

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2013 • Том 7 • № 4

**Результаты  
компьютерной морфометрии  
при гиперплазии эндометрия**

# РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ МОРФОМЕТРИИ ПРИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Табакман Ю.Ю.<sup>3</sup>, Манухин И.Б.<sup>1</sup>, Солопова А.Г.<sup>2</sup>, Каниболоцкий А.А.<sup>1</sup>,  
Биштави А.Х.<sup>1</sup>, Горных О.А.<sup>1</sup>, Самойленко В.В.<sup>1</sup>,  
Гулиева В.Н.<sup>2</sup>, Гоголадзе Х.Т.<sup>2</sup>, Чиковани Н.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

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

*Резюме: дифференциальная диагностика простой, сложной, атипической гиперплазии и рака эндометрия (ПГЭ, СГЭ, АГЭ, РЭ) сопряжена с рядом трудностей, что нередко приводит к различной трактовке одних и тех же гистологических препаратов. Цель работы – оценить возможности компьютерной морфометрии (КМ) при гиперплазии эндометрия. Материалы и методы: 36 больных, из них ПГЭ – у 12, СГЭ – у 11, АГЭ – у 7, РЭ – у 5 больных. Метод исследования – компьютерная морфометрия эндометрия с использованием морфометрической программы ItaScoreColor. 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.*

Основным решающим методом дифференциальной диагностики гиперпластических процессов эндометрия (ГППЭ) является гистологическое исследование эндометрия в материале, полученном при диагностическом выскабливании, аспирационной биопсии и в операционном материале. Анализируя очаг патологически измененного эндометрия, врач-морфолог оценивает все особенности строения эндометрия, характерные для каждого вида ГППЭ. Все эти признаки описаны и систематизированы в современной классификации ВОЗ – 94. 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, эндометриального эпителия, стромы носят описательный характер [1,2,3]. Тем не менее, опытный врач-морфолог, оценив всю совокупность изменений, может быстро поставить диагноз простой, сложной, атипической гиперплазии и рака эндометрия (ПГЭ, СГЭ, АГЭ, РЭ). Цель компьютерной морфометрии заключается в том, чтобы основные характеристики строения эндометрия выразить в количественных параметрах:

- соотношение площади желез к общей площади в объекте исследования (поле зрения), %;
- среднее значение периметра желез в объекте в микронах, мкм;
- средний размер ширины ядер, мкм;
- 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 увеличение периметра отражает неровность границ. Третий и четвертый параметры – размер ядер и его варибельность – отражает такой важный признак атипии, как полиморфизм.

Все указанные параметры предложены авторами концепции EIN (Endometria Lintraepithelial Neoplasia –

эндометриальная интраэпителиальная неоплазия [4,5] не для того, чтобы более точно поставить диагноз по принятой классификации: простая гиперплазия эндометрия (ПГЭ), сложная гиперплазия эндометрия (СГЭ), атипичная гиперплазия эндометрия (АГЭ), аденокарцинома (АК), а для обоснования диагноза по классификации EIN, в которой имеется две градации: EIN+ и EIN-. Диагноз EIN+, независимо от традиционного гистологического диагноза, наличия или отсутствия атипии, является прогностически неблагоприятным, означая высокий риск последующей трансформации гиперплазии в рак эндометрия. Таким образом, авторы изучаемого метода сравнивали результаты морфометрии с диагнозами по классификации ВОЗ – 94 с целью оценки их прогностических возможностей в отношении возникновения рака эндометрия (РЭ).

Наша задача, в качестве первого опыта в отечественной практике, заключалась в том, чтобы сопоставить морфометрические параметры с известными диагнозами по классификации ВОЗ – 94 и изучить диапазон значений морфометрических параметров при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ. В таблицах и графиках представлены средние значения параметров в каждом объекте (поле зрения). В каждом гистологическом препарате было исследовано по пять объектов.

### Материалы и методы

Компьютерная морфометрия эндометрия произведена у 36 больных. Материал для исследования получен при диагностическом выскабливании или при исследовании послеоперационного материала. Выполнялись серийные (ступенчатые) срезы с парафиновых блоков, толщиной 2-4 микрона, 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 более 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 пяти полях зрения следующим образом: поле зрения при увеличении микроскопа  $\times 200$  (объектив NPLAN 20 $\times$ /0,40, окуляр HCPLANs 10 $\times$ /22) фотографировалось. С использованием программы выделялись, соответственно, все железы по наружному диаметру (по базальной мембране), ширина ядер.

