

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-105-112>

Микросателлитная нестабильность – надежный маркер сосуществующего эндометриального рака при атипической гиперплазии эндометрия

А.Э. Протасова¹⁻⁴, Г.А. Раскин^{1, 5}, М.С. Собивчак⁶

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 «АВА-ПЕТЕР»; Россия, 196634 Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, 4, корп. 2;

⁵ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. Сергея Березина»; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Карла Маркса, 43;

⁶Медицинский центр «Euromed Clinic»; Россия, 191124 Санкт-Петербург, Суворовский проспект, 60

Контакты: Анна Эдуардовна Протасова protasova1966@yandex.ru

Введение. Рак эндометрия (РЭ) занимает лидирующие позиции в структуре онкогинекологической заболеваемости. Отмечен рост встречаемости данной нозологии у женщин репродуктивного возраста. Морфологическая предраковая форма эндометриальной аденокарциномы – эндометриальная интраэпителиальная неоплазия (ЭИН), или атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ) – сложна для диагностики: отмечена высокая частота ее гиподиагностики, которая приводит к ошибочной лечебной стратегии. Для повышения точности установления диагноза изучаются дополнительные иммуногистохимические маркеры, которые не входят в рутинную практику врача. Крайне перспективной для прогноза эндометриальной малигнизации является оценка работы генов системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (DNA mismatch repair system, MMR).

Цель исследования – оценить диагностическую значимость микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) у пациенток с АГЭ для исключения сосуществующего РЭ.

Материалы и методы. В исследование включены 72 гистологических образца: 36 случаев ЭИН и 36 случаев РЭ, 14 из которых в сочетании с ЭИН. Для оценки микросателлитного статуса проведено иммуногистохимическое окрашивание препаратов с определением 4 маркеров: MLH1, PMS2, MSH2, MSH6.

Результаты. Из 36 случаев ЭИН только в 1 (3 %) образце выявлено выпадение генов *PMS2* и *MLH1*, остальные образцы ЭИН продемонстрировали микросателлитную стабильность. В 5 (36 %) из 14 случаев сочетанной патологии РЭ и ЭИН выявлена MSI/dMMR. В 8 (36 %) из 22 образцов РЭ выявлен дефицит MMR. При потере *PMS2* вероятность попадания в группу РЭ повышается в 9 раз (отношение шансов 9,1). При этом о наличии фокусов аденокарциномы в случае АГЭ при подтверждении MSI можно утверждать с вероятностью 93 %. Выявление MSI в гистологическом образце чаще сопряжено с наличием РЭ, при этом выпадение именно генов *PMS2* и/или *MLH1* повышает вероятность онкологического диагноза. Если в ходе дополнительного иммуногистохимического анализа будет наблюдаться выпадение этих генов, можно диагностировать РЭ даже при неоднозначной гистологической картине.

Выводы. Выявление MSI/dMMR при АГЭ с крайне высокой долей вероятности свидетельствует о наличии фокусов сосуществующей аденокарциномы эндометрия. Выявление MSI/dMMR при лечении РЭ целесообразно на этапе установления диагноза.

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

Для цитирования: Протасова А.Э., Раскин Г.А., Собивчак М.С. Микросателлитная нестабильность – надежный маркер сосуществующего эндометриального рака при атипической гиперплазии эндометрия. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):105–12.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-105-112>

Microsatellite instability as a reliable marker of coexisting endometrial cancer in atypical endometrial hyperplasia

A.E. Protasova¹⁻⁴, G.A. Raskin^{1, 5}, M.S. Sobivchak⁶

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 Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

⁴AVA-PETER LLC; Build. 2, 4 Ilyushina St., Saint Petersburg 196634, Russia;

⁵Medical and Diagnostic Center of the S. Berezin International Institute of Biological Systems; 43 Karla Marksa St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁶Medical Center "Euromed Clinic"; 60 Suvorovskiy Prospekt, Saint Petersburg 191124, Russia

