

DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-31-36>

ЭНДОЦЕРВИКАЛЬНАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА ЖЕЛУДОЧНОГО ТИПА: ТРУДНОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ И МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

А. С. Бадлаева, А. В. Асатурова, А. В. Козаченко, А. В. Трегубова*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава России; Россия, 117998 Москва, ул. Академика Опарина, 4***Контакты:** Александра Вячеславовна Асатурова a.asaturova@gmail.com

Эндоцервикальная аденокарцинома желудка является самым распространенным подтипом независимых от вируса папилломы человека (ВПЧ) аденокарцином шейки матки. В отличие от ВПЧ-ассоциированной аденокарциномы, которая даже на поздних стадиях заболевания обычно ограничена малым тазом и метастазами в регионарные лимфатические узлы, эндоцервикальная аденокарцинома желудка часто метастазирует в яичники, брюшину и сальник уже на ранних стадиях заболевания. В статье представлен клинический случай ВПЧ-независимой эндоцервикальной аденокарциномы желудка с манифестацией двусторонними кистозно-солидными образованиями яичников.

Ключевые слова: эндоцервикальная аденокарцинома желудка, вирус папилломы человека, независимая от вируса папилломы человека эндоцервикальная аденокарцинома, муцинозные опухоли яичников

Для цитирования: Бадлаева А. С., Асатурова А. В., Козаченко А. В., Трегубова А. В. Эндоцервикальная аденокарцинома желудка: трудности клинической и морфологической диагностики. Онкопатология 2024;7(1):31–6. DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-31-36>

Endocervical gastric adenocarcinoma: difficulties of clinical and morphological diagnosis

A. S. Badlaeva, A. V. Asaturova, A. V. Kozachenko, A. V. Tregubova*National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 4 Akademika Oparina St., 117998, Moscow, Russia***Contacts:** Alexandra Vyacheslavovna Asaturova a.asaturova@gmail.com

Endocervical adenocarcinoma, gastric type, is the most common subtype of adenocarcinoma of the cervix. Unlike HPV-associated endocervical adenocarcinoma, usual type, which remains localized to the pelvis and regional lymph nodes until late stage, usually gastric-type endocervical adenocarcinoma metastasizes to ovaries, peritoneum, and omentum in the early disease course. The article presents a clinical case of HPV-independent gastric-type endocervical adenocarcinoma with manifestation of bilateral cystic-solid ovarian mass.

Keywords: gastric-type endocervical adenocarcinoma, human papillomavirus, endocervical adenocarcinoma independent of human papillomavirus, ovarian mucinous tumors

For citation: Badlaeva A. S., Kozachenko A. V., Asaturova A. V., Tregubova A. V. Endocervical gastric adenocarcinoma: difficulties of clinical and morphological diagnosis. Onkopatologiya = Oncopathology 2023;7(1):31–6. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2618-7019-2024-7-1-31-36>

ВВЕДЕНИЕ

Эндоцервикальная аденокарцинома желудка является самым распространенным подтипом независимых от вируса папилломы человека (ВПЧ) аденокарцином шейки матки, заболеваемость которой

в популяции достигает 10 %, а в Японии – до 29 %. Средний возраст больных составляет 50–55 лет [1–3].

Средняя общая выживаемость при данной нозологии для всех стадий заболевания – менее 5 лет. Для I стадии 5-летняя выживаемость имеет показатель 60 %,

в то время как у ВПЧ-ассоциированных аденокарцином – около 90 % [1].

К морфологическим признакам ВПЧ-независимой аденокарциномы с желудочной дифференцировкой относят наличие клеток с обильной просветленной/эозинофильной цитоплазмой, четкими границами, базально ориентированными ядрами. По данным литературы, в таких опухолях могут быть обнаружены спорадические мутации в генах *p53* и *CDKN2A*, а также герминальная мутация в гене *STK11*, ассоциированная с синдромом Пейтца–Егерса [1–4].

