



УДК 618.11

Поступила 20.12.2018

# Прогнозирование развития рецидива эндометриоза яичников

Т.А. Громова, С.А. Леваков

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

Эндометриоз представляет собой мультифакторное заболевание с распространенностью от 2% до 60% среди женщин репродуктивного периода [1, 2]. Среди поражений наружного генитального эндометриоза ведущая роль принадлежит эндометриозу яичников (ЭЯ), который встречается в 17–44% наблюдений и характеризуется высокой частотой рецидивов (от 2% до 67%) и формированием бесплодия в репродуктивном периоде [3, 4]. Эндометриоз-ассоциированный рак яичников (РЯ) представляет собой актуальную область исследований, поскольку развивается от 0,3% до 1,6% наблюдений [5]. Наличие генетической связи, гистопатологических и молекулярных сходств позволяют оценивать эндометриоз как неопластический процесс, предполагать его способность к малигнизации и рассматривать как предшественника специфических типов рака яичников [2, 6, 7]. В связи с чем правильная интерпретация полученных гистологических данных, использование определенных иммуногистохимических методов обследования позволяет выявить риск неопластической трансформации ЭЯ и заподозрить развитие онкологических процессов с последующей разработкой верной тактики ведения данных пациенток.

## Цель исследования

Снижение риска развития рецидива эндометриоза яичников среди пациенток репродуктивного возраста путем выявления его клинических и молекулярно-биологических особенностей.

## Материал и методы

Исследование одобрено Локальным Комитетом по этике от 16.12.2015 № 11-15.

Ретроспективный анализ. Основная группа. Ретроспективно проанализированы 147 пациенток репродуктивного периода (от 18 до 45 лет) с установленным диагнозом ЭЯ или рецидивирующего ЭЯ, отобранные на основании архивного материала Городской клинической больницы имени А.К. Ерамишанцева ДЗМ и Городской клинической больницы имени братьев Бахрушиных ДЗМ за 2014–2016 гг. (рис. 1).

Критериями исключения являлись: возраст менее 18 лет и старше 45 лет, подтвержденная беременность или лактация, наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии и сопутствующие онкологические заболевания (у 85 пациенток зафиксированы вышеуказанные критерии, в связи с чем они не были включены в проведенный анализ).

При анализе историй болезней учитывались: возраст пациентки, жалобы при поступлении и их длительность, анамнестические данные, наличие в анамнезе рецидивирующей формы ЭЯ с проведенным лечением, результаты инструментальных и лабораторных методов обследования (проведенные в условиях женских консультаций в целях обследования пациенток для поступления на оперативное лечение), рекомендации или назначение медикаментозного лечения после проведения оперативного лечения, результаты гистологического исследования фрагментов ткани яичников, полученные в ходе выполнения оперативного лечения.

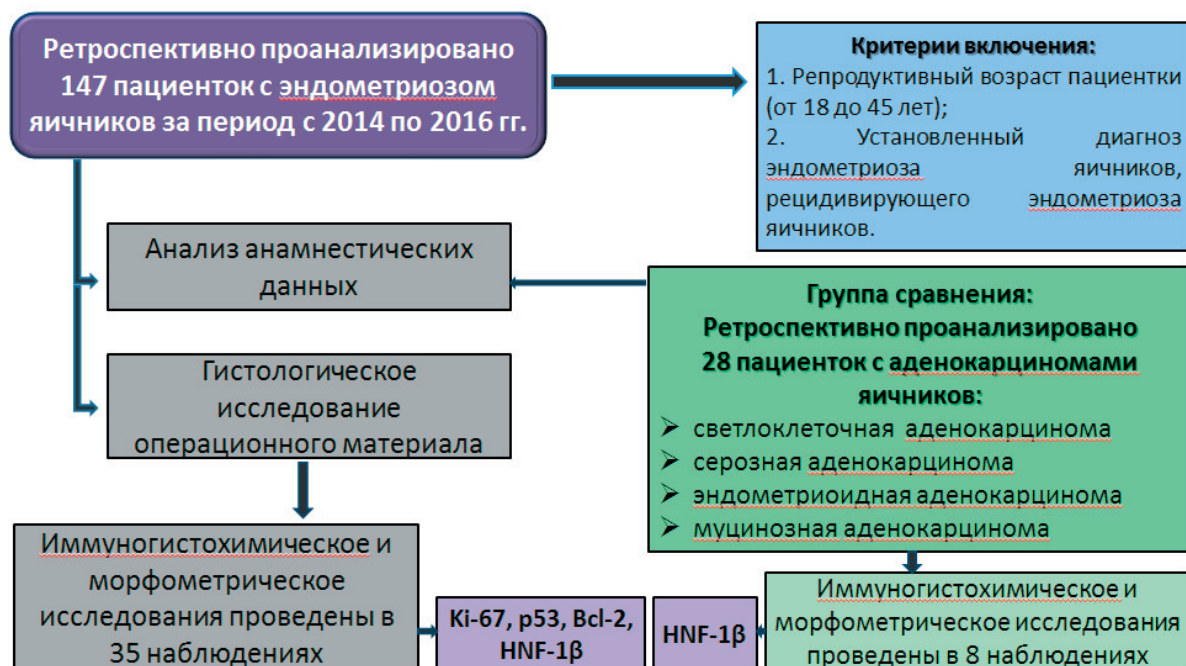


Рис. 1. Дизайн исследования.

