

УДК 616-07

ПРЕЦИЗИОННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ВЫБОРУ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

© 2019 г. Е.А. Коган, А.Л. Унанян, В.А. Намиот*, Д.В. Бабурин, С.Н. Удальцов**

*Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова МЗ РФ,
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2*

**Институт ядерной физики Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, 1*

***Институт физико-химических и биологических проблем почвоведения РАН,
142290, Пушкино Московской области, ул. Институтская, 2
E-mail: vnamiot@gmail.com*

Поступила в редакцию 19.04.2019 г.

После доработки 19.04.2019 г.

Принята к публикации 30.04.2019 г.

Исследование посвящено выявлению наиболее значимых клинико-анамнестических и молекулярных факторов риска возникновения, прогрессирования гиперпластических процессов эндометрия и развития злокачественной трансформации эндометрия у женщин перименопаузального возраста с учетом статистического анализа. Полученные результаты позволили выявить статистически значимые факторы риска развития рака эндометрия. С использованием метода бинарной логистической регрессии была рассчитана степень риска развития рака и выбрана эффективная тактика ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе.

Ключевые слова: гиперпластический процесс эндометрия, гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, факторы риска, перименопауза, прогнозирование рака, стволовые клетки.

DOI: 10.1134/S0006302919040227

Актуальность проблемы гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) обусловлена высокой частотой (10–55%) их встречаемости у женщин, особенно в перименопаузальном возрасте, возможности рецидивирования и малигнизации [1–3].

Несвоевременные диагностика и лечение гиперпластического процесса эндометрия могут явиться причиной прогрессирования патологического процесса эндометрия и его злокачественной трансформации, что особенно настораживает с учетом неуклонного роста заболеваемости раком тела матки [4,5]. В России заболеваемость раком эндометрия за последние 10 лет увеличилась с 119,9 до 175,5 случаев на 100 тыс. человек населения и составляет 7,1% всех онкологических больных России [6].

Однако до настоящего времени вопрос о злокачественной трансформации гиперплазированной

ного эндометрия остается открытым. Степень риска малигнизации различных вариантов ГПЭ определяется морфологическим состоянием эндометрия, вместе с тем отсутствуют четкие критерии в оценке степени атипических изменений и прогнозировании рака эндометрия [7].

Современный уровень развития молекулярной медицины позволил осуществить значительный прогресс в исследовании особенностей экспрессии генов, задействованных в онкогенезе и при патологических процессах эндометрия [4,8,9].

Понимание новых ключевых патогенетических механизмов, вовлеченных в патогенез ГПЭ, способствует формированию критериев для создания эффективной модели прогнозирования онкопатологии эндометрия, а также выявлению мишеней для целенаправленного фармакологического воздействия на патологически измененные клетки, с целью профилактики рецидивирования и онкотрансформации.

В настоящее время растет число доказательств присутствия раковых стволовых клеток (Cancer

Сокращения: ГПЭ – гиперпластические процессы эндометрия, CSC – cancer stem cells («раковая стволовая клетка»), ОР – показатель относительного риска развития рака эндометрия.

stem cells – CSC) при большинстве опухолевых заболеваний и увеличения корреляции их обнаружения с развитием рака, а также наличия лекарственной устойчивости и рецидивирования таких опухолей [9–11]. Однако вопросы, связанные с нарушением дифференцирования стволовых клеток эндометрия, обнаружением CSC и их патогенетической роли в прогрессировании патологического процесса и развития рака эндометрия, ждут своего освещения.

Очевидно, что внедрение в клиническую практику обследования пациенток с ГПЭ новых иммуногистохимических методов исследования биоптатов позволит существенно повысить точность диагностики, эффективность прогнозирования онкопатологии и адекватность выбора метода лечения.

Взгляды на тактику лечения больных с ГПЭ довольно разноречивы. Сложность проблемы состоит в определении оптимального метода терапии. Предлагаемые варианты лечения гиперплазии эндометрия весьма разнообразны, начиная с выскабливания слизистой полости матки с последующим динамическим наблюдением и заканчивая пангистерэктомией [8,12,13].

Перспективным направлением в решении указанных проблем является объективное формирование групп онкологического риска.

Изучение индивидуального прогнозирования течения заболевания у пациенток с ГПЭ на современном этапе приобретает все большее значение в силу необходимости составления на базе научно обоснованного прогноза – рационального и дифференцированного плана лечения, а также проведения диспансерного наблюдения.

Цель настоящей работы – определить клиническое значение иммуногистохимических маркеров стволовых клеток у пациенток перименопаузального возраста при гиперпластических процессах эндометрия для выбора научно обоснованной дифференцированной тактики ведения больных.

Поставленные задачи:

1. Выявить наиболее значимые клинико-анамнестические факторы риска возникновения, прогрессирования гиперпластических процессов эндометрия и развития злокачественной трансформации эндометрия у женщин перименопаузального возраста с учетом статистического анализа;

2. Оценить иммуногистохимические уровни экспрессии маркеров полипотентных клеток в эндометрии – ALDH1A1, Musashi1, Oct4, CD117,

НОXA10 – и определить их патогенетическую роль при патологических процессах эндометрия;

3. Разработать патогенетически обоснованный подход к формированию групп повышенного онкологического риска на основании анализа сопоставления клинических и молекулярно-биологических показателей гиперпластических процессов эндометрия;

4. Провести ретроспективный анализ проведенной стандартной терапии гиперпластических процессов эндометрия в сопоставлении с выявленными степенями риска злокачественной трансформации эндометрия и обосновать дифференцированный подход к терапии больных с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузальном возрасте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее исследование были включены 191 пациентка перименопаузального возраста, средний возраст составил $47,3 \pm 4,4$ года.

