

О.А. Ерохина
Л.Б. Ключкина

Государственное учреждение
«Научно-исследовательский
институт онкологии
и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова»,
Минск, Республика Беларусь

ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ С ПОМОЩЬЮ РЕШАЮЩЕГО ПРАВИЛА

Ключевые слова: рак
эндометрия, дифференциальная
диагностика, решающее
правило.

Резюме. Изучены цитogramмы 216 больных, у 137 из них по данным клинического обследования и гистологически установлен рак эндометрия (РЭ), у 79 — железистая гиперплазия эндометрия (ГЭ). На основании детального описания клеточного состава мазков аспиратов полости матки составлен перечень всех клеточных элементов цитogramм, выделены структурные и клеточные признаки атипичии клеток эндометрия, оценена степень их выраженности и создан алгоритм цитологического исследования эндометрия. Проведена компьютерная обработка данных микроскопического исследования цитogramм с построением экспертной системы для распознавания патологических процессов эндометрия. Разработано решающее правило (РП), включающее 12 наиболее значимых дифференциально-диагностических цитологических признаков ГЭ и РЭ: нарушение полярности ядер (клеток) в структурах, многоядрие, наличие ядер и ядрышек неправильной формы, макронуклеол, ядерно-цитоплазмальный индекс выше 0,7, неровная ядерная мембрана, опухолевый диатез, пласты гигантских размеров, пласты сложной формы с сосудисто-стромальным компонентом, петлистый рисунок хроматина и трехмерные структуры в виде шаров. Применение РП в сложных диагностических случаях имеет важное консультативное значение.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы во многих экономически развитых странах отмечен рост заболеваемости раком эндометрия (РЭ) [2, 9]. Аналогичная ситуация сложилась в Республике Беларусь: показатель заболеваемости РЭ возрос с 5,2 на 100 000 женского населения в 1970 г. до 23,7 в 2004 г. [3]. Исходя из этого, актуальным является вопрос применения цитологического метода для выявления ранних форм рака тела матки. С этой целью рядом авторов рекомендовано проводить исследование аспирата полости матки у всех женщин старше 40 лет и в обязательном порядке — у женщин с нарушением менструального цикла и увеличенной в размерах маткой. Такой подход позволяет выявлять бессимптомно протекающие формы РЭ или малигнизацию эпителия эндометрия на начальных этапах, лечение которых существенно улучшает пятилетнюю выживаемость больных РЭ [4, 5, 9, 11, 12].

В работе цитолога возникают ситуации, когда врач испытывает необходимость, но не имеет возможности оперативно осуществить консультацию относительно сложных для трактовки препаратов. Согласно современным исследованиям применение математических и компьютерных методов для распознавания патологических процессов обеспечивает своевременность и точность диагностики [1, 6–8, 10].

Цель нашего исследования — определить оптимальную совокупность цитологических признаков и построить решающее правило (РП) для дифференциальной диагностики доброкачественных процессов и РЭ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены и описаны цитogramмы 216 больных, у 137 из которых на основании клинических данных и результатов гистологического исследования установлен диагноз РЭ, у 79 — выявлена железистая гиперплазия эндометрия (ГЭ).

Цитологические препараты окрашивали по Пап-пенгейму, гематоксилин-эозином и по Папаниколау. Цитogramмы вначале изучали на малом обзорном увеличении для общего представления о характере изменений, а затем клеточный состав тщательно оценивали на большом увеличении под иммерсией. Наряду с эпителием анализировали стромальный компонент, а также структуру и строение тканевых фрагментов. Кроме того, педантично учитывали косвенные признаки патологического процесса («голаядерные» элементы, опухолевый диатез, фагоцитоз и т.п.).

Результаты микроскопии вносили в специально разработанную карту (алгоритм цитологического исследования). Трактовку микроскопической картины и верификацию морфологического типа поражения тела матки проводили в соответствии с классификацией патологии тела матки ВОЗ (2003) [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тщательное изучение клеточного состава аспиратов полости матки позволило представить перечень всех клеточных элементов, выявляемых в цитogramмах, разработать и выделить структурные и клеточные признаки атипичии клеток эндометрия, оценить

степень их выраженности, создать терминологический словарь цитологических признаков атипии.