Contacts: Anna Eduardovna Protasova protasova1966@yandex.ru

Background. Endometrial cancer (EC) dominates in the structure of gynecological cancer morbidity. There has been an increase in this nosology in women of reproductive age. The morphological precancerous form of endometrioid adenocarcinoma is endometrial intraepithelial neoplasia (EIN), or atypical endometrial hyperplasia (AEH), that is difficult to diagnose: there is a high percentage of underdiagnosis resulting in a wrong treatment strategy. To improve the accuracy of diagnosis, additional immunohistochemical markers are being studied that are not part of the physician's routine practice. Extremely promising for the prognosis of endometrial malignancy is the assessment of the functioning of the genes of the DNA mismatched nucleotide repair system (DNA mismatch repair system, MMR).

Aim. To assess the diagnostic value of (microsatellite instability, MSI) in patients with AEH to rule out coexisting endometrial cancer.

Materials and methods. The study includes 72 histological samples: 36 cases of EIN and 36 cases of EC, 14 of which were combined with EIN. To assess the microsatellite status, immunohistochemical staining of specimens was done with the identification of 4 markers, i. e. MLH1, PMS2, MSH2, MSH6.

Results. It was found that out of 36 cases of EIN, only one sample showed loss of the *PMS2* and *MLH1* genes, which amounted to 3 %; the remaining EIN samples showed microsatellite stability. In 5 (36 %) out of 14 cases of combined EC and EIN pathology, MSI/dMMR was identified. Eight (36 %) out of 22 EC samples were found to have MMR deficiency. Loss of *PMS2* increases the likelihood of being classified as EC 9-fold (odds ratio 9.1). With that, the presence of foci of adenocarcinoma in the case of AEH if MSI is confirmed can be asserted with a probability of 93 %. The detection of MSI in a histological sample is more often associated with the presence of EC, while the loss of the *PMS2* and/or *MLH1* genes increases the likelihood of a cancer diagnosis. If during additional immunohistochemical analysis a loss of these genes is observed, then EC can be diagnosed, even with an ambiguous histological pattern.

Conclusion. Detection of MSI/dMMR in AEH indicates the presence of foci of coexisting endometrioid adenocarcinoma with an extremely high degree of probability. Detection of MSI/dMMR in the treatment of EC is advisable at the stage of diagnosis.

Keywords: microsatellite instability, endometrial cancer, atypical endometrial hyperplasia

For citation: Protasova A.E., Raskin G.A., Sobivchak M.S. Microsatellite instability as a reliable marker of coexisting endometrial cancer in atypical endometrial hyperplasia. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(2):105–12. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-105-112>

Введение

Эндометриальная интраэпителиальная гиперплазия (ЭИН), или атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ), является истинным предраком, предшественником аденокарциномы эндометрия. Риск прогрессирования атипической формы в рак эндометрия (РЭ) при однолетнем наблюдении составляет 8,2 % [1] и достигает 42 % при долгосрочном мониторинге [2].

Существенным для практической деятельности является тот факт, что примерно в 40 % случаев ЭИН в биопсийном материале при проведении срочной гистерэктомии обнаруживается РЭ [3]. Таким образом, в трети, а по некоторым источникам, в половине образцов АГЭ имеются сопутствующие фокусы аденокарциномы. Очень важно научиться избегать недооценки степени атипии при установлении диагноза ЭИН для принятия верных клинических решений, особенно при применении консервативного подхода, направленного на сохранение фертильности.

Одной из проблем надежной диагностики ЭИН являются сложности гистологической верификации. Расхождения в морфологическом заключении встречаются в 50 % случаев [4]. Субъективные критерии оценки, опыт патоморфолога, качество предоставляемого материала могут влиять на окончательный диагноз. В настоящее время эти проблемы пытаются преодолеть, применяя иммуногистохимические (ИГХ) маркеры, которые могут повысить достоверность диагностики. По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения 2020 г., желательным для установления диагноза ЭИН является определение белков системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (DNA mismatch repair system, MMR) [5].

