



© Н.А. Бабаева¹, А.И. Карселадзе¹, В.С. Суркова², О.В. Бурменская¹,
Н.А. Редькина¹, А.В. Асатурова¹, О.И. Алешикова¹, Л.А. Ашрафян¹

Опухоли матки, гистологически схожие с овариальными новообразованиями полового тяжа: обзор литературы и обсуждение тактики ведения пациенток

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Natalia A. Babaeva¹, Apollon I. Karseladze¹, Viktoria S. Surkova²,
Olga V. Burmenskaya¹, Natalia A. Redkina¹, Aleksandra V. Asaturova¹, Olga I. Aleshikova¹,
Levon A. Ashrafyan¹

Uterine Tumors Histologically Resembling Ovarian Sex Cord Neoplasms: Literature Review and Discussion of Patient Management

¹FSBI National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

²FSBI National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Опухоль матки, гистологически схожая с овариальными опухолями полового тяжа — редкое новообразование, разделяющееся на две группы: эндометриальная стромальная опухоль с очагами опухоли полового тяжа (ESTSCLE, тип I) и опухоль матки, напоминающая овариальные опухоли полового тяжа (UTROSCT, тип II), имеющие различные, клинические особенности, иммуногистохимические характеристики и прогноз. Большинство эндометриальных стромальных опухолей с очагами элементов полового тяжа имеют химерные гены, чаще всего *JAZF1-SUZ12*. Из-за малого числа наблюдений, клинических рекомендаций по их лечению не разработано. Для женщин с UTROSCT, которые хотят сохранить фертильность, возможно рассматривать консервативные лечебные подходы, после тщательного исследования операционного материала. При наличии у пациентки варианта ESTSCLE, при котором имеются сочетание с эндометриальной стромальной саркомой, обязательным является радикальное хирургическое лечение.

Ключевые слова: Опухоль матки, схожая с овариальными опухолями полового тяжа; стромальные опухоли эндометрия; эндометриальная стромальная опухоль с очагами опухоли полового тяжа (ESTSCLE); опухоль матки, напоминающая овариальные опухоли полового тяжа (UTROSCT); ген *JAZF1-JJAZ1* (*JAZF1-SUZ12*)

Для цитирования: Бабаева Н.А., Карселадзе А.И., Суркова В.С., Бурменская О.В., Редькина Н.А., Асатурова А.В., Алешикова О.И., Ашрафян Л.А. Опухоли матки, гистологически схожие с овариальными новообразованиями полового тяжа: обзор литературы и обсуждение тактики ведения пациенток. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 569-578.-DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-569-578

Uterine tumors histologically similar to ovarian sex cord tumors represent a rare type of neoplasm classified into two groups: endometrial stromal tumor with sex-cord-like elements (ESTSCLE, type I) and uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT, type II), with different clinical features, immunohistochemical characteristics and prognosis. Most endometrial stromal tumors with foci of sex-cord-like elements have genetic fusions, the most common of which is *JAZF1-SUZ12*. Due to the small number of observations, no clinical guidelines have been developed for their treatment. For women with UTROSCT who wish to preserve their fertility, conservative treatment options may be considered after careful evaluation of the surgical specimen. If the patient has the ESTSCLE variant, which is combined with endometrial stromal sarcoma, radical surgical treatment is required.

Keywords: Uterine tumor histologically similar to ovarian sex cord tumors; endometrial stromal tumors, endometrial stromal tumor with sex-cord-like elements (ESTSCLE); uterine tumor resembling ovarian sex cord tumors (UTROSCT); gene *JAZF1-JJAZ1* (*JAZF1-SUZ12*)

For citation: Natalia A. Babaeva, Apollon I. Karseladze, Viktoria S. Surkova, Olga V. Burmenskaya, Natalia A. Redkina, Aleksandra V. Asaturova, Olga I. Aleshikova, Levon A. Ashrafyan. Uterine tumors histologically resembling ovarian sex cord neoplasms: literature review and discussion of patient management. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 569-578. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-569-578

✉ Контакты: Бабаева Наталия Александровна, natbabaeva@yandex.ru

Введение

Опухоль матки, гистологически схожая с овариальными опухолями полового тяжа, представляет собой редкое новообразование — менее одного процента от всех мезенхимальных новообразований матки. Впервые описание данного новообразования появляется в медицинской литературе в 1945 г. в публикации Morehead и Bowman как гетерологичная мезенхимальная опухоль, напоминающая гранулезоклеточные опухоли яичника [1]. В 1976 г. Clement и Scully [2], исследовав 14 случаев данной опухоли, на основании локализации и гистологической картины выделили две группы. В первую группу вошли новообразования, в которых сочетались структуры стромальной опухоли матки с очагами, имеющими сходство с опухолями полового тяжа яичника, а вторая группа была представлена целиком структурами полового тяжа. Подобный дуализм сохранен и в последней гистологической классификации опухолей женского полового тракта ВОЗ 2020 г. [3]. Варианты этих новообразований разнесены по разным рубрикам как разные опухоли: эндометриальная стромальная опухоль с очагами опухоли полового тяжа (ESTSCLE, тип I) и опухоль матки, напоминающая овариальные опухоли полового тяжа (UTROSCT, тип II). Первая группа опухолей содержит фокальную эпителиоподобную дифференцировку и своим строением напоминает классические стромальные опухоли эндометрия с участками элементов полового тяжа. К этой группе относятся эндометриальные стромальные узелки с участками элементов полового тяжа, которые являются доброкачественными опухолями, а также эндометриальные стромальные саркомы с участками элементов полового тяжа (вариант опухоли связан с риском метастазирования или рецидива). Вторая группа представляет собой опухолевые образования стенки матки, состоящие более чем на 50 процентов из элементов полового тяжа и обладающие более доброкачественным течением [4]. Несмотря на то, что данные группы кажутся похожими, их клинические и морфологические различия значительны. На настоящий момент ведутся исследования о генетических особенностях данных подтипов. Большинство эндометриальных стромальных опухолей с очагами элементов полового тяжа имеют химерные гены, чаще всего *JAZF1-SUZ12* [5].

