

Атипическая гиперплазия эндометрия – диагностические трудности. Есть ли они? (Клинический случай)

М.С. Собивчак, врач-акушер¹

А.Э., Протасова, д.м.н.^{1,2,3,8}

Г.А. Раскин, д.м.н.^{1,4,5}

Н.И. Тапильская, д.м.н., проф.⁶

Р.И. Глушаков, к.м.н.⁷

И.Ю. Коган, д.м.н., проф.^{1,6}

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

⁴ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

⁵ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

⁶ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург

⁷ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

⁸ООО «Ава-Петер», г. Санкт-Петербург

Atypical endometrial hyperplasia: are there diagnostic difficulties? (Clinical case)

M.S. Sobivchak, A.E. Protasova, G.A. Raskin, N.I. Tapilskaya, R.I. Glushakov, I. Yu. Kogan

Saint Petersburg State University, North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, National Medical Research Centre n.a. V.A. Almazov, Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies n.a. academician A.M. Granov, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Scientific and Research Institute for Obstetrics and Gynecology n.a. D.O. Ott, Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Ava-Peter Co.; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Дифференциальная диагностика между атипической гиперплазией эндометрия (АГЭ) и раком эндометрия (РЭ) в некоторых случаях представляет определенные трудности. Описан клинический случай местного рецидива рака эндометрия I стадии с вовлечением органов малого таза через 5 лет после выполнения радикального лечения, при этом при первичном лечении дважды морфологически выставлен диагноз атипической гиперплазии эндометрия: после диагностического выскабливания полости матки и после выполнения пангистерэктомии. При пересмотре препаратов первичной опухоли выявлена атипическая гиперплазия эндометрия с фокусами аденокарциномы с признаками dMMR / MSI-H с мозаичными реакциями на PTEN, PAX2 и негативной реакцией на ARID1A. По данным анализа гистологического материала рецидивной опухоли, установлена умеренно дифференцированная эндометриоидная аденокарцинома эндометрия с признаками dMMR / MSI-H, позитивной реакцией на PTEN, негативной реакцией на PAX2 и ARID1A.

Ключевые слова: атипическая гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, микросателлитная нестабильность, PTEN.

Summary

The aim of this clinical case is to highlight the importance of differential diagnosing between atypical endometrial hyperplasia (AEH) and endometrial cancer (EC). A 55-year-old woman with AEH had undergone panhysterectomy. Five years later, aching pains appeared in the left abdomen. MRI in the pelvis revealed a solid mass without a clear organ affiliation. The patient underwent laparotomy with removal of the pelvic tumor, resection of the bladder and left ureter and ureterocystostomy on the left. Histopathological examination found an endometrial adenocarcinoma. Immunostaining of primary and subsequent tumors showed a local recurrence of a previously undiagnosed endometrial adenocarcinoma. Primary tumor revealed AEH with foci of adenocarcinoma with signs of dMMR/MSI-H with mosaic reactions to PTEN, PAX2 and negative reaction to ARID1A. Recurrent tumor are moderately differentiated EC with signs of dMMR / MSI-H, a positive reaction to PTEN, a negative reaction to PAX2 and ARID1A was established.

Key words: atypical endometrial hyperplasia, endometrial cancer, microsatellite instability, PTEN.

Введение

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – это актуальная клиническая проблема современной гинекологии, так как она является фактором риска развития онкологической патологии [1]. Распространенность ГЭ достигает пика в возрасте 40–55 лет, а заболеваемость составляет, по данным разных авторов, от 37 до 208 случаев на 100 тысяч женщин-лет [2].

ГЭ представляет собой спектр непостоянных морфологических повреждений эндометрия, характеризующихся аномальной

пролиферацией эндометриальных желез, в результате чего происходит увеличение соотношения железистого и стромального компонентов в сравнении с соотношением этих компонентов в эндометрии пролиферативной фазы менструального цикла [3]. Помимо высокой распространенности ГЭ, актуальность изучения данного заболевания связана с тем, что атипическая форма ГЭ обладает высоким потенциалом злокачественной трансформации: относительный риск малигнизации находится в границах, превышающих десятикратное увеличение [4].

С 2014 года согласно последнему пересмотру классификации ВОЗ ГЭ принято разделять на два типа: гиперплазия эндометрия без атипии и атипичная гиперплазия эндометрия (АГЭ), синонимом последней является эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия (ЭИН). Бинарная классификация подчеркивает различия в патогенезе и рисках малигнизации данных заболеваний. Если гиперплазия эндометрия без атипии ассоциирована с генотоксическими воздействиями дериватов половых стероидов [5] и риск злокачественной трансформации не превышает 5% [6], то развитие атипичной гиперплазии эндометрия связано с накоплением геномных мутаций, а не локальным гормональным влиянием. Риски развития рака эндометрия у женщин с установленным диагнозом «атипичная гиперплазия эндометрия» увеличиваются до 45 раз по сравнению с общей популяцией [7].

ЭИН является гистологическим проявлением молекулярной прогрессии в эндометриальном канцерогенезе и представляет собой поражение железистого эндометрия, которое может быть вовремя диагностировано с целью принятия обоснованной тактики лечения [8]. В ряде исследований рак эндометрия развивается в 30% случаев в группе пациенток с ЭИН, при этом, что является ключевой позицией, около половины женщин с диагнозом «атипичная гиперплазия эндометрия» одновременно имеют признаки рака эндометрия [9].

