



Современные аспекты морфологии рака эндометрия и нейроэндокринных опухолей (к 100-летию со дня рождения О.К. Хмельницкого)

Евгения Марковна Непомнящая*, Татьяна Ивановна Моисеенко,
Владимир Сергеевич Трифанов

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Реферат

4 ноября 2020 г. исполняется 100 лет со дня рождения выдающегося отечественного патологоанатома, члена-корреспондента Российской академии медицинских наук Олега Константиновича Хмельницкого (04.11.1920–08.02.2004). В творческом наследии О.К. Хмельницкого большое количество работ, посвящённых раку эндометрия и нейроэндокринным опухолям. Современные представления об этих опухолях являются продолжением идей учёного. Разработка классификации эндометриодных карцином обусловлена новыми данными в молекулярно-генетических исследованиях. Наиболее частыми генетическими изменениями, которые встречаются в эндометриодных аденокарциномах, бывают мутации в генах PTEN, KRAS, CTNNB1, PIK3CA, MSI. Серозные карциномы характеризуются наличием мутаций TP53 и генной амплификацией HER2-neu. Иммуногистохимическая панель позволяет дифференцировать эндометриодную и серозную карциномы. Существуют данные о роли мутации гена POLE. Приведены различные преимущества введения молекулярно-генетической классификации, позволяющие изменить подходы к лечению рака эндометрия в зависимости от степени риска его развития. Классификация нейроэндокринных опухолей (2019) даёт возможность по-новому интерпретировать морфологическую характеристику этих опухолей.

Ключевые слова: О.К. Хмельницкий, рак эндометрия, нейроэндокринные опухоли.

Для цитирования: Непомнящая Е.М., Моисеенко Т.И., Трифанов В.С. Современные аспекты морфологии рака эндометрия и нейроэндокринных опухолей (к 100-летию со дня рождения О.К. Хмельницкого). *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (4): 581–586. DOI: 10.17816/KMJ2021-581.

Modern aspects of morphology of endometrial cancer and neuroendocrine tumors (to the 100th anniversary of the birth of O.K. Khmel'nitskiy)

E.M. Nepomnyashchaya, T.I. Moiseenko, V.S. Trifanov

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

November 4, 2020, marks the 100th anniversary of the birth of Oleg Konstantinovich Khmel'nitskiy, an outstanding Russian pathologist, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences (04.11.1920–08.02.2004). The creative legacy of O.K. Khmel'nitskiy has a large number of works devoted to endometrial cancer and neuroendocrine tumors. Modern concepts of these tumors take a lot from the scientist's ideas. The development of the classification of endometrioid carcinomas is determined by new data in molecular genetic research. The most common genetic changes in endometrioid adenocarcinomas involve mutations in the PTEN, KRAS, CTNNB1, PIK3CA, and MSI genes. Serous carcinomas are characterized by TP53 mutations and HER2-neu gene amplification. The immunohistochemical panel allows differentiation of endometrioid and serous carcinomas. There is evidence of the role of the POLE gene mutation. Various advantages of the introduction of molecular genetic classification are presented, which allow changing approaches to the treatment of endometrial cancer depending on the risk of its development. The 2019 neuroendocrine tumors (NETs) classification allows interpreting morphological characteristics of these tumors in a new way.

Keywords: O.K. Khmel'nitskiy, endometrial cancer, neuroendocrine tumors.

For citation: Nepomnyashchaya E.M., Moiseenko T.I., Trifanov V.S. Modern aspects of morphology of endometrial cancer and neuroendocrine tumors (to the 100th anniversary of the birth of O.K. Khmel'nitsky). *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (4): 581–586. DOI: 10.17816/KMJ2021-581.

В 2020 г. 4 ноября исполняется 100 лет со дня рождения замечательного человека, учёного, философа, литератора, историка, любителя и знатока музыки, члена-корреспондента Российской академии медицинских наук, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Олега Константиновича Хмельницкого (рис. 1).

Основными направлениями, разрабатываемыми О.К. Хмельницким, были патоморфология микозов и вопросы функциональной морфологии эндокринной системы в различных аспектах (экологическом, онтогенетическом) при сердечно-сосудистых заболеваниях, ожирении, стрессорно-адаптивных состояниях. Две монографии посвящены патологии заболеваний щитовидной железы: «Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы» (2002), «Щитовидная железа жителей Санкт-Петербурга в норме и при патологии» (2003).

