

Компьютерная морфометрия: опыт изучения клинической значимости при предраке эндометрия

А.Х. Биштави¹, О.А. Горных¹, А.А. Каниболоцкий¹, Ю.Ю. Табакман^{2,3}, И.Б. Манухин¹

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

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

³ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы

Контакты: Юрий Юрьевич Табакман 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. Bishtavi¹, O.A. Gornyykh¹, A.A. Kanibolotsky¹, Yu. Yu. Tabakman^{2,3}, I.B. Manukhin¹

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

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

³Clinical 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

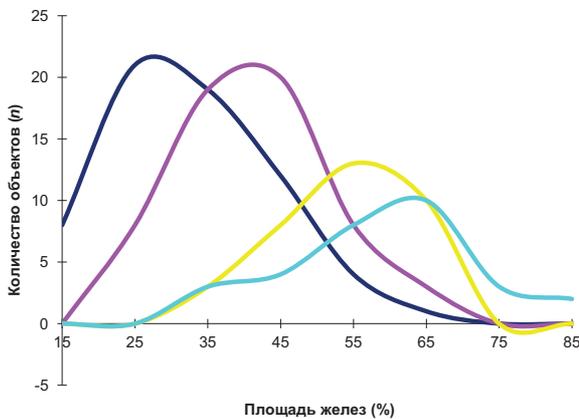


Рис. 1. Распределение средних значений площади желез в объектах (полях зрения) при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ

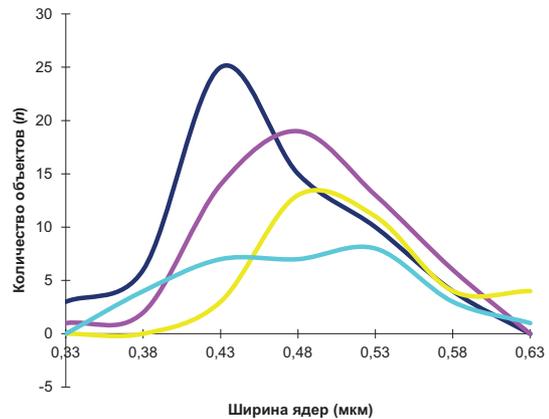


Рис. 3. Распределение средних значений ширины ядер эндометриально-го эпителия в объектах (полях зрения) при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ

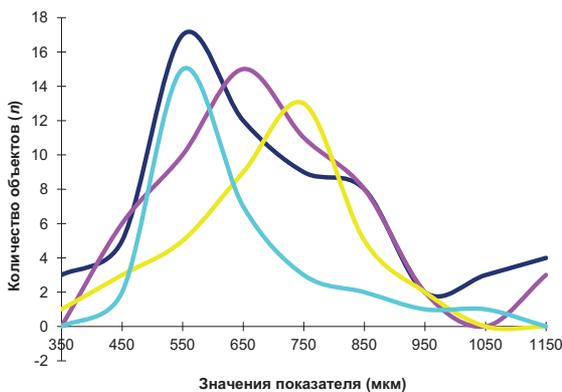


Рис. 2. Распределение средних значений периметра желез в объектах (полях зрения) при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ

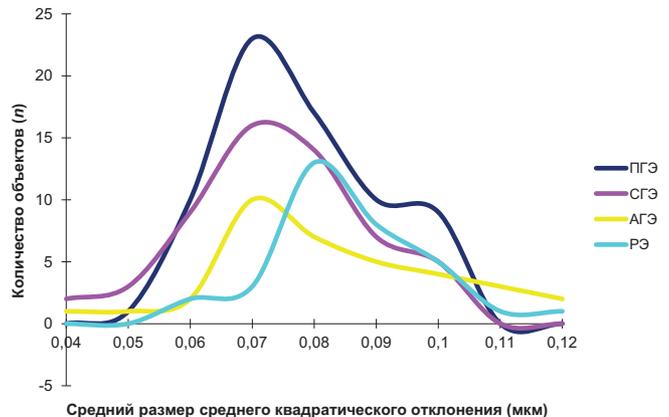


Рис. 4. Распределение средних значений среднего квадратического отклонения размеров ядер при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ

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.