

ОБЩНОСТЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АТИПИЧЕСКОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИА И ЭНДОМЕТРИАЛЬНОГО РАКА

М.С. Собивчак^{1,7,8}, А.Э. Протасова^{1,2,3,4}, Г.А. Раскин^{1,5,6}, К.Н. Мельников^{2,9}, Н.И. Тапильская¹⁰

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

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

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

⁴ ООО АВА-ПЕТЕР, Санкт-Петербург

⁵ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁶ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁷ Негосударственное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница» ОАО «Российские железные дороги», Санкт-Петербург

⁸ ООО «Евромед Клиник», Санкт-Петербург

⁹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹⁰ ФГБУ науки «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» РАН, Санкт-Петербург

Целью исследования является предоставление актуальной информации о классификации, патогенезе и диагностике гиперплазии эндометрия, а также проведение систематического анализа имеющихся в литературе данных о возможностях использования иммуногистохимических маркеров в диагностике атипичной гиперплазии и эндометриоидной аденокарциномы эндометрия.

Материалы и методы. Обзор содержит данные, полученные из зарубежных и российских научных статей, найденных в PubMed по теме и опубликованных за последние 20 лет.

Результаты. В статье описаны потенциальные иммуногистохимические маркеры злокачественной трансформации гиперплазии эндометрия.

Заключение. Необходимы дальнейшие исследования в этой области для создания прогностически значимой диагностической панели иммуногистохимических маркеров для проверки морфологически сложной диагностики атипичной гиперплазии эндометрия и определения риска малигнизации гиперплазии эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, эндометриоидная эндометриальная неоплазия, злокачественная трансформация гиперплазии эндометрия.

SIMILARITIES BETWEEN IMMUNOHISTOCHEMICAL INDICATORS OF ATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND ENDOMETRIAL CANCER

M.S. Sobivchak^{1,7,8}, A.E. Protasova^{1,2,3,4}, G.A. Raskin^{1,5,6}, K.N. Melnikov^{2,9}, N.I. Tapilskaya¹⁰

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», Saint-Petersburg

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «I.I. Mechnikov North-West State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg

³ Federal State Budgetary Institution «V.A. Almazov National Medical Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg

⁴ Limited Liability Company (LLC) AVA-PETER, Saint-Petersburg

⁵ Federal State Budgetary Institution «Academician A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg

⁶Federal State Budgetary Institution «Saint-Petersburg Scientific Research Institute of Phthiology and Pulmonology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg

⁷Non-state Healthcare Institution «Rail network Clinical Hospital» of Open Joint-Stock Corporation «Russian Railways», Saint-Petersburg

⁸Limited Liability Company (LLC) «Euromed Clinic», Saint-Petersburg

⁹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg

¹⁰Federal State Budgetary Scientific Institution «D.O. Ott Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine» of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg

Objective of the study is to provide up-to-date information on the meaning, classification, pathogenesis and diagnosis of endometrial hyperplasia as well as to conduct a systematic analysis of data available in the literature on the possibilities of the use of immunohistochemical markers in diagnosis of atypical hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma of the endometrium.

Materials and methods. The review comprises data obtained from foreign and Russian academic articles found in PubMed on the subject published over the past 20 years.

Results. The article describes potential immunohistochemical markers of malignant transformation of endometrial hyperplasia.

Conclusion. Further research is required in this field to create prognostically significant diagnostic panel of immunohistochemical markers for the verification of morphologically challenging diagnosis of atypical endometrial hyperplasia and to determine the risk of malignization of endometrial hyperplasia.

Keywords: endometrial hyperplasia, endometrial cancer, endometrioid neoplasia of the endometrium, malignant transformation of endometrial hyperplasia.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — это патологический процесс, затрагивающий эпителиальный и стромальный компоненты эндометрия. Гиперплазия эндометрия проявляется увеличением общего числа желез, а также различными изменениями фенотипических характеристик клеток [1].