Таким образом, основным принципом существующей бинарной классификации является выделение группы женщин высокого риска развития эндометриоидного рака [8]. Именно поэтому классификация была одобрена ведущими экспертными организациями мира – Королевской коллегией акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) в 2016-м и Международной федерацией акушерства и гинекологии (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) в 2018 году [10, 11].

Рак тела матки (РТМ) является распространенным заболеванием и занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости женской репродуктивной системы в развитых странах, уступая только раку молочной железы. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2018 году в мире зарегистрировано 382069 новых случаев РТМ, а число умерших от данного заболевания превысило 76 тысяч [12].

По статистическим данным 2018 года, в РФ заболеваемость и распространенность РТМ составили 16,8 и 187,3 случаев на 100 тысяч человек соответственно, при этом за последние 10 лет отмечается неуклонный рост данных показателей.

В структуре РТМ 80% занимает эндометриоидный рак, все остальные морфологические варианты встречаются значительно реже [13]. Несмотря на то что рак эндометрия является симптомным заболеванием и имеет патогномичный клинический признак – кровянистые выделения из половых путей в постменопаузе, в 9% случаев злокачественные новообразования (ЗНО) данной топической локализации выявляются на поздних стадиях заболевания [14].

В случаях диагностированного РТМ на I и (или) II стадии опухолевого процесса (согласно классификации FIGO) пятилетние показатели выживаемости достигают 92 и 75% соответственно. Женщины с III–IV стадией заболевания имеют прогноз значительно хуже, при этом 5-летняя выживаемость снижается до 20–57% [15]. Именно поэтому так важно выяв-

лять РТМ на ранних стадиях, а еще эффективнее – на этапе предопухолевого процесса, то есть атипичной гиперплазии эндометрия. В клинической практике данная задача нелегко выполнима, так как диагноз ЭИН остается неоднозначным. Нередко встречаются случаи гипо- или гипердиагностики ЭИН, что объясняется сложностью и субъективностью общепринятых морфологических критериев диагноза [3].

Современные возможности более точной верификации диагноза включают применение иммуногистохимических (ИГХ) маркеров. Консенсусом ESMO-ESGO-ESTRO 2016 года для диагностики ЭИН в сложных случаях рекомендовано иммуногистохимическое определение *PTEN*, *PAX-2*, *MLH1* и *ARID1A* [16]. *PTEN* (phosphatase/tensin homologue, гомолог фосфатазы и тензина) – ген-супрессор опухолей, кодирующий фермент липидную фосфатазу, подавляющую формирование серин- / треонин-киназы и блокирующий гиперактивацию фосфоинозитид-3-киназного (PI3K) пути, является наиболее изученным маркером, так как его мутация чаще всего выявляется в процессе канцерогенеза РТМ. Потеря *PTEN* ведет к нерегулируемой активации PI3K-сигнального каскада, в результате чего происходит неконтролируемый клеточный рост. Нарушения в сигнальном каскаде PI3K/AKT присутствуют в более чем 80% эндометриоидных аденокарцином тела матки [17]. Установлено, что потеря экспрессии *PTEN* выявляется в предраковых процессах в эндометрии, являясь ранним событием в канцерогенезе эндометриального рака [18]. Некоторые исследования обнаружили потерю экспрессии *PTEN* чаще в случаях РТМ по сравнению с ГЭ, предполагая высокую прогностическую значимость данного маркера. [19].

Ген *PAX2* принадлежит к семейству *paired box* – генов (дословно от *англ.* «парный бокс»), кодирующих тканеспецифические транскрипционные факторы и отвечающих за экспрессию других генов, большая часть которых рестриктируется в эмбриогенезе и отвечает прежде всего за нормальное развитие нервной и мочеполовой систем. Ген *PAX2*, также являющийся ключевым фактором эпителиомезенхимного перехода, может действовать как протоонкоген через регуляцию механизмов клеточного роста и апоптоза. В нескольких работах было продемонстрировано, что потеря экспрессии *PAX2* прогрессивно увеличивается в цепочке событий от ГЭ до РТМ [20].

Ген *MLH1* является одним из генов системы репарации ДНК (*mismatch repair system*), его эпигенетическое изменение приводит к так называемой микросателлитной нестабильности (*MSI, microsatellite instable/hypermethylated*), что проявляется накоплением множества мутаций и последующим запуском канцерогенеза. Многие исследования показали, что *MSI* играет важную роль в патогенезе злокачественных опухолей и тесно связан с их возникновением, прогрессированием и прогнозом. Эндометриоидная аденокарцинома эндометрия является одной из самых распространенных опухолей с *MSI* среди спорадических злокачественных новообразований с частотой встречаемости 20–30% [21, 22].

Благодаря геномному анализу эндометриального рака исследовательская группа сети Cancer Genome Atlas (TCGA), выявила четыре новых подтипа опухолей эндометрия, одним из которых является подтип гипермутированных опухолей, характеризующийся высоким уровнем

микросателлитной нестабильности (MSI-H). В рекомендациях NCCN 2020 года впервые было рекомендовано ИГХ-определение MSI для выявления молекулярного подтипа PTM, так как доказано различие в клиническом прогнозе у разных подтипов опухоли [23].

Большой интерес в настоящее время уделяют возможности иммунотерапии новообразований с выявленной MSI, в том числе опухолей эндометрия. В исследовании Yamashita *et al.* было выявлено, что в группе больных PTM с диагностированной MSI экспрессия CD8 и PD-1 на поверхности инфильтрирующих лимфоцитов и PD-L1 на поверхности опухолевых клеток была достоверно выше, чем в группе пациентов без MSI (MSS фенотипом опухоли, microsatellite stability). Это указывает на то, что MSI может быть приемлемым биомаркером для прогнозирования ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [24].

