

УДК 616-091.811:618.14-006.6

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕКОТОРЫЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗНЫХ ГИСТОТИПОВ РАКА ТЕЛА МАТКИ

Шаталова С.В., Ульянова Е.П., Моисеенко Т.И., Непомнящая Е.М., Колесников Е.Н., Дурецкий М.Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: svetlana_kornienko_94@mail.ru

Цель: сравнительное изучение морфологических и иммуногистохимических особенностей некоторых гистотипов рака тела матки в связи с их разным опухолевым потенциалом. Материалом являлись клинические и лабораторные данные 90 больных, находившихся на лечении в НМИЦ онкологии г. Ростова-на-Дону. Больных распределили на 3 группы: I – с эндометриодной аденокарциномой, II – с аденокарциномой с плоскоклеточной метаплазией, III – с плоскоклеточным раком эндометрия. Были проведены гистологические и иммуногистохимические исследования. Сравнение групп проводили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (U-критерий). В результате были найдены различия между всеми исследуемыми гистотипами. Плоскоклеточный рак эндометрия имел отличия от аденокарциномы с плоскоклеточной метаплазией в виде отсутствия желёз, наличия ороговения и межклеточных мостиков, развития многослойного плоского эпителия и лимфоваскулярной инвазии. Данный тип отличался более высоким индексом Ki-67 (35%) и p16 (67,5%) с одновременным ингибированием pRb до 19% по сравнению с эндометриодной аденокарциномой (Ki-67 – 13%, p16 – 30%, pRb – 41,5%), что характеризует его агрессивность и высокий опухолевый потенциал. Эндометриодной карциномой с плоскоклеточной метаплазией были присущи отдельные очаги кератинизации (от 20 до 50%); клетки с четкими границами, эозинофильной цитоплазмой и низким ядерно-цитоплазматическим соотношением, появлением очагов плоского эпителия. Достаточно высокий индекс p16 (50%) и pRb (43,5%) при небольшом коэффициенте Ki-67 (10,5%) способствовал риску развития рецидивирования. Таким образом, были определены особенности плоскоклеточного рака эндометрия, эндометриодной аденокарциномы с плоскоклеточной метаплазией в сравнении с эндометриодной аденокарциномой, которые в дальнейшем позволят индивидуализировать подход к лечению пациентов с тем или иным гистотипом.

Ключевые слова: рак тела матки, эндометриодная аденокарцинома, плоскоклеточная метаплазия, плоскоклеточный рак, маркеры пролиферации.

MORPHOLOGICAL AND SOME IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF DIFFERENT HISTOTYPES OF UTERINE BODY CANCER

Shatalova S.V., Ulyanova E.P., Moiseenko T.I., Nepomnyashchaya E.M., Kolesnikov E.N., Duritsky M.N.

National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: svetlana_kornienko_94@mail.ru

Objective: comparative study of morphological and immunohistochemical features of some histotypes of uterine body cancer due to their different tumor potential. The material was clinical and laboratory data of 90 patients who were treated at the National Medical Research Center of Oncology in Rostov-on-Don. Patients were divided into 3 groups: I - with endometrioid adenocarcinoma, II - with adenocarcinoma with squamous metaplasia, III - with squamous cell carcinoma of the endometrium. Histological and immunohistochemical studies were carried out. Groups were compared using the nonparametric Mann-Whitney test (U-test). As a result, differences were found between all the studied histotypes. Squamous cell carcinoma of the endometrium differed from adenocarcinoma with squamous metaplasia in the form of the absence of glands, the presence of keratinization and intercellular bridges, the development of stratified squamous epithelium, and lymphovascular invasion. This type was distinguished by a higher index of Ki-67 (35%) and p16 (67.5%) with simultaneous inhibition of pRb up to 19% compared with endometrioid adenocarcinoma (Ki-67 – 13%, p16 – 30%, pRb – 41, 5%), which characterizes its aggressiveness and high tumor potential. Endometrioid carcinoma with squamous metaplasia had individual foci of keratinization (from 20 to 50%); cells with clear boundaries, eosinophilic cytoplasm and a low nuclear-cytoplasmic ratio, the appearance of foci of squamous epithelium. A sufficiently high p16 (50%) and pRb (43.5%) index with a low Ki-67 coefficient (10.5%) contributed to the risk of recurrence. Thus, as a result of the analysis, the features of endometrial squamous cell carcinoma, endometrioid adenocarcinoma with squamous metaplasia, in comparison with endometrioid adenocarcinoma, were determined, which in the future will allow individualizing the approach to treating patients with one or another histotype.

