
ДИСКУТАБЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

О.А. Слюсарева

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии

Медицинский факультет

Российский университет дружбы народов

ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

Вопросы диагностики гиперплазии эндометрия остаются дискуссионными до сих пор, несмотря на многообразие противоречивых научных исследований и интенсивный поиск молекулярно-генетических маркеров гиперплазии эндометрия (ГЭ) и рака эндометрия, пока невозможно выбрать информативные прогностические факторы формирования и развития заболевания.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, УЗИ, аспирационная биопсия эндометрия, гистероскопия, раздельное лечебно-диагностическое выскабливание.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) долгое время протекает бессимптомно и часто остается нераспознанной вплоть до развития рака эндометрия (РЭ). Диагноз ГЭ ставится после биопсии эндометрия, выполняемой в связи с появлением маточных кровотечений или обнаружением утолщения эндометрия при проведении (часто по другим показаниям) трансвагинального УЗИ [11, 14, 19].

Клиническая значимость ГЭ определяется, в первую очередь, тем, что некоторые формы ГЭ являются предраковым состоянием, либо могут сопутствовать раку эндометрия [13].

Несмотря на большое количество исследований, касающихся изучения патогенеза, диагностики, лечения патологии эндометрия, механизмы развития ГЭ до сих пор остаются недостаточно изученными, методы диагностики недостаточно чувствительны, что обусловлено сложностью и дороговизной, ограничивающими их применение, особенно на этапе скрининга, а лечебные подходы — дискуссионными, в связи с излишней радикальностью, или необоснованно длительным применением консервативной терапии, что затрудняет разработку патогенетически обоснованной системы ведения больных с данной патологией.

Основными методами диагностики ГЭ на современном этапе являются трансвагинальное УЗИ, доплерометрия, гистероскопия, аспирационная биопсия, раздельное лечебно-диагностическое выскабливание и гистологическое исследование.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование — скрининговый высокоинформативный метод диагностики половых органов, его информативность в диагностике ГЭ колеблется от 60% до 93,3% [16].

Спорные результаты дифференциальной диагностики ГЭ и рака тела матки дает использование цветового картирования и спектральной доплерографии [15]. В исследованиях описано, что наибольшее диагностическое значение имеет определение скорости кровотока, что позволяет дифференцировать рак эндометрия и ГЭ в 97% случаев. Другие показатели доплерографии: индекс резистентности и индекс пульсации, — оказались менее информативными [10]. В противоположность приведенным данным, в исследованиях American College of Obstetricians and Gynecologists (2009) установлено, что не столько скорость кровотока,

сколько индекс резистентности позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные изменения эндометрия [3]. При диагностике ГПЭ с помощью ЦДК часто регистрируется интраэндометриальный кровоток, но его обнаружение не может служить основным методом диагностики, побуждающим врача к раздельному диагностическому выскабливанию [15], необходимо дальнейшее накопление фактического материала и его научный анализ, прежде чем давать рекомендации для использования названного исследования в клинической практике.

Самый дискутабельный вопрос относится к неизбежному методу биопсии эндометрия. Несмотря на то, что, по мнению ряда экспертов, необходимости в биопсии эндометрия у женщин с маточными кровотечениями в постменопаузе и толщиной эндометрия < 4 мм нет [12, 21, 23], однако существует мнение о необходимости ее выполнения при высоком риске ГЭ, независимо от данных УЗИ [3].

Из инструментальных исследований гистероскопию считают наиболее информативным методом диагностики состояния полости матки и эндометрия. Визуальный осмотр полости матки позволяет с большой точностью обнаружить внутриматочную патологию, провести топическую диагностику и, при необходимости, прицельную биопсию или хирургическое вмешательство в пределах полости матки. Гистероскопия необходима как перед выскабливанием слизистой полости матки для верификации характера локализации патологического очага, так и с целью контроля тщательности проведенного вмешательства. Даже опытным гинекологами при раздельном диагностическом выскабливании слизистой оболочки матки без гистероскопии в 43—96% наблюдений не удается удалить полностью или диагностировать патологический субстрат в матке. Информативность гистероскопии в диагностике ГЭ, по данным разных исследователей, составляет 63—97,3%. Ложноположительные результаты чаще встречаются в репродуктивном возрасте, чем в постменопаузе, и составляют 42 и 28% соответственно [24, 28, 30].

