

## Компьютерная морфометрия: опыт изучения клинической значимости при предраке эндометрия

А.Х. Биштави<sup>1</sup>, О.А. Горных<sup>1</sup>, А.А. Каниболоцкий<sup>1</sup>, Ю.Ю. Табакман<sup>2,3</sup>, И.Б. Манухин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России;

<sup>2</sup>кафедра акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы

**Контакты:** Юрий Юрьевич Табакман [tabakman37@mail.ru](mailto:tabakman37@mail.ru)

*Дифференциальная диагностика простой гиперплазии эндометрия (ПГЭ), сложной гиперплазии эндометрия (СГЭ), атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ) и рака эндометрия (РЭ) сопряжена с рядом трудностей, что нередко приводит к различной трактовке одних и тех же гистологических препаратов.*

**Цель исследования** — оценить возможности компьютерной морфометрии при гиперплазии эндометрия.

**Материалы и методы.** В исследование включены 35 больных, из них ПГЭ наблюдалась у 12 человек, СГЭ — у 11, АГЭ — у 7, РЭ — у 5. Компьютерную морфометрию эндометрия проводили с использованием программы ImageScope Color.

**Заключение.** Морфометрические изменения при гиперплазии эндометрия, выраженные в количественных параметрах, значительно многообразнее, чем их схематическое определение в современной классификации, что, возможно, является причиной расхождений диагнозов.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, эндометриальная интраэпителиальная неоплазия, компьютерная морфометрия

### Computer morphometry: experience in the study of clinical value in endometrial precancer

A.Kh. Bishtavi<sup>1</sup>, O.A. Gornyykh<sup>1</sup>, A.A. Kanibolotsky<sup>1</sup>, Yu.Yu. Tabakman<sup>2,3</sup>, I.B. Manukhin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia;

<sup>3</sup>Clinical Oncology Dispensary One, Moscow Healthcare Department

*The differential diagnosis of simple endometrial hyperplasia (SEH), complex endometrial hyperplasia (CEH), atypical endometrial hyperplasia (AEH), and endometrial cancer (EC) is associated with a number of difficulties, frequently giving rise to different interpretations of the same histology specimens.*

**Objective:** to assess the possibilities of computed morphometry in endometrial hyperplasia.

**Subjects and methods.** The investigation included 35 patients, including 12 with SEH, 11 with CEH, 7 with AEH, and 5 with EC. Endometrial computed morphometry was performed using the ImageScope Color.

**Conclusion.** The morphometric changes in endometrial hyperplasia, which are expressed in quantitative indicators, are much more diverse than their schematic image in the current classification, which may be a reason for a difference between the diagnoses.

**Key words:** endometrial hyperplasia, endometrial intraepithelial neoplasia, computer morphometry

### Введение

Расширение понятия «предрак эндометрия» с включением в него помимо атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ) и других его патологических изменений (железисто-кистозная гиперплазия, полипоз), возникающих на фоне выраженных эндокринно-обменных нарушений, представляет определенный научный интерес и стимулирует поиск широкого спектра гипотетических механизмов патогенеза и путей профилактики предрака и рака эндометрия (РЭ). Однако такое расширение представления о предраке эндометрия не может быть эквивалентом нозологического диагноза, который предполагает четко определенный морфологический субстрат патологического процесса и конкретную лечебную тактику.

Решающим методом дифференциальной диагностики гиперпластических процессов эндометрия (ГППЭ) является его гистологическое исследование в материале, полученном при диагностическом выскабливании, аспирационной биопсии, и в операционном материале. Анализируя очаг патологически измененного эндометрия, врач-морфолог оценивает все особенности его строения, характерные для каждого вида ГППЭ. Все эти признаки описаны и систематизированы в современной классификации ВОЗ (1994). Однако установление диагноза ГППЭ сопряжено с рядом сложностей как объективного (это, прежде всего, качество приготовления гистологического препарата), так и субъективного характера. Все изменения в строении эндометриальных желез и эпителия, стромы носят описательный характер [1–3]. Тем не менее опыт-

ный врач-морфолог, оценив всю совокупность изменений, может быстро поставить диагноз простой гиперплазии эндометрия (ПГЭ), сложной гиперплазии эндометрия (СГЭ), АГЭ и РЭ.

