

## ЦИТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Карпова А.Е.<sup>1</sup>, Шабалова И.П.<sup>1</sup>, Созаева Л.Г.<sup>2</sup>, Тумгоева Л.Б.<sup>2</sup>

### ЗНАЧЕНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup>Кафедра клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, 125993, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, 125993, Москва, Россия

*Цитологическое исследование биологического материала органов репродуктивной системы зарекомендовало себя как эффективный метод выявления и уточняющей диагностики рака и неопухолевых заболеваний эндометрия. Однако при традиционном (классическом) цитологическом исследовании могут возникать сложности интерпретации результатов из-за высокого уровня неадекватных образцов: наличие слизи, большого количества элементов крови, структур из плохо просматриваемых клеток при неправильном приготовлении препарата. В настоящее время все более широкое признание и распространение получает метод жидкостной цитологии, основанный на технологии приготовления стандартных тонкослойных цитологических препаратов из жидкой клеточной суспензии. Эти слайд-препараты при необходимости можно использовать для проведения морфометрии, цитохимических, иммуноцитохимических исследований. Также из этого материала можно готовить клеточные блоки, и при наличии небольших кусочков ткани получать информацию о гистологическом строении биоптата, использовать эти блоки для проведения иммуногистохимических исследований. Детальное исследование содержимого полости матки также необходимо для рассмотрения возможности попадания в нее опухолевых клеток рака яичника, маточной трубы или рака другой локализации, это необходимо для получения дополнительной информации о происхождении, верификации морфологического диагноза и определения тактики ведения и лечения пациентов, так как в вопросах возникновения рака яичника и эндометрия многое остается неясным. Исследование аспиратов и смывов из полости матки с применением усовершенствованных молекулярных методик вместе с уже существующими методами обследования может позволить создавать группы риска по развитию опухолей матки, придатков и брюшины. В литературном обзоре приведены сравнительные характеристики различных методов и их сочетания, позволяющие совершенствовать диагностику неопухолевых поражений и опухолей органов репродуктивной системы, в частности, эндометрия. Поиск литературы проводился по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library.*

**Ключевые слова:** цитологическое исследование эндометрия; жидкостная цитология; рак эндометрия; патология эндометрия; рак яичника; иммуноцитохимическое исследование.

**Для цитирования:** Карпова А.Е., Шабалова И.П., Созаева Л.Г., Л.Б. Тумгоева Л.Б. Значение комплексного цитологического исследования в диагностике патологии эндометрия (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (2): 87-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-2-87-94>

*Karpova A.E.<sup>1</sup>, Shabalova I.P.<sup>1</sup>, Sozaeva L.G.<sup>2</sup>, Tumgoeva L.B.<sup>2</sup>*

#### COMPREHENSIVE APPROACH TO DIAGNOSTIC CYTOLOGY IN ENDOMETRIAL PATHOLOGY (REVIEW OF LITERATURE)

<sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

*A cytological examination of uterine cavity material has proven to be the effective method of detecting and clarifying the diagnosis of cancer and non-tumor endometrial diseases. However, sometimes there are difficulties in interpreting the results in a traditional (classical) cytological examination, due to high level of inadequate samples: the presence of mucus, a large number of blood elements, structures of poorly visible cells in the wrong preparation of the smear. At present, the method of liquid cytology, based on the technology of preparation of standard thin-layer cytological preparations from liquid cell suspension, is increasingly developed and widespread. These slides, if necessary, can be used for morphometry, cytochemical, immunocytochemical studies etc. It is also possible to prepare cell blocks from this material, and to obtain information about the histological structure if small pieces of tissue are presented in cytological material, moreover, to use these blocks for immunohistochemical reactions. Material from the uterine cavity may contain tumor cells from ovarian, tubal or other non- endometrial carcinoma, and it is necessary to obtain information about their origin, to verify the morphological diagnosis and to determine the management and treatment of patients, as a lot of problems concerning ovarian and endometrial cancer remains unclear. Examination of aspirates and scrapes from the uterine cavity using advanced molecular techniques, together with existing examination methods, can help to form risk groups for uterine, tubal, ovarian and even peritoneal tumors. The review of literature contains comparative characteristics of different methods and their combinations, which allow improving diagnostics of non-tumor lesions and endometrial tumors.*

**Key words:** endometrial cytology; endometrial carcinoma; endometrial pathology; liquid based cytology; ovarian carcinoma; immunocytochemistry.

**For citation:** Karpova A.E., Shabalova I.P., Sozaeva L.G., Tumgoeva L.B. Comprehensive approach to diagnostic cytology in endometrial pathology (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (2): 87-94 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-2-87-94>

**Information about authors:**

Karpova A.E., <https://orcid.org/0000-0003-3415-8183>;  
Shabalova I.P., <https://orcid.org/0000-0002-7838-6279>;  
Sozaeva L.G., <https://orcid.org/0000-0002-1793-5684>;  
Tumgoeva L.B., <http://orcid.org/0000-0002-6173-5954>.