Уровень экспрессии белка *ARID1A* (AT-rich interacting domain-containing protein 1A), участника SWI/SNF хроматин-ремоделирующего комплекса, может быть одним из перспективных маркеров малигнизации ГЭ [25]. Функция данного комплекса заключается во влиянии на процессы транскрипции, репликации, репарации, метилирования и рекомбинации ДНК [26]. Структурная организация хроматина позволяет разместить всю нить ДНК до размеров ядра, оставляя считывание информации только в генах «домашнего хозяйства» и эффекторных генах. Мутация *ARID1A* гена приводит к деструкции хроматин-моделирующего комплекса, что приводит к неправильному переключению потенциально активных генов. Также дисфункция данного механизма вносит вклад в канцерогенез компенсаторной активацией PI3K/AKT сигнального пути. Данное нарушение обнаруживается примерно в 10% всех случаев опухолей человека [27]. Мутация *ARID1A* наиболее распространена среди гинекологических опухолей и, по некоторым данным, встречается в 40% случаев при эндометриоидной аденокарцине эндометрия [28]. Полная потеря экспрессии данного гена происходит в 26–29% случаев низкодифференцированной и 39% – высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы [29]. Предполагается, что потеря экспрессии гена может происходить уже на предопухолевой стадии заболевания, то есть его определение может служить прогностическим маркером малигнизации ГЭ [28].

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможности ИГХ метода диагностики для выявления PTM на ранних стадиях.

Клинический случай

Пациентка Н., 1959 года рождения, была направлена к онкологу в июле 2019 года с жалобами на ноющие боли в левой половине живота в течение месяца. При сборе анамнеза было установлено, что 5 лет назад в возрасте 55 лет пациентка обратилась к врачу – акушеру-гинекологу по поводу нарушения менструального цикла – кровянистые выделения из половых путей в течение месяца при регулярном цикле. С целью дообследования было выполнено раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала. По результатам гистологического исследования полученного материала диагностирована атипичная гиперплазия эндометрия. В январе 2015 года пациентке в онкологиче-

ском стационаре выполнена радикальная операция в объеме пангистерэктомии (экстирпация матки с придатками). При гистологическом исследовании операционного препарата подтвердился диагноз атипичической гиперплазии эндометрия.

Учитывая установленный диагноз, радикальный характер проведенного лечения, для дальнейшего наблюдения пациентка направлена к гинекологу по месту жительства.

В течение 5 лет пациентку ничего не беспокоило, за медицинской помощью она не обращалась, гинеколога посещала нерегулярно, дополнительных исследований не проводилось.

В 2019 году отметила появление ноющих болей в левой половине живота, которые носили постоянный характер с нарастающей интенсивностью. В момент настоящего обращения проведено инструментальное обследование УЗИ органов малого таза, в результате которого обнаружено новообразование малого таза неясной первичной локализации.

Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза с внутривенным контрастированием от 15.06.2019 показали, что на расстоянии 8 см от лонного сочленения и влево от срединной линии на 3,5 см определяется дополнительное солидное образование размерами 23 × 24 × 28 мм, интимно прилежащее к стенке толстой кишки, но, более вероятно, не имеющее с ней связи. Новообразование с признаками постепенного равномерного накопления контрастного препарата. МР-картина соответствует солидному образованию без четкой органопринадлежности.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием от 02.07.2019 подтвердила данные МРТ органов малого таза с уточнением, что новообразование имеет бугристые нечеткие контуры, неоднородную структуру, неравномерно накапливает контраст, вызывает стенозирование тазовой трети левого мочеточника, тесно прилежит к сигмовидной кишке. Получено заключение: признаки объемного образования ложа матки, картина ЗНО с инвазией левого мочеточника, инвазией стенки сигмовидной кишки (рис. 1).

Однако оба выполненных исследования не давали ответа на ряд вопросов: какой характер носит новообразование – первичный или метастатический, какой природы данное образование?

Из вышеперечисленных данных складывалось несколько предположений о генезе данного новообразования.

Во-первых, можно предположить первичный характер опухоли, однако не было понятно, из тканей какого органа она образовалась?

Во-вторых, учитывая анамнез пациентки – наличие предракового процесса эндометрия, возникало предположение о возможности дормантного метастазирования, то есть наличие опухолевых стволовых клеток в состоянии «сна», которые формируются на самых ранних стадиях канцерогенеза и могут пребывать в неактивном состоянии длительное время [17].

Возможность активно пролиферирующего метастазирования не рассматривалась в первую очередь, так как предопухолевый процесс (АГЭ) по своему определению не дает метастазов.



Рисунок 1. МСКТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием от 02.07.2019. 1 – объемное образование ложа матки (подозрение на ЗНО).

Пациентка была направлена в онкологический диспансер для проведения хирургического лечения с диагнозом «ЗНО забрюшинного пространства с инвазией в левый мочеточник и стенку сигмовидной кишки».

18.07.2019 выполнены лапаротомия, удаление опухоли малого таза, резекция мочевого пузыря и левого мочеточника, уретероцистостомия слева.

Гистологическое заключение: картина метастаза выскодифицированной аденокарциномы.

