Бетесда, также применяются другие, более старые термины, такие как «дискариоз легкой, умеренной и тяжелой степени». Они подробно описываются в гл. 5.

1.3. Гистологические характеристики цервикальной интраэпителиальной неоплазии или плоскоклеточных интраэпителиальных поражений

Поражения легкой степени (дисплазия легкой степени, цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1, инфекция вирусом папилломы человека/цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1, плоскоклеточные интраэпителиальные изменения низкой степени)
(рис. 1.2–1.4)

Принципиальным изменением, которое характеризует CIN, является нарушение структуры эпителия и цитоморфологии клеток. Считается, что эти изменения вызываются ВПЧ и представляют собой цитопатическое влияние вируса во время репликационного цикла. Морфологические изменения развиваются вследствие способности вируса прерывать клеточный цикл, вызывать полиплоидию и ингибировать функциональную дифференцировку цитоплазмы. Это приводит к характерным «койлоцитарным» изменениям, которые выглядят как увеличенные клетки с

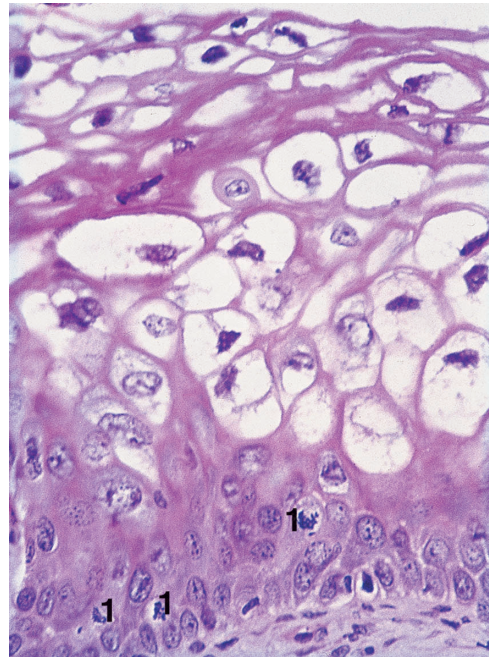


Рис. 1.3. Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека, и цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1 (интраэпителиальные поражения низкой степени). Аналогичные характеристики представлены в верхних 3/4 толщины эпителия на рис. 1.2, б. Тем не менее в нижних четырех слоях определяется больше живых скученных клеток с открытым хроматином. К дополнительным изменениям относят видимые фигуры митозов (1)

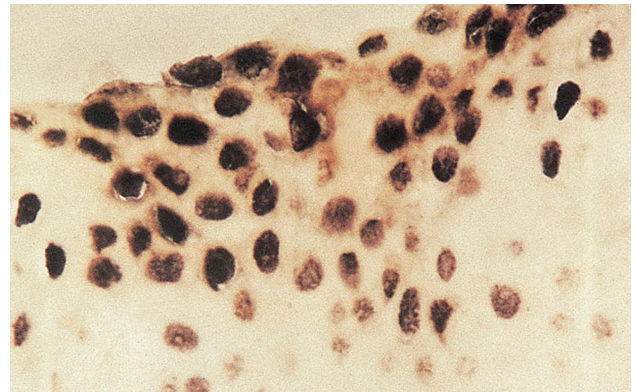


Рис. 1.4. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия с гибридизацией *in situ* на дезоксирибонуклеиновую кислоту вируса папилломы человека высокого риска. Обратите внимание, что ядра перегружены продуктом реакции, начиная с середины эпителия. «Положительные» ядра содержат минимум 50 копий вируса папилломы человека на клетку (минимальный уровень чувствительности этого теста)

двумя или несколькими ядрами с четким ободком вокруг ядра, распределенные неравномерно по типу «дробли» в слоях плоского эпителия. Эти клетки представляют собой гипердиплоидные клетки с повышенным количеством ядерного хроматина, поэтому в них выявляется гиперхроматоз. Клетки погибают, и большее число прилежащих клеток входит в цикл для их замены. В этих клетках определяется увеличение ядра с усилением ранее незамеченных неровностей

контура ядер. Наиболее важное изменение на уровне тканей — задержка прогрессивного созревания в вертикальных слоях нормального эпителия (рис. 1.2, б) и расширение пролиферирующей парабазальной или супрабазальной зоны, связанное с наличием койлоцитов (патогномоничные изменения клеток, инфицированных ВПЧ). При изменениях низкой степени атипически пролиферирующие супрабазальные клетки занимают нижнюю треть эпителия, а цитопатические изменения, связанные с ВПЧ, определяются на всей его толще. Наличие или отсутствие CIN зависит от наличия морфологически определяемых неопластических характеристик в супрабазальных клетках (рис. 1.2, в). Полиплоидия в таких образованиях дополняется клетками с двумя, тремя и более ядер, что считается еще одной важной характеристикой эпителия, инфицированного вирусом.

Морфолог должен искать характерные для ВПЧ изменения в биоптате и наличие или отсутствие «нарушенного» супрабазального слоя, который позволяет разделить такие изменения на ВПЧ или комбинацию ВПЧ и CIN1 (рис. 1.3, 1.4). По классификации Бетесда все эти изменения попадают в категорию плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени без дальнейшего разделения.

Ключевые гистологические характеристики цервикальной интраэпителиальной неоплазии 1 (плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени)

- При вирусной инфекции, вызывающей формирование бородавок, выявляются койлоциты, клетки с ободком вокруг ядер, похожих на изюм.
- При CIN1 нижней трети эпителия эктоцервикса определяется нарушение архитектоники клеток с увеличением числа митозов и снижением созревания.

Поражения высокой степени (дисплазия умеренной или высокой степени, карцинома *in situ*, цервикальная интраэпителиальная неоплазия 2 или 3, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени)
(рис. 1.5–1.9)

В различных странах мира подходы к лечению при выявлении по данным биопсии предопухолевых изменений «низкой степени» или «высокой степени» отличаются. В странах, в которых используют терминологию CIN, наблюдаются большие различия в классификации CIN в одну или другую категорию. Если CIN2 рассматривается как изменение высокой степени, обычно обязательно проводится лечение. В некоторых странах (например, в США) классификация CIN2 вместе с CIN3 в группу изменений высокой степени имеет меньшее практическое значение, поскольку при ВПЧ/CIN1 и CIN2 или CIN3 лечение преимущественно основано на выраженности изменений по данным кольпоскопии.

