

Л.М. Захарцева
Л.И. Воробьева
Е.П. Манжура

Киевская городская
онкологическая больница

Институт онкологии
АМН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: рак эндометрия, прогноз, гистологический тип, рецепторы гормонов, молекулярные маркеры

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Резюме. Обобщены данные литературы относительно прогностического значения гистологического типа и степени дифференцировки рака эндометрия. Рассмотрено клиническое значение наличия рецепторов эстрогена и прогестерона, уровня пролиферативной активности и экспрессии белка p53 в опухолевых клетках.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре злокачественных опухолей у женщин рак эндометрия (РЭ) занимает 3-е место, а темпы роста показателей заболеваемости РЭ значительно выше таковых при других злокачественных опухолях репродуктивной системы у женщин. По данным долгосрочного прогноза в начале нового столетия в большинстве развитых стран мира в структуре заболеваемости женского населения РЭ выйдет на 1-е место, как это уже произошло в США [1]. Хотя показатели смертности от РЭ невысоки, однако в мире за год из 100 000 больных РЭ умирает каждая 10-я. В Украине в течение 1-го года умирает каждая 6–7-я впервые выявленная больная. Особенности эндометриальной карциномы являются длительное скрытое течение заболевания и ее гормонозависимость. Именно гормональной зависимостью эндометрия объясняется то, что часто РЭ развивается на фоне гиперэстрогении, а также на фоне целого комплекса сложных эндокринно-метаболических нарушений, в частности, патологии овуляторного процесса, нарушения жирового и углеводного обмена. Я.В. Бохман считал ожирение, сахарный диабет и гипертоническую болезнь характерным клиническим фоном у большинства больных РЭ, что дало возможность выделить два патогенетических варианта РЭ. Первый вариант определяют у 60–70% больных РЭ, у которых наблюдают гиперэстрогению и метаболические нарушения. Второй патогенетический вариант отмечен у 30–40% больных и характеризуется отсутствием вышеописанных эндокринных и метаболических нарушений. При первом варианте РЭ развивается на фоне гиперпластических процессов эндометрия, фоном для развития РЭ второго патогенетического варианта является нормальный эндометрий или его атрофия [2, 5, 7]. Sherman et al. [34] на основании результатов иммуногистохимических методов исследования РЭ предложили свою концепцию двух путей развития этой опухоли. Первый, эстрогензависимый, путь развития РЭ реализуется медленно. Эти опухоли клинически протекают более благоприятно и, как правило, чувствительны к гормонотерапии. Второй путь развития РЭ связывают с мутацией генов-супрессо-

ров, среди которых большое значение имеют ген p53 и его продукт — белок p53. Предполагают, что в случае нарушения функции последнего РЭ протекает более агрессивно и зачастую не дает ответа на гормонотерапию [12, 15, 35]. Ярким примером опухолей этой группы является папиллярная серозная карцинома матки.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ТИПА И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ РЭ

Гистологическое строение эндометриальных карцином достаточно разнообразно: аденокарцинома, светлоклеточная (мезонефроидная) аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный рак, плоскоклеточный рак, недифференцированный рак. Клиническое прогностическое значение имеют гистологический вариант РЭ, степень гистологической дифференцировки, распространенность и глубина инвазии опухоли. Наиболее часто выявляют аденокарциномы высокой и умеренной степени дифференцировки. Высокодифференцированный РЭ иногда трудно отличить от атипичической железистой гиперплазии (диффузного аденоматоза), тем более что инвазия миометрия при этой форме РЭ неглубокая [7, 24, 40, 41]. Описаны случаи, когда провести дифференциальную диагностику обоих процессов практически невозможно. В подобных ситуациях, по мнению О.К. Хмельницкого, строгое разграничение диффузной формы выраженного аденоматоза эндометрия и высокодифференцированной неинвазивной аденокарциномы вряд ли оправдано по клиническим соображениям [3]. Высокодифференцированные аденокарциномы чаще распространяются по поверхности эндометрия и имеют более благоприятный прогноз. При наличии же инвазии миометрия, особенно до $1/2$ толщины миометрия и более, самостоятельное прогностическое значение высокой гистологической дифференцировки опухоли утрачивается [16]. По мере снижения гистологической дифференцировки РЭ увеличивается количество патологических митозов и степень выраженности других гистологических признаков малигнизации: преобладание солидных гнезд и полей резко анаплазированных

