

НИИ онкологии  
им. проф. Н.Н. Петрова  
Минздрава РФ,  
Санкт-Петербург

# МОРФОГЕНЕЗ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

О.Ф. Чепик

*Морфологическое исследование гиперпластических процессов эндометрия позволяет понять их роль в генезе рака и применять адекватные методы лечения в зависимости от типа гиперплазий.*

Термином гиперплазия обозначается увеличение числа структурных элементов тканей, возникающее как компенсаторная реакция на утрату ткани того же самого вида или на повышенные функциональные требования, которые нормальное количество тканевых элементов не может удовлетворить, или же как результат нарушенного гормонального контроля ткани.

Гиперпластические процессы эндометрия составляют большую и разнообразную группу, в большинстве случаев связанную с гормональными нарушениями. Они отличаются от опухолей тем, что пролиферация ограничена в количестве образующихся элементов и во времени. Гиперпластические процессы продолжают ровно столько, сколько требует функциональная необходимость или действуют гормональные стимулы, вызвавшие их.

Биологическое своеобразие эндометрия состоит в том, что эта гормоночувствительная ткань обладает способностью не только к циклическому обновлению почти всего клеточного состава, но и к определенному реагированию на все изменения гормонального статуса на уровне целого организма. Эндометрий, как ткань-мишень, испытывающая на себе влияние половых гормонов, чрезвычайно чувствительна к действию эстрогенов, оказывающих специфический эффект на его структуру и функцию. Эстрогены – основной фактор, вызывающий пролиферацию эндометрия, которая при отсутствии достаточного влияния прогестерона прогрессирует в железистую гиперплазию [1, 6, 21]. Исходя из этого, многие исследователи связывали возможность возникновения железистой гиперплазии и рака эндометрия с избыточным влиянием эстрогенов на слизистую оболочку матки. Однако, если развитие пролиферации и гиперпластических процессов является непосредственным результатом эстрогенной стимуляции, то причина возникновения на этом фоне рака эндометрия остается такой же неясной, как и этиология рака вообще [1].

Следует также иметь в виду, что очевидная связь между гиперплазией и неоплазией в отдельных случаях не должна вводить нас в заблуждение. Существует множество гиперпластических процессов, которые никогда не заканчиваются образованием опухоли. Наряду с этим, имеется много опухолей, которые развиваются без какой-либо предшествующей гиперплазии.

Для понимания связи тех или иных вариантов гиперплазий в генезе рака эндометрия необходимо иметь их четкое определение. Знание морфологических признаков и терминология гиперпластических процессов важны для взаимопонимания между патологом и клиницистом. Это позволяет правильно оценивать их прогностическое значение и эффективность проводимого лечения.

В 1975 г. была опубликована гистологическая классификация опухолей женского полового тракта, разработанная группой экспертов ВОЗ [32], согласно которой выделены три типа гиперпластических процессов эндометрия: эндометриальный полип, эндометриальная гиперплазия и атипичная гиперплазия эндометрия. В последующие годы [32, 33, 37] классификация была несколько детализирована и в настоящее время выглядит следующим образом:

#### **Типичная гиперплазия**

Простая гиперплазия без атипии

Сложная гиперплазия без атипии (аденоматоз без атипии)

#### **Атипичная гиперплазия**

Простая атипичная гиперплазия

Сложная атипичная гиперплазия (аденоматоз с атипией)

Как видно, вновь появился широко используемый в прежние годы термин аденоматоз эндометрия с соответствующей характеристикой. Дано определение эндометриальной гиперплазии как спектра морфологических изменений варьирующих от доброкачественных до предзлокачественных поражений, обусловленных ненормальным гормональным воздействием [38].

Значение этих основных вариантов гиперплазии эндометрия неравноценно. Многие исследователи полагают, что нет связи между типичной гиперплазией эндометрия и раком тела матки [1, 6]. Однако существует мнение, что она может быть фоном, на котором развивается рак. Как показал Б.И. Табачник [7], среди женщин с типичной гиперплазией эндометрия рак развивается в соотношении 2,5 на 1000, а при атипичной в 23 раза чаще – 47 на 1000. По мнению клиницистов, неблагоприятными в этом отношении являются рецидивирующие гиперплазии эндометрия, особенно в менопаузальном периоде [2]. Так отмечено, развитие рака эндометрия у 46,7% больных в пременопаузальном периоде и у 70,8% больных, находившихся в менопаузе [18].