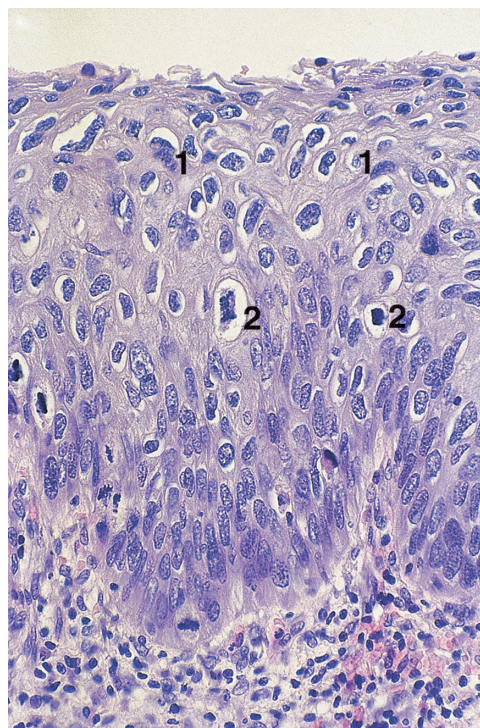


Рис. 1.5. Промежуточная степень цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN2, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени) и папилломавирусная инфекция. Эти изменения намного более выражены, чем изменения на рис. 1.3 с пролиферацией базальных клеток. Койлоциты ограничены верхней половиной (1), но также определяются «истинные» неопластические клетки, в ядрах которых повышена конденсация хроматина без видимых ядрышек, наряду с фигурами митоза, до середины от основания (2)

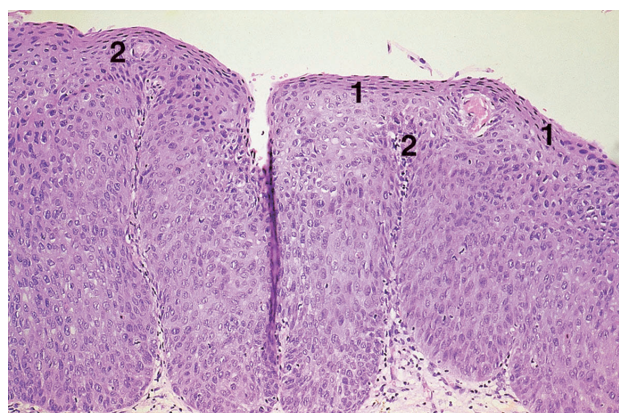


Рис. 1.6. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия высокой степени (CIN3, интраэпителиальные поражения высокой степени). Определяется атипия по всей толще эпителия с пролиферацией супрабазальных клеток до 3/4 высоты эпителия с поверхностным созреванием, уплощением и минимальным койлоцитозом (1). Папиллярная конфигурация эпителия с большим количеством сосудов (2)

Гистологическая оценка факта распространения изменений на 2/3 толщины эпителия или практически на всю его толщу позволяют установить степень CIN2 или CIN3 соответственно. В связи с этим уменьшает-

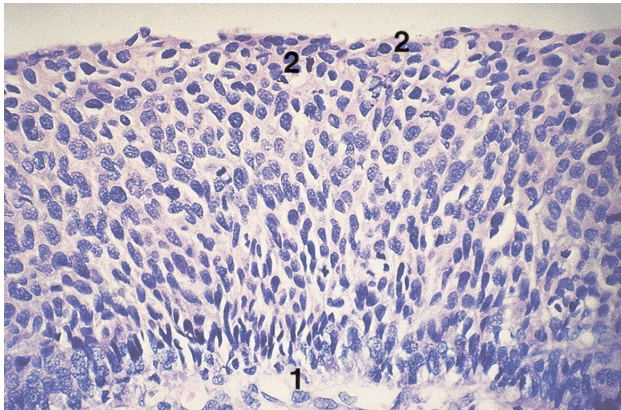
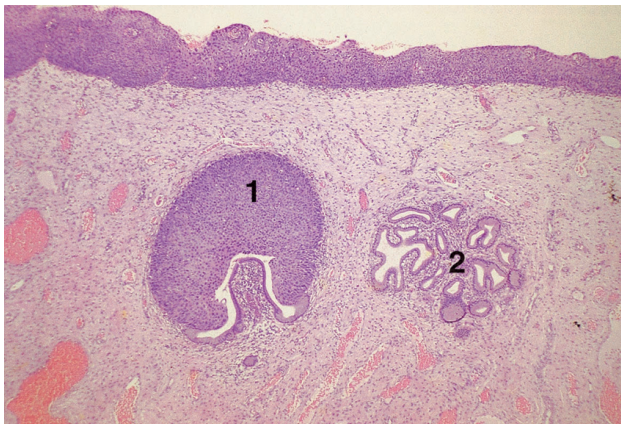
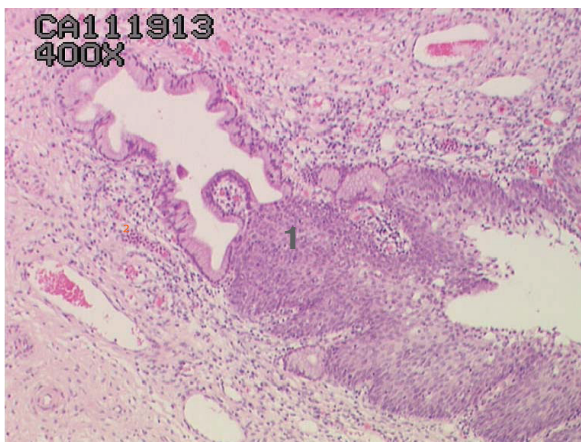