Система репарации ДНК существует для распознавания и восстановления несовпадающих оснований во время репликации ДНК, особенно в микросателлитах. Микросателлиты — это повторяющиеся последовательности ДНК, которые широко распространены

в геноме и тесно связаны со многими ключевыми генами. Считается, что микросателлиты играют важную роль в формировании и реорганизации структур хромосом, влияющих на репликацию и экспрессию генов [6]. Из-за мутаций или эпигенетических изменений любого из генов системы репарации ДНК (*MSH2*, *MSH3*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2*, *EXO1*) нормальная функция MMR нарушается, что приводит к накоплению множества мутаций и появлению микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI) [6, 7]. MSI играет значительную роль в канцерогенезе, в том числе опухолей эндометрия, и тесно связана с их возникновением, прогрессированием и прогнозом [6, 8].

Эндометриоидная аденокарцинома является одной из самых распространенных опухолей с MSI среди sporadических злокачественных новообразований и, по данным крупного метаанализа, встречается примерно в 25 % случаев [9]. Отмечено также, что MSI в целом и аномальное метилирование *MLH1* в частности являются ранними событиями в канцерогенезе РЭ и обнаруживаются на стадии предраковых поражений [10]. В настоящее время имеется дефицит данных о распространенности нарушений MMR при АГЭ, хотя из литературы известно, что АГЭ имеет мутационные повреждения, сходные с таковыми при РЭ [5].

Цель исследования — оценить диагностическую значимость MSI у пациенток с АГЭ для исключения сосуществующего РЭ.

Материалы и методы

Исследование проведено на основании гистологического материала 72 пациенток с диагнозами ЭИН и эндометриоидной аденокарциномы. Проводился ретроспективный анализ морфологических данных, которые были пересмотрены в специализированном онкологическом учреждении с учетом новой бинарной классификации гиперпластических процессов и морфологических критериев Всемирной организации здравоохранения 2014 г. В анализ включены 36 случа-

ев ЭИН, 14 случаев ЭИН с фокусами аденокарциномы (что составило 28 % всех случаев АГЭ) и 22 случая РЭ. Исходя из гистологических данных, были сформированы 3 изучаемые группы: группа РЭ, сочетанная группа РЭ и АГЭ и группа предрака. Проводились сравнение и анализ 3 отдельных групп и комбинации групп предрака и РЭ с сочетанной группой для выявления наиболее достоверных результатов и создания эффективной диагностической модели.

Иммуногистохимическое исследование проведено по стандартному протоколу с определением основных белков MMR (*MSH6*, *MSH2*, *PMS2*, *MLH1*) с использованием запатентованных моноклональных антител (табл. 1).

Отсутствие окрашивания ядер клеток оценивалось как отсутствие экспрессии данного гена. При выпадении одного из генов MMR образец считался образцом с дефицитом микросателлитной стабильности (deficient mismatch repair, dMMR). Все случаи MSI подтверждены методом секвенирования нового поколения в молекулярно-генетической лаборатории г. Новосибирска.

Анализ собственных данных выполнялся при помощи статистической программы IBM SPSS Statistics 27 с применением логистического регрессионного анализа и статистического классификационного метода «Дерево решений». Критерием статистической достоверности получаемых выводов считалась общепринятая в медицине величина $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что из 36 случаев ЭИН только в 1 (3 %) образце выявлено выпадение генов *PMS2* и *MLH1*, остальные образцы ЭИН показали микросателлитную стабильность (рис. 1). В 5 (36 %) из 14 случаев сочетанной патологии РЭ и ЭИН выявлена MSI/dMMR: 1 (20 %) случай за счет выпадения *MSH6*, *MSH2*, и в 4 (80 %) случаях наблюдалось нарушение работы *PMS2* и *MLH1* (рис. 2). В 8 (36 %) из 22 образцов РЭ выявлен дефицит MMR: во всех случаях

Таблица 1. Спецификация антител, использованных для выявления микросателлитной нестабильности
Table 1. Specification of antibodies used to identify microsatellite instability

Антитела Antibodies	Клон Clone	Характер антител Nature of antibodies	Разведение Dilution	Производитель Manufacturer
MSH6	EP49	Мышиные моноклональные Mice monoclonal	1:100	DAKO
PMS2	EP51	Кроличьи моноклональные Rabbit monoclonal	1:25	DAKO
MSH2	FE11	Мышиные моноклональные Mice monoclonal	1:100	DAKO
MLH1	ES05	Мышиные моноклональные Mice monoclonal	—	Leica

наблюдалось отсутствие экспрессии белков PMS2 и MLH1.

