

## Гиперплазия эндометрия и микросателлитная нестабильность: возможности прогнозирования опухолевой трансформации эндометрия

*Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева, А.В. Затворницкая*

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

**Резюме.** *Введение.* Микросателлитная нестабильность приводит к появлению неоантигенов, которые играют ключевую роль в онкогенезе. Учитывая несомненный вклад микросателлитной нестабильности в развитие онкопатологии, представляется актуальным определение микросателлитной нестабильности как маркера опухолевой трансформации, в том числе при гиперплазии эндометрия, признанной предопухолевым процессом. Цель исследования – разработка модели прогнозирования риска опухолевой трансформации эндометрия при его гиперплазии на основе оценки микросателлитной нестабильности.

*Материалы и методы.* Исследование имеет дизайн одномоментного нерандомизированного ретроспективного с использованием гистологических, иммуногистохимических, статистических методов. Исследование было разделено на два этапа. На первом этапе выполняли сравнительный анализ особенностей микросателлитной нестабильности при гиперплазии и эндометриоидной карциноме эндометрия для разработки модели с целью определения риска опухолевой трансформации при данной патологии. На втором этапе осуществляли валидацию разработанной модели прогноза опухолевой трансформации гиперплазии эндометрия.

*Результаты.* Слизистая оболочка матки при гиперплазии эндометрия с атипией статистически значимо отличается более низкой экспрессией MLH1, PMS2, MSH6 по сравнению с эндометрием женщин с гиперплазией эндометрия без атипии и более высокой экспрессией MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 по сравнению с эндометрием пациенток с эндометриоидной карциномой. Данные о возрасте пациенток и уровне экспрессии MSH6 и MLH1 послужили основой для разработки модели расчета риска онкотрансформации, чувствительность которой составила 92,9% и специфичность 92,3%.

*Заключение.* Разработанную модель риска онкотрансформации целесообразно использовать при определении тактики ведения пациенток с гиперплазией эндометрия.

**Ключевые слова:** микросателлитная нестабильность, гиперплазия эндометрия, эндометриоидная карцинома

**Для корреспонденции:** Евгений Леонидович Казачков. E-mail: doctorkel@yandex.ru

**Для цитирования:** Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е., Затворницкая А.В. Гиперплазия эндометрия и микросателлитная нестабильность: возможности прогнозирования опухолевой трансформации эндометрия. Клини. эксп. морфология. 2023;12(4):14–22. DOI: 10.31088/CEM2023.12.4.14-22.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 27.01.2023. Получена после рецензирования 20.02.2023. Принята в печать 10.04.2023.

## Endometrial hyperplasia and microsatellite instability: possibilities for predicting tumor transformation of the endometrium

*E.L. Kazachkov, E.A. Kazachkova, E.E. Voropaeva, A.V. Zatvornitskaya*

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

**Abstract.** *Introduction.* Microsatellite instability leads to the appearance of neoantigens, which play a key role in oncogenesis. Given the contribution of microsatellite instability to the development of oncopathology, it seems relevant to define microsatellite instability as a marker of malignant transformation in endometrial hyperplasia, which is recognized as a precancerous process. The aim of the study was to develop a model for predicting the risk of malignant transformation of the endometrium in its hyperplasia based on the tumor microsatellite instability.

**Materials and methods.** We performed a two-stage non-randomized retrospective study using histological, immunohistochemical, and statistical methods. In stage 1, a comparative analysis of the structural features of microsatellite instability in endometrial hyperplasia and the development of a model were performed to determine the risk of tumor transformation. In stage 2, we validated the developed model for the prediction of malignant transformation of endometrial hyperplasia.

**Results.** Samples of endometrial hyperplasia with atypia and endometrial hyperplasia without atypia are characterized by a significantly lower expression of MLH1, PMS2, and MSH6 in relation to normal endometrial samples. The expression of these genes was at a significantly higher level in endometrial samples collected from endometrioid adenocarcinoma. The data on the patients' age and the average area of immunopositive structures in relation to MMR antigens (i.e., MSH6 and MLH1) formed the basis for the development of a model for calculating the risk of oncogenic transformation. The sensitivity and specificity were 92.9% and 92.3%, respectively.

**Conclusion.** The developed model of oncogenic transformation risk can be used to determine the management options of patients with endometrial hyperplasia.

**Keywords:** microsatellite instability, endometrial hyperplasia, endometrial adenocarcinoma

**Corresponding author:** Evgeny L. Kazachkov. E-mail: doctorkel@yandex.ru

**For citation:** Kazachkov E.L., Kazachkova E.A., Voropaeva E.E., Zatvornitskaya A.V. Endometrial hyperplasia and microsatellite instability: possibilities for predicting tumor transformation of the endometrium. Clin. exp. morphology. 2023;12(4):14–22 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.4.14-22.

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

**Received** 27.01.2023. **Received in revised form** 20.02.2023. **Accepted** 10.04.2023.

## Введение

Согласно данным мировой статистики, рак эндометрия занимает 6-е место в структуре злокачественных новообразований у женщин, а в структуре смертности находится на 14-м месте. В России заболеваемость раком эндометрия прочно удерживает 3-е место (7,8%) после рака молочной железы и злокачественных новообразований кожи и 9-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований [1].

Микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI) играет ключевую роль в патогенезе опухолей [2]. MSI – фенотип, характеризующийся повышенной вероятностью возникновения мутаций в результате нарушения системы репарации ошибочно спаренных оснований ДНК. В результате нарушения репарации в клетках возникают накопления ошибок при репликации ДНК, что приводит к появлению новых микросателлитных повторов [3]. Микросателлиты представляют собой короткие повторы из последовательностей 1–6 нуклеотидов. В нормальных тканях за распознавание и восстановление изменений в повторяющихся последовательностях ДНК, возникающих в процессе репликации, отвечает система репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (mismatch repair system, MMR), представленная генами *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, кодирующими соответствующие белки [4, 5]. Опухоли, несущие дефектную систему MMR, характеризуются изменением длины микросателлитов. Это явление называется MSI, приводит к появлению неоантигенов, известных также как пептиды сдвига рамки считывания [6], которые играют ключевую роль в онкогенезе.

Учитывая несомненный вклад MSI в развитие эндометриодной карциномы [7, 8], рака желудка [9, 10],

толстой кишки [11], щитовидной железы [12], молочной железы [13], поджелудочной железы [14], представляется актуальным определение MSI как маркера опухолевой трансформации, в том числе при гиперплазии эндометрия (ГЭ), признанной предопухолевым процессом.

Цель исследования – разработка модели прогнозирования риска опухолевой трансформации эндометрия при его гиперплазии на основе изучения микросателлитной нестабильности.

## Материалы и методы

Исследование проводили на базе гинекологического отделения Областного перинатального центра, кафедре патологической анатомии и судебной медицины Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России и ее клинической базе – Челябинском областном патологоанатомическом бюро.

Проведен анализ медицинской документации: медицинские карты больных, получающих помощь в амбулаторных условиях (форма № 025/у), медицинские карты стационарных больных (форма № 003/у), протоколы прижизненных патологоанатомических исследований биопсийного (операционного) материала (форма № 014-1/у).

В соответствии с положениями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» (2008) все пациентки были ознакомлены с целью работы и дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати. План исследования одобрен этическим комитетом ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 24.02.2021).

На основании результатов гистологического исследования биоптатов эндометрия были отобраны пациентки и сформированы группы. Исследование разделено на два этапа. На первом этапе выполняли сравнительный анализ особенностей MSI при ГЭ без атипии, с атипической ГЭ и эндометриоидной аденокарциномой, а также разработку модели с целью определения риска опухолевой трансформации при ГЭ. Для этого были отобраны 90 пациенток. В I группу вошли 30 пациенток, у которых при гистологическом исследовании биоптатов эндометрия выявлена ГЭ без атипии; во II группу – 30 женщин с ГЭ с атипией; в III группу – 30 женщин с эндометриоидной аденокарциномой эндометрия высокой (G1) и умеренной (G2) степени дифференцировки. На втором этапе осуществляли валидацию разработанной модели прогноза опухолевой трансформации ГЭ. Принимая во внимание тот факт, что онкотрансформация ГЭ может занимать временной промежуток до 15 лет [7], исследование выполнено ретроспективно. На основании анализа медицинской документации были отобраны 40 пациенток, разделенных на две группы: в группу А вошли 20 пациенток, у которых при гистологическом исследовании образцов эндометрия диагностирована ГЭ без атипии, в группу Б – 20 женщин с ГЭ с атипией.

Исследование имеет дизайн одномоментного нерандомизированного ретроспективного с использованием гистологических, иммуногистохимических, статистических методов. Критерии включения: информированное согласие на участие в исследовании, возраст пациенток от 18 до 65 лет, морфологически подтвержденный диагноз «гиперплазия эндометрия» (для групп I и II на первом этапе исследования, А и Б – на втором этапе) или «эндометриоидная карцинома» (для группы III), отсутствие гормональной терапии, включая комбинированные оральные контрацептивы, гестагенные гормональные препараты и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, на протяжении последних шести месяцев. Критерии исключения: аденомиоз, миома матки, подлежащая хирургическому лечению, онкопатология других органов.

Образцы эндометрия получены с помощью мануальной вакуумной аспирации под контролем гистероскопии. Анализ биоптатов слизистой оболочки матки выполняли по общепринятым критериям [15], изучали особенности строения железистого и стромального компонентов эндометрия пациенток исследуемых групп, уточняли степень дифференцировки эндометриоидной карциномы. Гистологические препараты готовили по стандартным методикам. Из парафиновых блоков на микротоме Microm Ergostar HM 200 (MICROM International, Германия) с системой переноса срезов изготавливали срезы толщиной 5 мкм (не менее двух срезов с каждого блока). Депарафинизированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по ван Гизону для оценки состояния волокнистого компонента стромы

эндометрия. Обзорную микроскопию железистого и стромального компонентов эндометрия выполняли с использованием микроскопа Axio Lab. A1 (Carl Zeiss, Германия).