Рис. 1.7. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия высокой степени (CIN3; HSIL). По всей толще эпителия определяются «мелкие клетки», супрабазальные клетки с характерной для опухоли конденсацией хроматина по типу «перца грубого помола» без увеличения ядра. Это базалоидный вариант CIN3 (HSIL). Сложно определить поверхностную дифференциацию, койлоцитарные изменения отсутствуют. Близко к поверхности определяются фигуры митозов (2)



(a)



(б)

Рис. 1.8. Поражение крипты цервикальной интраэпителиальной неоплазией 3 (CIN3; HSIL) (а). На (2) определяются непораженные крипты. Поражение с CIN3 (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени) (1) прорастает в крипту шейки матки (б). На верхушке крипты видны зоны железистого эпителия

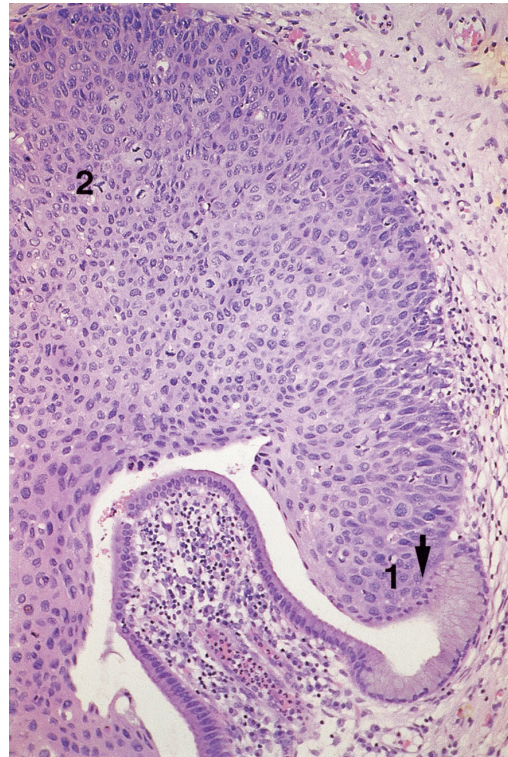


Рис. 1.9. Пораженная крипта при большом увеличении. Обратите внимание на выступающие края цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3 (плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени) на (1), приподнимающие (стрелка) истонченный слой дегенерирующих клеток эндоцервикса от базальной мембраны. Определяются многочисленные фигуры митозов, включая триполярную метафазу (2)

ся уровень выявления изменений, связанных с ВПЧ, в верхних слоях плоских клеток. При CIN (HSIL/CIN2 или CIN3) наблюдается более выраженная гиперхроматизация, фигуры митоза определяются по всей толще эпителия, значительно нарушена полярность парабазальных клеток, очевидна высокая степень нарушения созревания и цитологической атипии. Считается, что эти изменения вызваны интеграцией вируса и/или его амплификации в ядрах клеток и развитием анеуплоидии, т.е. изменением числа хромосом и количества ДНК. Наряду с более выраженными изменениями ядерного хроматина отмечаются патологические многополярные фигуры митоза неправильной формы. К настоящему времени неизвестно, несут ли эти изменения клональный характер (растут ли из одной дочерней клеточной линии). Однако клональный рост может быть необходим для того, чтобы назвать любое поражение «неопластическим», поскольку его наличие свидетельствует о преимущественном выживании пролиферирующего клона и исчезновении генетически менее благоприятных популяций. Среди внешне схожих гистологических изменений высокой степени только часть, правда, неопределенная, может быть преимущественно моноклональной или неопластической.

Болезнь может распространяться в крипты шейки матки, что выявляется под предопухолевыми изменениями в зоне трансформации (рис. 1.8, 1.9). Для полного удаления таких образований необходимо оценить глубину поражения крипт.

Основные гистологические характеристики цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2 и 3/HSIL

- Клетки менее зрелые с гиперхромазией.
- Увеличено число фигур митоза, повышено ядерно-цитоплазматическое соотношение.
- Диспластические клетки занимают более чем 2/3 толщины поверхностного эпителия.

1.4. Железистая интраэпителиальная неоплазия и аденокарцинома *in situ* в шейке матки

Цервикальная железистая интраэпителиальная неоплазия

В 1953 г. Фриделл (Friedell) и МакКей (McKay) впервые использовали термин «аденокарцинома *in situ*» (*adenocarcinoma in situ*, AIS) для описания неинвазивных предопухолевых изменений аденокарциномы шейки матки. Согласно патогенезу плоскоклеточного рака шейки матки с постепенным развитием более тяжелой дисплазии эпителия гистологически описаны железистые изменения с более низкой степенью дисплазии, чем AIS. Для отражения этой концепции предложены различные названия этих предшественников, включая цервикальную железистую интраэпителиальную неоплазию (*cervical glandular intraepithelial neoplasia* — CGIN), цервикальную интраэпителиальную железистую неоплазию или просто железистую интраэпителиальную неоплазию. Андерсон (Anderson) в 1995 г. и Гриффин (Griffin) с Уэллсом (Wells) в 1995 г. предложили разделять CGIN на две степени. CGIN высокой степени соответствует изменениям, ранее описываемым как AIS, а все другие изменения с менее выраженной атипией относятся к CGIN низкой степени. В США железистая атипия, которая не полностью соответствует критериям AIS, иногда называется термином «железистая дисплазия». Тем не менее оба термина — CGIN низкой степени и железистая дисплазия — имеют очень низкую воспроизводимость у одного и разных исследователей. По-прежнему сохраняются противоречия относительно вопроса предшественников AIS. С целью стандартизации ряд авторов, особенно в США, рекомендуют использовать термин AIS для всех железистых предшественников, при этом CGIN считается предпочтительным термином в остальных странах для CGIN низкой и высокой степени.