При построении логистических регрессий и деревьев решений были выявлены значимые модели с высокой специфичностью и высокой процентной точностью классификаций. Наиболее значимыми генами оказались *PMS2* и *MLH1*, наиболее подходящими группами для анализа — группа предрака и комбинированная группа РЭ и сочетанной патологии РЭ и АГЭ. Дальнейшие результаты приведены для этих групп.

При дифференциальной диагностике предрака и РЭ выпадение гена *PMS2* и/или *MLH1* имеет чувствительность 33 % и специфичность 97 % с точностью

классификации 65 %. При потере *PMS2* и/или *MLH1* вероятность попадания в группу РЭ повышается в 9,1 раза (отношение шансов 9,1) (табл. 2).

При построении дерева решений были получены следующие результаты: при отсутствии экспрессии *PMS2* гистологическое заключение РЭ будет установлено в 92 % случаев даже при неоднозначной морфологической картине (рис. 3).

Обсуждение

Нами была подтверждена высокая частота встречаемости сосуществующего РЭ в образцах с ЭИН — 28 %. Эти данные еще раз подчеркивают необходимость более

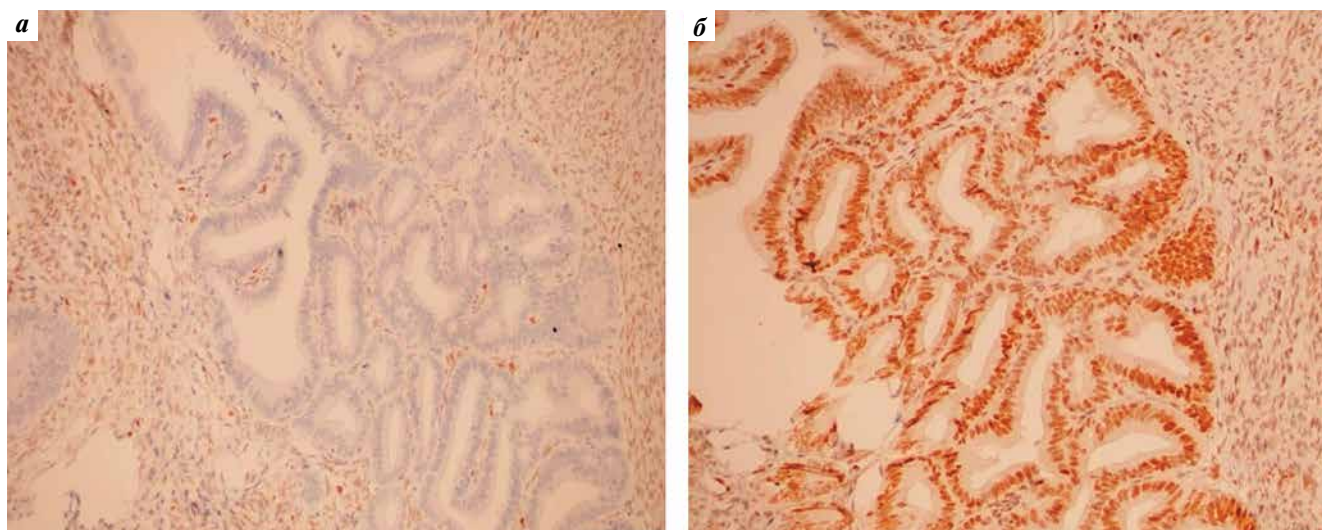


Рис. 1. Микросателлитный статус в препаратах эндометриальной интраэпителиальной неоплазии: а — *MLH1*-отрицательное окрашивание, $\times 200$. Доля случаев микросателлитной нестабильности — 3 %; б — *MSH6*-положительное окрашивание, $\times 200$. Доля случаев без дефицита микросателлитной стабильности — 97 %