Послеоперационный диагноз: метастатическое поражение органов малого таза без выявленного первичного очага с инвазией в левый мочеточник, стенку мочевого пузыря. TхNxM1.

Гистологический результат не ответил на все поставленные вопросы, и происхождение опухоли все равно оставалось неясным.

В связи с неясной первичной локализацией новообразования рекомендован пересмотр гистологических препара-

тов в онкологической патологоанатомической лаборатории с проведением дополнительных ИГХ-исследований с определением MSI (рис. 4), PTEN (рис. 5), PAX2 (рис. 6) и ARID1A (рис. 7): В гистологическом материале от 2014 года выявлена атипичная железистая гиперплазия эндометрия с фокусами аденокарциномы (рис. 2) с признаками dMMR / MSI-H (рис. 4), мозаичная реакция на PTEN (рис. 5), мозаичная реакция на PAX2 (рис. 6), негативной реакцией на ARID1A (рис. 7). Анализ гистологического материала 2019 года (метастаз) показал, что удаленная опухоль представлена умеренно дифференцированной эндометриоидной аденокарциномой эндометрия (рис. 3) с признаками dMMR / MSI-H (рис. 4), позитивной реакцией на PTEN (рис. 5), негативной реакцией на PAX2 (рис. 6) и ARID1A (рис. 7).

После пересмотра гистологических препаратов стало очевидно, что уже в 2014 году у пациентки не диагностирована аденокарцинома эндометрия, что привело к прогрессированию опухолевого процесса – метастазирова-

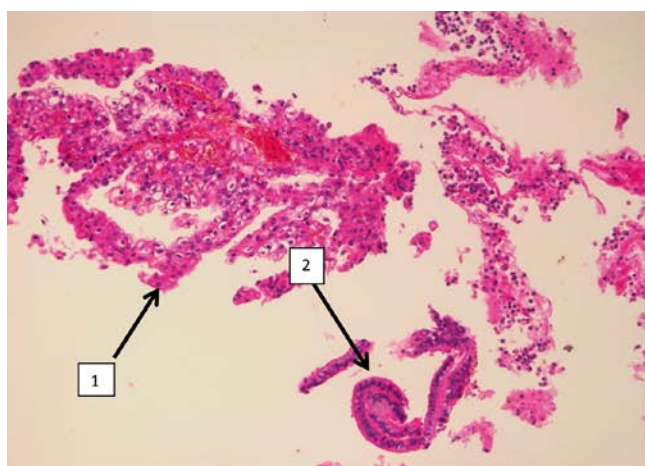


Рисунок 2. фокус аденокарциномы эндометрия. 1 – на фоне атипичской гиперплазии эндометрия; 2 – материал: соскоб из полости матки (2014). Ув. 200х.

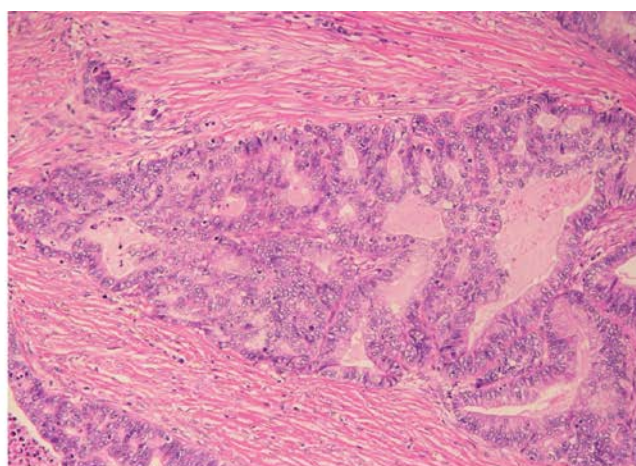


Рисунок 3. Эндометриоидная аденокарцинома эндометрия. Материал: опухоль малого таза (метастаз) (2019). Ув. 200х.

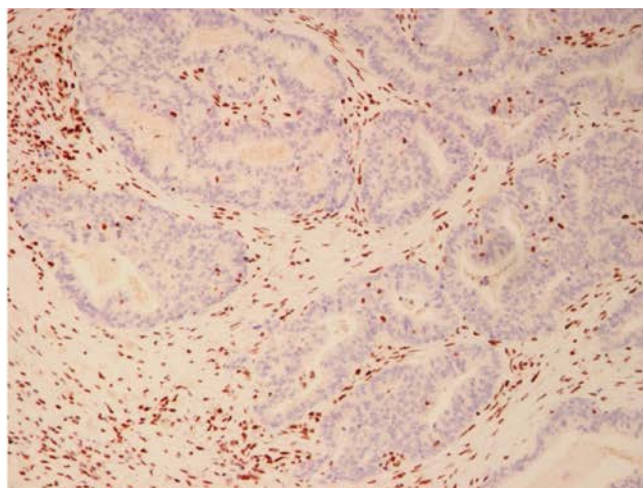
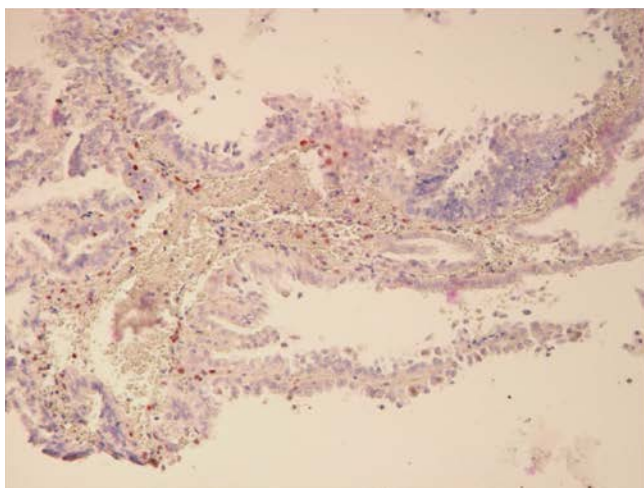


Рисунок 4. Иммуногистохимическое исследование *MLH1*.