Составлен алгоритм цитологического исследования, содержащий 87 признаков, 86 из них имеют 4 степени градации: 0 — признак в цитограмме отсутствует; 1 — признак выражен слабо (до 25% полей зрения или до 25% клеток цитограммы); 2 — признак выражен умеренно (от 25 до 50% полей зрения или от 25 до 50% клеток цитограммы); 3 — признак резко выражен (присутствует в 50% и более полей зрения или в 50% и более клеток цитограммы).

Один из 87 признаков, в частности опухолевый диатез, характеризует фон препарата и предусматривает наличие элементов воспаления, бесструктурного вещества и клеточного детрита. Этот признак оценивается по двухбалльной шкале: 0 — опухолевый диатез отсутствует и 1 — присутствует.

С целью проведения дифференциальной цитологической диагностики РЭ и железистой ГЭ применена компьютерная обработка данных с созданием экспертной системы. Экспертная система построена с использованием вероятностного подхода. Ее основу составляет диагностическая таблица, применение которой по определенным правилам позволяет проводить дифференциальную диагностику. В основе метода лежит использование формулы Байеса с вычислением вероятностей по комплексу независимых или зависимых признаков.

Для составления диагностической таблицы выбран комплекс из 12 признаков. Отбор признаков осуществляли по степени значимости цитологических критериев для дифференциальной диагностики гиперплазии и аденокарциномы с учетом базы данных математической и статистической обработки. В таблице признаки расположены в порядке уменьшения их информативности (таблица).

Таблица

РП дифференциальной диагностики РЭ и ГЭ
ФИО _____ возраст _____ аспират из п/м № _____
Клинический диагноз _____

№ п/п	Название признака	ДК0	ДК1	ДК2	ДК3	Значение признака	ДК	Сумма
1	Нарушение полярности ядер (клеток) в структурах	-83	-7	129	159			
2	Многорядие	126	-61	-36	-50			
3	Форма ядра неправильная	-63	41	149	157			
4	Форма ядрышек неправильная	-31	80	98	208			
5	Макроядрышки	-28	64	127	191			
6	ЯЦИ > 0,7	-24	61	100	203			
7	Ядерная мембрана неровная	-43	0	82	135			
8	Опухолевый диатез	-23	134	-	-			
9	Пласты гигантских размеров	57	-33	-50	-104			
10	Форма пластов сложная с ССК	55	-12	-76	-50			
11	Хроматин петлистый	-32	39	65	58			
12	Трехмерные структуры в виде шаров	-15	91	100	140			

ДК₁(РЭ) = +195, ДК₁(ГЭ) = -100.

С помощью математического анализа определили диагностические коэффициенты (ДК) для каждого признака и его градации: ДК0, ДК1, ДК2, ДК3. Далее ма-

тематически установили числовые значения диагностических порогов для РЭ и ГЭ. Последние вычисляются исходя из заранее выбранного допустимого уровня диагностических ошибок и, как правило, один из порогов со знаком «+», другой — со знаком «-». В нашем случае пороговый ДК для РЭ составил +195 (ДК₁(РЭ) = 195), пороговый ДК для ГЭ -100 (ДК₁(ГЭ) = -100).

Описание признаков РП.

1. При нарушении полярности клетки в структурах теряют правильную ориентацию по отношению к базальной мембране, располагаются хаотично. Ядра также находятся на разных уровнях, беспорядочно (рис. 1). Степень выраженности данного признака оценивается следующим образом: 0 — признак отсутствует; 1 — данный признак содержит до 25% эпителия цитограммы, 2 — признак выявлен в 25–50% клеток цитограммы и 3 — данный признак содержит больше половины эпителиального клеточного состава цитограммы.

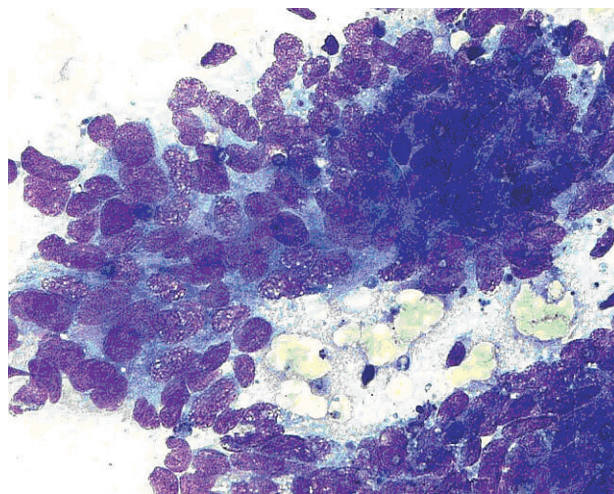


Рис. 1. Нарушение полярности. Высокодифференцированная аденокарцинома. Окраска по Паппенгейму (× 400)

2. Многорядие характерно для папиллярных структур. При этом ядра в структурах располагаются палисадообразно, а толщина пласта — более 1 клетки (рис. 2). Количественно данный признак оценивается так же, как и в предыдущем случае.