Fig. 1. Microsatellite status in specimens of endometrial intraepithelial neoplasia: а — *MLH1* negative staining, $\times 200$. The proportion of cases of microsatellite instability is 3 %; б — *MSH6* positive staining, $\times 200$. The proportion of cases without microsatellite stability deficiency is 97 %

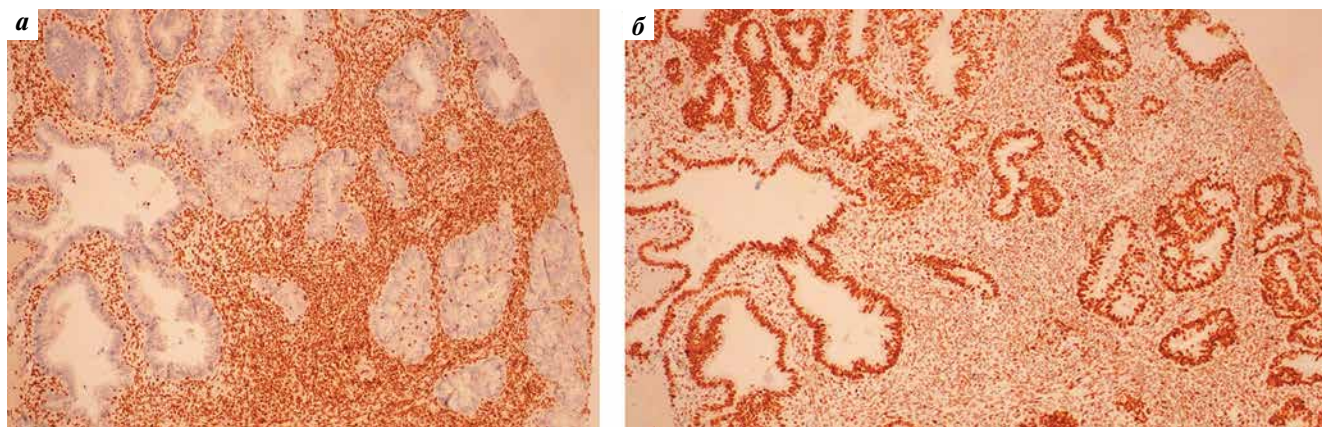


Рис. 2. Микросателлитный статус в препаратах аденокарциномы эндометрия с фокусами эндометриальной интраэпителиальной неоплазии: а — *MLH1*-отрицательное окрашивание, $\times 200$. Доля случаев микросателлитной нестабильности — 36 %; б — *MSH6*-положительное окрашивание, $\times 200$

Fig. 2. Microsatellite status in endometrioid adenocarcinoma specimens with foci of endometrial intraepithelial neoplasia: а — *MLH1* negative staining, $\times 200$. The proportion of cases of microsatellite instability is 36 %; б — *MSH6* positive staining, $\times 200$

Таблица 2. Диагностическая точность иммуногистохимических маркеров для дифференциации предрака и рака эндометрия
Table 2. Diagnostic accuracy of immunohistochemical markers for differentiating precancer and endometrial cancer

Иммуногистохимический маркер Immunohistochemical marker	Рак эндометрия и атипичная гиперплазия эндометрия Endometrial cancer and atypical endometrial hyperplasia	
MSH6	Нет различий No difference	
MSH2		
MLH1	Относительный риск Relative risk	2,269
	Отношение шансов Odds ratio	9,1
	Чувствительность, % Sensitivity, %	33
	Специфичность, % Specificity, %	97
PMS2	Относительный риск Relative risk	2,269
	Отношение шансов Odds ratio	9,1
	Чувствительность, % Sensitivity, %	33
	Специфичность, % Specificity, %	97
Микросателлитная нестабильность Microsatellite instability	Отношение шансов Odds ratio	2,342
	Чувствительность, % Sensitivity, %	36
	Специфичность, % Specificity, %	97