Гистогенез. В статье Clement and Scully [2] было выдвинуто предположение о происхождении клеток данных опухолей из очагов аденомиоза, стромального миоза, эндометриоза. Однако данные гистологических и иммуногистохимических исследований, проведенных за прошедшие годы, позволили считать плюрипотентную

стволовую клетку матки клеткой происхождения опухоли. Потенциал плюрипотентной стволовой клетки дает ей возможность дифференцироваться в эпителиальные и соединительнотканые элементы, в т. ч. и в миоциты гладкой мышечной ткани. Hillard и соавт. предполагают, что плюрипотентные стволовые клетки расположены в большей мере в эндометриальной зоне [6].

Клинические особенности и прогноз. На сегодняшний день в мировой литературе описано около 90 наблюдений таких новообразований. Данный вид опухоли чаще всего встречается у женщин со средним возрастом 50 лет [7]. Наиболее типичными жалобами являются аномальные маточные кровотечения, увеличение размеров матки, пальпируемое образование матки. Прогностические данные разнятся в зависимости от вида опухоли. ESTSCLE, тип I клиническим течением напоминает эндометриальную стромальную саркому с ее тенденциями к рецидивированию и метастазированию [8]. Прогноз в данном случае зависит от характеристик стромального компонента (степень дифференцировки, количество митозов, наличие лимфоваскулярной инвазии) [5].

Напротив, UTROSCT, тип II, расценивается как доброкачественное образование, хотя в литературе все чаще фигурируют случаи ее рецидивов [9] и метастазирования [10, 11].

Так, O'Meara в своем исследовании описал множественное метастатическое поражение большого сальника, подкожной жировой клетчатки и лимфатических узлов у пациентки через три года после оперативного лечения [12]. В подобных случаях опухоль расценивается как образование с низким злокачественным потенциалом. Moore и McCluggage в своем исследовании 34 случаев выдвинули предположение о том, что неудовлетворительный прогноз коррелирует с возрастом пациенток: чем старше женщина, тем чаще размер опухолевого образования превышает средние показатели, появляются признаки клеточной и ядерной атипии, повышается митотическая активность [8].

Из-за немногочисленности наблюдений опухолей матки, гистологически схожих с овариальными опухолями полового тяжа, клинических рекомендаций по их лечению не было разработано. В данных случаях принято проводить лечение в объеме гистерэктомии. В случаях эндометриальных стромальных опухолей с очагами элементов полового тяжа используется адьювантная химиотерапия и лучевая терапия. Органосохраняющие операции становятся методом выбора только для женщин, которые хотят сохранить фертильность [13]. Вариант сохранения фертильности для молодых женщин с UTROSCT был предложен только недавно некоторыми авторами [14-18].

В таблице суммированы основные клинические характеристики опухолей этой группы.

Макроскопические находки. Оба типа опухоли представлены интрамуральными, субсерозными или субмукозными, опухолевыми узлами, обычно расположенными в дне матки. В литературе описаны редкие случаи развития этих опухолей в области шейки матки [20]. Данная опухоль может

быть представлена и полиповидным образованием «на ножке» [21]. В отличие от лейомиомы, данное опухолевое образование менее плотное, с желто-коричневым оттенком и потерей характерной исчерченности в виде завитков [4]. Узел хорошо отграничен, однако встречаются варианты с нечеткими контурами, инфильтрирующими окружающие ткани, часто – подлежащий эндометрий.

Характеристика наблюдений опухолей матки, гистологически схожих с овариальными опухолями полового тяжа [19]

Characteristics of observations of uterine tumors histologically similar to ovarian sex cord tumors [19]

Характерная черта		Число наблюдений (% от общего количества)
Возраст в годах	Всего	90
	≤ 30	12 (13,3)
	30–60	47 (52,2)
	≥ 60	31 (34,4)
Расположение опухоли	Всего	53
	Стенка матки	35 (66,1)
	Полость матки	12 (22,6)
	Стенка матки и полость матки	6 (11,3)
Размер опухоли в мм	Всего	72
	≤ 40	36 (50,0)
	40–80	20 (27,8)
	≥ 80	16 (22,2)
Клинические симптомы	Всего	59
	Постменопаузальное кровотечение	20 (33,9)
	Аномальные менструации	20 (33,9)
	Боль в области таза	11 (18,6)
	Повышенный пролактин	2 (3,4)
	Случайные находки	11 (18,6)
Вид диагностического исследования	Всего	30
	УЗИ	22 (73,3)
	КТ	3 (10,0)
	МРТ	5 (16,7)
Сопутствующие заболевания	Всего	20
	лейомиома	12 (60,0)
	Аденомиоз	4 (20,0)
	Гиперплазия эндометрия	2 (10,0)
	Выпадение матки	2 (10,0)
Хирургический доступ	Всего	75
	Гистерэктомия + билатеральная аднексэктомия	57 (76,0)
	Только гистерэктомия	8 (10,7)
	Только широкое иссечение	3 (4,0)
	Гистероскопическая резекция	7 (9,3)
Рецидивы/метастазы	Всего	52
	Да	10 (19,2)
	Нет	42 (80,8)
Статус в настоящее время	Всего	50
	Живы, без прогрессирования	44 (88,0)
	Живы, выявлено прогрессирование заболевания	5 (10,0)
	Умерли	1 (2,0)

Микроскопическая картина. В оригинальной публикации Clement and Scully [2] указали, что в морфологической картине ESTSCLE, тип I, преобладающим является именно саркоматоидный компонент. Оставшаяся часть опухоли представлена трабекулами, небольшими гнездами эпителиоподобных клеток или тубулярными структурами, выстланными мелкими кубическими клетками. В UTROSCT, тип II преобладает эпителиоподобный компонент. При дальнейших исследованиях было описано большое разнообразие паттернов роста: ретиформный, инсулярный, гломерулоидный, сертолиформный, с наличием пенистых клеток [7, 22, 23]. Элементы полового тяжа формируют розеткоподобные структуры, напоминающие тельца Колл-Экснера в гранулезоклеточных опухолях, однако ядра по типу «кофейных зерен» для них не характерны. Клетки опухоли небольшие, овальные или веретеновидные, со скудной цитоплазмой, иногда они принимают вид крупных, полигональных клеток с обильной, эозинофильной, зернистой цитоплазмой, напоминающих клетки Сертоли [24]. Ядерная атипия варьируется от низкой к умеренной. Митотическая активность выше в случаях ESTSCLE, тип I — до 6 митозов в 10 полях зрения. Для второго подтипа характерен низкий митотический индекс. Некротические изменения встречаются редко, в случаях значительного объема опухолевого образования. Лимфоваскулярная инвазия более свойственна ESTSCLE, тип I [25].

