

DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-109-118



Эндоцервикальные аденокарциномы. Цитологическая, гистологическая и молекулярно-генетическая диагностика

О.Г. Григорук, Т.А. Москвина, Д.А. Цой, А.С. Степанова, Л.М. Базулина, Е.С. Сигитова, Т.В. Пономарева, В.К. Илинский, Ю.А. Брылева, О.В. Самуйленкова, С.Ю. Бахарев, Е.Э. Пупкова, А.В. Барон, А.В. Федоскина

КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; Россия, 656045 Барнаул, Змеиногорский тракт, 110к;
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 656038 Барнаул, проспект
Ленина, 40

Контакты: Ольга Григорьевна Григорук cytolakod@rambler.ru

Цель настоящего исследования заключалась в изучении эффективности цитологического метода диагностики эндоцервикальных аденокарцином. В работе использованы методы традиционной и жидкостной цитологии, гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований. Группа эндоцервикальных аденокарцином, диагностированных цитологическим методом с последующим гистологическим подтверждением, составила 25 наблюдений в течение года, в числе которых 2 наблюдения соответствуют эндоцервикальной аденокарциноме *in situ*. Признаки железистой дифференцировки при использовании метода жидкостной цитологии определялись лучше, чем при традиционном цитологическом исследовании. После типирования на вирус папилломы человека (ВПЧ) ретроспективно проанализированы цитологические особенности всех эндоцервикальных аденокарцином ($n = 15$).

Определены клеточные характеристики ВПЧ-ассоциированных типичной и муцинозной аденокарцином. В числе ВПЧ-независимых отмечены по 1 наблюдению светлоклеточная и мезонефральная аденокарциномы.

Результаты исследования указывают на то, что эндоцервикальные аденокарциномы представляют собой гетерогенную группу новообразований. Количество эндоцервикальных аденокарцином составляет 10,7 % всех первичных карцином шейки матки ($n = 214$). В соответствии с гистологическим типом ВПЧ-ассоциированные эндоцервикальные аденокарциномы составили 80 %. ВПЧ-независимые эндоцервикальные аденокарциномы отмечены в 20 % наблюдений. Клеточных различий между инвазивными эндоцервикальными аденокарциномами и аденокарциномами *in situ* цитологически не отмечено.

Обнаружение мутаций в некоторых наблюдениях является важным диагностическим критерием, уточняющим принадлежность эндоцервикальной аденокарциномы к редко определяемому типу.

Ключевые слова: эндоцервикальная аденокарцинома, цитологическая и гистологическая диагностика, жидкостная цитология, иммуногистохимическое ВПЧ-типирование аденокарцином, мутации в гене *KRAS* при мезонефрическом типе

Для цитирования: Григорук О.Г., Москвина Т.А., Цой Д.А. и др. Эндоцервикальные аденокарциномы. Цитологическая, гистологическая и молекулярно-генетическая диагностика. Опухоли женской репродуктивной системы 2022; 18(2):109–118. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-109-118

Endocervical adenocarcinomas. Cytological, histological, and molecular diagnostics

O.G. Grigoruk, T.A. Moskvina, D.A. Tsoy, A.S. Stepanova, L.M. Bazulina, E.S. Sigitova, T.V. Ponomareva, V.K. Ilinskiy, Yu.A. Bryleva, O.V. Samuilenkova, S. Yu. Bakharev, E.E. Pupkova, A.V. Baron, A.V. Fedoskina

Altai Regional Oncology Dispensary; 110k Zmeinogorskiy Tract, Barnaul 656045, Russia;
Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia; 40 Lenina Prospekt, Barnaul 656038, Russia

Contacts: Olga Grigoryevna Grigoruk cytolakod@rambler.ru

This study was undertaken to analyze the effectiveness of cytological diagnostics of endocervical adenocarcinomas. We compared conventional liquid-based cytology, histology, immunohistochemistry, and molecular testing. A total of 25 endocervical adenocarcinomas, including endocervical adenocarcinomas *in situ*, were diagnosed using cytological

methods over a year. Liquid-based cytology ensured better detection of glandular differentiation signs than conventional cytology. After molecular testing for human papillomavirus (HPV), we performed retrospective analysis of cytological characteristics of all endocervical adenocarcinomas ($n = 15$).

We identified specific cellular characteristics of HPV-associated typical and mucinous adenocarcinomas. We also observed 1 case of non-HPV-related clear-cell and 1 case of non-HPV-related mesonephral adenocarcinoma.

Our findings suggest that endocervical adenocarcinomas are a heterogeneous group of tumors. Endocervical adenocarcinomas accounted for 10.7 % of all primary cervical carcinomas ($n = 214$). Eighty percent of all endocervical adenocarcinomas were HPV-related, whereas the remaining 20 % were HPV-negative. We found no cytological differences between invasive endocervical adenocarcinomas and adenocarcinomas *in situ*.

Mutations detected in some of the patients are an important diagnostic criterion that specifies whether the tumor is rare.

Key words: endocervical adenocarcinoma, cytological and histological diagnostics, liquid-based cytology, immunohistochemical HPV typing of adenocarcinomas, mutations in the *KRAS* gene in mesonephric tumors

For citation: Grigoruk O.G., Moskvina T.A., Tsoy D.A. et al. Endocervical adenocarcinomas. Cytological, histological, and molecular diagnostics. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system 2022;18(2): 109–18. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-109-118

Введение

На протяжении длительного времени, несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, рак шейки матки (РШМ) в России стабильно занимает 5-е ранговое место (5,0 %) в структуре онкологической заболеваемости женщин и 10-е место в структуре смертности [1, 2]. Большинство гистотипов РШМ представлены плоскоклеточными карциномами. Число пациенток с эндоцервикальными аденокарциномами в последние десятилетия увеличилось с 5 до 10–25 % [3]. Проведенные в США и Европе исследования отмечают возрастание числа пациенток с этой формой рака в возрасте 30 лет и старше [3–5]. По данным литературы, за 25-летний период снижение заболеваемости и смертности от РШМ не было одинаковым для всех гистологических подтипов в зависимости от возраста, стадии заболевания и расовой принадлежности [4]. Доля аденокарциномы по отношению к плоскоклеточной карциноме и ко всем видам РШМ удвоилась [6]. Эффективные стратегии скрининга, разработанные для выявления предшественников плоскоклеточного рака, менее эффективны для выявления предшественников эндоцервикальной аденокарциномы [7].