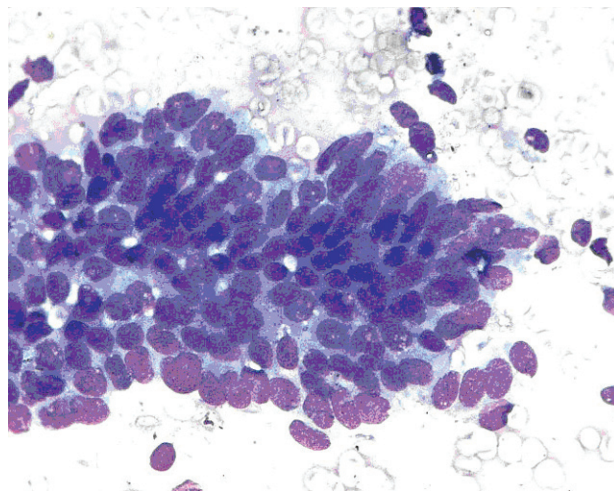


Рис. 2. Многорядие, полярность клеток сохранена. ГЭ. Окраска по Паппенгейму (× 400)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3. Неправильной считается любая форма ядра, за исключением округло-овальной и эллипсоидной. Количественно этот признак оценивается также по четырехбалльной системе.

4. Наличие ядрышек неправильной формы оценивается по четырехбалльной системе.

5. За макроядрышки принимают увеличенные в объеме нуклеолы (диаметром >2 мкм).

6. Учитывается число клеток с ядерно-цитоплазменным индексом (ЯЦИ) выше 0,7, и данный признак оценивают только в боковой проекции сохранных клеток.

7. Неровная ядерная мембрана учитывается лишь в клетках с четким ядерным контуром (рис. 3). Признак оценивается по четырехбалльной системе.

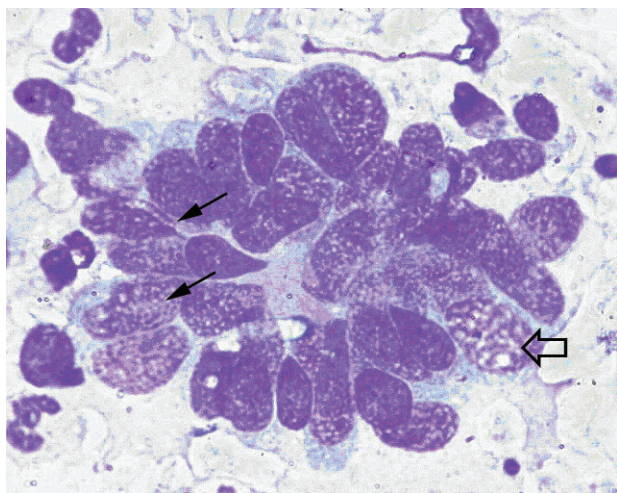


Рис. 3. Петлистый хроматин (\Leftarrow), неровная ядерная мембрана (\Leftarrow). Высокодифференцированная аденокарцинома. Окраска по Паппенгейму ($\times 1000$)

8. Опухолевый диатез — признак, который чаще отмечается при РЭ и характеризует фон препарата (наличие лейкоцитов, лимфоцитов, гистиоцитов, макрофагов, бесструктурного вещества и клеточного детрита). Признак оценивается по двухбалльной шкале: 0 — опухолевый диатез отсутствует и 1 — присутствует. Соответственно вычислены и ДК.

9. Гигантскими считаются пласты клеток, размер которых по наибольшему длиннику при иммерсионном увеличении составляет более 7 полей зрения. Количественную оценку производят по четырехбалльной системе.

10. К пластам сложной формы относят пласты с неправильными очертаниями, имеющими выпячивания и изгибы. Внутри пласта, как правило, четко прослеживается стромально-сосудистый компонент (ССК; рис. 4а, б). Степень выраженности данного признака определяют так же, как и предыдущего.

11. Аналогичным образом оценивают процентное количество клеток с петливой структурой хроматина (см. рис. 3).