В общей структуре гинекологической заболеваемости ГЭ занимает второе место, уступая только инфекционным заболеваниям, и составляет от 15 до 50% [2, 3]. Также частота ГЭ варьирует в различных возрастных группах. В исследовании Л.В. Сапрыкиной и соавт. (2018) проанализировано более 1500 гистологических исследований эндометрия и выявлено, что частота гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном возрасте составляла 67,4%, в перименопаузе — 66,5%, а в постменопаузе — 51,9% [4].

Гиперплазия эндометрия, особенно ее атипическая форма, является значимой клинической проблемой, так как относится к предраковому состоянию. Пациентки с диагнозом атипической гиперплазии эндометрия имеют риск развития рака эндометрия (РЭ) в 45 раз выше по сравнению с популяционной группой [5]. Риск развития РЭ при ГЭ без атипии

составляет 4,6% при 19-летнем периоде наблюдения [6].

По данным J.V. Lacey (2009), у 30% женщин с диагнозом «атипическая гиперплазия» наблюдается злокачественная трансформация эндометрия, при этом риск развития РЭ в случае простой железистой гиперплазии так же не превышает 5% [6].

Несмотря на то что РЭ чаще встречается у женщин в постменопаузе и является симптомным заболеванием, в последнее время отмечен рост заболеваемости атипической гиперплазией и РЭ у женщин репродуктивного возраста (до 45 лет) [8].

Как отмечают Т. Matsuzaki и соавт., до 25% случаев РЭ и атипической ГЭ встречается у женщин моложе 40 лет [39], что становится более актуальным в связи с необходимостью ранней диагностики заболеваний эндометрия у женщин, планирующих реализацию репродуктивной функции в позднем возрасте.

В настоящее время диагноз «гиперплазия эндометрия» устанавливается на основании цитологического или гистологического методов исследования эндометрия с использованием диагностических критериев, предложенных Всемирной организацией здравоохранения

в 2014 г. [8]. В основу диагностических критериев положены оценка баланса железистого и стромального компонентов эндометрия, а также отсутствие или наличие атипических эпителиальных клеток. Для уточнения диагноза могут использоваться иммуноцит- и иммуногистохимические (ИГХ) панели [5].

Понятие ГЭ на сегодняшний день не претерпело никаких изменений, ее все так же рассматривают как пролиферацию преимущественно железистой ткани, в результате чего повышается соотношение железы/строма по сравнению с неизменным эндометрием [2].

В результате исследований молекулярных и иммуногистохимических маркеров изменились подходы к патогенезу и классификации гиперпластических процессов эндометрия.

Классификация гиперплазии эндометрия ВОЗ 1994 г.

Гиперплазия без атипии:

- Простая гиперплазия эндометрия: изменение формы и величины эндометриальных желез, нарушение их распределения, в строме возможна лимфоидно-лейкоцитарная инфильтрация и признаки расстройства кровообращения.

- Комплексная гиперплазия эндометрия: усиление пролиферативных процессов в железистом компоненте эндометрия, характеризующихся в основном увеличением количества желез, изменением их формы и уменьшением стромального компонента.

Атипическая гиперплазия:

- Простая атипическая гиперплазия: ветвление желез, формирование папиллоподобных выростов в направлении просвета желез эндометрия, покрытых многоядерным цилиндрическим железистым эпителием, уплотнение стромы, явления стаза и формирование фибриновых тромбов в кровеносных сосудах.

- Комплексная гиперплазия (аденоматозная): дезорганизация и скученность маточных желез, цитотипические изменения тинкториальных свойств цитоплазмы клеток, тенденция к нарушению дифференцировки эпителиальных клеток, строма представлена узкими прослойками соединительной ткани (на сегодняшний день пересмотрена).

Группа патологов International Endometrial Collaborative Group (ECG) в 2000 г., основываясь на морфологических признаках, связанных с оценкой цитогенетических показателей, предложила термин «эндометриальная интраэпителиальная неоплазия» (EIN) [9].