Связь между развитием РШМ и вирусом папилломы человека (ВПЧ) хорошо изучена. Научными исследованиями установлено, что ВПЧ идентифицируется почти во всех плоскоклеточных карциномах шейки матки и в большинстве аденокарцином [3, 8, 9].

В классификации Всемирной организации здравоохранения 2020 г. для выявления подтипов эндоцервикальных аденокарцином используется ВПЧ-статус опухоли, а гистотип указывается дополнительно. В эндоцервикальных аденокарциномах чаще всего отмечается связь с онкогенным ВПЧ 16, 18 и 45-го типа [3, 10]. В отличие от плоскоклеточного РШМ, около 15 % всех эндоцервикальных аденокарцином не связаны с ВПЧ, они составляют группу ВПЧ-независимых аденокарцином [3]. Разделение на 2 группы эндоцервикальных аденокарцином определено клиническими

особенностями, различным биологическим поведением, разным прогнозом и ответом на лечение [3, 11]. Кроме того, существуют очень редкие эндоцервикальные аденокарциномы, которые не могут быть классифицированы морфологически (без дополнительного уточнения, БДУ), они могут быть как ассоциированными с ВПЧ, так и независимыми от ВПЧ.

ВПЧ-ассоциированные эндоцервикальные аденокарциномы (1-я группа) включают типичный, муцинозный типы и ВПЧ-ассоциированную аденокарциному БДУ. Они могут возникать из компонентов *in situ*, подобных типичному типу эндоцервикальной карциномы. Типичным типом является наиболее распространенная ВПЧ-ассоциированная эндоцервикальная аденокарцинома, составляющая ~75 % всех эндоцервикальных аденокарцином [3, 7, 12]. Этот тип ранее назывался эндоцервикальным типом с присутствием более 50 % клеток с муцином в цитоплазме и эндометриоидным типом с отсутствием муцина. При отсутствии внутрицитоплазматического муцина «псевдоэндометриоидная» морфология может создавать проблемы в дифференциальной диагностике с эндометриоидной аденокарциномой шейки или тела матки [7].

Эндоцервикальные аденокарциномы типичного типа включают виллогландулярные и микропапиллярные варианты. Виллогландулярные и микропапиллярные структурные паттерны являются вариантами опухолей типичного типа и могут иметь «серозную» морфологию и, следовательно, могут дифференцироваться с метастатическими серозными карциномами из других органов [3]. Виллогландулярная аденокарцинома ранее считалась самостоятельным типом эндоцервикальной аденокарциномы с хорошим прогнозом. Она характеризуется экзофитным папиллярным ростом в поверхностной части опухоли, состоящим из сосочков различной толщины и длины, содержащих центральные фиброзные ядра и высланных столбчатыми эпителиальными клетками со слабовыраженной ядерной атипией [3, 7]. Микропапиллярный тип микроскопически

представлен небольшими папиллярными группами опухолевых клеток с эозинофильной цитоплазмой и атипичными ядрами [3, 7].

Опухоли типичного типа демонстрируют диффузную положительность p16 (с ядерным и/или цитоплазматическим окрашиванием практически каждой опухолевой клетки). Обычный иммунопрофиль аденокарциномы, ассоциированной с ВПЧ типичного типа, представляет собой отрицательное окрашивание на рецепторы эстрогена (ER), рецепторы прогестерона (PR), виментин, MUC6, HNF1beta, напсин А, GATA3, рецепторы андрогена (AR) и рецепторы эпидермального фактора роста человека (HER2); p53 обычно является «диким типом» [13]. Однако эти маркеры иногда могут быть положительными/аберрантными; например, маркер ER нередко бывает фокальным и слабоположительным [13]. Данные результаты особенно важны при дифференциации ВПЧ-ассоциированных опухолей типичного типа от других типов эндоцервикальной аденокарциномы или экстрацервикальных опухолей, инфильтрирующих шейку матки.

Преобладающие молекулярные изменения в ассоциированных с ВПЧ эндоцервикальных аденокарциномах типичного типа включают мутации в *PIK3CA*, *KRAS* и *PTEN*, а также аномалии в сегментах сигнального каскада PI3K/Akt/mTOR, некоторые из которых имеют прогностическое значение [14, 15]. Мутации в гене *TP53* (36 %) и в гене *PIK3CA* (11 %) отмечаются чаще при аденокарциноме шейки матки в отличие от плоскоклеточного рака (16 и 5 % соответственно) [16].

Эндоцервикальные аденокарциномы муцинозного типа составляют ~10 % всех эндоцервикальных аденокарцином, ассоциированных с ВПЧ [3]. Они включают несколько подтипов: муцинозная с внутрицитоплазматическим муцином (≥ 50 % опухолевых клеток); кишечная с наличием бокаловидных клеток, составляющих ≥ 50 % клеток; перстневидноклеточная с числом перстневидных клеток ≥ 50 %; столбчатоклеточная аденокарцинома с палисадообразным расположением клеток [3]. В рутинной практике данные опухоли встречаются нечасто. Муцинозные эндоцервикальные аденокарциномы, ассоциированные с ВПЧ, имеют худший прогноз, чем другие типы ВПЧ-ассоциированных карцином [17, 18]. Эти новообразования обычно отрицательны в отношении ER, PR, виментина, MUC6, GATA3 и CK20, но могут быть положительны в отношении CAIX, HNF1beta и напсина А [18]. Кишечный подтип муцинозной эндоцервикальной аденокарциномы может быть положительным в отношении CDX2 и CK20 [18]. В таких наблюдениях следует исключить метастазирование из другого органа, используя клиническую информацию и инструментальные методы диагностики.

Аденокарцинома БДУ, ассоциированная с ВПЧ, отмечается крайне редко. Она морфологически не мо-

жет быть отнесена ни к одной из известных категорий. При микроскопии данной опухоли отмечаются солидно лежащие клетки с ядерной атипией, небольшим числом клеток с внутрицитоплазматическим муцином. Дифференциальный диагноз включает другие виды ВПЧ-ассоциированной и ВПЧ-независимой эндоцервикальной аденокарциномы, а также плоскоклеточные карциномы [7]. Последние обычно являются p63-положительными и p40-положительными, тогда как эти маркеры отрицательны при ВПЧ-ассоциированной аденокарциноме БДУ.