Ряд особенностей затрудняют раннюю диагностику этих опухолей. Так, расположение опухоли в верхней трети цервикального канала, нормальная кольпоскопическая картина в совокупности с отрицательным ВПЧ-тестом делают скрининг малоэффективным, а инфильтративный тип роста и минимальные признаки атипии могут усложнять морфологическую диагностику.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У пациентки, 37 лет, с жалобами на ноющие боли в нижних отделах живота при ультразвуковом исследовании и последующей магнитно-резонансной томографии были обнаружены объемные образования обоих яичников O-RADS4. Выполнены правосторонняя аднексэктомия, левосторонняя овариоэктомия, резекция большого сальника и аппендэктомия, а также выскабливание полости матки и цервикального канала.

Для срочного гистологического исследования были направлены увеличенные в объеме яичники, которые представляли многокамерные кистозно-солидные образования с наличием в просвете слизи, гноевидного содержимого и геморрагической жидкости (рис. 1). На основании

оценки замороженных срезов поставлен диагноз: пограничная муцинозная опухоль яичников.

При плановом исследовании опухолевая ткань яичников была представлена разнокалиберными кистами, выстланными атипичным муцинозным эпителием (рис. 2, а). В материале соскоба из полости матки в эндометрии обращали внимание плохо сформированные железистые структуры из аналогичного эпителия (рис. 2, б). Кроме того, в объеме исследованного материала обнаружено метастатическое поражение сальника: среди жировой ткани выявлены железистые структуры, выстланные муцинозным эпителием (рис. 2, в). В мышечном слое червеобразного отростка также были обнаружены единичные мелкие железы, выстилка которых представлена аналогичным эпителием, однако слизистая оболочка аппендикса была интактна на всем протяжении (рис. 2, г).

В то же время в соскобе из цервикального канала опухолевого роста не обнаружено. На дооперационном этапе при цитологическом исследовании шейки матки атипичических клеток не выявлено, ВПЧ-тест отрицательный.

При проведении иммуногистохимического исследования ткани опухолей яичника в процессе плановой диагностики клеток опухоли яичников очагово экспрессировали цитокератин 7 и цитокератин 20, были негативны к *CDX2* и рецепторам половых гормонов. В цитоплазме опухолевых клеток отмечалась гетерогенная экспрессия *CEA* при отрицательной экспрессии *PAX8*, виментина и *p16* (рис. 3). При исследовании опухолевой ткани в эндометрии, сальнике и червеобразном отростке были получены сходные результаты.

Поражение яичников, сальника, эндометрия и аппендикса могло носить вторичный характер с локализацией

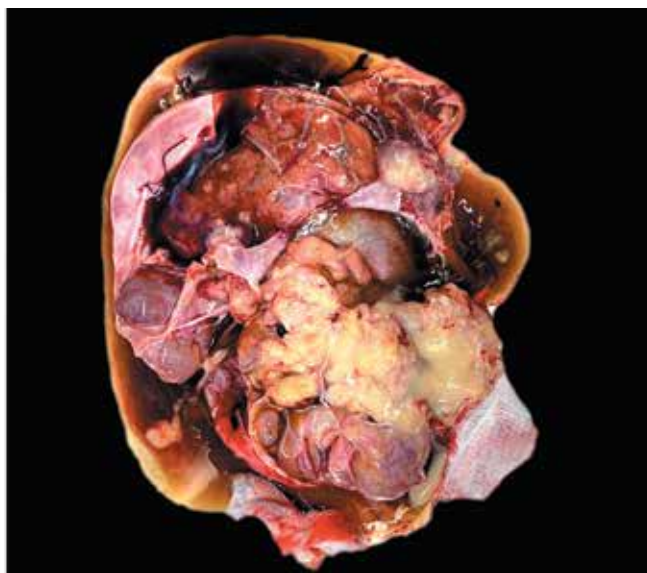
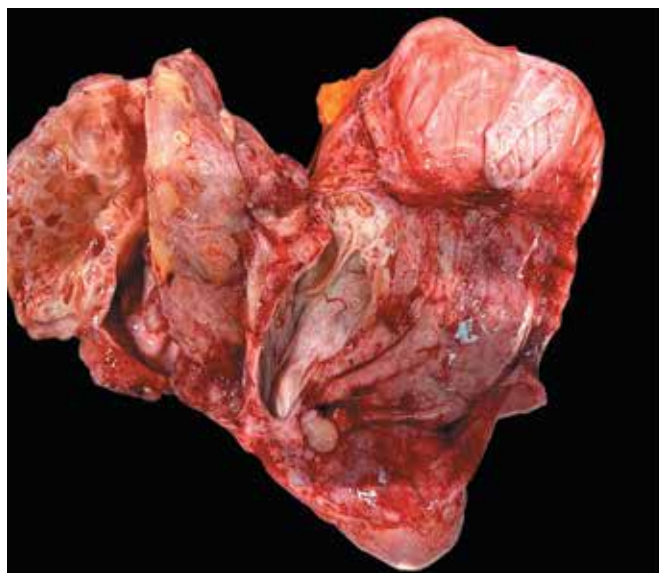