Keywords: uterine body cancer, endometrioid adenocarcinoma, squamous metaplasia, squamous cell carcinoma, proliferation markers.

Рак тела матки (РТМ) – злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки тела матки (эндометрия). РТМ на сегодняшний день является самым частым злокачественным новообразованием женских половых органов и занимает второе место по частоте после рака шейки матки в мире [1, 2]. Увеличение числа случаев заболевания раком эндометрия, прежде всего, связано с увеличением средней продолжительности жизни и ростом числа «заболеваний цивилизации» (бесплодие, эндометриоз, миома матки) [3]. Рак тела матки является морфологически гетерогенной опухолью и преимущественно (более 80%) представлен эндометриоидной аденокарциномой, которой свойственно благоприятное течение с 5-летней выживаемостью после лечения, достигающей 90%. В противоположность ей, есть редкие эндометриальные опухоли, составляющие 15–20% от всех форм рака эндометрия, которые характеризуются плохим прогнозом, что определяется высокой частотой рецидивов заболевания (50%) и 5-летней выживаемостью больных, не превышающей 40% [4]. К подобным гистотипам рака эндометрия относятся эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой и плоскоклеточный рак эндометрия. Оба указанных морфологических варианта эндометриоидной аденокарциномы, согласно Международной гистологической классификации ВОЗ от 2020 года, объединены в вариант аденокарциномы с плоскоклеточной метаплазией. В классификации указаны еще 13 гистотипов эпителиальных опухолей, из которых 3 (муцинозный, серозный и светлоклеточный) подтипа встречаются с частотой от 1 до 10% [5]. Плоскоклеточный рак эндометрия также регистрируется в пределах 1%, однако отдельным морфотипом данная опухоль не выделена ни в одной из существующих классификаций. Тем не менее, интерес к этому гистотипу эндометриоидной аденокарциномы в последние годы растет и привлекает все большее внимание как зарубежных, так и отечественных исследователей из-за своей агрессивности и высокого опухолевого потенциала [6–8].

Ведущим фактором в механизме злокачественной трансформации клеток в биологическом поведении уже возникших опухолей является пролиферативная активность. Это одна из наиболее важных характеристик фенотипа опухоли, в значительной степени определяющая скорость роста опухоли, риск метастазирования и рецидива, потенциальный ответ на лечение. Для выявления особенностей пролиферации клеток злокачественных опухолей человека широко используется антиген Ki-67, экспрессирующийся практически во всех фазах митотического цикла (G1-, S-, G2- и M-фазы), кроме периода G0, и отражающий величину пролиферативного пула [9]. Белки p16 (p16INK4a) и pRb также участвуют в регуляции клеточного цикла. Повышение уровня белка p16INK4a ассоциировано с

нарушением деления клеток: его концентрация повышается, чтобы затормозить активную пролиферацию клеток [10]. Функциональная инактивация белка pRb с помощью белка ВПЧ E7 приводит к гиперэкспрессии p16 INK4a, что в итоге ведет к неконтролируемой пролиферации клетки и формированию клона опухолевых клеток [11]. В последнее время вышеописанные маркеры изучаются при различных локализациях, однако их значимость при раке тела матки остается недостаточно исследованной.

Целью исследования явилось сравнительное изучение морфологических и некоторых иммуногистохимических особенностей эндометриоидной аденокарциномы, аденокарциномы с плоскоклеточной метаплазией и плоскоклеточного рака эндометрия для выявления более агрессивного гистотипа.