углубленного и внимательного обследования пациенток с первичным диагнозом ЭИН. Одним из способов улучшения качества диагностики ЭИН, на наш взгляд, может быть повышение информативности морфологического материала. Если атипичные клетки были получены при аспирационной биопсии эндометрия или раздельном диагностическом выскабливании полости матки и цервикального канала, необходимо выполнение ИГХ-исследования. При недостаточности материала для исследования целесообразно выполнение гистероскопии с повторным забором образцов эндометрия для гистологического и ИГХ-исследований. Если морфологическая оценка проводилась не в специализированном учреждении, материал обязательно должен быть пересмотрен патоморфологом-экспертом в специализированной онкопатоморфологической лаборатории с возможным применением уточняющих ИГХ-методик, которые рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения в 2020 г. К ним относится оценка PAX2, PTEN и MSI [5] (табл. 3).

Предложенные нами рекомендации коррелируют с обновленным клиническим консенсусом Американской коллегии акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) по ведению пациенток с ЭИН от 2023 г. Один из постулатов данного консенсуса звучит так: гинекологи должны попытаться исключить сопутствующую карциному эндометрия у пациенток с рабочим диагнозом ЭИН (АГЭ). Гистероскопическое исследование с дальнейшим забором эндометрия является наиболее точным методом выявления сопутствующего рака [11]. В российских клинических рекомендациях также подчеркнута высокая (40–60 %) вероятность наличия сопутствующего РЭ при АГЭ и предложена гистерэктомия как наиболее целесообразная лечебная стратегия [12]. Такая тактика исключает сохранение репродуктивной функции.

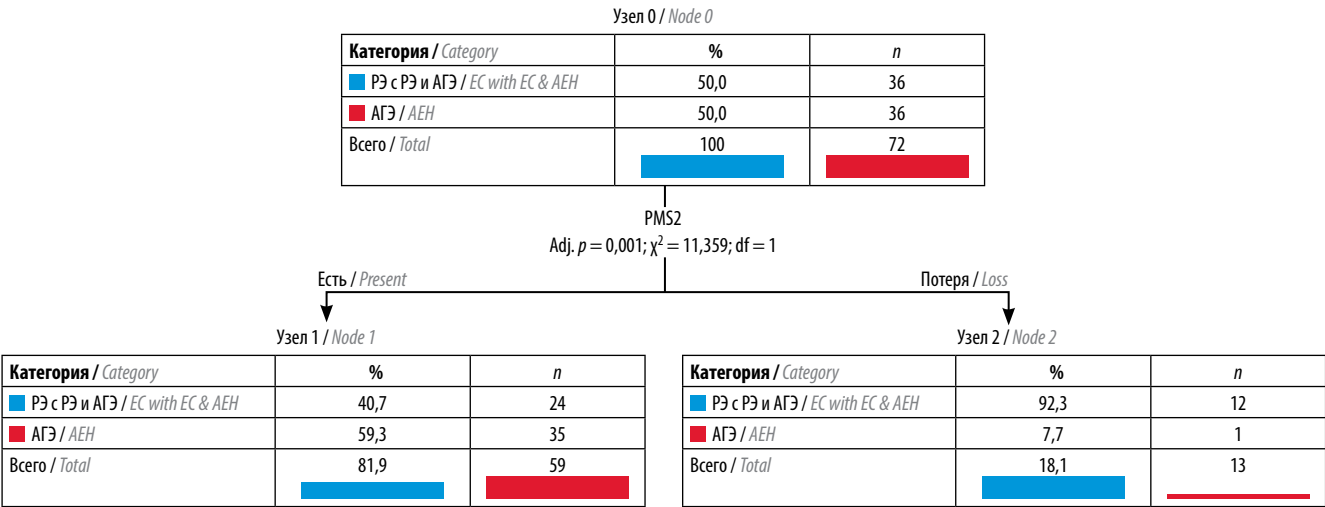


Рис. 3. Дерево решений для верификации рака эндометрия на основании экспрессии PMS2. РЭ — рак эндометрия; АГЭ — атипичная гиперплазия эндометрия

Fig. 3. Decision tree for endometrial cancer verification based on PMS2 expression. EC — endometrial cancer; AEH — atypical endometrial hyperplasia