Гистологические критерии цервикальной железистой интраэпителиальной неоплазии/аденокарциномы *in situ* (рис. 1.10, 1.11)

CGIN/AIS практически всегда поражает зону трансформации или место стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителия, вероятнее всего, развиваясь из цилиндрических клеток, пораженных ВПЧ. В большом проценте случаев CGIN/AIS характеризуется скоплением клеток эпителия, увеличением ядер, числа митозов и апоптотических тел и иногда

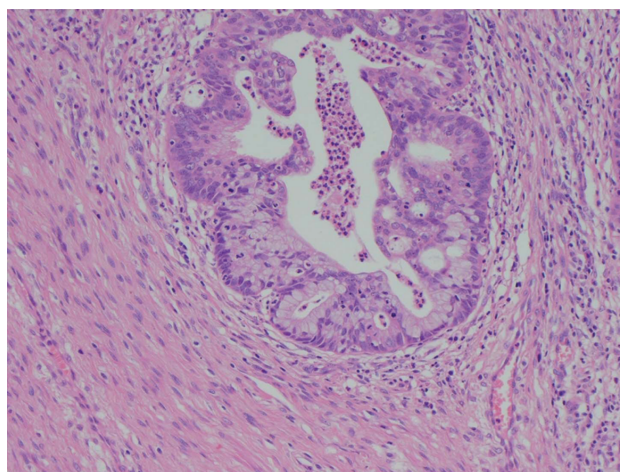


Рис. 1.10. Цервикальная железистая интраэпителиальная неоплазия (CGIN) низкой степени. Эпителий в основании крипты выглядит нормальным, в отличие от верхнего конца крипты, где эпителий расположен в виде пучков, немного решетчатый, псевдоороговевающий с гиперхромазией. Это характерный резкий переход от нормального эпителия эндоцервикса к CGIN

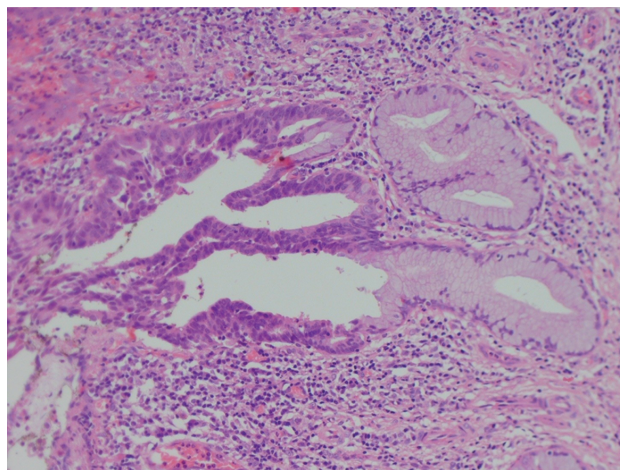


Рис. 1.11. Цервикальная железистая интраэпителиальная неоплазия (CGIN) высокой степени. Эпителий на правой стороне крипты выглядит нормальным, в отличие от левого конца крипты, где эпителий расположен в виде пучков, немного решетчатый, псевдоороговевающий с гиперхромазией. Это характерный резкий переход от нормально-го эпителия эндоцервикса к CGIN. Атипия ядра выражена сильнее, чем при CGIN низкой степени

изменением архитектоники, включая папиллярные или решетчатые изменения.

CGIN/AIS разделяются на эндоцервикальный, эндометриоидный, кишечный и тубулярный типы. Существует длинный список гистологических терминов, которые необходимо включать в круг дифференциальной диагностики CGIN, включая тубоэндометриальную метаплазию, эндометриоз и реактивные изменения эндоцервикса.

Основные гистологические характеристики цервикальной железистой интраэпителиальной неоплазии/аденокарциномы *in situ*

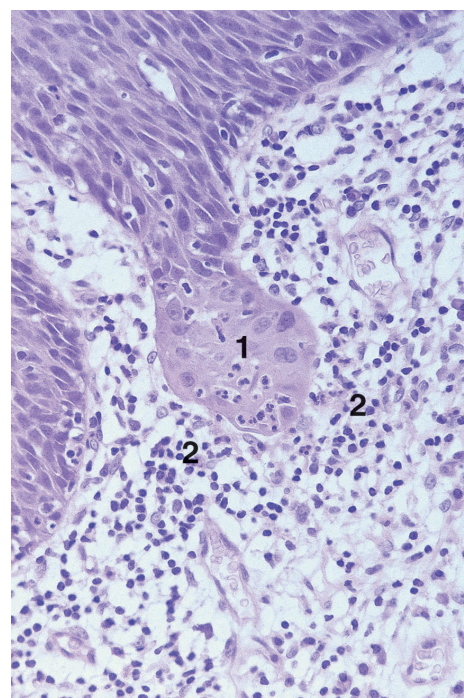
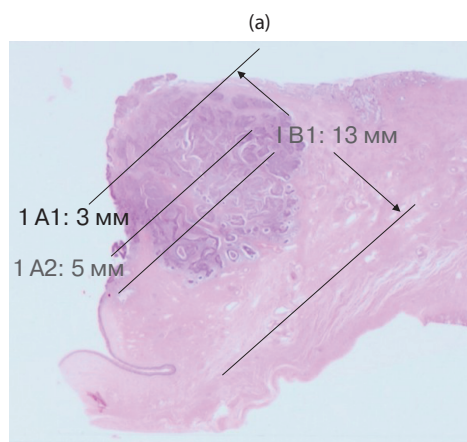
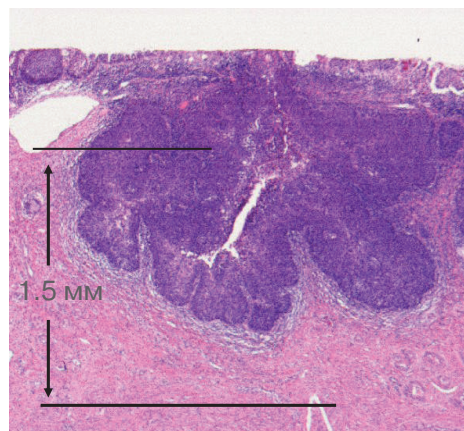
- Определяется резкий переход нормального железистого эпителия эндоцервикса в эпителий со стратификацией, увеличением числа фигур митоза и гиперхромазией.
- Цервикальная железистая интраэпителиальная неоплазия/аденокарцинома *in situ* очень часто имеет многофокусный рост.