В ходе проведения проспективного гистологического исследования из 147 изученных наблюдений было отобрано 78 с сохранным эпителием эндометриодных кист яичников, исходя из качества гистологических срезов. Иммуногистохимическим методом (ИГХ-метод) были исследованы отобранные 35 наблюдений (с моно- и поликлональными антителами к Ki-67, Vcl-2, p53, ядерному фактору гепатоцитов-1beta (HNF-1β)).

Группа сравнения. В качестве группы сравнения ретроспективно проанализированы 28 пациенток с аденокарциномами яичников, отобранные на основании архивного материала Городской клинической больницы имени А. К. Ерамишанцева ДЗМ и Городской клинической больницы имени братьев Бахрушиных ДЗМ за 2014–2016 гг. Данная группа была разделена на 4 подгруппы, каждая из которых включала по 7 наблюдений (подгруппа 1 – светлоклеточная аденокарцинома, подгруппа 2 – эндометриодная аденокарцинома, подгруппа 3 – высокодифференцированная серозная аденокарцинома, подгруппа 4 – муцинозная аденокарцинома).

Критерии исключения: смешанный вариант рака яичников по данным гистологического исследования и наличие других онкологических заболеваний (у 12 пациенток зафиксированы вышеуказанные критерии, в связи с чем они не были включены в проведенный анализ).

При анализе историй болезней учитывались: возраст пациентки, жалобы при поступлении, анамнестические данные, наличие в анамнезе ЭЯ с проведенным лечением, результаты функциональных и лабораторных методов обследования (проведенные в условиях стационаров в целях постановки диагноза), объем проведенного оперативного лечения, результаты гистологического исследования ткани яичников, полученные в результате выполнения оперативного лечения.

В дальнейшем в данной группе проспективно проводилось только иммуногистохимическое исследование для отобранных 8 наблюдений, которые были изучены только с поликлональными антителами к HNF-1β.

Проспективный анализ. В проспективном исследовании проанализированы 90 пациенток с подтвержденным диагнозом ЭЯ по данным патоморфологического исследования и наличием информированного согласия на участие в исследовании. Данная группа наблюдалась в течение 1 года на базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет).

Критерии исключения: проведение оперативного лечения в объеме надвлагалищной ампутации матки у пациенток в позднем репродуктивном периоде по показаниям и информированный отказ пациентки от участия в исследовании. Отобранные пациентки с учетом анамнестических, клинических данных, хода проведения оперативного лечения, а также полученных результатов патоморфологического исследования были разделены на подгруппы низкого, среднего и высокого риска развития рецидива эндометриоза.

Всем отобранным пациенткам после выполненного оперативного лечения проводился контроль уровня антимюллера гормона и

назначение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона на 3 месяца (бусерелин 3,75 мг в/м 1 раз каждые 4 недели). Далее – трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВ-УЗИ) с цветовым доплеровским картированием (ЦДК) и контроль уровня онкомаркеров (CA-125, CA-19-9, HE-4). При желании пациентки реализовать репродуктивную функцию (65,6%) проводилось дальнейшее наблюдение. При отсутствии желания (34,4%) в группах со средним и высоким риском развития рецидива ЭЯ назначался препарат из группы прогестинов в течение 6 месяцев (диеногест 2 мг перорально 1 раз в сутки, непрерывно). Далее – повторный контроль уровня вышеуказанных онкомаркеров и ТВ-УЗИ с ЦДК и дальнейшее наблюдение. Пациенткам из группы низкого риска в дальнейшем проводилось только наблюдение.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 20.0 (фирма-производитель IBM, США) и MS Office Excel (фирма-производитель Microsoft, США), результаты представляли в виде среднего значения ± стандартное квадратическое отклонение (M±σ).

## Результаты исследования

**Результаты ретроспективного исследования.** Основная группа. В исследуемой группе пациенток с ЭЯ средний возраст составил 31,76±5,84 года. В 73,5% случаев обследуемые пациентки при поступлении предъявляли жалобы, из которых наиболее частыми являлись бесплодие (43,54% случаев, первичное – 93,8%) и тазовая боль (36,73% случаев), с меньшей частотой встречаемости – нарушение менструального цикла (14,97% случаев).

Отягощенный соматический анамнез (ОСА) выявлен в 51,7% (76). Наиболее часто встречались заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (71,1%), заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) (21,1%), заболевания органов дыхания (ОД) (11,8%), доброкачественные заболевания молочных желез (МЖ) (7,9%), заболевания эндокринной системы (ЭС) (6,6%).

Отягощенный гинекологический анамнез (ОГА), требующий наблюдения или назначения консервативных методов лечения, в основной группе пациенток с первичным ЭЯ выявлен в 48,9% (72). Наиболее часто отмечены доброкачественные изменения шейки матки (30,6%), хронический сальпингоофорит (26,4%), миома матки малых размеров и аденомиоз (22,2%). ОГА, требующий хирургических методов лечения, выявлен в 17,7% (26). Наиболее часто отмечена патология эндометрия: в 46,2% наблюдений (12) – полип эндометрия, в 23,1% (6) – гиперплазия эндометрия.