ВПЧ-независимые эндоцервикальные аденокарциномы (2-я группа) составляют ~15 % эндоцервикальных аденокарцином. Эти опухоли включают желудочный, светлоклеточный, мезонефральный и эндометриоидный тип карциномы, а также аденокарциному БДУ [3, 7]. Серозного РШМ не существует [3, 7].

Предвестником эндоцервикальной аденокарциномы желудочного типа является эндоцервикальная железистая гиперплазия, в том числе атипичная и аденокарцинома *in situ* [19]. Эндоцервикальная аденокарцинома желудочного типа, первоначально описанная А. Кojima и соавт., является 2-й наиболее распространенной аденокарциномой шейки матки в Японии, на которую приходится более 20 % всех цервикальных аденокарцином [20]. Эндоцервикальные аденокарциномы желудочного типа положительны на Trefoil Factor 2 (TFF2), CK7, CEA, CAIX и до 50 % могут быть положительными на CK20 и CDX2 [13, 21]. Данные аденокарциномы морфологически напоминают аденокарциномы панкреатобилиарного тракта с аналогичным иммуногистохимическим профилем; отличие состоит только в том, что 68–80 % случаев аденокарциномы желудочного типа экспрессируют PAX8 [21].

Эндоцервикальная аденокарцинома светлоклеточного типа встречается редко, на ее долю приходится ~4 % всех аденокарцином шейки матки, возникает она спорадически как у молодых, так и пожилых женщин в постменопаузе [22]. Предвестники светлоклеточных опухолей не установлены. Подобно светлоклеточному раку тела матки или яичника светлоклеточный РШМ характеризуется солидной, папиллярной и/или тубуло-кистозной архитектурой с полигональными или шиповидными клетками с обильной прозрачной или эозинофильной цитоплазмой [22]. Отличительной особенностью данных опухолей является присутствие гиалинизированной стромы [3, 7].

Эндоцервикальная аденокарцинома мезонефрического типа составляет <1 % всех цервикальных аденокарцином [12]. Морфологически для этих опухолей характерна смесь различных типов роста (протоковый, тубулярный, гломерулоидный, папиллярный, ретиформный, солидный, полового тяжа и веретенообразный (саркоматоидный)). Характерен внутрипросветный эозинофильный коллоидоподобный материал [12].

Важным диагностическим подспорьем являются молекулярные исследования на наличие мутации *KRAS*, в меньшей степени — мутации *NRAS* [23]. Наличие мутаций *KRAS* или *NRAS* позволяет дифференцировать мезонефральную аденокарциному от мезонефральной гиперплазии, при которой мутации отсутствуют [23].

Эндоцервикальная аденокарцинома эндометриоидного типа также отмечается редко. При использовании строгих диагностических критериев она составляет <1 % всех аденокарцином шейки матки [12]. Возникает она на фоне эндометриоза [3, 7]. Диагноз аденокарциномы эндометриоидного типа следует ставить с осторожностью; ранее во многих учреждениях диагноз первичной эндометриоидной аденокарциномы шейки матки часто ставили по аденокарциномам типичного типа с минимальным внутрицитоплазматическим муцином [12]. Следует учитывать, что аденокарциномы шейки матки с эндометриоидным типом почти все ВПЧ-положительны и в большинстве случаев относятся к типичному типу. [7]. Иммуногистохимический профиль будет аналогичен таковому при эндометриоидной аденокарциноме шейки и тела матки [7]. В данных случаях необходимо исключить распространение карциномы тела или карциномы яичника на шейку матки. Корреляция с клиническими, рентгенологическими и макроскопическими признаками имеет большое значение, поскольку лечение данных опухолей во многом зависит от места возникновения.

Эндоцервикальная аденокарцинома БДУ ВПЧ-независимая не может быть отнесена ни к одному из других типов. Морфологически это низкодифференцированные опухоли с преимущественно солидной архитектурой и крайне атипичными ядрами, тогда как количество внутрицитоплазматического муцина обычно минимально [7].

Различие между ВПЧ-ассоциированной и ВПЧ-независимой эндоцервикальной аденокарциномой имеет важное клиническое значение, поскольку ВПЧ-независимые опухоли показывают тенденцию развиваться у пожилых пациенток, проявляются на поздних стадиях заболевания, имеют худший прогноз, разные и необычные способы распространения и по-разному реагируют на лечение [3, 7].

До настоящего времени цитологический метод диагностики заболеваний шейки матки является актуальным и активно используется в практическом здравоохранении. В отечественных источниках литературы отмечаются единичные научные исследования, касающиеся цитологической диагностики эндоцервикальных аденокарцином [24, 25]. В мировой практике цитологический метод диагностики эндоцервикальных аденокарцином используется достаточно широко. Об этом свидетельствуют появившиеся работы, касающиеся не только диагностики, но и возможностей

дифференцирования типов эндоцервикальных аденокарцином по цитологическим препаратам, о чем свидетельствуют научные статьи [26–30].

Цель настоящего исследования заключалась в изучении эффективности цитологического метода диагностики эндоцервикальных аденокарцином.

Материалы и методы

Ретроспективно исследован материал 140 пациенток с цитологическим диагнозом «аденокарцинома», полученный с шейки матки при гинекологическом обследовании в течение года. Помимо традиционного цитологического исследования использовали метод жидкостной цитологии с применением процессора ThinPrep™ (Hologic). Окрашивали препараты по методу Папаниколау, Паппенгейма, а также гематоксилином-эозином. Результаты цитологических исследований сопоставили с данными канцер-регистра Алтайского краевого онкологического диспансера и гистологического заключения биопсийного и операционного материала с использованием иммуногистохимического исследования. Гистологические образцы окрашивали гематоксилином-эозином по стандартной методике. Для верификации подтипов эндоцервикальных аденокарцином использовали ВПЧ-статус опухоли, гистотип указывали дополнительно. Иммуногистохимические исследования проводили на срезах опухоли до 4 мкм с поликлональным антителом P16 на аппарате VENTANA Benchmark XT.

ДНК для исследования ВПЧ выделяли из цитологического материала пациенток с эндоцервикальной аденокарциномой (4 наблюдения). Экстракцию ДНК исследуемых образцов проводили при помощи комплекта реагентов «ДНК-сорб-АМ» («АмплиСенс») в соответствии с инструкцией. Амплификацию с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени выполняли с использованием набора «АмплиСенс ВПЧ ВКР скрин-титр-14-FL» на приборе CFX-96 (Bio-Rad). Анализ и интерпретацию полученных результатов осуществляли при помощи программы FRT Manager.