Иммуногистохимическое окрашивание проводили в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Ventana Benchmark xt (Ventana Medical Systems S.A., Франция) с использованием готовых к применению (predilute ready-to-use) мышиных моноклональных антител (МКАТ). Экспрессию исследуемых антигенов в эндометрии выявляли с помощью МКАТ к MLH1 (клон G168-728, Cell Marque, США), MSH2 (клон G219-1129, Cell Marque, США), MSH6 (клон 44, Cell Marque, США), PMS2 (клон MRQ-28, Cell Marque, США). Оценка уровня экспрессии маркеров была основана на определении площади коричневого окрашивания ядер и цитоплазмы клеток в железистом компоненте на всей площади среза. Для автоматического подсчета позитивно окрашенных клеток были выполнены электронные копии (сканы) микропрепаратов с применением сканирующего микроскопа с технологией ускоренного сканирования и высоким качеством изображения гистологических препаратов Panoramic 250 (3D Histech, Венгрия). Полученные сканы проанализированы с использованием свободно распространяемого программного обеспечения для цифрового анализа изображений QuPath (<https://qupath.github.io>) и применением нейросетевого алгоритма Pixel Classifier при помощи модуля расчета Positive cell detection на всей площади микропрепарата.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли в программе Statistica 13 (StatSoft, США) [16]. Показатели уровня экспрессии исследуемых антигенов (площадь иммунопозитивных структур железистого компонента эндометрия) представляли как медиану, нижний и верхний квартили (Q1; Q3). Сравнение между двумя группами проводили с помощью непараметрических статистических методов с использованием критерия Манна–Уитни; для сравнения в более чем двух независимых группах применяли критерий Краскела–Уоллиса. При оценке качественных показателей вычисляли фактические и процентные частоты наблюдений (n, %). Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

Для исследования корреляции нескольких независимых переменных и одной зависимой применяли метод бинарной логистической регрессии. Вероятность онкотрансформации при ГЭ рассчитывали по формуле:

$$p = \exp(y) / [1 + \exp(y)],$$

где  $p$  – вероятность, что событие произойдет;

$y$  – стандартное уравнение регрессии:

$y = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n + B_0$ ; при этом  $X_1 \dots X_n$  – значения независимых переменных,  $b_1 \dots b_n$  – коэффициенты, расчет которых является задачей бинарной

логистической регрессии,  $B_0$  – некоторая константа (свободный коэффициент).

С одной стороны, построенная бинарная регрессионная модель позволяет выявить значимые факторы, влияющие на течение заболевания, с другой стороны – прогнозировать у конкретной пациентки вероятность развития заболевания путем распределения по группам факторов риска.

Для разработки прогностической модели риска онкотрансформации при ГЭ использовали систему управления базами данных Microsoft Access (Microsoft, США).

## Результаты

На первом этапе исследования было установлено, что медиана возраста пациенток с ГЭ без атипии (I группа) составила 40 лет (35,5; 47), с ГЭ с атипией (II группа) – 51 год (48,5; 55,5), с эндометриоидной карциномой – 62 года (60; 63,5). Следует отметить, что среди пациенток с ГЭ без атипии статистически значимо реже встречались женщины старше 45 лет (12 случаев, 40%) по сравнению с пациентками с ГЭ с атипией и эндометриоидной карциномой, которые в 100% случаев были старше 45 лет.

Большинство пациенток с ГЭ как без атипии, так и с атипией, а также эндометриоидной карциномой предъявляли жалобы на аномальные маточные кровотечения. При изучении клинико-анамнестических особенностей пациенток было установлено, что в соматическом анамнезе женщин всех групп присутству-

ют заболевания сердечно-сосудистой и эндокринной систем, при которых создаются условия для формирования относительной гиперэстрогении. Для гинекологического анамнеза пациенток с ГЭ (I и II группы) и эндометриоидной карциномой (III группа) характерно наличие миомы матки и доброкачественных заболеваний молочных желез. Кроме того, пациенток всех групп отличало присутствие воспалительных заболеваний органов малого таза, активирующих пролиферативную активность железистого и стромального компонентов гиперплазированного эндометрия и создающих благоприятные условия для атипической трансформации клеток.

Анализ результатов иммуногистохимического исследования показал, что уровень экспрессии MLH1 в железистом компоненте эндометрия пациенток с ГЭ без атипии составил 70,0 (34,5; 77,3) (рис. 1 А), женщин с атипической ГЭ – 44,6 (19,5; 55,3) (рис. 1 В), пациенток с эндометриоидной карциномой – 2,3 (0,0; 22,3) (рис. 1 С).

Уровень экспрессии PMS2 в железистом компоненте эндометрия пациенток группы I равнялся 67,4 (54,0; 75,9) (рис. 2 А), пациенток группы II – 39,2 (31,8; 43,1) (рис. 2 В), пациенток группы III – 7,8 (0,0; 13,6) (рис. 2 С).

Уровень экспрессии MSH2 в железистом компоненте эндометрия пациенток с ГЭ без атипии составил 41,8 (24,9; 62,1) (рис. 3 А), женщин с атипической ГЭ – 38,5 (27,0; 49,3) (рис. 3 В), пациенток с эндометриоидной карциномой – 15,6 (0,0; 21,6) (рис. 3 С).