Цель компьютерной морфометрии (КМ) заключается в том, чтобы основные характеристики строения эндометрия выразить в количественных параметрах:

- 1) соотношение площади желез к общей площади в объекте исследования (поле зрения) в %;
- 2) среднее значение периметра желез в объекте в микронах (мкм);
- 3) средний размер ширины ядер в мкм;
- 4) среднее квадратическое отклонение размеров ядер.

При этом имеется в виду, что первый параметр — процентное соотношение желез и стромы в поле зрения — является числовым выражением структурной атипии эндометрия. Если этот параметр превышает нормальные значения, то при обычном гистологическом исследовании это описывается как тесное расположение желез, их сгущение, расположение «спинка к спинке». Второй параметр — средний размер периметра желез — является характеристикой изменения формы желез: извитость, наличие выростов внутрь и вне просвета желез. Известно, что при одинаковой площади наименьший периметр имеет округлая фигура, а его увеличение отражает неровность границ. Третий и четвертый параметры — размер ядер и его вариабельность — отражают такой важный признак атипии, как полиморфизм. Все указанные параметры предложены авторами концепции Endometrial Intraepithelial Neoplasia (EIN) [4, 5] не для того, чтобы более точно поставить диагноз по принятой классификации (ПГЭ, СГЭ, АГЭ, аденокарцинома), а для его обоснования по классификации EIN, в которой имеется две градации: EIN и не EIN (т. е. доброкачественная гиперплазия). Диагноз EIN, независимо от традиционного гистологического диагноза, наличия или отсутствия атипии, является прогностически неблагоприятным, означая высокий риск последующей трансформации гиперплазии в РЭ. Обобщающим количественным критерием для установления диагноза EIN является так называемый D-score, вычисляемый по специальной формуле с учетом значений всех перечисленных показателей. Авторы изучаемого метода сравнивали результаты морфометрии с диагнозами по классификации ВОЗ (1994) в целях оценки их прогностических возможностей в отношении возникновения РЭ.

### Материалы и методы

Наша задача в качестве первого опыта в отечественной практике заключалась в том, чтобы сопоставить морфометрические параметры с известными диагнозами по классификации ВОЗ (1994) и изучить диапазон их значений при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ.

При патоморфологическом исследовании диагноз ПГЭ был поставлен 12 больным, СГЭ — 11, АГЭ — 7, РЭ — 5 пациенткам. Для проведения КМ выполнялись серийные (ступенчатые) срезы с парафиновых блоков толщиной 2–4 мкм и окрашивались по стандартной методике гематоксилином и эозином. Выбирался интересующий участок, соответствующий следующим критериям: в исследуемой области количество желез увеличено по сравнению с нормальным строением эндометрия; наличие цитологических отличий между исследуемой областью и окружающими тканями; размер исследуемого объекта > 1 мм. Исключались из исследования негиперпластические области, а также доброкачественные состояния — базальный, секреторный, регенерирующий эндометрий, полипы. Выбранная для исследования область отмечалась маркером и затем производилось морфометрическое исследование по каждому признаку в 5 объектах следующим образом: поле зрения фотографировалось при увеличении микроскопа × 200 (объектив N PLAN 20x/0,40, окуляр HC PLAN 10x/22). С использованием программы выделялись, соответственно, все железы по наружному диаметру (по базальной мембране) и ядра (по меньшему диаметру).

КМ выполнялась с использованием микроскопа Leica DM 2500 с цифровой цветной камерой высокого разрешения Leica BAC 320, персонального компьютера, программы ImageScore Color. В таблице и на рисунках представлены средние значения параметров в каждом объекте. В каждом гистологическом препарате было исследовано по 5 объектов.

### Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы и рис. 1, имеется очевидная тенденция к увеличению относительной площади, занимаемой железами, от ПГЭ к СГЭ, АГЭ и РЭ. Средняя *Распределение среднего значения площади желез в объектах (полях зрения) при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ*

Площадь желез в отдельных объектах (%)	ПГЭ (n)	СГЭ (n)	АГЭ (n)	РЭ (n)
До 20	8	0	0	0
21–30	21	8	0	0
31–40	19	10	3	3
41–50	12	20	8	4
51–60	4	8	13	8
61–70	1	3	10	10
71–80	0	0	0	3
81–85	0	0	0	2