Отягощенный анамнез по наличию ЭЯ с проведенным первичным и повторным оперативным лечением имелся в 10,2% наблюдений (15), из них повторное оперативное лечение в связи с рецидивом ЭЯ отмечено в 1,4%. Вероятность рецидива ЭЯ сохранялась стабильной на протяжении первых 3–4 лет после операции. Увеличение частоты возникновения рецидива отмечено к 4–5 годам после первичного хирургического лечения ЭЯ (в течение первого года, а также через 2–3 года после проведения оперативного лечения рецидив возник в 2,72% (4), в течение 4–5 лет в 3,4% (5), в течение 6–8 лет в 1,36% (2)). У двух пациенток временной интервал от первичного рецидива с оперативным лечением до повторного рецидива, который также повлек за собой проведение оперативного лечения, составил 4 месяца и 72 месяца соответственно. Среди данной подгруппы пациенток дисменорея наблюдалась в 46,7%, бесплодие в 53,3%, что показывает большую частоту жалоб по сравнению с пациентками с первичным ЭЯ. Также в данной подгруппе пациенток ОСА был зафиксирован в 53,3% наблюдений (наиболее часто отмечены заболевания ЖКТ – 62,5%, СССР – 37,5%, доброкачественные заболевания МЖ – 37,5%, заболевания ЭС – 25%), что демонстрирует большую частоту заболеваний СССР, ЭС и заболеваний МЖ по сравнению с пациентками с первичным ЭЯ. В анамнезе среди гинекологических заболеваний, требующих наблюдения, преобладала миома матки малых размеров – 26,7%, а среди гинекологических заболеваний, требующих хирургического лечения – гиперплазия эндометрия (46,7%) и полип эндометрия (53,3%), что показывает большую частоту ОГА у данной когорты пациенток.

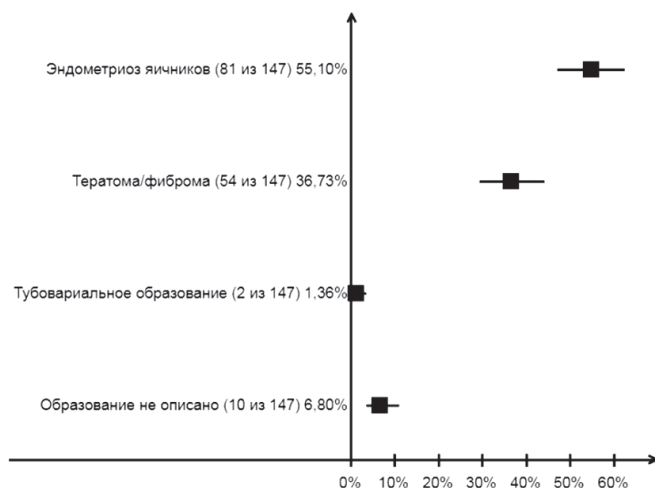


Рис. 2. Частота постановки клинического диагноза по данным УЗИ ОМТ.

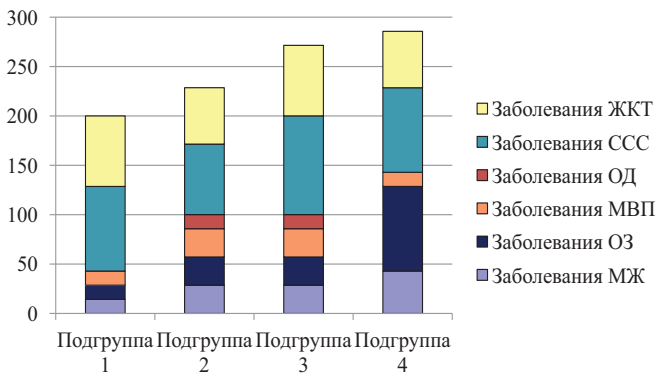


Рис. 3. Структура соматического анамнеза пациенток с аденокарциномами яичников.

На дооперационном этапе в условиях женской консультации всем пациенткам было проведено ТВ-УЗИ, а ЦДК лишь в 6,8%. Частота постановки клинического диагноза: ЭЯ установлен в 55,1% (81), в 36,7% (54) тератома или фиброма яичника, в 1,4% (2) тубовариальное образование, в 6,8% (10) ЭЯ не описан. Таким образом, зафиксировано расхождение клинического и интраоперационного диагнозов в 44,9% (рис. 2).

В 13,6% (20) проведено МРТ малого таза. Во всех наблюдениях не зафиксировано расхождения клинического и интраоперационного диагнозов, что подтверждает высокую чувствительность и специфичность данного метода.

Группа сравнения. При анализе группы пациенток с аденокарциномами яичников средний возраст составил  $52,25 \pm 9,57$  года. Диагноз был установлен на IA стадии в условиях стационара. 17,8% пациенток предъявляли жалобы на периодические тянущие боли в нижних отделах живота, не связанные с менструальным циклом, и в 14,3% на нарушение менструального цикла среди подгрупп 1 и 3.