Таким образом, эндометриальная гиперплазия включает в себя изменения, распределяющиеся от доброкачественных эстрогензависимых пролифераций желез и стромы до моноклональных разрастаний генетически измененных желез. И в настоящее время эндометриальная гиперплазия рассматривается как последовательный спектр пролиферативных изменений, постепенно возрастающих в своей морфологической и клинической выраженности от простой до сложной гиперплазии без атипии до атипической гиперплазии.

Важным подспорьем для оценки роли атипической гиперплазии в генезе рака эндометрия являются установленные факты, что у больных с этой патологией часто наблюдаются ожирение, бесплодие, диабет, гипертензия, гормонально-активные опухоли и гиперплазия стромы яичников, также развитие гиперплазии эндометрия при экзогенном введении эстрогенов. Как известно, эта патология характерна для больных раком эндометрия I патогенетического варианта [1]. Приняв в целом последнюю классификацию гиперпластических процессов эндометрия ВОЗ [38], мы сочли необходимым внести в эту группу железистые полипы эндометрия.

### **Морфологическая характеристика гиперпластических процессов эндометрия**

#### **Железистые полипы**

Полипы эндометрия обычно развиваются путем пролиферации эпителия желез базального слоя эндометрия. Вначале разрастающиеся железы и окружающая их строма образуют полиповидный вырост на широком основании, позднее формируется ножка различной толщины, в которую могут быть втянуты мышечные волокна. Полипы могут быть единичными или множественными и чаще всего располагаются в области дна и трубных углов тела

матки. Наружная поверхность полипов обычно гладкая, розового цвета. На разрезе полип имеет губчатый вид. Наблюдающиеся иногда очаги изъязвлений и кровоизлияний обуславливают пестроту его внешнего вида.

По гистологическому строению можно выделить два типа полипов эндометрия: полипы, содержащие элементы функционирующего эндометрия, и полипы, состоящие из желез базального типа. Первые реагируют на действие эстрогенов и прогестерона, как и окружающая их ткань эндометрия, в то время как вторые слабее отвечают на действие прогестерона. Строма в полипах первого типа такая же, как и в гиперплазированном эндометрии, а в полипах второго типа состоит из фиброзных и мышечных элементов. По нашему мнению, полипы первого типа целесообразнее относить к полиповидной форме гиперплазии эндометрия, а вторые – к истинным железистым полипам. Если в полипе равным образом представлены железистые и гладкомышечные элементы, его называют аденомиоматозным полипом.

Железистые полипы отличаются от гиперплазированного эндометрия особенностями строения желез и стромы. Железы в полипе располагаются неравномерно, беспорядочно, имеют разную величину и форму. Одни железы узкие, другие – расширенные и даже кистовидные, третьи – имеют пиловидную, извитую форму. Обычно железы выстланы высокопризматическим эпителием индифферентного или пролиферативного типа, а в кистовидных железах эпителий приобретает уплощенную, изо- или низкопризматическую форму.

Характерным для железистых полипов эндометрия является строение кровеносных сосудов. Они обычно имеют утолщенные склерозированные стенки, а в основании полипов могут образовывать клубки. Нарушения кровообращения в полипах, обусловленное различными причинами, может привести к развитию застойного полнокровия и отека, а также к тромбозу сосудов с последующими некрозом и воспалением.

Диагностика полипов при исследовании соскобов эндометрия может вызывать определенные трудности, так как при выскабливании полости матки полип обычно разделяется на отдельные фрагменты. Поэтому важно обнаружить ножку полипа, которая состоит из фиброзной и гладкомышечной ткани, а также следует обращать внимание на втянутость желез в соответствии с формой ножки и наличие сосудов с утолщенными склерозированными стенками. Следует также проследить за направлением желез, которые в полипе располагаются беспорядочно, в то время как в эндометрии железы распределены равномерно и располагаются по отношению к поверхности более или менее отвесно. Заподозрить полип при отсутствии ножки можно по несоответствию строения желез фазе менструального цикла, наблюдающегося в других участках эндометрия.