В то же время введение в полость матки среды (газа или жидкости) для ее растяжения при гистероскопии повышает внутриматочное давление, что может приводить к диссеминации злокачественных клеток через маточные трубы в полость брюшины. В ряде обсервационных исследований и мета-анализов показано, что выполнение гистероскопии при раке тела матки увеличивает частоту диссеминации по брюшине, хотя неизвестно, ухудшает ли это прогноз [22]. Учитывая эти данные, в случаях подозрения на рак эндометрия необходимо взвешенное решение о целесообразности гистероскопии с учетом отношения риск/польза в каждом конкретном случае. Если при обследовании выявляется крупное внутриматочное образование, то лучше выполнять слепую биопсию или выскабливание, а от гистероскопии до получения результатов гистологического исследования лучше воздержаться. С этих позиций рекомендуется проводить гистероскопию с прицельной биопсией только при доказанном отсутствии малигнизации. Выполнять это исследование нужно не создавая высокого давления жидкости в полости матки [4, 6].

Цитологическое исследование аспирата из полости матки позволяет определить выраженность пролиферативных изменений эндометрия, в связи с чем он широко рекомендован в качестве скрининга болезней эндометрия и его состояния на фоне гормональной терапии [28, 30].

Наиболее активно все последние годы обсуждаются два основных метода получения образцов эндометрия для гистологического исследования: аспирационная биопсия эндометрия и раздельное диагностическое выскабливание [7]. Информативность обоих методов зависит от распространенности патологического процесса в эндометрии [28, 30]. Показано, что объем образца, получаемого при аспирационной биопсии, — не более 4% поверхности эндометрия, при раздельном диагностическом выскабливании — 50% [7, 30]. Если ГЭ без атипии, как правило, диффузный процесс, то ГЭ с атипией и рак эндометрия — чаще локализованный процесс, поэтому диагностика требует изучения как можно большего объема ткани [28]. Отсюда важная мысль о том, что хотя гистологическое исследование соскобов слизистой матки — окончательный метод диагностики ГЭ, частота гиподиагностики рака тела матки у больных с атипичной ГЭ достигает 18%, отрицательные результаты гистологического исследования не позволяют полностью исключить одновременное наличие рака [20, 28, 29].

При анализе ультраструктурных, морфометрических и рецепторных исследований ГЭ и аденокарциномы эндометрия показано, что до сих пор нет методик, которые давали бы возможность отличить эти изменения лучше световой микроскопии, и можно лишь утверждать, что атипичная гиперплазия эндометрия по своим характеристикам ближе к аденокарциноме, чем гиперплазия без атипии [30].

В то же время иммуногистохимический анализ различных типов гиперплазий в комплексном обследовании может повышать прогностическую ценность обычного диагностического набора [1, 5, 7, 8, 10, 13, 18, 20, 26], что позволяет избежать ненужного оперативного вмешательства при низком риске озлокачествления у женщин с сохраненной фертильностью [2, 27].

При анализе 289 научных публикаций за 2000—2006 гг. и оценки 61 молекулярно-генетического маркера ГЭ авторами выявлены наиболее значимые прогностические факторы, определяющие переход ГЭ в рак эндометрия — потеря экспрессии гена PTEN, соотношение ингибитора и индуктора апоптоза BCL-2/BAX, мутация гена репарации MSH1. В противоположность приведенным данным выявлено, что молекулярно-генетические маркеры, идентифицированные для рака эндометрия (MSI, MSH1, KRAS, β -catenin и др.), не могут служить надежными предикторами превращения ГЭ в рак эндометрия. Большие надежды возлагаются на классификацию EIN, оценку экспрессии гена PTEN и компьютерную морфометрию. Угнетение активности гена PTEN определяет риск развития EIN и рака эндометрия [1, 5, 17].