Материалы и методы исследования. В работе использовались клинические и лабораторные данные 90 больных с раком тела матки, находившихся на лечении в НМИЦ онкологии г. Ростова-на-Дону. Диагноз карциномы эндометрия был подтвержден во всех случаях на амбулаторном этапе; гистотип опухоли был уточнен после операции в соответствии с международной гистологической классификацией PTM (классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 2020 год). До операции лечение не проводилось. Группу изучения составили 40 больных с эндометриоидной аденокарциномой, 31 больная – с эндометриоидной аденокарциномой с плоскоклеточной метаплазией и 19 больных с плоскоклеточным раком эндометрия. Во всех группах преобладали больные с I и II стадиями заболевания, больные с III стадией отмечены только в группе с плоскоклеточным раком эндометрия. В исследование включены больные в возрасте от 32 до 89 лет [Me=62,5; 36–81]. Все больные были прооперированы по стандартной методике, согласно клиническим рекомендациям от 2022 года.

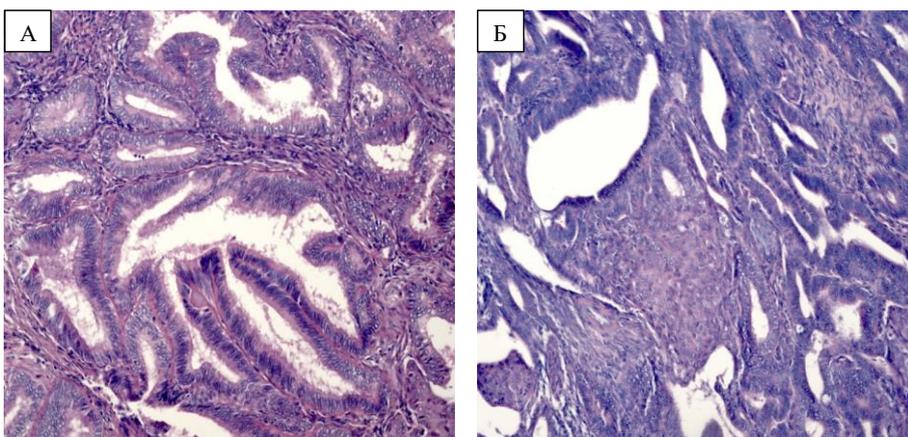
Морфологические исследования выполняли на базе патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону. Для фиксации материала использовали раствор 10%-ного нейтрального забуференного формалина с последующей автоматической проводкой в приборе Sakura Tissue-Tek xpress x 120. Далее приготавливали срезы толщиной 3–5 мкм. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Депарафинирование и регидратацию парафиновых срезов проводили в ксилоле и спиртах разной концентрации. «Демаскировку» антигенов осуществляли в PT-Link Thermo. Для ИГХ-исследования применяли протокол, опубликованный ранее [12]. Использовали поликлональные антитела к Ki-67 (Diagnostic BioSystems, в разведении 1:200), p16 (Ventana, RTU) и моноклональные мышиные антитела к

pRB (клон BF0614) фирмы Affinity Biosciences, в разведении 1:100. Исследование проводили на автостейнере Thermo scientific 480S с применением системы детекции Reveal Polyvalent HRP-DAB Detection System. Оценивали процентное содержание окрашенных клеток опухоли при подсчете 100 опухолевых клеток в нескольких полях зрения. Оценку результатов иммуногистохимической реакции и гистологические исследования проводили с применением светового микроскопа «AxioLab.A1» (Германия) при увеличении объектива x20, x40.

Полученные данные обрабатывали с помощью пакета прикладных программ Statistica 13,0 (StatSoftInc., США). Изучаемые данные проверяли на соответствие нормальному распределению по критерию Шапиро–Уилка. В связи с тем, что первичные данные не подчинялись закону нормального распределения, сравнение групп проводили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни (U-критерий).

Результаты исследования и их обсуждение

При гистологическом исследовании эндометриодная аденокарцинома состояла из железистых или ворсинчато-железистых структур сложного строения с наличием тубулярных очагов. Железы были выстланы цилиндрическим эпителием. Цитоплазма была эозинофильной с разной степенью выраженности атипии. Опухоли чаще всего развивались на фоне гиперпластического эндометрия, миоматоза матки (рис. 1А). Морфологически в эндометриодной аденокарциноме присутствовали типичные структуры аденокарциномы с наличием немногочисленных «округлых» образований из плоского эпителия, расцениваемых в литературе как морулы. Морулы состояли из округлых однородных клеток с овальными, центрально расположенными ядрами и мелкими одиночными ядрышками, заполняли просветы желёз, иногда располагались вокруг желёз. Изредка в морулах можно было видеть очаги некроза (рис. 1Б).