Рис. 1. Экспрессия MLH1 в слизистой оболочке матки при гиперплазии эндометрия без атипии (А), гиперплазии эндометрия с атипией (В), эндометриоидной карциноме (С). ИГХ окрашивание с антителами к MLH1,  $\times 200$

Fig. 1. MLH1 expression in the uterine mucosa in endometrial hyperplasia without atypia (A), endometrial hyperplasia with atypia (B), endometrioid adenocarcinoma (C). IHC assay with antibodies to MLH1,  $\times 200$



Рис. 2. Экспрессия PMS2 в слизистой оболочке матки при гиперплазии эндометрия без атипии (А), гиперплазии эндометрия с атипией (В), эндометриоидной карциноме (С). ИГХ окрашивание с антителами к PMS2,  $\times 200$

Fig. 2. PMS2 expression in the uterine mucosa in endometrial hyperplasia without atypia (A), endometrial hyperplasia with atypia (B), endometrioid adenocarcinoma (C). IHC assay with antibodies to PMS2,  $\times 200$

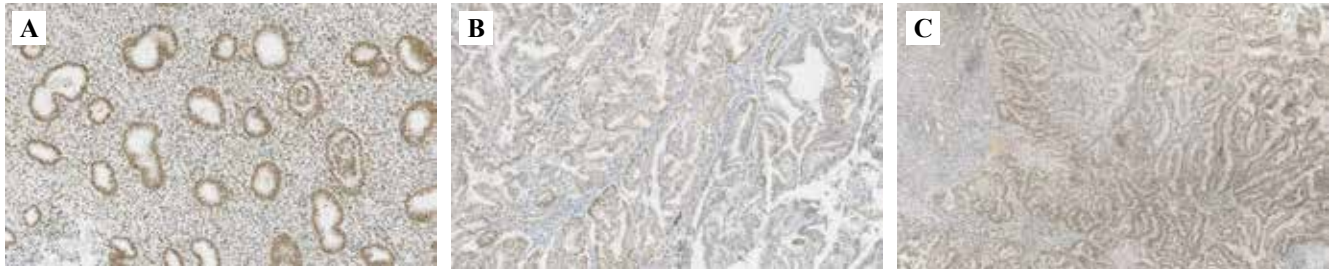


Рис. 3. Экспрессия MSH2 в слизистой оболочке матки при гиперплазии эндометрия без атипии (А), гиперплазии эндометрия с атипией (В), эндометриоидной карциноме (С). ИГХ окрашивание с антителами к MSH2,  $\times 200$

Fig. 3. MSH2 expression in the uterine mucosa in endometrial hyperplasia without atypia (A), endometrial hyperplasia with atypia (B), endometrioid adenocarcinoma (C). IHC assay with antibodies to MSH2,  $\times 200$

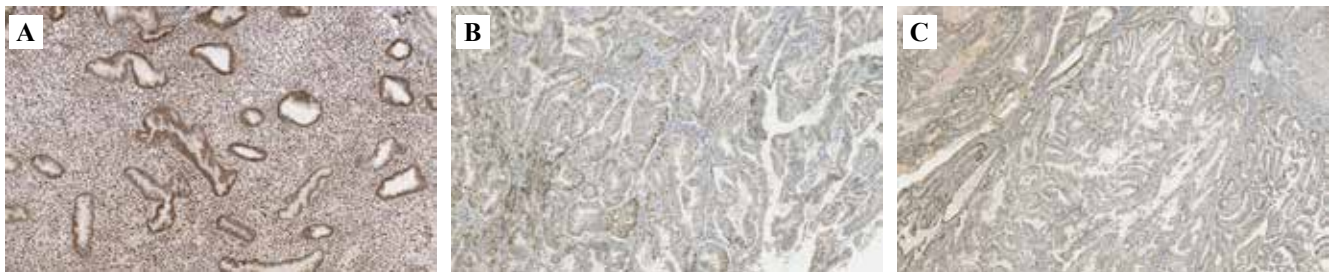


Рис. 4. Экспрессия MSH6 в слизистой оболочке матки при гиперплазии эндометрия без атипии (А), гиперплазии эндометрия с атипией (В), эндометриоидной карциноме (С). ИГХ окрашивание с антителами к MSH6,  $\times 200$

Fig. 4. MSH6 expression in the uterine mucosa in endometrial hyperplasia without atypia (A), endometrial hyperplasia with atypia (B), endometrioid adenocarcinoma (C). IHC assay with antibodies to MSH6,  $\times 200$

Уровень экспрессии MSH6 в железистом компоненте эндометрия пациенток группы I был равным 87,2 (61,3; 92,9) (рис. 4 А), пациенток группы II – 54,9 (50,5; 59,1) (рис. 4 В), пациенток группы III – 11,2 (0,0; 21,6) (рис. 4 С).

