

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](mailto: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](mailto: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 атипических 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

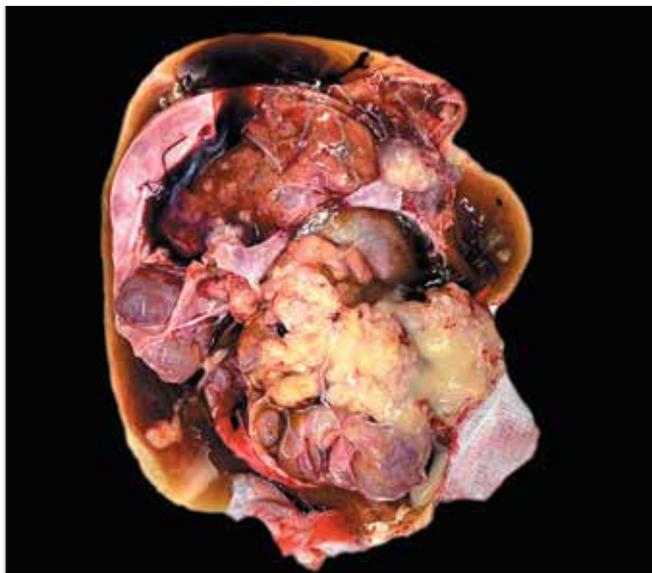
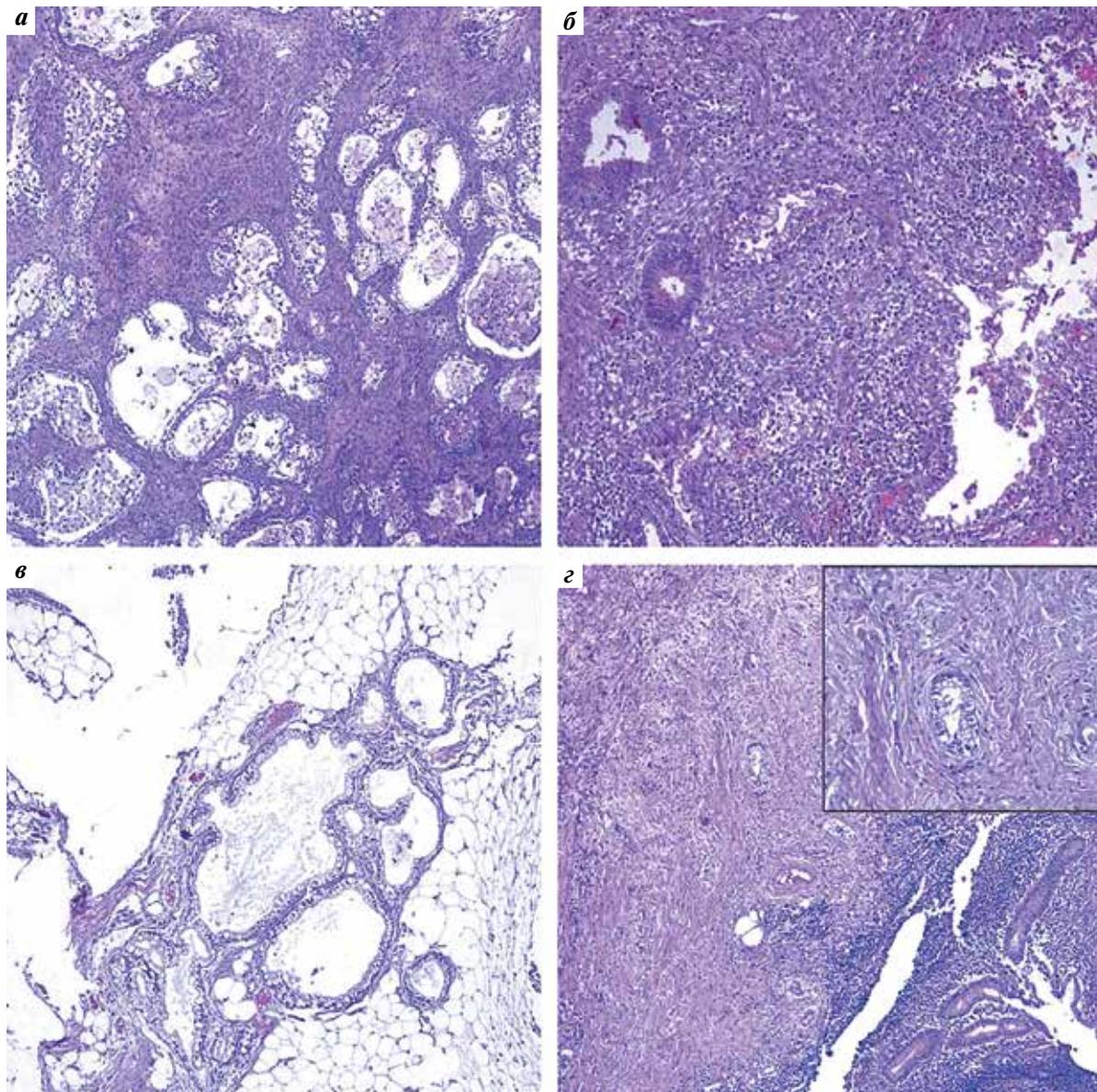


