
ЛЕКЦИИ

УДК: 618.14–007.61–018

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ ПРИ ГИПЕРЭСТРОГЕНИИ И ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

В.М. Перельмутер

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

Анализируются преимущества новой концепции оценки изменений эндометрия, обусловленных гиперэстрогенией в сравнении с существующими рекомендациями ВОЗ. Представлена подробная морфологическая характеристика доброкачественной гиперплазии эндометрия и предзлокачественного процесса – эндометриальной интраэпителиальной неоплазии.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, интраэпителиальная эндометриальная неоплазия, пролиферативный эндометрий с нарушениями, обусловленными гиперэстрогенией.

MORPHOLOGICAL ALTERATIONS IN THE ENDOMETRIUM DUE TO HYPERESTROGENIA
AND ENDOMETRIAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

V.M. Perelmuter

Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Advantages of a new conception of the assessment of endometrial alterations caused by hyperestrogenemia are analyzed in comparison with the standard WHO classification. The detailed morphological characteristic of benign endometrial hyperplasia and precancerous lesion (endometrial intraepithelial neoplasia) has been given.

Key words: endometrial hyperplasia, intraepithelial endometrial neoplasia, proliferative endometrial lesions caused by hyperestrogenia.

Существует значительная вариабельность гистологических диагнозов, выставляемых патологами при оценке наличия и варианта гиперплазии эндометрия и аденокарциномы низкой степени злокачественности. Действующие классификации WHO, ISGP, и FIGO не решают эти проблемы. Двумя группами специалистов: European group of experts (1999) и G. Mutter с Endometrial Collaborative Group (2000) предложено сократить варианты гиперплазий эндометрия с четырех до двух.

Европейский подход предполагает две гистологические группы: эндометриальную гиперплазию (EH) и эндометриальную неоплазию (EN), в то время как G. Mutter et al. – эндометриальную гиперплазию (EH) и эндометриальную интраэпителиальную неоплазию (EIN). Дифференция двух категорий основана на простых морфологических концепциях и подтверждена морфометрически полуколичественным опреде-

лением отношения стромы ко всему объему эндометрия, включая строму, эпителий и просвет желез. EH является доброкачественной патологией почти без риска развития рака, в то время как EN/EIN – это предраковый процесс с высоким риском прогрессии (30 %), который требует более радикального лечения.

Новый подход обеспечивает высокую воспроизводимость гистологических диагнозов и лучшее взаимопонимание с клиницистами. Доброкачественная гиперплазия эндометрия чаще развивается в пременопаузальном возрасте или у молодых женщин с ановуляторным циклом.

Процессы в эндометрии, развивающиеся при длительном воздействии эстрогенов в условиях отсутствия влияния прогестина, проявляются рядом последовательных состояний, которые предшествуют EIN или не связаны с последней. Разделение этих процессов в определенной

степени произвольно. В общем виде эти состояния характеризуются изменением величины и контура желез, которые иногда сопровождаются тромбозом, деструкцией стромы и рассеянными цитологическими изменениями. Важнейший морфологический признак любого варианта доброкачественных изменений – они изначально имеют диффузный характер, хотя в каждом из полостей зрения могут иметь разную выраженность.

Тромбоз – частый процесс, наблюдаемый при пролиферативном эндометрии с доброкачественной эндометриальной гиперплазией, – обуславливает неоднородное и несинхронное нарушение структуры эндометрия, которое становится причиной метроррагий. Полагают, что при кистозном расширении желез происходит повреждение эндотелия сосудов и развитие тромбоза. Коллапс стромы может приводить к сближению эндометриальных желез, дегенеративным изменениям эпителия.

Фибриновые тромбы крайне редко встречаются в нормальной эндометрии, в частности, в позднюю стадию секреторной фазы цикла. В связи с этим возникают сомнения, что тромбоз сосудов является первичным механизмом, вызывающим нормальное отторжение эндометрия. Нормальное постовуляторное отторжение эндометрия обусловлено апоптотической гибелью стромальных и железистых клеток. Обнаружение же фибриновых тромбов в эндометрии следует рассматривать как существенный, но не достаточный признак предшествующего длительного воздействия эстрогенов. При активном избыточном воздействии эстрогенами эпителий желез имеет пролиферативный характер. Довольно типична трубная метаплазия эпителия желез.

Изменения эндометрия, вызываемые длительным влиянием эстрогенов, сохраняются и после снижения уровня эстрогенов или после воздействия прогестинов. В таких случаях морфологические проявления складываются из предшествующих изменений, вызванных длительным воздействием эстрогенов и структурных изменений, обусловленных снижением концентрации эстрогенов или влиянием прогестерона. Микроинфаркты и уменьшение концентрации эстрогенов становятся причиной кровотечения.