раковых клеток, железистые структуры редки. Эти признаки имеют положительную корреляцию с глубиной инвазии миометрия, частотой метастазирования, что усугубляет клинический прогноз заболевания [3]. При высокой гистологической дифференцировке РЭ метастазы в лимфатических узлах выявляют менее чем в 5% случаев. При умеренной дифференцировке РЭ и инвазии менее $\frac{1}{3}$ толщины миометрия метастазы рака в лимфатических узлах малого таза обнаруживают в 5–9% наблюдений, в парааортальных лимфатических узлах — в 4%. При глубокой инвазии миометрия РЭ той же гистологической дифференцировки метастазы рака в лимфатических узлах малого таза выявляют в 20–60% случаев, а в парааортальных лимфатических узлах — в 10–30% случаев [16].

В основном высоко- и умереннодифференцированный РЭ развивается на фоне гиперплазии эндометрия и относится к первому патогенетическому варианту в соответствии с концепцией Я.В. Бохмана [12].

Железисто-плоскоклеточный РЭ характеризуется наличием малигнизированного плоского эпителия в аденокарциноме разной степени дифференцировки. Частота возникновения этих опухолей неуклонно повышается и составляет не менее 15% всех РЭ [7, 27]. Средний возраст больных с этой формой рака тела матки — 50–56 лет. Соотношение железистого и плоского эпителия в опухоли может заметно варьировать. Реже наблюдают диморфные опухоли, в которых плоскоклеточные участки выступают как равный или даже преобладающий структурный компонент. Железисто-плоскоклеточный рак — высокозлокачественная опухоль и этот гистологический вариант является самостоятельным неблагоприятным прогностическим фактором, так как часто сочетается с глубоким инфильтративным ростом в миометрий. Клинический прогноз ухудшается по мере увеличения объемной доли плоскоклеточного компонента [3, 7, 37]. Некоторые авторы выделяют такой вариант РЭ, как аденоакантома, который характеризуется наличием в аденокарциноме участков плоскоклеточной метаплазии [7]. В основном это высокодифференцированная опухоль. Различий в клиническом течении заболевания при аденокарциноме с плоскоклеточной метаплазией и без нее не отмечено. Аденоакантому следует отличать от выраженной атипической гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией и от железисто-плоскоклеточного рака (аденосквамозной карциномы). Аденоакантома в отличие от железисто-плоскоклеточного рака имеет более благоприятный клинический прогноз. Светлоклеточная карцинома эндометрия представлена клетками со светлой цитоплазмой, образующими покров желез и формирующих солидные структуры. При опухоли худший прогноз, чем при аденокарциноме и аденоакантоме, но более благоприятный, чем при железисто-плоскоклеточном раке. Ее диагностируют преимущественно у женщин в постменопаузальный период [6, 18, 29, 42].

Папиллярная серозная карцинома — редкая опухоль, впервые описанная М. Hendrickson и соавторами в 1982 г. [22]. Эта опухоль отличается от вышеописанных гистологических вариантов как клиническим течением, так и морфологическим строением [8, 9, 13, 14]. Малигнизированный эпителий имеет серозную дифференцировку, папиллярную архитектуру, характерную для рака яичника. Этот вид РЭ возникает, как правило, на фоне атрофического эндометрия у женщин в постменопаузальный период, не болеющих сахарным диабетом и без ожирения. Папиллярный серозный рак эндометрия протекает агрессивно, отмечается быстрое появление метастазов в лимфатических узлах малого таза [23]. Независимо от стадии заболевания 5-летняя выживаемость больных этой категории составляет 30%. Рецидивы заболевания встречаются в 50–80% случаев. Отдаленные метастазы наблюдаются даже в случаях неинвазивных карцином и карцином, развивающихся в полипах эндометрия [18, 19, 21, 22, 36]. Папиллярный серозный РЭ в литературе стран СНГ описан пока в единичных работах [7]. Выделение этой опухоли в особый вариант оправдано чрезвычайно агрессивным течением заболевания с ранним метастазированием и частой резистентностью к гормональной терапии. Некоторые авторы отмечают эффективность в данных случаях полихимиотерапии с использованием препаратов платины [9, 13, 15, 25, 28].