Таким образом, несмотря на многообразие противоречивых научных исследований и интенсивный поиск молекулярно-генетических маркеров ГЭ и рака эндометрия, пока невозможно выбрать информативные прогностические факторы формирования и развития заболевания [9].

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Akesson E., Gallos I.D., Ganesan R. et al. Prognostic significance of estrogen and progesterone receptor expression in LNG-IUS (Mirena) treatment of endometrial hyperplasia: an immunohistochemical study // Acta Obstet Gynecol Scand. — 2010. — Vol. 89, № 3. — P. 393—398.

- [2] Allison K.H., Tenpenny E., Reed S.D. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? A review // *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* — 2008. — Vol. 16, № 4. — P. 329—343.
- [3] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 426. The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding // *Obstet Gynecol.* — 2009. — Vol. 113, № 2 pt. 1. — P. 462—464.
- [4] Armstrong A.J., Hurd W.W., Elguero S. et al. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia // *J. Minim Invasive Gynecol.* — 2012. — Vol. 19, № 5. — P. 562—571.
- [5] Bantysh B.B., Paukov V.S., Cogan E.A. Immunomorfological features of epithelial-stromal relationship with endometrial hyperplasia and cancer // *Archives of Pathology.* — 2012. — 74 (3). — P. 22—5.
- [6] Bishtavi A.H., Manukhin I.B., Tabakman J.J. Modern ideas of endometrial hyperplasia and endometrial intraepithelial neoplasia // *Problems reproduction.* — 2010. — № 6. — P. 52—58.
- [7] Canaani J., Ilan N., Back S. et al. Heparanase expression increases throughout the endometrial hyperplasia-cancer sequence // *Int J Gynaecol Obstet.* — 2008. — Vol. 101, № 2. — P. 166—171.
- [8] Chakravarty D., Srinivasan R., Ghosh S. et al. Estrogen receptor beta (ERbeta) in endometrial simple hyperplasia and endometrioid carcinoma // *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* — 2008. — Vol. 16, № 6. — P. 535—542.
- [9] Chernuha G.E., Dumanovskaya M.R., Burmenskaya O.V. et al. Expression of genes which regulate apoptosis in different types of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma // *Obstetrics and Gynecology.* — 2013. — № 1. — P. 63—69.
- [10] Goldstein S.R. Modern evaluation of the endometrium // *Obstet Gynecol.* — 2010. — Vol. 116, № 1. — P. 168—176.
- [11] *Gynecology. Guidance for practical training: a training manual* / Ed. V.E. Radzinsky. 3rd ed. — M.: GEOTAR-Media, 2013. — P. 552.
- [12] Jacobs I., Gentry-Maharaj A., Burnell M. et al. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort // *Lancet Oncol.* — 2011. — Vol. 12, № 1. — P. 38—48.
- [13] Jankowska A.G., Andrusiewicz M., Fischer N. et al. Expression of hCG and GnRHs and their receptors in endometrial carcinoma and hyperplasia // *Int J Gynecol Cancer.* — 2010. — Vol. 20, № 1. — P. 92—101.
- [14] Landrum L.M., Zuna R.E., Walker J.L. Endometrial Hyperplasia, Estrogen Therapy, and the Prevention of Endometrial Cancer // *Clinical Gynecologic Oncology.* Eight edition / Di Saia P.J., Creasman W.T. — Elsevier, 2012. — P. 123—129.
- [15] Lysenko O.V., Rozhdestvenskaya T.A. Doplerometriya in the diagnosis of endometrial hyperplastic processes // *Proc. Abstracts III All-Russian seminar "The reproductive potential of Russia: Kazan reading. Women's health — the health of the nation".* — Moscow: Publishing House of Journal Status Praesens, 2013. — P. 63—64.
- [16] McCormick B.A., Wilburn R.D., Thomas M.A. et al. Endometrial thickness predicts endometrial hyperplasia in patients with polycystic ovary syndrome // *Fertil Steril.* — 2011. — Vol. 95, № 8. — P. 2625—2627.
- [17] Monte N.M., Webster K.A., Neuberg D. et al. Joint loss of PAX2 and PTEN expression in endometrial precancers and cancer. — 2010. — Vol. 70, № 15. — P. 6225—6232.
- [18] Nieminen T.T., Gylling A., Abdel-Rahman W.M. et al. Molecular analysis of endometrial tumorigenesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia // *Clin Cancer Res.* — 2009. — Vol. 15, № 18. — P. 5772—5783.
- [19] Obeidat B., Mohtaseb A., Matalka I. The diagnosis of endometrial hyperplasia on curettage: how reliable is it? // *Arch Gynecol Obstet.* — 2009. — Vol. 279, № 4. — P. 489—492.