**For correspondence:** Shabalova I.P., M.D., PhD, Doctor of Medical Sciences, Professor; e-mail: [irenshab@inbox.ru](mailto:irenshab@inbox.ru)

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

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

Received 06.11.2020  
Accepted 07.12.2020

**Введение.** По данным ВОЗ среди злокачественных новообразований женских половых органов рак эндометрия занимает четвертое место после рака молочной железы, шейки матки и яичников. Рак эндометрия (РЭ) в развитых странах занимает первое место и составляет более 80% в структуре злокачественных новообразований (ЗНО) тела матки [1]. По данным ВОЗ, в 2018 г. в мире зарегистрировано 382 069 новых случаев рака тела матки (РТМ), а смертность от данного заболевания составила более 89 000 наблюдений. В целом в мире рак тела матки занимает 6-е ранговое место среди злокачественных новообразований у женщин всех возрастных групп и на его долю среди всех злокачественных новообразований женского населения приходится до 8,4%. [2]. В России в 2019 г. число первично выявленных наблюдений ЗНО тела матки превысило 26 000 [3]. Распространенность ЗНО тела матки в России с 2009 по 2019 гг. увеличилась с 133,7 до 187,3 больных на 100 000 населения. У 84,6% из них установлена I-II стадия, 8,6% – III стадия, 5,7% – IV [3]. Более 90% всех случаев РЭ приходится на женщин старше 50 лет, при этом медиана возраста и средний возраст заболевших РЭ как в России, так и в большинстве стран Евroatлантического блока, составляет 63 года и 60–62 года соответственно [2, 4].

Для того, чтобы быстро, эффективно, экономично определить характер изменений на ранних этапах развития заболевания, важно установить морфологический диагноз по клеточному составу материала, полученному из патологического очага. Золотым стандартом морфологического исследования является комплексное цитологическое и гистологическое исследование, взаимодополняющие методы.

В течение последних двух десятилетий в гинекологической практике помимо классического (традиционного) метода приготовления и окрашивания препаратов (традиционная цитология (ТЦ) используют метод жидкостной цитологии (ЖЦ) [5]. Метод основан на технологии приготовления стандартных тонкослойных цитологических препаратов из жидкой клеточной суспензии. Метод ЖЦ приобретает все больший интерес в морфологической диагностике реактивных изменений и злокачественных новообразований. В сравнении с традиционным методом приготовления мазков для цитологического исследования монослойные препараты более информативны и качество их не зависит от качества работы лаборанта. Препараты при необходимости можно использовать для проведения цитохимических, иммуноцитохимических исследований (ИЦХИ). Кроме того, из этого материала можно готовить клеточные блоки, и при получении небольших кусочков ткани полу-

чать информацию о гистологическом строении ткани из патологического очага, а также использовать эти блоки для проведения иммуногистохимического исследования (ИГХИ) [5].

Целью данного обзора является анализ данных литературы по представлению возможностей повышения эффективности методов диагностики неопухолевых поражений и опухолей эндометрия за счет применения комплексного морфологического исследования (традиционного цитологического, метода жидкостной цитологии и клеточных блоков, с использованием ИЦХИ и ИГХИ) аспирата из полости матки и материала, полученного в ходе операции по поводу неопухолевых поражений и опухолей эндометрия.

**Современные методы диагностики патологии эндометрия.** В настоящее время значительное место в диагностике патологии эндометрия исследователи отводят биохимическим методам, среди которых наиболее актуальными являются методы определения маркеров окислительной модификации белков, сопровождающихся необратимыми изменениями тканей [6]. Достаточно надежными, хотя и не лишенными недостатков, авторы считают иммунофлюоресцентную и гистохимическую методику исследования ткани эндометрия с обнаружением выделившихся в эндометриальную слизь ряда ферментов и их изоформ [7]; определение в смывах из полости матки опухолевых маркеров [7]; содержание карбонильных групп белка [8]; цитологическое исследование (ЦИ) аспирата из полости матки [9].

Среди аппаратных методов широкое распространение получило эхографическое исследование органов репродуктивной системы при эндометриозе [10]. Среди дополнительных методов диагностики патологии эндометрия описано радионуклидное исследование [9]. Ведущее место в диагностике внутриматочной патологии занимает гистероскопия [11], для которой авторами показана отрицательная прогностическая ценность на уровне более 97%, когда в полностью визуализированной полости матки не обнаруживаются структурных отклонений и когда эндометрий кажется тонким и однородным [12]. Авторы уточняют, что гистероскопия является полезным диагностическим инструментом, но для диагностики патологии эндометрия должна дополняться биопсией эндометрия [13]. Максимально применяемым является метод диагностики патологии эндометрия, основанный на гистологическом исследовании соскоба из полости матки [14, 15].

**Патологические состояния эндометрия, классификации.** По классификации Я.В. Бохмана [16], патологические состояния эндометрия делятся на:

- фоновые заболевания (железистая гиперплазия, полипы эндометрия);
- предраковые заболевания (атипическая гиперплазия I, II, III степени);
- РЭ.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – гормонально зависимая патология эндометрия, которая развивается на фоне относительной или абсолютной гиперэстрогемии и проявляется морфологическими изменениями желез и стромы эндометрия [17].

В 2014 г. ВОЗ принимает новую (действующую) классификацию ГЭ, объединяющую две категории [18]:

- 1) ГЭ без атипии; 2) атипическая гиперплазия эндометрия/ эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (АЕН/ЕИН).

Полипы эндометрия выносят за рамки данной классификации. В подавляющем большинстве наблюдений полипы формируются на фоне неизменной слизистой оболочки, и поэтому по современным классификациям их не относят к гиперпластическим процессам эндометрия [19].

Простая ГЭ без атипии – это наиболее часто встречающийся вариант ГЭ, эквивалентом ее являются термины «железистая» и «железисто-кистозная» ГЭ. При гистологическом исследовании (ГИ) отмечают повышение числа железистых и стромальных структур; при этом первые преобладают незначительно. Рак на фоне простой ГЭ развивается у 1-3% пациенток.

