

Прогнозирование рецидивирующей гиперплазии эндометрия

М.Р.Оразов^{1,2✉}, Л.М.Михалёва³, И.А.Муллина¹

¹РУДН, Москва, Российская Федерация

²Клиника репродуктивного здоровья «Prior-Clinic», Москва, Российская Федерация

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П.Авцына», Москва, Российская Федерация

✉ ул. Миклухо-Маклая, д. 6, РУДН, г. Москва, 117198. omekan@mail.ru

Резюме

Проблема рецидивирования гиперплазии эндометрия остро стоит в современной гинекологии. Под действием различных факторов на фоне нарушения взаимодействия структурных компонентов эндометрия возникает гиперплазия эндометрия. Актуальность проблемы связана как с позиций профилактики рака эндометрия, так и с позиций восстановления и сохранения репродуктивной функции. Как известно, предшественником рака эндометрия являются гиперпластические процессы эндометрия, а с ростом рецидивирования гиперплазии эндометрия риск развития увеличивается. В последние годы растет число пациенток репродуктивного возраста, страдающих гиперплазией эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия; рак эндометрия; рецидив; иммуногистохимические маркеры гиперплазии эндометрия.

Для цитирования: Оразов М.Р., Михалёва Л.М., Муллина И.А. Прогнозирование рецидивирующей гиперплазии эндометрия. Трудный пациент. 2021; 19 (7): 6–8. doi: 10.224412/2074-1005-2021-7-6-8

Predicting Recurrent Endometrial Hyperplasia

Mekan R. Orazov^{1,2✉}, Liudmila M. Mikhaleva³, Irina A. Mullina¹

✉ RUDN University, Moscow, Russian Federation

✉ Clinic of reproductive health Prior-Clinic, Moscow, Russian Federation

✉ Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

✉ 6 Miklukho-Maklaya str., RUDN University, Moscow, 117198 Russian Federation. omekan@mail.ru

Abstract

The problem of recurrent endometrial hyperplasia is acute in modern gynecology. Endometrial hyperplasia occurs under the influence of various factors with underlying dysfunction of the structural components of the endometrium. The relevance of the problem is associated with prevention of endometrial cancer, as well as with restoration and preservation of reproductive function. It is known that endometrial hyperplastic processes are the precursor of endometrial cancer, and the risk of cancer development rises with an increase in the recurrence of endometrial hyperplasia. The number of patients of reproductive age with endometrial hyperplasia has been growing in recent years.

Keywords: endometrial hyperplasia; endometrial cancer; relapse; immunohistochemical markers of endometrial hyperplasia.

For citation: Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Mullina I.A. Predicting recurrent endometrial hyperplasia. Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2021; 19 (7): 6–8. doi: 10.224412/2074-1005-2021-7-6-8

Эндометрий, внутренний железистый слой матки, представляет собой динамическую ткань, которая претерпевает ряд изменений во время менструального цикла в репродуктивном возрасте женщины [1]. Тонкое равновесие между пролиферацией эндометрия и апоптозом поддерживается сложным процессом, включающим ряд факторов: гормональный баланс, молекулярные механизмы, окружающую среду, возраст и так далее. Соответственно, эндометрий подвержен нарушениям под действием этих факторов, что приводит к развитию различных заболеваний эндометрия [2].

Одним из таких гинекологических заболеваний является гиперплазия эндометрия (ГЭ), которая характеризуется нефизиологической пролиферацией эндометриальных желез с различными изменениями фенотипических свойств клеток и увеличением железисто-стромального соотношения более 1 [3].

Распространенность гиперпластических процессов эндометрия среди гинекологических заболеваний составляет от 10 до 50%, которая постоянно растет [4]. По литературным данным, в странах Запад-

ной Европы около 200 000 новых случаев гиперплазии эндометрия в год [5]. Необходимость госпитализации для проведения хирургического лечения и снижение качества жизни сохраняет значимость проблемы ГЭ [6]. Около 40% женщин молодого возраста с гиперплазией эндометрия подвергаются внутриматочным вмешательствам, что может являться причиной развития бесплодия у женщин репродуктивного периода [7].