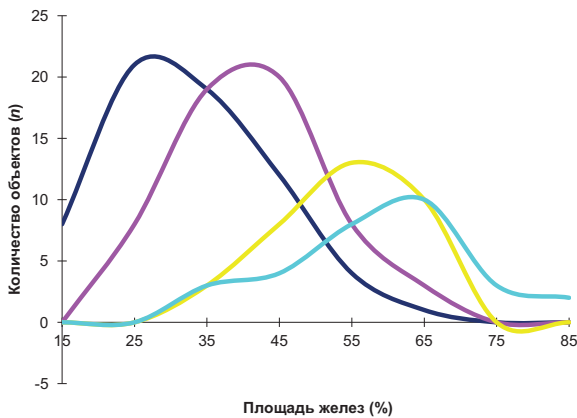


Рис. 1. Распределение средних значений площади желез в объектах (полях зрения) при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ

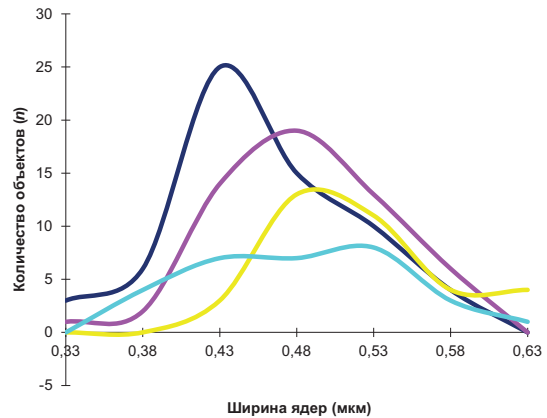


Рис. 3. Распределение средних значений ширины ядер эндометриально-го эпителия в объектах (полях зрения) при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ

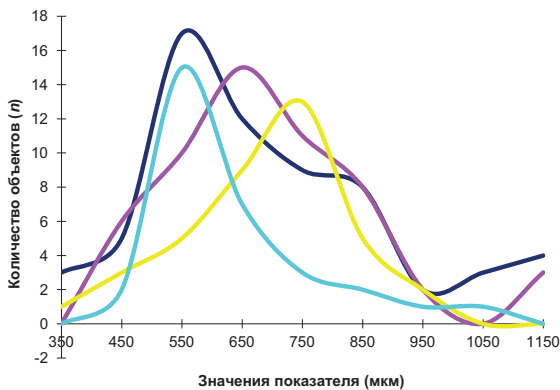


Рис. 2. Распределение средних значений периметра желез в объектах (полях зрения) при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ

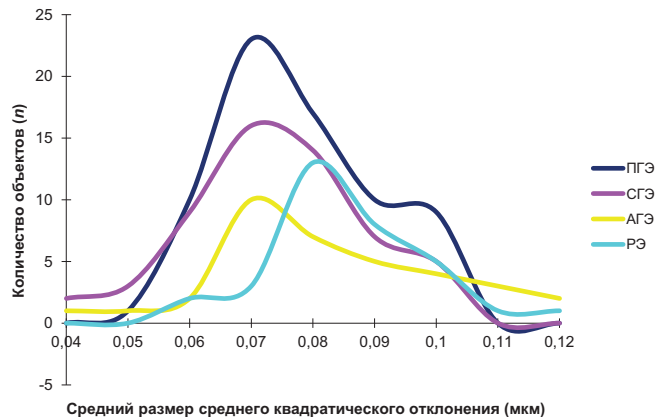


Рис. 4. Распределение средних значений среднего квадратического отклонения размеров ядер при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ

площадь желез у больных ПГЭ составила 33,7 % при 95 % доверительном интервале (ДИ) 11–55 %; у больных СГЭ – 42,5 % при ДИ 20–64 %; у больных АГЭ – 54 % при ДИ 38–70 %; у больных РЭ – 59 % при ДИ 36–82 %. Однако у большей части больных значения показателя совпадают. Авторы классификации EIN указывают, что к ней следует относить те случаи, где этот показатель > 50 %. По полученным нами результатам, площадь желез > 50 % наблюдалась в 5 из 65 (8 ± 3,5 %) случаев ПГЭ, в 11 из 49 (22 ± 6 %) при СГЭ, в 23 из 34 (68 ± 8 %) при АГЭ, в 23 из 30 (77 ± 7 %) при РЭ.