1.5. Ранняя инвазивная карцинома

С появлением эффективных программ скрининга рака шейки матки в большинстве развитых стран распространенность далеко зашедших случаев значительно снизилась. По крайней мере в 50% случаев при диагностике определяется стадия I, около 10–15% из них имеют глубину инвазии менее 5 мм и относятся к стадии IA (рис. 1.12–1.18). Выживаемость на этой стадии (глубина инвазии менее 3 мм) составляет почти 100%, однако снижается до 96–98% при стадии IA2 (глубина инвазии от 3 до 5 мм; см. рис. 1.12, а–в). Вероятность рецидива, смерти от рака шейки матки и риск поражения лимфоузлов напрямую зависят от глубины инвазии.

Карцинома стадии IA (ранняя инвазивная карцинома) представляет собой доклиническую форму и гистологическое заключение, обозначающее инвазивный рак с низким риском метастазирования. Важность этой категории заключается в возможности проведения менее радикального лечения женщинам, у которых, тем не менее, выявлен инвазивный рак.

Мало кто из гинекологов хочет быть консервативным в лечении, особенно при наличии опухоли стадии Ia1 с лимфососудистой инвазией. Это связано с риском последующего рецидива опухоли в лимфоузлах. Таким образом, это будет логичным дополнением с целью аудита. В исследовании ранней инвазивной плоскоклеточной карциномы стромальная инвазия глубиной менее 1 мм сопровождалась поражением тазовых лимфоузлов в 0,2% случаев, на 1,0–3,0 мм — в 1,9% случаев, а инвазия глубиной 3,1–5,0 мм — в 7,6% случаев. При более глубокой инвазии необходимо измерить ближайшее основание поверхностного эпителия или крипты, из которой происходит инвазия. Ширину измеряют в одном срезе, и она соответству-



(в)

Рис. 1.12. Ранняя инвазия стромы (доклиническая инвазия, или микроинвазия) на самой ранней стадии (Ia1). На срезах определяются дифференцирующие языки злокачественных плоских клеток (1), выдающихся из эпителиальных краев в фиброзную строму (2) и связанных с хроническим воспалительным инфильтратом

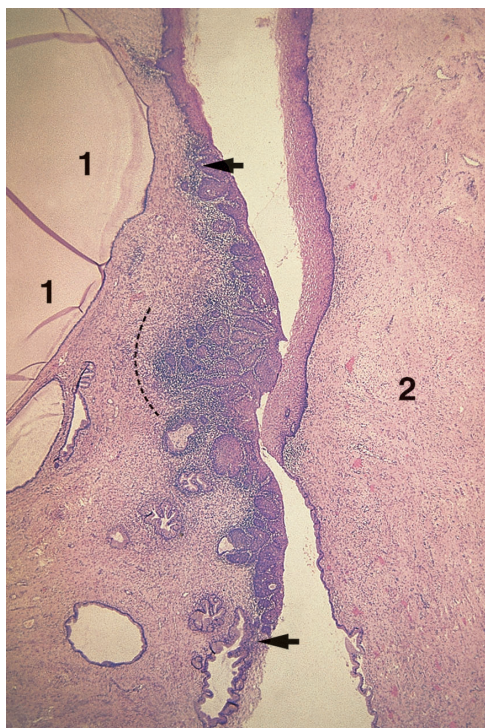
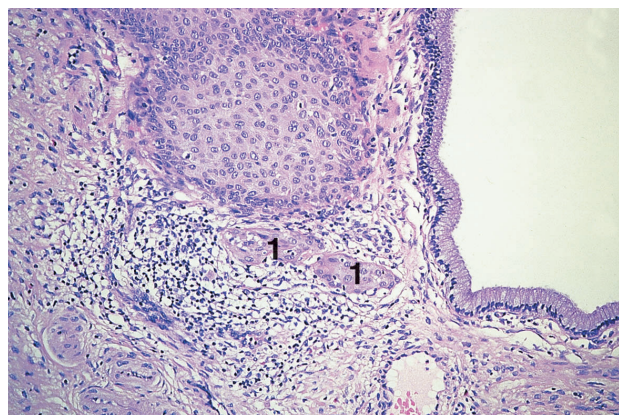


Рис. 1.13. Стадия Ia1 по классификации Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO). Плоскоклеточный рак с горизонтальным размером 6 мм (между стрелками) и 3 мм глубиной (пунктирная линия). Определяются интраэпителиальные поражения и более глубокая инвазия наряду с формированием nabothian cysts (1) на левой губе конуса. Правая губа без изменений (2)

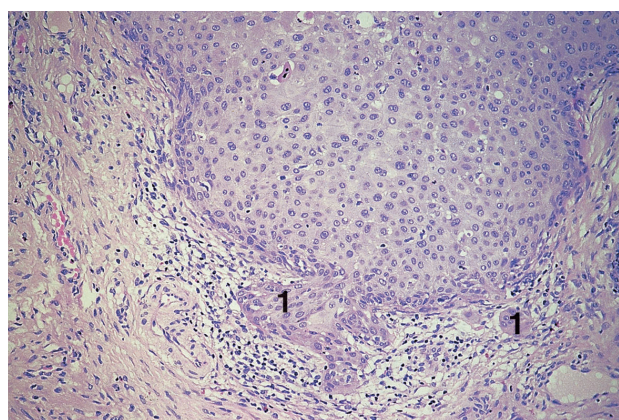
ет наиболее широкой части опухоли в препарате. С другой стороны, необходимо оценить максимальный горизонтальный размер опухоли путем суммирования толщины всех срезов, в которых определяется опухоль. Это требует стандартизации создания срезов клиновидной биопсии и шейки матки после гистерэктомии. Для сохранения толщины опухоли большинство морфологов предпочитают сагиттальные срезы, включающие обе губы шейки матки, чем радиальные срезы.

Не во всех случаях уместно и нужно определять степень очень ранних карцином плоскоклеточного или железистого рака с минимальной инвазией, и в таких ситуациях рекомендуется устанавливать степень опухоли как GX (невозможно оценить степень, от grade — степень).