Иммуногистохимическое исследование. Профиль иммуногистохимических маркеров представлен преимущественно тремя группами: маркеры полового тяжа, эпителиальные (Pan-CK) и миогенные (десмин, гладкомышечный актин) маркеры. Наиболее информативной становится первая группа, в которую входят такие маркеры как ингибин, кальретинин, WT-1, Melan-A, CD99, экспрессия которых говорит о наличии элементов полового тяжа, но не является обязательной. Pusiol и соавт. считают, что критерием постановки диагноза опухоли матки, гистологическим строением схожей с овариальными опухолями полового тяжа, является экспрессия как минимум двух маркеров из вышеперечисленных [25, 26]. Наиболее часто экспрессирующимися протеинами являются кальретинин и WT-1 [5, 19, 21]. Несмотря на то, что кальретинин считается менее специфичным, чем ингибин, он используется для диагностики опухолей полового тяжа чаще из-за своей высокой чувствительности [27].

Миогенные маркеры положительны в трети всех случаев, и чаще всего экспрессируются фокально, в гладкомышечных участках. Нельзя однозначно утверждать, что это участки опухо-

ли; пучки клеток, окрашенные положительно, могут являться участками нормального миометрия [28].

Выработать стандартную панель для диагностики данных опухолей не представляется возможным, т. к. экспрессия ими маркеров трех вышеперечисленных групп переменна.

Генетические исследования. В течение последних лет активно исследуются молекулярно-генетические особенности двух типов стромальных опухолей эндометрия, схожих с овариальными опухолями полового тяжа. Staats и соавт. проследили возникновение химерного транскрипта генов *JAZF1-JJAZ1* (альтернативное обозначение *JAZF1-SUZ12*), встречающегося в 60 % генотипах опухолей стромы эндометрия — в ESTSCLE, тип I [29]. Напротив, у опухолей второго типа данной транслокации с возникновением химерного гена выявлено не было. Исследователи не смогли однозначно доказать свою гипотезу о том, что вторая группа опухолей — это вариант первой с отсутствием химерного транскрипта *JAZF1-JJAZ1*. Помимо этого, для ESTSCLE описаны менее распространенные транслокации, затрагивающие гены *PHF1*, *EPC1* и *MEAF6*, а в недавних сообщениях продемонстрированы новые слияния *ZC3H7B-BCOR* и *MBTD1-CXorf* [30].

UTROSCT демонстрируют позитивность по маркерам полового тяжа FOXL2 и SF-1. При этом они не содержат мутаций в генах *FOXL2* (миссенс-мутация в кодоне C134W) и *DICER1* (с.5429A>G с.5438A>G, 5452G>A, делеция 25 экзона), наиболее часто описываемых при опухолях полового тяжа яичников [31, 32].

Wang и соавт. выявили 2 сбалансированные хромосомные транслокации: t(X;6) (p22.3;q23.1) и t(4;18)(q21.1;q21.3) в случае UTROSCT [31]. Они предположили, что в патогенезе данной опухоли может быть задействован ряд генов BCL2, MALT1, FVT1, SCCA1, SCCA2 и DCC (локус 18q21); RAP1 (локус 4q21); STL (локус 6q23) и HY (локус Xp22.3), BCL2, расположенных в точках разрыва транслокаций или рядом с ними. По крайней мере, опухолевые клетки элементов, подобных половому тяжу, были сильно и диффузно иммунореактивны к антителу BCL2. Однако позже Sitic S и соавт. установили, что гены BCL2 и MALT1 непосредственно не участвуют в хромосомной транслокации или онкогенезе. Они не обнаружили наиболее распространенных транслокаций IGH-BCL2, IGH-MALT1 и API2-MALT1 [33].

Среди молекулярных изменений в случае UTROSCT преимущественно наблюдается слияние генов ESR1-NCOA3 [33]. Характерные перестройки генов ESR1 или GREB1 в UTROSCT также может быть более полезными для морфо-

логической диагностики [34]. Помимо этого, для данного типа опухолей описаны транслокации, приводящие к слиянию между генами YWHAЕ и FAM22A или FAM22B, эти опухоли сильно и диффузно экспрессируют циклин D1 по результатам иммуногистохимии [35]. Кроме того, в отличие от ESTSCLE, UTROSCT не имеет транслокации JAZF1-JJAZ1, и это наблюдение подтверждает гипотезу о том, что UTROSCT является отдельной нозологией, по сравнению с ESTSCLE [35].

Материал и методы

В настоящей работе проанализированы два клинических наблюдения больных с опухолью матки, гистологически схожей с овариальными новообразованиями полового тяжа. Одна больная обследовалась и лечилась в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, другая — в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Обе больные дали письменное согласие на публикацию их клинического материала в открытой печати. Верификация морфологического диагноза проводилась с использованием традиционных гистологических методов исследования, препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином и с применением иммуногистохимических окрасок (ИГХ). Были использованы следующие ИГХ маркеры: панцитокератин (AE1/AE3/PC 26, Ventana), Десмин (DE-R-11, Ventana), глад-

комышечный актин (1A4, Cell Marque), Ингибин (R1, Cell Marque), Кальретинин (SP65, Ventana), рецепторы эстрогенов (SP1, Ventana) рецепторы прогестерона (1E2, Ventana), Кальдесмон (E-89, Cell Marque), WT1 (6F-H2, Cell Marque), Melan-A (A103, Ventana), CD99 (013, Ventana) и Ki67 (30-9, Ventana). Иммуногистохимические реакции проводились с использованием общепринятых стандартных протоколов окраски с соответствующими положительными и отрицательными контролями.