В связи с предполагаемым различием патогенеза гиперплазии без атипии и с признаками атипии, которые были представлены в работе С.Л. Trimble и соавт., показано, что простая и сложная ГЭ без атипии являются результатом абсолютной или относительной гиперэстрогении, а атипическая представляет собой прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение эпителиальных клеток эндометрия с независимым от системного гормонального влияния локальным ростом [10].

В 2014 году ВОЗ принята новая классификация ГЭ [8].

Классификация гиперплазии эндометрия ВОЗ 2014 г.

Сведена к двум типам ГЭ:

- 1) доброкачественная, или неатипическая, гиперплазия эндометрия;

- 2) эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия, или атипическая гиперплазия эндометрия (рассматриваются как синонимы).

Термины «простая» и «комплексная (сложная) гиперплазия» упразднены; вместо «эндометриальной интраэпителиальной неоплазии» рекомендован термин «эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия», чтобы показать связь диагноза с эндометриоидным, а не с серьезным типом РЭ.

Предложенная ВОЗ в 2014 г. бинарная классификация ГЭ является основной. Все экспертные организации мира — Королевский колледж акушеров и гинекологов (RCOG) в 2016 г. и Международная ассоциация акушеров и гинекологов FIGO в 2018 г. — разработали и внедрили клинические рекомендации, основанные на новой классификации гиперпластических процессов эндометрия, которая призвана четко разделять доброкачественные и атипические изменения эндометрия [11, 12].

Эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия (ЭИН) (*endometrioid intraepithelial neoplasia*)

ЭИН — это предраковое заболевание эндометрия с риском злокачественной трансформации в эндометриоидную аденокарциному, патогенез которого связан с генетическими мутациями, а не с эстрогенным влиянием.

Существует ряд морфологических (цитологических и гистологических) критериев для постановки диагноза ЭИН: изменение соотношения железистая ткань/stroma в сторону увеличения железистого компонента (stroma меньше, чем 55%); зона предраковых изменений не меньше 1 мм; цитологические различия между измененными железами и окружающими нормальными, которые включают увеличение и округление ядра; грубоячеистый неравномерно распределенный хроматин; незаметные ядрышки, видимые только при большом увеличении; потеря полярности [5].

Однако общепринятое цитологическое описание атипических изменений, приведенное выше, имеет ряд недостатков, включая субъективную оценку исследователя (сходные результаты у разных патоморфологов выявляются менее чем в 50% случаев [13]) и частое отсутствие или сложность в распознавании вышеперечисленных признаков. Так, в исследовании, проведенном Gynecological Oncology Group, у 42,6% женщин с морфологически подтвержденным диагнозом «атипическая гиперплазия эндометрия» при гистерэктомии была выявлена аденокарцинома эндометрия, что говорит о сложности постановки правильного диагноза [14].

Учитывая перечисленные недостатки, предложено использовать следующие диагностические критерии для ЭИН.

1. Архитектоника:

- железистая зона превышает строму (соотношение желез к строме больше 1/1);

- поврежденные отдельные железы образуют небольшие крибриформные структуры.

2. Цитология:

- ядра или цитоплазма эпителиальных клеток различаются по архитектуре у измененных и нормальных желез;

- может включать изменения в стратификации ядер, ядерную атипию или изменения цитоплазматического соотношения;

- если нормальных желез нет — это показатель высокой степени атипии.

3. Размер:

- минимальный линейный размер предраковых изменений — не менее 1 мм.

4. Исключить:

- нарушенную пролиферацию, секреторный или базальный эндометрий; полипы; доброкачественную гиперплазию; карциному (значимые крибриформные структуры, солидные зоны, мозаично подобные железы) [15].