После гистологического исследования состояния эндометрия все обследованные пациентки были разделены на четыре группы в зависимости от морфологического заключения. В группу 1 (контрольную) вошли 32 женщины без морфологических признаков гиперпластического и опухолевого процессов эндометрия, в группу 2 – 81 пациентка с гиперплазией эндометрия без атипии, в группу 3 – 55 женщин с гиперплазией эндометрия с атипией, в группу 4 – 23 пациентки с высокодифференцированной аденокарциномой эндометрия.

С целью выявления клинико-анамнестических особенностей у обследованных больных в зависимости от вида патологического процесса эндометрия был проведен тщательный сравнительный анализ полученных клинических показателей в группах пациенток. Для всех клинико-анамнестических факторов был рассчитан показатель относительного риска (ОР) развития рака эндометрия. На основании показателей ОР выделены основные факторы риска малигнизации патологических процессов эндометрия, которые были выбраны согласно следующим критериям: высокий показатель ОР (больше 1) и доверительный интервал 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании анализ наследственной отягощенности пациенток выявил повышение частоты встречаемости злокачественных заболеваний (в том числе и опухолей репродуктивной

системы) у родственников первой линии, среди пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и раком эндометрия по сравнению с женщинами с гиперплазией без атипии и контрольной группы. Наибольшее значение показателя ОР – показателя наследственной онкологической отягощенности – оказалось у больных 4-й группы (ОР = 3,71), а наиболее низкий – во 2-й группе (ОР = 0,72, $p < 0,05$). Согласно литературным данным [14], опухоли половой системы и опухоли экстрагенитальной локализации у ближайших родственниц встречаются у четверти пациенток с заболеваниями эндометрия.

При изучении соматических заболеваний выявлено, что наиболее часто встречающееся сопутствующее заболевание – это гипертоническая болезнь (всего 87 случаев или 45,5%), частота которой возрастает от 1-й группы (6 случаев или 18,8%) к 4-й группе (14 случаев или 61%). Аналогичная тенденция к увеличению частоты встречаемости отмечена при сахарном диабете 2 типа (всего 30 случаев или 15,7%): в 1-й группе – 2 случая или 6,3%, во 2-й группе – 11 случаев или 13,6%; в 3-й группе – 10 случаев или 18,2% и в 4-й группе – 7 случаев или 30,4% ($p < 0,05$). Из основных экстрагенитальных заболеваний у обследованных больных наиболее высокие уровни ОР имели место при гипертонической болезни (ОР = 3,25) и сахарном диабете (ОР = 4,87).

При исследовании частоты ожирения также отмечена стойкая тенденция к ее увеличению в ряду от 1-й группы (4 %) к 4-й группе (14 %), показатель ОР также оказался наиболее высоким у больных 4-й группы и составил 9,59 ($p < 0,05$).

Полученные нами результаты совпадают с мнением большинства исследователей, свидетельствующих, что высокую частоту эндокринно-обменных нарушений следует рассматривать как патогенетическую основу возникновения ГПЭ и рака эндометрия в перименопаузе [15–17].

При изучении репродуктивного анамнеза выявлена высокая частота бесплодия в анамнезе у пациенток с раком тела матки (47,8%). В структуре бесплодия преобладал эндокринный генез – 32 случая (94,1%). Расчет ОР позволил выделить бесплодие в качестве клинически значимого фактора риска в развитии рака эндометрия: в 4-й группе – 5,1, а во 2-й группе – 1,58 ($p > 0,05$), что подтверждается данными, полученными другими исследователями, о связи между бесплодием, ановуляцией и риском развития рака эндометрия [18–20].

Ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием при раке эндометрия позволило выявить резкое повышение скоро-

сти кровотока в аркуатных артериях ($V_{\max} = 0,35 \pm 0,07$ м/с, $V_{\min} = 0,17 \pm 0,1$ м/с). Индекс резистентности также статистически отличался только при раке эндометрия ($0,3 \pm 0,04$) по сравнению с аналогичным показателем у больных первой группы ($0,57 \pm 0,44$). В нашем исследовании статистически значимый показатель выраженного кровотока имел место у 20 пациенток (87%) при злокачественных поражениях матки (ОР = 9,28), что согласуется с данными других авторов, указывающих на низкий индекс резистентности и выраженный кровоток в эндометрии как маркер злокачественного процесса [21–23].

Частота рецидивирования гиперпластических процессов в анамнезе была достоверно выше в 4-й группе (один-два рецидива – 26%, три-четыре рецидива – 13%), что, вероятно, свидетельствует о резистентности гиперплазии к проводимой ранее терапии у данной категории больных, а также об их высоком пролиферативном потенциале. Показатель ОР (рецидивирование) в 4-й группе – 12,52, а во 2-й группе – 2,37 ($p < 0,05$), что подтверждает правильность выбора рецидивирования в качестве клинически значимого фактора риска развития рака эндометрия. Полученные нами показатели частоты рецидивирования гиперпластического процесса согласуются с данными, представленными в Green-top Guideline No.67 [24] и свидетельствующими о значительной частоте рецидивов гиперпластического процесса эндометрия после проведенного лечения и возможности наличия базального рака эндометрия у женщин, не поддающихся терапии и имеющих рецидивирующее течение гиперпластического процесса.