Для молекулярно-генетического исследования срезы FFPE-тканей (фиксированных в формалине и залитых в парафин) толщиной 5 мкм в количестве 2 штук помещали в пробирки объемом 1,5 мл для последующего исследования мРНК на наличие химерного гена методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). В качестве контроля проводили амплификацию референсного гена *B2M*. Выделение РНК осуществляли с использованием комплектов реагентов Проба-ПК для предварительной обработки образцов протеиназой К, далее Проба-НК. РНК элюировали в объеме 50 мкл. Реакцию обратной транскрипции проводили в смеси, содержащей специфичные к исследуемым генам олигонуклеотиды, в объеме 40 мкл при температуре 40 °С в течение 30 мин., с последующей инактивацией обратной транскриптазы при 95 °С в течение 5 мин.

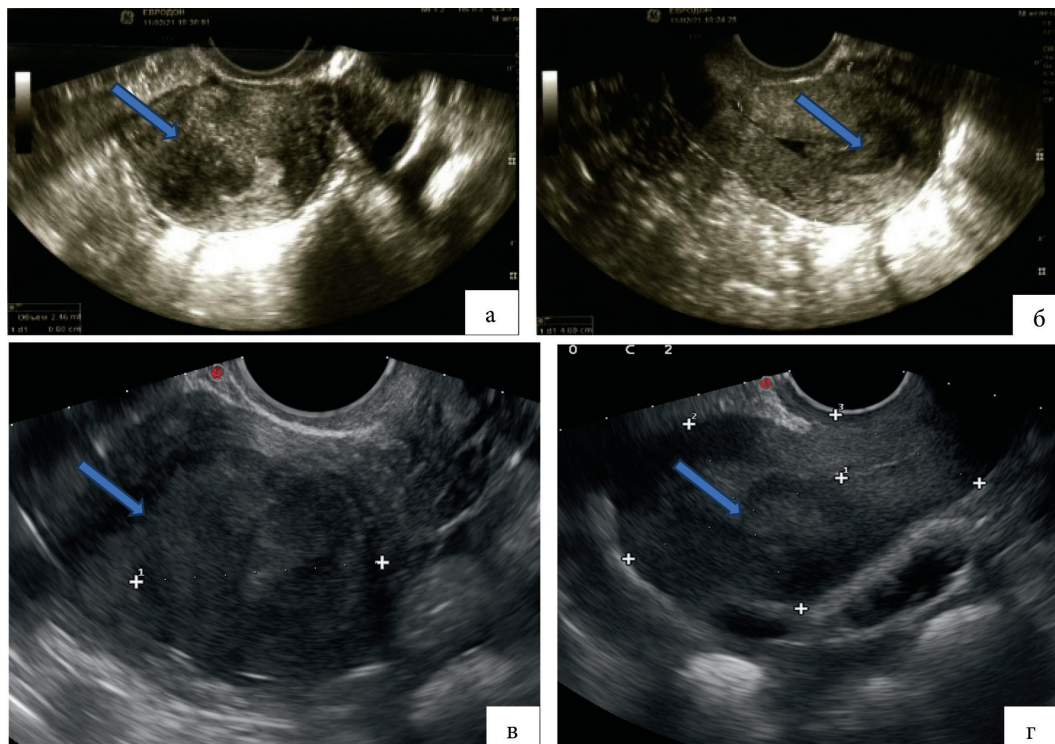


Рис. 1. Результат ультразвукового исследования: а — «чистой» опухоли матки, схожей с опухолью полового тяжа яичника (UTROSCT); б — сочетания эндометриальной стромальной саркомы с опухолью полового тяжа (ESTSCLE)

Fig. 1. Ultrasound results: а — «pure» Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT); б — combinations of endometrial stromal tumors with sex-cord-like elements (ESTSCLE)

Экспрессию мРНК генов *AZF1-SUZ12* и *B2M* определяли методом мультиплексной ОТ-ПЦР «в реальном времени» с использованием специфичных праймеров и флуоресцентно-меченных проб (Fam, Cy5). Амплификацию проводили на приборе «ДТ-964» (прибор и все используемые реактивы производства ООО НПО «ДНК-Технология», Россия) в объеме 35 мкл по следующей программе: 1 цикл — 80 °С 30 сек., 94 °С 5 мин.; 5 циклов — 94 °С 30 сек., 64 °С 15 сек.; 45 циклов — 94 °С 10 сек., 64 °С 20 сек.; 10 °С — хранение. «Горячий старт» обеспечивался использованием Taq-полимеразы, активность которой блокировалась антителами и восстанавливалась при прогреве 94 °С. Измерение уровня флуоресценции проводили на каждом цикле при температуре 64 °С. Анализ и интерпретация результатов осуществлялась автоматически с помощью программного обеспечения к прибору.

Результаты

В статью включены два редких клинических примера диагностики и лечения опухоли эндометрия, схожей с овариальными опухолями полового тяжа первого и второго типов.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка П., 30 лет, гинекологический и семейный анамнез не отягощен, соматические заболевания не отмечены, менструации регулярные, беременностей не было, обратилась к гинекологу по месту жительства с жалобами на нарушение менструального цикла. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза, выявлено образование полости матки неоднородной структуры размерами 19 × 11 мм, расцененное как субмукозный миоматозный узел (рис. 1, а, б). Яичники не были изменены. Выполнена гистероскопия, отдельное диагностическое выскабливание (РДВ). На основании гистологического и иммуногистохимического исследований — аденоматозная опухоль тела матки. По данным контрольного УЗИ органов малого таза, через 2 мес. вновь выявлены узловые образования в полости матки размерами 24 × 8 × 13 мм, 5 × 3 мм и 10 × 7 мм. Яичники не изменены. Произведена гистероскопия, гистерорезектоскопия. Гистологическое заключение — эндометриальная стромальная саркома низкой степени злокачественности или аденосаркома, рекомендовано получение экспертного гистологического заключения в Федеральном центре. Пациентка обратилась в ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. При пересмотре стекол препаратов: фрагменты фиброзно-мышечной стромы с ростом солидно-альвеолярной опухоли из