В то же время у значительного числа больных АГЭ и даже РЭ этот показатель был ниже 50 %. Площадь желез была < 30 % в 29 из 65 (45 ± 5 %) случаев измерения при ПГЭ и в 8 из 49 (16 ± 5 %) при СГЭ; суммарно при ПГЭ и СГЭ без атипии – в 27 из 114 (24 ± 4 %). Тогда как при АГЭ и при РЭ этот показатель был выше 30 % во всех объектах измерения. То есть можно считать, что при площади желез < 30 % вероятность АГЭ и РЭ исключена или мала.

Следующий параметр – средний периметр желез. На рис. 2 представлено распределение значений среднего периметра желез в объектах измерения при ПГЭ,

СГЭ, АГЭ и РЭ. Как видно, величина периметра желез не имеет тенденции к специфичности ни для каждого вида гиперплазии, ни для РЭ.

Авторы классификации EIN придают большое значение параметру, отражающему размер (ширину) ядер, и дисперсии (среднему квадратическому отклонению) этих размеров, отражающей полиморфизм ядер, – одному из наиболее специфических признаков малигнизации. Полученные нами результаты морфометрии позволяют отметить тенденцию к увеличению размеров ядер по мере усугубления гиперпластических изменений (рис. 3). Наиболее заметные различия имелись между ПГЭ и АГЭ. Так, при ПГЭ средняя ширина ядер более 0,5 мкм в 22 ± 5 % исследованных участков, при СГЭ – в 35 ± 6,4 %, при АГЭ – в 53 ± 8,5 %, при РЭ – в 40 ± 8,6 % объектов. У большинства больных ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ значения этого показателя находились в интервале 0,40–0,55 мкм: при ПГЭ в 63 ± 6 % участков, при СГЭ – в 65 ± 6,5 %, при АГЭ – в 72 ± 7,5 %, при РЭ – в 73 ± 7,8 % объектов. Относительно специфическими значениями можно считать лишь размеры ядер > 0,6 мкм, что имело место в 4 объектах при АГЭ и в 1 объекте при РЭ.

Таким образом, размер ширины ядер как диагностический показатель не может быть использован для различения доброкачественных и атипических изменений эндометрия.

Данные о величине дисперсии (среднего квадратического отклонения) размеров ядер представлены на рис. 4.

Значения среднего квадратического отклонения колебались от 0,05 до 0,12 мкм, однако в основном находились в пределах 0,06–0,09 мкм. При ПГЭ в этом интервале было 60 из 64 ( $90 \pm 8 \%$ ) объектов, при СГЭ – 48 из 56 ( $86 \pm 7 \%$ ), при АГЭ – 25 из 35 ( $71 \pm 6 \%$ ), при РЭ – 25 из 32 ( $78 \pm 5 \%$ ) объектов. Значение показателя 0,1 было установлено в 3 объектах при ПГЭ, в 5 – при СГЭ, в 4 – при АГЭ, в 5 – при РЭ. Значения среднего квадратического отклонения 0,11 и выше имели место в 5 объектах при АГЭ и в 2 – при РЭ, в то время как значение показателя ниже 0,05 отмечено в 2 объектах при СГЭ и в 1 объекте при АГЭ.

Таким образом, среднее квадратическое отклонение размеров ядер не обладает признаками специфичности по отношению к разным формам гиперплазии эндометрия и РЭ. При этом имеется значительный разброс значений показателя внутри каждого вида патологических изменений эндометрия.

### Заключение

По данным литературы и на основании нашего опыта, КМ связана со значительными материальными и трудовыми затратами, поэтому в настоящее время не может быть рекомендована для широкого практического применения. В то же время полученные нами данные показывают, что морфологические изменения эндометрия при гиперплазии значительно многообразнее, чем их схематическое выражение в виде 4 категорий в современной классификации. Возможно, это обстоятельство является причиной неоднозначной интерпретации одних и тех же микропрепаратов различными экспертами-морфологами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия. *Практ онкол* 2004;5(10):9–15.
2. Перельмутер В.М. Морфологические изменения эндометрия при гиперэстрогении и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии. *Сиб онкол журн* 2008;5(29):5–10.
3. Sivridis E., Giatromaki A. The endometrial hyperplasias revisited. *Virchows Arch* 2008;453(3):223–31.
4. Orbo A., Baak J.P., Kleivan I. et al. Computerised morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of cancer development. A long-term retrospective study from northern Norway. *J Clin Pathol* 2000;53(9):697–703.
5. Mutter G.L., Zaino R.J., Baak J.P. et al. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26(2):103–14.