В 85,7% наблюдений отмечен ОСА, что показывает более высокую частоту ОСА по сравнению с пациентками с первичным ЭЯ (51,7%) (рис. 3).

В 85,3% отмечен ОГА. Определяется сходство между структурами гинекологического анамнеза пациенток с ЭЯ и пациенток с РЯ, а именно частоты миомы матки, ГПЭ, хронического сальпингофорита и доброкачественных изменений шейки матки по данным ретроспективного исследования (рис. 4).

ЭЯ в анамнезе среди обследуемой группы отмечался в равном соотношении среди пациенток из подгрупп 1, 2, 3 (14,3% – по одной пациентке в каждой подгруппе).

**Результаты специальных методов исследования.** Результаты гистологического исследования. В эпителии стенок эндометриоидных кист и/или других очагов эндометриоза в 39,7% случаев обнаружены микрофокусы или более крупные участки с синцитиальными папиллярными регенераторными (гиперпластическими) изменениями,

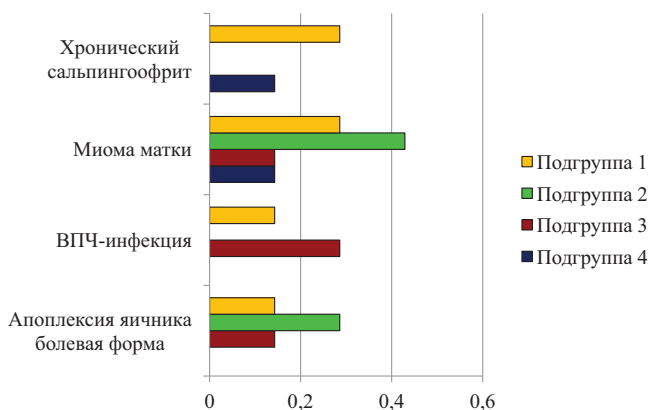


Рис. 4. Структура гинекологических заболеваний среди пациенток с аденокарциномами яичников (наблюдение или консервативное лечение).

ями, в 15,4% – микрофокусы или более крупные участки с метаплазией с появлением клеток типа «сапожного гвоздя с большой шляпкой», в 3,9% – микрофокусы или участки с очаговой гиперплазией (папиллярной, железисто-солидной, с участками плоскоклеточной метаплазии и атипией эпителия), в 41% выявлена атипия эпителия (в 34,6% она расценена как «регенераторная/дистрофическая», а в 6,4% как истинная, «неопластическая» атипия).

Результаты иммуногистохимического исследования. Экспрессия Ki-67 колебалась от низкой до относительно высокой, преимущественно в фокусах с регенераторной/дистрофической и истинной атипией эпителия. Экспрессия онкомаркера p53 была низкой, но имела тенденцию к росту в очагах с регенераторной/дистрофической и истинной атипией эпителия (но статистически недостоверно). Уровень экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 был различен, но в основном повышен в очагах с регенераторной/дистрофической и истинной атипией эпителия. Экспрессия специфического фактора транскрипции светлоклеточных опухолей яичников и эндометрия HNF-1 $\beta$  была выявлена в ядрах эпителия большинства очагов эндометриоза (77,1%) из всех 35 изученных наблюдений как в ядрах части эпителиоцитов ЭЯ, так и в эпителии других очагов эндометриоза. В 16 наблюдениях отсутствовали фокусы атипии, в 56,3% из них определялась экспрессия HNF-1 $\beta$ . В 19 случаях из 35 наблюдений, в которых обнаружены фокусы атипии, экспрессия HNF-1 $\beta$  составила 94,7%, что доказывает справедливость предположения о том, что гиперэкспрессия HNF-1 $\beta$  в эпителии очагов ЭЯ широко распространена и носит адаптационный характер [12]. Наблюдения светлоклеточных аденокарцином отличались выраженной экспрессией HNF-1 $\beta$  в ядрах большинства опухолевых клеток. В других аденокарциномах ядра лишь единичных опухолевых клеток слабо или умеренно экспрессировали HNF-1 $\beta$ .

**Результаты проспективного исследования.** Вышеописанный дизайн проспективного исследования в главе «Материалы и методы» вошел в основу разработанного в ходе проведения исследования алгоритма наблюдения и лечения пациенток с угрозой развития рецидива ЭЯ. По результатам проведенного проспективного исследования за весь период наблюдения в течение 1 года ни в одном случае не было зафиксировано развития рецидива ЭЯ. Уровень АМГ после проведения оперативного лечения у всех обследуемых пациенток находился в пределах референсных значений со средним значением 6,7 нг/мл. Уровень обследуемых онкомаркеров у всех отобранных пациенток был также в пределах референсных значений. С помощью контрольного ТВ-УЗИ совместно с ЦДК после окончания терапии аГнРГ зафиксировано незначительное уменьшение объема резецированного яичника с отчетливой визуализацией фолликулярного аппарата в достаточном количестве. Оценка кровотока оперированного яичника проводилась по показателям максимальной артериальной скорости и индекса резистентности (в пределах нормативных значений). В 6,8% зафиксировано развитие спаечного процесса 1–2 степени в области оперированных придатков. ТВ-УЗИ с ЦДК проводилось и через 6 месяцев после окончания терапии аГнРГ в группе пациенток, которым проводилось наблюдение или после окончания терапии прогестинами. Показатели размеров и объема яичников, а также фолликулярного аппарата относительно результатов полученных через 3 месяца после окончания аГнРГ изменены не были; проведение ЦДК также не показало значимых различий по итоговым показателям. В подгруппе пациенток, заинтересованных в реализации репродуктивной функции при ранее предъявляемых жалобах на бесплодие (65,6%), после прохождения курса лечения препаратами аГнРГ зафиксировано наступление спонтанной маточной беременности по результатам УЗИ ОМТ в 54,2% (32 пациентки) – 19 пациенток из группы низкого риска, 8 пациенток из группы среднего риска, 5 пациенток из группы высокого риска.