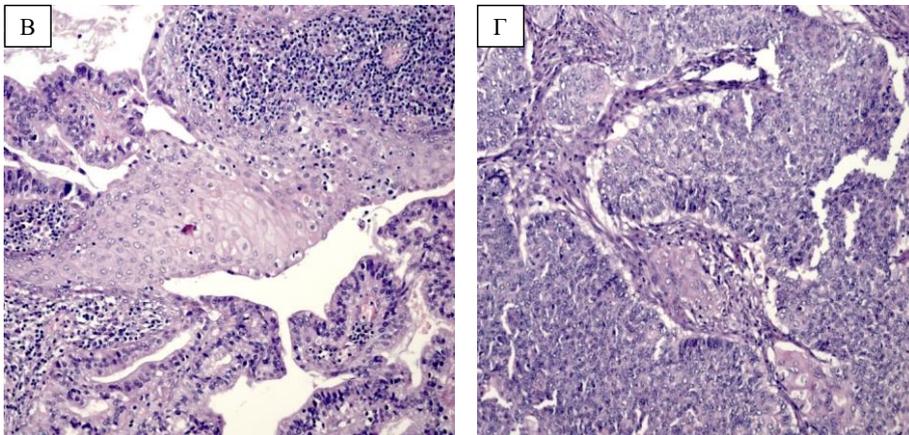


Рис. 1. Исследуемые гистотипы рака эндометрия. Окраска гематоксилином и эозином.

Ув. x200. А – Эндометриоидная аденокарцинома с наличием тубулярных очагов.

Б – Эндометриоидная аденокарцинома с наличием в морулах очагов некроза.

В – Эндометриоидная аденокарцинома с очагами плоскоклеточной метаплазии с участками кератинизации. Г – Плоскоклеточный рак эндометрия

без ороговения с очагами кератинизации

Эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией была представлена в виде обширных полей или рассеянных очагов плоскоклеточной дифференцировки, занимающих площади 20–50%, представленных диффузными очагами различной величины и формы. В очагах плоскоклеточной дифференцировки в карциномах в ряде случаев определяли кератинизацию в виде жемчужин. Очаги плоскоклеточной метаплазии наблюдали в средних отделах эпителиального опухолевого пласта, которые занимали не более 20–40% площади (рис. 1В). Клетки плоского эпителия в опухоли не были полностью дифференцированы, цитоплазма эозинофильная. Ядра однородные, ядрышки не визуализировались. Митозы редкие. В плоском эпителии присутствовали межклеточные мостики. В некоторых опухолях с диффузной плоскоклеточной дифференцировкой железы отсутствовали. Опухоли с цитологическими признаками плоскоклеточной дифференцировки занимали до 50% площади и состояли из гнезд веретенообразных клеток, которые маскировали просветы желёз. Отмечали атипию и единичные митозы. Опухоли развивались на фоне гиперпластического или смешанного эндометрия с миоматозным и аденомиозным поражением.

Плоскоклеточный рак был представлен типичными структурами (рис. 1Г), чаще с очагами кератинизации, отвечающими всем критериям плоскоклеточной карциномы и отличающимися от аденокарциномы с плоскоклеточной метаплазией распространением

Добавлено примечание ([С1]): площади чего?

поражения на всю полость матки, глубокой инвазией в миометрий на фоне диффузного аденомиоза. Опухоль развивалась на фоне атрофичного эндометрия; наблюдали отсутствие желёз, наличие межклеточных мостиков и ороговения, развитие многослойного плоского ороговевающего или неороговевающего эпителия. Для многих опухолей были характерны угловатые инфильтрирующие гнезда неправильной формы с ядерным полиморфизмом и большим количеством патологических митозов. Также были выявлены анастомозирующие тяжи, между которыми располагалась воспалительная или десмопластическая строма. Во многих опухолях наблюдали лимфоваскулярную инвазию.

В результате иммуногистохимического исследования были проанализированы значения маркеров: Ki-67, p16, pRb. В таблице представлены обобщенные данные по иммуногистохимическому исследованию маркеров.