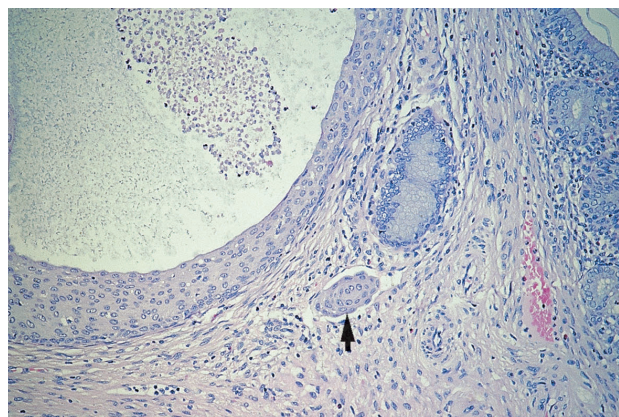
В классификацию Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO) рака шейки матки термин «микроскопическая карцинома» не входит. Кроме того, в Европе и Северной Америке значения термина «микроинвазивная карцинома» различаются. В Европе он считается синонимом стадии IA1 и IA2 по классификации FIGO в большинстве, но не во всех клиниках, при этом в других клиниках микроинвазивной карциномой называют только опухоли стадии IA1 (рис. 1.14, а). В США термин рассматривается как синоним стадии IA1. В классификации Американского общества онкогинекологии есть соб-



(а)



(б)



(в)

Рис. 1.14. Многофокусная ранняя стромальная инвазия. Два фокуса ранней стромальной инвазии (1), расположенные в 9 мм друг от друга. Многофокусная микроинвазия размером больше 7 мм соответствует стадии Ia по классификации Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO) и поэтому относится к стадии Ib (а, б). Лимфосудистая инвазия наблюдается менее чем в 10% опухолей размером менее 1 мм. Она определяется в этой опухоли (стрелки), и при ее наличии необходимо проводить более радикальное лечение. При всех опухолях стадии Ia1 и Ia2 необходимо исключить лимфосудистую инвазию (в)

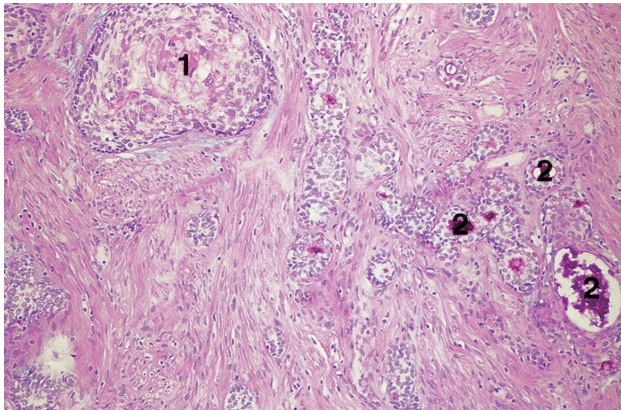


Рис. 1.15. Инвазивная аденоплоскоклеточная карцинома шейки матки (стадия Ib). В самой крупной части опухоли определяется плоскоклеточная дифференциация (1). Зоны базалоидных мелких клеток инвазивной опухоли, содержащие железистые трубчатые структуры, в которых положительная окраска на нейтральный муцин с альциановым синим-диастазой-периодической кислотой Шиффа (2)

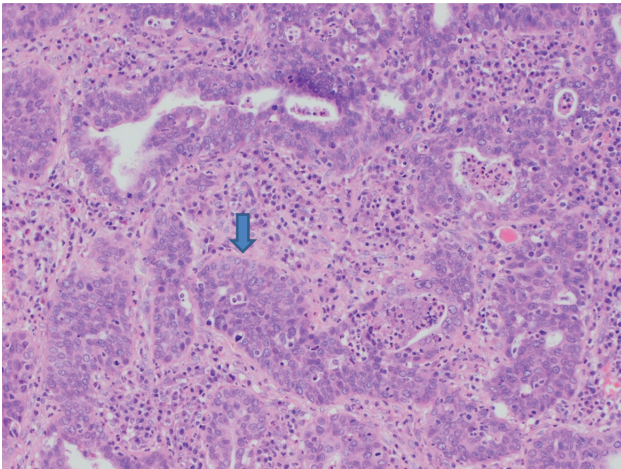


Рис. 1.16. Инвазивная аденоплоскоклеточная карцинома. Эта опухоль преимущественно состоит из аденокарциномы, но с примесью плоскоклеточного компонента (показано стрелкой)

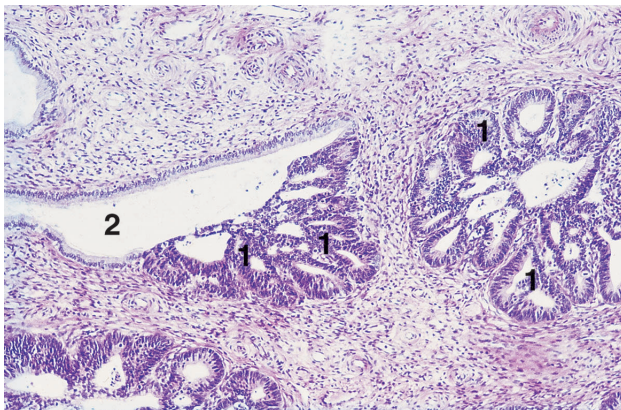


Рис. 1.17. Возможная микроинвазивная аденокарцинома эндоцервикса (стадия Ia1). Определяются «почкующиеся», расположенные «спина к спине» микротубулярные неопластические клетки железистого эпителия (1), растущие из внешне неизменной эндоцервикальной крипты (2)