Вопрос о возможности малигнизации полипов вплоть до настоящего времени остается неясным. Однако отмечено, что в полипах, иногда, обнаруживаются аденокарциномы эндометриоидного и серозного типов, а также

саркомы и смешанные опухоли [35]. Нередко бывает трудно отличить развитие аденокарциномы в железистом полипе от полиповидной аденокарциномы. Кроме того, атипичная гиперплазия эндометрия может приобретать полиповидный характер, поэтому нельзя исключить возможность, что в тех случаях, когда отмечается малигнизация истинного железистого полипа, на самом деле имела место прогрессия атипичной гиперплазии эндометрия в рак. Скорее следует думать, что полипы могут сопутствовать аденокарциноме эндометрия, а малигнизация их происходит крайне редко. Даже наличие гладкомышечных элементов в ножке полиповидного новообразования не может служить доказательством малигнизации полипа, так как при полиповидной аденокарциноме также может происходить втяжение гладкомышечных элементов в основание опухоли. Только в том случае, если очаг аденокарциномы обнаруживается в одном из участков в целом доброкачественного полипа и подобные очаги не выявляются в его основании, можно предполагать, что аденокарцинома развилась в полипе. Вместе с тем нельзя не учитывать, что согласно данным соматической генетики, полипы рассматриваются как доброкачественные пролифераты мезенхимы с частыми кариотипическими изменениями хромосомальных регионов 6p21 и 12p15.

Особое внимание следует обратить на так называемые ятрогенные полипы эндометрия, которые развиваются у женщин, которые подвергались длительному лечению тамоксифеном. Их еще называют тамоксифен-индуцированными полипами. В отличие от обычных полипов они имеют широкую подвижную ножку, располагаются в области дна тела матки и на разрезе имеют вид пчелиных сот. Дифференциальным признаком, отличающим их от обычных эндометриальных полипов, является причудливая звездчатая форма желез и частая эпителиальная (муцинозная, реснитчатая, эозинофильная, микрогландулярная) и стромальная (гладкомышечная) метаплазия. Малигнизация наблюдается примерно в 3% случаев [14, 20, 31].

### **Простая типичная железистая гиперплазия эндометрия**

Основное отличие типичной гиперплазии эндометрия от атипичной состоит в том, что в последней, наряду со структурными изменениями желез, наблюдается клеточная и ядерная атипия. Мы не усматриваем разницы между типичной железистой и железисто-кистозной гиперплазией эндометрия, так как кистозное расширение желез не является особым специфическим признаком.

При выскабливании слизистой оболочки полости матки обычно получают большое количество мягкой, розовой, сочной ткани. В том случае, если выскабливанию предшествовало обильное кровотечение, количество ткани может быть небольшим. Очаги некроза и кровоизлияний могут придавать фрагментам эндометрия пестрый вид. При исследовании удаленной матки можно видеть, что эндометрий утолщен до 1–2 см. Поверхность его

обычно гладкая, реже мелкобугристая или полиповидная. На разрезе можно различить видимые невооруженным глазом кисты и четкую линию разграничения между эндометрием и миометрием.

При гистологическом исследовании диагноз простой типичной железистой гиперплазии не вызывает затруднений. Характерным является повышение количества как железистых, так и стромальных элементов, при некотором преобладании первых. Однако отсутствует заметное тесное расположение желез. Железы округлые и разнообразные по величине. Наряду с железами мелкого калибра, встречаются в разном соотношении крупные и кистовидно расширенные железы. Железы выстланы высокопризматическим эпителием с многоядно расположенными ядрами и четко очерченным апикальным краем клеток. Ядра овальные или несколько вытянутые, сигарообразные, богатые хроматином. Цитоплазма базофильна и секрет в ней обычно отсутствует, хотя в просвете желез может содержаться небольшое количество слизи, окрашивающейся муцикармином. Наряду с базофильными клетками, могут встречаться в разном количестве клетки-пузыри со светлой прозрачной цитоплазмой. В железистых и стромальных клетках часто встречаются фигуры митоза, что свидетельствует об активной пролиферации как железистых, так и стромальных элементов.

В кистовидно расширенных железах эпителий может быть низкопризматическим или слегка уплощенным со слабо выраженной многоядностью ядер. Важно иметь в виду, что кистовидное расширение желез наблюдается при старческой атрофии эндометрия, обозначаемой как железисто-кистозная атрофия эндометрия. В этом случае следует обращать внимание на состояние эпителия и стромы. Кистовидно расширенные железы выстланы однослойным индифферентным эпителием с одноядно расположенными ядрами, причем такого же типа эпителий наблюдается и в железах мелкого калибра. Важным признаком также является отсутствие митозов в железистых и стромальных клетках.