Таким образом, по результатам иммуногистохимического исследования эндометрия пациенток с ГЭ с атипией в железистом компоненте выявлена статистически значимо более низкая экспрессия MLH1 ( $p_{1,2}=0,03$ ), PMS2 ( $p_{1,2}=0,03$ ), MSH6 ( $p_{1,2}<0,01$ ) по сравнению с эндометрием пациенток с ГЭ без атипии. При этом уровень экспрессии MLH1 ( $p_{1,3}<0,01$ ,  $p_{2,3}<0,01$ ), PMS2 ( $p_{1,3}<0,01$ ,  $p_{2,3}=0,01$ ), MSH2 ( $p_{1,3}=0,01$ ,  $p_{2,3}<0,01$ ), MSH6 ( $p_{1,3}<0,01$ ,  $p_{2,3}<0,01$ ) в эндометрии пациенток с ГЭ (I и II группы) был статистически значимо выше, чем в эндометрии женщин с эндометриоидной карциномой.

Для создания модели расчета риска онкотрансформации выполнен автоматический пошаговый регрессионный анализ в пакете Statistica 13 с включением в модель факторных переменных, к которым относились возраст пациенток, клиничко-anamнестические характеристики, результаты гистологического и иммуногистохимического исследований образцов эндометрия.

В нашем случае решение получено на четвертом шаге, при этом в модель были включены четыре фактора: экспрессия MSH6 и MLH1, возраст пациентки и принадлежность к возрастной группе старше 45 лет.

С учетом полученного регрессионного уравнения формула для расчета риска онкотрансформации при ГЭ принимает вид:

$$p = \exp(0,26 - 0,009 \times a - 0,43 \times b + 0,018 \times c - 0,002 \times d) / [1 + \exp(0,26 - 0,009 \times a - 0,43 \times b + 0,018 \times c - 0,002 \times d)],$$

где  $a$  – величина экспрессии MLH6;

$b$  – принадлежность к возрастной группе старше 45 лет (бинарная величина, принимает значение 1 или 0);

$c$  – возраст пациентки;

$d$  – величина экспрессии MLH1.

Эти показатели были использованы в системе управления базами данных Microsoft Access, что позволило разработать модель прогнозирования риска опухолевой трансформации эндометрия при его гиперплазии. Настоящая модель позволяет рассчитать величину риска онкотрансформации.

Для валидации разработанной программы выполнен второй этап исследования, в который были включены 40 пациенток, разделенных на две группы: группа А – 20 пациенток с ГЭ без атипии и группа Б – 20 пациенток с ГЭ с атипией. Медиана возраста пациенток группы А составила 38 лет (36,5; 39), группы Б – 51 год (48; 52).

В обеих группах проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование образцов эндометрия с расчетом медианы площади MSH6 и MLH1 иммунопозитивных клеток в структурах на всей по-

верхности среза, по результатам которого у пациенток группы А уровень экспрессии MSH6 составил 79,5 (77,6; 82,3), а MLH1 – 39,1 (36,5; 42,3). В группе Б уровень экспрессии MSH6 составил 56,4 (53,4; 58,2), а для MLH1 – 43,1 (41,9; 45,3).

Данные о возрасте пациенток и площади MSH6 и MLH1 иммунопозитивных клеток в железистых структурах эндометрия были обработаны с помощью разработанной модели. В группе пациенток с ГЭ без атипии (группа А) у трех пациенток (15%) зарегистрирован риск онкотрансформации выше 70%. При динамическом наблюдении данных пациенток в течение 10 лет эндометриоидная карцинома развилась в двух случаях (истинно положительный результат), в одном случае риск онкотрансформации не реализовался (ложно положительный результат). У 17 пациенток (85%) риск онкотрансформации был менее 70% и, согласно данным медицинской документации, он не реализовался с течением времени, за прошедшие 10 лет (истинно отрицательный результат).

В группе с ГЭ с атипией (группа Б) у 12 пациенток (60%) риск онкотрансформации превышал 70%, при этом он реализовался у 11 пациенток (истинно положительный результат), в одном случае эндометриоидная карцинома в динамике зарегистрирована не была. У восьми женщин (40%) риск онкотрансформации был менее 70% (от 15 до 65%) и реализовался лишь в одном случае (при расчете риска 56%) – данный результат расценен как ложно отрицательный, у семи пациенток эндометриоидная карцинома зарегистрирована в динамике не была (истинно отрицательный результат).

Результаты проведенной валидации разработанной модели в обеих группах суммированы и представлены в таблице.

Таким образом, результаты валидации свидетельствуют о том, что диагностическая чувствительность ( $A / (A + C)$ ) разработанной программы расчета риска малигнизации составляет 92,9% ( $13 / (13 + 1) = 0,929$ ), диагностическая специфичность ( $D / (B + D)$ ) – 92,3% ( $24 / (2 + 24) = 0,923$ ). Высокие чувствительность и специфичность данной программы позволяют рассмотреть возможность ее внедрения при выборе тактики ведения пациенток с ГЭ, в том числе в случае подбора гормональной терапии и решения вопроса об оперативном лечении.