Сложная ГЭ без атипии предполагает изменение формы и размера желез с преобладанием железистого компонента над стромальным. Сложная ГЭ без атипии соответствует термину «невыраженная аденоматозная гиперплазия», рак матки на ее фоне развивается приблизительно в 3-10% наблюдений [20].

Атипическую гиперплазию эндометрия относят к облигатно предраковому процессу; выделяют преимущественно структурную (аденоматозную) и клеточную гиперплазию. Атипическая гиперплазия эндометрия (аденоматоз, атипическая железистая гиперплазия) характеризуется более выраженными пролиферативными изменениями эпителиального компонента с атипией строения желез (формы и расположения). Как правило отмечается преобладание объема желез над объемом стромы [21].

Простая ГЭ с атипией проявляется в изменении нормального расположения ядер железистых клеток, а также в их необычной, зачастую округлой форме. Отличительным признаком является наличие атипии клеток желез без изменений стромы. Эпителий демонстрирует повышенную митотическую активность. Рак на ее фоне развивается приблизительно в 8-20% наблюдений.

Сложная ГЭ с атипией – наиболее опасная форма гиперплазии, приблизительно в 22-57% случаев на ее фоне развивается РЭ. Возрастает митотическая активность, число и спектр патологических митозов, что проявляется выраженной пролиферацией железистого компонента, явлениями тканевой и клеточной атипии без инвазии базальной мембраны [20].

РТМ – симптомное заболевание, при этом основной и первый признак РЭ – кровянистые выделения из половых путей, ациклическое или на фоне постменопаузы. При своевременном обращении к врачу и правильной верификации диагноза заболевание диагностируют на ранних (I-II) стадиях опухолевого процесса более чем у 80% пациенток. С этим связаны благоприятный про-

гноз и низкие показатели одногодичной летальности больных: в 2018 г. данный показатель составил 8,9% в России, 6,5% – в США, 5–10% – в различных странах Европы [2, 22].

Средний возраст пациенток составляет 59-62 года. Иными словами, РЭ – это прежде всего постменопаузальный рак. Данный фактор чрезвычайно важен, так как именно состояние постменопаузального эндометрия (линейный тип М-эхо) формирует некоторое понятие нормы при ультразвуковом сканировании, что может и должно быть использовано в качестве скринингового теста [23].

Аденокарцинома эндометрия (эндометриальная аденокарцинома) – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль тела матки (80%), которая в большинстве наблюдений (80-85%) является эстроген-зависимой опухолью и только на 15-20% – эстроген-независимой.

**Йокогамская система для отчетности по эндометриальной цитологии.** На симпозиуме, посвященном цитологическому исследованию материала из полости матки, проходившем на международном конгрессе ICC (International Congress of Cytology) в 2016 г. в г. Йокогама (Япония), международные эксперты по эндометриальной цитологии договорились о разработке приемлемой для всего мира системы под названием Йокогамская система (The Yokohama System (TYS) для отчетности по эндометриальной цитологии [24].

Согласно классификации Йокогамской системы выделяют следующие критерии цитологических исследований:

TYS0 – неинформативный материал.

Полученный образец нельзя оценить по разному ряду причин (например, избыток примеси крови или элементов воспаления, контаминация содержимым влагалища, отсутствие клеток эндометрия и т.д.);

TYS1 – отсутствие ЗНО и предшествующих поражений.

Непатологический/физиологический эндометрий. Если все структуры (кластеры) клеток в препарате представлены физиологическими трубчатыми или плоскими формами, сопровождаемыми стромальными клетками и ядерное перекрытие составляет менее трех слоев, цитологическая картина оценивается как отрицательная по наличию злокачественной опухоли и предшественников (TYS1).

TYS2 – атипичные клетки эндометрия неопределенного значения (АТЕС-US).

Заключение по АТЕС-US дают в случае, когда атипичные клетки эндометрия присутствуют, но их значимость не может быть определена из-за имеющихся воспалительных, метапластических или ятрогенных изменений. Если цитологических данных недостаточно для классификации по любой другой из вышеуказанных диагностических категорий, следует выбрать АТЕС-US (TYS2). В таких случаях последующая биопсия эндометрия не требуется, если только изменения не повторяются.

TYS3 – гиперплазия эндометрия без атипии. При малом увеличении микроскопа обнаруживают более пяти клеточных скопления в виде расширенных ветвящихся железистых структур, с наложением ядер не более чем в три слоя. Для того, чтобы дать заключение о гиперплазии эндометрия без атипии, необходимо убедиться в отсутствии ядерной атипии на среднем увеличении микроскопа.

ТYS4 – атипичные клетки эндометрия, нельзя исключить АЕН/ЕИН (АТЕС-АЕ).

Термин АТЕС используют, когда обнаруживают атипичные клетки эндометрия. АТЕС-АЕ используют, когда есть предположение об атипичной гиперплазии эндометрия или злокачественной опухоли, но изменений недостаточно для того, чтобы интерпретировать их как злокачественное новообразование (ТYS6): количество атипичных клеток ограничено или атипия вызвана воспалением, метапластическими изменениями или ятрогенным воздействием. В таком случае рекомендуется последующая биопсия эндометрия.

ТYS5 – атипическая гиперплазия эндометрия/эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (АЕН/ЕИН).

ТYS6 – Malignant neoplasms (adenocarcinoma). При малом увеличении микроскопа наблюдаются комплексы из клеток с неравномерными выпячиваниями, нагромождением ядер в три или более слоев. Морфологический диагноз аденокарциномы (ТYS6) или атипичной гиперплазии эндометрия/эндометриальной интраэпителиальной неоплазии (АЕН/ЕИН) (ТYS5) устанавливают, если при среднем увеличении микроскопа отмечают ядерную атипию или некротический фон, нарушение цитоархитектоники в структурах (комплексах): крибриформные структуры и/или структуры «спина к спине» [24].

