

Опыт применения флюоресцентной диагностики при патологии эндометрия

О.В.Чулкова¹, Е.Г.Новикова¹, Е.В.Филоненко¹, Л.Г.Серова², Л.В.Сапрыкина², Ю.Э.Доброхотова²

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена (директор – акад. РАМН, проф. В.И.Чиссов);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра акушерства и гинекологии №2 лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой – проф. Ю.Э.Доброхотова)

Проанализированы результаты флюоресцентной гистероскопии и локальной флюоресцентной спектроскопии с препаратом аминолевулиновой кислоты (10 мл 3% раствора вводили в полость матки) у 154 пациенток. У 21 (20,8%) больной установлен диагноз – атипическая гиперплазия эндометрия, у 61 (60,4%) – начальный рак тела матки (*cr in situ*, Ia стадия), у 19 (18,8%) пациенток диагностирован доброкачественный процесс (полип эндометрия). У 4 (7,5%) женщин зафиксирован рецидив рака эндометрия через 1 год после гормональной терапии. Доказана эффективность флюоресцентной гистероскопии в ранней диагностике предопухолевой и опухолевой патологии эндометрия.

Ключевые слова: аминолевулиновая кислота, флюоресцентная гистероскопия, локальная флюоресцентная спектроскопия, предрак эндометрия, рак эндометрия

Experience of using fluorescence diagnosis in the pathology of the endometrium

O.V.Chulkova¹, E.G.Novikova¹, E.V.Filonenko¹, L.G.Serova², L.V.Saprykina², Yu.E.Dobrokhotova²

¹P.A.Gertsen Moscow Cancer Research Institute (Chief Doctor – Acad. of RAMS, Prof. V.I.Chissov);

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology №2 of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department – Prof. Yu.E.Dobrokhotova)

The results of fluorescence hysteroscopy and local fluorescence spectroscopy with the drug aminolevulinic acid (10 ml of 3% solution were introduced in the uterus) in 154 women were analyzed. 21 (20.8%) patients were diagnosed with atypical hyperplasia, 61 (60.4%) patients – with endometrial cancer (*cr in situ*, Ia stage), 19 (18.8%) patients were diagnosed with a benign process (endometrial polyp). In 4 (7.5%) women there was recorded recurrence of endometrial cancer after 1 year of hormone therapy. The efficiency of fluorescence hysteroscopy in early diagnosis of precancerous and tumor pathology of the endometrium was proved.

Key words: aminolevulinic acid, fluorescence hysteroscopy, the local fluorescence spectroscopy, precancer of the endometrium, endometrial cancer

Актуальность вопросов ранней диагностики рака эндометрия (РЭ) определяется возрастанием частоты этого заболевания. В России заболеваемость РЭ составляет 24,18 на 100000 женского населения и занимает второе место среди онкологической патологии, уступая лишь раку молочной железы [1–3]. В настоящее время один из прогрессивных методов раннего выявления патологии эндометрия – флюоресцентная диагностика (ФД). ФД злокачественных новообразований основана на избирательности накопления фотосенсибилизатора в опухоли и возможности его обнаружения по флюоресценции при освещении светом определенной длины волны [4–6].

Для корреспонденции:

Серова Любовь Геннадьевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8

Телефон: (495) 237-4033

E-mail: Lubaserovamed@mail.ru

Статья поступила 14.12.2011 г., принята к печати 21.02.2012 г.