При исследовании соматических мутаций (4 наблюдения) для извлечения ДНК использовали набор DNA Sample Preparation Kit (COBAS) по протоколу производителя. Исследование мутаций *PIK3CA* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием набора *PIK3CA* Mutation Analysis Kit (EntroGen). Исследовали 5 мутаций (E542K, E545K, E545Q, H1047R, H1047L). Для выявления мутаций в гене *KRAS* использовали аллель-специфическую полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени при помощи набора Real-time-PCR-KRAS-7M («Биолинк»). Исследовали 6 мутаций в 12-м кодоне (G12C, G12S, G12R, G12V, G12D, G12A) и мутацию G13D в 13-м кодоне.

Результаты и обсуждение

Группа эндоцервикальных аденокарцином, диагностированных цитологическим методом с последующим гистологическим подтверждением, включала 25 наблюдений (табл. 1). Возраст пациенток составил от 38 до 79 лет, медиана возраста — $60,54 \pm 14,46$ года. В 5 наблюдениях использована методика жидкостной цитологии. У всех пациенток данной группы диагноз установлен впервые. Количество эндоцервикальных аденокарцином без учета карцином *in situ* составило 10,7 % от числа всех первичных карцином шейки матки ($n = 214$) за данный период.

Таблица 1. Топическая принадлежность диагностированных аденокарцином, полученных по материалу с шейки матки, согласно данным канцер-регистра

Table 1. Locations of adenocarcinomas diagnosed using cervical cytology (data of the cancer registry)

Аденокарцинома, установленная по цитологическому материалу с шейки матки Adenocarcinomas diagnosed using cervical cytology	Число наблюдений Number of cases
Аденокарцинома цервикального канала Cervical adenocarcinoma	25
Аденокарцинома яичника Ovarian adenocarcinoma	12
Аденокарцинома маточной трубы Fallopian tube adenocarcinoma	2
Аденокарцинома влагалища Vaginal adenocarcinoma	1
Аденокарцинома эндометрия Endometrial adenocarcinoma	98
Сочетание 2 аденокарцином (толстой кишки и яичника) Combination of 2 adenocarcinomas (colon and ovary)	2
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>140</i>

При гистологическом исследовании в 2 наблюдениях установлена эндоцервикальная аденокарцинома *in situ*. У 40-летней пациентки с эндоцервикальной аденокарциномой *in situ* в проведенных иммуногистохимических исследованиях отмечена отрицательная реакция на цитokerатины 5 и 14, положительная реакция на p16 (рис. 1). Вторая пациентка с эндоцервикальной аденокарциномой *in situ* в возрасте 51 года — с отрицательным результатом p16.

При микроскопии препарата ВПЧ-ассоциированной аденокарциномы *in situ* цитологически при малом увеличении выявлены группы клеток с признаками железистой дифференцировки, расположенные группами и розетками. Края клеточных комплексов обра-

зовывали «частокол» (рис. 2). Ядра были гиперхромными, «наползали» друг на друга, цитоплазма скудная, ядрышки мелкие, плохо просматривались. Часть клеток была разрушена, отмечались апоптотические тела. На препарате, приготовленном с использованием процессора ThinPrep™, признаки железистой дифференцировки определялись лучше, чем при традиционном цитологическом исследовании (рис. 3). При проведении молекулярных исследований цитологического материала данной пациентки обнаружена ДНК ВПЧ 18-го типа.

Клеточный состав ВПЧ-независимой эндоцервикальной аденокарциномы *in situ* цитологически отличался от такового ВПЧ-ассоциированной аденокарциномы.

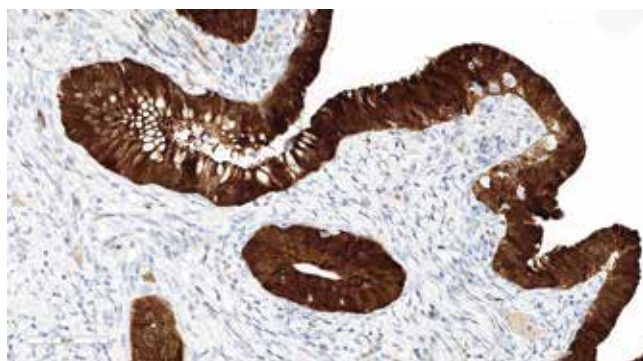


Рис. 1. Ассоциированная с вирусом папилломы человека эндоцервикальная аденокарцинома *in situ*. Иммуногистохимическое исследование. Положительное окрашивание на p16, $\times 200$

Fig. 1. Human papillomavirus-related endocervical adenocarcinoma *in situ*. Immunohistochemical examination. Positive p16 staining, $\times 200$

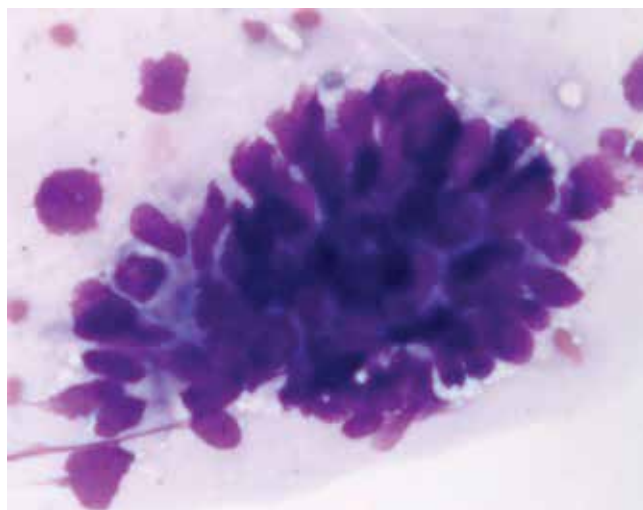


Рис. 2. Цитологический препарат ассоциированной с вирусом папилломы человека эндоцервикальной аденокарциномы *in situ*. Группа опухолевых клеток с признаками железистой дифференцировки, образующих «частокол» по краю. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 400$

Fig. 2. Cytological smear of human papillomavirus-related endocervical adenocarcinoma *in situ*. A group of tumor cells with signs of glandular differentiation forming a "palisade" along the edge. Papanicolaou staining, $\times 400$

Клетки ВПЧ-независимой аденокарциномы не формировали клеточные структуры. Вместе с тем, обнаружено несколько скоплений, имеющих четкую железистоподобную структуру. Клетки крупнее, чем при ВПЧ-ассоциированной карциноме *in situ*, с обильной цитоплазмой и крупными, хорошо просматриваемыми ядрышками (рис. 4). Фон препарата составляют эритроциты, фрагменты опухолевого диатеза, нейтрофильные гранулоциты. Отмечается много слизи.