12. **Трехмерные структуры в виде шаров** представляют собой небольшие группы клеток с эксцентрично расположенным ядром и обильной цитоплазмой, нередко в виде большой вакуоли (рис. 5).

Их количество в цитограмме оценивают по четырехбалльной системе.

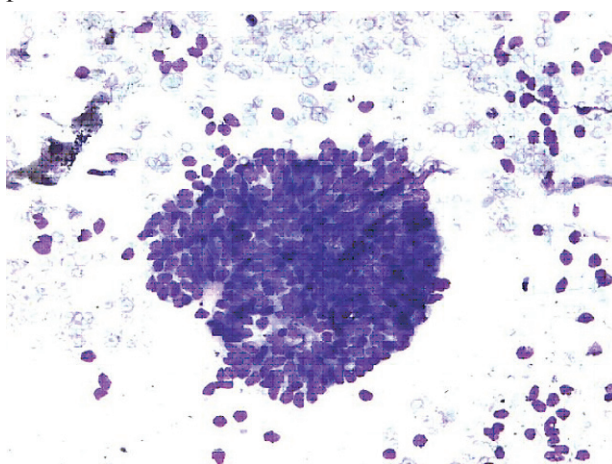


Рис. 4а. Простой пласт. ГЭ. Окраска по Паппенгейму ($\times 200$)

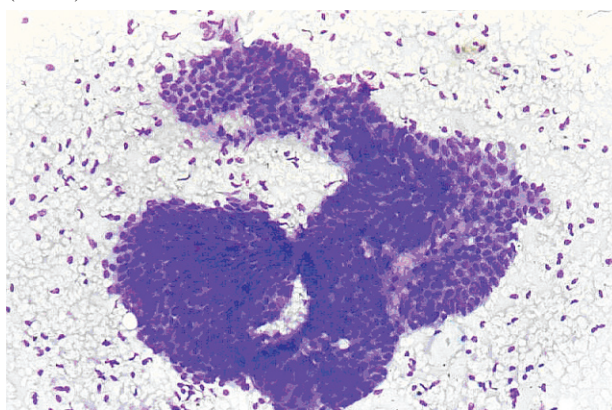


Рис. 4б. Сложный пласт с ССК. ГЭ. Окраска по Паппенгейму ($\times 200$)

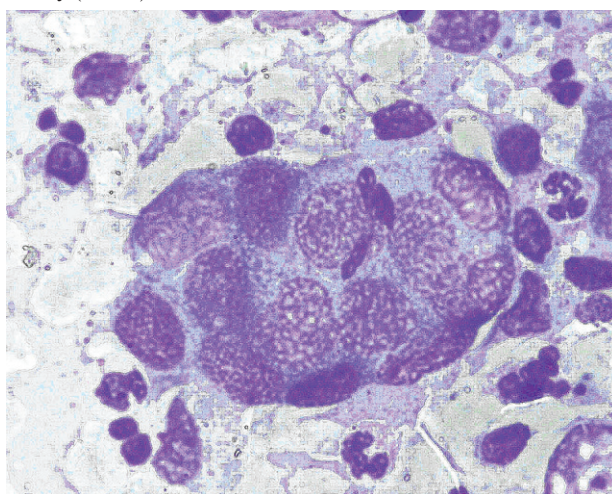


Рис. 5. Трехмерное образование. Высокодифференцированная аденокарцинома. Окраска по Паппенгейму ($\times 1000$)

Практическое применение РП. РП может быть использовано, если цитограмма содержит адекватный для исследования клеточный материал, достаточный по количеству и сохранный. При отсутствии в мазках пригодного для микроскопии материала цитолог дает описательный ответ и не применяет РП.

Тщательно изучив цитограмму в целом, цитолог оценивает степень выраженности признаков (0, 1,

2 или 3), перечисленных в диагностической таблице, и заносит числовое значение в графу «Значение признака». В графе «ДК» проставляет соответствующее математическое выражение значения признака, то есть ДК0, ДК1, ДК2 или ДК3. В последнем столбце «Сумма» он суммирует полученные значения ДК по каждому признаку с учетом знака «+» или «-». Следует помнить, что последовательная оценка всех 12 признаков РП обязательна.

По окончании диагностической процедуры для получения математического заключения берут числовое значение в последней строчке графы «Сумма». Если полученная сумма больше или равна пороговому ДК РЭ +195, предпочтителен диагноз РЭ, если же она меньше или равна пороговому ГЭ -100, то устанавливают диагноз ГЭ. Если ни один из порогов не достигнут и полученная сумма находится в пределах от -99 до +194, имеющейся диагностической информации недостаточно для установления диагноза с намеченным уровнем надежности. Такой ответ называют неопределенным.