#### Обсуждение результатов

Анализируя полученные результаты исследования выявлено, что жалобы пациенток основной группы с первичным ЭЯ, предъявляемые при поступлении, соотносятся с данными российских и зарубежных исследований [8, 9]. При сравнении основной группы пациенток

с группой сравнения выявлено, что клинические жалобы наиболее часто предъявляли пациентки с ЭЯ (73,5%), в структуре которых преобладали бесплодие (43,54%) и тазовая боль (36,73%). Полученные данные соотносятся с данными российских и зарубежных исследований [10, 11, 12]. ОГА в группе пациенток с аденокарциномами яичников наблюдался в большем количестве наблюдений (85,3%), однако количество наблюдений с миомой матки малых размеров, ГПЭ и хроническим сальпингоофоритом были практически сопоставимы с таковыми показателями среди пациенток с ЭЯ (но ГПЭ среди основной группы встречался чаще).

Количество выявленных пациенток в подгруппе с наличием рецидива ЭЯ в анамнезе незначительно уступает показателям зарубежных исследований [13, 14]. Временной интервал возникновения рецидива сопоставим с данными зарубежных исследований [15, 16]. Полученные результаты при оценке анамнеза данной подгруппы выявляют более выраженную клиническую картину (тазовая боль – 46,7%, бесплодие – 53,3%). Также в данной подгруппе пациенток отмечена большая частота встречаемости гиперплазии эндометрия (46,7%), полипа эндометрия (53,3%), миомы матки малых размеров (26,7%) по сравнению с группой пациенток с первичным ЭЯ (23,1%, 46,2% и 22,2% соответственно).

При оценке результатов ТВ-УЗИ, проведенного в условиях женской консультации, выявлено, что, несмотря на высокую чувствительность и специфичность данного метода диагностики, ЭЯ был поставлен лишь в 55,1%, спаечный процесс в 6,8%. Результаты проведения МРТ также на этапе дооперационной подготовки подтвердило высокую чувствительность и специфичность данного метода в 100% наблюдений [17].

Результаты проведения специальных методов исследования подтвердили высокую частоту развития как гистологических, так и молекулярно-биологических изменений в очагах ЭЯ, которые свидетельствуют о повышенном риске неопластической трансформации. Обнаруженные различия экспрессии Ki-67 и Vcl-2 в очагах с атипией эпителия и без нее позволяют объяснить, почему в одних исследованиях демонстрировалось повышение их экспрессии, а в других их гиперэкспрессия не подтверждалась. Кроме того, уровень данных маркеров в эндометрии и очагах эндометриоза подвержен изменениям в зависимости от фазы менструального цикла [18, 19]. Исследование показало, что для эпителия очагов ЭЯ, вне зависимости от наличия признаков его атипии, характерна гиперэкспрессия специфического фактора транскрипции светлоклеточных опухолей яичников и эндометрия HNF-1 $\beta$  (56,3% в очагах без фокусов атипии, 94,7% в очагах с атипией). Это доказывает справедливость предположения о том, что гиперэкспрессия HNF-1 $\beta$  в эпителии очагов ЭЯ широко распространена и носит адаптационный характер [20, 21, 22]. Также подтверждается гистогенетическая связь ЭЯ именно со светлоклеточными опухолями яичников, для которых экспрессия HNF-1 $\beta$  является диагностическим маркером.

## Заключение

Таким образом, опираясь на полученные в ходе проведения исследования данные, будет являться целесообразным повышение качества проводимого ТВ-УЗИ ЭЯ в условиях женских консультаций с обязательным проведением ЦДК всем пациенткам в целях осуществления дифференциальной диагностики, определения возможного риска развития рецидивирования ЭЯ (по показателям кровотока), определения возможной неопластической трансформации ЭЯ. Также будет являться целесообразным проведение МРТ во всех спорных случаях с подозрением на инфильтративный рост в целях исключения вовлечения клетчаточных пространств и при наличии ЭЯ с выраженным спаечным процессом с подозрением на вовлечение смежных органов.

Всем пациенткам после оперативного лечения ЭЯ следует проводить тщательное гистологическое исследование полученного материала в целях выявления патологических форм эндометриоза, а при выявлении атипии эпителия рекомендуется проведение иммуногистохимического исследования с антителами к HNF-1 $\beta$ , Ki-67, Vcl-2, p53 в целях выявления возможного риска неопластической трансформации.

Результаты проведенного проспективного исследования и примененного алгоритма наблюдения и лечения свидетельствуют о том, что определяется необходимость выявления пациенток с угрозой развития рецидива ЭЯ и их постоянного наблюдения с определенным персонализированным подходом к лечению в зависимости от его степени активности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Brown J., Crawford T.J., Allen C., Hopewell S., Prentice A.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 1: CD004753. doi: 10.1002/14651858.
2. *Fuldeore M.J., Soliman A.M.* Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2017; 5 (82): 453–461. doi: 10.1159/000452660.
3. *Pontoglio M.* Hepatocyte nuclear factor 1, a transcription factor at the crossroads of glucose homeostasis. *JASN*. 2000; 11 (Suppl 16): S140–3.
4. *Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine* Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2008; 5 (90): S260–S269.
5. *Kovachev P.S., Banerjee D., Rangel L.P. et al.* Distinct modulatory role of RNA in the aggregation of the tumor suppressor protein p53 core domain. *The Journal of biological chemistry*. 2017; 22 (292): 9345–9357. doi: 10.1074/jbc.M116.762096.
6. *Akbarzadeh-Jahromi M., Shekarkhar G., Sari Aslani F. et al.* Prevalence of Endometriosis in Malignant Epithelial Ovarian Tumor. *Archives of Iranian medicine*. 2015; 12 (18): 844–8. doi: 0151812/AIM.009.
7. *Kikuchi H., Takeuchi H., Kitade M. et al.* Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2006; 9 (85): 1120–4.
8. *Ouchi N., Akira S., Mine K. et al.* Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: risk factors and prevention. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2014; 1 (40): 230–6. doi: 10.1111/jog.12164.
9. *Menakaya U., Reid S., Lu C. et al.* Performance of ultrasound-based endometriosis staging system (UBESS) for predicting level of complexity of laparoscopic surgery for endometriosis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2016; 6 (48): 786–795. doi: 10.1002/uog.15858.
10. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. М.; 2013. С. 1–70.
11. *Ouchi N., Akira S., Mine K. et al.* Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: risk factors and prevention. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2014; 1 (40): 230–6. doi: 10.1111/jog.12164.
12. *Clement P.* The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Advances in anatomic pathology*. 2007; 4 (14): 241–60.
13. *Kajihara H., Yamada Y., Shigetomi H. et al.* The dichotomy in the histogenesis of endometriosis-associated ovarian cancer: clear cell-type versus endometrioid-type adenocarcinoma. *International journal of gynecological pathology*. 2012; 4 (31): 304–12. doi: 10.1097/PGP.0b013e318243a97b.
14. *Yalcin S.E., Ocal I., Yalcin Y. et al.* Evaluation of the Ki-67 Proliferation Index and Urocortin Expression in Women with Ovarian Endometrioma. *The Eurasian journal of medicine*. 2017; 2 (49): 107–112. doi: 10.5152/eurasian-jmed.2017.17070.
15. *Guerriero S., Van Calster B., Somigliana E. et al.* Age-related differences in the sonographic characteristics of endometriomas. *Human reproduction*. 2016; 8 (31): 1723–31. doi: 10.1093/humrep/dew113.
16. *Kim S.H., Choi Y.M., Choung S.H. et al.* Vascular endothelial growth factor gene +405 C/G polymorphism is associated with susceptibility to advanced stage endometriosis. *Human reproduction*. 2005; 10 (20): 2904–8.
16. *Igarashi P., Shao X., McNally B.T. et al.* Roles of HNF-1beta in kidney development and congenital cystic diseases. *Kidney international*. 2005; 5 (68): 1944–7.
17. Зайратьянц О.В., Адамян Л.В., Андреева Е.Н. и др. Молекулярно-биологические особенности эктопического и эндотопического эндометрия при генитальном эндометриозе. *Архив патологии*. 2010; 5: 6–12.
18. Громова Т.А., Антошечкина М.А., Калинин Д.В. и др. Морфологические и молекулярно-биологические признаки неопластической трансформации эпителия очагов эндометриоза яичников. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2017; 3 (23): 16–21.
19. *Socolov R., Socolov D., Sindilar A. et al.* An update on the biological markers of endometriosis. *Minerva ginecologica*. 2017; 5 (69): 462–467. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04046-1.



20. Luisi S., Pinzauti S., Regini C. et al. Serum markers for the noninvasive diagnosis of endometriosis. *Women's health*. 2015; 5 (11): 603–10. doi: 10.2217/whe.15.46.
21. Spitz I.M. Mifepristone: where do we come from and where are we going? Clinical development over a quarter of a century. *Contraception*. 2010; 5 (82): 442–52. doi: 10.1016/j.contraception.2009.12.012.

#### Аннотация

Среди всех поражений наружного генитального эндометриоза ведущая роль принадлежит эндометриозу яичников, который характеризуется частым рецидивирующим течением и формированием бесплодия.

Цель исследования: снижение риска рецидива эндометриоза яичников путем выявления его клинических и молекулярно-биологических особенностей.

Материал и методы: 147 пациенток с эндометриозом яичников и 28 с аденокарциномами яичников проанализировано ретроспективно. Гистологическим и иммуногистохимическим методами изучено 78 и 35 наблюдений ЭЯ соответственно и 8 наблюдений аденокарцином. Использовались антитела к Ki-67, Vcl-2, p53, ядерному фактору гепатоцитов-1β (HNF-1β). Проспективно проанализировано 90 пациенток с подтвержденным диагнозом эндометриоза яичников по данным патоморфологического исследования по разработанному в исследовании алгоритму наблюдения и лечения пациенток с угрозой развития рецидива эндометриоза яичников.

Результаты: в эпителии стенок эндометриоидных кист обнаружены синцитиальные папиллярные регенераторные (гиперпластические) изменения (39,7%), метаплазия с появлением клеток типа «сапожного гвоздя с большой шляпкой» (15,4%), очаговая гиперплазия (3,9%). Атипия эпителия в очагах ЭЯ выявлена в 41% (6,4% – истинная атипия). Вне зависимости от наличия признаков атипии эпителия для очагов ЭЯ характерна гиперэкспрессия HNF-1β, что подтверждает гистогенетическую связь со светлоклеточными аденокарциномами. По результатам проспективного исследования разработан алгоритм наблюдения и лечения пациенток с угрозой развития рецидива ЭЯ.

Заключение: по результатам проведенного исследования можно сделать вывод о том, что правильная интерпретация лучевых методов диагностики, гистологического и иммуногистохимического обследования (с антителами к Ki-67, Vcl-2, p53 и ядерному фактору гепатоцитов-1β (HNF-1β)) наряду с обязательной оценкой анамнеза каждой пациентки позволяет заподозрить риск развития рецидива и неопластической трансформации эндометриоза яичников с последующей разработкой верной тактики ведения.

**Ключевые слова:** рецидив эндометриоза яичников, атипия эпителия эндометриоза яичников, ядерный фактор гепатоцитов-1β (HNF-1β), светлоклеточная аденокарцинома яичников.

#### Сведения об авторах

**Громова Татьяна Александровна**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет); ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2., Москва, 119991, Россия; тел.: 8 (495) 609-14-00; 8 (905) 731-03-69; e-mail: tgromova928@yandex.ru; ORCID - 0000-0001-6104-9842.

**Леваков Сергей Александрович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский университет); ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2., Москва, 119991, Россия; тел.: 8 (495) 609-14-00; e-mail: levakoff@yandex.ru.

#### Для контактов

Громова Татьяна Александровна, e-mail: tgromova928@yandex.ru.

#### Как цитировать

Громова Т.А., Леваков С.А. Прогнозирование развития рецидива эндометриоза яичников. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2019; 1.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Received: 20.12.2018

# The possibility for predicting of recurrent ovarian endometriosis development

T.A. Gromova, S.A. Levakov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

Among all the lesions of external genital endometriosis, the leading role belongs to ovarian endometriosis, which is associated with frequent recurrences and may cause infertility.

Objective: reducing the risk of recurrence of the ovarian endometriosis by identifying clinical, molecular and biological characteristics.

Material and methods: we retrospectively analyzed 147 patients with ovarian endometriosis and 28 with ovarian adenocarcinomas. 78 histological and 35 immunohistochemical assays of ovarian endometriosis were conducted. 8 adenocarcinoma cases were studied immunohistochemically. Antibodies to Ki-67, Bcl-2, p53 and hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1β) were used. 90 patients were prospectively analyzed with a confirmed diagnosis of ovarian endometriosis according to the pathomorphological assay. Prospective study

conducted according to developed algorithm of observation and treatment of patients with risk of recurrent ovarian endometriosis.

Results: in the epithelium of endometrioid cyst walls we identified foci with syncytial papillary abnormalities (39,7%), metaplasia with clear cytoplasm cells (15,4%), focal hyperplasia (3,9%). In 41% of cases, epithelial atypia was observed (6,4% – true atypia). We identified overexpression HNF-1β in foci of ovarian endometriosis regardless of the presence of atypia. This fact confirms histogenetic association with clear cell adenocarcinomas. Algorithm for monitoring and treating patients with risk of recurrent ovarian endometriosis based on a prospective study was developed.

Conclusion: correct interpretation of radiological methods of diagnosis, histological and immunohistochemical methods (with antibodies to Ki-67, Bcl-2, p53 and hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1β)) and assessment of the history of each patient allows to suspect the risk of recurrence and neoplastic transformation of ovarian endometriosis and develop the right patient management tactics.

**Key words:** recurrence of ovarian endometriosis, epithelial atypia of ovarian endometriosis, hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1β), clear cell ovarian tumor.

## REFERENCES

1. Brown J., Crawford T.J., Allen C., Hopewell S., Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 1: CD004753. doi: 10.1002/14651858.
2. Fuldeore M.J., Soliman A.M. Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2017; 5 (82): 453–461. doi: 10.1159/000452660.
3. Pontoglio M. Hepatocyte nuclear factor 1, a transcription factor at the crossroads of glucose homeostasis. *JASN*. 2000; 11 (Suppl 16): S140–3.
4. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2008; 5 (90): S260–S269.
5. Kovachev P.S., Banerjee D., Rangel L.P. et al. Distinct modulatory role of RNA in the aggregation of the tumor suppressor protein p53 core domain. *The Journal of biological chemistry*. 2017; 22 (292): 9345–9357. doi: 10.1074/jbc.M116.762096.
6. Akbarzadeh-Jahromi M., Shekarkhar G., Sari Aslani F. et al. Prevalence of Endometriosis in Malignant Epithelial Ovarian Tumor. *Archives of Iranian medicine*. 2015; 12 (18): 844–8. doi: 0151812/AIM.009.
7. Kikuchi I., Takeuchi H., Kitade M. et al. Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2006; 9 (85): 1120–4.
8. Ouchi N., Akira S., Mine K. et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: risk factors and prevention. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2014; 1 (40): 230–6. doi: 10.1111/jog.12164.
9. Menakaya U., Reid S., Lu C. et al. Performance of ultrasound-based endometriosis staging system (UBESS) for predicting level of complexity of laparoscopic surgery for endometriosis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2016; 6 (48): 786–795. doi: 10.1002/uog.15858.
10. *Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniyu bol'nyh. Endometrioz: diagnostika, lechenie i reabilitaciya. M.*; 2013. P. 1–70 [in Russian].
11. Ouchi N., Akira S., Mine K. et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: risk factors and prevention. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2014; 1 (40): 230–6. doi: 10.1111/jog.12164.
12. Clement P. The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Advances in anatomic pathology*. 2007; 4 (14): 241–60.
13. Kajihara H., Yamada Y., Shigetomi H. et al. The dichotomy in the histogenesis of endometriosis-associated ovarian cancer: clear cell-type versus endometrioid-type adenocarcinoma. *International journal of gynecological pathology*. 2012; 4 (31): 304–12. doi: 10.1097/PGP.0b013e318243a97b.
14. Yalcin S.E., Ocal I., Yalcin Y. et al. Evaluation of the Ki-67 Proliferation Index and Urocortin Expression in Women with Ovarian Endometrioma. *The Eurasian journal of medicine*. 2017; 2 (49): 107–112. doi: 10.5152/eurasian-jmed.2017.17070.
15. Guerriero S., Van Calster B., Somigliana E. et al. Age-related differences in the sonographic characteristics of endometriomas. *Human reproduction*. 2016; 8 (31): 1723–31. doi: 10.1093/humrep/dew113.
16. Kim S.H., Choi Y.M., Choung S.H. et al. Vascular endothelial growth factor gene +405 C/G polymorphism is associated with susceptibility to advanced stage endometriosis. *Human reproduction*. 2005; 10 (20): 2904–8.
16. Igarashi P., Shao X., McNally B.T. et al. Roles of HNF-1beta in kidney development and congenital cystic diseases. *Kidney international*. 2005; 5 (68): 1944–7.
17. Zajratyanc O.V., Adamyanc L.V., Andreeva E.N. et al. Molekulyarno-biologicheskie osobennosti ehktopicheskogo i ehutopicheskogo ehndometriya pri genitalnom ehndometrioze. *Arhiv patologii*. 2010; 5: 6–12 [in Russian].
18. Gromova T.A., Antoshechkina M.A., Kalinin D.V. et al. Morfologicheskie i molekulyarno-biologicheskie priznaki neoplasticheskoy transformacii ehpiteliya ochagov ehndometrioza yaichnikov. *Klinicheskaya i ehksperimental'naya morfologiya*. 2017; 3 (23): 16–21 [in Russian].
19. Socolov R., Socolov D., Sindilar A. et al. An update on the biological markers of endometriosis. *Minerva ginecologica*. 2017; 5 (69): 462–467. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04046-1.
20. Luisi S., Pinzauti S., Regini C. et al. Serum markers for the noninvasive diagnosis of endometriosis. *Women's health*. 2015; 5 (11): 603–10. doi: 10.2217/whe.15.46.
21. Spitz I.M. Mifepristone: where do we come from and where are we going? Clinical development over a quarter of a century. *Contraception*. 2010; 5 (82): 442–52. doi: 10.1016/j.contraception.2009.12.012.

## Authors

Gromova Tatyana A., post-graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, I.M. Sechenov First



Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Trubetskaya str. 8, bld. 2, Moscow, 119991, Russia; tel.: +7(495) 609-14-00; e-mail: tgromova928@yandex.ru; ORCID - 0000-0001-6104-9842.

**Levakov Sergey A.**, MD, professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia. Trubetskaya str. 8, bld. 2, Moscow, 119991, Russia; tel.: +7(495) 609-14-00; e-mail: levakoff@yandex.ru.

**Corresponding author**

Gromova Tatyana A., e-mail: tgromova928@yandex.ru.

**Suggested citation for this article**

*Gromova T.A., Levakov S.A.* The possibility for predicting of recurrent ovarian endometriosis development. *Akusherstvo i ginecologiya Sankt-Peterburga*. 2019; 1.

**Conflicts of Interest**

The authors declare no conflict of interest.