Рис. 1. Макроскопическая картина опухолей яичников

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)

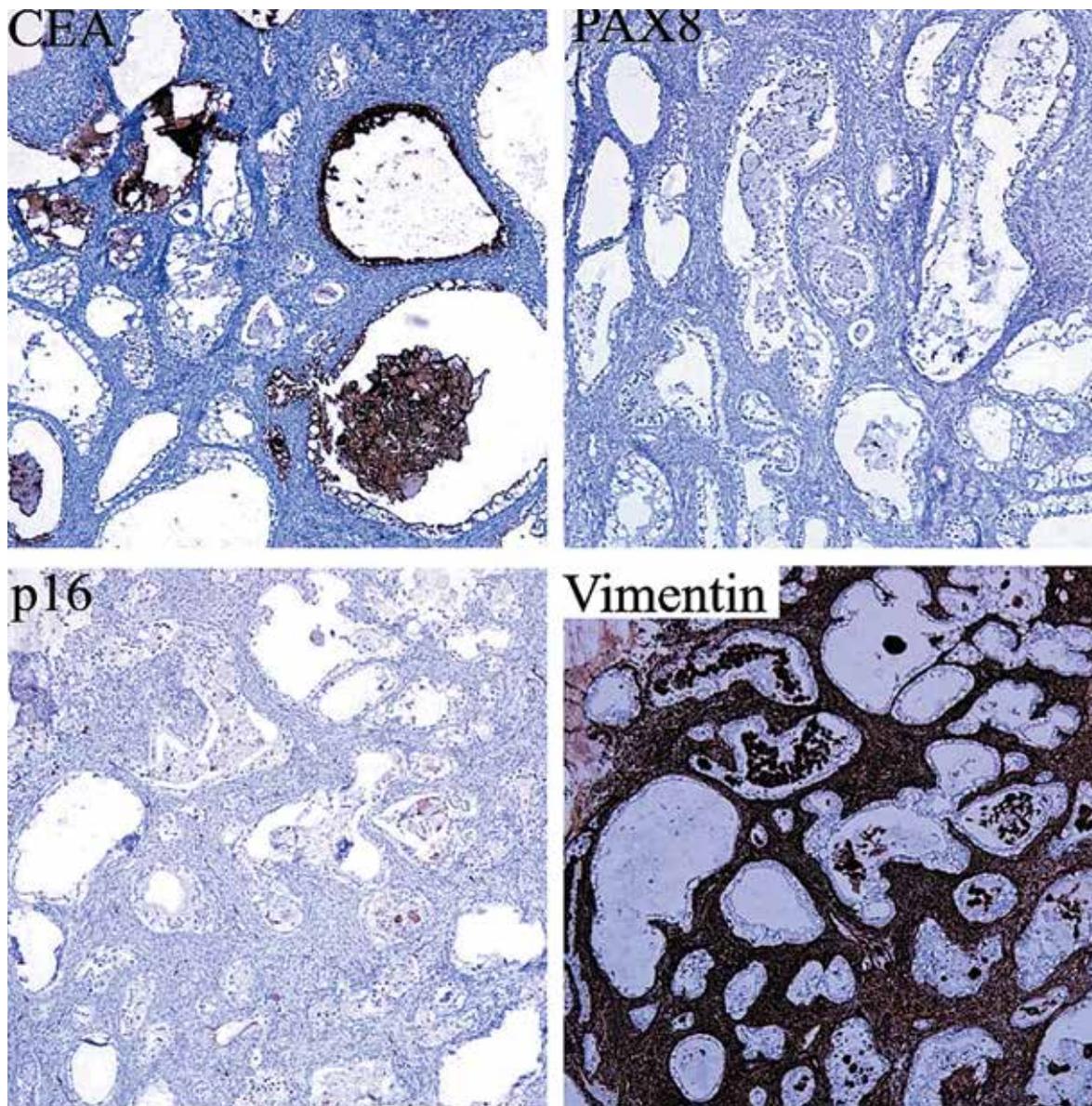
**Fig. 2.** Microscopic picture of the tumor lesion: а – tumor structures from the mucinous epithelium in the ovarian tissue; б – atypical glandular structures located in the stroma of the endometrium; в – metastatic lesion of the great omentum; г – atypical glandular structure in the muscular layer 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 желудка 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](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.