Выраженность разных морфологических составляющих весьма вариабельна. Поэтому каждый

случай индивидуален по структурным и цитологическим проявлениям. Именно этим объясняется сложность морфологической диагностики.

Успешный опыт использования морфологических критериев диагностики доброкачественных и предраковых по отношению к карциномам эндометрия I типа изменений, предложенных группой G. Mutter, позволяет рекомендовать их широкое применение в повседневной диагностической работе патологоанатома.

Важнейшей задачей морфологической диагностики является четкое разграничение вариантов доброкачественной патологии эндометрия, обусловленной избыточным воздействием эстрогенов (пролиферативного эндометрия с нарушениями, обусловленными гиперэстрогенией, различными вариантами доброкачественной гиперплазии эндометрия), EIN и высокодифференцированной аденокарциномы.

Концепция «доброкачественной гиперплазии эндометрия» и «эндометриальной интраэпителиальной неоплазии» дает более объективные критерии для диагностики патологии эндометрия, обусловленной некомпенсированной гиперэстрогенией, и предрака эндометриальной карциномы. Благодаря этому результаты исследования хорошо воспроизводимы. Однако одномоментная замена диагностических понятий действующей классификации ВОЗ новыми может быть причиной непонимания как между патологами, так и между патологами и клиницистами. В течение определенного переходного периода целесообразно дублировать диагностическое заключение в терминах новой концепции и действующей классификации ВОЗ.

ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ЭНДОМЕТРИЙ с нарушениями (disordered proliferative endometrium), ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ЭНДОМЕТРИЙ со структурными изменениями из-за длительного некомпенсированного влияния эстрогенов (proliferative endometrium with architectural changes of unopposed estrogens), АНОВУЛЯТОРНЫЙ ЭНДОМЕТРИЙ (anovulatory endometrium)

Данная форма патологии эндометрия не является вариантом железистой гиперплазии. Проллиферативный эндометрий с нарушениями (функциональный синоним – персистирующий

пролиферативный эндометрий; клинически это нарушение соответствует ановуляторному состоянию) развивается из нормальной пролиферативной стадии. Проявления патологии пролиферативной фазы возникают во всем эндометрии, а не фокально. Соотношение объема «железы–stroma» существенно не изменяется. При малом увеличении среди мелких желез хорошо видны беспорядочно расположенные кистозные железы. Железы могут быть распределены несколько неравномерно, иметь тубулярное или ветвистое строение. Они образованы пролиферативным эпителием с митотической активностью. Эпителиальные клетки под влиянием эстрогена имеют достаточно выраженную цитоплазму. Характерно наличие желез с трубной метаплазией клеток, которые вкраплены среди желез пролиферативного типа. Трубная метаплазия с появлением ресничек на эпителии является свидетельством избыточного воздействия эстрогенов. Stroma обычно компактна, обильная, клеточная, могут быть митозы.

Основные морфологические проявления пролиферативного эндометрия с нарушениями:

- наличие желез пролиферативного типа с митотической активностью и кистозно расширенных желез,
- возможна псевдомногорядность расположения ядер, трубная метаплазия эпителия,
- обильный соскок эндометрия не характерен.

При наличии признаков «пролиферативного эндометрия с нарушениями» это состояние может быть обозначено следующим образом: «Пролиферативный эндометрий с нарушениями, обусловленными гиперэстрогенией».

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ, активная фаза (benign endometrial hyperplasias, active phase)

Эндометриальная гиперплазия – самостоятельная патология, вызванная нарушением гормонального состояния. Она является нозологической единицей, отличающейся от моноклональной предзлокачественной патологии (EIN). Доброкачественная эндометриальная гиперплазия развивается на фоне пролиферативного эндометрия с нарушениями в результате более длительного воздействия эстрогенов, которое не

сменяется нормальными эффектами прогестерона. Плотность расположения желез непостоянна во всем объеме. В некоторых участках железы по отношению к strome превышают 1:1. Появление фокусов эндометрия, в которых объем желез превышает объем stromы, отличает доброкачественную эндометриальную гиперплазию от пролиферативного эндометрия с нарушениями. По форме железы могут быть тубулярными, кистозными или ветвящимися. Железы разной формы смешаны по всему эндометрию. По мере увеличения времени действия эстрогенов, не компенсированного эффектами прогестерона, при доброкачественной эндометриальной гиперплазии увеличивается и количество желез и объем stromы, появляются кистозные железы, развивается трубная метаплазия, в мелких сосудах возникают фибриновые тромбы, а в смежных участках происходит разрушение stromы и развитие реактивных изменений эпителия.