### Результаты

При патоморфологическом исследовании у больных были поставлены следующие диагнозы: ПГЭ – у 12 больных, СГЭ – у 11, АГЭ – у 7, РЭ – у 5 больных. Компьютерная морфометрия выполнялась с использованием микроскопа LeicaDM 2500 с цифровой цветной камерой высокого разрешения LeicaBAC 320, персонального компьютера, морфометрической программы ImaScopeColor.

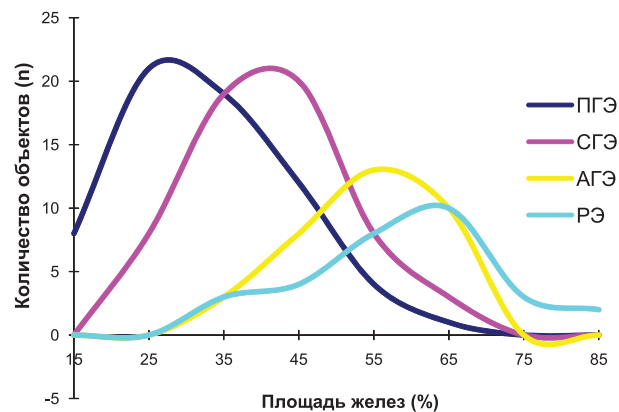
Как видно из таблицы 1 и графика (см. рис. 1), имеется очевидная тенденция увеличения относительной площади, занимаемой железами, от ПГЭ к СГЭ, АГЭ и РЭ. Однако у большей части больных значения показателя совпадают. Авторы классификации EIN указывают, что к EIN+ следует относить те случаи, где этот показатель  $>50\%$ . По полученным нами результатам, площадь желез более 50% наблюдалась в 5 из 65 ( $8\pm 3,5\%$ ) объектов при ПГЭ, в 11 из 49 ( $22\pm 6\%$ ) у больных с СГЭ, в 23 и 34 ( $68\pm 8\%$ ) при АГЭ, в 23 из 30 ( $77\pm 7\%$ ) объектов при РЭ. В скобках указаны процент и стандартная ошибка процента.

В то же время у значительного числа больных АГЭ, и даже РЭ, этот показатель был ниже 50%. Площадь желез менее 30% была в 29 из 65 ( $45\pm 5\%$ ) объектах измерения при ПГЭ и в 8 из 49 ( $16\pm 5\%$ ) при СГЭ; суммарно при ПГЭ и СГЭ без атипии – в 27 из 114

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
	n=65; M=33,7	n=49; M=42,5	n=34; M=54	n=30; M=59

**Таблица 1.** Распределение среднего значения площади желез в объектах (полях зрения) при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ.

*Примечание.* Здесь и далее в таблицах и рисунках: ПГЭ – простая гиперплазия эндометрия; СГЭ – сложная гиперплазия эндометрия; АГЭ – атипичная гиперплазия эндометрия; РЭ – рак эндометрия; АК – аденокарцинома.



**Рисунок 1.** Распределение среднего значения площади желез в объектах (полях зрения) при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ.

Интервал значений (мкм)	ПГЭ (n)	СГЭ (n)	АГЭ (n)	РЭ (n)
до 400	3	0	1	0
401-500	5	8	4	2
501-600	17	8	3	15
601-700	12	15	8	4
701-800	9	11	13	2
801-900	8	8	5	2
901-1000	2	2	2	1
1001-1100	3	0	0	0
1101-1200	4	3	0	3
	n=63; M=670	n=5; M=700	n=36; M=770	n=29; M=680

**Таблица 2.** Распределение значений среднего периметра желез в объектах измерения (полях зрения) при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ.