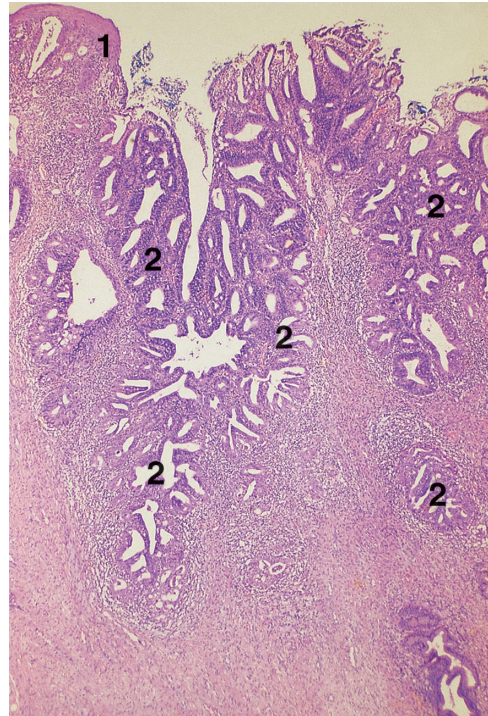


Рис. 1.18. Ранняя инвазивная аденокарцинома. Срез из места стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителия на (1), показывающий невыявленную раннюю инвазивную аденокарциному [стадия Ib по классификации Международной федерации акушерства и гинекологии (2)]

ственное определение инвазии 1-й стадии. Согласно его критериям, рак при прорастании более чем на 3 мм или прорастании менее чем на 3 мм при наличии лимфососудистой инвазии классифицируется как стадия IB по FIGO (рис. 1.14, в). Это подробно описано Дарраг (Darragh) в 2012 г. от лица колледжа Американских морфологов и Американского общества кольпоскопии и патологии шейки матки. Чтобы избежать путаницы, рабочая группа из Британской ассоциации морфологов в гинекологии предложила отказаться от термина «микроинвазивная карцинома» и использовать для описания стадию FIGO.

Концепция о необходимости измерять горизонтальный размер в каждом отдельном фокусе и складывать вместе остается противоречивой. По классификации FIGO 1995 г. горизонтальный размер до 7 мм относится к стадии IA (табл. 1.1). В литературе нет данных в поддержку этого положения, и большинство морфологов определяют и записывают каждый отдельный фокус соседних (или отдельных расположенных) участков инвазии в срезах(-ах) (рис. 1.14, б). В таких условиях важно дифференцировать мультифокальный рак стадии IA1 или IA2 от клинически неопределяемой стадии IB, хотя описаны отдельные случаи и накапливаются данные о том, что прогноз небольших и поверхностно инвазивных опухолей стадии IB по FIGO не отличается от опухолей стадии IA2. Поскольку критерии измерения инвазии с доказательной базой в таких ситуациях отсутствуют, до тех пор пока не появятся новые данные, реко-

Таблица 1.1. Классификация раннего инвазивного рака шейки матки Международной федерации акушерства и гинекологии*

Стадия 0 Первичную опухоль оценить невозможно. Нет данных по первичной опухоли. Карцинома <i>in situ</i>
Стадия I Рак шейки матки в пределах матки (без учета тела матки). Стадия Ia Инвазивный рак, выявляемый только микроскопически. Все макроскопически определяемые поражения, даже при поверхностной инвазии, относятся к стадии Ib. Инвазия ограничена стромой с максимальной глубиной 5 мм и шириной не более 7 мм [†] . Стадия Ia1 Инвазия стромы глубиной не более 3 мм и шириной не более 7 мм. Стадия Ia2 Инвазия стромы глубиной от 3 до 5 мм и шириной не более 7 мм. Стадия Ib Клинически определяемые опухоли, ограниченные шейкой матки, или доклинические опухоли с размером больше, чем при стадии Ia. Стадия Ib1 Клинически определяемые поражения с размером не более 4 см. Стадия Ib2 Клинически определяемые поражения с размером более 4 см

* Классификация и стадирование опухолей рассматривается не только комитетом по онкогинекологии Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO), но также Международным союзом против рака (UICC), особенно комитетом TNM (Tumor, Nodes, Metastasis — опухоль, лимфоузлы, метастазы). Стадия определяется по классификации TNM или FIGO, при этом обычно проводится стадирование по FIGO.

[†] Глубина инвазии не должна превышать 5 мм от основания эпителия, поверхностного или железистого, из которого растет опухоль. Поражение сосудистых структур, венозных или лимфатических, не влияет на определение стадии.

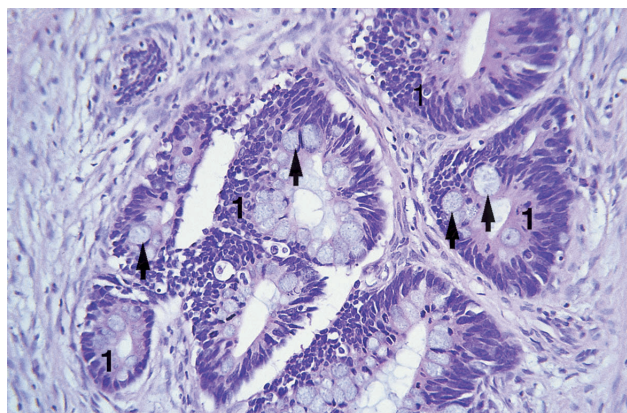


Рис. 1.19. Цервикальная железистая интраэпителиальная неоплазия высокой степени (CGIN)/аденоз влагалища. На (1) определяется спорадический аденоз влагалища с обширной кишечной метаплазией. Стрелками показана кишечная или бокаловидная метаплазия

мenduется измерять по отдельности каждый фокус и проводить стадирование мультифокального рака на основании размеров самого крупного фокуса. В клинической практике при наличии мультифокального рака срез оценивают на нескольких уровнях для установления связи между различными фокусами, что встречается чаще всего. При наличии CIN высокой степени между двумя фокусами образование необходимо измерять как одно целое.

Остается под вопросом, можно ли диагностировать раннюю инвазивную аденокарциному (рис. 1.17–1.19), достоверно отделить ее гистологически от CGIN и затем измерить. Авторы считают, что это маловероятно, поскольку большое число случаев направляется для повторного анализа, чтобы дифференцировать веррукозную CGIN и поверхностную аденокарциному.

Ранняя инвазивная карцинома

- Необходимо избегать применения термина «микроинвазивная карцинома», поскольку он имеет разные значения в различных центрах.
- В интересах стандартизации для описания необходимо использовать классификацию FIGO.
- Часто трудно дифференцировать флоридную цервикальную железистую интраэпителиальную неоплазию от ранней инвазивной аденокарциномы.
- Стандартные рекомендации по измерению многоочаговой ранней инвазивной карциномы отсутствуют.