### Обсуждение

На основании результатов проведенного исследования установлено, что абсолютное большинство пациенток с ГЭ как без атипии, так и с атипией, а также эндометриоидной карциномой предъявляют жалобы на аномальные маточные кровотечения. Выявленные клинико-anamnestические особенности пациенток с ГЭ и эндометриоидной карциномой согласуются с результатами исследований других авторов [14–23]. Так, по нашим данным, соматический анамнез пациенток с указанной выше патологией отличается присутствием заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем. В работах отечественных ученых Г.М. Савельевой и соавт. [17] акцентируется внимание на высокой степени риска развития рака эндометрия при ГЭ на фоне сахарного диабета, артериальной гипертензии и ожирения. При данной соматической патологии создаются условия для увеличения концентрации эстронов и фракции доступного эстрадиола, а следовательно, формируется относительная гиперэстрогения. Согласно исследователям, лечащему врачу при наличии названных сопутствующих соматических заболеваний

Таблица | Table

Оценка чувствительности и специфичности разработанной модели оценки риска онкотрансформации при гиперплазии эндометрия | Sensitivity and specificity evaluation of the developed model for assessing the oncogenic transformation risk of endometrial hyperplasia

Показатель   Indicator		Результаты обследования согласно данным медицинской документации (наличие онкотрансформации)   The examination results according to the medical documentation data (oncogenic transformation presence)		
		болезнь есть   presence of the disease	болезни нет   no disease	всего   total
Результаты применения разработанной модели (расчет риска онкотрансформации)   The results of the developed model (calculation of the oncogenic transformation risk)	болезнь есть   presence of the disease	A = 13	B = 2	A + B = 15
		Истинно положительный результат   True positive result	Ложно положительный результат   False positive result	
	болезни нет   no disease	C = 1	D = 24	C + D = 25
		Ложно отрицательный результат   False negative result	Истинно отрицательный результат   True negative result	
Всего   Total		A + C = 14	B + D = 26	A + B + C + D = 40

необходимо относиться к ГЭ как к предраковому процессу [18]. Для гинекологического анамнеза характерно присутствие миомы матки и доброкачественных заболеваний молочных желез. Абсолютная или относительная гиперэстрогения, которая сопровождает эти состояния, приводит к избыточному влиянию эстрогенов на клетки эндометрия при отсутствии антипролиферативного действия прогестерона и снижении окисления кортизола, следствием чего является ГЭ [19]. Кроме того, пациенток всех групп отличает присутствие воспалительных заболеваний органов малого таза. Длительное хроническое воспаление приводит к межклеточным и стромально-паренхиматозным нарушениям, следствием чего является активация процессов склерозирования и неоангиогенеза, которые стимулируют пролиферацию клеток и приводят к прогрессированию гиперплазии. Воспаление активирует пролиферативную активность железистого и стромального компонентов гиперплазированного эндометрия и создает благоприятные условия для атипичной трансформации клеток [20, 21].

Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия пациенток с ГЭ с атипией свидетельствуют о статистически значимо более низкой экспрессии маркеров MSI (MLH1, PMS2, MSH6) в железистом компоненте эндометрия по сравнению с образцами эндометрия пациенток с ГЭ без атипии. Вместе с тем уровень экспрессии изучаемых маркеров (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) в железистых структурах эндометрия пациенток с ГЭ (I и II группы) статистически значимо выше, чем в эндометрии женщин с эндометриодной карциномой. И если результаты исследования изменений MSI при раке эндометрия освещены в литературе [22, 23], то ряд вопросов, касающихся экспрессии маркеров MSI при гиперпластических процессах эндометрия, до сих пор остается открытым. Отмеченные особенности MSI в железистом компоненте эндометрия при ГЭ, прежде всего ГЭ с атипией, свидетельствуют о наличии дефектной системы MMR при данной патологии, что является причиной появления пептидов сдвига рамки считывания, которые, возможно, вносят вклад в онкотрансформацию эндометрия при его гиперплазии.

Данные о клинико-анамнестических особенностях пациенток изучаемых групп и иммуногистохимических характеристиках эндометрия позволили разработать модель расчета риска онкотрансформации, которую можно использовать при определении тактики ведения пациенток с ГЭ.

## Заключение

Установлено, что эндометрий при гиперплазии с атипией статистически значимо отличается более низкой экспрессией MLH1, PMS2, MSH6 в железистых структурах по сравнению с эндометрием женщин с гиперплазией эндометрия без атипии и более высокой экспрессией MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 в железистом

компоненте эндометрия в сравнении с эндометрием пациенток с эндометриодной карциномой. Данные о возрасте пациенток и уровне экспрессии MSH6 и MLH1 послужили основой для разработки модели расчета риска онкотрансформации эндометрия, чувствительность которой составила 92,9% и специфичность 92,3%. Иммуногистохимическое исследование образцов эндометрия при его гиперплазии для оценки микросателлитной нестабильности, значимость и степень информативности разработанной программы свидетельствуют о целесообразности использования данной модели при определении тактики ведения пациенток с гиперплазией эндометрия.

## Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева, А.В. Затворницкая. Сбор и обработка материала – Е.Л. Казачков, А.В. Затворницкая. Написание текста – А.В. Затворницкая. Редактирование – Е.Л. Казачков, Э.А. Казачкова.

## Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – E.L. Kazachkov, E.A. Kazachkova, E.E. Voropaeva, A.V. Zatzornitskaya. Collected the data and performed the analysis – E.L. Kazachkov, A.V. Zatzornitskaya. Wrote the paper – A.V. Zatzornitskaya. Edited the manuscript – E.L. Kazachkov, E.A. Kazachkova.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

1. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Москва: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, 2021. 252 с. AD Kaprin, VV Starinskiy, AO Shakhzadova (eds.). Malignant neoplasms in Russia in 2020 (incidence and mortality). Moscow: P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of National Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. 252 p. (In Russ.).
2. Сычевская К.А., Кравченко С.К., Рисинская Н.В., Мисюрин А.Е., Никулина Е.Е., Бабаева Ф.Э. и др. Микросателлитная нестабильность (MSI, EMAS) в патогенезе фолликулярной лимфомы. Онкогематология. 2021;16(2):56–69. DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-56-59. Sychevskaya KA, Kravchenko SK, Risinskaya NV, Misyurina AE, Nikulina EE, Babaeva FE et al. Microsatellite instability (MSI, EMAS) in the pathogenesis of follicular lymphoma. Onkogematologiya = Oncohematology. 2021;16(2):56–69 (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-2-56-59.
3. Amato M, Franco R, Facchini G, Addeo R, Ciardiello F, Berretta M et al. Microsatellite instability: from the implementation of the detection to a prognostic and predictive role in cancers. Int J Mol Sci. 2022;23(15):8726. DOI: 10.3390/ijms23158726.
4. Мусаев А.А., Назаров В.Д., Будникова А.С., Лапин С.В., Воробьев С.Л., Эмануэль В.Л. и др. Клинико-морфологи-

- ческий портрет опухолей с микросателлитной нестабильностью. Успехи молекулярной онкологии. 2021;8(2):52–59. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-2-52-59.
- Musaelyan AA, Nazarov VD, Budnikova AS, Lapin SV, Vorobyev SL, Emanuel VL et al.* Clinical and morphological portrait of tumors with microsatellite instability. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in molecular oncology.* 2021;8(2):52–59 (In Russ.) DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-2-52-59.
5. *Fanale D, Corsini LR, Scalia R, Brando C, Cucinella A, Madonia G et al.* Can the tumor-agnostic evaluation of MSI/MMR status be the common denominator for the immunotherapy treatment of patients with several solid tumors? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2022;170:103597. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2022.103597.
  6. *Olave MC, Graham RP.* Mismatch repair deficiency: the what, how and why it is important. *Genes Chromosomes Cancer.* 2022;61(6):314–21. DOI: 10.1002/gcc.23015.
  7. *Guo YE, Liu Y, Zhang W, Luo H, Shu P, Chen G et al.* The clinicopathological characteristics, prognosis and immune microenvironment mapping in MSI-H/MMR-D endometrial carcinomas. *Discov Oncol.* 2022;13(1):12. DOI: 10.1007/s12672-022-00466-5.
  8. *Turinetto M, Lombardo V, Pisano C, Musacchio L, Pignata S.* Pembrolizumab as a single agent for patients with MSI-H advanced endometrial carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2022;22(10):1039–47. DOI: 10.1080/14737140.2022.2126356.
  9. *Мусаелян А.А., Оганян К.А., Назаров В.Д., Лапин С.В., Орлов С.В.* Микросателлитная нестабильность при раке желудка: основы и клиническое применение. Эффективная фармакотерапия. 2021;30(17):12–17. DOI:10.33978/2307-3586-2021-17-30-12-17.

*Musaelyan AA, Oganyan KA, Nazarov VD, Lapin SV, Orlov SV.* Microsatellite instability in gastric cancer: fundamentals and clinical applications. *Effective pharmacotherapy.* 2021;30(17):12–17 (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-30-12-17.

  10. *Cai L, Sun Y, Wang K, Guan W, Yue J, Li J et al.* The better survival of MSI subtype is associated with the oxidative stress related pathways in gastric cancer. *Front Oncol.* 2020;10:1269. DOI: 10.3389/fonc.2020.01269.
  11. *Lin A, Zhang J, Luo P.* Crosstalk between the MSI status and tumor microenvironment in colorectal cancer. *Front Immunol.* 2020;11:2039. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02039.
  12. *Zhu Y, Yu T, Huang J, Ma X, Shen T, Li A et al.* Development and validation of prognostic m6A-related lncRNA and mRNA model in thyroid cancer. *Am J Cancer Res.* 2022;12(7):3259–79. PMID: 35968348.
  13. *Кузнецова О.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Виноградов М.И., Шомова М.В., Франк Г.А.* Иммуногистохимическое исследование маркеров MSI при раке молочной железы. Архив патологии. 2021;83(1):12–17. DOI: 10.17116/patol20218301112.

*Kuznetsova OA, Zavalishina LE, Andreeva YY, Vinogradov MI, Shomova MV, Frank GA.* Immunohistochemical study of MSI markers in breast cancer. *Arkhiv Patologii = Archive of Pathology.* 2021;83(1):12–17 (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20218301112.

  14. *Chakrabarti S, Bucheit L, Starr JS, Innis-Shelton R, Shergill A, Dada H et al.* Detection of microsatellite instability-high (MSI-H) by liquid biopsy predicts robust and durable response to immunotherapy in patients with pancreatic cancer. *J Immunother Cancer.* 2022;10(6):e004485. DOI: 10.1136/jitc-2021-004485.
  15. *Кондриков Н.И., Баранова И.В.* Патология матки: Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: Практическая медицина, 2019. 352 с.