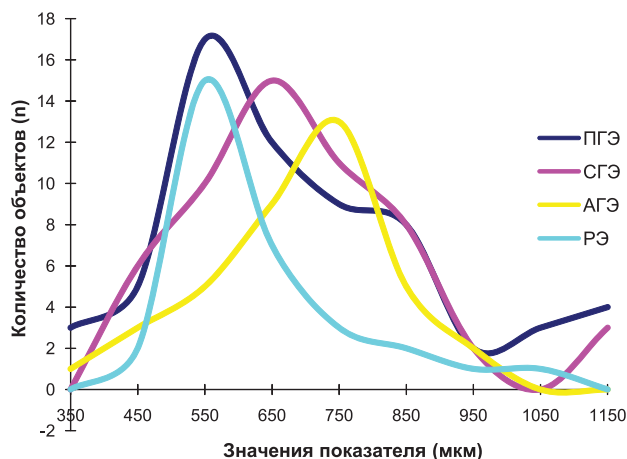
(24±4%). Тогда как при АГЭ и при РЭ этот показатель был выше 30% во всех объектах измерения. То есть можно считать, что при площади желез менее 30% вероятность АГЭ и РЭ исключена или мало вероятна.

Следующий параметр – средний периметр желез. В таблице 2 и на графике (см. рис. 2) представлено распределение значений среднего периметра желез в объектах измерения при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ. Как видно из таблицы и графика, величина периметра желез не имеет тенденции к специфичности ни для каждого вида гиперплазии, ни для рака эндометрия.

Авторы классификации EIN придают важное значение параметру, отражающему размер (ширину) ядер и дисперсии (среднему квадратическому отклонению – СКО) 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 (см. табл. 3 и 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 (объектов), при СГЭ – в 35±6,4%, при АГЭ – в 53±8,5%, при РЭ – в 40±8,6% участков.

Ширина ядер (мкм)	ПГЭ (n)	СГЭ (n)	АГЭ (n)	РЭ (n)
0,30-0,35	3	1	0	0
0,36-0,40	6	2	0	4
0,41-0,45	25	14	3	7
0,46-0,50	15	19	13	7
0,51-0,55	10	13	11	8
0,56-0,60	4	6	4	3
0,61-0,65	0	0	4	1
	n=63; M=0,46; СКО=0,07	n=55; M=0,47; СКО=0,07	n=36; M=0,51; СКО=0,08	n=32; M=0,50; СКО=0,09

**Таблица 3.** Распределение средней ширины ядер эндометриального эпителия (мкм) в объектах измерения при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ (СКО – среднее квадратическое отклонение).

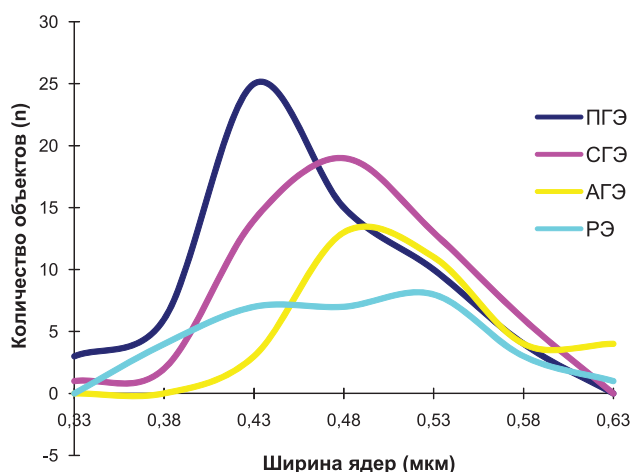


**Рисунок 2.** Распределение среднего значения периметра желез в объектах (полях зрения) при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ.

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 четырех объектах при АГЭ и в одном 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 в таблице 4 и на графике (см. рис. 4). Как видно, значения СКО 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±8%) объектов, при СГЭ – 48 из 56 (86±7%) измеренных объектов, при АГЭ – 25 из 35 (71±6%), при РЭ – 25 из 32 (78±5%) объектов. Значение показателя 0,1 было установлено в трех объектах при ПГЭ, в пяти – у больных СГЭ, в четырех – при АГЭ, в пяти – при РЭ. Значения СКО 0,11 и выше имели место в пяти объектах при АГЭ и



**Рисунок 3.** Распределение средней ширины ядер эндометриального эпителия при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ.