Материал: соскоб из полости матки (2014). Потеря экспрессии *MLH1* (негативное окрашивание ядер – признак dMMR / MSI-H). Ув. 200×.

Материал: опухоль малого таза (метастаз) (2019). Потеря экспрессии *MLH1* (негативное окрашивание ядер – признак dMMR / MSI-H). Ув. 200×.

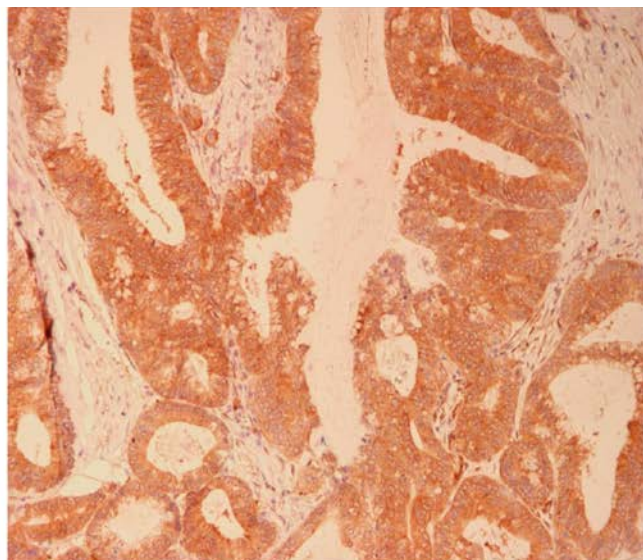
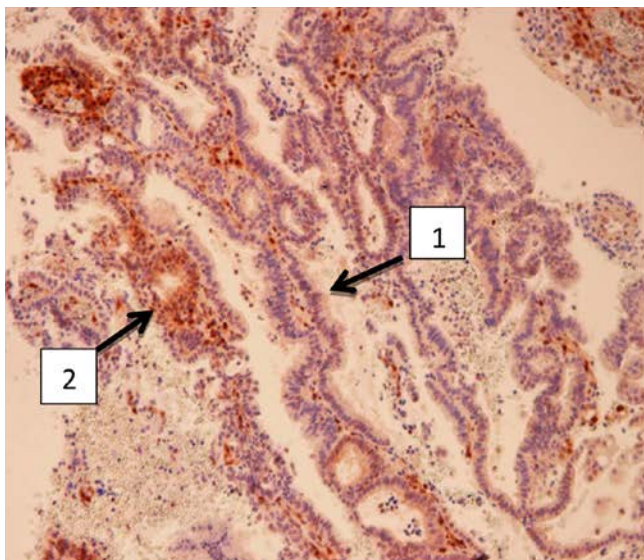


Рисунок 5. Иммуногистохимическое исследование *PTEN*.

Материал: соскоб из полости матки (2014). Неполная потеря экспрессии *PTEN* (1 – участки с негативным и 2 – с позитивным окрашиванием цитоплазмы и ядер). Ув. 200×.

Материал: опухоль малого таза (метастаз) (2019). Позитивная реакция на *PTEN* (окрашивание цитоплазмы и ядер). Ув. 200×.

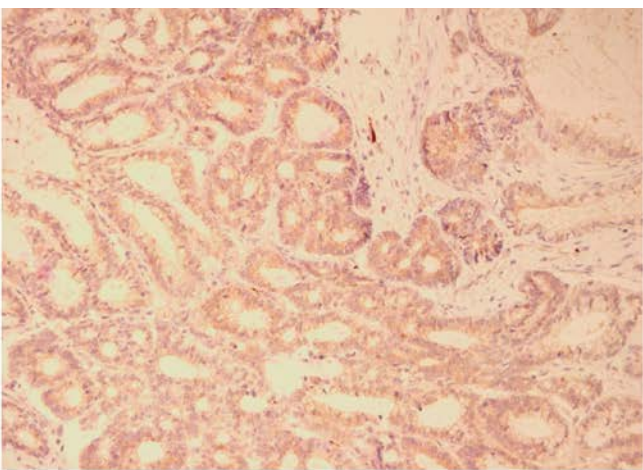
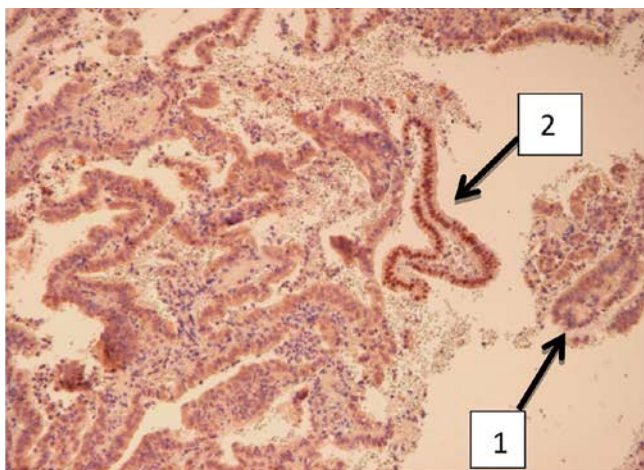


Рисунок 6. Иммуногистохимическое исследование *PAX2*.