При обследовании пациенток в стационаре были обнаружены сопутствующие гинекологические заболевания. Миома матки и/или аденомиоз чаще наблюдались в группах с атипической гиперплазией (30 случаев или 54,5%) и раком тела матки (14 случаев или 61%), что, возможно, обусловлено взаимостимулирующим влиянием патологических процессов эндо- и миометрия, реализующихся через механизмы межклеточных взаимодействий посредством влияния факторов роста.

Признаки синдрома поликистозных яичников наблюдались чаще у пациенток с атипической гиперплазией и раком тела матки (16,4% и 21,4% соответственно) по сравнению с больными 2-й группы (11 случаев или 13,6%). Синдром поликистозных яичников в качестве фактора риска раз-

вития ГПЭ и рака тела матки подтвержден в других исследованиях [9,17,25].

Выявление показателей ОР среди сопутствующих гинекологических заболеваний подтвердили правомочность выбора сопутствующих миомы и/или аденомиоза (ОР = 3,9), а также синдрома поликистозных яичников (ОР = 7,22), в качестве клинически значимых факторов риска развития рака эндометрия.

Однако наличие только лишь клиничко-анамнестических факторов прогнозирования рака эндометрия недостаточно для создания эффективной прогностической модели, в связи с чем мы провели исследование по выявлению дополнительных молекулярно-биологических факторов риска развития рака эндометрия путем детального анализа выявленных морфофункциональных и иммуногистохимических показателей с вышеуказанными клиническими факторами риска.

Для морфологической диагностики всем пациенткам с подозрением на патологический процесс эндометрия на первом этапе проводили аспирационную биопсию эндометрии, при получении отрицательного результата (отсутствии рака эндометрия) дополнительно проводили офисную гистероскопию. Аспирационная биопсия эндометрия – адекватный первый шаг при подозрении на патологический процесс эндометрия.

По данным Practice Bulletin no. 128 (American College of Obstetricians and Gynecologists) [26] при получении отрицательного результата проведенной аспирационной биопсии у женщин с подозрением на гиперпластический процесс или рак эндометрия целесообразно дальнейшее проведение гидросонографии или гистероскопии.

Морфологическое исследование биопсийного материала (эндометрий) позволило выявить гиперплазию с атипией и без нее, а также аденокарциному эндометрия. Мы полагаем, что эндометриальная гиперплазия может рассматриваться как последовательный спектр пролиферативных изменений, постепенно возрастающих в своей морфологической выраженности от гиперплазии без атипии до атипической гиперплазии. Следует отметить, что вышеуказанной точки зрения придерживаются и ряд других авторов [8,27–29].

Основой ранней диагностики патологических пролиферативных процессов эндометрия остается гистологическое исследование. В то же время морфологические критерии дифференциальной диагностики атипической гиперплазии и высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия разноречивы и во многом субъективны.

Патологические процессы эндометрия еще до патоморфологических изменений характеризуются нарушением молекулярной архитектоники, что требует применения в клинической медицине новых технологий, с внедрением которых появилась необходимость в уточнении и пересмотре ряда концептуальных аспектов, касающихся проблемы ранней диагностики, лечения и профилактики заболеваний эндометрия [30–32].

В связи с этим нами были проведены исследования по выявлению молекулярно-биологических особенностей патогенеза патологических процессов эндометрия, при гиперплазии эндометрия без атипии, гиперплазии эндометрия с атипией, высокодифференцированной аденокарциноме, а также в контрольном нормальном эндометрии.

Правильно выбранная комбинация маркеров может отражать патобиологическую сущность гиперпластического процесса эндометрия и в комплексе с традиционным морфологическим методом применяться в практической деятельности врача, расширяя представления о течении заболевания.

Важно отметить, что опухоль формируется различными популяциями гетерогенных типов клеток, а понимание их происхождения и роли является основой для разработки стратегии диагностики, терапии и профилактики.

Обращает на себя внимание, что изучение путей передачи сигналов, участвующих в самообновлении и поддержании зрелых стволовых клеток, может указывать на происхождение раковых клеток из стволовых [33].

Присутствующие в опухолевой ткани клетки, обладающие свойствами «side population», принято называть раковыми стволовыми клетками (Cancer Stem Cells, CSC) [34].

Раковые стволовые клетки определяются как «клетки внутри опухоли, которые обладают способностью к самообновлению и дают начало различным линиям раковых клеток, составляющих опухоль» [35].

В настоящее время считается, что CSC играют ключевую роль в развитии и прогрессировании рака различных локализаций [34, 36].

CSC были описаны для нескольких видов опухолей человека, включая рак эндометрия [37–39]

Существуют убедительные данные о том, что лекарственная устойчивость и рецидивирование опухолей во многом могут быть обусловлены наличием CSC. В связи с этим создание специфичных молекулярных маркеров CSC имеет чрезвычай-

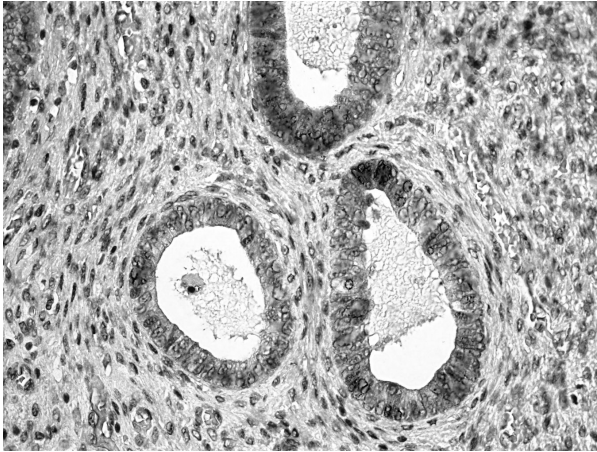


Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание препарата ткани эндометрия (маркер ALDH1A1).