АЕН/ЕИН (ТYS5) можно отличить от аденокарциномы (ТYS6), если при наличии четко определенных ядерных аномалий отсутствуют дополнительные данные, свидетельствующие об инвазии: нет явного некротического фона, изолированных злокачественных клеток, структур «спина к спине» или крибриформных структур [24].

Очень важна правильность трактовки изменений в клетках железистого и стромального компонентов в фазу пролиферации и в фазу секреции, так как трудности, с которыми сталкивается цитолог при изучении аспириатов из полости матки, связаны, прежде всего, с тем, что эндометрий постоянно меняется в зависимости от фаз менструального цикла. В пластах отторгающегося менструального эндометрия в отдельных случаях встречаются группы клеток, которые могут ошибочно расцениваться как элементы злокачественного новообразования [25].

**Сравнительная характеристика различных методов диагностики патологии матки.** Существуют инструментальные методы выявления патологии эндометрия, такие как трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ), гистероскопия, соногистерография. УЗИ считается первым шагом в оценке состояния женщин с постменопаузальным кровотечением [26].

Трансвагинальное УЗИ является наиболее распространенным диагностическим тестом, который позволяет измерить толщину эндометрия [27]. S. Granberg и соавт. [28] полагают, что толщина эндометрия у женщин в постменопаузе, равная 5 мм и менее, позволяет с высокой (96%) вероятностью исключить заболевание слизистой оболочки тела матки.

«Золотым стандартом» в комплексной оценке состояния эндометрия в репродуктивном возрасте считают морфологическую диагностику по биоптату эндометрия в середине фазы пролиферации на 7–10-й день менструального цикла с последующим исследованием его рецепторного аппарата при помощи ИГХИ [29].

Однако, отмечены две основные проблемы: во-первых, биопсия является очень болезненной и инвазивной процедурой, во-вторых, высока доля неадекватных образцов. Поэтому проведение биопсии у всех пациентов с аномальным генитальным кровотечением считают проблематичным [30].

Альтернативой выскабливанию полости матки является Пайпель-биопсия – метод, позволяющий получить адекватный материал для исследования, при этом минимально травмирующий эндометрий [29].

Зарубежные коллеги признали, что эндометриальная цитология является полезным методом диагностики с высокой чувствительностью и специфичностью при выявлении эндометриальных нарушений [31]. В Японии ЦИ материала из полости матки является первым шагом для оценки состояния эндометрия у женщин с подозрением на карциному [30].

**Применение метода жидкостной цитологии в диагностике патологии эндометрия.** Внедрение ЖЦ в рутинную практику позволило исследовать клетки эндометрия на предмет установления цитологического диагноза, а также сделало возможным применение вспомогательных методов изучения молекулярных изменений при РЭ [24].

В образцах, приготовленных методом ЖЦ, клетки эндометрия могут казаться более гиперхромными и полиморфными, с более видимыми ядрышками, чем в традиционных мазках. Лучший диагностический результат по материалу, приготовленному методом ЖЦ, объясняется хорошим сохранением клеток и отсутствием загрязнения элементами крови или воспаления, с которыми часто сталкиваются в традиционных мазках. ЖЦ позволяет обнаружить диагностические клетки даже при их небольшом количестве [21].

В настоящее время используют различные технологии для приготовления препаратов, по данным литературы наиболее распространенными в мире являются две основные технологии жидкостной цитологии: ThinPrep (TP; Hologic Inc., Marlborough, MA, USA) [32, 33] и Sure-Path (SP; BD Diagnostics, Burlington, NC, USA) [34–36]. Эти два способа отличаются устройствами для отбора проб и технологическими особенностями, но в целом оба метода имеют хорошую диагностическую точность.

Q. Wang и соавт. [37] провели метаанализ для оценки метода цитологии эндометрия в диагностике рака эндометрия примерно у 4179 пациенток с различными поражениями эндометрия с цито-гистопатологическими результатами и установили, что цитологическое исследование эндометрия является эффективным диагностическим методом.

В результате исследования F. Yanaki и соавт. [38] 1116 образцов эндометрия, приготовленных методом ЖЦ и 1044 образцов аспирационной биопсии эндометрия, авторы сообщили, что ЖЦ эндометрия может иметь важное значение в различных клинических ситуациях для выявления и уточняющей диагностики злокачественных опухолей эндометрия. Также они отметили, что ЖЦ можно использовать для скрининга опухолей эндометрия в более широком масштабе.

В исследовании X. Yang и соавт. [39] по анализу применения этих методов показано, что при атипической гиперплазии диагностическая точность ЖЦ при исследовании эндометрия составила 86,1%, чувствительность – 70,3%, специфичность – 88,5%, положительное прогностическое значение – 48,0% и отрицательное

прогностическое значение – 95,2%. В отношении карциномы эндометрия диагностическая точность ЖЦ эндометрия составила 94,4%; чувствительность – 53,2%, специфичность – 98,6%, положительное прогностическое значение – 79,8% и отрицательное прогностическое значение – 95,3%. Авторы сделали обоснованный вывод о полезности применения ЖЦ в качестве метода первой линии [39]. Число неадекватных образцов, приготовленных методом ЖЦ, ниже, чем у образцов, приготовленных, традиционным методом [30].