О.К. Хмельницким и его сотрудниками были раскрыты механизмы действия иммуномодуляторов на иммунную систему и опубликована в монография «Морфология иммунокомпетентной системы в условиях воздействия иммуномодуляторов» (1992).

Занимаясь изучением онкоморфологических проблем, О.К. Хмельницкий впервые в отечественной литературе описал злокачественный вариант гломусной опухоли (1957). В качестве эксперта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) О.К. Хмельницкий принимал участие в создании гистологической классификации опухолей эндокринной системы (1980).

Большие работы О.К. Хмельницкого посвящены методологии и философским проблемам медицины. Две монографии написаны совместно с А.И. Струковым и В.П. Петленко — «Детерминизм и теория причинности в патологии» (1978), «Морфологический эквивалент функции» (1983).

Совместно с А.В. Смольяниковым и В.П. Петленко была написана монография «Теоретические основы морфологического диагноза» (1995).

50 лет О.К. Хмельницкий заведовал кафедрой патологической анатомии Ленинградского государственного института усовершенствования врачей, в дальнейшем Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования.

О.К. Хмельницкий был почётным членом общества им. Я. Пуркинне, почётным членом То-



Рис. 1. Член-корреспондент Российской академии медицинских наук, профессор Олег Константинович Хмельницкий

варищества польских патологов. В 1999 г. был избран членом Международной академии информатизации. Он награждён медалью Рудольфа Вирхова Европейской академии естественных наук за особые заслуги и научные исследования в области развития патологии.

Обширные научные исследования О.К. Хмельницкого не замыкались на однотипности морфологической специализации. Его работы, посвящённые изучению рака эндометрия и нейроэндокринных опухолей, оказались и сегодня актуальными и востребованными, до известной степени оправдывающими его предвидение изменений морфологической структуры некоторых опухолей.

В настоящее время появились публикации, указывающие на связь морфологической трансформации карциномы эндометрия в опухоль с плоскоклеточной дифференцировкой под влиянием вирусных агентов.

На данном этапе произошли изменения в отношении морфологической трактовки рака эндометрия. Согласно литературным данным, отмечено увеличение количества наблюдений эндометриоидной аденокарциномы с частичной или полной плоскоклеточной дифференцировкой. Клинический аспект характеризуется худшим прогнозом, так как эти опухоли относятся к низкодифференцированным аденокарциномам. Кроме того, эти опухоли требуют молекулярно-генетического исследования.

Одна из форм рака эндометрия — аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой (Классификация опухолей женского полового тракта ВОЗ, 2014) [1]. Ранее этот гистотип обозначали железисто-плоскоклеточным раком

(синонимы: аденоакантома, мукоэпидермоидный рак, аденоакантокарцинома). Данный гистотип занимает особое место среди злокачественных опухолей эндометрия и характеризуется включениями плоского эпителия [2]. Ряд авторов различают в общей группе этих новообразований две разновидности, каждая из которых претендует на онконологическую самостоятельность, — собственно аденоакантома и железисто-плоскоклеточные виды рака.

1. Появление плоскоклеточных структур при гиперпластических процессах и раковых новообразованиях в эндометрии обусловлено прямой метапластической трансформацией железистого эпителия в плоский, осуществляющейся путём ряда промежуточных стадий, нередко выявляемых микроскопически при внутрижелезистой локализации плоскоклеточных пролифератов.

2. Существует и другая гипотеза, авторы которой рассматривают аденоакантому эндометрия как своеобразную комбинированную злокачественную опухоль, представленную железистыми и плоскоклеточными раковыми структурами, развивающимися независимо друг от друга из самостоятельных клеточных популяций. Другими словами, предполагают существование в эндометрии самостоятельного источника плоскоклеточной пролиферации. Однако эта теория имеет небольшое количество сторонников.

3. Упоминают о возможности возникновения редких истинных комбинированных видов рака, представляющих собой первично-множественный рак шейки и тела матки со слиянием, а в запущенных случаях — в один опухолевый конгломерат очагов плоскоклеточного рака влагалищной части шейки матки или цервикального канала и эндометриальной карциномы. Эти редкие опухоли являются коллизионными раками анатомически смежных областей и требуют выделения в отдельную категорию.