Рассмотрим примеры.

Пример 1.

ФИО **Х.С.М.**; возраст **72**; аспират из п/м № **14327/00**
Клинический диагноз **Рак тела матки**

№ п/п	Название признака	ДК0	ДК1	ДК2	ДК3	Значение признака	ДК	Сумма
1.	Нарушение полярности ядер (клеток) в структурах	-83	-7	129	159	2	129	129
2.	Многорядие	126	-61	-36	-50	2	-36	93
3.	Форма ядра неправильная	-63	41	149	157	2	149	242
4.	Форма ядрышек неправильная	-31	80	98	208	0	-31	211
5.	Макроядрышки	-28	64	127	191	0	-28	183
6.	ЯЦИ > 0,7	-24	61	100	203	3	203	386
7.	Ядерная мембрана неровная	-43	0	82	135	2	82	468
8.	Опухолевый диатез	-23	134	-	-	1	134	602
9.	Пласты гигантских размеров	57	-33	-50	-104	2	-50	552
10.	Форма пластов сложная с ССК	55	-12	-76	-50	2	-76	476
11.	Хроматин петлистый	-32	39	65	58	0	-32	444
12.	Трехмерные структуры в виде шаров	-15	91	100	140	0	-15	429

При использовании РП на 3-м шаге сумма ДК превысила пороговый коэффициент +195 (242) и к 12-му шагу составила 429, что свидетельствует в пользу РЭ. Заключение цитолога о наличии РЭ у больной Х.С.М. (пример 1) было в дальнейшем подтверждено данными гистологического исследования операционного материала.

По цитограмме больной Л.А.Л. (пример 2) было дано заключение: признаки гиперплазии в единичных группах и пластах клеток. На 2-м шаге сумма ДК превысила пороговый коэффициент -100 (-144) и к 12-му шагу составила -145, что свидетельствует в пользу ГЭ. При гистологическом исследовании соскоба слизистой оболочки тела матки данный диагноз подтвердился.

Таким образом, ответ, полученный при заполнении диагностической таблицы, способствует проведению дифференциальной диагностики между ГЭ и РЭ.

Пример 2.

ФИО **Л.А.Л.**; возраст **59**; аспират из п/м № **5218/01**
Клинический диагноз **Рак тела матки**

№ п/п	Название признака	ДК0	ДК1	ДК2	ДК3	Значение признака	ДК	Сумма
1.	Нарушение полярности ядер (клеток) в структурах	-83	-7	129	159	0	-83	-83
2.	Многорядие	126	-61	-36	-50	1	-61	-144
3.	Форма ядра неправильная	-63	41	149	157	1	41	-103
4.	Форма ядрышек неправильная	-31	80	98	208	0	-31	-134
5.	Макроядрышки	-28	64	127	191	0	-28	-162
6.	ЯЦИ > 0,7	-24	61	100	203	1	61	-101
7.	Ядерная мембрана неровная	-43	0	82	135	1	0	-101
8.	Опухолевый диатез	-23	134	-	-	0	-23	-124
9.	Пласты гигантских размеров	57	-33	-50	-104	1	-33	-157
10.	Форма пластов сложная с ССК	55	-12	-76	-50	1	-12	-169
11.	Хроматин петлистый	-32	39	65	58	1	39	-130
12.	Трехмерные структуры в виде шаров	-15	91	100	140	0	-15	-145

Первый опыт использования методики РП врачами цитологических лабораторий Республики Беларусь доказал ее абсолютную пригодность. При обследовании 11 965 женщин с предполагаемой патологией матки у 3030 (25,3%) были отмечены трудности в оценке цитограмм, и врач-цитолог воспользовался методикой РП. В результате по данным цитологического исследования характер процесса был правильно идентифицирован у 3016 (99,5%) женщин: рак тела матки диагностирован у 41 больной, доброкачественные изменения — у 2975. Число неопределенных ответов по числовому значению диагностической таблицы составило 14 (0,5%).

Исходя из вышеизложенного, считаем, что в сложных диагностических случаях применение методики РП помогает врачам отдаленно расположенных цитологических лабораторий принять правильное диагностическое решение.