Также для объективизации постановки морфологического диагноза ЭИН J.P. Vaak с соавт. разработали компьютеризированную морфометрическую оценочную шкалу D-score. Параметры для оценки складываются из процентного объема стромы, выраженности ядерного полиморфизма и состояния поверхностных желез. Изменения эндометрия классифицируются как доброкачественные при D значении меньше или равно 1, ЭИН устанавливается при D больше 1 [5]. Из-за дороговизны компьютерной морфометрии эта система не вошла в рутинную практику, хотя проведенный A. Raffone с соавт. в конце 2018 г. метаанализ 12 крупных исследований показал, что такая оценочная система наиболее надежна для постановки диагноза ЭИН [16].

Известно, что имеются повреждения одинаковых генов как при ЭИН, так и в эндометриоидной аденокарциноме. Изучен ряд молекулярно-генетических маркеров, которые имеют перспективу в отношении точной диагностики ЭИН и определения риска злокачественной трансформации гиперплазии эндометрия [17].

В работах последних лет большое внимание уделяется микросателлитной нестабильности (microsatellite instability — MSI). MSI относится к геномным нарушениям, присутствующим в аденокарциноме эндометрия, и считается следствием инактивации любого из генов, относящегося к системе генов репарации ДНК (*MSH2, MSH3, MSH6, MLH1, PMS2, EXO1*) [18].

При этом происходит утрата выработки функциональных белков (протеинов), осуществляющих репарацию нуклеотидных поломок при репликации. Эти нарушения приводят к изменениям в количестве нуклеотидных повторов, обнаруженных в кодирующих и некодирующих участках многих генов, а далее к инактивации (подавлению, нарушению функции) опухолевых генов-супрессоров [19].

В 1998 году Национальным раковым институтом США (NCI) была принята панель из пяти диагностических маркеров (микросателлитные локусы) для установления MSI. *Хотя первоначально она была создана для диагностики колоректального рака, позднее панель была адаптирована для рака эндометрия.* Согласно этой панели, выделяют: MSI-high опухоли, которые устанавливаются при определении нестабильности в двух или более локусах из пяти, в то время как MSI-low опухоли показывают нестабильность только в одном локусе из пяти. Стабильные опухоли (MSS) — это опухоли без нестабильности в локусах [20].

При мутации хотя бы одного из генов системы репарации (*MSH2, MLH1, MSH6, PMS2*) риск развития РЭ составляет около 30% [22]. Выявлено также, что MSI в большей степени характерна для РЭ 1-го типа [24].

Данные исследований определяют необходимость оценки MSI, так как она приводит к формированию атипичной ГЭ в позднем репродуктивном возрасте и является причиной прогрессирования в инвазивную эндометриоидную карциному [22]. У пациентов с наличием MSI в опухоли эндометрия с высокой частотой прослеживается распространение опухолевого процесса на другие органы [21].

Определение MSI также имеет большую перспективу в определении тактики и прогноза лечения пациентов с РЭ. Предполагается, что эндометриальные опухоли с выявленной MSI больше чувствительны к иммунотерапии за счет повышенной инфильтрации опухолевых клеток лимфоцитами CD8 и повышенной экспрессии PD-L1/PD-1-лигандов, которые являются мишенью для действия препаратов [21].

Микросателлитная нестабильность — наиболее распространенное генетическое изме-

нение при ГЭ, которое, в свою очередь, может приводить к множеству генных мутаций, также может вызывать мутацию гена-супрессора опухолей PTEN (phosphatase/tensin homolog) [25, 26].

Функция PTEN заключается в дефосфорилировании белка PIP3 до PIP2, что запускает PI3K-сигнальный фосфоинозитол-киназный путь. PI3K-киназный путь является одним из основных сигнальных каскадов, регулирующих клеточный рост, выживание и метаболизм клетки, и важен в развитии РЭ [27]. PTEN функционирует как липидная фосфатаза, дефосфорилирующая фосфоинозитол 3,4,5-фосфат по 3'-позиции. Потеря PTEN ведет к нерегулируемой активации PI3K-пути, что вызывает неконтролируемый клеточный рост. Установлено, что потеря функции этого белка регистрируется в 55% случаев атипичной гиперплазии и в 83% карциномы эндометрия [28]. R. Coquard и соавт. в 2012 г. выявили, что мутация PTEN определяется при 1-м типе РЭ в 57–83% случаев, а при 2-м типе — в 10% случаев [29].