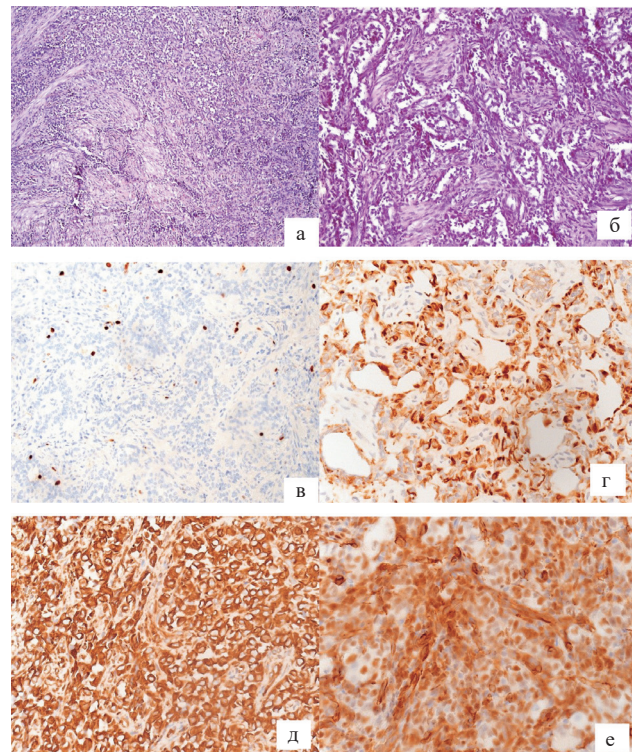


Рис. 2. Микроскопическая структура «чистой» опухоли матки, схожей с опухолью полового тяжа яичника (UTROSCT); а — тубулярные и железистоподобные структуры в опухоли тела матки, окраска гематоксилином и эозином; б — тот же очаг при большем увеличении, окраска гематоксилином и эозином; в — Ki67 в ядрах опухолевых клеток, ИГХ окраска; г — положительная реакция на виментин, ИГХ окраска; д — положительная реакция на Wt1, ИГХ окраска; е — положительная реакция на панцитокератин, ИГХ окраска

Fig. 2. Microscopic structure of a “pure” uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT); a — tubular and glandular structures in the uterine tumor, hematoxylin and eosin staining; б — the same lesion at higher magnification, hematoxylin and eosin staining; в — Ki67 in tumor cell nuclei, IHC staining; г — positive reaction to vimentin, IHC staining; д — positive reaction to Wt1, IHC staining; е — positive reaction to pancytokeratin, IHC staining

однотипных клеток, часть со светлой цитоплазмой; фрагменты эндометрия пролиферативного типа. В материале соскоба из полости матки фрагменты опухоли аналогичного строения. В ткани опухоли прослеживаются тубулярные и железистоподобные, щелевидные структуры (рис. 2, а, б).

Иммуногистохимическое заключение: позитивная реакция отмечена в отношении Vimentin, Keratin Pan (в большом количестве опухолевых клеток), эстрогеновых рецепторов, Calretinin; негативная реакция отмечена в отношении Melanosome и Caldesmon. Индекс пролиферации по Ki-67 — 5 %, (рис. 2, в-е). Заключение: морфология и иммунофенотип более соответствует опухоли матки, схожей с овариальной опухолью полового тяжа. (UTROSCT).

Молекулярно-генетическое исследование: химерный ген *AZF1-SUZ12* не выявлен, выявлена амплификация контрольного референсного гена *B2M* (рис. 4, а).

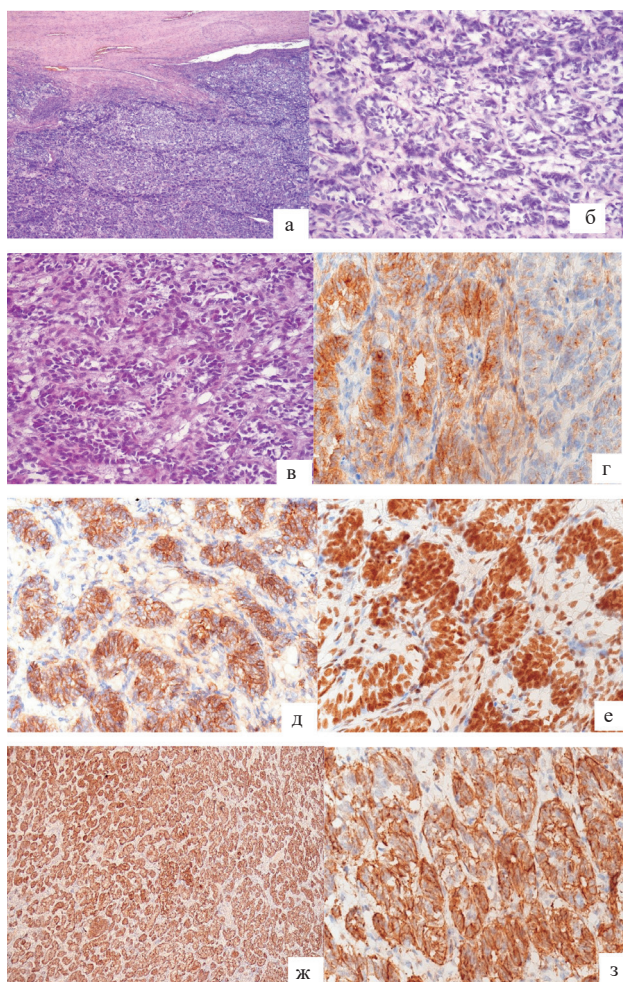


Рис. 3. Микроскопическая структура эндометриальной стромальной саркомы с очагами опухоли полового тяжа (ESTSCLE); а — поля структур эндометриальной стромальной саркомы, окраска гематоксилином и эозином; б — очаги опухоли полового тяжа, окраска гематоксилином и эозином; в — тот же очаг при большем увеличении, окраска гематоксилином и эозином; г — положительная реакция на виментин в опухолевых клетках, ИГХ окраска; д — положительная реакция на CD10 в опухолевых клетках, ИГХ окраска; е — положительная реакция на панцитокератин, ИГХ окраска; ж — положительная реакция на кальретинин, ИГХ окраска; з — положительная реакция на Wt1, ИГХ окраска