**Применение иммуноцитохимического метода в диагностике РЭ.** ИЦХИ может быть применено на препарате клеточного блока с отличными результатами и высокой диагностической точностью [40]. Метод клеточного блока может быть использован в качестве вспомогательного способа дифференциальной диагностики при гиперплазии в связи с атипией и аденокарциноме. Подготовка клеточного блока – это хорошо зарекомендовавший себя метод подготовки материала для ЦИ [24]. Показано, что обычная подготовка клеточных блоков требует большого количества клеток в образце, чтобы получить оптимальные парафиновые блоки, которые содержат достаточное количество встроенных клеток, а коэффициент достижения заключенных в парафин срезов клеточных блоков из эффузионных образцов составляет 47,7%, что не является оптимальным для анализа [41].

Имеются основания полагать, что рецепторный статус пайпель-биоптата также возможно исследовать с помощью ИЦХИ. Преимуществами являются: малая инвазивность, небольшой объем достаточного для исследования материала, т.к. материал оценивается цитологически, доступность, всего три этапа предподготовки, высокая скорость, а также высокая информативность метода [29].

Панель антител, применяемая для ИЦХИ эндометриальных поражений, включает:

- рецепторы эстрогена (ER);
- рецепторы прогестерона (PR);
- PTEN (сокр. от англ. Phosphatase and tensin homolog delete on chromosome 10 – фосфатаза с двойной субстратной специфичностью);
- p53 (белок p53 – транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей);
- Ki-67 белок-антиген, показывающий активность опухолевых клеток);
- p16 (белок – ингибитор циклин-зависимых киназ, регулирует клеточный цикл).

Данные маркеры были отобраны исследователями с целью облегчения дифференциации эндометриальной и эндоцервикальной аденокарциномы и эндометриоидной карциномы от серозной и светлоклеточной карциномы, а также для реализации использования маркеров, связанных с неоплазией и прогнозом [42]. Однако, прогностическая ценность каждого из этих критериев для диагностики определенного типа рака не в полной мере изучена, и имеется необходимость дальнейшего исследования.

На основе биомаркеров РЭ традиционно разделяют на два подтипа. Наиболее часто встречающийся и, как правило, спорадически возникающий РЭ типа I, обычно характеризуется наличием высокодифференцированных клеток, по гистологическим характеристикам является эндометриоидным, а сами клетки опухоли обнаружива-

ют нормальный диплоидный кариотип, нестабильность микросателлитов (MSI) и экспрессируют ER и PR. При РЭ типа I мутации в гене опухолевого супрессора TP53 происходят редко, и больные имеют хорошие шансы на выздоровление [43]. РЭ типа I проявляется мутациями в K-ras, PTEN, фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназной каталитической субъединице альфа (PIK3CA), и генах катенина бета-1 (CTNBN1) [44].

В отличие от этого, РЭ типа II не относится к эндометриоидным опухолям, содержит низкодифференцированные клетки, для многих из которых характерна анеуплоидия, отсутствуют генетические изменения в белке p53, а ER и PR не экспрессируются. При этом течение болезни имеет неблагоприятный прогноз [43]. Однако, некоторые авторы указывают, что тип II проявляет хромосомную нестабильность [45].

Внедрение в практику ИЦХИ и недавнее открытие новых генов и их функций при раке привели к открытию клеточных белков или нуклеиновых кислот, которые экспрессируются исключительно в опухолях. Эти биомаркеры обладают потенциалом повышения диагностической согласованности и воспроизводимости раковых заболеланий [46]. К биомаркерам помимо описанных относятся L1-молекулу клеточной адгезии (L1CAM), MutL гомолог 1 (MLH1), белок-продукт PMS2-гена, участвующий в восстановлении несоответствия ДНК, β-катенин и E-кадгерин [47].

Согласно данным литературы, совпадение результатов ИГХИ и ИЦХИ при опухолевых процессах составляет для ER 98%, для PR – 97% [48].

Мутации генов PTEN, β-Катенин и p53 – наиболее частые молекулярные дефекты при раке эндометрия I и II типа [49, 50, 51]. Потеря PTEN и положительное ядерное окрашивание β-Катенин часто наблюдались при атипической гиперплазии эндометрия, но не в нормальном пролиферативном эндометрии. Комбинация PTEN – и β-Катенин + в результате могут стать надежными маркерами в диагностике атипической гиперплазии эндометрия [52].

Несмотря на большое количество работ, как отечественных, так и зарубежных авторов, посвященных изучению молекулярно-биологических аспектов РЭ, в настоящее время к широкому клиническому использованию при раке тела матки не рекомендован ни один из опухолевых маркеров, поскольку недостаточно информации для их внедрения в клиническую практику. Детальное изучение данной проблемы позволит оптимизировать не только диагностику, но и лечение рака эндометрия, а исследование генетических особенностей двух вариантов РЭ, будет способствовать персонализации подходов в его терапии [53], в связи с чем исследовательские усилия сосредоточены на открытии новых неинвазивных методов диагностики и понимания молекулярной архитектуры опухоли в режиме реального времени [54].

Проблема ранней диагностики и лечения новообразований органов репродуктивной системы крайне актуальна, и рассматривая вопросы РЭ нельзя обойти стороной взаимосвязь рака эндометрия, яичника и маточной трубы, тем более что проблема рака яичника является одной из самых трудных в гинекологии [55]. Детальное исследование содержимого полости матки также необходимо в связи с возможностью попадания в нее опухолевых клеток рака яичника и маточной трубы. Актуальность исследований этих нозологических форм возрастает в связи с широкой распространенностью опухолей

и опухолевидных образований яичников и стойкой тенденцией к росту заболеваемости злокачественными опухолями органов репродуктивной системы, хотя за последние за последние 20 лет пятилетия выживаемость и увеличилась на 13% [56]. Во многих странах, включая и Россию, рак яичника занимает 8-е ранговое место среди злокачественных новообразований у женщин всех возрастных групп и на его долю среди всех злокачественных новообразований женского населения приходится до 4,3% [3, 57].