В обоих случаях эндоцервикальных аденокарцином *in situ* при цитологическом исследовании диагноз аденокарциномы был убедительным, не исключал

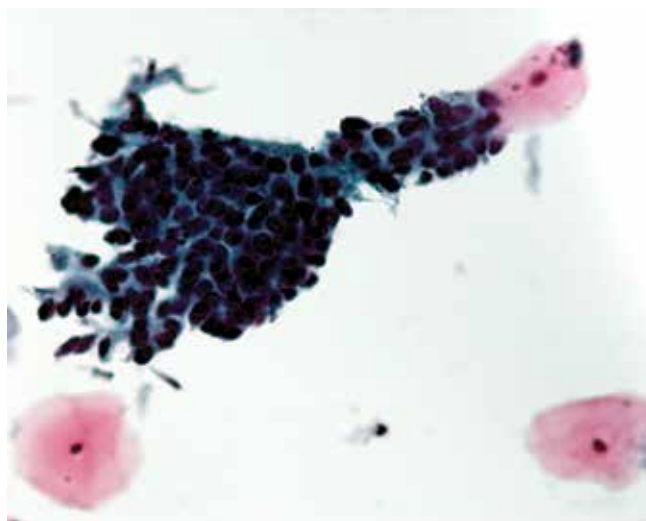


Рис. 3. Цитологический препарат ассоциированной с вирусом папилломы человека эндоцервикальной аденокарциномы *in situ*. Группа опухолевых клеток с признаками железистой дифференцировки. Препарат приготовлен методом жидкостной цитологии. Окрашивание по Папаниколау, $\times 200$

Fig. 3. Liquid based-cytology smear of human papillomavirus-related endocervical adenocarcinoma *in situ*. A group of tumor cells with signs of glandular differentiation. Papanicolaou staining, $\times 200$

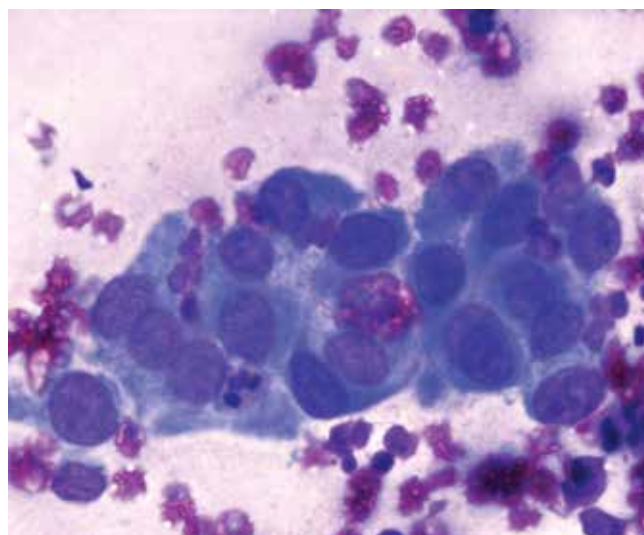


Рис. 4. Цитологический препарат независимой от вируса папилломы человека эндоцервикальной аденокарциномы *in situ*. Клетки опухоли с обильной цитоплазмой и крупными, хорошо просматриваемыми ядрышками. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 4. Cytological smear of non-human-papillomavirus-related endocervical adenocarcinoma *in situ*. Tumor cells have abundant cytoplasm and large, well-distinguished nucleoli. Papanicolaou staining, $\times 1000$

инвазивную аденокарциному; только при гистологической оценке установлена принадлежность к аденокарциноме *in situ*. Интерпретация гистологических препаратов при дифференцировании аденокарциномы *in situ* и аденокарциномы инвазивной также бывает затруднительной, а заключение основано на оценке распространения опухоли за пределы эндоцервикальных желез.

Часть пациенток с установленной эндоцервикальной аденокарциномой отмечают клинические признаки: боли внизу живота, кровотечение из половых путей или вагинальные выделения, но у части пациенток симптомов нет. В данном исследовании установлено,

Таблица 2. Соотношение числа пациенток с цитологическим заключением «аденокарцинома» в зависимости от ВПЧ-статуса

Table 2. Patients with a cytologically confirmed adenocarcinomas depending on their HPV status

Эндоцервикальная аденокарцинома Endocervical adenocarcinoma	Число пациенток с ВПЧ-ассоциированной аденокарциномой Number of patients with HPV-related adenocarcinoma	Число пациенток с ВПЧ-независимой аденокарциномой Number of patients with non-HPV-related adenocarcinoma	Число пациенток, у которых ВПЧ-статус аденокарциномы не определяли Number of patients with adenocarcinoma and unknown HPV status
Аденокарцинома <i>in situ</i> Adenocarcinoma <i>in situ</i>	1	1	0
Инвазивная аденокарцинома Invasive adenocarcinoma	11	2	10
Всего Total	12	3	10

Примечание. ВПЧ — вирус папилломы человека.

Note. HPV — human papillomavirus.

что среди инвазивных эндоцервикальных аденокарцином ($n = 23$) в удаленных новообразованиях у 4 (17,4 %) пациенток отмечается сопутствующая патология в плоском эпителии — цервикальная интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени (HSIL, CINIII). В цитологических препаратах данный факт усложнял установление гистотипа аденокарциномы — возникала необходимость дифференцировать ее с плоскоклеточной неороговевающей карциномой. Также следует отметить, что у 3 (13,0 %) пациенток аденокарцинома развилась через 14, 24 и 28 лет после надвлагалищной ампутации матки по поводу миомы.

Высокодифференцированная эндоцервикальная аденокарцинома отмечалась чаще — в 16 наблюдениях, в 3 случаях отмечалась умеренная и в 4 — низкая дифференцировка. После ВПЧ-типирования ретроспективно проанализированы цитологические особенности всех эндоцервикальных аденокарцином (табл. 2).