4. Некоторые авторы объясняют появление аденоакантотических структур в рассматриваемых опухолях патологической пролиферацией катабиотически изменённого призматического эпителия, образующего солидные или симулирующие плоскоэпителиальные структуры. Эта точка зрения имеет наименьшее количество сторонников.

Много спорного и неясного не только в терминологии и гистогенезе аденоакантом эндометрия. Отсутствует единство мнения и в отношении биологической природы плоскоклеточных пролифератов.

О.К.Хмельницкий полагал, что оба компонента — железистый и плоскоклеточный —

равноценны по своей биологической раковой или соответственно предраковой сущности.

Между тем, в значительно более редких случаях морфологические особенности плоскоклеточного компонента аденоакантомы не вызывают сомнений в его раковой природе, показывая выраженную атипию и анаплазию клеток многослойного пласта, выраженный ядерный и клеточный полиморфизм, признаки инвазивного роста. Такие образования со злокачественными признаками в обоих компонентах обозначают терминами железисто-плоскоклеточных (аденосквамозных) или мукоэпидермоидных видов рака.

На сегодняшний день существующая терминологическая разногласия проливает немного света на суть вопроса, и каждая группа исследователей продолжает оставаться при своём мнении. Гистологическая классификация ВОЗ опухолей женского полового тракта (2014) рекомендует называть биморфные аденокарциномы эндометрия эндометриоидными аденокарциномами с плоскоклеточной дифференцировкой.

Разработка классификации эндометриоидных карцином обусловлена новыми данными в молекулярно-генетических исследованиях [3].

Наиболее частые генетические изменения, которые встречаются в эндометриоидных аденокарциномах (тип I по Бохману), — мутации в генах PTEN, KRAS, CTNNB1, PIK3CA и MSI. Эндометриоидные карциномы 2-го типа по Бохману, которые в основном бывают серозными карциномами, характеризуются наличием мутаций TP53 и генной амплификацией HER2/neu.

Панель иммунных маркёров, включающая p53, рецепторы эстрогена (ER), прогестерона (PR) и ген PTEN, позволяет дифференцировать эндометриоидную и серозную карциномы. Диккий тип p53 (очаговая слабая ядерная позитивность), сильная экспрессия ER и PR, утрата PTEN свидетельствуют об эндометриоидной карциноме. Аберрантная экспрессия p53 (сильное диффузное ядерное окрашивание или полное отсутствие окрашивания), слабая или отсутствующая экспрессия ER и PR и экспрессия PTEN характерны для серозной карциномы.

С.В.Вторушин и Р.Д.Малых (2017) [4] представляют обзор литературы с анализом исследований рака эндометрия на основе молекулярно-генетических данных. Необходимость последних обусловлена клиническими наблюдениями, по которым генетический профиль опухолей не всегда соответствует их морфологической структуре. Последнее обстоятельство

меняет тактику лечения пациенток. Предложена концепция четырёх новых подгрупп злокачественных новообразований эндометрия: «Ultra-mutated», «Hypermutated», «Copy-number low», «Copy-number high» (serous-like). Приведены результаты молекулярно-генетических исследований, характерных для каждой группы. Обращают большое внимание на роль мутации гена POLE опухолей «ультрамутированной» подгруппы. Обсуждают различные теории благоприятного прогноза у данной категории пациенток. Приводят различные преимущества введения молекулярно-генетической классификации, позволяющие изменить подходы к лечению рака эндометрия в зависимости от степени риска его развития и прогноза.

Все приведённые данные расширяют представления об эндометриоидных карциномах тела матки и свидетельствуют о фундаментальных исследованиях в этой области, заложенных О.К. Хмельницким.

По данным Национального медицинского исследовательского центра онкологии (Ростов-на-Дону) за 5 лет (2016–2020) в отделении онкогинекологии пролечена 1281 больная по поводу рака тела матки. При этом эндометриоидная аденокарцинома была выявлена у 995 (77,7%) больных, серозная, светлоклеточная и недифференцированная карциномы — у 75 (5,9%) женщин. Эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой обнаружена у 181 (14,1%) больной, плоскоклеточная карцинома эндометрия — у 30 (2,3%) человек. Клинически отмечено, что биморфная эндометриоидная аденокарцинома протекает как неблагоприятный вариант.