Если при малом увеличении эндометрий представляется достаточно однородным, то при среднем увеличении частота встречаемости кист и степень сближенности желез изменяются от одного поля зрения к другому. Такое сочетание кажущейся однородности эндометрия при малом увеличении и ее отсутствия в отдельных полях зрения расценивается как важный диагностический признак и названо «регулярный-нерегулярный» эндометрий.

Ключевая особенность доброкачественной эндометриальной гиперплазии состоит в идентичности цитологических особенностей в участках эндометрия с разряженным и сближенным расположением желез. В этом состоит одно из существенных отличий доброкачественной эндометриальной гиперплазии от EIN.

Полипсы эндометрия могут иметь многие признаки эндометриальной гиперплазии, но они являются локализованными нарушениями с иной stromой. В исследуемых образцах эндометрия обычно имеются гистологически различные фрагменты полипа и фонового эндометрия. Толстостенные сосуды и фиброзная stroma, характерная для полипов, отсутствуют при доброкачественной эндометриальной гиперплазии.

По происхождению полипы принципиально отличаются от доброкачественной эндометри-

альной гиперплазии. Имеются данные, что полипы возникают вследствие быстрой моноклональной пролиферации генетически измененных эндометриальных стромальных клеток с вторичной индукцией изменений в железах, образованных поликлональным эпителием.

Основные морфологические проявления доброкачественной гиперплазии эндометрия:

- наличие желез пролиферативного типа с митотической активностью, псевдомногорядность расположения ядер,
- соскоб эндометрия может быть обильным,
- характерны кистозно расширенные железы, трубная метаплазия эпителия, неравномерная плотность желез («регулярный-нерегулярный» эндометрий), фибриновые тромбы, деструкция стромы,
- выраженность признаков вариабельна.

Обнаружение признаков «доброкачественной гиперплазии эндометрия, активной фазы» может быть отражено следующим заключением: «Доброкачественная гиперплазия эндометрия (простая типичная железистая гиперплазия эндометрия)».

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ, фаза истощения (benign endometrial hyperplasias, exhausted phase).

Продукция эстрогенов в персистирующих фолликулах или во внегонадных источниках в постменопаузе – неустойчивый процесс. Постепенное снижение концентрации эстрогенов не приводит к выраженным дегенеративным изменениям желез и стромы эндометрия. Сохраняются предшествующие структурные изменения желез. Однако постепенно снижается митотическая активность эпителия в железах. В случае быстрого снижения концентрации эстрогена развивается более выраженная деструкция стромы с геморрагической инфильтрацией.

Имеется состояние, которое может быть ошибочно принято за доброкачественную эндометриальную гиперплазию. Это «кистозная атрофия», или «кистозный атрофичный эндометрий». Для него характерны кистозно расширенные железы, образованные кубовидными или уплощенными неактивными клетками, и скудная фиброзная строма.

Основные морфологические проявления доброкачественной гиперплазии эндометрия в фазе истощения:

- наличие желез пролиферативного типа,
- митотическая активность практически отсутствует,
- характерны кистозно расширенные железы, псевдомногорядность расположения ядер, трубная метаплазия эпителия, неравномерная плотность желез («регулярный-нерегулярный» эндометрий),
- формирование фибриновых тромбов, деструкция стромы.

В случае, если изменения соответствуют «доброкачественной гиперплазии эндометрия, фазы истощения», диагноз возможно сформулировать следующим образом: «Доброкачественная гиперплазия эндометрия, неактивная фаза (простая типичная железистая гиперплазия эндометрия, неактивная фаза).

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ с дополнительными эффектами прогестерона (benign endometrial hyperplasias with superimposed progestin effect)

В некоторых случаях после длительного воздействия на эндометрий эстрогенов происходит отсроченная овуляция или прогестерон вводится с терапевтической целью. Прогестерон снижает экспрессию рецепторов к эстрогену. Это вызывает морфологические изменения, характерные для прогестивного эффекта независимо от наличия или отсутствия предшествующего длительного воздействия эстрогенов.

Воздействие эндогенного или экзогенного прогестерона на эндометрий в состоянии доброкачественной гиперплазии подавляет митотическую активность и может вызывать секреторные изменения эпителия желез и децидуоподобную перестройку стромальных элементов. Подобные эффекты могут наблюдаться при лечении малыми дозами прогестинов доброкачественной гиперплазии или при приеме оральных контрацептивов.

Высокие дозы прогестинов, напротив, вызывают обычно выраженную децидуальную перестройку стромальных элементов. Структурно измененные железы, характерные для добро-

качественной эндометриальной гиперплазии, могут сохраниться в пределах этого фона, но со временем атрофируются.