Пролиферативные болезни эндометрия, согласно современным представлениям, дефинируются как комплекс морфологических поражений от доброкачественных до злокачественных, опосредованных переходным преинвазивным этапом [8]. По сути, они формируют гетерогенную группу патологических процессов: от нормального поликлонального эндометрия, отвечающего на аномальные гормональные воздействия, до пролиферативных моноклональных повреждений, возникающих фокусно и сопровождающихся высоким риском развития рака эндометрия (РЭ) [9]. В связи с чем важно акцентировать внимания на предраковых поражениях эндо-

метрия, которые представляют собой характерную последовательность патоморфологических процессов [16].

Согласно официальным данным за 2019 г. в России, распространенность рака эндометрия (РЭ) составляет 27 151 случай, это около 8% в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения [10]. Западными коллегами за 2021 г. зарегистрировано более 66 570 впервые выявленных случаев РЭ у женщин и более 12 940 смертей от этого заболевания, что занимает 4-е место от всех онкологических заболеваний женщин. Так же было отмечено с каждым годом заболеваемость раком эндометрия увеличивается на 1%, а смертность на 2%. Согласно исследованиям Американского онкологического общества, по оценкам 70% случаев рака тела матки связаны с избыточной массой тела и недостаточной физической активностью и, следовательно, потенциально предотвратимы [11].

По данным РКИ, примерно 6,5% пациентов, у которых выявили ГЭ, были в возрасте от 20 до 44 года, причем 70–88% не рожали [12]. Однако было отмечено, что частота случаев гиперплазии эндометрия в три раза превышает количество случаев рака эндометрия [13].

Примерно одна треть женщин репродуктивного возраста обращается за медицинской помощью в связи с аномальными маточными кровотечениями на фоне ГЭ [14].

Оценка состояния полости матки и эндометрия являются чрезвычайно важной задачей для выявления любой патологии матки, включая ГЭ [15].

По прогнозам частота заболеваемости ГЭ будет с каждым годом увеличиваться вместе с улучшением диагностических возможностей современной медицины, ростом продолжительности жизни среди женщин и распространенностью факторов риска: ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет в популяции [17].

По данным литературы, хроническая избыточная стимуляция эндометрия эстрогенами и отсутствие влияния прогестерона приводит к развитию большинства случаев ГЭ [18]. Основные факторы риска развития гиперплазии такие же, как для рака эндометрия [19, 20]:

- возраст (больше 35 лет);
- отсутствие родов в анамнезе;
- ожирение, метаболический синдром;
- наследственность;
- сахарный диабет;
- ановуляторные менструальные циклы – синдром поликистозных яичников, перименопауза;
- опухоли яичников – опухоли из гранулезных клеток.

Проблема рецидивирования гиперплазии эндометрия остро стоит в современной медицине и требует более подробного изучения. По данным литературы, значительный процент пациентов не отвечает на консервативное лечение или демонстрирует рецидив после ремиссии с риском развития РЭ [21].

Нужно отметить, что ожирение является ведущим модифицируемым фактором риска с трехкратным повышением риска рецидива [21].

В исследовании E. Laas и соавт. [22] подчеркивается роль соотношения α -рецепторов эстрогена и β -рецепторов прогестерона в процессе трансформации от простой ГЭ к атипичической.

На данный момент врачи разных специальностей проявляют свой интерес в изучении клинических, визуализирующих, гистологических и молекуляр-

ных факторов, которые могут повлиять на прогнозирование, профилактику и адекватное лечение пациенток, страдающих ГЭ. Иммуногистохимия сыграла важную роль в этой области, как наиболее часто используемый инструмент в оценки тканевых маркеров для диагностики [23].

Взаимосвязь между циклическим эндометрием и стероидными гормонами сложная [24]. Однако установлено, что избыточное воздействие эстрогена приводит к развитию ГЭ [25]. Исследования доказали, что эстрогены участвуют в регуляции пролиферации клеток эндометрия, ангиогенеза и воспаления. По литературным данным описывается повышенная экспрессия ER при ГЭ без атипии по сравнению с нормальным секреторным эндометрием [26]. Связь между экспрессией эстрогена и рецидивом ГЭ, по данным исследований, не была обнаружена [27].