Рис. 1. Макроскопическая картина опухолей яичников

Fig. 1. Macroscopic picture of ovarian tumors

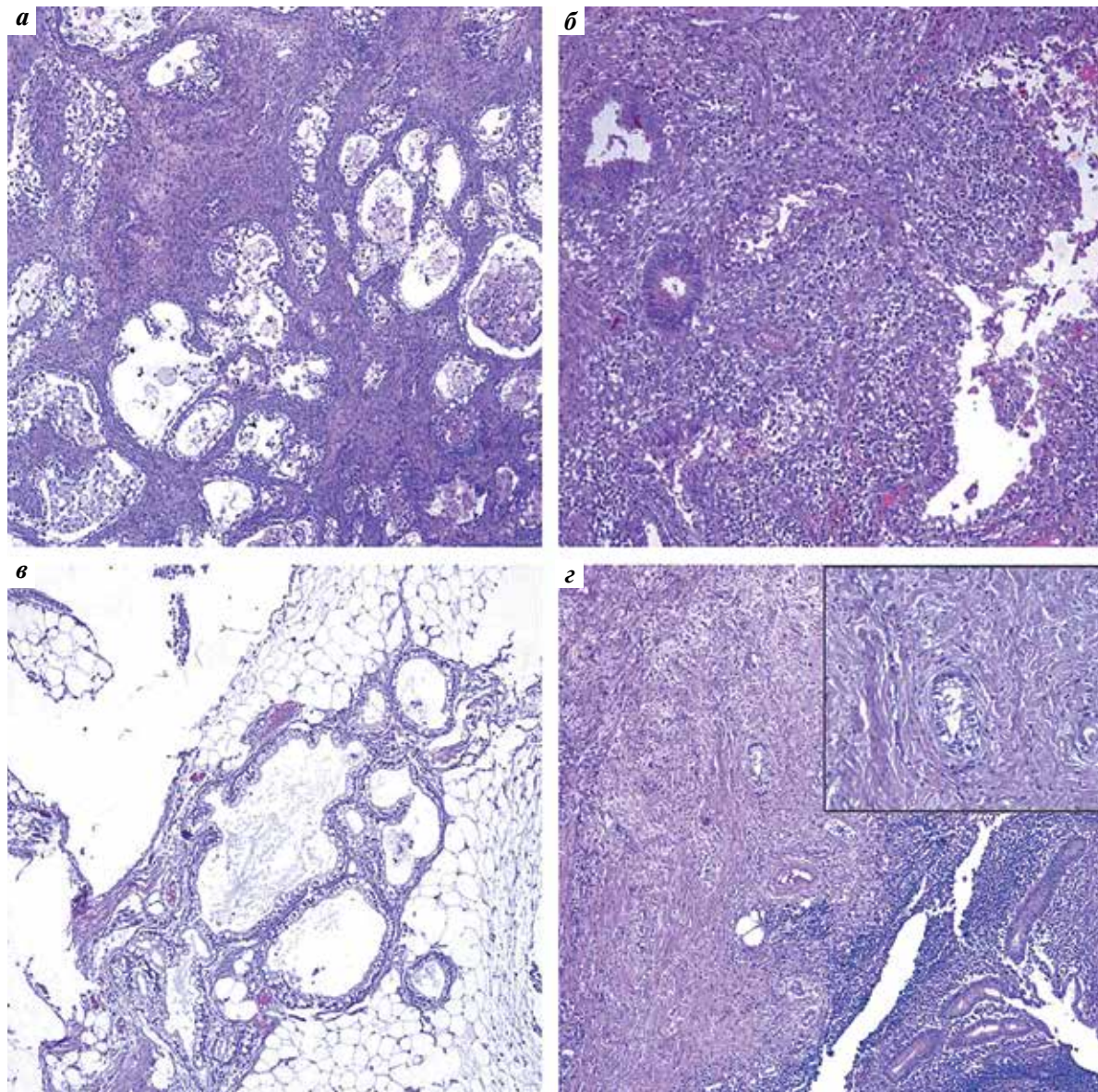


Рис. 2. Микроскопическая картина опухолевого поражения: а – опухолевые структуры из муцинозного эпителия в ткани яичника; б – атипичные железистые структуры, расположенные в строме эндометрия; в – метастатическое поражение большого сальника; г – атипичная железистая структура в мышечном слое червеобразного отростка при неизменной слизистой оболочке. Окраска гематоксилином и эозином, ×100 (на врезке – ×200)

Fig. 2. Microscopic picture of the tumor lesion: а – tumor structures from the mucinous epithelium in the ovarian tissue; б – atypical glandular structures located in the stroma of the endometrium; в – metastatic lesion of the great omentum; г – atypical glandular structure in the muscular layer of the vermiform appendix with unchanged mucous membrane. Staining with hematoxylin and eosin, ×100 (in the inset – ×200)

первоисточника в панкреатобилиарной зоне или толстой кишке, но убедительных клинических данных о наличии опухоли вышеуказанных локализаций не получено. Морфология опухоли также могла соответствовать эндоцервикальной аденокарциноме. Однако результаты цитологического исследования шейки матки, отрицательные результаты ВПЧ-теста, как и отрицательная иммуногистохимическая реакция опухоли с p16, а также отсутствие объемного образования шейки матки при инструментальных методах исследований противоречили этому предположению. Диагноз муцинозной карциномы

яичников с метастатическим поражением сальника, червеобразного отростка и эндометрия представлялся наиболее вероятным, однако крайне настораживало двустороннее поражение яичников, отсутствие экспрессии в опухоли PAX8.

При проведении комплексного геномного профилирования FoundationOne в опухоли была обнаружена делеция экзона 2 гена CDKN2A, мутация R175H (замена аргинина на гистидин в 175-м положении) в гене TP53.

Через 2 мес после первичной операции в стороннем учреждении пациентке выполнены гистерэктомия,