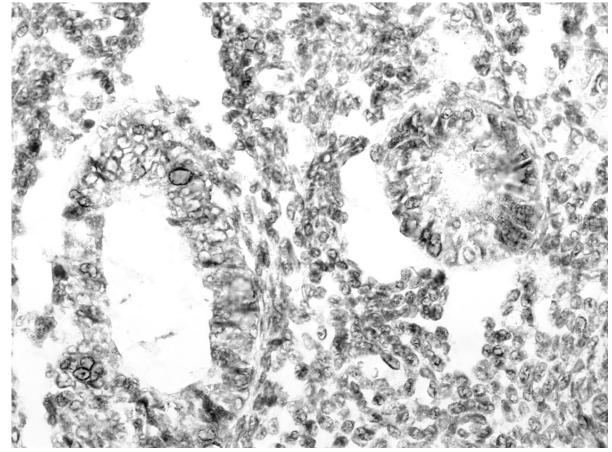


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание препарата ткани эндометрия (маркер Musashi1).

чайно важное значение для выделения этих клеток и разработки новых подходов к терапии и профилактике опухолевых заболеваний [11,40].

Проведенный нами тщательный анализ современных данных литературы позволил выделить ряд наиболее перспективных маркеров CSC — ALDH1A1, MUSASHI1, Oct4, CD117 и HOXA10, которые были исследованы в настоящей работе.

Согласно данным нашего исследования в ткани эндометрия в ряду от простой гиперплазии до рака эндометрия отмечено стабильное возрастание уровня экспрессии ALDH1A1, наиболее ярко эта тенденция видна в иммуногистохимических препаратах на примере окрашивания эпителиальных ядер (рис. 1). При гиперплазии эндометрия без атипии процент окрашенных ядер составляет менее 0,5%, а по мере прогрессирования клеточной и тканевой атипии повышается до 20,2 (в группе атипической гиперплазии), при раке эндометрия он составляет 18,4%. ОР показателя уровня экспрессии ALDH1A1 — 18,4.

В одном из исследований была выявлена высокая активность ALDH сопряженная с плохим прогнозом при аденокарциноме эндометрия. Высокое выражение ALDH1 являлось независимым фактором неблагоприятного прогноза. При высокой активности ALDH (ALDH-hi) раковый процесс обладал большим инвазивным ростом, с высокой антиапоптотической и онкогенной активностью, в сравнении с препаратами, в которых была выявлена его низкая активность (ALDH-Lo) [41].

В нашей работе было установлено, что в исследованных препаратах ткани эндометрия уровень экспрессии маркера Musashi1 (выявляемо-

го на поверхности ядерной мембраны, рис. 2) стабильно возрастал при появлении клеточной атипии ткани, так, в контрольной группе и при гиперплазии эндометрия без атипии его уровень был близок к 0, в группе атипической гиперплазии эндометрия в среднем равнялся 4,3% и резко возрастал при раке эндометрия, составляя в среднем 23%. ОР показателя уровня экспрессии Musashi1 — 23.

Роль Musashi1 в CSC может быть связана с аномальными механизмами клеточного цикла и апоптоза, как было показано в работе [42]. Musashi1 модулирует пути развития клетки и ее апоптоза через факторы стволовости Notch-1, Hes-1 и p21WAF1/CIP1 в эндометриальной карциноме. Эти новые исследования свидетельствуют о Musashi1 как о новой интересной мишени воздей-

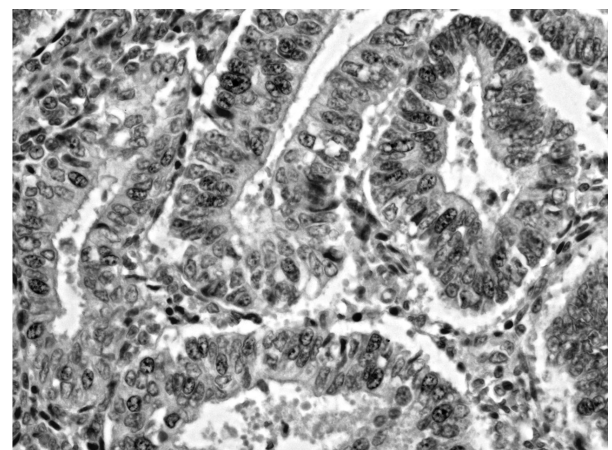


Рис. 3. Иммуногистохимическое окрашивание препарата ткани эндометрия (маркер Oct4).

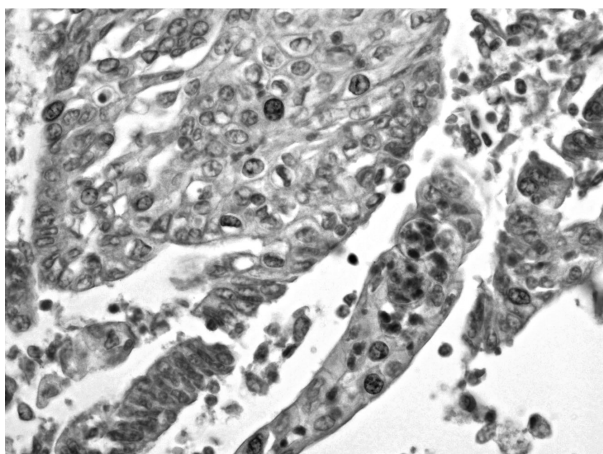


Рис. 4. Иммуногистохимическое окрашивание препарата ткани эндометрия (маркер CD117).