Киназа PI3K может также активироваться белком RAS. Если имеются сочетание мутаций PTEN и нарушение сигнального пути K-RAS, то отмечается эффект синергизма в процессе развития эндометриальных опухолей.

KRAS — протоонкоген, представитель семейства белков RAS. KRAS действует как «молекулярный переключатель», после включения он активирует белки, необходимые для роста клетки, и другие пути, такие как C-Raf и PI3K. Активация мутаций в протоонкогене KRAS встречается редко во 2-м типе опухолей эндометрия (2–5%), но в 22–43% случаев выявлена в эндометриоидных опухолях и в 16% — при гиперпластических заболеваниях эндометрия, что предполагает относительно раннюю роль мутаций гена KRAS в развитии 1-го типа эндометриальных карцином [30].

Ген PAX2 (paired box gene) относится к семейству генов, причастных к регуляции транскрипции в процессе эмбриогенеза. Экспрессия PAX2 связана с формированием уrogenитального тракта. Согласно исследованиям G.-X. Tond и соавт. (2007), эпителиальные

клетки эндометриальных желез в норме экспрессируют *PAX2* [31]. Интерес к этому гену как к предиктору развития атипичской гиперплазии эндометрия был вызван сообщением о том, что он может действовать как протоонкоген через регуляцию клеточной пролиферации и механизмов апоптоза [32].

Снижение экспрессии *PAX2* коррелирует со злокачественной трансформацией эндометрия. По результатам проведенных исследований *PAX2* был назван технически надежным биомаркером, который хорошо разграничивает предраковые поражения эндометрия. В исследовании К.Н. Allison и соавт. (2012) частота полной потери *PAX2* напрямую зависела от изменений эндометрия, встречаясь в ряду: нормальный эндометрий — простая ГЭ — сложная ГЭ — атипичная ГЭ — РЭ в 0 — 17,4 — 59 — 74,1 и 73,3% случаев соответственно. Авторы приходят к выводу, что потеря *PAX2* происходит на ранних стадиях канцерогенеза при ГЭ [33]. В более позднем исследовании 2015 г. А.К. Joiner с соавт. провели оценку экспрессии *PAX2* в образцах с ЭИН в сравнении с доброкачественной гиперплазией. Снижение экспрессии *PAX2* коррелировало с диагнозом ЭИН в 92% случаев, а с гиперплазией эндометрия без атипии — только в 15%, что подтверждает целесообразность оценки *PAX2* для определения ранних предраковых изменений эндометрия [34].

Другим перспективным маркером малигнизации ГЭ считается белок ARID1A (the AT-Rich Interacting Domain-containing protein 1A) — участник SWI/SNF хроматин-ремоделирующего комплекса. Мутация ARID1A вызывает изменения в экспрессии множества генов (*CDKN1A*, *SMAD3*, *MLH1* и *PIK3IP1*) через нарушение процесса ремоделирования хроматина, чем вносит свой вклад в канцерогенез, а также приводит к трансформации клеток, активируя PI3K/АКТ-сигнальный путь. Обнаружено, что мутация ARID1A с наибольшей частотой встречается в эндометриоз-

ассоциированных опухолях яичников, а также в эндометриодной аденокарциноме эндометрия. Предполагается, что мутация этого гена, приводящая к потере функции белка ARID1A, происходит на ранних этапах канцерогенеза в эндометрии и может служить диагностическим и прогностическим маркером малигнизации [40, 41].

Обзорное исследование 2019 г. показало, что потеря экспрессии ARID1A в опухолях эндометрия как диагностический маркер имеет небольшую чувствительность (12%), но очень высокую специфичность (99%). То есть не может быть использован как единственный маркер малигнизации, но может служить показателем для дальнейшего диагностического поиска предракового процесса с помощью ИГХ-панели. Как прогностический маркер, ARID1A имеет чувствительность 33% и специфичность 99%. То есть при выявлении потери ARID1A высока вероятность наличия аденокарциномы у пациентки, несмотря на отсутствие морфологических признаков наличия РЭ в гистологическом материале [42].