Одно из важнейших направлений онкоморфологии в работах О.К. Хмельницкого — проблема нейроэндокринных опухолей.

В 70–80-х годах XX века работ, посвящённых нейроэндокринной системе, было мало. Выход сборника статей «Инкреторные гранулоцитомы (апудомы)» [5] под редакцией Д.И. Головина и О.К. Хмельницкого имел большое значение для отечественной патологической анатомии.

В этих работах было показано, что есть эндокринные опухоли, секретирующие биогенные амины и пептидные гормоны. В качестве обобщающего названия для этих новообразований, отчасти известных как апудомы, был предложен термин «инкреторные гранулоцитомы». В книге рассмотрены вопросы гистогенеза, гистологического строения, классификации и диагностики, которые встречаются в практической деятельности патологоанатомов. Наи-

большее внимание уделено гистологическим вариантам строения инкреторных гранулоцитом различной локализации и вопросам их дифференциальной морфологической диагностики. Дано обоснование предлагаемой замены термина «апудомы» на «инкреторные гранулоцитомы». Особое внимание уделено гистологической классификации ВОЗ, трудностям с терминологией. Последнее обстоятельство присутствует и до сих пор. Терминологические дебаты не утихают, и каждый раз появляются новые термины, о которых будет сказано ниже.

В создании классификации ВОЗ 1975 г. опухолей эндокринных желёз с включением в неё инкреторных гранулоцитом принимали участие О.К. Хмельницкий и А.А. Черемных. В данной книге вопросы дифференциальной диагностики инкреторных гранулоцитом основаны преимущественно на их морфологических особенностях, выявляемых при световой микроскопии с использованием методов окрашивания, доступных практически патологоанатомам. Кроме того, подчеркнута необходимость определения функциональной характеристики опухолей.

Характерные морфологические особенности нейроэндокринных опухолей — комбинации альвеолярных, трабекулярных или солидных структур с хорошо развитой сетью синусоидальных сосудов. Возможны ячеистые, псевдожелезистые гнёзда из мелких призматических тёмных или светлых клеток, иногда образующих «палисады» по периферии клеточных гнёзд.

При эндокринноклеточных видах рака большое значение имеет выявление секреторных гранул, определяемых при серебрении. Основное значение приобретают цитологические особенности опухолевой ткани. Морфологические критерии злокачественности нередко бывают скудными и неопределёнными. Абсолютные клинко-морфологические признаки малигнизации — упорные рецидивы и метастазы.

В заключении монографии Д.И. Головина и О.К. Хмельницкого вместо очередного англицизма (научоподобного термина «апудома») обосновано введение термина «инкреторные гранулоцитомы», который упрощает и отражает морфологическую сущность элементов опухоли.

Вся дальнейшая история по изучению нейроэндокринных опухолей показывает, что термины — временные определения, которые с получением новых знаний и методов исследования могут меняться. Однако морфологический портрет этих опухолей, описанный в книге «Инкреторные гранулоцитомы», не утратил своей актуальности. И сегодня мы от-

даём дань глубокого уважения авторам этого руководства. А термин «апудома», по образному выражению О.К. Хмельницкого «загранично-фирменный», имеет на сегодняшний день историческое значение.

В настоящее время успехи в развитии исследований нейроэндокринных опухолей приобрели чрезвычайное значение. Применяют новые методы диагностики. Успехи иммунодиагностического метода позволили разработать новые классификации и создать препараты таргетной терапии, что даёт возможность индивидуализировать лечение больных нейроэндокринными опухолями.

Увеличение количества диагностируемых нейроэндокринных опухолей во всём мире в значительной мере связано с привлечением внимания к данной патологии.

Кроме обычных рутинных методов исследования, применяют молекулярно-генетические методы, позволяющие объяснить этиологию этих опухолей с позиций нарушения генов и хромосом.

Одним из наиболее важных изменений в 5-м издании классификации ВОЗ опухолей желудочно-кишечного тракта (2019) [6] стала классификация нейроэндокринных новообразований, которые могут локализоваться в разных органах. Общие признаки, определяющие классификацию всех нейроэндокринных новообразований, представлены в отдельном введении.

Согласно консенсусному соглашению 2017 г., экспертами предложено различать высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли и низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы — на всех участках, где возникают эти новообразования.