Таким образом, гистологический вариант РЭ имеет самостоятельное прогностическое значение. В аденокарциномах эндометрия высокая гистологическая дифференцировка, как правило, сочетается с благоприятным клиническим прогнозом. Однако при глубокой инвазии РЭ в миометрий самостоятельное прогностическое значение уровня гистологической дифференцировки утрачивается. В публикациях последних лет течение заболевания при папиллярном серозном, светлоклеточном и железисто-плоскоклеточном РЭ авторы не связывают с гистологической дифференцировкой. Эти варианты РЭ во всех случаях протекают более агрессивно, чем аденокарцинома эндометрия [22, 26, 27, 31, 35].

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОГЕСТЕРОНА В КЛЕТКАХ РЭ

Матка является гормонально-зависимым органом и клетки эндометрия имеют рецепторы, посредством которых реализуется гормональное воздействие. В конце 80-х годов определение рецепторов эстрогенов и прогестерона проводили с помощью биохимического метода в цитозоле ткани [12, 30]. Этот метод имеет ряд недостатков, основным из которых является получение хотя и количественного, но усредненного результата наличия рецепторов гормонов в исследуемом тканевом фрагменте без разграничения этих данных в нормальных клетках желез, стромы эндометрия и опухолевых клетках. В

среднем, без учета гистологической дифференцировки опухоли при биохимическом методе исследования, в РЭ рецепторы эстрогена и прогестерона выявляли в 60–90% случаев [4, 11, 15, 29]. Гормонотерапия была эффективна лишь у 60% больных РЭ, имеющих рецепторы гормонов. В 1987 г. группа авторов на основании результатов собственных исследований сделала вывод, что рецепторы эстрогенов не имеют прогностического значения, хотя при наличии рецепторов эстрогенов и отсутствии рецептора прогестерона в РЭ чаще возникали рецидивы и была более высокой летальность. Они также не выявили корреляции между гистологической дифференцировкой, клинической стадией заболевания и рецепторным статусом опухоли, хотя отмечали более высокое среднее содержание рецепторов в высокодифференцированной опухоли. Авторы использовали биохимический метод исследования рецепторного статуса опухоли [39].

Введение в практику иммуногистохимического метода определения рецепторов эстрогенов и прогестерона в тканевых срезах, вначале замороженных, а затем и парафиновых, открыло новые возможности для более точного определения чувствительности опухоли к гормонотерапии. DG Mutch et al. [30] сравнили биохимический и иммуногистохимический методы исследования у 96 больных РЭ. Иммуногистохимическую реакцию оценивали по количеству рецепторпозитивных клеток в 100 полях зрения и по их интенсивности окрашивания по трехбалльной системе. Авторы учитывали отдельно результаты реакции не только в опухолевых, но и в нормальных эпителиальных и стромальных клетках. Более высокую взаимосвязь между результатами исследования рецепторов гормонов, клиническим течением и гистологической дифференцировкой РЭ установили по данным иммуногистохимического метода. Результаты исследования рецепторов эстрогенов с помощью биохимического метода коррелировали только с хирургической стадией заболевания. Высокие уровни рецепторов прогестерона в опухолевых клетках при выявлении их иммуногистохимическим методом имели взаимосвязь с высокой гистологической дифференцировкой опухоли и лучшим клиническим прогнозом. При высокодифференцированном РЭ в опухолевых клетках рецепторы эстрогенов были выявлены в 92% случаев, при низкодифференцированном — только в 12%. Авторы делают вывод, что иммуногистохимическое исследование рецепторов — важный метод определения указанных стероидных гормонов [27, 30, 39].