Пациенты и методы

В отделении онкогинекологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена проведена диагностическая флюоресцентная гистероскопия 154 пациенткам. Все больные разделены на 2 группы: 1-ю группу ($n = 101$) составили женщины, которым флюоресцентная гистероскопия выполнена в качестве первичной диагностики патологии эндометрия. Во 2-ю группу ($n = 53$) вошли пациентки с ранее установленными диагнозами атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ) ($n = 17$) и начального РЭ ($n = 36$), которым данное обследование проведено в мониторинге на различных этапах самостоятельной гормонотерапии. Средний возраст больных составил $38 \pm 1,5$ года. Перед исследованием в полость матки вводили 5-аминолевулиновую кислоту в виде раствора (3% – 10 мл). Временной интервал для ФД составлял 1,5–2 ч. При введении 5-аминолевулиновой кислоты аллергических реакций не отмечено. После этого под общим кратковремен-

ным внутривенным наркозом проводили гистероскопию для визуального изучения изображения в белом свете и во флюоресцентном режиме при возбуждении синим светом (380–440 нм). Регистрацию спектров флюоресценции биотканей методом локальной флюоресцентной спектроскопии (ЛФС) проводили на флюоресцентной оптической установке во время флюоресцентной гистероскопии. Для возбуждения флюоресценции использовали гелий-кадмиевый лазер с длиной волны излучения 442 нм. Интенсивность флюоресценции эндометрия оценивали по величине диагностического параметра (ДП). ДП рассчитывали как отношение интегральной интенсивности спектра в области 620–650 нм (максимум флюоресценции протопорфирина IX) и интегральной интенсивности в области 480–520 нм (максимум аутофлюоресценции).

Для морфологической верификации диагноза у пациенток выполняли прицельную биопсию из следующих зон: 1) из участков, подозрительных на опухолевое поражение в белом свете; 2) из неизменных участков эндометрия при осмотре в белом свете; 3) из флюоресцирующих участков эндометрия при проведении ФД; 4) из нефлюоресцирующих участков эндометрия в режиме флюоресценции.

Для маркировки очаговых образований эндометрия, выявляемых в процессе проведения флюоресцентной гистероскопии, применяли классификацию, разработанную в МНИОИ им. П.А.Герцена [7]: V «+» – опухоль определяется визуально при осмотре в белом свете; V «-» – опухоль при осмотре в белом свете не определяется; F «+» – очаг флюоресценции; F «-» – флюоресценция не определяется.

После взятия прицельной биопсии всем больным выполняли раздельное диагностическое выскабливание.

Оценку результатов флюоресцентной гистероскопии проводили у пациенток с доброкачественной патологией эндометрия, АГЭ и РЭ.

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе проведенного исследования у 19 (18,8%) из 101 первично обследованной пациентки по данным флюоресцентной гистероскопии и планового морфологического заключения был диагностирован доброкачественный процесс – фиброзно-железистые полипы эндометрия.

У 21 (20,8%) из 101 первично обследованной больной по данным планового морфологического исследования диагностирована АГЭ (дисплазия III степени).

В режиме флюоресцентного исследования визуализировались очаги флюоресценции от 0,2 до 1,0 мм в диаметре в

области дна и устьев маточных труб на визуально неизменной слизистой оболочке эндометрия в режиме «белого света» (рис. 1).

У 61 (60,4%) из 101 первично обследованной больной был диагностирован начальный РЭ. При гистероскопической картине эндометрия во флюоресцентном режиме определялись участки ярко-красной флюоресценции на неравномерно утолщенной слизистой оболочке в режиме «белого света» (рис. 2).

В группе больных с первичным диагнозом было взято 334 биоптата у 101 пациентки: из очагов флюоресценции – 132 биоптата, из нефлюоресцирующих зон – 202.

Определение чувствительности, специфичности, диагностической точности флюоресцентной гистероскопии проводили при сопоставлении результатов ФД с данными планового морфологического исследования (таблица).

По данным морфологического исследования биоптатов эндометрия количество истинноотрицательных (отсутствие флюоресценции полипов эндометрия, эндометрий фазы секреции или пролиферации) результатов составило 202, ложноположительных (наличие флюоресценции очагов железистой гиперплазии эндометрия) – 4, истинноположительных (флюоресценция очагов РЭ и АГЭ) – 128, ложноотрицательных результатов не было.

Чувствительность метода ФД с препаратом 5-аминолевулиновой кислоты в 1-й группе больных составила 99%, специфичность – 98%, диагностическая точность – 98%.