Л.И.Костина [4] установила, что в условиях патологической пролиферации эндометрия функциональный полиморфизм эпителия желез можно считать правилом. Не только в разных участках слизистой оболочки матки, но даже в соседних железах ей удалось наблюдать эпителий разного типа: индифферентно-маточный, пролиферативно-маточный и секреторно-маточный. Диапазон клеточных форм также возрастал за счет появления клеток трубного типа, так называемых клеток-пузырей, штифтиковых и выскальзывающих клеток.

Некоторые авторы выделяют вариант железистой гиперплазии эндометрия, возникающей в условиях низкого уровня эстрогенных гормонов, но при длительном их воздействии на эндометрий [8, 9]. В этом случае пролиферативные процессы в железах и строме выражены слабо. Большинство эндометриальных гиперплазий имитирует пролиферативный эндометрий, лишь иногда выявляются признаки секреции [4, 8, 38].

### **Сложная типичная железистая гиперплазия эндометрия**

Основным признаком этого типа гиперплазии является наличие тесного расположения желез распространенного или очагового характера. Железы тесно примыкают одна к другой с утратой стромы между ними. Другим важным признаком является повышенная структурная сложность желез с многочисленными латеральными и внутрижелезистыми выступами в виде почкования эпителия в просвет желез и строму. В железах обычно наблюдается более выраженная многорядность эпителия, чем при простой гиперплазии. Ядра остаются однородными по размерам и форме и сохраняют нормальную полярность с осью, перпендикулярной к базальной мембране. Количество митозов варьирует и ядрышки неразличимы. Стромальные клетки нередко приобретают веретенообразную форму из-за сдавления их железами. Количество желез над стромой обычно преобладает. Могут наблюдаться очаги плоскоклеточной метаплазии в виде морул, структур, напоминающих ежевику.

### **Простая атипичная железистая гиперплазия эндометрия**

Основным признаком, отличающим атипичную гиперплазию, как простую, так и сложную, от типичной гиперплазии эндометрия, является атипия клеток желез, проявляющаяся в утрате полярности расположения и в необычной форме ядер, которые часто приобретают округлую форму. Ядерная мембрана изрезанная, хроматин плотный, глыбчатый или просветленный. Ядра полиморфны и в них нередко обнаруживаются крупные ядрышки.

Простая атипичная гиперплазия сходна по строению с простой типичной гиперплазией эндометрия. Железы, в основном, имеют округлую или овальную форму, но расположены тесно с незначительными прослойками цитогенной стромы между железами. Часть желез имеет неправильную форму, однако, они встречаются редко. Но основным признаком является наличие клеточной и ядерной атипии. Следует отметить, что этот вариант атипичной гиперплазии встречается редко [38].

### **Сложная атипичная железистая гиперплазия эндометрия**

Этот тип гиперплазии эндометрия характеризуется выраженной пролиферацией эпителиального компонента, сочетающейся с явлениями атипии на тканевом и клеточном уровнях без инвазии базальной мембраны железистых структур [9].

Для микроскопической картины сложной атипичной железистой гиперплазии эндометрия характерно значительное преобладание железистых элементов над стромальными, чего не наблюдается при типичной железистой гиперплазии. Некоторые авторы выделяют легкую, умеренную и тяжелую степени атипичной гиперплазии, обозначая их термином дисплазия [9]. Однако, как нам кажется, слишком детальное деление эндометриальных

гиперплазий приводит к нарушению диалога между патологом и клиницистом и вряд ли имеет практическое значение.

Сложной атипичной железистой гиперплазии эндометрия присуще очень тесное расположение желез с узкими прослойками стромы между ними, а выраженность атипии проявляется в степени изменений, наблюдаемых как в строении желез, так и выстилающего их эпителия. Железы утрачивают обычную для нормального эндометрия регулярность расположения, они крайне разнообразны по размерам и форме. В просвет желез могут выступать сосочки, имеющие фиброзную ножку, а при более выраженных степенях пролиферации формировать подушкообразные выступы, состоящие из нагромождающихся друг на друга эпителиальных клеток. Иногда вокруг крупной железы располагаются мелкие дочерние железы микрофолликулярного типа, и железы приобретают вид листьев клевера [40]. Нередко железы приобретают особенно причудливую форму и в них обнаруживаются внутрижелезистые эпителиальные мостики и структуры типа криброзных или железа в железе.