При исследовании рецепторов эстрогенов и прогестерона у 18 больных РЭ не выявили корреляцию между биохимическим и иммуногистохимическим методами исследования, однако установлено, что при использовании иммуногистохимического метода выявления рецепторов этих гормонов с помощью моноклональных антител происходит специфическое окрашивание на замороженных срезах опухоли

эндометрия [38]. В нормальном эпителии эндометрия также выявлены рецепторы эстрогенов, причем реакция была более выраженной в пролиферативной фазе менструального цикла, чем в секреторной. Самые высокие показатели рецепторов эстрогенов и прогестерона были в участках гиперплазии эндометрия. В большинстве клеток эпителия железистой гиперплазии эндометрия и в единичных клетках атипичской гиперплазии эндометрия выявлены рецепторы прогестерона [11].

Содержание рецепторов прогестерона в опухоли было различно, но ниже, чем в участках гиперплазии эндометрия. Клетки стромы содержали относительно большое количество рецепторов прогестерона независимо от состояния эндометрия. Высокое содержание рецепторов эстрогенов в эндометрии предполагало высокое содержание рецепторов прогестерона.

Исследования различных авторов позволяют предположить, что при РЭ, возникающем на фоне гиперплазии эндометрия и атрофического эндометрия, различное содержание рецепторов стероидных гормонов [11, 14, 15, 27]. В интраэпителиальном раке папиллярной серозной дифференцировки, возникшем на фоне атрофического эндометрия, очень редко выявляют рецепторы эстрогенов и прогестерона. Как правило, при такой гистологической структуре РЭ гормональная терапия безуспешна и низкая выживаемость больных [15, 19, 20, 22].

Таким образом, многие авторы отмечают большое прогностическое значение наличия рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухолевых клетках и положительную реакцию на гормональную терапию. Причем некоторые авторы указывают на особо важное прогностическое значение рецепторов прогестерона. По их данным, показатели 3-летней выживаемости больных РЭ I–II клинической стадии различны в зависимости от содержания рецепторов прогестерона в опухоли. Так, если опухолевые клетки имеют этот рецептор, то 93% пациентов живут 3 года и дольше, при отсутствии его этот показатель равен 36% [16].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ РЭ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

В настоящее время наиболее изучено прогностическое значение при РЭ молекулярных маркеров p53 и Ki67.

p53 — продукт гена-супрессора, регулирующего прохождение клетки по клеточному циклу; при необходимости репарации ДНК он функционирует как «тормоз» пролиферации клеток. Основная функция гена p53 — регуляция процессов деления клетки и контроль стабильности генома. p53 постоянно синтезируется в клетках, но является короткоживущим белком. Мутации гена p53 ведут к сверхэкспрессии этого белка, который иммуногистохимическим путем выявляют с помощью анти-p53 антител [10, 25, 26].

Мутации p53 играют большую роль в туморогенезе, могут быть ассоциированы с агрессивностью

клинического течения заболевания и с устойчивостью опухоли к химио- и лучевой терапии, довольно часто их обнаруживают в солидных опухолях человека. При исследовании клеток папиллярного серозного РЭ [26] определяли сверхэкспрессию p53 в 78% карцином, в то время как при РЭ, исследуемых без учета гистологического варианта [17], выявляли ее только в 22% наблюдений. В среднем, по данным литературы [26, 33, 35], при РЭ сверхэкспрессию p53 определяют в 10% случаев, при атипической железистой гиперплазии этот белок выявляют очень редко, поэтому считают, что нарушение функции p53 является важным фактором в патогенезе в первую очередь папиллярного серозного РЭ [15, 25, 34].