Fig. 3. Microscopic structure of endometrial stromal tumors with sex-cord-like elements (ESTSCLE); а — fields of endometrial stromal sarcoma structures, hematoxylin and eosin staining; б — foci of sex cord tumor, hematoxylin and eosin staining; в — the same lesion at higher magnification, hematoxylin and eosin staining; г — positive reaction to vimentin in tumor cells, IHC staining; д — positive reaction for CD10 in tumor cells, immunohistochemical staining; е — positive reaction to pancytokeratin, IHC staining; ж — positive reaction to calretinin, immunohistochemical staining; з — positive reaction to Wt1, IHC staining

Произведена контрольная гистероскопия, по данным которой изменений эндометрия не выявлено. Произведена множественная биопсия эндометрия, при гистологическом исследовании — эндометрий пролиферативного типа. Признаков опухолевого роста в материале нет. Учитывая репродуктивный возраст пациентки, отсутствие беременностей и родов в анамнезе и заинтересованность в сохранении фертильности, наличие экспрессии эстрогеновых рецепто-

ров, проведен консилиум, назначено проведение терапии антиэстрогенами в течение 2 лет, под тщательным динамическим наблюдением. По данным контрольных исследований (ультразвуковое исследование, гистероскопия), в течение 30 мес. признаков прогрессирования заболевания нет.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка К., 52 лет, обратилась с жалобами на тянущие боли внизу живота. По данным обследования, в миометрии определяется узловое образование размерами до 4 см, гипозоженной структуры с ровными контурами (рис. 1, в, г). Эндометрий не вовлечен. Пациентке произведена гистероскопия, гистерорезектоскопия. Макроскопическое исследование: на разрезе определяется опухолевый узел с четкими ровными контурами интенсивно красного цвета с участками кровоизлияний размерами 50 × 60 × 40 мм. Эндометрий не утолщен. По данным микроскопического исследования, подозрение на саркому матки.

Рекомендовано получение экспертного гистологического заключения в федеральном центре. Стекла гистологических препаратов пересмотрены в ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. При пересмотре гистологических препаратов выявлена опухоль, имеющая сложное строение. Основу новообразования составляли поля мноморфных мелких клеток, вдающихся в подлежащий миометрий в виде язычков. В опухоли много мелких сосудов, напоминающих спиральные артерии эндометрия. Опухолевые клетки овальные или округлые с узким ободком цитоплазмы. Митотическая активность низкая, до 4 митозов в 10 полях зрения при большем (× 10) увеличении. Второй компонент опухоли был представлен скоплениями эпителиоподобных клеток, формирующих тяжи, железистоподобные структуры иногда с антиподным расположением ядер (рис. 2, а, б, в).

Выполненное иммуногистохимическое исследование показало гетерогенность иммунофенотипа в обоих участках. Поля эндометриальной стромальной саркомы состояли из клеток, дающих положительную реакцию на CD10, Vimentin, эпителиоподобные элементы положительно реагировали на кальретинин, WT1, панцитокератин (рис. 2, г–з).

Заключение: эндометриальная стромальная саркома с элементами опухоли полового тяжа.

Молекулярно-генетическое исследование. Выявлен химерный ген *AZF1-SUZ12*, амплификация контрольного референсного гена *B2M* — реакция положительная (рис. 4, в).

Учитывая возраст пациентки, соответствующий периоду постменопаузы, а также гистологический вариант опухоли и результаты иммуно-

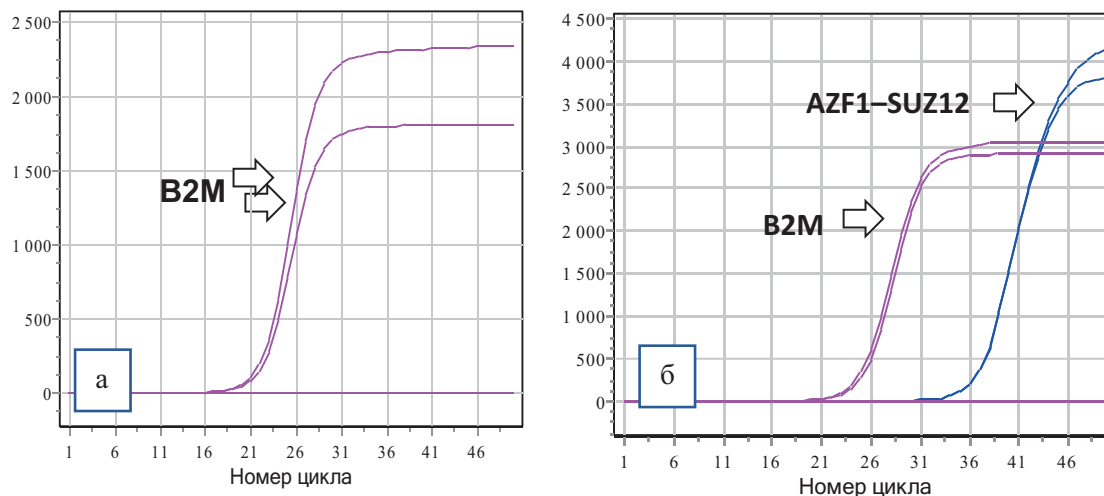


Рис. 4. Результаты молекулярно-генетического исследования; а — кривые амплификации гена B2M в образце UTROSCT, тип II; б — кривые амплификации генов AZF1-SUZ12 и B2M в образце ESTSCLE, тип I

Fig. 4. Molecular genetic testing results

а — B2M gene amplification curves in UTROSCT, type II; б — amplification curves of the AZF1-SUZ12 and B2M genes in the ESTSCLE, type I

гистохимического и молекулярно-генетического исследования, пациентке выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками. При гистологическом исследовании послеоперационного материала опухоли не выявлено. Пациентка находится под динамическим наблюдением, в течение 2 лет после операции данных за прогрессирование опухолевого процесса не получено.

Обсуждение

В матке встречаются два варианта новообразований, представленных как структурами эндометриальной стромальной саркомы с примесью элементов опухоли полового тяжа, схожей с одноименными овариальными новообразованиями, так и изолированные опухоли полового тяжа без саркоматозного фона. Обе опухоли имеют разное клиническое течение и прогноз, поэтому необходимо проведение иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований для правильной постановки диагноза и определения тактики лечения пациентки, как в данных клинических ситуациях, особенно для принятия решения об органосохраняющем варианте лечения.

Опухоли матки, гистологически схожие с овариальными новообразованиями полового тяжа, представляют собой опухоли матки не до конца установленного гистогенеза с различными структурными паттернами, и могут широко экспрессировать маркеры эпителиальных, стромальных опухолей и опухолей полового тяжа. При подозрении на данный вид опухоли следует обязательно проводить дифференциальный диагноз с лейомиомами, в т. ч. с сосудистыми плексиформными лейомиомами, лейомиосаркомами, аденомиозом, сертолиформной эндоме-

триоидной аденокарциномой, мезонефроидной аденокарциномой тела матки.

Выводы

Опухоли данного типа большей частью доброкачественные, но могут рецидивировать при нерадикальном хирургическом лечении. Гистерэктомия следует проводить после завершения планирования семьи. Для женщин с UTROSCT, которые хотят сохранить фертильность, возможно рассматривать лечебные подходы с сохранением фертильности, после тщательного исследования операционного материала. При наличии у пациентки варианта ESTSCLE, при котором имеется сочетание с эндометриальной стромальной саркомой, обязательным является радикальное лечение. Поскольку эти опухоли встречаются редко и исходы мало изучены, рекомендуется тщательное длительное наблюдение за пациентками.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics
The study was carried out in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Бабаева Н.А. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание текста рукописи, работа с графическим материалом, оформление рукописи, интерпретация результатов, анализ и систематизация данных, анализ и обобщение данных литературы;

Карселадзе А.И. — критический пересмотр текста рукописи, интерпретация результатов, редактирование текста рукописи, анализ данных;

Суркова В.С. — получение данных для анализа, проведение гистологических и иммуногистохимических исследований, написание текста рукописи, анализ и систематизация данных, сбор данных литературы;

Бурменская О.В. — проведение генетических исследований, редактирование текста рукописи, интерпретация результатов;

Редькина Н.А. — получение данных для анализа, проведение гистологических и иммуногистохимических исследований, интерпретация результатов, анализ данных;

Асатулова А.В. — проведение гистологических и иммуногистохимических исследований, интерпретация результатов, анализ и систематизация данных, редактирование текста рукописи;

Алешикова О.И. — оформление рукописи, анализ и систематизация данных, сбор данных литературы, анализ и обобщение данных литературы, сбор данных литературы;

Ашрафян Л.А. — разработка дизайна исследования, критический пересмотр текста рукописи, формулировка выводов, интерпретация результатов, редактирование текста рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria

Babaeva N.A. — developed the research design, collected data for analysis, wrote the manuscript text, worked with graphic materials, designed the manuscript, performed interpretation of the results, analysed and systematised data, analysed and generalised literature data;

Karseladze A.I. — carried out critical revision of the text of the manuscript, performed interpretation of the results, edited the text of the manuscript, analysed data;

Surkova V.S. — obtained data for analysis, performed histological and immunohistochemical studies, wrote the manuscript, analysed and systematised data, collected literature data;

Burmenskaya O.V. — carried out the genetic research, edited the text of the manuscript; interpreted the results;

Redkina N.A. — obtained the data for analysis, performed the histological and immunohistochemical studies, interpreted the results, and analysed the data;

Asaturova A.V. — performed the histological and immunohistochemical studies, interpreted the results, analysed and systematised the data, edited the manuscript;

Aleshikova O.I. — designed the manuscript, analysed and systematised the data, collected, analysed and generalised literature data;

Ashrafyan L.A. — developed the research design, carried out a critical revision of the manuscript, formulated the conclusion, interpreted the results and edited the manuscript.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects

of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Morehead R.P., Bowman M.C. Heterologous mesodermal tumors of the uterus: report of a neoplasm resembling a granulosa cell tumor. *Am J Pathol.* 1945; 21(1): 53-61.
2. Clement P.B., Scully R.E. Uterine tumors resembling ovarian sex-cord tumors. A clinicopathologic analysis of fourteen cases. *Am J Clin Pathol.* 1976; 66(3): 512-25.
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 5: Female Genital Tumours. IARC. 2020. URL: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020>.
4. Abdullazade S., Kosemehmetoglu K., Adanir I., et al. Uterine tumors resembling ovarian sex cord-stromal tumors: synchronous uterine tumors resembling ovarian sex cord-stromal tumors and ovarian sex cord tumor. *Ann Diagn Pathol.* 2010; 14(6): 432-7.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2010.07.001>.
5. Staats P.N., Garcia J.J., Dias-Santagata D.C., et al. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors (UTROSCT) lack the JAZF1-JJAZ1 translocation frequently seen in endometrial stromal tumors. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(8): 1206-12.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181a7b9cf>.
6. Hillard J.B., Malpica A., Ramirez P.T. Conservative management of a uterine tumor resembling an ovarian sex cord-stromal tumor. *Gynecol Oncol.* 2004; 92(1): 347-52.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.09.011>.
7. Czernobilsky B. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors: an update. *Int J Gynecol Pathol.* 2008; 27(2): 229-35.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e3181569a21>.
8. Umeda S., Tateno M., Miyagi E., et al. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors (UTROSCT) with metastasis: clinicopathological study of two cases. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(3): 1051-9.
9. Moore M., McCluggage W.G. Uterine tumour resembling ovarian sex cord tumour: first report of a large series with follow-up. *Histopathology.* 2017; 71(5): 751-759.-DOI: <https://doi.org/10.1111/his.13296>.
10. Kondo Y., Sakaguchi S., Mikubo M., et al. Lung metastases of a uterine tumor resembling ovarian sex-cord tumor: Report of a rare case. *Diagn Cytopathol.* 2018; 46(1): 88-91.-DOI: 10.1002/dc.23804.
11. Mačák J., Dundr P., Dvořáčková J., Klát J. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors (UTROSCT). Report of a case with lymph node metastasis. *Cesk Patol.* 2014; 50(1): 46-9.
12. O'Meara A.C., Giger O.T., Kurrer M., Schaer G. Case report: Recurrence of a uterine tumor resembling ovarian sex-cord tumor. *Gynecol Oncol.* 2009; 114(1): 140-2.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.03.021>.
13. Carbone M.V., Cavaliere A.F., Fedele C., et al. Uterine tumor resembling ovarian sex-cord tumor: Conservative surgery with successful delivery and case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021; 256: 326-332.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.043>.
14. Jeong K.H., Lee H.N., Kim M.K., et al. Successful delivery after conservative resectoscopic surgery in a patient with a uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor with myometrial invasion. *Obstet Gynecol Sci.* 2015; 58: 418-422.-DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.2015.58.5.418>.
15. Giordano G., Lombardi M., Brigati F., et al. Clinicopathologic features of 2 new cases of uterine tumors resembling ovarian

- sex cord tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2010; 29: 459-467.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e3181dfcfd>.
16. Berretta R., Patrelli T.S., Fadda G.M., et al. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors: a case report of conservative management in young women. *Int J Gynecol Cancer.* 2009; 19(4): 808-10.-DOI: <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181a417b4>.
 17. Anastasakis E., Magos A.L., Mould T., et al. Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumors treated by hysteroscopy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008; 101: 194-195.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.09.029>.
 18. Garuti G., Gonfiantini C., Mirra M., et al. Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumors treated by resectoscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009; 16: 236-240.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2008.12.006>.
 19. Zhou F., He Y., Li Y., et al. Uterine tumor resembling an ovarian sex cord tumor: A case report and review of literature. *World J Clin Cases.* 2021; 9(23): 6582-6963.-DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i23.6907>.
 20. Kabbani W., Deavers M.T., Malpica A., et al. Uterine tumor resembling ovarian sex-cord tumor: report of a case mimicking cervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2003; 22(3): 297-302.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.PGP.0000070846.25718.97>.
 21. Zhang X., Zou S., Gao B., Qu W. Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of two cases and a literature review. *J Int Med Res.* 2019; 47(3): 1339-1347.-DOI: <https://doi.org/10.1177/0300060518821824>.
 22. Hurrell D.P., McCluggage W.G. Uterine tumour resembling ovarian sex cord tumour is an immunohistochemically polyphenotypic neoplasm which exhibits coexpression of epithelial, myoid and sex cord markers. *J Clin Pathol.* 2007; 60(10): 1148-54.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jcp.2006.044842>.
 23. Pradhan D., Mohanty S.K. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 2013; 137(12): 1832-6.-DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0634-RS>.
 24. Jia M., Sun P.L., Gao H. Uterine lesions with sex cord-like architectures: a systematic review. *Diagn Pathol.* 2019; 14(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13000-019-0909-y>.
 25. Irving J.A., Carinelli S., Prat J. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors are polyphenotypic neoplasms with true sex cord differentiation. *Modern Pathology.* 2006; 19(1): 17-24.-DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800475>.
 26. Pusiol T., Parolari A.M., Pisciole F. Uterine leiomyoma with tubules. *Int Semin Surg Oncol.* 2008; 5: 15.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7800-5-15>.
 27. Deavers M.T., Malpica A., Liu J., et al. Ovarian sex cord-stromal tumors: an immunohistochemical study including a comparison of calretinin and inhibin. *Mod Pathol.* 2003; 16(6): 584-90.-DOI: <https://doi.org/10.1097/01.MP.0000073133.79591.A1>.
 28. Oliva E., Clement P.B., Young R.H. Endometrial stromal tumors: an update on a group of tumors with a protean phenotype. *Adv Anat Pathol.* 2000; 7(5): 257-81.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00125480-200007050-00001>.
 29. Lee C.H., Kao Y.C., Lee W.R., et al. Clinicopathologic characterization of GREB1-rearranged uterine sarcomas with variable sex-cord differentiation. *Am J Surg Pathol.* 2019; 43(7): 928-942.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001265>.
 30. Sitic S., Korac P., Peharec P., et al. Bcl-2 and MALT1 Genes are not involved in the oncogenesis of uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors. *Pathol Oncol Res.* 2007; 13(2): 153-6.-DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02893492>.
 31. Hillard J.B., Malpica A., Ramirez P.T. Conservative management of a uterine tumor resembling an ovarian sex cord-stromal tumor. *Gynecol Oncol.* 2004; 92(1): 347-52.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.09.011>.
 32. Croce S., de Kock L., Boshari T., et al. Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT) commonly exhibits positivity with sex cord markers FOXL2 and SF-1 but lacks FOXL2 and DICER1 mutations. *Int J Gynecol Pathol.* 2016; 35(4): 301-8.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000240>.
 33. Wang J., Blakey G.L., Zhang L., et al. Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor: report of a case with t(X;6)(p22.3;q23.1) and t(4;18)(q21.1;q21.3). *Diagn Mol Pathol.* 2003; 12(3): 174-180.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00019606-200309000-00009>.
 34. Goebel E.A., Hernandez Bonilla S., Dong F., et al. Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSCT): a morphologic and molecular study of 26 cases confirms recurrent NCOA1-3 rearrangement. *Am J Surg Pathol.* 2020; 44(1): 30-42.-DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001348>.
 35. Stewart C.J., Leung Y.C., Murch A., et al. Evaluation of fluorescence in-situ hybridization in monomorphic endometrial stromal neoplasms and their histological mimics: a review of 49 cases. *Histopathology.* 2014; 65(4): 473-482.-DOI: <https://doi.org/10.1111/his.12406>.

Поступила в редакцию / Received / 28.12.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 14.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Наталья Александровна Бабаева / Natalia A. Babaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4654-9512>, SPIN-code: 4712-0719.

Карселадзе Аполлон Иродионович / Apollon I. Karseladze / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9660-923X>, SPIN-code: 4032-4550.

Виктория Сергеевна Суркова / Viktoria S. Surkova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2674-0416>, SPIN-code: 2191-3876.

Ольга Владимировна Бурменская / Olga V. Burmenskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2842-3980>, SPIN-code: 7771-6064.

Наталья Анатольевна Редькина / Natalia A. Redkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3056-6067>.

Александра Вячеславовна Асатурова / Aleksandra V. Asaturova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8739-5209>, SPIN-code: 8585-1446.

Ольга Ивановна Алешикова / Olga I. Aleshikova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2957-3940>, SPIN-code: 1285-4359.

Левон Андреевич Ашрафян / Levon A. Ashrafyan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6396-4948>, SPIN-code: 4870-1626.