Эпителий, выстилающий железы, состоит из более крупных, чем при типичной гиперплазии, клеток. Цитоплазма их хорошо развита и может быть базофильной, светлой полупрозрачной, а иногда приобретает эозинофильную окраску. Ядра полиморфны, округлой, овальной или несколько вытянутой формы. Полярность расположения ядер нарушена. Они могут быть как гиперхромными, так и гипохромными, причем, бледная окраска ядер чаще наблюдается при более выраженных степенях атипии. Иногда в одной и той же железе можно видеть чередование бледно- и темноокрашенных ядер. В темноокрашенных ядрах хроматин глыбчатый, расположенный вдоль ядерной мембраны, или крупнозернистый, а в бледноокрашенных – мелкозернистый или пылевидный. Особое внимание следует обращать на степень многорядности и нарушение полярности расположения ядер, которая возрастает по мере нарастания атипии. Важно помнить, что нормальные железы эндометрия, даже в пролиферативную фазу менструального цикла выстланы одним слоем клеток с однорядно расположенными ядрами [23].

Сложную атипичную железистую гиперплазию эндометрия, особенно при исследовании соскобов, нередко трудно, а иногда и почти невозможно отличить от высокодифференцированных форм рака эндометрия. Особенно трудно выявить наличие инвазии стромы эндометрия, так как даже выявление базальных мембран вокруг желез при импрегнации серебром по Футу или при использовании иммуногистохимических методик еще не свидетельствует об отсутствии инвазии, так как для железистого рака характерен рост вместе с базальными мембранами. Кроме того, известно, что нормальные эндометриальные железы обладают способностью проникать в миометрий, а для эндометриоза это одна из характерных черт. И все же наличие в соскобе значительного

количества атипичных желез, особенно среди фрагментов миометрия, позволяет уверенно ставить диагноз рака [23].

Определенную помощь в дифференциальной диагностике гиперпластических процессов эндометрия может оказать метод алгоритмизации гистологического исследования, разработанный О.К. Хмельницким [9].

В плане дополнительной функционально-морфологической характеристики гиперпластических процессов эндометрия проводились исследования рецепторов эстрогенов и прогестерона, гистохимические и электронно-микроскопические исследования [1, 8].

Было установлено, что в гиперплазированном эндометрии уровень рецепторов эстрогенов и прогестерона соответствует таковому в эндометрии пролиферативной фазы менструального цикла [45].

Гистохимическое исследование при типичной и атипичной железистой гиперплазии эндометрия не позволило установить принципиальных различий в содержании гликогена и активности ферментов по сравнению с нормальным эндометрием фазы пролиферации [5]. В цитоплазме желез гликоген либо полностью отсутствовал, либо был представлен немногочисленными пылевидными гранулами, диффузно разбросанными по цитоплазме. Активность гликогенсинтетазы и фосфорилазы колебалась от низкой до умеренной. В то же время, в клетках стромы, особенно рядом с железами, отмечалась высокая активность глюкозо-6-фосфатазы, что указывало на интенсивный транспорт глюкозы в цитоплазму клеток желез, которая вместе с гликогеном является энергетическим материалом, обеспечивающим процессы точной пролиферации.

Характерным признаком гиперплазированного эндометрия оказалась высокая активность щелочной фосфатазы, которая локализовалась преимущественно в апикальных отделах цитоплазмы. Обнаружено, что при атипичной железистой гиперплазии в отдельных железах щелочная фосфатаза практически отсутствовала. Уровень основных окислительно-восстановительных ферментов колебался в пределах их активности в эндометрии фазы пролиферации. Активность 17- $\beta$ -эстрадиолдегидрогеназы, участвующей в инактивации эстрогенов, а также моноаминоксидазы в клетках гиперплазированного эндометрия практически не определялась [1].

Электронно-микроскопическое исследование выявило в эпителии желез несколько типов клеток, в основном, не отличающихся от клеток эпителия фазы пролиферации менструального цикла. На апикальной поверхности выявлялись микроворсинки, а в цитоплазме развитый пластинчатый комплекс с небольшим количеством гранул гликогена. Характерным также было наличие в цитоплазме многочисленных рибосом, осмиофильных гранул и электронно-плотного матрикса [1, 8].

Методом сканирующей электронной микроскопии было показано, что при типичной и атипичной железистой гиперплазии эндометрия происходит увеличение количества реснитчатых клеток по сравнению с нормаль-

ным эндометрием поздней пролиферативной фазы менструального цикла [16].