Известно, что прогестерон противодействует пролиферативным эффектам эстрогена и снижает его экспрессию [24]. Однако нужно отметить, что обнаружена взаимосвязь между рецидивом ГЭ без атипии, низкой стромальной PRA и высокой экспрессией железистого PRB [27].

Фосфатаза и гомолог тензина (PTEN) участвуют в регуляции клеточной пролиферации и апоптоза, действуя как антагонист индуцированных фактором роста внутриклеточных сигнальных путей [28]. Мутации гена *PTEN* могут вызывать повышенную пролиферацию желез эндометрия, что приведет к ГЭ с последующей трансформацией в РЭ [24]. Что касается прогноза рецидивирования – между ГЭ и экспрессией *PTEN* E.T.Slettenn и соавт. [27] не обнаружили связи.

Запрограммированная гибель клеток (апоптоз) играет важную роль в гомеостатических механизмах во время циклического разрушения эндометрия, частичного отторжения и восстановления тканей во время менструации [29]. В-клеточная лимфома 2 (Bcl-2) противодействует процессу апоптоза и продлевает продолжительность жизни клетки. Напротив, ген *x*-белка, ассоциированного с Bcl-2 (BAX) инициирует апоптоз клетки [24]. Поэтому соотношение клеточного Bcl-2:BAX является важным фактором в регуляции апоптоза, при этом высокое соотношение приводит к тому, что клетки становятся устойчивыми к апоптотическим стимулам, а низкое соотношение вызывает гибель клеток [30]. Авторы [31] отметили, что экспрессия Bcl-2 выше при неатипичных гиперплазиях по сравнению с атипичическими гиперплазиями.

Экспрессию регулятора клеточного цикла pRb2/p130 оценивали в нормальных, гиперпластических и неопластических поражениях эндометрия, чтобы определить их роль в пролиферативных процессах эндометрия. Было обнаружено, что pRb2/p130 высоко экспрессируется при гиперплазии без атипии [32].

Принято считать, что ГЭ реализуется в результате хронической, непрерывной стимуляции эпителиального пласта эстрогенами на фоне относительно либо абсолютного дефицита прогестерона. Причинами избытка эстрогенов могут быть как эндогенными, так и экзогенными [33].

При изучении влияния ожирения на рецидивы ГЭ A.Ørbo и соавт. [34] установили, что женщины, у которых ИМТ ≥ 26 кг/м², имеют высокий риск развития рецидива [34].

Показана значимая роль в формировании гиперплазии эндометрия мутаций в генах *KRAS*, *BRAF*, *NRAS* в 15% образцах эндометрия при гиперплазии без атипии [35].