- [20] Orbo A., Kaino T., Arnes M. et al. Prognostic markers for coexistent carcinoma in high-risk endometrial hyperplasia with negative D-score: significance of morphometry, hormone receptors and apoptosis for outcome prediction // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 2009. — Vol. 88, № 1. — P. 1234—1242.
- [21] Panova E.A., Totchiev G.F., Maikov I.Y., Uzdanova A.I., Semyatov S.D. Priority risk factors for endometrial hyperplastic processes // *Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series "Medicine. Obstetrics and Gynecology"*. — 2010. — № 6. — P. 261—265.
- [22] Polyzos N.P., Mauri D., Tsioras S. et al. Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis // *Int J Gynecol Cancer.* — 2010. — Vol. 20, № 2. — P. 261—267.
- [23] Radzinsky V.E., Ordians I.M., Orazmurad A.A. Maternity advice bureau. — 3rd ed. — Moscow: GEOTAR-Media, 2009.
- [24] Reproductive health: Manual guide / Ed. V.E. Radzinsky. — Moscow: People's Friendship University of Russia, 2011.
- [25] Salman M.C., Usubutun A., Dogan N.U. et al. The accuracy of frozen section analysis at hysterectomy in patients with atypical endometrial hyperplasia // *Clin Exp Obstet Gynecol.* — 2009. — Vol. 36, № 1. — P. 31—34.
- [26] Song J.Y., Kim J.W., Lee J.K. et al. BAG-1 expression in normal endometrium, endometrial hyperplasia and endometrial cancer // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 2008. — Vol. 87, № 8. — P. 862—867.
- [27] Steinbakk A., Gudlaugsson E., Aasprong O.G. et al. Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias predict cancer progression // *Am J Obstet Gynecol.* — 2011. — Vol. 204, № 4. — P. 357e1—357e12.
- [28] Suh-Bergmann E., Hung Y.Y., Armstrong M.A. Complex atypical hyperplasia: the risk of unrecognized adenocarcinoma and value of preoperative dilation and curettage // *Obstet Gynecol.* — 2009. — Vol. 114, № 3. — P. 523—529.
- [29] Svirsky R., Smorgick N., Rozowski U. et al. Can we rely on blind endometrial biopsy for detection of focal intrauterine pathology? // *Am J Obstet Gynecol.* — 2008. — Vol. 199, № 2. — P. 115.e1—115.e3.
- [30] Tabakman Y.Y. Endometrial Cancer: A Guide for doctors. — M.: Practical Medicine, 2009. — P. 12—19.

DISCUSSABLE QUESTIONS REGARDING DIAGNOSIS OF ENDOMETRIUM HYPERPLASIA

O.A. Slusareva

Department of Obstetrics and Gynaecology with course of Perinatology
Medical Faculty

Peoples' Friendship University of Russia

Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

Issues regarding diagnosis of endometrium hyperplasia (EH) are still under discussion. Despite of the variety of contradictory scientific investigations performed and an intensive search for EH and endometrium cancer molecular-genetic markers, it is still impossible to choose informative prognostic factors of the formation and development of the disease.

Key words: endometrial hyperplasia, ultrasound, endometrial aspiration biopsy, hysteroscopy, separate dilatation and curettage.