Столь неутешительные показатели связаны и со скудной клинической симптоматикой на ранних стадиях заболевания, отсутствием оптимальных алгоритмов скрининга и ранней диагностики многочисленностью форм опухолей яичников. Также спорным остается вопрос теории возникновения рака яичника, так как известно, что мезотелий органов репродуктивной системы женщины не имеет эмбриологической связи с малигнизированным эпителием при раке яичника, и феномен одного из звеньев патогенеза этого заболевания – регургитация клеток через маточные трубы, наблюдаемая почти у 95% женщин во время менструации, в связи с чем возможен перенос содержимого матки и труб на серозную поверхность матки, придатков матки и брюшины. В 2016 г. R.J. Kurman и соавт [58] была предложена теория овариального канцерогенеза, согласно которой первоисточником рака яичников является эпителий фимбриального отдела маточной трубы или серозная трубная интраэпителиальная карцинома маточной трубы.

Большое число исследований, посвященных канцерогенезу рака яичников, указывает на необходимость детального иммуноцитохимического и иммуногистохимического исследования содержимого полости матки с учетом возможности попадания опухолевых клеток не только в брюшную полость, но в первую очередь в полость матки. Это важно для верификации морфологического диагноза и определения тактики ведения и лечения пациенток.

Исследование аспириатов и смывов из полости матки с применением усовершенствованных молекулярных методов вместе с уже существующими, позволит создавать группы риска по развитию опухолей матки, придатков и брюшины, в комплексе скринингового алгоритма.

**Заключение.** Увеличение заболеваемости рака эндометрия продолжается во всем мире, в связи с чем активно идет поиск надежных критериев выявления и уточняющей диагностики злокачественных опухолей полости матки и предшествующих поражений. В настоящее время получены научные доказательства связи рака эндометрия, маточных труб и яичника. Кроме того, элементы рака труб и яичника могут попадать в полость матки и быть обнаружены при исследовании материала из эндометрия. В связи с этим требуется внедрение надежных, безопасных методов выявления и уточняющей диагностики злокачественных новообразований эндометрия и придатков матки с учетом связи рака эндометрия, маточной трубы и яичника. Таким образом, крайне важно изучать и расширять возможности традиционной и жидкостной цитологии с использованием молекулярных методов в выявлении и уточняющей диагностике рака тела и придатков матки.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2, 4, 12, 14, 18, 22, 24, 26-28, 30-41, 44-52, 54, 56, 58 см. REFERENCES)

1. Нечушкина В. М., Деньгина Н. В., Коломиец Л. А., Кравец О. А., Морхов К. Ю., Новикова Е. Г. и др. Практические рекомендации по лечению рака тела матки и сарком матки. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2018; 8(3s2): 190–203. DOI:10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-190-203
3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава; 2020.
5. Шабалова И. П. Клиническая цитология в 21 веке – тупик или развитие специальности? *Лаборатория*. 2015; (4): 4-9.
6. Фролова М. Ю. Возможности метода определения карбонильных групп белков сыворотки крови для оценки состояния «окислительного стресса» в клинической практике. Дисс. канд. биол. наук. СПб; 2003.
7. Шварев Е. Г. Опухолевые маркеры в диагностике и оценке эффективности гормонотерапии рака эндометрия. Дисс. д-ра мед. наук. СПб; 1993.
8. Дикарева Л. В. Способ диагностики гиперпластических процессов эндометрия у больных миомой матки. Патент РФ G01N33/50. RU2327164C1; 2008.
9. Хохлова И. Д. Диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 1996; (4): 50-5.
10. Демидов В. Н. Современные принципы ультразвуковой диагностики генитального эндометриоза. *Гинекология*. 2002; (2): 48-52.
11. Серов В. Н. Диагностика гинекологических заболеваний с курсом патологической анатомии. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2003.
13. Хадарцева К. А. Гистероскопия в оценке состояния эндометрия: *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 10(5): 830-3.
15. Чехоева А. Н. Клинико-диагностические аспекты и лечебная тактика гиперпластических процессов эндометрия с современных позиций (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. Электронное издание. 2019; 4. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16483.
16. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. М.: Книга по Требованию; 2012.
17. Доброхотова Ю. Э. Гиперплазия эндометрия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
19. Давыдов А. И., Новрузова Н. Х., Стрижаков А. Н. Гиперплазии эндометрия: анализ классификации ВОЗ 2014 и протокола RCOG&BSGE с позиций собственных результатов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018; 17(4): 11–24.
20. Козаченко В. П., ред. Клиническая онкогинекология: руководство для врачей. М.: Бином; 2016.
21. Шабалова И. П., Касоян К. Т. Цитологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. М.: «Триада»; 2010.
23. Сухих Г. Т., Ашрафян Л. А., Кузнецов И. Н. Ранняя диагностика основных локализаций рака органов репродуктивной системы у женщин: проблемы и перспективы. *Гинекология Эндокринология*. 2018; 2 (146): 6-9.
25. Краснощёкова Г. И. Современные цитологические дифференциально-диагностические критерии злокачественных опухолей тела матки. Дисс. канд. мед. наук. М.; 2005.
29. Зиновьева О. С., Мотовилова Т. М., Качалина Т. С., Зиновьев С. В., Кузнецов С. С., Круглова И. А., Уткин О. В. Исследование пролиферативного потенциала гипопластического эндометрия у пациенток с репродуктивными нарушениями в анамнезе методом флуоресцентной иммуноцитохимии. *Медицинский альманах*. 2017; (6): 84-7.
42. Романовский О. Ю. Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде. *Гинекология*. 2004; 6(6): 296-302.
43. Коваленко Т. Ф., Морозова К. В., Озолина Л. А., Лапина И. А., Патрушев Л. И. Псевдоген PTENP1, в отличие от гена PTEN, метилирован в нормальных, гиперпластических и малигнизированных тканях эндометрия женщин среднего и пожилого возраста. *Acta Naturae*. 2018; 10(1): 43-50. doi: 10.32607/20758251-2018-10-1-43-50.