Средний размер СКО (мкм)	ПГЭ (n)	СГЭ (n)	АГЭ (n)	РЭ (n)
0,04	0	2	1	0
0,05	1	3	0	0
0,06	10	9	3	1
0,07	25	17	10	2
0,08	15	13	6	14
0,09	10	7	6	8
0,10	3	5	4	5
0,11	0	0	2	1
0,12	0	0	3	1
	n=64; M=0,07	n=56; M=0,07	n=35; M=0,08	n=32; M=0,09

**Таблица 4.** Распределение значений среднего квадратического отклонения (СКО) размеров ядер при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ.

в двух – при РЭ, в то время как значение показателя ниже 0,05 отмечено в двух объектах при СГЭ и в одном объекте при АГЭ.

### Заключение

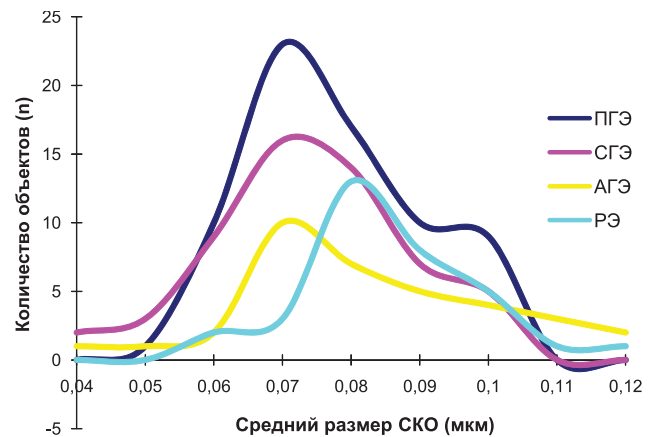
Таким образом, СКО размеров ядер не обладает признаками специфичности по отношению к разным формам ГЭ и РЭ. При этом имеется значительный разброс значений показателя внутри каждого вида патологических изменений эндометрия.

### Литература:

1. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия. Практическая онкология. 2004; 5 (1): 9-15.
2. Перельмутер В.М. Морфологические изменения эндометрия при гиперэстрогении и эндометриальной интраэпителиальной

3. Sivridis E., Giatromaki A. The endometrial hyperplasias revisited. Virchows Arch. 2008;453: 223-231.
4. Orbo A., Baak J.P., Kleivan L. et al. Computerised morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of

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 Apr; 26(2): 103-14.



**Рисунок 4.** Распределение значений среднего квадратического отклонения (СКО) размеров ядер при ПГЭ, СГЭ, АГЭ и РЭ.

Приведенные примеры являются иллюстрацией данных, представленных выше в таблицах и графиках, и свидетельством того, что морфологические изменения эндометрия при ГЭ значительно многообразнее, чем их схематическое выражение в виде четырех категорий в современной классификации. Возможно, это обстоятельство является причиной неоднозначной интерпретации одних и тех же микропрепаратов различными экспертами-морфологами.

### THE RESULTS OF COMPUTER MORPHOMETRY USED IN ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

Tabakman Yu.Yu.<sup>3</sup>, Manukhin I.B.<sup>1</sup>, Solopova A.G.<sup>2</sup>, Kanibolotsky A.A.<sup>1</sup>, Bishtavi A.Kh.<sup>1</sup>, Gornyxh O.A.<sup>1</sup>, Samoylenko V.V.<sup>1</sup>, Gulieva V.N.<sup>2</sup>, Gogoladze Kh.T.<sup>2</sup>, Chikovani N.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>2</sup> State Federal-Funded Educational Institution of Higher Vocational Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>3</sup> Clinical Oncology Dispensary number 1 Department of Health in Moscow

*Abstract: differencial diagnostics of simple, complex and atypical hyperplasia and endometrial cancer (SEH, CEH, AEH, EC) presents a number of difficulties which often lead to a different interpretation of the same histologic samples. The aim: to evaluate the ability of computer morphometry (CM) used in case of endometrial hyperplasia. Material: 36 patients, including 12 patients with SEH, 11 patients with CEH, 7 patients with AEH and 5 patients with EC. Method of ImaScope Color morphometric programme. Conclusion: morphometric changes that occur in case of endometrial hyperplasia expressed in quantitative terms are more varied than their schematic definition in modern classification which in its turn may be the cause of the discrepancies in diagnoses.*

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