Основные морфологические проявления доброкачественной гиперплазии эндометрия с дополнительными эффектами прогестерона:

- обнаруживаются в разной степени выраженные секреторные изменения эпителия желез и децидуоидная реакция в строме,

- митотическая активность практически отсутствует,

- изменения сочетаются с сохранившимися проявлениями предшествующей длительной гиперэстрогении: кистозно расширенными железами, вариабельностью плотности расположения желез, трубной метаплазией эпителия, наличием фибриновых тромбов и микроинфарктов.

Если признаки доброкачественной гиперплазии эндометрия сочетаются с эффектами прогестерона, формулировка заключения следующая: «Доброкачественная гиперплазия эндометрия с секреторными изменениями (простая типичная железистая гиперплазия эндометрия с секреторными изменениями)».

ЭНДОМЕТРИЙ В СОСТОЯНИИ ОТТОРЖЕНИЯ ПОСЛЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ (shedding following benign endometrial hyperplasias)

Прекращение воздействия эстрогенов вызывает прямым путем апоптоз стромальных и эпителиальных клеток эндометрия, обуславливая распространенное разрушение стромы и тяжелую менструацию (кровотечение). Этот механизм срабатывает чаще, чем вызываемые тромбозом инфаркты, которые ответственны за нарушения структуры эндометрия в период воздействия на него эстрогенов. Секреторные изменения эпителия желез и децидуоидная перестройка могут быть или отсутствовать. Все в большей степени развивается коллапс стромы, приводящий к сближению желез и вызывая реактивные изменения. Поэтому бывает трудно решить вопрос, что предшествовало этому состоянию – нормальный или патологически измененный эндометрий. Фибриновые тромбы можно обнаружить, несмотря на выраженное разрушение стромы.

Основные морфологические проявления состояния после доброкачественной гиперплазии эндометрия:

- выражены некробиотические изменения стромы, характерны фибриновые тромбы,

- строение желез неопределенно,

- митотическая активность эпителия низкая или вовсе отсутствует,

- могут обнаруживаться железы с эпителием секреторного типа, а в строме – децидуоидная реакция.

Отторгающийся гиперпластический эндометрий может быть обозначен «гиперпластическим эндометрием в состоянии отторжения»

ЭНДОМЕТРИАЛЬНАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ (EIN)

EIN является моноклональной неинвазивной генетически измененной неоплазмой, которая развивается фокально. В отличие от вышеописанных вариантов патологии эндометрия, обусловленных гиперэстрогенией, не компенсированной воздействием прогестерона, EIN – предраковый процесс, который может приобретать злокачественный фенотип при дополнительных генетических повреждениях, трансформируясь в эндометриоидную эндометриальную аденокарциному (Тип 1).

Основные морфологические проявления EIN

EIN характеризуется фокальным изменением желез. Величина фокуса должна быть не менее 1 мм в диаметре. Если фокус меньше 1 мм в диаметре диагноз EIN невозможен, необходимо дать описательное заключение и рекомендовать повторное исследование через 3–6 мес. В пределах зоны неоплазии строма составляет менее 45 % от общей площади измененной ткани. Это первый ключевой диагностический признак EIN. Второй признак – атипия эпителия неопластических желез. Не путать с общепринятым смыслом понятия «атипия» – полиморфизмом, гиперхроматозом ядер и пр. Термин «атипия» при EIN предполагает любые цитологические отличия эпителия желез неопластического фокуса от эпителия желез «эндометриального фона», который может отражать любой вариант вышеописанных изменений эпителия, вызван-

ных гиперэстрогенией, не компенсированной своевременным действием прогестерона. Поиск в соскобе хотя бы одной или нескольких «фоновых» желез – важнейшая задача патологоанатома. Диагноз EIN возможен только при наличии обоих ключевых признаков – уменьшения стромы менее чем на 45 % и атипии эпителия. Со временем может происходить замещение «фонового» эндометрия неоплазированными железами, и процесс становится диффузным.

Диагноз «эндометриальной интраэпителиальной неоплазии» должен сопровождаться за-

ключением «сложная атипическая гиперплазия эндометрия».

ЛИТЕРАТУРА

1. *Franz M.* The premalignant disease of the endometrium: endometrial intraepithelial neoplasia // *Magy Onkol.* 2008. Vol. 52, № 1. P. 35–40.
2. *Mutter G.L., Zaino R.J., Baak J.P.A. et al.* Benign Endometrial Hyperplasia Sequence and Endometrial Intraepithelial Neoplasia // *Int. J. Gyn. Pathol.* 2007. Vol. 26, № 2. P. 103–114.
3. *Mutter G.L.* Endometrial Intraepithelial Neoplasia, EIN // Режим доступа: www.endometrium.org.
4. *Schumannstr M.D.* The histological diagnosis of endometrial hyperplasia // *J. Virchows Archiv.* 2001. Vol. 439, № 5. P. 604–608.

Поступила 4.06.08