1.6. Влагалищная интраэпителиальная неоплазия

Влагалищные интраэпителиальные изменения (рис. 1.20, 1.21) представляют собой пролиферацию плоского эпителия, связанную с ВПЧ. Термины «влагалищные интраэпителиальные поражения» (vaginal intraepithelial lesion, VAIL) и «влагалищная интраэпителиальная неоплазия» (vaginal intraepithelial neoplasia, VAIN) считаются синонимами. Факторы риска VAIN аналогичны таковым для патологии шейки матки.

Патоморфология влагалищной интраэпителиальной неоплазии

В большинстве случаев развивается в верхней трети влагалища, обычно одновременно или после аналогичных изменений в шейке матки. По своей структуре VAIN аналогична патологии шейки матки. Для описания степени изменений используется такая же вертикальная градация (VAIN1–3), как и для CIN; основное теоретическое различие заключается в том, что плоский эпителий по своему характеру не метаплазированный, а изначально располагается во влагалище (см. рис. 1.20). Лечение изменений высокой степени обычно включает местное иссечение. Описана первичная плоскоклеточная карцинома влагалища, не связанная с новообразованиями шейки матки

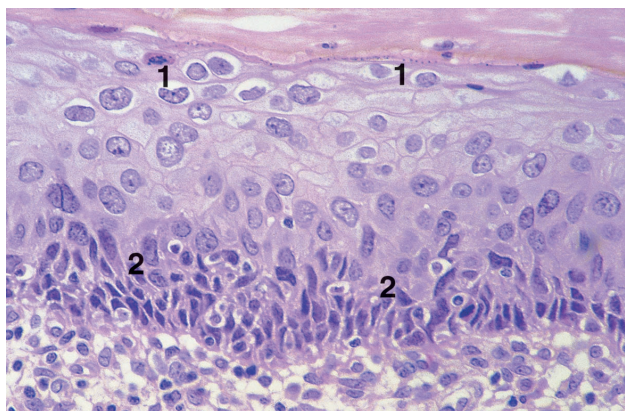


Рис. 1.20. Влагалищная интраэпителиальная неоплазия 1 в сочетании со связанными изменениями вируса папилломы человека. Обратите внимание на койлоциты в верхней половине (1). В нижней трети эпителия определяется гиперплазия/дисплазия базального слоя (2)

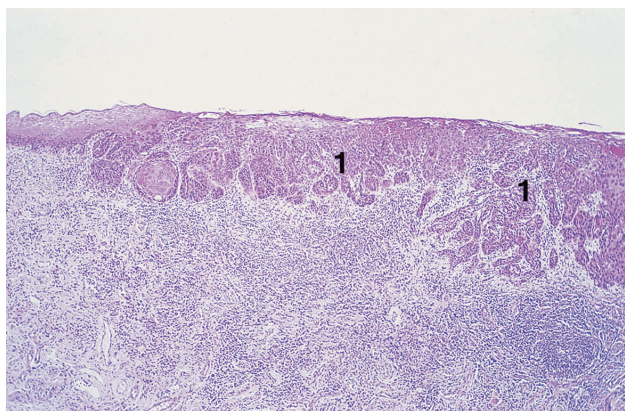


Рис. 1.21. Влагалищная интраэпителиальная неоплазия (1). Инвазивный рак влагалища у женщины в возрасте старше 80 лет. В анамнезе новообразований половых органов не было

или предопухолевыми изменениями, но она встречается редко и обычно только у пожилых пациенток (см. рис. 1.21).

1.7. Предопухолевые изменения в вульве

Вульварная интраэпителиальная неоплазия

Из определяемых при осмотре белых (лейкоплакия) или красных зон утолщенной либо эксфолированной кожи в области вульвы можно взять биоптаты, по результатам анализа которых определить один из вариантов воспалительного дерматоза, склероатрофический лишай, кератоз и/или вульварная интраэпителиальная неоплазия (vulval intraepithelial neoplasia, VIN; рис. 1.22, 1.23). Плоскоклеточный рак вульвы патогенетически развивается двумя путями. Один наблюдается в более молодой возрастной группе и связан с ВПЧ, другой — в более пожилой группе,

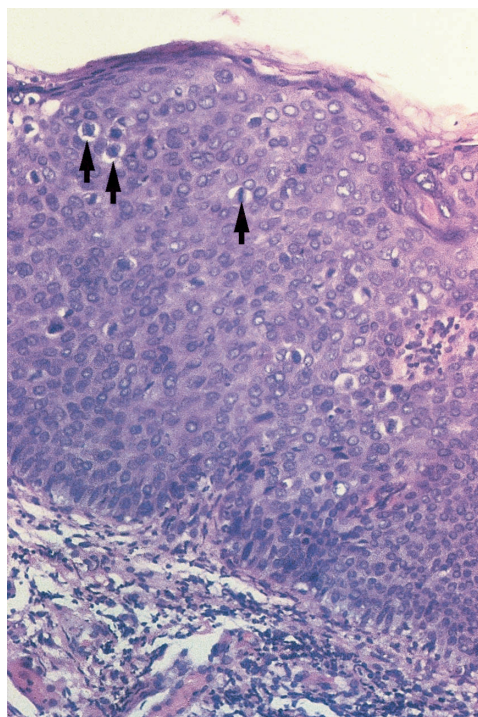


Рис. 1.22. Вульварная интраэпителиальная неоплазия 3 (VIN3) на всей толще эпителия (дифференцированные крупные клетки либо бовеноидный, или бородавочный, тип). В отдельных клетках в верхней половине образования имеются признаки койлоцитарных изменений (показаны стрелками)



Рис. 1.23. Вульварная интраэпителиальная неоплазия 3 (VIN3) на всей толще эпителия (базалоидные или недифференцированные клетки) (1). Определяется очень поверхностный кариопикноз атипических небольших плоских клеток в роговом слое (2)