ЛИТЕРАТУРА

- Болгова ЛС.** Рак легкого и бронхиальный эпителий (цитоморфологические, цитометрические, цитогенетические и гистологические исследования) [Автореф дис ... д-ра мед наук]. Киев: Институт онкологии АМН Украины, 1994. 40 с.
- Новик ВИ.** Оптимизация цитологического скрининга предрака и рака матки и вопросы дифференциальной цитоморфологической диагностики [Автореф дис ... д-ра мед наук]. Л: Ордена Трудового Красного Знамени НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава СССР, 1990. 47 с.
- Поляков СМ, Мошук КВ, Левин ЛФ.** Злокачественные новообразования в Беларуси, 1994–2003. Минск: БЕЛЦМТ, 2004. 203 с.
- Пучков ЮГ, Бохман ЯВ, Новик ВИ.** Цитологический скрининг диспластических состояний и начального рака эндометрия [Метод рекомендации]. Л: Ордена Трудового Красного Знамени НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава СССР, 1990. 15 с.
- Старинский ВВ, Ковалев БН.** IX Всероссийская научно-практическая конференция (Пленум Правления Ассоциации онкологов России) «Гормонозависимые опухоли». Рос онкол жур 2003; 1: 55–6.

6. Шабалова ИП, Джангирова ТВ, Руднева ЕА и др. Использование цитологических видеоизображений для телеконсультаций и обучения. Новости клин цитологии России 2000; 4 (3–4): 103–6.

7. Шапиро НА. Телецитология — новое в работе центральной лаборатории ЦКБ департамента здравоохранения МПС РФ (обеспечение работы цитологической лаборатории электронными технологиями). Новости клинической цитологии России 2000; 4 (3–4): 93–102.

8. Irie S, Miyazaki M, Moriyama Sh, *et al.* Cytologic and morphometric findings of Glassy cell carcinoma of uterine cervix. Acta Cytol 1998; 42 (2): 493.

9. Ishii Y, Fujii M. Criteria for differential diagnosis of complex hyperplasia or beyond in endometrial cytology. Acta Cytol 1997; 41 (2): 1095–103.

10. Nunobiki O, Sato M, Taniuchi E, *et al.* Morphometric characterization of endometrial glands using quantitative cytology. Analyt Quant Cytol Histo 2001; 23 (3): 201–6.

11. Patten SF. Detection and Differential Diagnostic Cytopathology of Adenocarcinomas of the Female Genital Tract. Canadian Society of Laboratory Technologists Congress-93, Halifax, Nova Scotia, June 25, 1993: 12–43.

12. Silvelberg SG, Kurman RJ. Atlas of Tumor Pathology. Armed Forces Institute of Pathology. DC Washington, 1992: 13–44.

13. Silvelberg SG, Kurman RJ, Nogales F, *et al.* Epithelial tumours and related lesions of the uterine corpus. In: Tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of tumours. Pathology & Genetics. Lyon, France: IARC Press, 2003: 221–32.

CYTOLOGICAL DIAGNOSTICS OF ENDOMETRIUM DISORDERS WITH THE HELP OF DECISION RULE

O.A. Yerokhina, L.B. Klyukina

Summary. *Cytograms of 216 patients were reviewed, including 137 patients with endometrium cancer (EC)*

diagnosed on the basis of clinical and histological data and 79 patients with hyperplasia of the endometrium (EH). On the basis of in-detail description of the cellular composition of the uterine cavity aspirate smears, a list of all cellular elements present in the cytograms was established; structural and cellular signs of the atypia of endometrium cells were identified; the degree of their evidence was assessed; and the algorithm for the cytological investigation of the endometrium was established. Data of microscopic studies of the cytograms were processed with the help of computers and an expert system for identification of pathology processes in the endometrium was created. A decision rule (DR) was developed, which includes 12 most important differential diagnostics cytological signs of EH and EC, such as: deteriorated polarity of nuclei (cells) in the structures, multiple layers, presence of irregular-shaped nuclei and nucleoli, macronucleoli, nucleocytoplasmic ratio exceeding 0.7, irregular nuclear membrane, tumor diathesis, giant-size layers, odd-shaped layers with vascular-stromal component, loopy pattern of the chromatin and structures in the form of three-dimension spheres. Application of the DR in complicated diagnostic cases is of a considerable consultative importance.

Key Words: endometrium cancer, differential diagnostics, decision rule.

Адрес для переписки:

Клюкина Л.Б.

Беларусь, 220030, Минск,

ул. Свердлова, д. 22, кв. 53

E-mail: oncobel@omr.med.by