**Сравнительные значения экспрессии маркеров
в опухолях пациенток исследуемых групп**

Уровень экспрессии %	Группы больных						p-value
	Эндометриоидная аденокарцинома (I) (n=40)		Эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией (II) (n=31)		Плоскоклеточный рак (III) (n=19)		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Ki-67	13	10,5-16	10,5	3-42,5	35	17-60	I-II = 0,617 *I-III = 0,046 **II-III = 0,002
p16	30	22,5-37,5	50	28,5-76,5	67,5	65-70	I-II = 0,059 *I-III = 0,020 II-III = 0,246
pRb	41,5	35-47	43,5	23-60	19	7-37	I-II = 0,379 *I-III = 0,04 **II-III = 0,047

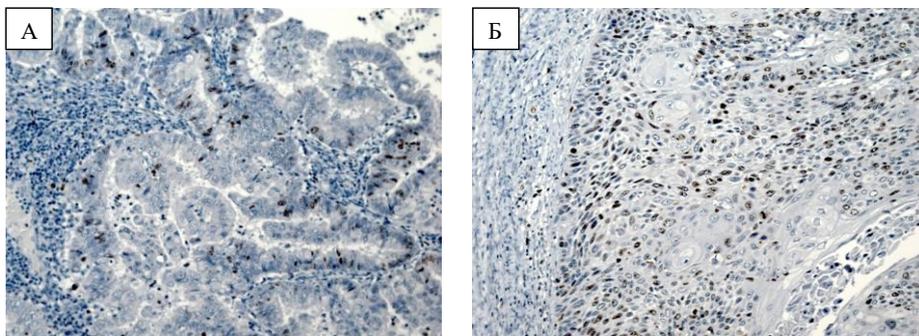
Примечание. * – отличия показателей статистически значимы между группами больных с эндометриоидной аденокарциномой и плоскоклеточным раком ($p < 0,05$), ** – отличия показателей статистически значимы между группами больных с эндометриоидной аденокарциномой с плоскоклеточной метаплазией и плоскоклеточным раком ($p < 0,05$) (U-критерий Манна-Уитни).

Результаты, приведенные в таблице, демонстрируют, что медианы значений экспрессии Ki-67 в клетках эндометриоидной карциномы и эндометриоидной аденокарциномы с плоскоклеточной метаплазией отличались невысокими значениями, тогда как в плоскоклеточном раке наблюдали рост количества окрашенных клеток с преобладанием значений экспрессии данного маркера. Таким образом, было установлено статистически значимое преобладание значений экспрессии Ki-67 в клетках плоскоклеточного рака в 2,7 раза по сравнению с эндометриоидной карциномой ($p = 0,046$) и в 3,3 раза по сравнению с эндометриоидной аденокарциномой с плоскоклеточной метаплазией ($p = 0,002$).

Медианы значений экспрессии p16 в клетках имели тенденцию к росту от эндометриоидной карциномы к плоскоклеточному раку. Экспрессия данного маркера увеличивалась с появлением плоскоклеточной метаплазии в 1,7 раза ($p=0,059$) и статистически значимо – в 2,3 раза ($p=0,020$) – непосредственно в плоскоклеточном раке. Отличия между эндометриоидной карциномой с плоскоклеточной метаплазией и плоскоклеточным раком оказались небольшими (в 1,3 раза) и поэтому статистической значимости не имели ($p \geq 0,05$).

В группах с эндометриоидной аденокарциномой медиана значений маркера pRb практически не имела отличий. А вот в группе с плоскоклеточным раком наблюдали резкое уменьшение экспрессии данного белка. Были установлены статистически значимые различия экспрессии pRb в опухоли между больными с эндометриоидной аденокарциномой и плоскоклеточным раком в 2,2 раза ($p=0,046$), а также между пациентками с эндометриоидной аденокарциномой с плоскоклеточной метаплазией и плоскоклеточным раком в 2,3 раза ($p=0,047$). При анализе полученных результатов было отмечено резкое снижение экспрессии pRb в группе с плоскоклеточным раком, что свидетельствует о более агрессивном развитии данной опухоли по сравнению с эндометриоидной аденокарциномой, имеющей плоскоклеточный компонент.

На рисунке 2 представлены различные варианты экспрессии вышеописанных маркеров в опухолях некоторых пациенток данного исследования.