У 24 (23,8%) пациенток 1-й группы во время ЛФС снято и записано по 5–30 спектров, в общей сложности зафиксировано и проанализировано 62 спектра флюоресценции. Во всех случаях вычисляли и записывали значения ДП.

Сопоставляя данные ЛФС и гистологического заключения, получили следующие результаты. У всех больных уровень флюоресценции на неизменном эндометрии (эндометрий фазы секреции или пролиферации, атрофия эндометрия) варьировал от 0,4 до 0,8 усл. ед. (в среднем – $0,50 \pm 0,25$ усл. ед.). В группе пациенток с доброкачественными процессами в полости матки (полип эндометрия) уровень ДП составил от 0,5 до 1,5 усл. ед. (в среднем – $0,70 \pm 0,25$ усл. ед.). Значение ДП при железистой гиперплазии эндометрия составляло от 5,5 до 9,5 усл. ед. (в среднем – $7,5 \pm 0,5$ усл. ед.). В группе больных с АГЭ величина ДП варьировала от 7,5 до 10,5 усл. ед. (в среднем – $8,5 \pm 0,5$ усл. ед.). У больных РЭ уровень ДП варьировал в пределах от 12,5 до 18,5 усл. ед. (в среднем – $15,5 \pm 0,5$ усл. ед.). Следует отметить, что максимальная величина

Таблица. Распределение новообразований в зависимости от результатов визуальной флюоресцентной диагностики и окончательного морфологического исследования

| Морфологический диагноз | Количество биоптатов | Результат визуальной ФД | | | |
|--|----------------------|-------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | V(-)F(-) | V(+)F(-) | V(+)F(+) | V(-)F(+) |
| Доброкачественные новообразования, n | | | | | |
| Полип эндометрия | 19 | – | 19 (19 больных) | – | – |
| Железистая гиперплазия эндометрия | 4 | – | – | – | 4 |
| Нормальный эндометрий | 183 | 183 (101 больная) | – | – | – |
| Всего | 206 | 183 | 19 | – | 4 |
| Злокачественные новообразования, n | | | | | |
| Атипичная гиперплазия эндометрия (III степени) | 26 | – | – | 6 (4 больных) | 20 (17 больных) |
| Рак эндометрия | 102 | – | – | 26 (13 больных) | 76 (48 больных) |
| Всего | 128 | – | – | 32 | 96 |

V (+) – опухоль определяется при осмотре в белом свете; V (-) – при стандартной гистероскопии нет данных об опухолях; F (+) – очаг флюоресценции; F (-) – флюоресценции нет.

на ДП зафиксирована у больных РЭ. Однако при данном методе измерения уровня флюоресценции не получено достоверного снижения ДП при железистой гиперплазии эндометрия: его значение было сравнимо с ДП при АГЭ.

Таким образом, ЛФС с использованием в качестве источника возбуждения флюоресценции лазера с длиной волны 442 нм по описанной методике не является определяющим в диагностике патологии эндометрия, и необходимо проведение визуальной оценки флюоресцентного изображения с прицельной биопсией из зон флюоресценции.

Пациенткам 2-й группы ФД была выполнена на различных этапах проведения самостоятельной гормонотерапии по поводу АГЭ или РЭ: на тест-дозе препарата, по окончании онкологического и восстановительного этапов лечения, а также через 1 год после гормональной терапии.

На этапе тест-дозы медроксипрогестерона ацетата флюоресцентная гистероскопия выполнена у 15 (28,3%) из 53 пациенток. После проведенной ФД у 15 больных для мор-

фологической верификации диагноза было взято 70 биоптатов: 40 – из участков флюоресценции, 30 – из нефлюоресцирующих зон. По данным морфологического исследования в 24 (60%) из 40 участков флюоресценции диагностирована АГЭ, в 16 (40%) – децидуоподобная реакция стромы. Во всех 30 биоптатах из нефлюоресцирующих зон выявлен неизменный эндометрий.

После окончания онкологического этапа лечения у 20 (37,7%) из 53 пациенток выполнена флюоресцентная гистероскопия. В целях морфологической верификации диагноза у 20 больных было взято 22 биоптата из макроскопически неизменных в белом свете и нефлюоресцирующих участков слизистой оболочки полости матки. По данным морфологического исследования во всех биоптатах диагностирована атрофия эндометрия.

После окончания восстановительного этапа лечения эстраген-гестагенными препаратами у 13 (24,5%) из 53 пациенток с АГЭ (3 больные) и РЭ (10 больных) проведена

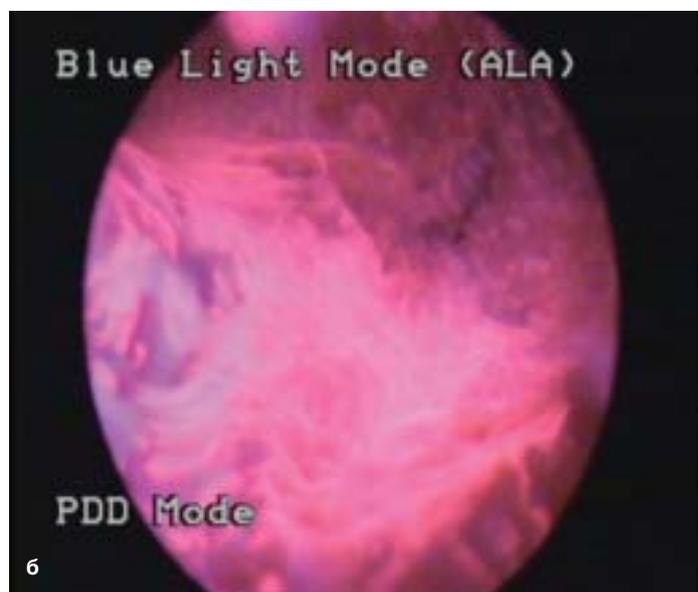


Рис. 1. Атипическая гиперплазия эндометрия в режимах «белого света» (а) и флюоресценции (б).



Рис. 2. Начальный рак эндометрия в режимах «белого света» (а) и флюоресценции (б).

контрольная флюоресцентная гистероскопия. У этих женщин было взято 36 биоптатов: 10 – из очагов флюоресценции, 26 – из нефлюоресцирующих зон. В 4 из 10 флюоресцирующих очагов по данным морфологического исследования диагностирован РЭ, в 6 – дисплазия I–II степени. Во всех 26 биоптатах из нефлюоресцирующих зон выявлен нормальный эндометрий.

Следовательно, только на основании флюоресцентной гистероскопии на данном этапе гормонального лечения у 5 пациенток с РЭ выявлена неизлеченность процесса: у 2 женщин диагностированы очаги РЭ и впоследствии выполнена абляция эндометрия, поскольку больные отказались от продолжения приема гормональных препаратов. У 3 пациенток обнаружена дисплазия I–II степени и продолжена самостоятельная гормонотерапия по настоянию женщин для сохранения репродуктивной функции.

Через 1 год после окончания самостоятельной гормонотерапии ФД выполнена у 5 (9,4%) из 53 пациенток с АГЭ (3 больные) и РЭ (2 больные).

Было взято 18 биоптатов у 5 пациенток: 8 – из очагов флюоресценции и 10 – из нефлюоресцирующих зон. По данным планового морфологического исследования в 4 из 8 флюоресцирующих участках диагностирован РЭ, в других 4 – дисплазия I–II степени. Во всех биоптатах из нефлюоресцирующих зон выявлен неизменный эндометрий.

Только на основании проведения флюоресцентной гистероскопии через 1 год после самостоятельной гормонотерапии был зафиксирован рецидив заболевания у 4 больных. У 2 женщин с клиническим диагнозом АГЭ выявлены очаги дисплазии легкой степени, в связи с этим было рекомендовано гормональное лечение прогестагенами во вторую фазу менструального цикла. У 2 пациенток, получавших лечение по поводу начального РЭ, диагностирован рецидив заболевания и проведено хирургическое лечение.

Уровень накопления флюоресценции методом ЛФС был исследован у 20 (37,7%) пациенток 2-й группы в процессе проведения самостоятельной гормонотерапии. Во время ЛФС снято и записано у каждой пациентки 5–30 спектров, в общей сложности зафиксировано и проанализировано 65 спектров флюоресценции.

При анализе данных ЛФС в сопоставлении с результатами планового морфологического исследования были получены следующие результаты.

У всех больных уровень флюоресценции на неизменном эндометрии (эндометрий фазы секреции или пролиферации, атрофия эндометрия) варьировал от 0,4 до 1,0 усл. ед. (в среднем – $0,50 \pm 0,25$ усл. ед.). Величина ДП при децидуоподобной реакции стромы на тест-дозе медроксипрогестерона ацетата варьировала от 5,5 до 8,5 усл. ед. (в среднем – $6,5 \pm 0,5$ усл. ед.). При дисплазии I–II степени уровень ДП варьировал в пределах от 6,5 до 8,5 усл. ед. Величина ДП при наличии РЭ (в случае неизлеченности или рецидива заболевания) варьировала от 12,5 до 18,5 усл. ед. (в среднем – $13,5 \pm 0,5$ усл. ед.). Таким образом, на основании полученных данных максимальная величина ДП зафиксирована при рецидиве РЭ. Однако при данном методе измерения уровня флюоресценции не получено достоверного снижения ДП при децидуоподобной реакции стромы, значение было сравнимо с ДП при дисплазии I–II степени.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о том, что метод флюоресцентной гистероскопии с прицельной биопсией из зон флюоресценции при первичной диагностике патологии эндометрия в значительной степени повышает правильную постановку диагноза и позволяет не пропустить микроочаги АГЭ или РЭ, что не всегда возможно при раздельном диагностическом выскабливании. На этапах проведения самостоятельной гормонотерапии у больных с АГЭ и РЭ флюоресцентная гистероскопия значительно повышает выявление ранних рецидивов или неизлеченности от онкологического процесса, что делает применение метода целесообразным в наблюдении за гормональным лечением.

Литература

1. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Огрызкова В.Л. Современные принципы первичной и уточняющей диагностики рака эндометрия // *Практ. онкол.* 2004. Т.5. №1. С.16–24.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В. Основные показатели состояния онкологической помощи населению Российской Федерации в 2010 г. М., 2010.
3. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. М.: МИА, 2005. 131с.
4. Якубовская Р.И. Аласенс – новый отечественный препарат для флюоресцентной диагностики и фотодинамической терапии злокачественных новообразований (предклинические испытания) // *Материалы съезда «Онкология на рубеже XXI века: возможности и перспективы».* М., 1999. С.457–465.
5. Sabban F., Collinet P., Cosson M., Mordon S. Fluorescence imaging technique: diagnostic and therapeutic interest in gynecology // *Obstet. J. Gynecol. Biol. Reprod.* 2004. V.33. №8. P. 734–738.
6. Wyss P., Degen A., Hornung R. et al. Fluorescence hysteroscopy using 5-aminolevulinic: a descriptive study // *Lasers Surg. Med.* 2003. V.33. №3. P. 209–212.
7. Лукин В.В. Лапароскопическая флюоресцентная диагностика перитонеальной диссеминации злокачественных новообразований: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.

Информация об авторах:

Чулкова Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения онкогинекологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена
Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д., 3
Телефон: (495) 945-8820

Новикова Елена Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения онкогинекологии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена
Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д., 3
Телефон: (495) 945-8820

Филоненко Елена Вячеславовна, доктор медицинских наук, руководитель отделения реабилитации Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена
Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д., 3
Телефон: (495) 945-8807

Сапрыкина Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8
Телефон: (495) 237-4033

Доброхотова Юлия Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8
Телефон: (495) 237-4033