Заключение

Выявление вышеперечисленных иммуногистохимических изменений эндометрия может служить маркером злокачественной трансформации ГЭ. Определение *PTEN*, *PAX-2*, одного из генов системы репарации ДНК — *MLH1* и ARID1A рекомендовано консенсусом ESMO-ESGO-ESTRO для диагностики ЭИН в сложных случаях [17]. Остальные маркеры требуют дальнейшего изучения. Пока ни один из данных показателей не вошел в рутинную клиническую практику.

Таким образом, крайне актуальны не только верификация диагноза атипичской гиперплазии эндометрия, но и определение иммуногистохимических параметров с целью оценки рисков малигнизации и определения дальнейшей тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия) / под ред. Л.В. Адамян. — М., 2015. — 92 с.
2. *Hannemann M.M., Alexander H.M., Cope N.J.* Endometrial hyperplasia: a clinician's review // *Obstet Gynecol Reprod Med.* 2010;20(4):116–120.
3. *Palmer J.E., Perunovic B., Tidy J.A.* Endometrial hyperplasia: Review // *Obstetrician & Gynaecologist.* 2008;10:211–216.
4. *Сапрыкина Л.В., Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина О.А.* Частота встречаемости гиперплазии эндометрия в различные возрастные периоды // *Женское здоровье.* — 2018. — № 1(20).
5. *Baak J.P., Mutter G.L., Robboy S., van Diest P.J., Uytendaele A.M., Orbo A., et al.* The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system // *Cancer.* 2005;103(11):2304–2312.
6. *Lacey J.V.Jr, Sherman M.E., Rush B.B., Ronnett B.M., Ioffe O.B., Duggan M.A., et al.* Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia // *J Clin Oncol.* 2010;28(5):788–792.
7. Guidelines on Clinical Management of Endometrial Hyperplasia // *HKCOG GUIDELINES.* 2015;16(16):1–14.
8. *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 ed., 2014.
9. *Mutter G.L.* The Endometrial Collaborative Group. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN). Will it bring order to chaos? // *Gynecol Oncol.* 2000;6:287–290.
10. *Trimble C.L., Method M., Leitao M., Lu K., Ioffe O., Hampton M., et al.* Management of Endometrial Precancers // *Obstet Gynecol.* Author Manuscript. 2013;120(5):1160–1175.
11. *Gallos I.D., Alazzam M., Clark T.J., et al.* Management of Endometrial Hyperplasia // *RCOG/BSGE Green-top Guideline.* 2016;67:30. — URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg67/>
12. *Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S.* The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions // *International Federation of Gynecology and Obstetrics.* 2018;143:393–408.
13. *Kurman R.J., McConnell T.G.* Precursors of endometrial and ovarian carcinoma // *Virchows Archiv.* 2010;456(1):1–12.
14. *Trimble C.L., Kauderer J., Zaino R., Silverberg S., Lim P.C., Burke J.J., et al.* Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study // *Cancer.* 2006;106:812–819.
15. *Parra-Herran C.* Endometroid intraepithelial neoplasia (EIN) / Atypical endometrial hyperplasia // *PathologyOutlines.com* website. 2019. — URL: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusein.html>.
16. *Raffone A., Travaglino A., Saccone G., Insabato L., Mollo A., Placido G. De, et al.* Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2019;299 (5):1233–1242.
17. *Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J., et al.* ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology.* 2016;27:16–41.
18. *Haruma T., Nagasaka T., Nakamura K., Haraga J., Nyuya A., Nishida T., et al.* Clinical impact of endometrial cancer stratified by genetic mutational profiles, POLE mutation, and microsatellite instability // *PLoS One.* 2018;13(4).
19. *Kanopiene D., Vidugiriene J., Valuckas K.P., Smailyte G.* Endometrial cancer and microsatellite instability status // *DE Gruyter Open.* 2015;10:70–76.
20. *Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R., Sidransky D., Eshleman J.R., Burt R.W., et al.* A national cancerinstitute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familialpredisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer // *Cancer Res.* 1998;58:5248–5257.
21. *Yamashita H., Nakayama K., Ishikawa M., Nakamura K., Ishibashi T., Sanuki K., et al.* Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer // *Oncotarget.* 2017;9(5):5652–5664.
22. *Давыдов А.И., Новрузова Н.Х., Стужаков А.Н.* Гиперплазии эндометрия: анализ классификации ВОЗ 2014 и протокола RCOG & BSGE с позиций собственных результатов // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* — 2018. — Т. 17. — № 4. — С. 11–24.