Материал: соскоб из полости матки (2014). Неполная потеря экспрессии *PAX2* (1 – участки с негативным и 2 – позитивным окрашиванием ядер). Ув. 200×.

Материал: опухоль малого таза (метастаз) (2019). Потеря экспрессии *PAX2* (негативное окрашивание ядер). Ув. 200×.

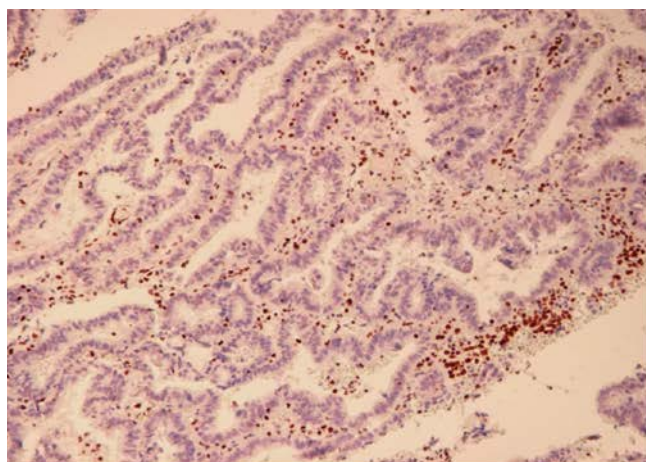
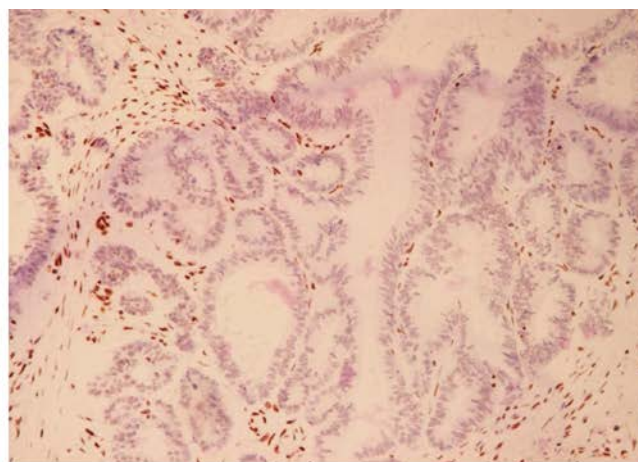


Рисунок 7. Иммуногистохимическое исследование ARID1A.

Материал: соскоб из полости матки (2014). Потеря экспрессии ARID1A (негативное окрашивание ядер). Ув. 200х.



Материал: опухоль малого таза (метастаз) (2019). Потеря экспрессии ARID1A (негативное окрашивание ядер). Ув. 200х.

нию с вовлечением соседних органов. Дообследование в послеоперационном периоде не выявило признаков прогрессирования заболевания.

Обсуждение

Данный клинический случай описывает сложность в проведении дифференциальной диагностики между АГЭ и РТМ. Чувствительность рутинных методов верификации (световая микроскопия гистологических срезов, окрашенных гематоксилин-эозином) в данном случае невысока, она в большой степени зависит от субъективной оценки и опыта врача-патоморфолога, а также от качества предоставляемого для обработки материала. Важны все факторы, начиная от забора образца и заканчивая правильной фиксацией в формалине и транспортировкой материала в нужные сроки.

Нами продемонстрировано, что, несмотря на установленный и дважды морфологически подтвержденный диагноз АГЭ, РТМ был поставлен постфактум только при более тщательном изучении материала первичной опухоли (фокусы рака обнаружены в первичной материале).

Следует отметить, что вызывают интерес несколько моментов данного клинического случая.

Во-первых: как повлиял на течение заболевания пациентки своевременно установленный диагноз? В любом случае первоначальная тактика ведения и объем хирургического лечения при нераспространенном раке эндометрия I стадии не изменились бы. Однако, с другой стороны, данная пациентка в послеоперационном периоде нуждалась в наблюдении онколога, что подразумевает тщательное диспансерное наблюдение: физикальное обследование, в том числе гинекологический осмотр, каждые 3 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев в течение еще 2 лет; цитологическое исследование мазков со слизистой культи влагалища у необлученных больных каждые 3 месяцев в течение 2 лет, затем каждые 6 месяцев в течение еще 3 лет; рентгенография органов грудной клетки раз в год; УЗИ органов малого таза, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства каждые 3 месяца в течение 2 лет, затем каждые 6 месяцев в течение еще 3 лет [13]. Что, к сожалению, в силу выставленного диагноза АГЭ не было выполнено.

Пациентка нерегулярно наблюдалась у гинеколога, ультразвуковые исследования органов малого таза и ор-

ганов брюшной полости не выполнялись, так как не было показаний для их проведения – отсутствие онкологического заболевания и клинических симптомов. Метастаз малого таза был обнаружен только при появлении жалоб пациентки, когда имелось прорастание опухоли соседних органов, а именно мочеочника. При более раннем обнаружении прогрессирования заболевания можно было бы избежать вовлечения соседних органов в опухолевый процесс и назначить адекватное лечение.

Во-вторых, как было отмечено выше, только гистологическая оценка при таком диагнозе, как АГЭ, имеет свои недостатки. В настоящее время существуют дополнительные методы диагностики, а именно иммуногистохимические маркеры, которые в данном случае направили бы врачей в сторону правильного диагноза. Уже на этапе иммуногистохимической оценки соскоба эндометрия выявились следующие молекулярные изменения: признаки микросателлитной нестабильности, частичная потеря экспрессии генов *PTEN* и *PAX2* и полная потеря экспрессии *ARID1A* – маркеры ранних событий канцерогенеза и показатели большой вероятности наличия сосуществующей опухоли эндометрия.

Оценка микросателлитной нестабильности, в частности MLH1, является актуальной, так как имеет высокую прогностическую значимость развития опухоли эндометрия с доказанной специфичностью 98%, то есть при положительном тесте с высокой долей вероятности у пациентки имеется РТМ [21, 22].

В 2019 году опубликован систематический обзор, в котором проанализированы результаты девяти исследований, изучающих участие мутации *PTEN* в процессе малигнизации ГЭ. Выявлено, что потеря экспрессии *PTEN* в случаях ГЭ была значительно связана с увеличением риска развития РТМ. И хотя его прогностическая значимость невысока (чувствительность 58% и специфичность 60%), выявление потери экспрессии *PTEN* при АГЭ с большой долей вероятности указывает на наличие сосуществующего рака эндометрия [18].

Raffone *et al.* после проведенного метаанализа доказали, что иммуногистохимическая оценка экспрессии *PAX2* и использование бинарной классификации служат надежными диагностическими критериями малигнизации ГЭ с показателями чувствительности и специфичности 72 и 95% соответственно. Именно поэтому определение

данного маркера рекомендовано Европейским обществом гинекологической онкологии (ESGO) еще в 2017 году для выявления атипической формы ГЭ [20].

Крупный обзорный метаанализ продемонстрировал значимость определения *ARID 1A* при диагностике ЭИН, так как потеря его экспрессии при АГЭ является точным и почти идеально специфичным прогностическим маркером для определения сосуществующего РТМ, имея практически 100%-ю специфичность [29].

Обобщая все вышеприведенные данные, у пациентки уже в 2014 году существовали молекулярные изменения и начавшиеся мутации, которые манифестировали наличие не только АГЭ, но и РТМ. Большое клиническое значение в данном случае представляет то, что опухоль является dMMR / MSI-H. При таком фенотипе опухоли возможна наследственная форма рака – синдром Линча (ЛС) (наследственный неполипозный колоректальный рак) – генетическое заболевание, при котором повышается риск развития рака толстой кишки в возрасте до 50 лет на 40–80%, а также на 40–60% – риск развития рака эндометрия. Считается, что 5% случаев РТМ ассоциировано с ЛС [21, 22].

Даже при отсутствии наследственного анамнеза у данной пациентки необходим генетический тест для подтверждения диагноза, так как часто первым проявлением ЛС является именно РТМ. По данным некоторых исследователей, пациенты с молекулярно-генетическим подтверждением ЛС не всегда соответствуют клиническим критериям данного синдрома (Амстердамские критерии II) [22]. В настоящее время не существует рекомендаций по скринингу ЛС при предраковых поражениях, однако, по результатам исследования, проведенного в 2019 году Lucas *et al.*, распространенность синдрома Линча в случаях АГЭ сходна с зарегистрированной распространенностью ЛС при карциноме эндометрия [30]. У данной пациентки планируется выполнение генетических тестов для подтверждения ЛС. При выявлении ЛС родственники должны проходить диспансерное наблюдение, так как риск развития наследственных форм рака толстой кишки у них крайне высок. После хирургического этапа лечения (удаление метастатической опухоли) рассматривался вопрос о проведении адъювантного (лучевого, химиотерапевтического) лечения, однако в связи с поздним обращением больной (прошло более 3 месяцев после операции), при отсутствии признаков прогрессирования заболевания, целесообразности в данном виде лечения нет.

В случае дальнейшего прогрессирования РТМ пациентке возможно назначение иммунотерапии, так как опухоль является dMMR / MSI-H.

Таким образом, в настоящее время существует панель надежных иммуногистохимических маркеров, которые пока не вошли в рутинную клиническую практику, но могут использоваться для диагностики РТМ в сочетании с АГЭ в трудных случаях. Их использование повышает чувствительность методов диагностики, а следовательно, оптимизирует эффективное лечение и наблюдение за каждой конкретной пациенткой, не допуская развития прогрессирования опухолевого процесса и ухудшения параметров качества жизни.