Приведенные гистохимические и электронно-микроскопические данные позволяют утверждать, что типичная и атипичная железистые гиперплазии эндометрия являются патологическими состояниями, связанными с постоянным воздействием на эндометрий эстрогенов при отсутствии надлежащего количества прогестерона.

В течение многих лет предпринимались различные попытки использования разнообразных методик, кроме световой микроскопии, для разграничения эндометриальной железистой гиперплазии и аденокарциномы, а также гиперплазий с высоким и низким риском развития карциномы. Проводились ультраструктурные [17, 22], морфометрические [10], рецепторные [15] и иммуногистохимические [25, 39, 43] исследования различных типов гиперплазий и аденокарцином эндометрия. Анализ этих данных показал, что до сих пор нет методик, которые давали бы возможность отличить эти изменения лучше световой микроскопии, и лишь можно утверждать, что атипичная гиперплазия эндометрия по своим характеристикам ближе к аденокарциноме, чем гиперплазия без атипии [37].

Особо следует остановиться на проблеме карциномы *in situ* эндометрия. Этот термин ввели в 1949 г. А.Т. Hertig, S.C. Sommers и Н. Bengloff [19]. Было описано 64 наблюдения. Наблюдавшиеся изменения характеризовались наличием в эндометрии очага, состоящего из группы желез, образованных крупными эозинофильными клетками с бледными ядрами. Клетки имели неправильную форму, нерегулярную ядерную мембрану. Они располагались беспорядочно и значительно варьировали в размерах. Наблюдалось также удвоение просветов желез за счет внутрижелезистых разрастаний эпителия. Эти изменения, по мнению авторов, являются самой ранней стадией развития аденокарциномы эндометрия. В последующие годы в характеристику этой патологии были внесены различные дополнения, что привело к полной неразберихе, поэтому было решено не рекомендовать этот термин к использованию [32, 37].

Однако, благодаря успехам молекулярной генетики, вновь возник интерес к ранним проявлениям генеза рака эндометрия. Сочетанное использование данных молекулярной генетики, морфометрических и клинических данных позволило обосновать понятие об **эндометриальной интраэпителиальной неоплазии**. В обычном пуле исследуемого материала удалось выделить различные типы пролиферативных процессов в эндометрии [26–30, 38], а именно:

1. Доброкачественные структурные изменения, обусловленные действием эстрогенов, не противопоставляемых прогестинами (типичная эндометриальная гиперплазия).
2. **Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия.**
3. Высокодифференцированная аденокарцинома.

Полагают, что эндометриальная интраэпителиальная неоплазия возникает в виде отдельных очагов путем моноклональных разрастаний мутантного эпителиального клона с измененной структурой и цитологией. В эту группу входят атипичная гиперплазия и карцинома *in situ* эндометрия. Можно предполагать, что атипичная гиперплазия и карцинома *in situ* представляют собой либо различные варианты, либо фазы прогрессии рака эндометрия.

### Генетика эндометриальной карциномы и предрака

Эндометриальная аденокарцинома характеризуется инактивацией PTEN или p53 опухолевого супрессорного пути как в эндометриоидных, так и в неэндометриоидных вариантах [34]. Делеция и/или мутация PTEN и p53 генов наблюдаются как в развитых эндометриальных карциномах разных типов, так и в самых ранних предзлокачественных и неинвазивных злокачественных фазах канцерогенеза [34, 42]. PTEN задерживает клеточное деление и облегчает апоптоз. PTEN-мутация может быть частично модулирована гормональным воздействием, так как PTEN экспрессируется только в эстроген-ак-

тивируемой пролиферативной фазе менструального цикла [28]. Использование иммуногистохимического выявления PTEN для диагностики явных эндометриальных карцином ограничивается тем, что от одной трети до половины эндометриоидных раков продолжают экспрессировать PTEN-протеин, а утрата PTEN-функции при начальных проявлениях опухолевого роста может предшествовать структурным изменениям [30].

p53 является прототипическим супрессорным геном, способным индуцировать остановку роста или программируемую клеточную смерть. Мутантный белок накапливается в ядрах и может быть легко выявлен в большинстве серозных аденокарцином эндометрия [12]. Молекулярные исследования позволили утверждать, что эндометриоидные карциномы начинаются как моноклональные разрастания генетически измененных предзлокачественных клеток с признаками микросателлитной нестабильности. Самые ранние молекулярные изменения, включая PTEN, можно определить на стадии, когда эндометриальные железы еще не подверглись морфологическим изменениям [30]. Накопление генетических повреждений приводит к появлению гистологически очевидных моноклональных поражений.