Цитологическая характеристика ВПЧ-ассоциированной эндоцервикальной аденокарциномы соответствовала 2 типам. Первый тип характеризовали многочисленные клеточные скопления, а также изолированные округлые опухолевые клетки. Данные цитограммы характерны для типичной эндоцервикальной аденокарциномы (9 наблюдений). Часть комплексов формировали железистоподобные структуры. В некоторых наблюдениях клеточные элементы в комплексах располагались хаотично и с межклеточным пространством (рис. 5). Ядра имели средние размеры (~10–12 мкм), более крупные ядра отмечались лишь при низкодифференцированных формах. Цитоплазма не во всех клетках определялась четко, чаще с одного края клет-

ки. Ядрышки просматривались плохо и не во всех клетках. В комплексах клеток эндоцервикальной аденокарциномы в меньшей степени, чем при аденокарциноме эндометрия, отмечались признаки эмбриоплеизма лейкоцитов. Опухолевый диатез отмечен в 50 % случаев.

Второй тип характеризует эндоцервикальную аденокарциному муцинозного типа (2 наблюдения). Клеточные скопления состояли из столбчатых клеток с образованием «частокола». Данные клетки трудно отличить от реактивных эндоцервикальных клеток. Ядра клеток опухоли бледные, реже гиперхромные. Ядрышки просматривались отчетливо (рис. 6). Цитоплазма отмечалась во всех клетках. Фон препарата — слизистые массы.

ВПЧ-независимые эндоцервикальные аденокарциномы были представлены светлоклеточной аденокарциномой и эндоцервикальной аденокарциномой мезонефрического типа.

Наблюдение светлоклеточной эндоцервикальной аденокарциномы было подобно светлоклеточному раку тела матки или яичника. При проведении молекулярных исследований материала, полученного с цитологического препарата данной пациентки, ДНК ВПЧ не обнаружена. Светлоклеточная аденокарцинома эндоцервикса состояла из круглых клеток с крупными выступающими ядрышками в полиморфных ядрах и обильной пенистой мелкозернистой цитоплазмой. Отмечены единичные скопления клеток с присутствием гиалинизированной стромы (рис. 7).

Цитологическая характеристика ВПЧ-независимой эндоцервикальной аденокарциномы мезонефрического типа была представлена крупными клетками

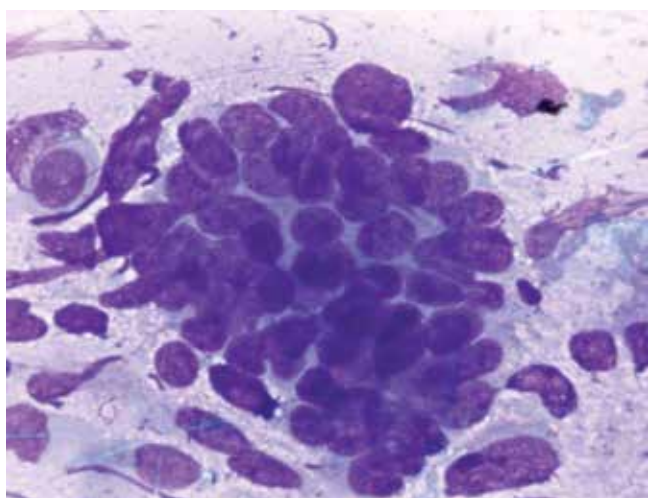


Рис. 5. Цитологический препарат ассоциированной с вирусом папилломы человека типичной эндоцервикальной аденокарциномы. Клеточные элементы в комплексах располагаются хаотично и с межклеточным пространством. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 5. Cytological smear of typical human papillomavirus-related endocervical adenocarcinoma. Cells are chaotically arranged in clusters with intercellular spaces. Papanicolaou staining, $\times 1000$

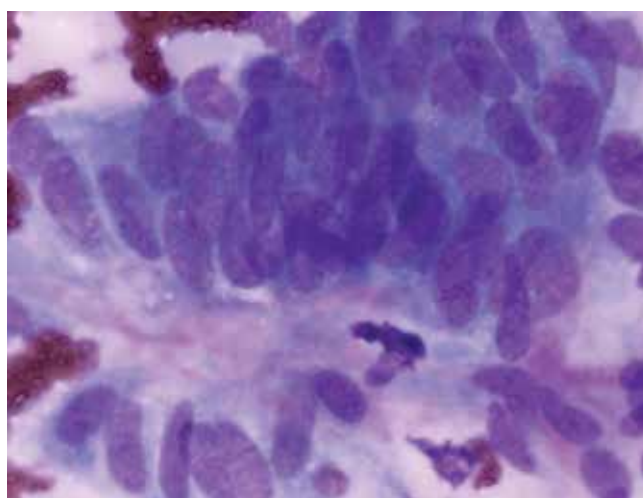


Рис. 6. Цитологический препарат ассоциированной с вирусом папилломы человека муцинозной эндоцервикальной аденокарциномы. Клеточные скопления из столбчатых клеток со слоеобразованием. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 6. Cytological smear of human papillomavirus-related endocervical mucinous adenocarcinoma. Cell clusters consisting of columnar cells are arranged in layers. Papanicolaou staining, $\times 1000$

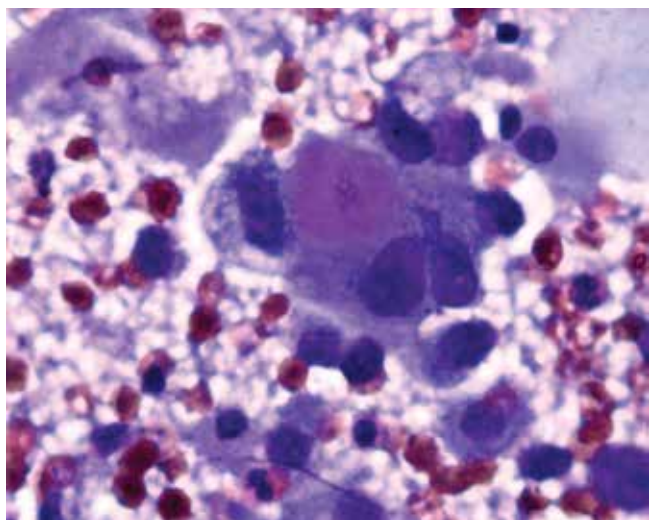


Рис. 7. Цитологический препарат независимой от вируса папилломы человека светлоклеточной эндоцервикальной аденокарциномы. Скопление клеток с присутствием гиалинизированной стромы. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 7. Cytological smear of non-human-papillomavirus-related endocervical clear-cell adenocarcinoma. Cluster of cells with hyalinized stroma. Papanheim staining, $\times 1000$