Таблица 3. Показания для иммуногистохимического исследования при эндометриальной гиперплазии и аденокарциноме эндометрия согласно современным российским и международным рекомендациям
Table 3. Indications for immunohistochemical study for endometrial hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma according to current Russian and international recommendations

Рекомендации и гайдлайны Recommendations and guidelines	Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия Endometrial intraepithelial neoplasia	Эндометриоидная аденокарцинома Endometrioid adenocarcinoma
Всемирная организация здравоохранения, 2020 г. World Health Organization, 2020	Как желательные диагностические критерии: PTEN, PAX2, MSI As desirable diagnostic criteria: PTEN, PAX2, MSI	Рекомендованы для определения молекулярных подтипов Recommended to identify molecular subtypes
ESMO – ESTRO – ESGO Consensus 2016 г. «Endometrial Cancer» (обновления 2017 г.) ESMO – ESTRO – ESGO Consensus 2016 “Endometrial Cancer” (updates of 2017)	В сложных случаях дифференциальной диагностики доброкачественных изменений от эндометриальной интраэпителиальной неоплазии рекомендовано ИГХ-определение PTEN, PAX2, MLH1, ARID1a In complicated cases of differential diagnosis of benign changes from endometrial intraepithelial neoplasia, IHC determination of PTEN, PAX2, MLH1, ARID1a is recommended	—
ESGO/ESTRO/ESP Guidelines 2020	—	Для выявления пациенток с синдромом Линча показана ИГХ-оценка MSI во всех случаях эндометриоидной карциномы. Использование ИГХ-оценки (p53, MSH6 и PMS2) поощряется для установления молекулярного подтипа опухоли эндометрия To identify patients with Lynch syndrome, IHC assessment of MSI is indicated in all cases of endometrial carcinoma. The use of IHC assessment (p53, MSH6 and PMS2) is encouraged to establish the molecular subtype of endometrial tumor
Клинические рекомендации Минздрава России «Гиперплазия эндометрия» 2021 г. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia «Endometrial hyperplasia», 2021	Нет рекомендаций по ИГХ-исследованию эндометрия No recommendations for IHC examination of the endometrium	—
Клинические рекомендации Минздрава России «Рак тела матки» 2021 г. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia «Uterine cancer», 2021	—	При необходимости морфологической верификации диагноза может применяться ИГХ-исследование (без указания конкретных маркеров) If morphological verification of the diagnosis is necessary, the IHC examination can be used (without indicating specific markers)
Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) 2023 г. Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO), 2023	—	ИГХ-оценка MSI целесообразна при прогрессировании рака эндометрия для оценки эффективности иммунотерапии. Также приведена морфологическая классификация Всемирной организации здравоохранения 2020 г. с указанием молекулярных подтипов, но нет рекомендаций по ИГХ-исследованию IHC assessment of MSI is advisable in case of endometrial cancer progression to assess the effectiveness of immunotherapy. The World Health Organization 2020 morphological classification is also given indicating molecular subtypes, but there are no recommendations for IHC examination

Примечание. MSI – микросателлитная нестабильность; ИГХ – иммуногистохимический.
Note. MSI – microsatellite instability; IHC – immunohistochemical.

Данные о возможностях применения уточняющей диагностики (например, ИГХ-определения MSI) при АГЭ для исключения фокусов аденокарциномы не приводятся (см. табл. 3).

Выявленная нами частота встречаемости MSI при РЭ совпала с данными геномного атласа [13]. MSI/dMMR обнаруживается примерно в 30–40 % случаев РЭ, в большинстве случаев за счет выпадения *PMS2* и *MLH1*. По результатам проведенного нами исследования выявлено, что только 1 (3 %) образец истинного предрака эндометрия без фокусов аденокарциномы был с ИГХ-признаками MSI, в то время как dMMR был выявлен более чем у трети (36 %) пациенток с АГЭ в сочетании с фокусами РЭ.