ствия и открывают широкие перспективы для терапии рака эндометрия.

Oct4 – белковый транскрипционный фактор, необходимый для поддержания плюрипотентности стволовых клеток [43].

В проведенном нами исследовании иммуногистохимическое изучение ткани эндометрия (рис. 3) всех пациенток выявило стабильное увеличение уровня экспрессии Oct4 в группах сравнения. В ядрах эпителия в контрольной группе этот показатель составил 0,13%, в группе гиперпластического процесса эндометрия без атипии был приближен к 1%, в группе атипичной гиперплазии эндометрия отмечено его резкое возрастание до 18%, а при раке эндометрия доля окрашенных клеток составила в среднем 17,5%. ОР показателя уровня экспрессии Oct4 – 17,5.

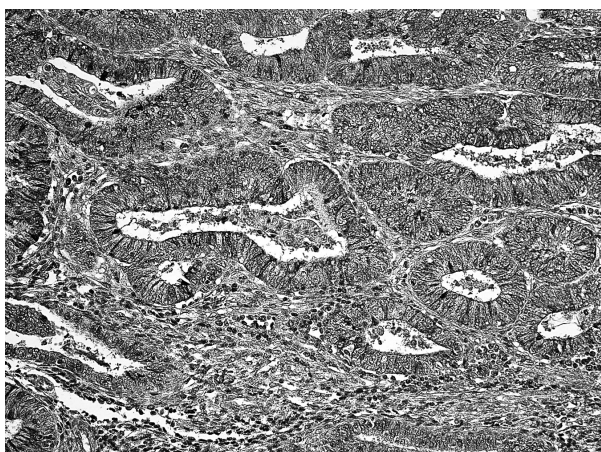


Рис. 5. Иммуногистохимическое окрашивание препарата ткани эндометрия (маркер NOXA10)

В ряде других исследований была описана аномальная экспрессия генов Oct4 в карциномах эндометрия [44,45]. В работе, проводившей оценку экспрессии маркеров стволовости в образцах аденокарциномы эндометрия, была выявлена экспрессия Oct4 (42/55, 76,4%). Субпопуляции раковых клеток из всех образцов аденокарциномы (15/15, 100%), показали способность образовывать новые опухоли, в которых также имелось выражение Nanog, Oct4 и Sox2, они показывали более высокий пролиферативный потенциал и низкий уровень апоптоза, чем дифференцированные клетки [46].

CD117 (KIT) – цитокиновый рецептор, экспрессирующийся на поверхности гематопоэтических стволовых клеток, а также некоторых других клеток, измененные формы рецептора ассоциированы с некоторыми типами рака, являясь рецептором для стволового фактора роста, так называемого лиганда «c-kit». [47].

При проведении окрашивания препаратов эндометрия от пациенток, включенных в наше исследование, антителами к CD117 (рис. 4) было выявлено стойкое увеличение уровня экспрессии этого маркера в ряду от пролиферативного эндометрия до рака, фокусы окрашивания присутствовали и в строме, и в сосудах исследованной ткани, но наибольшее и статистически значимое возрастание его уровня отмечено в ядрах эпителия ($0,67 \pm 0,7\%$, $0,23 \pm 0,45\%$, $18,3 \pm 17,3\%$, $17,6 \pm 2,4\%$ в первой-четвертой группах соответственно), в то время как в цитоплазме эпителия уровень окраски был близок к 0. ОР показателя уровня экспрессии CD117 – 17,6.

Злокачественные стволовые клетки эндометрия рассматриваются в качестве потенциальной терапевтической мишени, а маркер CD117 может быть использован для их идентификации. [48]

В нашем исследовании экспрессия NOXA10 в тканях эндометрия (рис. 5) была подвержена следующей тенденции: ее уровень постепенно возрастал в ряду от пролиферативного эндометрия к атипичной гиперплазии, несколько снижаясь при раке. Наиболее выраженные различия в уровне экспрессии этого белка были выявлены в ядрах эпителия: в группе сравнения и при гиперплазии без атипии экспрессия NOXA10 была близка к нулю, резко возрастая при атипичной гиперплазии ($20,9 \pm 15,3\%$), а при аденокарциноме процент окрашенных клеток оставался сопоставим с 3-й группой и имел тенденцию к небольшому снижению, составляя в среднем $18,5 \pm 7\%$. ОР показателя уровня экспрессии NOXA10 – 18,5.

Согласно концептуальной модели CSC генетические изменения, возникающие в эндометриальных стволовых клетках, расположенных в базальном слое эндометрия, остаются и передаются следующим поколениям клеток, которые могут даже накапливать дополнительные генетические изменения [49] и, как считается, могут лежать в основе эндометриального канцерогенеза.

Авторы работы [50] подчеркивают, что отличия раковых стволовых клеток от родительских опухолей могут быть объяснены предыдущими эпигенетическими изменениями.

Важно отметить, что полученные результаты иммуногистохимических исследований позволили выявить одно из наиболее перспективных направлений таргетной терапии при патологических процессах эндометрия — терапии, направленной на опухолевые стволовые клетки. Укажем также на одно из перспективных направлений борьбы с патологическими процессами эндометрия, разрабатываемых в работах [51,52].