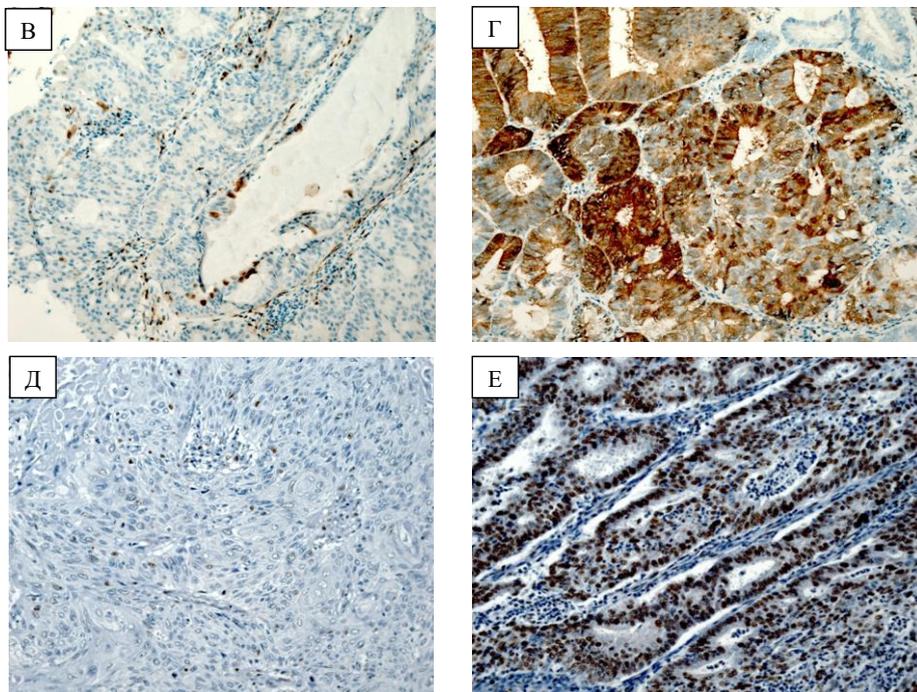


Рис. 2. Иммуногистохимическая реакция с антителами к Ki-67, p16, pRb. А – низкий индекс пролиферации Ki-67 (эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией). Б – высокий индекс пролиферации Ki-67 (плоскоклеточный рак). В – отсутствие экспрессии p16 в опухоли (эндометриоидная аденокарцинома). Г – экспрессия p16 +++ (эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией). Д – отсутствие экспрессии pRb в опухоли (плоскоклеточный рак). Е – положительная экспрессия pRb в опухоли (эндометриоидная аденокарцинома). Ув. x200

Таким образом, получены результаты, демонстрирующие различия между эндометриоидной аденокарциномой, эндометриоидной аденокарциномой с плоскоклеточной метаплазией и плоскоклеточным раком эндометрия. Плоскоклеточный рак эндометрия имел отличия от аденокарциномы с плоскоклеточной метаплазией в виде отсутствия желёз, наличия ороговения и межклеточных мостиков, развития многослойного плоского эпителия и лимфоваскулярной инвазии. Данный тип отличался более высоким индексом Ki-67 (35%) и p16 (67,5%) с одновременным ингибированием pRb до 19% по сравнению с эндометриоидной аденокарциномой (Ki-67 – 13%, p16 – 30%, pRb – 41,5%), проявляя тем самым агрессивность и высокий опухолевый потенциал с неблагоприятным прогнозом, требующим серьезной коррекции адъювантных методов лечения. Наши данные согласуются с результатами

исследования в зарубежной литературе, например с данными, представленными в статье L. Song с соавторами [13].