При выявлении отрицательного ИГХ-окрашивания *PMS2* (т.е. при подтверждении MSI) в образце вероятность диагноза рака, а не предрака эндометрия составляет 97 %. Таким образом, можно говорить о высокой специфичности данного метода диагностики, хотя его чувствительность низкая и составляет всего 33 %. При сохранной экспрессии генов MMR нельзя с уверенностью диагностировать то или иное состояние.

Подтверждение MSI, в частности за счет выпадения *PMS2*, в препарате АГЭ увеличивает риск обнару-

жения аденокарциномы в 9 раз. Более того, дерево решений позволяет утверждать, что диагноз РЭ будет установлен в 92 % случаев при выявлении MSI, даже если гистологическая картина неоднозначна.

Полученные нами данные указывают на целесообразность внедрения в клинические рекомендации уточняющих диагностических критериев, включающих определение MSI у всех пациенток с рабочим диагнозом АГЭ.

Ввиду внедрения новых опций иммунотерапии РЭ на этапе адъювантной терапии в практические рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) предполагается целесообразным внесение требования к определению статуса MSI сразу после первичного диагностического исследования.

Выводы

Необходимо более углубленное обследование всех пациенток с первичным диагнозом АГЭ. Выявление MSI/dMMR при АГЭ с крайне высокой долей вероятности будет свидетельствовать о наличии фокусов сосуществующей аденокарциномы эндометрия. В случае лечения РЭ диагностическое исследование MSI целесообразно выполнять при установлении первичного диагноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Doherty M.T., Sanni O.B., Coleman H.G. et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(4):e0232231. DOI: 10.1371/journal.pone.0232231
2. Lacey J.V., 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):788–92. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1315
3. Trimble C.L., Kauderer J., Zaino R. et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006;106(4):812–9. DOI: 10.1002/cncr.21650
4. Kurman R.J., McConnell T.G. Precursors of endometrial and ovarian carcinoma. *Virchows Arch* 2010;456(1):1–12. DOI: 10.1007/s00428-009-0824-9
5. Lokuhetty D., White V.A., Watanabe R.L. Internal Agency for Research on Cancer (IARC). Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours Editorial Board. 5th edn. 2020.
6. Yang G., Zai Z. Correlations between microsatellite instability and the biological behaviour of tumours. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145(12):2891–9. DOI: 10.1007/s00432-019-03053-4
7. Haruma T., Nagasaka T., Nakamura K. et al. Clinical impact of endometrial cancer stratified by genetic mutational profiles, *POLE* mutation, and microsatellite instability. *PloS One* 2018;13(4):e0195655. DOI: 10.1371/journal.pone.0195655
8. Zauber P., Denehy T.R., Taylor R.R. et al. Strong correlation between molecular changes in endometrial carcinomas and concomitant hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(5):863–8. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000421
9. Jumaah A.S., Al-Haddad H.S., Salem M.M. et al. Mismatch repair deficiency and clinicopathological characteristics in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Pathol Transl Med* 2021;55(3):202–11. DOI: 10.4132/jptm.2021.02.19
10. Abushahin N., Pang S., Li J. et al. Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *Intech Open* 2012. DOI: 10.5772/30988. Available at: <https://www.intechopen.com/chapters/27767>.
11. Management of Endometrial Intraepithelial Neoplasia or Atypical Endometrial Hyperplasia: ACOG Clinical Consensus No. 5. *Obstet Gynecol* 2023;142(3):735–44. DOI: 10.1097/AOG.00000000000005297
12. Клинические рекомендации «Гиперплазия эндометрия». Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 45 с. Clinical Guideline “Endometrial Hyperplasia”. Ministry of Health of Russia, 2021. 45 p. (In Russ.).
13. Levine D.A., The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73. DOI: 10.1038/nature12113

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Authors' contributions. All authors made equivalent contributions to the publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Э. Протасова / A.E. Protasova: <https://orcid.org/0000-0001-7930-8048>

М.С. Собивчак / M.S. Sobivchak: <https://orcid.org/0009-0007-7239-7122>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Данная публикация выпущена при финансовой поддержке ООО «Эйсай».
Funding. The article was published with the financial support of Eisai Co., Ltd.