В целом направление таргетной терапии при заболеваниях эндометрия находится еще на начальном этапе развития и диктует необходимость проведения дальнейших исследований, подтверждающих их эффективность. В то же время оценка молекулярных показателей в прогнозировании течения патологических процессов эндометрия требует внедрения уже в настоящее время.

Нами с целью повышения эффективности метода прогнозирования риска развития рака эндометрия были проанализированы суммарные клинико-патогенетические показатели.

Изученные иммуногистохимические показатели могут использоваться в качестве ранних прогностических патогенетических критериев атипии и рака эндометрия.

После проведения статистического анализа основных клинико-anamnestических и молекулярных факторов было установлено, что отсутствие сильной корреляции между признаками и наличие разных комбинаций клинических, диагностических и молекулярно-биологических данных позволяет использовать вышеперечисленные показатели как факторы риска развития онкопатологии эндометрия.

Были рассчитаны коэффициенты клинических и иммуногистохимических показателей для создания окончательной прогностической модели.

В результате проведенного многофакторного анализа нами были получены коэффициенты для достоверной математической модели, позволяющей прогнозировать риск возникновения рака эндометрия.

С использованием метода бинарной логистической регрессии определена вероятность развития онкопатологии пациентки по формуле:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}),$$

где e — основание натурального логарифма и равно 2,718; $z = -49,85 + X_1 + 0,174 \cdot X_2 + 0,521 \cdot X_3 + 0,387 \cdot X_4 + 0,156 \cdot X_5 + 1,390 \cdot X_6 + 1,114 \cdot X_7 + 0,622 \cdot X_8 + 0,508 \cdot X_9 + 0,304 \cdot X_{10} + 0,105 \cdot X_{11} + 2,083 \cdot X_{12} + 1,164 \cdot X_{13} + 0,637 \cdot X_{14} + 0,473 \cdot X_{15}$ (X_1 — морфотип (1 — гиперплазия без атипии, 2 — гиперплазия с атипией), X_2 — ожирение, X_3 — синдром поликистозных яичников, X_4 — рецидивирование ГПЭ, X_5 — бесплодие (первичное и вторичное), X_6 — ультразвуковое исследование с цветовым доплеровским картированием — низкорезистентный и выраженный кровоток, X_7 — гипертоническая болезнь, X_8 — сахарный диабет второго типа, X_9 — сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз), X_{10} — наследственные онкозаболевания; X_{11} — ALDH1A1, X_{12} — Musashi1, X_{13} — Oct4, X_{14} — CD117, X_{15} — HOXA10).

В данной формуле учитывались также данные мета-анализа о частоте злокачественной трансформации гиперпластических процессов эндометрия в пременопаузальном возрасте: X_1 — морфотип (1 — гиперплазия без атипии, 2 — комплексная гиперплазия с атипией).

Для облегчения практического применения данной прогностической модели нами был разработан метод компьютерного расчета на основе программы Microsoft Excel, показатели в которую вводятся в соответствии с обнаруженными факторами риска (0 — при отсутствии фактора, 1 — при его наличии). В итоге мы получаем риск развития рака эндометрия для конкретной пациентки (низкий или высокий). Низкая вероятность развития рака — $p = 0,0-0,49$, высокая вероятность развития рака — $p = 0,5-1,0$. Чувствительность у больных четвертой группы составила 95%.

Мы полагаем, что на современном этапе определяющее значение в выборе лечебной тактики должно иметь морфологическое заключение, подкрепленное данными молекулярно-биологических исследований, которые нивелируют возможную ошибку патоморфолога при оценке степени тяжести тех или иных морфологических изменений, а в ряде случаев опережают эти изменения.

Именно интегральный анализ данных клинического, морфологического и иммуногистохимического исследований дает результативную возможность ранней диагностики и прогнозирования характера течения заболевания.

Ретроспективный анализ проведенной стандартной терапии гиперпластических процессов

эндометрия в сопоставлении с выявленными степенями риска злокачественной трансформации эндометрия выявил следующие особенности тактики ведения и лечения больных.

Консервативная терапия оказалась эффективной и не было отмечено рецидивов за все время наблюдения у 64 из 65 пациенток с ГПЭ без атипии с выявленным низким риском злокачественной трансформации.

Консервативная терапия оказалась неэффективной у 14 из 16 женщин с ГПЭ без атипии с выявленным высоким риском малигнизации, в связи с чем им было рекомендовано оперативное лечение.

Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев ($n = 51$) у женщин с атипической гиперплазией выявлен высокий риск малигнизации и всего четыре случая низкого риска онкотрансформации процесса. Интересен тот факт, что у двух пациенток с атипической гиперплазией и выявленным низким риском, которые отказались от радикальных методов лечения, проведенная медикаментозная терапия оказалась эффективной.

Итак, ретроспективный анализ сопоставления выявленных групп риска развития злокачественной трансформации и исходов лечения позволил определить, что ни у одной из пациенток с рассчитанным низким риском злокачественной трансформации патологического процесса эндометрия за все время наблюдения не было выявлено прогрессирования гистологической картины заболевания в сторону рака: все пациентки были излечены, а у женщин, подвергшихся оперативному лечению, гистологическая картина соответствовала той же стадии, что и при первом обращении к врачу. У большинства пациенток с высоким риском злокачественной трансформации было выявлено прогрессирование процесса, либо развитие рака эндометрия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты исследования позволяют утверждать, что на современном этапе развития науки в алгоритм диагностики ГПЭ должны быть включены определение уровней иммуногистохимических маркеров плюрипотентных клеток с последующим осуществлением прогнозирования степени риска развития рака эндометрия и соответственно дальнейшего дифференцированного подхода к лечению.