*Kondrikov NI, Baranova IV.* Pathology of the uterus: Guide for physicians. 2nd ed. Moscow: Practical Medicine, 2019. 352 p. (In Russ.).

  16. *Зубов Н.Н., Кувакин В.И., Умаров С.З.* Биомедицинская статистика: информационные технологии анализа данных в медицине и фармации: Учебное пособие. Москва: КноРус, 2021. 466 с.

*Zubov NN, Kuvakin VI, Umarov SZ.* Biomedical statistics: information technologies of data analysis in medicine and pharmacy: Textbook. Moscow: KnoRus, 2021. 466 p. (In Russ.).

  17. Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, В.Е. Радзинский, И.Б. Манухин (ред.). Гинекология: Национальное руководство. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 1008 с.

*GM Savelyeva, GT Sukhikh, VN Serov, VE Radzinsky, IB Manukhin (eds.).* Gynecology: National guideline. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 1008 p.

  18. *Оразов М.Р., Краснополянская К.В., Михалева Л.М., Семенов П.А., Муллина И.А.* Алгоритм действий клинициста при гиперпластических процессах эндометрия. Трудный пациент. 2021;19(3):39–42. DOI: 10.224412/2074-1005-2021-3-39-42.

*Orazov MR, Krasnopol'skaya KV, Mikhaleva LM, Semenov PA, Mullina IA.* Algorithm of actions of a clinician in case of hyperplastic processes of the endometrium. *Trudnyj Pacient = Difficult Patient.* 2021;19(3):39–42 (In Russ.). DOI: 10.224412/2074-1005-2021-3-39-42.

  19. *Дорфман М.Ф., Гаспаров А.С., Пацан О.И., Саакян М.Г., Дорфман С.Ф.* Клинические и морфологические особенности простой и клеточной миомы. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022;11(1):16–24. DOI:10.31088/CEM2022.11.1.16-24.

*Dorfman MF, Gasparov AS, Patsap OI, Sahakyan MG, Dorfman SF.* Clinical and morphological features of simple and cellular fibroids. *Clinical and experimental morphology.* 2022;11(1):16–24 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.1.16-24.

  20. *Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А.* Хронический эндометрит: патогенез, диагностика, лечение и его связь с бесплодием. Клиническая и экспериментальная морфология. 2020;9(2):16–25. DOI: 10.31088/CEM2020.9.2.16-25.

*Orazov MR, Mikhaleva LM, Semenov PA.* Chronic endometritis: pathogenesis, diagnosis, management and associated infertility. *Clinical and experimental morphology.* 2020;9(2):16–25 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2020.9.2.16-25.

  21. *Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Карева Е.Н., Голухов Г.Н., Гуторова Д.С., Овчинникова А.В. и др.* Новая стратегия поиска гормональной терапии пролиферативных процессов эндометрия у пациенток в постменопаузе. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2022;3:44–51. DOI: 10.24075/brsmu.2022.036.

*Savelyeva GM, Breusenko VG, Kareva EN, Golukhov GN, Gutorova DS, Ovchinnikova AV et al.* A new strategy in selection of



- hormone therapy for endometrial proliferative process in postmenopausal patients. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2022;3:44–51 (In Russ.). DOI: 10.24075/brsmu.2022.036.
22. Румянцев А.А., Анохин А.Ю. Роль иммунотерапии в лечении метастатических и рецидивирующих новообразований женской репродуктивной системы. *Медицинский совет*. 2021;9:76–86. DOI 10.21518/2079-701X-2021-9-76-86. Rumyantsev AA, Anokhin AY. The role of immunotherapy in the management of metastatic/recurrent female reproductive system neoplasms. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(9):76–86 (In Russ.). DOI 10.21518/2079-701X-2021-9-76-86.
23. Королева Е.И., Мусаелян А.А., Назаров В.Д., Лапин С.В., Воробьев С.Л., Шарова О.Л. и др. Молекулярно-генетические особенности рака эндометрия и их взаимосвязь с клинико-морфологическими характеристиками. *Молекулярная медицина*. 2022;3(20):34–40. DOI: 10.29296/24999490-2022-03-05. Koroleva EI, Musaelyan AA, Nazarov VD, Lapin SV, Vorobev SL, Sharova OL. Molecular markers of endometrial carcinoma and associated clinicopathological features. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular medicine*. 2022;3(20):34–40 (In Russ.). DOI: 10.29296/24999490-2022-03-05.

### Информация об авторах

Евгений Леонидович Казачков – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ЮУГМУ.

Элла Алексеевна Казачкова – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ЮУГМУ.

Екатерина Евгеньевна Воропаева – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ЮУГМУ.

Александра Вадимовна Затворницкая – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ЮУГМУ.

### Author information

Evgeny L. Kazachkov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the V.L. Kovalenko Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, South Ural State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2008-7671>

Ella A. Kazachkova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1175-4479>

Ekaterina E. Voropaeva – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, V.L. Kovalenko Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, South Ural State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0800-3380>

Aleksandra V. Zatvornitskaya – Cand. Sci. (Med.), Assistant, V.L. Kovalenko Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, South Ural State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9245-3749>