53. Уткин Д.О., Попова Н.М., Выборнова О.В., Данилина И.А., Болдырева М.В. Молекулярно-биологические аспекты рака эндометрия: современное состояние проблемы. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018; 6(1): 144-56. DOI:10.23888/HMJ20181144-156.
55. Урманчиева А.Ф., Кутушева Г.Ф., Ульрих Е.А. Опухоли яичника: клиника, диагностика и лечение. СПб: Н-Л; 2012.
57. Егунова М.А., Куценко И.Г. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных новообразований яичников (история вопроса). *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; 65(6):68-78. DOI: 10.17816/JOWD65668-78.
16. Bokhman Ya.V. Gynecological Oncology Guide. Moscow: Kniga po Trebovaniyu; 2012. (in Russian)
17. Dobrokhotova Yu. E. Endometrial hyperplasia. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (in Russian)
18. Emons G., Beckmann M.W., Schmidt D., Mallmann P. Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015; 75(2):135-6. doi:10.1055/s-0034-1396256.
19. Davydov A.I., Novruzova N.Kh., Strizhakov A.N. Endometrial hyperplasia: analysis of the WHO 2014 classification and the RCOG & BSGE protocol from the standpoint of our own results. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatalogii*. 2018. 17(4): 11–24. (in Russian)
20. Kozachenko V.P., ed. Clinical gynecological oncology: a guide for doctors. Moscow: Binom; 2016. (in Russian)
21. Shabalova I.P., Kasoyan K.T. Cytological diagnosis of diseases of the cervix and uterine body. Moscow: Triada; 2010. (in Russian)
22. Staples J.N., Duska L.R. Cancer screening and prevention highlights in gynecologic cancer. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2019; 46 (1): 19–36. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.09.002>.
23. Sukhikh G.T., Ashrafyan L.A., Kuznetsov I.N. Early diagnosis of the main localizations of cancer of the reproductive system in women: problems and prospects. *Ginekologiya Jendokrinologiya*. 2018; 2 (146): 6-9. (in Russian)
24. Fulciniti F., Yanoh K., Karakitsos P., Watanabe J., Di L.A., Margari N. et al. The Yokohama system for reporting directly sampled endometrial cytology: the quest to develop a standardized terminology. *Diagnostic cytopathology*. 2018; 46:400–12.
25. Krasnoshchekova G.I. Modern cytological differential diagnostic qualities of quality tumors of the uterine body. Diss. Moscow; 2005. (in Russian)
26. Ma Ke, Yang Xi, Chen Rui, Zhao J. Liquid-based endometrial cytology associated with curettage in the investigation of endometrial carcinoma in postmenopausal women. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016. 55(6): 777–81.
27. Wang Y., Li L., Douville Ch., Cohen J., Yen T., Kinde I. et al. Evaluation of liquid from the Papanicolaou test and other liquid biopsies for the detection of endometrial and ovarian cancers. *Science translational medicine*. 2018; 10(433): eaap8793. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aap8793>.
28. Granberg S., Wikland M., Karlsson B., A Norström A., Friberg L. G. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164(1): 47-52.
29. Zinov'eva O.S., Motovilova T.M., Kachalina T.S., Zinov'ev S.V., Kuznetsov S.S., Kruglova I.A., Utkin O.V. Study of the proliferative potential of the hypoplastic endometrium in patients with a history of reproductive disorders by the method of fluorescence immunocytochemistry. *Meditinskiy al'manakh*. 2017; (6):84-7. (in Russian)
30. Shinagawa A., Kurokawa T., Yamamoto M., Onuma T., Tsuyoshi H., Chino Y. et al. Evaluation of the benefit and use of the new terminology in endometrial cytology reporting system. *Diagn. Cytopathol.* 2018;46:314–9.
31. Yanaki F., Hirai Y., Hanada A., Ishitani K., Matsui H. Liquid-based endometrial cytology using surepathTM is not inferior to suction endometrial tissue biopsy in clinical performance for detecting endometrial cancer including atypical endometrial hyperplasia. *Acta Cytol.* 2017; 61(2):133–9.
32. Papaefthimiou M., Symiakaki H., Mentzelopoulou P., Tsiveleka A., Kyroudes A., Voulgaris Z. et al. Study on the morphology and reproducibility of the diagnosis of endometrial lesions utilizing liquid-based cytology. *Cancer*. 2005;105(2):56-64.
33. Buccoliero A.M., Castiglione F., Gheri C.F., Garbini F., Fambrini M., Bargelli G. et al. Liquid-based endometrial cytology: its possible value in postmenopausal asymptomatic women. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2007;17(1):182-7.
34. Norimatsu Y., Kouda H., Kobayashi T.K., Moriya T., Yanoh K., Tsukayama C. et al. Utility of thinlayer preparations in the endometrial cytology: evaluation of benign endometrial lesions. *Ann. Diagn. Pathol.* 2008;12(2):103-11.