Таким образом, современная стратегия прогнозирования онкопатологии органов репродуктивной системы — междисциплинарный подход, основанный на использовании данных клиники, морфологических исследований и результатов

молекулярной генетики с выявлением ранних молекулярных и клеточных маркеров, в том числе и ранее выявление опухолевых стволовых клеток.

В заключение следует отметить, что предложенные в настоящем исследовании подходы наиболее полно соответствуют принципам персонализированной медицины, являющейся на сегодняшний день наиболее перспективным путем развития современной медицины, где основными направлениями являются таргетная терапия и предиктивная медицина, основу которой, в свою очередь, составляет индивидуальное прогнозирование рака, в том числе и рака эндометрия.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее клинически и статистически значимыми факторами риска прогрессирования патологического процесса эндометрия являются (по степени значимости): рецидивирование ГПЭ (ОР — 12,52), ожирение (ОР — 9,28), выраженный кровоток и низкий индекс резистентности при ультразвуковом исследовании с цветовым доплеровским картированием (ОР — 7,22), синдром поликистозных яичников (ОР — 6,96), бесплодие (первичное и вторичное) (ОР — 5,1), сахарный диабет второго типа (ОР — 4,87), сочетанная патология матки (миома и/или аденомиоз) (ОР — 3,9), наследственная отягощенность онкозаболеваниями (ОР — 3,71), гипертоническая болезнь (ОР — 3,25);

2. Показатели экспрессии ALDH1A1, Mtsashi1, Oct4, CD117, HOXA10 возрастают в ряду от хронического эндометрита до атипической гиперплазии и аденокарциномы эндометрия, что свидетельствует о вовлеченности нарушения дифференцирования стволовых клеток эндометрия в прогрессирование патологического процесса и злокачественной трансформации эндометрия;

3. Сочетанное определение клинических и молекулярно-биологических особенностей с использованием многофакторного анализа методом бинарной логистической регрессии позволило разработать способ определения степени риска прогрессирования патологического процесса эндометрия и научно обоснованно формировать группы пациенток низкой и высокой степени онкологического риска;

4. Дифференцированный подход к тактике ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузальном возрасте базируется на выявлении степени риска развития рака эндометрия (низкая, высокая) и соответ-