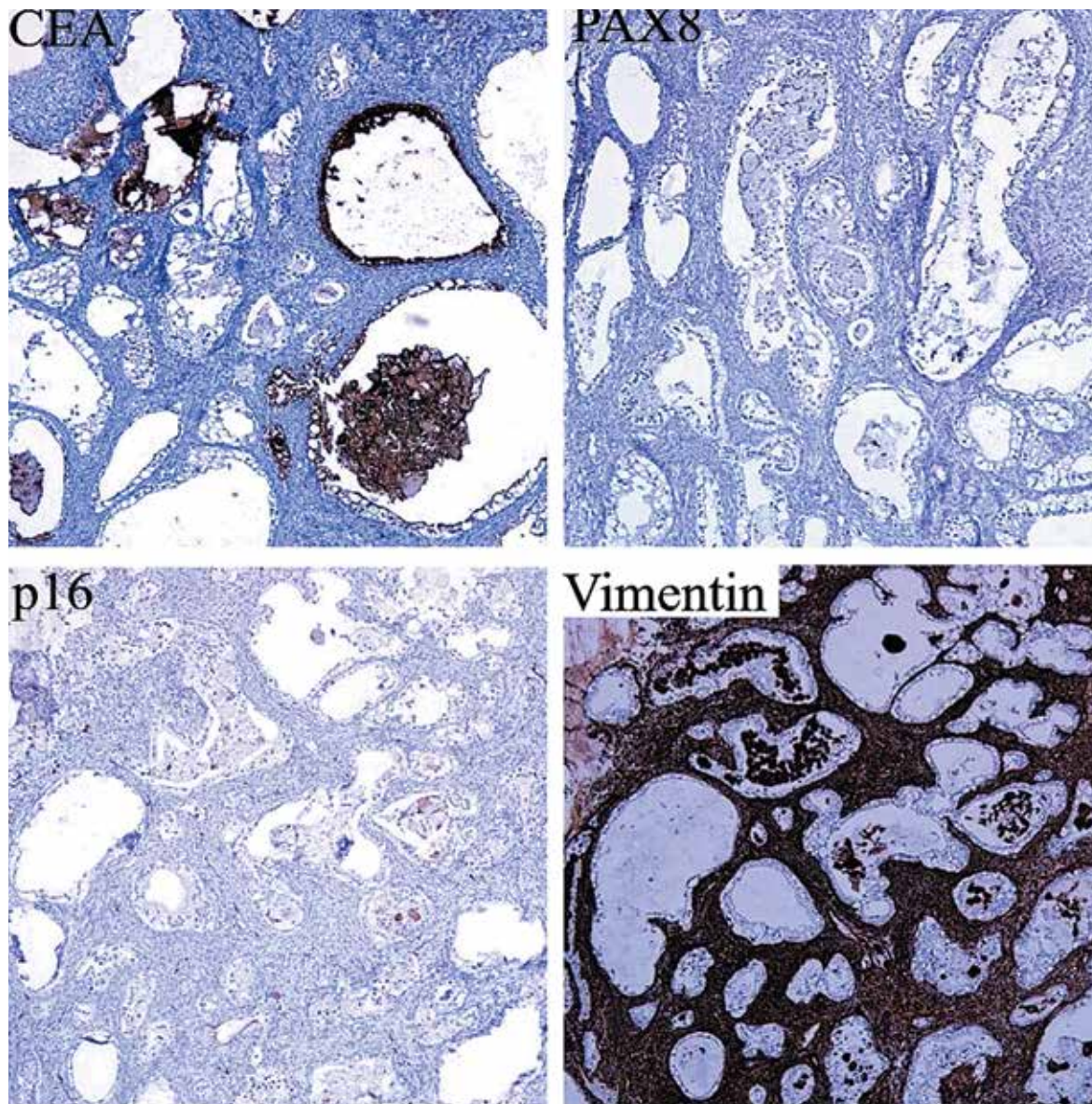


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование опухоли яичников. Очаговая цитоплазматическая экспрессия CEA, отрицательная реакция железистых структур опухоли с PAX8, p16, виментином

Fig. 3. Immunohistochemical examination of ovarian tumors. Focal cytoplasmic expression of STRENGTH, negative reaction of glandular tumor structures with PAX8, p16, vimentin