23. Lippman S.M., Hawk E.T. Cancer prevention: from 1727 to Milestones of the past 100 years // *Cancer Res.* 2009;69(13):5269–5284.
24. Abushahin N., Pang S., Li J., Fadare O., Zheng W. Endometrial Intraepithelial Neoplasia, Intraepithelial Neoplasia, Supriya Srivastava // *IntechOpen.* 2012. DOI: 10.5772/30988.
25. Berends M.J.W., Hollema H., Wu Y., Sluis T., Mensink R.G., Hoor K.A., et al. MLH1 and MLH2 protein expression as a pre-screening marker in hereditary and non-hereditary endometrial hyperplasia and cancer // *Int J Cancer.* 2001;92:398–403.
26. Orbo A., Nilsen M.N., Arnes M.S., et al. Loss of expression of MLH1, MSH2, MSH6, and PTEN related to endometrial cancer in 68 patients with endometrial hyperplasia // *Intern J Gynecol Pathol.* 2003;22(2):141–148.
27. Zhang S., Yu D. PI(3)king apart PTEN's role in cancer // *Clin Cancer Res.* 2010;16:4325–4330.
28. Mutter G.L., Lin M.C., Fitzgerald J.T. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers // *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92:924–930.
29. Coquard R., Chauvin F., Leblanc E. PAIR-gynaecology: multi/interdisciplinary for gynecologic cancer research. Problems needed to be resolved // *Bull. Cancer.* 2012;99(4):479–498.
30. Banno K., Kisu I., Yanokura M., Masuda K., Ueki A., Kobayashi Y., et al. Epigenetics and genetics in endometrial cancer: new carcinogenic mechanisms and relationship with clinical practice // *Epigenomics.* 2012;4(2):147–162.
31. Tong G.-X., Chiriboga L., Hamele-Bena D., Borczuk A.C. Expression of PAX2 in papillary serous carcinoma of the ovary: immunohistochemical evidence of fallopian tube or secondary Müllerian system origin? // *Mod Pathol.* 2007;20:856–863.
32. Sanderson P.A., Critchley H.O.D., Williams A.R.W., Arends M.J., Saunders P.T.K. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia // *Hum Reprod Update.* 2017;23(2):232–254.
33. Allison K.H., Upson K., Reed S.D., Newton K.M., Doherty J., Swisher E.M., et al. PAX2 loss by immunohistochemistry occurs early and often in endometrial hyperplasia // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2012;31(2):151–159.
34. Joiner A.K., Quick C.M., Jeffus S.K. PAX2 expression in simultaneously diagnosed WHO and EIN classification systems // *Int J Gynecol Pathol.* 2015;34:40–46.
35. Bokhman J.V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma // *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10–17.
36. ACOG PRACTICE BULLETIN № 149 Endometrial Cancer // *OBSTETRICS & GYNECOLOGY.* 2015;125(4):1006–1026.
37. Zheng W., Liang S.X., Yu H. Endometrial glandular dysplasia: a newly defined precursor lesion of uterine papillary serous carcinoma. Part I: morphologic features // *Int J Surg Pathol.* 2004;12(3):207–223.
38. Study Establishes Basis for Genomic Classification of Endometrial Cancers // *The Cancer Genome Atlas, 2013.* — URL: <https://www.genome.gov/27553726/2013-release-study-establishes-basis-for-genomic-classification-of-endometrial-cancers>
39. Harrison R.F., He W., Fu S., Zhao H., Sun C.C., Suidan R.S., et al. National patterns of care and fertility outcomes for reproductive-aged women with endometrial cancer or atypical hyperplasia // *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):474.e1–474.e11.
40. Takeda T., Banno K., Okawa R., Yanokura M. ARID1A gene mutation in ovarian and endometrial cancers (Review) // *Oncology Reports.* 2015;35(2):607–613.
41. Yen T., Miyamoto T., Asaka S., Chui M.H., Wang, Y., Lin S., et al. // *Gynecologic Oncology* Loss of ARID1A expression in endometrial samplings is associated with the risk of endometrial carcinoma // *Gynecologic Oncology.* 2018;150(3):426–431.
42. Raffone A., Travaglino A., Saccone G., Cieri M., Mascolo M., Mollo A., et al. Diagnostic and prognostic value of ARID1A in endometrial hyperplasia: a novel marker of occult cancer // *APMIS.* 2019;127(9):597–606.