Заключение

Иммуногистохимическое исследование занимает важную роль в прогнозировании рецидива гиперплазии эндометрия. На данный момент вопрос рецидивирования все еще остается актуальным в связи с ростом пациенток репродуктивного возраста, а также с позиции профилактики рака эндометрия. Нет универсальных маркеров прогнозирования развития ГЭ, которые дали бы возможность для ранней диагностики и найти этиопатогенетическое лечение данной проблемы. В связи с чем необходимы дальнейшие исследования в данной области.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Джаббур Х.Н., Келли Р.В., Фрейзер Х.М., Кричли Х.О. Эндокринная регуляция менструации. *Endocr Rev* 2006; 27: 17–46. [Dzhabbur Kh.N., Kelli R.V., Frejzer Kh.M., Krichli Kh.O. Endokrinnyaya regulyatsiya menstruatsii. *Endocr Rev* 2006; 27: 17–46. (in Russian)]
2. Medh R.D., Thompson E.B. Hormonal regulation of physiological cell turnover and apoptosis. *Cell Tissue Res*. 2000; 301: 101–124. doi: 10.1007/s004419900159.
3. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Муллина И.А., Артеменко Ю.С. Гиперплазия эндометрия – от патогенеза к эффективной терапии. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2021; 3 (33). [Orazov M.R., Khamoshina M.B., Mullina I.A., Artemenko Yu.S. Giperplaziya endometriya – ot patogenezha k effektivnoy terapii. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya*. 2021; 3 (33). (in Russian)]
4. Адамьян Л.В., ред. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Проект клинических рекомендаций по ведению больных. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России; 2019; 92. [Adamyan L.V., red. Sochetannyye dobrokachestvennyye opukholi i giperplasticheskiye protsessy matki (mioma, adenomioz, giperplaziya endometriya). Proekt klinicheskikh rekomendatsiy po vedeniyu bol'nykh. M.: Nauchnyy tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii im. V.I. Kulakova Minzdrava Rossii; 2019; 92. (in Russian)]
5. Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J. Gynecol. Oncol.* 2016; 27 (1): e8. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8.
6. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Араkelов С.Э., Хамошина М.Б., Носенко Е.Н., Духин А.О., Токтар Л.Р., Читанова Ю.С., Орехов Р.Е., Абитова М.З. Факторы риска гиперпластических процессов эндометрия у женщин в репродуктивном возрасте. *Трудный пациент*. 2019; 17 (5): 19–21. [Orazov M.R., Radzinskij V.E., Arakelov S.E., Khamoshina M.B., Nosenko E.N., Dukhin A.O., Tokhtar L.R., Chitanava Jyu.S., Orekhov R.E., Abitova M.Z. Faktory riska giperplasticheskikh protsessov endometriya u zhenshchin v reproduktivnom vozraste. *Trudnyy patsient*. 2019; 17 (5): 19–21. (in Russian)]
7. Kadirogullari P., Atalay C.R., Ozdemir O., Sari E.M. Prevalence of co-existing endometrial carcinoma in patients with preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9 (10): QC10–4.
8. Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Асатурова А.В., Коган Е.А. Частота выявления и структура гиперплазии эндометрия в различные возрастные периоды. *Акушерство и гинекология*. 2015; 3: 40–44. [Dumanovskaya M.R., Chernukha G.E., Asaturova A.V., Kogan E.A. Chastota vyavleniya i struktura giperplazii endometriya v razlichnyye vozrastnyye periody. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 3: 40–44. (in Russian)]
9. Hannemann M.M., Alexander H.M., Cope N.J. Endometrial hyperplasia: a clinician's review. *Obstet. Gynecol. Reprod. Med.* 2010; 20 (4): 116–120.
10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзодова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году [заболеваемость и смертность]. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020; 252. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Shakhzodova A.O. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu [zabolevaemost' i smertnost']. MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2020; 252. (in Russian)]

Информация об авторах / About the authors

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов; врач акушер-гинеколог «Prior-Clinic», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1767-5536

Михалёва Людмила Михайловна – д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИ Морфологии человека акад. А.П. Авцына, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-2052-914X

Муллина Ирина Александровна – ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва, Российская Федерация

11. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2021*. Atlanta: American Cancer Society; 2021.
12. He Y., Wang Y., Zhou R. et al. *Int J Gynecol Cancer Published Online First: 13 October 2020*. doi: 10.1136/ijgc-2020-001570
13. Singh G., Puckett Y. *Endometrial Hyperplasia*. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
14. Vilos G.A., Oraif A., Vilos A.G., Ettler H. et al. Long-term clinical outcomes following resectoscopic endometrial ablation of non-atypical endometrial hyperplasia in women with abnormal uterine bleeding. *JMIG*. 2014.
15. Оразов М.Р. Дискуссионные вопросы ведения пациенток с гиперплазией эндометрия. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2016; 3. [Orazov M.R. Diskussionnyye voprosy vedeniya patsientok s giperplaziej endometriya. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya*. 2016; 3. (in Russian)]
16. Iversen M.L., Dueholm M. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9–14 years. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 222: 171–5.
17. Morice P., Leary A., Creutzberg C., Abu-Rustum N., Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016 Mar 12; 387 (10023): 1094–1108.
18. Trimble C.L., Method M., Leitao M., Lu K., Ioffe O., Hampton M., Higgins R., Zaino R., Mutter G.L. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol.* 2012; 120: 1160–1175.
19. Parkash V., Fadare O., Tornos C., McLuggage W.G. Committee Opinion No. 631: Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2015 Oct; 126 (4): 897.
20. Van der Meer A.C., Hanna L.S. Development of endometrioid adenocarcinoma despite Levonorgestrel-releasing intrauterine system: a case report with discussion and review of the RCOG/BSGE Guideline on the Management of Endometrial Hyperplasia. *Clin Obes.* 2017 Feb; 7 (1): 54–57.
21. Gallos I.D., Yap J., Rajkhowa M., Luesley D.M., Coomarasamy A., Gupta J.K. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207 (4): 266.e1–266.e12.
22. Laas E., Ballester M., Cortez A., Gonin J. et al. Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical and non-atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol. Endocrinol.* 2014.
23. Travaglio A., Raffone A., Saccone G., Insabato L., Mollo A., De Placido G., Zullo F. Immunohistochemical predictive markers of response to conservative treatment of endometrial hyperplasia and early endometrial cancer: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Sep; 98 (9): 1086–1099. doi: 10.1111/aogs.13587. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30793281.
24. Sanderson P.A., Critchley H.O., Williams A.R., Arends M.J., Saunders P.T. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017; 23 (2).
25. Endocrine disruption of oestrogen action and female reproductive tract cancers. Gibson DA, Saunders PT *Endocr Relat Cancer.* 2014 Apr; 21 (2): T13–31.
26. Gibson D.A., Saunders P.T. Estrogen dependent signaling in reproductive tissues - a role for estrogen receptors and estrogen related receptors. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Jan 30; 348 (2): 361–72.
27. Sletten E.T., Arnes M., Lysa L.M., Moe B.T., Straume B., Orbo A. Prediction of relapse after therapy withdrawal in women with endometrial hyperplasia: a long-term follow-up study. *Anticancer Res.* 2017; 37: 2529–2536.
28. Allison K.H., Tenpenny E., Reed S.D., Swisher E.M., Garica R.L. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? A review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2008 Jul; 16 (4): 329–43.
29. Marshall E., Lowrey J., MacPherson S., Maybin J.A., Collins F., Critchley H.O., Saunders P.T. In silico analysis identifies a novel role for androgens in the regulation of human endometrial apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Nov; 96 (11): E1746–55.
30. Vaskivuo T.E., Stenbäck F., Tapanainen J.S. Apoptosis and apoptosis-related factors Bcl-2, Bax, tumor necrosis factor-alpha, and NF-kappaB in human endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer.* 2002 Oct 1; 95 (7): 1463–71.
31. Mitselou A., Ioachim E., Kitsou E., Vougiouklakis T., Zagorianakou N., Makrydimas G., Stefanaki S., Agnantis N.J. Immunohistochemical study of apoptosis-related Bcl-2 protein and its correlation with proliferation indices [Ki-67, PCNA], tumor suppressor genes [p53, pRb], the oncogene c-erbB-2, sex steroid hormone receptors and other clinicopathological features, in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *In Vivo.* 2003 Sep-Oct; 17 (5): 469–77.
32. D'Andrilli G., Bovicelli A., Paggi M.G. et al. New insights in endometrial carcinogenesis. *J Cell Physiol.* 2012; 227: 2842–2846.
33. van der Putten L.J.M., van Hoof R., Tops B.B.J., Snijders M.P.L.M., van den Berg-van Erp S.H., van der Wurff A.A.M. et al. Molecular profiles of benign and (pre)malignant endometrial lesions. *Carcinogenesis.* 2017; 38 (3): 329–35.
34. Sletten E.T., Arnes M., Lysa L.M., Larsen M., Ørbo A. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2019 Jun; 126 (7): 936–943. doi: 10.1111/1471-0528.15579. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30548528.
35. van der Putten L.J.M., van Hoof R., Tops B.B.J., Snijders M.P.L.M., van den Berg-van Erp S.H., van der Wurff A.A.M. et al. Molecular profiles of benign and (pre)malignant endometrial lesions. *Carcinogenesis.* 2017; 38 (3): 329–35.

Mekan R. Orazov – D.Sc. in medicine, Professor, RUDN University, Clinic of reproductive health Prior-Clinic, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1767-5536

Liudmila M. Mikhaleva – D.Sc. in medicine, Professor, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-2052-914X

Irina A. Mullina – Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Статья поступила / The article received: 16.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021