ствующем выборе медикаментозной или хирургической тактики лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. И. Киселев, И. С. Сидорова, А. Л. Унанян и др. *Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика* (Медпрактика-М, М., 2011).
2. А. Н. Стрижаков и А. И. Давыдов, *Доброчастные заболевания матки* (ГЭОТАР-Медиа, М., 2011).
3. *Гинекология: национальное руководство*, под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина и Г. М. Савельевой (ГЭОТАР-Медиа, М., 2007).
4. Ю. Э. Доброхотова и Л. В. Сапрыкина, *Гиперплазия эндометрия* (ГЭОТАР-Медиа, Москва, 2016).
5. Л. А. Ашрафян и В. И. Киселев, *Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез)* (Ди-митрейд График Групп, М., 2007).
6. *Состояние онкологической помощи населению России в 2017 г.*, под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского и Г. В. Петровой (МНИОИ им. П.А. Герцена, М., 2018).
7. Р. Р. Сагиндыкова, С. И. Аскольская, Е. А. Коган и В. Д. Чупрынин, *Акушерство и гинекология*, № 7, 22 (2014).
8. Г. Е. Чернуха, Г. Т. Сухих, В. П. Сметник и др., *Пробл. репрод.* **10** (4), 30 (2004).
9. В. И. Киселев, И. С. Сидорова, А. Л. Унанян и др., *Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика* (Медпрактика-М, М., 2011).
10. S. A. Bapat, *Reproduction* **140** (1), 33 (2010).
11. A. Fabian, G. Vereb, and J. Szollosi, *Cytometry A* **83** (1), 62 (2013).
12. А. И. Ищенко, Е. А. Кудрина и И. В. Станоевич, *Врач*, № 8, 14 (2008).
13. CL Trimble, J Kauderer, R Zaino, et al., *Cancer* **106**, 812 (2006).
14. E. I. Joensuu, W. M. Abdel-Rahman, M. Ollikainen, et al. *Cancer Res.* **68**, 4597 (2008).
15. M. R. Wise, V. Jordan, A. Lagas, et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.* **214** (6), 689.e1 (2016).
16. Г. М. Савельева и В. Н. Серов, *Предрак эндометрия* (Медицина, М., 1980).
17. Я. В. Бохман, *Руководство по онкогинекологии* (Медицина, Л., 1989).
18. Y. Kuribayashi, K. Nakagawa, R. Sugiyama, et al., *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **43** (9), 1465 (2017).
19. J. M. Rubatt, B. M. Slomovitz, T. W. Burke, et al., *Gynecol. Oncol.* **99** (2), 4726 (2005).
20. A. J. Ryan, B. Susil, T. W. Jobling, et al., *Cell Tissue Res.* **322**, 53 (2005).
21. R. Machtinger, J. Korach, A. Padoa, et al., *Int. J. Gynecol. Cancer* **15**, 3258 (2005).
22. I. V. Stolyarova, V. A. Minko, and B. R. Sirazitdinov, in *Materials of 19 Intern. Congr. on AntiCancer Treatment* (Paris, 2008), pp. 255–256.
23. И. С. Сидорова, Т. Д. Гуриев, И. Н. Капустина и др., *Медицинская визуализация*, № 2, 88 (2001).
24. I. D. Gallos, M. Alazzam, T. J. Clark, et al., *Management of Endometrial Hyperplasia* (Green-top Guideline No. 67. RCOG/BSGE Joint Guideline, 2016).
25. V. Chandra, J. J. Kim, D. M. Benbrook, et al., *J. Gynecol. Oncol.* **27** (1), e8 (2016).
26. M. J. Hill, E. D. Levens, and A. H. Decherney, *ACOG Practice Bull.* **120**, 197 (2012).
27. T. J. Clark, D. Neelakantan, and J. K. Gupta, *Eur. J. Obstetrics & Gynecol. and Reprod. Biol.* **125** (2), 259 (2006).
28. L. C. Horn, U. Schnurbusch, B. Hentschel, et al., *Int. J. Gynecol. Cancer* **14** (2), 348 (2004).
29. B. E. Montgomery, G. S. Daum, and C. J. Dunton, *Rev. Obstetrical & Gynecological Survey* **59** (5), 368 (2004).
30. *Общая патология человека. Руководство для врачей*, под ред. А. И. Струкова, В. В. Серова и Д. С. Саркизова (Медицина, М., 1990).
31. S. P. Ho, K. T. Tan, M. W. Pang, and T. H. Ho, *Singapore Med. J.* **38** (1), 11 (1997).
32. F. H. Igney and P. H. Krammer, *Nature Rev.* **2** (4), 277 (2002).
33. K. Kato, T. Takao, A. Kuboyama, et al., *Am. J. Pathol.* **176** (1), 381 (2010).
34. P. P. Szotek, R. Pieretti-Vanmarcke, P. T. Masiakos, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103** (30), 11154 (2006).
35. M. F. Clarke, J. E. Dick, P. B. Dirks, et al., *Cancer Res.* **66** (19), 9339 (2006).
36. A. B. Alvero, R. Chen, H. H. Fu, et al., *Cell Cycle* **8** (1), 158 (2009).
37. R. W. Chan, K. E. Schwab, and C. E. Gargett, *Biol. Reprod.* **70** (6), 1738 (2004).
38. A. M. Friel, P. A. Sergeant, C. Patnaude, et al., *Cell Cycle* **7** (2), 242 (2008).
39. C. E. Gargett, *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* **46** (3), 250 (2006).
40. S. A. Bapat, *Reproduction* **140** (1), 33 (2010). DOI: 10.1530/REP-09-0389.
41. N. Rahadiani, J.-I. Ikeda, S. Mamat, et al., *Cancer Sci.* **102**, 903 (2011).
42. M. Gotte, B. Greve, R. Kelsch, et al., *Int. J. Cancer* **129** (8), 2042 (2011).
43. H. R. Scholer, S. Ruppert, N. Suzuki, et al., *Nature* **344**, 435 (1990).
44. Y. Wu, S. Liu, H. Xin, et al., *Cancer* **117**, 3989 (2011).
45. S. Peng, N. J. Maihle, and Y. Huang, *Oncogene* **29**, 2153 (2010).
46. X. Zhou, Y. P. Zhou, G. R. Huang, et al., *Int. J. Gynecol. Pathol.* **30** (3), 262 (2011).
47. C. E. Edling and B. Hallberg, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **39** (11), 1995 (2007).
48. S. Kyo and K. Kato, *Semin. Reprod. Med.* **33** (5), 341 (2015).
49. S. Kyo, Y. Maida, and M. Inoue, *Cancer Lett.* **308** (2), 123 (2011).
50. N. B. Berry and S. A. Bapat, *J. Ovarian Res.* **1**, 8 (2008). DOI:10.1186/1757-2215-1-8.
51. Е. Н. Бургова, Н. А. Ткачев и А. Ф. Ванин, *Биофизика* **57**, 105 (2012).
52. A. F. Vanin, E. N. Burgova, and L. V. Adamyan, *Austin J. Reproductive Medicine & Infertility* **2**, 1019 (2015).
53. E. N. Burgova, Y. I. Christidis, A. V. Kurkov, et al., *Cell Biochem. Biophys.* **77**, 89 (2019).

Precision Approach to the Diagnosis and Choice of Tactics in the Treatment of Endometrial Hyperplasia in Perimenopause

E.A. Kogan*, A.L. Unanyan*, V.A. Namiot, D.V. Baburin*, and S.N. Udaltsov*****

**Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991 Russia*

***Institute of Nuclear Physics, Lomonosov Moscow State University,
Leninskie Gory 1, Moscow, 119991 Russia*

****Institute of Physicochemical and Biological Problems in Soil Science, Russian Academy of Sciences,
ul. Institutskaya 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

This study aims to identify the most significant clinicoanamnestic and molecular risk factors for occurrence and progression of endometrial hyperplastic processes and the development of endometrial malignant transformation in women going through perimenopause, taking statistical analysis into account. The results of our work were analyzed and statistically significant risk factors for endometrial cancer were found. The method of binary logistic regression was used to estimate the risk of developing cancer and the effective management strategies for patients with endometrial hyperplastic processes in perimenopause were defined

Keywords: endometrial hyperplastic process, endometrial hyperplasia, endometrial cancer, risk factors, perimenopause, cancer prediction, stem cells