35. Norimatsu Y., Kouda H., Kobayashi T.K., Shimizu K., Yanoh K., Tsukayama C. et al. Utility of liquid-based cytology in endometrial pathology: diagnosis of endometrial carcinoma. *Cytopathology*. 2009;20(6):395-402.
36. Nishimura Y., Watanabe J., Jobo T., Hattori M., Arai T., Kuramoto H. Cytologic scoring of endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer*. 2005;105(1):8-12.
37. Wang Qing, Wang Qi, Zhao Lanbo, Han Lu, Sun Chao, Ma Sijia et al. Endometrial Cytology as a Method to Improve the Accuracy of Diagnosis of Endometrial Cancer: Case Report and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*. 2019; (9):256.
38. Yanaki F., Hirai Y., Sakamoto K., Kamata M., Fujiwara F., Tamura T. et al. Liquid based endometrial cytology using SurePath™ is not inferior to suction endometrial tissue biopsy for detecting endometrial malignancies: Midterm report of a multicenter study advocated by Japan Association of Obstetricians and Gynecologists. *Cytopathology*. 2019; 30(2):223-8.
39. Yang X. Liquid-based endometrial cytology associated with curettage in the investigation of endometrial carcinoma in a population of 1987 women. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017; 296: 99-105.
40. Zhu Y., Cui F.-Y., Yang Y., Peng H., Li W.-P., Huang Z.-D., et al. Optimized pregelatinized starch technique for cell block preparation in Cell cultures. *Experimental and Molecular Pathology*. 2013; 95(2):144-50.
41. Chen C., Yu L., Wang L. An improved method for generating formalin-fixed, paraffin-embedded cell blocks. *Journal of histotechnology*. 2012; 35(1):11-6.
42. Romanovskiy O.Yu. Endometrial hyperplastic processes in the reproductive period. *Ginekologiya*. 2004; (6): 296-302. (in Russian)
43. Kovalenko T.F., Morozova K.V., Ozolinya L.A., Lapina I.A., Patrushev L.I. The pseudogen PTENP1, in contrast to the PTEN gene, is methylated in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissues of middle-aged and elderly women. *Acta Naturae*. 2018; 10(1): 43-50. doi: 10.32607/20758251-2018-10-1-43-50. (in Russian)
44. Tzur T., Kessous R., Weintraub A.Y. Current strategies in the diagnosis of endometrial cancer. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2017; 296(1): 5-14.
45. Prat J., Gallardo A., Cuatrecasas M., Catusus L. Endometrial carcinoma: Pathology and genetics. *Pathology*. 2007; 39(1):72-87.
46. Nucci M.R., Castrillon D.H., Bai H., Quade B., Ince T., Genest D. et al. Biomarkers in diagnostic obstetric and gynecologic pathology: A review. *Advances in anatomic pathology*. 2003;10(2): 55-68.
47. Geels Y.P., Putten L.J., Tilborg A.A., Lurkin I., Zwarthoff E., Pijnenborg J., et al. Immunohistochemical and genetic profiles of endometrioid endometrial carcinoma arising from atrophic endometrium. *Gynecol. Oncol*. 2015; 137(2): 245-51.
48. Canfell K., Kang Y.J., Clements M., Moa A.M., Beral V. Normal endometrial cells in cervical Cytology: a systematic review of the prevalence and Association with significant endometrial pathology. *Journal of Medical Screening*. 2008; 15(4):188-98.
49. Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch*. 2004; 444(3):213-23.
50. Wappenschmidr B. Wardelmann E., Gehrig A., Schondort T., Maass N., Bonatz G. et al. PTEN mutations do not cause nuclear betacatenin accumulation in endometrial carcinomas. *Hum. Pathol*. 2004; 35(10):1260-5.
51. Hecht J.L., Mutter G.L. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *Journal of clinical oncology*. 2006; 24(29):4783-91.
52. Norimatsu Y., Moriya T., Kobayashi T.K., Sakurai T., Shimizu K., Tsukayama C., et al. Immunohistochemical expression of PTEN and beta-catenin for endometrial intraepithelial neoplasia in Japanese women. *Annals of diagnostic pathology*. 2007; 11(2): 103-8.
53. Utkin D.O., Popova N.M., Vybornova O.V., Danilina I.A., Boldyreva M.V. Molecular biological aspects of endometrial cancer: current state of the problem. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2018; 6(1): 144-56. (in Russian)
54. Muinelo-Romay L., Casas-Arozamena C., Aba M. Liquid Biopsy in Endometrial Cancer: New Opportunities for Personalized Oncology. *International journal of molecular sciences*. 2018; 19(8): 2311.
55. Urmancheeva A.F., Kutusheva G.F., Ul'rih E.A. Ovarian tumors: clinic, diagnosis and treatment. St.Petersburg: N-L; 2012. (in Russian)
56. Ionescu C.A., Matei A., Navolan D., Dimitriu M., Bohâltea R., Neacsu a. et al. Correlation of ultrasound features and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm score for different histopathological subtypes of benign adnexal masses. *Medicine*. 2018; 97(31):e11762. doi: 10.1097/MD.00000000000011762.
57. Egunova M.A., Kutsenko I.G. Differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors (history). *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2016; 65(6):68-78. DOI: 10.17816/JOWD65668-78. (in Russian)
58. Kurman R.J., Shih I.M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis. *Am. J. Pathol*. 2016; 186:733-47.

Поступила 06.11.20  
Принята к печати 07.12.20