### Литература

1. Бохман ЯВ, Прянишников ВА, Четик ОФ. Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия. – М.: Медицина, 1979. – 272 с.
2. Бохман ЯВ, Четик ОФ, Серов СФ, Слепых АС. Гиперпластические процессы и рак эндометрия // Акуш. гин. – 1974. – Вып. 4. – С. 19-22.
3. Железнов БИ. Предраковые изменения шейки матки и эндометрия // Арх. пат. – 1972. – Вып. 5. – С. 1-7.
4. Костина ЛИ. Изменчивость эпителия шейки и тела матки в условиях патологической пролиферации: Дис... канд. мед. наук. – Л., 1952.
5. Лукина ЕЛ, Прянишников ВА. Изучение действия 17-оксипрогестерон капроната на железистую гиперплазию эндометрия человека // Арх. пат. – 1978. – Вып. 3. – С. 45-50.
6. Серебров АИ. Рак матки. – Изд. 2-е. – Л.: Медицина, 1968.
7. Табачник БИ. Связь между железистой гиперплазией эндометрия и развитием рака тела матки // Вопр. онкол. – 1967. – № 9. – С. 40-47.
8. Топчиева ОИ, Прянишников ВА, Жемкова ЗП. Биопсии эндометрия. – М.: Медицина, 1978. – 232 с.
9. Хмельницкий ОК. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. – СПб.: SOTIS, 2000. – 333 с.
10. Baak JP. The use and disuse of morphometry in diagnosis endometrial hyperplasia and carcinoma // Pathol. Res. Pract. – 1984. – Vol. 179. – P. 20-23.
11. Baak JP, Nauta JJ, Wisse-Brekelmans EC, Bezemer PD. Architectural and nuclear morphometrical features together are important prognosticators in endometrial hyperplasias than nuclear morphometrical features alone // J. Path. – 1988. – Vol. 154. – P. 335-341 12.
12. Berchuck A, Boyd J. Molecular bases of endometrial cancer // Cancer (Philad.). 1995. – Vol. 76. – P. 2034-2040.
13. Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M. et al. A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO classifications of endometrial hyperplasia with proposal of simplified working classifications for biopsy and curettage specimens // Amer. J. Surg. Pathol. – 1999. – Vol. 23. – P. 1102-1108.
14. Deligdisch L, Kalir N, Cohen J. et al. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer // Gynecol. Oncol. – 2000. – Vol. 78. – P. 181-186.
15. Ebrlich CE, Young PC, Cleary RE. Cytoplasmic progesterone and estradiol receptors in normal, hyperplastic and carcinomatous endometria: therapeutic implications // Amer. J. Obstet. Gynec. – 1981. – Vol. 141. – P. 539-546.
16. Ferenczy A. Studies on the cytodynamics of human endometrial regeneration. 1. Scanning electron microscopy // Amer. J. Obstet. Gynec. – 1976. – Vol. 124. – P. 64-70.
17. Ferenczy A. Cytodynamics of endometrial hyperplasia and carcinoma // Prog. Surg. Pathol. – 1982. – Vol. 4. – P. 95-113.