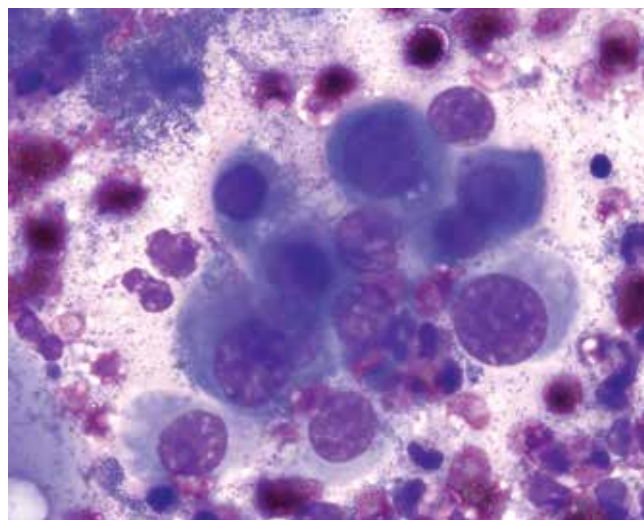


Рис. 8. Цитологический препарат независимой от вируса папилломы человека эндоцервикальной аденокарциномы мезонефрического типа. Крупные клетки с эксцентричными ядрами, обильной базофильной цитоплазмой. Окрашивание по Паппенгейму, $\times 1000$

Fig. 8. Cytological smear of non-human-papillomavirus-related endocervical mesonephric adenocarcinoma. Large cells with eccentric nuclei and abundant basophilic cytoplasm. Papanheim staining, $\times 1000$

с эксцентрично расположенными ядрами. Ядра имели разреженный хроматин с одним или несколькими полиморфными ядрышками. Цитоплазма обильная, окрашена базофильно (рис. 8). Отмечались признаки эмбриополеза лейкоцитов.

При проведении молекулярно-генетических исследований цитологического материала мутаций гена *PIK3CA* обнаружено не было. Выявлена мутация G12A в 12-м кодоне гена *KRAS* у 1 пациентки, у которой выявить ДНК ВПЧ не удалось. По результатам сопоставления цитологической картины и данных молекулярных исследований данной пациентки обнаружение мутации в гене *KRAS* явилось важным диагностическим критерием для отнесения аденокарциномы к мезонефрическому типу.

При оценке препаратов пациенток, у которых ВПЧ-статус аденокарциномы не был определен (см. табл. 2), кроме мезонефрического типа аденокарциномы, клеточный состав соответствовал в 8 наблюдениях типичной эндоцервикальной аденокарциномы и в 1 случае — муцинозной.

Закключение

Эндоцервикальные аденокарциномы представляют собой гетерогенную группу новообразований. Ко-

личество эндоцервикальных аденокарцином составляет 10,7 % от числа всех первичных карцином шейки матки ($n = 214$). В нашем исследовании в соответствии с гистологическим типом ВПЧ-ассоциированные эндоцервикальные аденокарциномы составили 80 %. ВПЧ-независимые эндоцервикальные аденокарциномы отмечены в 20 % наблюдений. При эндоцервикальных аденокарциномах *in situ* цитологическое заключение «аденокарциномы» было убедительным. Клеточных различий между инвазивными эндоцервикальными аденокарциномами и карциномами *in situ* не отмечено. В препаратах, приготовленных с использованием метода жидкостной цитологии, признаки железистой дифференцировки определялись лучше, чем при традиционном цитологическом исследовании.

При цитологическом исследовании препаратов эндоцервикальных аденокарцином отмечаются клеточные признаки, характеризующие типичный и муцинозный типы, а также светлоклеточную аденокарциному.