перитонэктомия, резекция сальника и культи червеобразного отростка, резекция мочевого пузыря и прямой кишки, холецистэктомия, а также гипертермическая внутрибрюшная химиотерапия (HIPEC). При гистологическом исследовании операционного материала в шейке матки был обнаружен рост ВПЧ-независимой эндоцервикальной аденокарциномы желудочного типа с поражением тела матки и левой маточной трубы. Пациентке было проведено 11 курсов адъювантной химиотерапии препаратами платины. Через 9 мес после начала заболевания отмечались прогрессирование в виде появления новых перитонеальных очагов и локальный рецидив опухоли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эндоцервикальная аденокарцинома желудочного типа – гистологический подтип ВПЧ-независимой аденокарциномы шейки матки, характеризующийся опухолевыми клетками с четкими границами, обильной просветленной или эозинофильной цитоплазмой с наличием в ней нейтрального муцина и базально ориентированными ядрами. Согласно данным последних исследований аденокарцинома *in situ* желудочного типа (gAIS) и дольковая эндоцервикальная железистая гиперплазия относятся к заболеваниям, предшествующим аденокарциноме шейки матки желудочного типа [1–5].

Экспрессия иммуногистохимических маркеров в муцинозных опухолях разных локализаций
Expression of immunohistochemical markers in mucinous tumors of different localizations

Локализация Localization	Маркер Marker				
	СК 7 SK 7	СК 20 SK 20	p16	PAX8	ER/PrR
Яичник The ovary	+ (обычно диффузно) + (usually diffuse)	+ / - (обычно фокально) + / - (usually focal)	- / + (обычно фокально) - / + (usually focal)	+ / -	+
Толстая кишка The large intestine	- (90 %) + (10 %)	+ (обычно диффузно) + (usually diffuse)	- / + (обычно фокально) - / + (usually focal)	-	-
Аппендикс Appendix	- (80 %) + (20 %)	+ (обычно диффузно) + (usually diffuse)	- / + (обычно фокально) - / + (usually focal)	-	-
Панкреатобилиарная зона Pancreatobiliary zone	+ (обычно диффузно) + (usually diffuse)	+ / - (обычно фокально) + / - (usually focal)	- / + (обычно фокально) - / + (usually focal)	-	-
Эндоцервикс Endocervix	+ (обычно диффузно) + (usually diffuse)	- (большинство) - (most)	+ (ВПЧ-зависимые) + (HPV-dependent) - (ВПЧ-независимые) - (HPV-independent)	+ / -	- (большинство) - (most)

Примечание. ВПЧ – вирус папилломы человека.
Note. HPV – human papillomavirus.

Цитологический скрининг имеет ограниченные возможности, так как эти опухоли часто расположены в верхней трети цервикального канала и демонстрируют минимальные признаки клеточной и ядерной атипии [1–5]. Учитывая сложность диагностики, более 50 % пациентов на момент обращения имеют II–IV стадию заболевания [1, 4].

Кроме того, в отличие от ВПЧ-ассоциированной аденокарциномы, ограниченной даже на поздних стадиях малым тазом и метастазами в регионарные лимфатические узлы, эндоцервикальная аденокарцинома желудочного типа часто метастазирует в яичники, брюшину, сальник уже на ранних стадиях заболевания [1, 6–8].

В представленном клиническом случае первичная опухоль шейки матки, диагностированная лишь на этапе исследования операционного материала экстирпации матки, манифестировала метастазами в яичники и сальник. При наличии в яичниках муцинозной опухоли иммуногистохимический метод может помочь в уточнении характера их поражения (см. таблицу). Так, например, первичные муцинозные карциномы яичников чаще экспрессируют цитокераин 7 и PAX8; метастазы колоректальной карциномы позитивны к цитокератину 20 и негативны к PAX8; метастазы эндоцервикальной аденокарциномы обычно позитивны к цитокератину 7 и PAX8 и негативны к рецепторам эстрогена и прогестерона, в то время как экспрессия p16 может отличаться в зависимости от ВПЧ-статуса опухоли [9]. Однако часть муцинсодержащих опухолей вышеперечисленных локализаций может демонстри-

ровать экспрессию одних и тех же иммуногистохимических маркеров.