АВТОРЫ

Протасова Анна Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет, кафедра онкологии, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; профессор кафедры ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккура-това, 2; профессор кафедры ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра онкологии, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, e-mail: protasova1966@yandex.ru

Protasova Anna E., PhD, MD, Professor, Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine, Department of Oncology, 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya Emb., 7–9; Professor, Almazov National Medical Research Centre, 197341, St.-Petersburg, Akkuratova st., 2; Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Department of Oncology, 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya st., 41, e-mail: protasova1966@yandex.ru

Раскин Григорий Александрович, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории иммуногистохимии ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70; старший научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4; профессор кафедры, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет, кафедра онкологии, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9, e-mail: rasking@gmail.com

Raskin Grigory A., MD, DSc Med, Head of the Immunohistochemistry Laboratory, Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, 197758, St.-Petersburg, Pesochny settlement, ul. Leningradskaya, 70; Senior Researcher, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, 191036, St.-Petersburg, Ligovsky Prospect, 2–4; Professor, Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine, Department of Oncology, 199034, St.-Petersburg, Universitetskaya Emb., 7–9, e-mail: rasking@gmail.com

Собивчак Мария Сергеевна, аспирант, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет, кафедра онкологии, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; врач акушер-гинеколог гинекологического отделения Негосударственного учреждения здравоохранения «Дорожная клиническая больница» ОАО «Российские железные дороги», 195271, Санкт-Петербург, пр. Мечникова, 27; врач акушер-гинеколог ООО «Евромед Клиник», 191124, Санкт-Петербург, Суворовский пр., 60, e-mail: serg-masia@yandex.ru

Sobivchak Mariia S., Ph.D. student of Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine, Department of Oncology, 199034, St.-Petersburg, Universitetskaya Emb., 7–9; obstetrician gynecologist Railway Hospital, 195271, St.-Petersburg, Mechnikova pr., 27; obstetrician gynecologist Euromed Clinic, 191124, St.-Petersburg, Suvorovsky pr., 60, e-mail: serg-masia@yandex.ru

Мельников Константин Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедра онкологии, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8, e-mail: knmelnikov@mail.ru

Melnikov Konstantin N., PhD (Pharmacology), Assistant Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Department of Pharmacology, 191015, St.-Petersburg, Kirochnaya st., 41; First St.Petersburg State Medical University, 197022, St.-Petersburg, Lev Tolstoi st., 6/8, e-mail: knmelnikov@mail.ru

Татильская Наталья Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» РАН, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3, e-mail: tapnatalia@yandex.ru

Tapilskaya Natalya I., MD, Professor, Leading Researcher of Department Reproductive Technologies, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, 199034, St.-Petersburg, Mendeleyevskaya line, 3, e-mail: tapnatalia@yandex.ru