Геномные данные привели к изменению классификации смешанных нейроэндокринных новообразований. Они сгруппированы в концептуальную категорию «смешанные нейроэндокринно-нечайноэндокринные карциномы», сходные с изменениями аденокарциномы, или нейроэндокринные карциномы, а не нейроэндокринные опухоли, и, вероятно, отражают клональную эволюцию внутри опухолей, что вызывает растущий интерес исследователей. Изучение этих смешанных карцином может привести к более ясному пониманию других аспектов клональности опухолей, в частности опухолей пищеварительной системы, как и других опухолей органов и тканей.

Данную тематику широко разрабатывают в стенах нашего учреждения, включая мультидисциплинарный подход, о котором писал О.К. Хмельницкий.

Жизненный путь выдающегося отечественного патологоанатома освещён в статье Н.А. Хмельницкой и соавт. (2020) [7].

О.К. Хмельницкий был необыкновенно талантливым, творческим человеком. Несомненно, что Олег Константинович относится к элитарным личностям, несущим добро, знания, искусство.

Заключение. Приводимые результаты исследований на новом методологическом уровне показывают современные достижения, позволяющие раскрыть те патоморфологические процессы, которые были описаны ранее. Кроме того, только базируясь на предыдущих знаниях, можно по-новому трактовать полученные результаты и применять их в лечении больных.

Отмечая 100-летие со дня его рождения О.К. Хмельницкого — талантливого учёного, внёсшего неоценимый вклад в развитие и совершенствование патологической анатомии, — все, кто имел возможность общения с ним, вспоминают о нём с благодарностью и признательностью.

Участие авторов. Е.М.Н. — концепция и дизайн работы, написание статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации, редактирование; Т.И.М. — сбор информации, редактирование, критический пересмотр содержания; В.С.Т. — сбор материала по нейроэндокринным опухолям. **Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *WHO Classification of Tumours*. 4th ed. Vol. 6, WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Ed. by R.J. Kurman, M.L. Carcangiu, C.S. Herrington, R.H. Young. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2014; 121–135.
2. Хмельницкий О.К. *Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки*. Руководство. СПб.: Сотис. 2000; 336 с. [Khmel'nitskiy O.K. *Tsitologicheskaya i gistologicheskaya diagnostika zabolevaniy sheyki i tela matki*. Rukovodstvo. (Cytological and histological diagnostics of diseases of the cervix and the body of the uterus. Manual.) SPb.: Sotis. 2000; 336 p. (In Russ.)]
3. Hanley K.Z., Birdsong G.G., Mosunjac M. Recent developments in surgical pathology of the uterine corpus. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2017; 147 (4): 528–541. DOI: 10.5858/arpa.2016-0284-SA.
4. Вторушин С.В., Малых Р.Д. Современные предпосылки для молекулярно-генетической классификации рака эндометрия. *Архив патол.* 2017; (3): 57–62. [Vtorushin S.V., Malykh R.D. Current prerequisites for a molecular genetic classification of endometrial can-

cer. *Arkhiv patologii*. 2017; (3): 57–62. (In Russ.)] DOI: 10.17116/patol201779357-62.

5. *Инкреторные гранулоцитомы (апудомы). Вопросы гистологии, гистогенеза, морфологической диагностики*. Под ред. Д.И. Головина, О.К. Хмельницкого. Л.: Медицина. 1983; 125 с. [*Inkretornye granulotsitomy (apudomy). Voprosy gistologii, gistogeneza, morfologicheskoy diagnostiki*. (Endocrine granulocytomas (apudomas). Questions of histology, histogenesis, morphological diagnostics.) Ed. by D.I. Golovina, O.K. Khmelnskiy. Leningrad: Meditsina. 1983; 125 p. (In Russ.)]

6. *WHO Classification of Tumours*. 5th ed. Vol. 1, Digestive system tumours. Lyon. 2019; 13–22.

7. Хмельницкая Н.М., Чирский В.С., Деев Р.В. Олег Константинович Хмельницкий (1920–2004). К 100-летию со дня рождения. *Архив патол.* 2020; 82 (5): 84–88. [Khmelnskaya N.M., Chirskiy V.S., Deev R.V. Oleg Konstantinovich Khmelnskiy (1920–2004). On the occasion of the 100th birth anniversary. *Arkhiv patologii*. 2020; 82 (5): 84–88. (In Russ.)] DOI: 10.17116/patol20208205184.