Для подтверждения желудочного фенотипа возможно применение гистохимического метода в виде окраски альциановым синим или PAS, так как желудочная дифференцировка характеризуется наличием в цитоплазме нейтрального (пилорического), а не кислого муцина. Нейтральный муцин окрашивается преимущественно в красный/пурпурный цвет, в отличие от кислых муцинов, которые окрашиваются в темно-синий или фиолетовый цвет. Нейтральный муцин также можно распознать методом иммуногистохимии с использованием антитела Н1К1083. Однако Н1К1083 недоступен в большинстве лабораторий и не всегда дает положительное окрашивание, особенно когда опухоли становятся менее дифференцированными [10].

Следовательно, для постановки диагноза требуются комплексный подход и сопоставление клинических данных, результатов инструментальных методов обследования, гистологической картины и иммунофенотипа опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании всего вышеперечисленного можно сделать вывод о том, что желудочный тип аденокарцином шейки матки при относительно доброкачественной морфологии является агрессивной хеморефрактерной опухолью с тенденцией к ранней перитонеальной диссеминации и метастазированию, что обуславливает неблагоприятный прогноз для таких пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Karamurzin Y.S., Kiyokawa T., Parkash V. et al. Gastric-type Endocervical Adenocarcinoma: An Aggressive Tumor With Unusual Metastatic Patterns and Poor Prognosis. *Am J Surg Pathol* 2015;39(11):1449–57. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000532>
2. Kojima A., Shimada M., Mikami Y. et al. Sankai Gynecology Study Group. Chemoresistance of Gastric-Type Mucinous Carcinoma of the Uterine Cervix: A Study of the Sankai Gynecology Study Group. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(1):99–106. DOI: <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001145>
3. Yagi A., Ueda Y., Kakuda M. et al. Epidemiologic and Clinical Analysis of Cervical Cancer Using Data from the Population-Based Osaka Cancer Registry. *Cancer Res* 2019;79(6):1252–9. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3109>
4. Ehmann S., Sassine D., Straubhar A.M. et al. Gastric-type adenocarcinoma of the cervix: Clinical outcomes and genomic drivers. *Gynecol Oncol* 2022;167(3):458–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.10.003>
5. Ronnett B.M. Endocervical adenocarcinoma: selected diagnostic challenges. *Mod Pathol* 2016;29Suppl 1:S12–28. DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.131>
6. Kuruma A., Kodama M., Hori Y. et al. Gastric-Type Adenocarcinoma of the Uterine Cervix Associated with Poor Response to Definitive Radiotherapy. *Cancers (Basel)* 2022;15(1):170. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15010170>
7. Radomska A., Lee D., Neufeld H. et al. A retrospective study on incidence, diagnosis, and clinical outcome of gastric-type endocervical adenocarcinoma in a single institution. *Diagn Pathol* 2021;16(1):68. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01129-9>
8. Tremblay E., Samouëlian V., Carmant L. et al. Gastric-type adenocarcinoma of the endocervix: Potentially overcoming resistant behavior with surgery. *Gynecol Oncol Rep* 2023;50:101282. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gore.2023.101282>
9. Seidman J.D., Ronnett B.M., Shi I.M. et al. Epithelial Tumors of the Ovary. In: Kurman R., Hedrick Ellenson L., Ronnett B. (eds). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 2019 Springer, Cham. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-46334-6_14
10. Turashvili G., Morency E.G., Kracun M. et al. Morphologic Features of Gastric-type Cervical Adenocarcinoma in Small Surgical and Cytology Specimens. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(3):263–75. DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000519>

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Бадлаева / A.S. Badlaeva: <https://orcid.org/0000-0001-5223-9767>
А.В. Асатурова / A.V. Asaturova: <https://orcid.org/0000-0001-8739-5209>
А.В. Козаченко / A.V. Kozachenko: <https://orcid.org/0000-0002-5573-6694>
А.В. Трегунова / A.V. Tregubova: <https://orcid.org/0000-0003-4601-1330>

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.