Обнаружение мутаций в некоторых наблюдениях является важным диагностическим критерием, уточняющим принадлежность эндоцервикальной аденокарциномы к редко определяемому типу.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. 239 с. [Situation with cancer care in Russia in 2020. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzodova. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia, 2021. 239 p. (In Russ.)].
2. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н. и др. Рак шейки матки: проблемы профилактики и скрининга в Российской Федерации. Доктор.Ру. 2019;11(166):50–4. [Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Kuznetsov I.N. et al. Cervical cancer: problems of its prevention and screening in the Russian Federation. Doktor.ru = Doctor.ru. 2019;11(166):50–4. (In Russ.)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-50-54.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Female Genital Tumours (Vol 4), 5th edn. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020. 631 p.
4. Wang S.S., Sherman M.E., Hildesheim A. et al. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in United States for 1976–2000. Cancer 2004;100:1035–44. DOI: 10.1002/cncr.20064.
5. Vn der Horst J., Siebers A.G., Bulten J. et al. Increasing incidence of invasive and *in situ* cervical adenocarcinoma in the Netherlands during 2004–2013. Cancer Med 2017;6:416–23. DOI: 10.1002/cam4.971.
6. Smith H.O., Tiffany M.F., Qualls C.R., Key C.R. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States – a 24-year population based-study. Gynecol Oncol 2000;78:97–105. DOI: 10.1006/gyno.2000.5826.
7. Stolnicu S., Park Kay J., Kiyokawa T. et al. Tumor typing of endocervical adenocarcinoma: contemporary review and recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. Int J Gynecol Pathol 2021;40(Suppl 1):S75–S91. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000751.
8. Houghton O., Jamison J., Wilson R. et al. 16 immunoreactivity in unusual types of cervical adenocarcinoma does not reflect human papillomavirus infection. Histopathology 2010;57:342–50. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2010.03632.x.
9. McCluggage W.G. Recent developments in non-HPV-related adenocarcinomas of the lower female genital tract and their precursors. Adv Anat Pathol 2016;23:58–69. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000095.
10. Ren H., Almadani N., Pors J. et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC). Int J Gynecol Pathol 2021;40(6):533–40. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000764.
11. Hodgson A., Park K.J., Djordjevic B. et al. International endocervical adenocarcinoma criteria and classification: validation and interobserver reproducibility. Am J Surg Pathol 2019;43(1):75–83. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001095.
12. Stolnicu S., Barsan I., Hoang L. et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): a new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix. Am J Surg Pathol 2018;42(2):214–26. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000986.
13. Stolnicu S., Barsan I., Hoang L. et al. diagnostic algorithmic proposal based on comprehensive immunohistochemical evaluation of 297 invasive endocervical adenocarcinomas. Am J Surg Pathol 2018;42(8):989–1000. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001090.
14. Ojesina A.I., Lichtenstein L., Freeman S.S. et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. Nature 2014;506:371–5. DOI: 10.1038/nature12881.
15. Lou H., Villagran G., Boland J.F. et al. Genome analysis of Latin American cervical cancer: frequent activation of the PIK3CA pathway. Clin Cancer Res 2015;21:5360–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1837.
16. Tornesello M.L., Annunziata C., Buonaguro L. et al. TP53 and PIK3CA gene mutations in adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and high-grade intraepithelial neoplasia of the cervix. J Transl Med 2014;12:255. DOI: 10.1186/s12967-014-0255-5.
17. Horn L.C., Handzel R., Borte G. et al. Invasive stratified mucin-producing carcinoma (i-SMILE) of the uterine cervix: report of a case series and review of the literature indicating poor prognostic subtype of cervical adenocarcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2019;145:2573–82. DOI: 10.1007/s00432-019-02991-3.
18. Stolnicu S., Boros M., Segura S. et al. Invasive stratified mucinous carcinoma (iSMC) of the cervix often presents with high-risk features that are determinants of poor outcome: an international multicentric study. Am J Surg Pathol 2020;44:1374–80. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001485.
19. Stolnicu S., Talia K.L., McCluggage W.G. The evolving spectrum of precursor lesions of cervical adenocarcinomas. Adv Anat Pathol 2020;27:278–93. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000266.
20. Kojima A., Mikami Y., Sudo T. et al. Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. Am J Surg Pathol 2007;31:664–72. DOI: 10.1097/01.pas.0000213434.91868.b0.
21. Carleton C., Hoang L., Sah S. et al. A detailed immunohistochemical analysis of a large series of cervical and vaginal gastric type adenocarcinomas. Am J Surg Pathol 2016;40:636–44. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000578.
22. Hasegawa K., Nagao S., Yasuda M. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GIG) consensus review for clear cell carcinoma of the uterine corpus and cervix. Int J Gynecol Cancer 2014;24:S90–5. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000297.
23. Mirkovic J., Schoolmeester J.K., Campbell F. et al. Cervical mesonephric hyperplasia lacks KRAS/NRAS mutations. Histopathology 2017;71:1003–5. DOI: 10.1111/his.13307.
24. Сидорук А.А., Ульрих Е.А., Новик В.И., Урманчиева А.Ф. Трудности диагностики аденокарциномы *in situ* шейки матки. Сибирский онкологический журнал 2009;(S1):177, 178. [Sidoruk A.A., Ulrikh E.A., Novik V.I., Urmanceeva A.F. Difficulties associated with the diagnosis of cervical adenocarcinoma *in situ*. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2009;(S1):177, 178. (In Russ.)].
25. Григорук О.Г., Черданцева Т.М., Москвина Т.А. и др. Оценка возможностей цитологического метода диагностики аденокарциномы по материалу с шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы 2016;12(2):52–9. [Grigoruk O.G., Cherdantseva T.M., Moskvina T.A. et al. Utility of cervical cytology for the diagnosis of adenocarcinoma. Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System 2016;12(2):52–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-52-59.
26. Bruehl F.K., Dyhdalo K.S., Hou Y. et al. Cytology and curetting diagnosis of endocervical adenocarcinoma. J Am Soc Cytopathol 2020;9(6):556–62. DOI: 10.1016/j.jasc.2020.05.007.
27. Greenland N.Y., Wolsky R.J., Darragh T.M., Vohra P. Gastric-type endocervical adenocarcinoma and cervical cytology: experience at a general hospital and review of the literature. Cytopathology 2021;32(1):75–83. DOI: 10.1111/cyt.12907.

28. Zou T., Dave S., Adler R.N. et al. Colposcopic endocervical brushing cytology appears to be more sensitive than histologic endocervical curettage for detecting endocervical adenocarcinoma. J Am Soc Cytopathol 2021;10 (2):135–40. DOI: 10.1016/j.jasc.2020.08.008.
29. Schwock J., Starova B., Khan Z.F. et al. Cytomorphologic features of gastric-type endocervical adenocarcinoma in liquid-based preparations. Acta Cytol 2021;65(1): 56–66. DOI: 10.1159/000511003.
30. Pulkkinen J., Huhtala H., Kholová I. The role of Pap smear in the diagnostics of endocervical adenocarcinoma. APMIS 2021;129(4):195–203.DOI: 10.1111/apm.13115.

Вклад авторов

О.Г. Григорук: концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, составление таблиц, съемка микрофотографий;
Т.А. Москвина: информационный обзор литературы по данной теме, оформление списка литературы;
Д.А. Цой, А.С. Степанова, Т.В. Пономарева: работа с канцер-регистром и медицинскими картами;
Л.М. Базулина, Е.С. Сигитова, В.К. Илинский: уточнение данных в канцер-регистре и медицинских картах, редактирование текста;
Ю.А. Брылева: окрашивание цитологических препаратов, проведение протокола жидкостной цитологии;
С.Ю. Бахарев, О.В. Самуйленкова: уточнение информации результатов гистологического и иммуногистохимического заключения, съемка микрофотографий;
Е.Э. Пупкова: проведение, оценка и интерпретация результатов молекулярных исследований;
А.В. Барон: пробоподготовка и выделение ДНК с цитологических препаратов для проведения молекулярных исследований;
А.В. Федоскина: статистические данные, редактирование текста.

Authors' contributions

O.G. Grigoruk: developing the research concept and study design, performing data analysis, writing the article, preparing tables and microphotographs;
T.A. Moskvina: reviewing relevant publications, preparing the list of references;
D.A. Tsoy, A.S. Stepanova, T.V. Ponomareva: work with the cancer registry and medical records;
L.M. Bazulina, E.S. Sigitova, V.K. Ilinskiy: work with the cancer registry and medical records, editing the article;
Yu.A. Bryleva: stained cytological smears, performing liquid-base cytology;
S.Yu. Bakharev, O.V. Samuylenkova: clarifying the results of histological and immunohistochemical examinations, obtaining microphotographs;
E.E. Pupkova: performing molecular testing and interpreting the results;
A.V. Baron: performing sample processing and DNA extraction for molecular testing;
A.V. Fedoskina: performing data analysis, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Г. Григорук / O.G. Grigoruk: <https://orcid.org/0000-0001-9981-2348>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia. The study was retrospective.