Ki67 — белок, действующий как «молекулярный таймер», регулирующий клеточную пролиферацию. Кроме того, обнаружена взаимосвязь между его высокой экспрессией, низкой гистологической дифференцировкой опухоли и плохим клиническим прогнозом не только при РЭ, но и при других карциномах, таких, как рак яичника, легкого, мочевого пузыря [31].

Применение моноклональных антител к Ki67 до недавнего времени было затруднено тем, что антиген, определяемый с их помощью, весьма нестойкий и разрушается при термической обработке тканей и фиксации в формалине [10, 27, 31]. Появление антител «второго поколения», наиболее перспективным из которых оказался МВ-1, позволило успешно использовать их для исследования депарафинированных блоков и рекомендовать для применения в практической медицине [31]. В настоящее время появляется все больше данных о прогностическом значении Ki67 в РЭ. Так, при анализе 384 случаев РЭ установлена обратная корреляционная зависимость между показателями экспрессии Ki67 и гистологической дифференцировкой опухоли, т.е. чем ниже была гистологическая дифференцировка опухоли, тем выше был индекс пролиферации [31]. Авторы не обнаружили связи между экспрессией Ki67 и стадией заболевания. Однако отмечено более неблагоприятное клиническое течение РЭ с высокой пролиферативной активностью. Изучена взаимосвязь рецепторов эстрогенов и прогестерона с экспрессией Ki67 в 26 случаях при аденокарциноме и 6 — папиллярном серозном РЭ [32]. Отмечено, что по мере снижения гистологической дифференцировки уменьшается количество рецепторов гормонов, но повышается выявляемость Ki67. Так, в 5 папиллярных серозных карциномах из 6 не обнаружены рецепторы эстрогенов и прогестерона, но при этом отмечена высокая экспрессия Ki67. В участках РЭ с секреторной дифференцировкой опухолевых клеток экспрессия Ki67 была менее выражена.

Проведено сравнение выявляемости рецепторов эстрогенов и прогестерона, а также уровня экспрессии Ki67 и p53 в 77 случаях РЭ различных гистологических вариантов: со сквамозной, муцинозной, серозной дифференцировкой [27]. Результаты исследования свидетельствуют, что РЭ по иммуногистохимическому профилю можно разделить на две

группы: опухоли, имеющие рецепторы стероидных гормонов, низкие уровни экспрессии Ki67 и p53; РЭ с высокими значениями p53, Ki67 и редко выявляемыми рецепторами эстрогенов и прогестерона. К первой группе были отнесены более дифференцированные опухоли (аденокарцинома эндометрия с высокой и умеренной степенью дифференцировки, аденокарциномы с муцинозной дифференцировкой и с очаговой плоскоклеточной метаплазией), протекающие клинически более благоприятно, с лучшим прогнозом и с хорошей реакцией на гормонотерапию. РЭ второй группы (в основном низкодифференцированные папиллярный серозный и плоскоклеточный РЭ) развивались на фоне атрофического эндометрия, чаще не отвечали на гормонотерапию и были резистентны к лучевой терапии. Клинический прогноз плохой.

Таким образом, результаты исследований последних лет свидетельствуют, что при РЭ существуют как морфологические, так и иммуногистохимические критерии, позволяющие прогнозировать поведение опухоли и ее ответ на терапию. Это диктует необходимость дальнейшего изучения этой проблемы и разработки стандарта гистологического диагноза, включающего необходимые для проведения адекватной терапии сведения о биологических особенностях опухолевых клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Воробьева ЛИ.** Диагностика и лечение доброкачественных и злокачественных опухолей матки. В: Матеріали ІІІ науково-практичної конференції «Злоякісні пухлини матки та трофобласту, діагностика та лікування», 25–26 листопада 1999: 5–8.
2. **Бохман ЯВ, Прянишников ВА, Чепик ОФ.** Комплексное лечение при гиперпластических процессах и раке эндометрия. М: Медицина, 1979. 271 с.
3. **Головин ДИ.** Атлас опухолей человека. Ленинград: Медицина, 1975. 319 с.
4. **Захарцева ЛМ, Ташієв РК, Олійніченко ГП та ін.** Методи дослідження рецепторів естрогену і прогестерону в раках молочної залози. Ліки України, 2000; (6): 26–30.
5. **Иркин ИВ.** Морфологическая диагностика предраковых процессов и рака эндометрия. В: Матеріали ІІІ науково-практичної конференції «Злоякісні пухлини матки та трофобласту. Патогенез, діагностика та лікування», 25–26 листопада 1999: 25–8.
6. **Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство в 2 томах. Т 2 / Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. М.: Медицина, 1993. 688 с.**
7. **Хмельницький ОК.** Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. Санкт-Петербург: Сотис, 1994. 478 с.
8. **Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, et al.** Endometrial intraepithelial carcinoma; A distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. Hum Pathol 1995; 26: 1260–7.
9. **Ambros RA, Ballouk F, Malfetano JH.** Significance of papillary (villoglandular) differentiation in endometrioid carcinoma of the uterus. Am J Surg Pathol 1994; 18: 569–75.
10. **Athanassiadou P, Petrakakou E, Lioffi A, et al.** Prognostic significance of p53, bcl-2 and EGFR in carcinoma of the endometrium. Acta Cytol, 1999; 43: 1039–44.
11. **Bergeron C, Ferenczy A, Toft D, Shyamala G.** Immunocytochemical study of progesterone receptors in hyperplastic and neoplastic endometrial tissues. Cancer Res 1988; 48: 6132–6.
12. **Bokhman JV.** Two pathogenic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983; 15: 10–7.
13. **Carcangiu ML, Chambers JT.** Early pathologic stage clear cell carcinoma and papillary serous carcinoma of the endometrium.

Comparison of clinicopathologic features and survival. *Int J Gynecol Pathol* 1995; **14**: 30–8.

14. **Carcangiu ML, Tan LK, Chambers JT.** Stage 1A uterine serous carcinoma. A study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; **21**: 1507–14.

15. **Chen L, Trost DC, Wilkinson EJ.** Endometrial papillary adenocarcinoma: Two clinicopathological types. *Int J Gynecol Pathol* 1985; **4**: 279–88.

16. **Chen L, Gonigle K, Berek J.** Endometrial cancer: recent developments in evaluation and treatment. *Oncology (Huntingt)* 1999; **13**: 1665–82.

17. **Coppola D, Fu L, Nicosia S, Kounelis S, Jones M.** Prognostic significance of p53, bcl-2, vimentin and S 100 protein-positive langerhans cell in endometrial carcinoma. *Human Pathol* 1998; **29**: 455–62.

18. **Dallenbach-Hellweg G, Hahn U.** Mucinous and clear cell adenocarcinomas of the endometrium in patients receiving antiestrogens (Tamoxifen) and gestagens. *Int J Gynecol Pathol* 1995; **14**: 7–15.

19. **Goff B, Kata D, Schmidt R.** Uterine papillary serous carcinoma: Patterns of metastatic spread. *Gynecol Oncol* 1994; **54**: 264–8.

20. **Grice J, EI M, Greer B.** Uterine papillary serous carcinoma: Evaluation of longterm survival in surgically staged patients. *Gynecol Oncol* 1998; **69**: 69–73.

21. **Gucer F, Reich O, Tamussino K.** Concomitant endometrial hyperplasia in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; **69**: 64–8.

22. **Hendrickson M, Russ J, Eifel P.** Uterine papillary serous carcinoma: A highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; **6**: 93–108.

23. **Kato DT, Ferry JA, Goodman A.** Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): A clinicopathologic study of 30 cases. *Gynecol Oncol* 1995; **59**: 384–9.

24. **Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C.** Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; **22**: 1012–9.

25. **King SA, Adas AA, LiVolsi VA.** Expression and mutation analysis of the p53 gene in uterine papillary serous carcinoma. *Cancer* 1995; **75**: 2700–5.

26. **Kovalev S, Marchenko N, Chalas E, et al.** Loss of the p53 function in uterine papillary serous carcinoma. *Human Pathol* 1998; **29**: 613–8.

27. **Lax S, Pizer E, Ronnett B, Kurmen R.** Comparison of estrogen and progesterone receptor, Ki 67 and p53 immunoreactivity in uterine endometrioid carcinoma and endometrioid carcinoma with squamous, mucinous, secretory, and ciliated cell differentiation. *Human Pathol* 1998; **29**: 924–31.

28. **Lee KR, Belinson JL.** Recurrence in noninvasive endometrial carcinoma. Relationship to uterine papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1991; **15**: 965–73.

29. **Mannion CM, Branton PA, Tavassoli FA.** Microglandular variant of endometrial carcinoma: Light microscopic and immunohistochemical evaluation. *Mod Pathol* 1998; **11**: 109A.

30. **Mutch DG, Soper IT, Budwit-Navotny DA.** Endometrial adenocarcinoma estrogen receptor content: Association of clinicopathologic features with immunohistochemical analysis compared with standard biochemical methods. *As J Obstet Gynecol* 1987; **4**: 924–31.

31. **Nordstrom B, Strang P, Bergstrom R, et al.** A comparison of proliferation markers and their prognostic value for women with endometrial carcinoma. *Cancer* 1996; **77**: 1942–51.

32. **Pizer E, Lax S, Kuhajda F, et al.** Fatty acid synthase expression in endometrial carcinoma. *Cancer* 1998; **80**: 528–37.

33. **Prat J, Oliva E, Lerma E, Vaquero M.** Uterine papillary serous adenocarcinoma. A 10-case study of p53 and c-erbB-2 expression and DNA content. *Cancer* 1994; **74**: 1778–83.

34. **Sherman ME, Sturgeon S, Brintjn LA.** Risk factors and hormone levels in patients with serous and endometrioid uterine carcinomas. *Mod Pathol* 1997; **10**: 963–8.

35. **Sherman ME, Bur ME, Kurman RJ.** P53 in endometrial cancer and its putative precursors: Evidence for diverse pathways of tumorigenesis. *Human Pathol* 1995; **26**: 1268–74.

36. **Silva EG, Jenkins R.** Serous carcinoma in endometrial polyps. *Mod Pathol* 1990; **3**: 120–8.

37. **Sturgeon SR, Sherman ME, Kurman RJ.** Analysis of histopathological features of endometrioid uterine carcinomas and epidemiologic risk factors. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1998; **7** (3): 231–5.

38. **Thornton JG, Wells M.** Oestrogen receptor in glands and stroma of normal and neoplastic human endometrium: a combined immunohistochemical and morphometric study. *J Clin Pathol* 1987; **40**: 1437–42.

39. **Utaaker E, Iversen O, Skaarland E.** The distribution and prognostic implications of steroid receptors in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol* 1987; **28**: 89–100.

40. **Young RN, Scully RE.** Uterine carcinomas simulating microglandular hyperplasia: A report of six cases. *Am J Surg Pathol* 1992; **16**: 1092–7.

41. **Zaloudek C, Hayashi GM, Ryan IP, et al.** Microglandular adenocarcinoma of the endometrium: A form of mucinous adenocarcinoma that may be confused with microglandular hyperplasia of the cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1997; **16**: 52–9.

42. **Zheng W, Yang GCH, Godwin TA, et al.** Mucinous adenocarcinoma of the endometrium with intestinal differentiation: A case report. *Human Pathol* 1995; **26**: 1385–8.

MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL PROGNOSTIC CRITERIA IN ENDOMETRIUM CANCER

L.M. Zakharcheva, L.I. Vorobieva, E.P. Manzhura

Summary. *The paper summarizes data of the literature dealing with the prognostic value of the histologic type and degree of differentiation of endometrium cancer. Clinical significance is discussed of the presence of receptors to estrogen and progesterone, as well as the level of proliferative ability and p-53 expression in tumor cells.*

Key Words: endometrium cancer, prognosis, histologic type, hormone receptors, molecular markers.