18. *Gusberg S.B., Kardon P.* Proliferative endometrial response to theca-cell tumors // *Amer. J. Obstet. Gynec.* – 1971. – Vol. 111. – P. 633-643.
19. *Hertig A.T., Sommers S.C., Bengloff H.* Genesis of endometrial carcinoma: Carcinoma in situ // *Cancer (Philad.)*. – 1949. – Vol. 2. – P. 964-971.
20. *Kennedy M.M., Baigrie C.F., Manek S.* Tamoxifen and endometrium: review of 102 cases and comparison with HRT-related and non-HRT-related endometrial pathology // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 1999. – Vol. 18. – P. 130-137.
21. *Kistner R.* Estrogens and endometrial carcinoma // *Obstet. Gynaec.* – 1976. – Vol. 48. 479-482.
22. *Klemi P.J., Gronroos M., Rauramo L., Punnonen R.* Ultrastructural features of endometrial atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinomas and plasma levels of estrogens // *Gynecol. Oncol.* – 1980. – Vol. 9. – P. 162-169.
23. *Koss L.G.* Diagnostic cytology and its histopathologic bases Sec. Ed. – Philad. Toronto: J.B.Lippincott Co., – 1968.
24. *Kurman R.J., Norris H.J.* Evaluation of criteria for distinguishing atypical hyperplasia from well differentiated carcinoma // *Cancer. Philad.* – 1982. – Vol. 49. – P. 2547-2559.
25. *Morris W.P., Griffin N.R., Wells M.* Patterns of reactivity with monoclonal antibodies HMFG1 and HMFG2 in normal endometrium, endometrial hyperplasia and adenocarcinoma // *Histopathology.* – 1989. – Vol. 15. – P. 179-186.
26. *Mutter G.L.* Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order in chaos? // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – Vol. 76. – P. 287-290.
27. *Mutter G.L.* Histopathology of genetically defined endometrial precancer // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2000. – Vol. 19. – P. 301-309.
28. *Mutter G.L.* PTEN, a protein tumor suppressor // *Amer. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1895-1898.
29. *Mutter G.L., Baak J.P., Crum C.P. et al.* Endometrial precancer diagnosis by histopathology clonal analysis and computerized morphometry // *J. Pathol.* – 2001. – Vol. 190. – P. 462-469.
30. *Mutter G.L., Ince T.A., Baak J.P., Kust G.A.* Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61. – P. 4311-4314.
31. *Pitman M.B., Young R.H., Clement P.B. et al.* Endometrioid carcinoma of the ovary and endometrium oxyphilic type: a report of nine cases // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 1994. – Vol. 13. – P. 290-301.
32. *Poulsen H.E., Taylor C.W., Sobin L.H.* Histological typing of female genital tract tumours // *International histological classifications of tumours N13.* – WHO. – 89 p.
33. *Scully R.E., Bonfiglio T.A., Kurman R.J. et al.* Uterine corpus // In: *Histological Classification of Female Genital Tract Tumours* – WHO – New York. Springer-Verlag. – 1994. – P. 13-31.
34. *Sherman M.E., Bur M.E., Kurman R.J.* p53 in endometrial cancer and its putative precursors: evidence for diverse pathways of tumorigenesis // *Hum. Pathol.* – 1995. – Vol. 26. – P. 1268-1274.
35. *Silva E.Y., Jenkins R.* Serous carcinoma in endometrial polyps // *Mod. Pathol.* – 1990. – Vol. 3. – P. 120-128.
36. *Silverberg S.G.* Problems in differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma // *Mod. Pathol.* – Vol. 12. – P. 309-327.
37. *Silverberg S.G., Kurman R.J.* Atlas of Tumor Pathology // *Tumors of the Uterine Corpus and Gestational Trophoblastic Disease.* – Bethesda, Maryland, 1992. – 290 p.
38. *Silverberg S.G., Mutter G.L., Kubik-Huch P.A., Tavassoli F.A.* Endometrial Tumours, and related Lesions // *WHO Classifications of Tumours, Pathology & Genetics / Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* – IARC Press, 1994. – P.221-232.
39. *Soderstrom K.O.* Lectin binding to human endometrial hyperplasia and adenocarcinoma // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 1987. – Vol. 6. – P. 356-365.
40. *Sommers S.C.* The significance of endometrial hyperplasias // In: *New concepts in gynecological oncology.* – Philadelphia, 1966. – P. 300-306.
41. *Tallini G., Vanni R., Manfioletti G. et al.* HMGI-C, HMGI (Y) immunoreactivity with cytogenetic abnormalities in lipomas, pulmonary chondroid hamartomas, endometrial polyps and uterine leiomyomas and its compatible with rearrangements of the HMGI-C and HMGI (Y) genes // *Lab. Invest.* – 2000. – Vol. 80. – P. 359-369.
42. *Tashiro A.V., Isacson C., Levine R. et al.* P53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis // *Amer. J. Pathol.* – 1997. – Vol. 150. – P. 177-185.
43. *Thor A.V., Viglione M.J., Murero R. et al.* Monoclonal antibody B72 reactivity with human endometrium // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 1987. – Vol. 6. – P. 235-247.
44. *Winkler B., Alvarez C., Richart R.M., Crum C.H.* Pitfalls in diagnosis endometrial hyperplasia // *Obstet. Gynecol.* – 1984. – Vol. 56 – P. 403-412.
45. *Young R.C.M., Ebrlich C.E., Cleary R.E.* Progesterone binding in human endometrial carcinoma // *Amer. J. Obstet. Gynec.* – 1976. – Vol. 125. – P. 350-360.

Подписано в редакцию 12.02.2004 г.