Эндометриоидной карциноме с плоскоклеточной метаплазией были присущи отдельные очаги кератинизации (от 20 до 50%); клетки с четкими границами, эозинофильной цитоплазмой и низким ядерно-цитоплазматическим соотношением, появлением очагов плоского эпителия. Достаточно высокий индекс p16 (50%) и pRb (43,5%) при небольшом коэффициенте Ki-67 (10,5%) повышает риск рецидивирования при плоскоклеточной дифференцировке. Полученные данные также согласуются с результатами исследований авторитетных клиницистов. Так, в публикации В. Осаки и соавторами [14] сообщается о наблюдении прогноза карциномы эндометрия с плоскоклеточной метаплазией и гиперэкспрессией антигена Ki-67 у пролеченных больных. В 47,0% случаев у больных в течение первых двух лет возникали рецидивы во влагалище и в 23,5% случаев – метастазы в легкие. В исследовании, проведенном D.A.P. Andrade [15], приводятся доказательства того, что плоскоклеточная метаплазия при раке эндометрия в 5,6 раза обладает повышенным риском рецидива в течение первых двух лет наблюдения.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного морфологического и иммуногистохимического анализа были определены особенности плоскоклеточного рака эндометрия и эндометриоидной аденокарциномы с плоскоклеточной метаплазией в сравнении с эндометриоидной аденокарциномой, которые позволяют судить об агрессивности и более высоком опухолевом потенциале опухоли с наличием плоскоклеточного компонента. Полученные результаты помогут в дальнейшем индивидуализировать подход к лечению пациентов с тем или иным гистотипом.

Список литературы

1. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ от 28 августа 2021 г. № 460 «Рак тела матки и саркомы матки». [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/460_3 (дата обращения: 20.09.2023).
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 252 с.
3. Денисова Т.Г., Глякин Д.С., Денисова Е.А., Фарафонова А.А., Шептухин А.И., Сидоров Д.В. Рак тела матки // Здравоохранение Чувашии. 2020. №3. С.27-31.

4. Исламова М.Р., Тажимаматова М.Ш., Аннаоразов Ы.А., Султанова З.И. Редкие формы рака тела матки: клиническое течение и факторы прогноза // Евразийский Союз Ученых. 2018. №5-2(50). С.19-21.
5. Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф. Редкие злокачественные гинекологические опухоли. СПб: Эко-Вектор, 2022. С. 65-66.
6. Liyun S., Wu Q., Bai S., Xu R., Wang X., Yang Y. Treatment of primary squamous cell carcinoma of the endometrium and review of previous literature: A case report // *Medicine* (Baltimore). 2023. Vol. 102. Is. 17. P. e33667. DOI: 10.1097/MD.00000000000033667
7. Martín-Vallejo J., Laforga J.B., Molina-Bellido P., Clemente-Pérez P.A. Superficial spreading cervical squamous cell carcinoma in situ involving the endometrium: a case report and review of the literature // *J Med Case Rep*. 2022. Vol. 16. Is. 1. P. 196. DOI: 10.1186/s13256-022-03433-4.
8. Ибрагимова М.К., Кокорина Е.В., Цыганов М.М., Чуруксаева О.Н., Литвяков Н.В. Рак эндометрия и вирус папилломы человека (обзор литературы и метаанализ) // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2020. №16(4). С. 91-99.
9. Шевченко А.Н., Брус А.А., Нескубина И.В., Дженкова Е.А., Филатова Е.В., Швырёв Д.А. Оценка прогностической значимости некоторых биологических факторов при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки // *Южно-Российский онкологический журнал*. 2020. №1(1). С. 6-22. DOI: 10.37748/2687-0533-2020-1-1-1.
10. Safwan-Zaiter H., Wagner N., Wagner K.D. P16INK4A-more than a senescence marker // *Life* (Basel). 2022. Vol. 12. Is. 9. P. 1332. DOI: 10.3390/life12091332.
11. Бебнева Т.Н. Оценка экспрессии протеинов p16 и Ki-67 как маркеров цервикальной интраэпителиальной неоплазии при беременности // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. 2018. №.3(21). С. 113-118.
12. Кит О.И., Неродо Г.А., Непомнящая Е.М., Новикова И.А., Ульянова Е.П., Иванова В.А., Неродо Е.А. Способ прогнозирования длительности ремиссии у больных раком вульвы // Патент РФ № 2624508 С1. Патентообладатель федеральное государственное бюджетное учреждение "Ростовский научно-исследовательский онкологический институт" Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2017, Бюл. № 19.
13. Song Liyun, Qi Wu, Suning Bai, Ren Xu, Xiaona Wang, Yanyan Yang. Treatment of primary squamous cell carcinoma of the endometrium and review of previous literature: A case report // *Review Medicine* (Baltimore). 2023. Vol. 102. Is. 17. P. e33667. DOI: 10.1097/MD.00000000000033667.
14. Ocak B., Atalay F.Ö., Sahin A.B., Ozsen M., