

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-89-99



Злокачественная трансформация гиперпластических процессов эндометрия: иммуногистохимические особенности

М.С. Собивчак¹, А.Э. Протасова¹⁻³, Г.А. Раскин^{1,4}, М.С. Мухина⁴, А.С. Каурцева⁴

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁴ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, 43

Контакты: Мария Сергеевна Собивчак serg-masia@yandex.ru

Введение. Эндометриальная гиперплазия является одной из самых часто встречающихся патологий органов женской репродуктивной системы. Имеется высокий риск трансформации атипичической формы гиперплазии эндометрия в эндометриальный рак, который занимает лидирующую позицию в онкогинекологической заболеваемости. Предикторами эндометриальной малигнизации могут стать иммуногистохимические маркеры, их роль в настоящее время активно изучается.

Цель исследования – поиск молекулярных предикторов злокачественной трансформации гиперплазии эндометрия.

Материалы и методы. Выполнены гистологическое и иммуногистохимическое исследования у 107 пациенток с диагнозами эндометриальной гиперплазии без атипии (ГЭ), атипичической эндометриальной гиперплазии (АГЭ), эндометриальной аденокарциномы эндометрия (РЭ). Иммуногистохимическим методом по стандартному протоколу определяли рецепторный статус опухоли, MSI, экспрессию *ARID1A*, *PTEN*, β -катенин, *PAX2*, индекс пролиферации (Ki-67).

Результаты. Наиболее часто в предраковых и злокачественных клетках эндометрия встречалась потеря экспрессии *PAX2*. В образцах АГЭ потеря экспрессии *PAX2* установлена в 89 % случаев, в образцах РЭ – в 86 % случаев, и в образцах ГЭ – только в 2 случаях. Потеря экспрессии *PTEN* встречалась реже: с равной долей в 67 % образцах АГЭ и РЭ, практически не встречаясь при этом у женщин с доброкачественной ГЭ. MSI выявлена в 36 % образцах РЭ. Только в 1 случае АГЭ наблюдался дефицит в системе репарации ДНК. Потеря экспрессии *ARID1A* выявлена в препаратах РЭ с частотой 33 %. Данный ген функционировал нормально во всех случаях АГЭ и ГЭ. Экспрессия β -катенина была больше выражена при РЭ, чем при ГЭ. Индекс пролиферации Ki-67 был статистически выше в группе РЭ, чем при ГЭ и АГЭ.

Выводы. Оценка морфологических данных и экспрессии панели маркеров *PAX2*, *PTEN*, *ARID1A*, β -катенин, индекса Ki-67, *PMS2* и *MLH1* позволит улучшить диагностический поиск при подозрении на малигнизацию гиперплазии эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, эндометриальная малигнизация, MSI, *ARID1A*, *PTEN*, β -катенин, *PAX2*, Ki-67, стероидные рецепторы

Для цитирования: Собивчак М.С., Протасова А.Э., Раскин Г.А. и др. Злокачественная трансформация гиперпластических процессов эндометрия: иммуногистохимические особенности. Опухоли женской репродуктивной системы 2022;18(3):89–99. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-89-99

Malignant transformation of endometrial hyperplastic processes: immunohistochemical features

M.S. Sobivchak¹, A.E. Protasova¹⁻³, G.A. Raskin^{1,4}, M.S. Mukhina⁴, A.S. Kaurtseva⁴

¹Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia;

²I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

³V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁴Medical and Diagnostic Center of S. Berezin International Institute of Biological Systems; 43 Karla Marksa St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Mariya Sergeevna Sobivchak serg-masia@yandex.ru

Background. Endometrial hyperplasia is one of the most common pathologies of the female reproductive system. There is a high risk of transformation of an atypical form of endometrial hyperplasia into endometrial cancer, which takes a leading position in oncogynecological morbidity. Immunohistochemical markers can become predictors of endometrial malignancy, their role is currently being actively studied.

Aim. Search for molecular predictors of malignant transformation of endometrial hyperplasia.

Materials and methods. Histological and immunohistochemical studies were performed in 107 patients with diagnoses of endometrial hyperplasia without atypia (EH), endometrial atypical hyperplasia (EIN), endometrioid adenocarcinoma (EC). The tumor receptor status, MSI, expression of *ARID1A*, *PTEN*, β -catenin, *PAX2*, proliferation index (Ki-67) were determined by the immunohistochemical method according to the standard protocol.

Results. Loss of *PAX2* expression was most common in precancerous and malignant endometrial cells. Loss of *PAX2* expression was found in 89 % of cases in the EIN samples, in 86 % of cases in the EC samples and only in 2 cases of EH. Loss of *PTEN* expression was less common: with an equal proportion in 67 % of the samples of EIN and EC, while practically not occurring in women with benign GE. MSI was detected in 36 % of endometrial cancer samples. There was a deficiency in the DNA repair system in 1 case of EIN. Loss of *ARID1A* expression was detected in endometrial cancer with a frequency of 33 %. This gene functioned normally in all cases of EIN and EH. The expression of β -catenin was more pronounced in EC than in cases of EH. The Ki-67 proliferation index was statistically higher in the EC group than in EH and EIN.

Conclusion. Evaluation of morphological data and expression of the panel of markers *PAX2*, *PTEN*, *ARID1A*, β -catenin, Ki-67 index, *PMS2* and *MLH1* will improve diagnostic search in case of suspected malignancy of endometrial hyperplasia.

Keywords: endometrial hyperplasia, endometrial malignancy, MSI, *ARID1A*, *PTEN*, β -catenin, *PAX2*, Ki-67, steroid receptors

For citation: Sobivchak M.S., Protasova A.E., Raskin G.A. et al. Malignant transformation of endometrial hyperplastic processes: immunohistochemical features. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = Tumors of female reproductive system 2022;18(3):89–99. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-3-89-99

Введение

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) является одной из самых часто встречающихся патологий органов женской репродуктивной системы. Кроме того, имеется высокий риск трансформации атипической формы гиперплазии эндометрия (АГЭ) в рак эндометрия (РЭ), который занимает лидирующую позицию в онкогинекологической заболеваемости [1].

Многочисленные молекулярно-генетические и морфологические исследования позволили сформировать новые представления о патогенезе трансформации ГЭ в РЭ. В связи с полученными данными в 2014 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла новую классификацию гиперпластических процессов эндометрия, подтвердив ее редакцией 2020 г. [1, 2]. Бинарная классификация подразделяет ГЭ на 2 категории, исходя из патогенеза этих заболеваний и рисков малигнизации. Первая категория — эндометриальная гиперплазия без атипии. Данный вид ГЭ возникает в связи с избыточным воздействием эстрогена и представляет собой нарушение соотношения стромы и желез в сторону увеличения железистого компонента без атипических клеточных изменений. Риски прогрессирования в

эндометриоидную аденокарциному эндометрия (РЭ) практически сведены к нулю и составляют, по разным данным, 1–5 % [1]. Вторая категория представлена впервые введенным и теперь рекомендуемым к применению термином «эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия (ЭИН), или эндометриальная атипическая гиперплазия». Фактором риска развития данного состояния также является гиперэстрогения, однако, в отличие от ГЭ без атипии, ЭИН возникает вследствие накопления генетических мутаций, что приводит к клеточной атипии. ЭИН является истинным предраком с риском малигнизации до 40 % в течение 1–5 лет [3, 4].

На сегодняшний день существует 2 теории злокачественной трансформации ГЭ. Первая теория малигнизации описывает последовательный процесс перехода из состояния ГЭ к ее атипичной форме и непосредственно к РЭ [5]. Вторая теория включает 2 пути, по которым может пойти эндометриальная клетка под воздействием повышенного количества эстрогенов: «путь гиперплазии», вследствие которого развивается доброкачественная ГЭ, и «путь неоплазии», исходом которого является РЭ [6].

Перспективным считается использование иммуногистохимических (ИГХ) маркеров для повышения качества диагностики и возможного прогнозирования малигнизации ГЭ. Однако в настоящее время они не входят в российские рекомендации. Проблема поиска предикторов малигнизации ГЭ до сих пор не решена.

Цель исследования — поиск молекулярных предикторов злокачественной трансформации ГЭ.

Материалы и методы

Исследование проведено на основании морфологических данных 107 пациенток с диагнозами ГЭ без атипии, АГЭ, эндометриоидной аденокарциномы эндометрия. Проводился ретроспективный анализ гистологических препаратов, которые были пересмотрены в специализированном онкологическом учреждении с учетом новой классификации ГЭ и морфологических критериев ВОЗ 2014 г. По результатам пересмотра установлено, что в 17 % случаев (у 18 женщин) наблюдалось расхождение данных морфологического исследования.

Все пациентки были распределены на 3 группы. В окончательный анализ вошло 35 пациенток с диагнозом доброкачественной ГЭ, 36 женщин с ЭИН и 36 больных с диагнозом эндометриоидной аденокарциномы эндометрия (РЭ). ИГХ-методом по стандартному протоколу определяли рецепторный статус опухоли (экспрессию

рецепторов стероидных гормонов), экспрессию BAF250a (ARID1A), PTEN, β -катенин, MSH6, PMS2, MLH1, MLH6, PAX2, индекс пролиферации (Ki-67).

Результаты

Были проанализированы ИГХ-показатели, среди которых найдены существенные различия в 3 исследованных группах (табл. 1).

Показатель индекса пролиферации Ki-67 достоверно различался: самое низкое значение отмечено в группе пациенток с ГЭ — 13 ± 9 %, более высокие показатели выявлены у пациенток с ЭИН — 18 ± 13 % и максимальные — в группе больных РЭ — 39 ± 23 % ($p = 0,004$) (рис. 1, 2).

Сравнение данных продемонстрировало различия показателя Ki-67 в группах ГЭ и РЭ и группах ЭИН и РЭ с более высоким значением индекса пролиферации в группе РЭ, чем в группах ГЭ без атипии и ЭИН. Вычислить диагностическое пороговое значение Ki-67 не удалось.

Выявлены достоверные различия в группах по показателю экспрессии эстрогеновых рецепторов (ER). У пациенток с ГЭ значение экспрессии ER составило 95 ± 9 %, у пациенток с ЭИН — 93 ± 7 %, у пациенток с РЭ — 75 ± 30 %. Были установлены различия в группах РЭ и ГЭ, меньшее количество рецепторов наблюдалось в группе РЭ по сравнению с группой ГЭ.

Таблица 1. Сравнительная характеристика экспрессии основных маркеров при гиперпластических процессах эндометрия и эндометриоидной аденокарциноме

Table 1. Comparison of the expression of the main markers in endometrial hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma

Иммуногистохимический показатель Immunohistochemical parameter	Признак Sign	Группа 1 (доброкачественная ГЭ), $n = 35$ Group 1 (benign EH), $n = 35$	Группа 2 (ЭИН), $n = 36$ Group 2 (EIN), $n = 36$	Группа 3 (РЭ), $n = 36$ Group 3 (EC), $n = 36$
Ki-67	Среднее значение Mean	13	18	39
	Стандартное отклонение Standard deviation	9	13	23
	Квартиль 25 25 th percentile	5	10	19
	Квартиль 75 75 th percentile	20	25	53
Эстрогеновые рецепторы Estrogen receptors	Среднее значение Mean	95	93	75
	Стандартное отклонение Standard deviation	9	7	30
	Квартиль 25 25 th percentile	95	90	65
	Квартиль 75 75 th percentile	100	98	97

Продолжение таблицы 1
Continuation of the table 1

Иммуногистохимический показатель Immunohistochemical parameter	Признак Sign	Группа 1 (доброкачественная ГЭ), n = 35 Group 1 (benign EH), n = 35	Группа 2 (ЭИН), n = 36 Group 2 (EIN), n = 36	Группа 3 (РЭ), n = 36 Group 3 (EC), n = 36
Прогестероновые рецепторы Progesterone receptors	Среднее значение Mean	89	73	54
	Стандартное отклонение Standard deviation	24	25	31
	Квартиль 25 25 th percentile	95	60	30
	Квартиль 75 75 th percentile	98	94	73
Ядерная экспрессия β-катенина Nuclear expression of β-catenin	Среднее значение Mean	2	10	13
	Стандартное отклонение Standard deviation	7	22	25
	Квартиль 25 25 th percentile	0	0	0
	Квартиль 75 75 th percentile	0	8	13
ARID1A	Наличие Present	35 (100 %)	36 (100 %)	24 (67 %)
	Выпадение Absent	0	0	12 (33 %)
PTEN	Наличие Present	34 (97 %)	12 (33 %)	12 (33 %)
	Выпадение Absent	1 (3 %)	24 (67 %)	24 (67 %)
MSH6	Наличие Present	35	36	35 (97 %)
	Выпадение Absent	0	0	1 (3 %)
MSH2	Наличие Present	35	36	35 (97 %)
	Выпадение Absent	0	0	1 (3 %)
PMS2	Наличие Present	35	35 (97 %)	24 (67 %)
	Выпадение Absent	0	1 (3 %)	12 (33 %)
MLH1	Наличие Present	35	35 (97 %)	24 (67 %)
	Выпадение Absent	0	1 (3 %)	12 (33 %)

Окончание таблицы 1
End of the table 1

Иммуногистохимический показатель Immunohistochemical parameter	Признак Sign	Группа 1 (доброкачественная ГЭ), n = 35 Group 1 (benign EH), n = 35	Группа 2 (ЭИН), n = 36 Group 2 (EIN), n = 36	Группа 3 (РЭ), n = 36 Group 3 (EC), n = 36
MSI	Наличие Present	35	35 (97 %)	23 (64 %)
	Выпадение Absent	0	1 (3 %)	13 (36 %)
PAX2	Наличие Present	33 (94 %)	4 (11 %)	5 (14 %)
	Выпадение Absent	2 (6 %)	32 (89 %)	31 (86 %)

Примечание. ГЭ – гиперплазия эндометрия; ЭИН – эндометриодная интраэпителиальная неоплазия; РЭ – рак эндометрия.
Note. EH – endometrial hyperplasia; EIN – endometrioid intraepithelial neoplasia; EC – endometrial cancer.

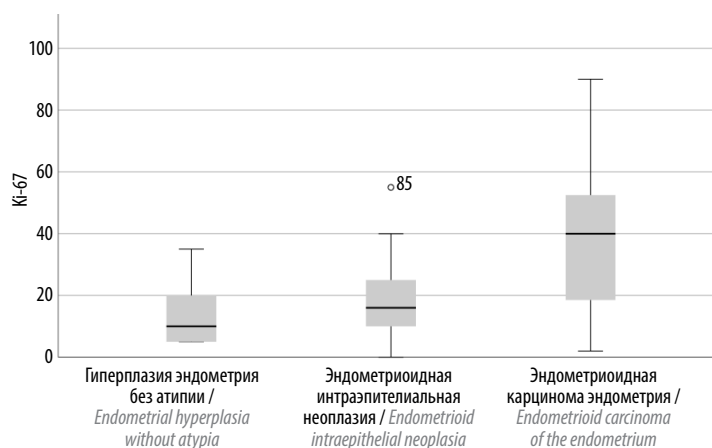


Рис. 1. Индекс пролиферации в эндометрии у пациенток с гиперплазией эндометрия, эндометриодной интраэпителиальной неоплазией и раком эндометрия

Fig. 1. Proliferation index in the endometrium of women with endometrial hyperplasia, endometrioid intraepithelial neoplasia, and endometrial cancer

Экспрессия рецепторов прогестерона (PR) достоверно различалась в анализируемых группах, снижаясь в цепочке ГЭ–ЭИН–РЭ.

У больных ГЭ среднее значение экспрессии PR составило $89 \pm 24 \%$, в случаях ЭИН экспрессия PR составляла $73 \pm 25 \%$, в группе РЭ наименьший показатель – $54 \pm 31 \%$.

Сравнение экспрессии PR выявило различия в группах РЭ и ГЭ, ЭИН и ГЭ: экспрессия PR у пациенток с ГЭ была выше, чем у больных с диагнозами РЭ и ЭИН.

Наблюдались значимые различия между группами при сравнении ядерной экспрессии β -катенина ($p = 0,014$). Сравнительный анализ показал отличия значений экс-

прессии β -катенина в группах пациенток с РЭ и ГЭ, с более высоким показателем в группе РЭ.

Среднее значение экспрессии β -катенина в группе ГЭ составило $2 \pm 7 \%$, ядерная экспрессия β -катенина в образцах ЭИН – $10 \pm 22 \%$, при РЭ этот показатель был выше – $13 \pm 25 \%$ (см. рис. 2). Диагностическое пороговое значение экспрессии β -катенина выявить не удалось.

Чаще всего в предраковых и злокачественных клетках эндометрия встречалась потеря экспрессии PAX2, подтвержденная ИГХ-реакцией как отсутствие окрашивания ядер ($p < 0,05$). В образцах ЭИН потеря экспрессии PAX2 установлена в 89 % случаев, в образцах РЭ – в 86 % случаев. В группе доброкачественной ГЭ



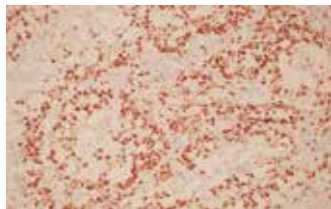

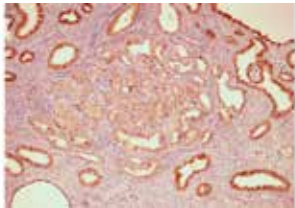

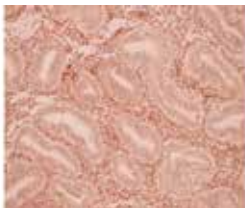




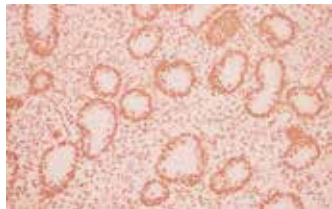

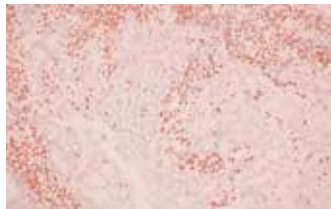
Доброкачественная гиперплазия эндометрия / <i>Benign endometrial hyperplasia</i>	Эндометриодная интраэпителиальная неоплазия / <i>Endometrioid intraepithelial neoplasia</i>	Эндометриодная аденокарцинома эндометрия / <i>Endometrioid adenocarcinoma of the endometrium</i>
 Ki-67 – 5 % (мало окрашенных ядер), ×200 / <i>Ki-67 – 5 % (few stained nuclei), ×200</i>	 Ki-67 – 20 %, ×200	 Ki-67 – 65 % (много окрашенных ядер), ×200 / <i>Ki-67 – 65 % (many stained nuclei), ×200</i>
 PAX-положительное окрашивание (отсутствие выпадения PAX2), ×200 / <i>Positive PAX staining (no PAX2 loss), ×200</i>	 PAX2-отрицательное окрашивание в фокусе атипической формы гиперплазии эндометрия в полипе; PAX2-положительное окрашивание в неизмененных железах, ×200 / <i>Negative PAX2 staining in the endometrial hyperplasia focus of atypical shape in a polyp; positive PAX2 staining in the intact glands, ×200</i>	 PAX2-отрицательное окрашивание в клетках аденокарциномы, ×200 / <i>Negative PAX2 staining in adenocarcinoma cells, ×200</i>
 PTEN-положительное окрашивание, ×200 / <i>Positive PTEN staining, ×200</i>	 PTEN-отрицательное окрашивание (отсутствие экспрессии гена), ×200: 1 – в атипически измененной железе; 2 – в фокусе аденокарциномы / <i>Negative PTEN stainig (no gene expression), ×200: 1 – in the gland with stypia; 2 – in the focus of adenocarcinoma</i>	
 MLH1-положительное окрашивание (без dMMR), ×200 / <i>Positive MLH1 stainig (without dMMR), ×200</i>	 MLH1-положительное окрашивание (без dMMR), ×200 / <i>Positive MLH1 stainig (without dMMR), ×200</i>	 MLH1-отрицательное окрашивание (наличие MSI) в препарате аденокарциномы с фокусами атипической формы гиперплазии эндометрия / <i>Negative MLH1 stainig (presence of MSI) in adenocarcinoma with endometrial hyperplasia foci of atypical shape</i>
 ARID1A-положительное окрашивание, ×200 / <i>Positive ARID1A stainig, ×200</i>	 ARID1A-положительное окрашивание, ×200 / <i>Positive ARID1A stainig, ×200</i>	 ARID1A-отрицательное окрашивание (отсутствие экспрессии гена), ×200 / <i>Negative ARID1A stainig (no gene expression), ×200</i>

Рис. 2. Примеры иммуногистохимического окрашивания у пациенток с разной патологией эндометрия

Fig. 2. Examples of immunohistochemical staining in patients with various endometrial pathologies

Доброкачественная гиперплазия эндометрия / <i>Benign endometrial hyperplasia</i>	Эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия / <i>Endometrioid intraepithelial neoplasia</i>	Эндометриоидная аденокарцинома эндометрия / <i>Endometrioid adenocarcinoma of the endometrium</i>
		
Отрицательная реакция на β-катенин (нет окрашенных ядер), ×400 / <i>Negative reaction for β-catenin (no stained nuclei), ×400</i>	Положительная реакция на β-катенин (15 % окрашенных ядер), ×400 / <i>Positive reaction for β-catenin (15 % of stained nuclei), ×400</i>	Положительная реакция на β-катенин (30 % окрашенных ядер), ×400 / <i>Positive reaction for β-catenin (30 % of stained nuclei), ×400</i>

Окончание рис. 2

End of fig.2

потеря экспрессии *PAX2* выявлена только в 2 (6 %) случаях, остальные образцы были *PAX2*-положительны (см. табл. 1, рис. 2).

Потеря экспрессии *PTEN* встречалась реже: с равной долей в 67 % образцах ЭИН и РЭ, практически не встречаясь при этом у женщин с доброкачественной ГЭ (только в 1 случае, что составило 3 %) (см. табл. 1, рис. 2).

MSI выявлена в 36 % образцах РЭ (в 92 % — за счет потери экспрессии *PMS2* и *MLH1*, в 8 % — за счет 2 других парно выпадающих генов *MSH2* и *MSH6*). Только в 1 случае ЭИН наблюдался дефицит в системе репарации ДНК — dMMR (*PMS2*- и *MLH1*-отрицательное окрашивание). Все образцы доброкачественной ГЭ не имели выпадения экспрессии генов системы

репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (были микросателлитно-стабильными) (см. табл. 1, рис. 2).

Полная потеря экспрессии *ARID1A* наблюдалась только в препаратах РЭ с частотой 33 %. Данный ген функционировал нормально во всех случаях ЭИН и ГЭ (см. табл. 1, рис. 2).

Для анализируемых показателей рассчитаны диагностическая точность, которая представлена чувствительностью и специфичностью, и отношение шансов (табл. 2).

В заключение были построены классификационные регрессии для создания диагностически значимой панели ИГХ-показателей, которая может быть использована для различия доброкачественных, предраковых и злокачественных изменений эндометрия (табл. 3).

Таблица 2. Диагностическая точность иммуногистохимических маркеров для дифференциальной диагностики доброкачественных, предраковых и онкологических заболеваний эндометрия

Table 2. Diagnostic accuracy of immunohistochemical markers for the differential diagnosis of benign, precancerous, and malignant diseases of the endometrium

Маркер Marker	Показатель Parameter	ЭИН и РЭ EIN and EC	ГЭ и РЭ EH and EC	ГЭ и ЭИН EH and EIN
<i>ARID1A</i>	Отношение шансов Odds ratio	2,308	2,269	—
	Чувствительность, % Sensitivity, %	33	33	—
	Специфичность, % Specificity, %	100	100	—
<i>PTEN</i>	Отношение шансов Odds ratio	—	3,7	3,7
	Чувствительность, % Sensitivity, %	—	67	67
	Специфичность, % Specificity, %	—	97	97
<i>MSH6</i>	Нет различий No difference			
<i>MSH2</i>				

Окончание таблицы 2
End of the table 2

Маркер Marker	Показатель Parameter	ЭИН и РЭ EIN and EC	ГЭ и РЭ EH and EC	ГЭ и ЭИН EH and EIN
PMS2	Отношение шансов Odds ratio	2,269	2,269	Нет различий No difference
	Чувствительность, % Sensitivity, %	33	33	
	Специфичность, % Specificity, %	97	100	
MLH1	Отношение шансов Odds ratio	2,269	2,269	Нет различий No difference
	Чувствительность, % Sensitivity, %	33	33	
	Специфичность, % Specificity, %	97	100	
MSI	Отношение шансов Odds ratio	2,342	2,342	Нет различий No difference
	Чувствительность, % Sensitivity, %	36	36	
	Специфичность, % Specificity, %	97	100	
PAX2	Отношение шансов Odds ratio	Нет различий No difference	7,139	8,706
	Чувствительность, % Sensitivity, %		86	89
	Специфичность, % Specificity, %		94	94

Примечание. ГЭ – гиперплазия эндометрия; ЭИН – эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия; РЭ – рак эндометрия.
Note. EH – endometrial hyperplasia; EIN – endometrioid intraepithelial neoplasia; EC – endometrial cancer.

Таблица 3. Факторы прогноза диагнозов ГЭ, ЭИН и РЭ (логистические модели)
Table 3. Predictors of EH, EIN, and EC (logistic models)

Исход Outcome	Значимость логистической модели, <i>p</i> Significance of the logistics model, <i>p</i>	Доля объясняемых моделью случаев, % Proportion of cases explained by the model, %	Классификационная сила регрессии, % Discriminatory power of the regression model, %	Чувствительность модели, % Sensitivity of the model, %	Специфичность модели, % Specificity of the model, %	Доля положительного прогностического значения, % Positive predictive value, %	Доля отрицательного прогностического значения, % Negative predictive value, %	Основа классификационной модели Basis of the classification model
ГЭ–ЭИН EH–EIN	<0,001	82	92,9	94	92	91	94	PTEN–; PAX2–
ГЭ–РЭ EH–EC	<0,001	75	88,3	86	94	94	86	Ki-67; PTEN–
ЭИН–РЭ EIN–EC	<0,001	32	70,4	68	74	77	64	Ki-67

Примечание. ГЭ – гиперплазия эндометрия; ЭИН – эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия; РЭ – рак эндометрия.
Note. EH – endometrial hyperplasia; EIN – endometrioid intraepithelial neoplasia; EC – endometrial cancer.

Обсуждение

По рекомендациям ВОЗ 2020 г. основными (рекомендуемыми) диагностическими критериями ЭИН являются ИГХ-определение потери экспрессии *PTEN*, *PAX2*, наличие MSI [1]. По рекомендациям консенсуса ESMO-ESTRO-ESGO 2016 г. ИГХ-оценка *PTEN* и *PAX2* рекомендована для дифференцировки ЭИН от доброкачественных изменений эндометрия, мимикрирующих под атипию. Другие маркеры — *MLH1* и *ARID1A* — также могут быть использованы с этой целью [7]. В российских клинических рекомендациях не выделены показания к проведению ИГХ-исследования при ГЭ.

Наши результаты доказывают целесообразность использования ИГХ-маркеров и внедрения их в практическую деятельность.

Для дифференциальной диагностики предракового и доброкачественного заболеваний эндометрия целесообразна ИГХ-оценка экспрессии *PAX2*. Чувствительность и специфичность определения потери *PAX2* при дифференциальной диагностике ЭИН от ГЭ оказались значительно выше остальных показателей, в том числе выше таковых для определения *PTEN*, и составили 89 и 94 % соответственно. ИГХ-определение *PTEN* продемонстрировало чувствительность 67 % и специфичность 97 % в отношении дифференциальной диагностики ЭИН от ГЭ без атипии; в отношении ЭИН и РЭ у *PTEN* нет значимой диагностической ценности. Сложно говорить о прогностической роли данных маркеров, так как в выявленных 2 случаях потери экспрессии *PAX2* и 1 случае потери экспрессии *PTEN* у пациенток с доброкачественной ГЭ 5-летнее наблюдение не выявило развития ЭИН или РЭ у этих женщин. Требуются более многочисленные и продолжительные наблюдения для выявления прогностического значения данного маркера.

При построении логистических регрессий установлено, что совместное определение *PAX2* и *PTEN* имеет высокую значимость с силой регрессии 93 %, с высокой чувствительностью (94 %) и высокой специфичностью (92 %) в отношении дифференциальной диагностики предракового состояния от доброкачественного заболевания эндометрия. С практической точки зрения, ввиду удобства ИГХ-оценки *PAX2* и его высокой диагностической точности, можно рассматривать применение *PAX2* в качестве диагностического критерия ЭИН.

Анализ показателя экспрессии *ARID1A* выявил, что потеря экспрессии этого гена более характерна для РЭ. Во всех случаях ГЭ и ЭИН наблюдалась нормальная экспрессия *ARID1A*, поэтому данный показатель не может помочь дифференцировать эти заболевания. В образцах РЭ в 33 % случаев наблюдалась потеря экспрессии *ARID1A*. Таким образом, при обнаружении потери экспрессии *ARID1A* с большой долей вероятности мы можем исключить ГЭ и искать фокусы аденокарциномы,

однако при сохраненной экспрессии *ARID1A* нельзя достоверно сделать какого-либо заключения.

Микросателлитная нестабильность наиболее часто среди всех локализаций злокачественных опухолей встречается при РЭ, достигая 20–40 % [8, 9]. В нашем исследовании выпадение генов MMR установлено в 36 % всех исследуемых случаев РЭ, в большинстве своем за счет выпадения *MLH1* и *PMS2*. Только в 1 наблюдении отсутствовала экспрессия *MSH2* и *MSH6*. Интересно было определить, какова частота MSI при ЭИН, так как эти данные практически не встречаются в литературе. При ЭИН выпадение генов *MLH1* и *PMS2* выявилось в 1 случае, что составило 3 % всех наблюдений. При доброкачественной ГЭ случаев MSI выявлено не было. Таким образом, MSI, и потеря экспрессии *MLH1* в частности, не может быть критерием для диагностики предракового заболевания эндометрия. Однако при выявлении MSI в случаях ГЭ с большой долей вероятности можно утверждать о наличии сосуществующего РЭ.

Имеется достаточное количество данных, в том числе ракового геномного атласа, подтверждающих роль β-катенин-зависимого сигнального пути в эндометриальном канцерогенезе [9]. Выявление экспрессии β-катенина не только в цитоплазме клетки, но и в его ядре (цитоплазматически-ядерный переход) может быть прогностически неблагоприятным признаком дальнейшей злокачественной трансформации [10].

Анализ наших данных подтверждает большую ядерную экспрессию β-катенина в случаях РЭ. Есть тенденция увеличения этого показателя с нарастанием степени атипических клеточных изменений. Существенные отличия выявлены в группах ГЭ и РЭ. У пациенток с доброкачественной ГЭ в некоторых случаях также был установлен переход белка из мембранно-цитоплазматической локализации в ядерную, однако 5-летнее наблюдение за этими пациентками не выявило у них злокачественной трансформации гиперпластически измененного эндометрия. Таким образом, β-катенин можно использовать как диагностически неблагоприятный признак малигнизации, однако в качестве прогностического фактора его использование малоинформативно.

Экспрессия рецепторов стероидных гормонов, ее роль в процессе канцерогенеза и возможности использования как предикторного фактора до сих пор остаются предметом дискуссий, так как существует множество противоречивых данных литературы. Результаты настоящего исследования продемонстрировали снижение экспрессии рецепторов стероидных гормонов при нарастании степени клеточной атипии: самая выраженная экспрессия отмечена в случаях доброкачественной ГЭ, самые низкие показатели — при РЭ. Возможно, эта тенденция связана с физиологическими обусловленными процессами, происходящими

в эндометрии в зависимости от периодов репродуктивного старения женщины. Так как РЭ чаще встречается в период постменопаузы, когда количество рецепторов уменьшается, логично предположить, что снижение экспрессии рецепторов стероидных гормонов напрямую не связано с патологическими изменениями клеток эндометрия и не может быть расценено как маркерное событие малигнизации.

Представленное исследование показало тенденцию нарастания индекса пролиферации от самого низкого значения при доброкачественной ГЭ к самому высокому при РЭ. Ki-67 достоверно выше в группе РЭ по сравнению с ЭИН и ГЭ. Оценка индекса Ki-67 целесообразна при дифференциальной диагностике заболеваний эндометрия.

При построении логистических регрессий Ki-67 был выбран системой как основа классификационной модели при дифференциальной диагностике ЭИН и РЭ, однако сила регрессии составила только 70 % и охват модели — 32 % случаев (см. табл. 3), а при дифференциальной диагностике ГЭ и РЭ Ki-67 вошел в панель маркеров совместно с *PTEN* (сила классификационной регрессии составила 88 % при охвате 75 % случаев) (см. табл. 3).

Таким образом, можно охарактеризовать исследуемые группы по молекулярным событиям, происходящим в клетках (табл. 4).

Гены, потеря экспрессии которых значимо связана с гистологической картиной, можно разделить на те, которые выявляются на стадии предраковых изменений и позволяют дифференцировать ЭИН от ГЭ (*PAX2* и *PTEN*), и те гены, которые чаще выявляются в случаях РЭ (*ARID1A*, dMMR/MSI-H), т.е. выпадение экспрессии 1 из 4 следующих генов: *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2* более характерно для РЭ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что наиболее ранним молекулярным событием в эндометриальном канцерогенезе является потеря экспрессии *PAX2* и *PTEN*. Экспрессия остальных генов нарушается позже.

Данное исследование показывает, что ЭИН имеет сходные генные мутации с эндометриоидным РЭ и является его истинным предраком, в то время как для ГЭ нехарактерны генные мутации, а значит, ГЭ без атипии может быть расценена как доброкачественное заболевание и не является частью цепочки последовательного эндометриального канцерогенеза.

Таблица 4. Молекулярные события, характерные для ГЭ, ЭИН и РЭ

Table 4. Molecular features of EH, EIN, and EC

Показатель Parameter	ГЭ без атипии EH without atypia	ЭИН EIN	РЭ EC
Ki-67	Самый низкий Lowest	Более высокий Higher	Наиболее высокий Highest
Ядерная экспрессия β-катенина Nuclear expression of β-catenin	Редко встречается Rare	Выражена менее интенсивно Less intensive	Выражена наиболее интенсивно Most intensive
Эстрогеновые рецепторы Estrogen receptors	Самый высокий показатель Highest	Ниже Lower	Самый низкий Lowest
Прогестероновые рецепторы Progesterone receptors	Самый высокий показатель Highest	Ниже Lower	Самый низкий Lowest
Потеря экспрессии <i>PAX2</i> Loss of <i>PAX2</i> expression	Встречается крайне редко Exceedingly rare	Встречается с одинаковой частотой Same frequency	
Потеря экспрессии <i>PTEN</i> Loss of <i>PTEN</i> expression	Практически не встречается Almost never	Встречается с одинаковой частотой Same frequency	
Потеря экспрессии <i>ARID1A</i> Loss of <i>ARID1A</i> expression	Не встречается Never	Не встречается Never	Встречается примерно в 1/3 случаев In approximately 1/3 of cases
MSI Microsatellite instability	Не встречается Never	Встречается крайне редко Exceedingly rare	Встречается примерно в 1/3 случаев In approximately 1/3 of cases

Примечание. ГЭ — гиперплазия эндометрия; ЭИН — эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия; РЭ — рак эндометрия.
Note. EH — endometrial hyperplasia; EIN — endometrioid intraepithelial neoplasia; EC — endometrial cancer.

Заключение

Результаты настоящего исследования подчеркивают, что ЭИН, а не доброкачественная ГЭ является морфологической формой предрака эндометриальной аденокарциномы эндометрия. Потеря экспрессии *PAX2*, *PTEN* может рассматриваться как начальный

признак злокачественной трансформации ГЭ. Оценка морфологических данных и экспрессии панели маркеров *PAX2*, *PTEN*, *ARID1A*, β -катенина, индекса Ki-67, *PMS2* и *MLH1* позволит улучшить диагностический поиск при подозрении на малигнизацию ГЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lokuhetty D., White V.A., Watanabe R. Female Genital Tumours. 5th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 2020. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020>.
2. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. WHO Classification of Tumours. 4th edn. 2014. No. 6. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Female-Reproductive-Organs-2014>.
3. Baak J.P.A., 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;103:2304–12. DOI: 10.1002/cncr.21058
4. Mutter G.L., Kauderer J., Baak J.P.A., Alberts D. Biopsy histomorphometry predicts uterine myoinvasion by endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Hum Pathol* 2008;39:866–74. DOI: 10.1016/j.humpath.2007.09.023
5. Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M. et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol* 2016;27(1):e8. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e8
6. Ferenczy A., Gelfand M.M. Гинекология по Эмилию Новаку. Под ред. Дж. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. М.: Практика, 2002. С. 267.
7. Ferenczy A., Gelfand M.M. Novak's Gynecology. Ed. by J. Berek, E. Adashi, P. Hillard. Moscow: Praktika, 2002. P. 267. (In Russ.)
8. 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
9. León-Castillo A., de Boer S.M., Powell M.E. et al. PORTEC consortium. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2020;38(29):3388–97. DOI: 10.1200/jco.20.00549
10. Kandoth C., Schultz N., Cherniack A.D. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67–73. DOI: 10.1038/nature12113
11. Travaglini A., Raffone A., Saccone G. et al. Immunohistochemical nuclear expression of β -catenin as a surrogate of CTNNB1 Exon 3 mutation in endometrial cancer. *Am J Clin Pathol* 2019;151:529–38. DOI: 10.1093/ajcp/ajq178

Вклад авторов

М.С. Собивчак: получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;
А.Э. Протасова: разработка дизайна исследования, научное редактирование рукописи;
Г.А. Раскин: получение данных для анализа, научное редактирование рукописи;
М.С. Мухина, А.С. Каурцева: получение данных для анализа.

Authors' contributions

M.S. Sobivchak: obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, reviewing publications on the topic of the article, writing the article;
A.E. Protasova: research design development, scientific editing of the article;
G.A. Raskin: obtaining data for analysis, scientific editing of the article;
M.S. Mukhina, A.S. Kaurtseva: obtaining data for analysis.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.