Список литературы

1. Armstrong A.J., Hurd W.W., Elguero S. et al. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012; 19: 562–571. DOI: 10.1016/j.jmig.2012.05.009.
2. Yuk J. The incidence rates of endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a four-year population-based study. *Peer J.* 2016; 4: e2374. DOI: 10.7717/peerj.2374.
3. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO classification of tumors of female reproductive organs. 4. IARC. World Health Organization Classification of Tumors. Lyon: IARC Press. 2014.
4. Sanderson P.A., Critchley H.O.D., Williams A.R.W. et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017; 23 (2): 232–254. DOI: 10.1093/humupd/dmw042.
5. Trimble C.L., Method M., Leitao M. et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol.* 2012; 120 (5): 1160–75. DOI: 10.1097/aog.0b013e31826bb121.
6. Lacey J.V. Jr., Sherman M.E., Rush B.B. et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (5): 788–792. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1315.
7. Baak J.P., Mutter G.L., Robboy S. et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer.* 2005; 103 (11): 2304–2312. DOI: 10.1002/cnrc.21058.
8. Owings R.A., Quick C.M. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2014; 138 (4): 484–91. DOI: 10.5858/arpa.2012-0709-RA.
9. Guidelines on Clinical management of endometrial hyperplasia. // HKCOG guidelines. 2015; 16 (16): 1–14. www.hkco.org.hk/Download/Guidelines_on_Clinical_Management_of_Endometrial_Hyperplasia.pdf
10. Gallos I.D., Alazzam M., Clark T.J. et al. Management of endometrial hyperplasia. RCOG/BSGE Green-top Guideline. 2016; 67: 1–30 <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg67/>
11. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *International Federation of Gynecology and Obstetrics.* 2018; 143: 393–408. DOI: 10.1002/ijgo.12666.
12. Kim M., Suh D.H., Lee K.H. et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2018. *J Gynecol Oncol.* 2019; 30 (2): e18. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e18.
13. Нечушкина В.М., Денгина Н.В., Коломиец Л.А. и др. Практические рекомендации RUSSCO. Практические рекомендации по лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли. 2018; 8: 190–203. [Nechushkina V.M., Dengina N.V., Kolomiets L.A. et al. Practical recommendations RUSSCO. Practical recommendations for the treatment of uterine cancer and uterine sarcomas. *Malignant tumors.* 2018; 8: 190–203. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-190-203.
14. Murdi R., Sostor R.A., Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (7): e268–78. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70591-6.
15. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27 (1): 16–41. DOI: 10.1093/annonc/mdv484.
16. Leskela S., Perez-Mies B., Rosa-Rosa J.M. et al. Molecular basis of tumor heterogeneity in endometrial carcinosarcoma. *Cancers (Basel).* 2019; 11 (7): 964. DOI: 10.3390/cancers11070964.
17. Raffone A., Travaglini A., Saccone G. et al. Loss of PTEN expression as diagnostic marker of endometrial precancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019; 98(3): 275–286. <https://doi.org/10.1111/aogs.13513>
18. Nero C., Ciccarone F., Pietragalla A., Scambia G. PTEN and gynecological cancers. *Cancers (Basel).* 2019; 11 (10): 1458. DOI: 10.3390/cancers11101458.
19. Raffone A., Travaglini A., Saccone G. et al. PAX 2 in endometrial carcinogenesis and in differential diagnosis of endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019; 98 (3): 287–299.
20. Raffone A., Travaglini A., Cerbone M. et al. Diagnostic accuracy of immunohistochemistry for mismatch repair proteins as surrogate of microsatellite instability molecular testing in endometrial cancer. *Pathol Oncol Res.* 2020; 26 (3): 1417–1427. DOI: 10.1007/s12253-020-00811-5.
21. Bohaumilitsky L., von Knebel Doeberitz M., Kloor M., Ahadova A. Implications of hereditary origin on the immune phenotype of mismatch repair-deficient cancers: systematic literature review. *J Clin Med.* 2020; 9 (6): 1741. DOI: 10.3390/jcm9061741.
22. Travaglini A., Raffone A., Mollo A., et al. TCGA molecular subgroups and FIGO grade in endometrial endometrioid carcinoma. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 301 (5): 1117–1125. DOI: 10.1007/s00404-020-05531-4.
23. Yamashita H., Nakayama K., Ishikawa M., et al. Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. *Oncotarget.* 2017; 9 (5): 5652–5664. DOI: 10.18632/oncotarget.23790.
24. Chunder N., Mandal S., Basu D. et al. Deletion mapping of chromosome 1 in early onset and late onset breast tumors – a comparative study in eastern India. *Pathol Res Pract.* 2003; 199 (5): 313–21. DOI: 10.1078/0344-0338-00423.
25. Centore R.C., Sandoval G.J., Soares L.M.M. et al. Mammalian SWI/SNF chromatin remodeling complexes: emerging mechanisms and therapeutic strategies. *Trends Genet.* 2020; S0168-9525(20)30196-7. DOI: 10.1016/j.tig.2020.07.011.
26. Tomasetti C., Li L., Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science.* 2017; 355 (6331): 1330–1334. DOI: 10.1126/science.aaf9011.
27. Guan B., Mao T.L., Panuganti P.K. et al. Mutation and loss of expression of ARID 1A in uterine low-grade endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35(5):625–32. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318212782a.
28. Raffone A., Travaglini A., Saccone G. et al. Diagnostic and prognostic value of ARID 1A in endometrial hyperplasia: a novel marker of occult cancer// APMS. 2019; 127 (9): 597–606 <https://doi.org/10.1111/apm.12977>
29. Lucas E., Chen H., Molberg K. et al. Mismatch repair protein expression in endometrioid intraepithelial neoplasia/atypical hyperplasia should we screen for lynch syndrome in precancerous lesions? *Int J Gynecol Pathol.* 2019; 38(6): 533–542. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000557.

Для цитирования: Собивчак М.С., Протасова А.Э., Раскин Г.А., Тапильская Н.И., Глушаков Р.И., Коган И.Ю. Атипическая гиперплазия эндометрия – диагностические трудности. Есть ли они? (клинический случай). Медицинский алфавит. 2020; (26): 46–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-46-52>.

For citation: Sobivchak M.S., Protasova A.E., Raskin G.A., Tapiiskaya N.I., Glushakov R.I., Kogan I.Yu. Atypical endometrial hyperplasia: are there diagnostic difficulties? (clinical case). *Medical alphabet.* 2020; (26): 46–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-46-52>.

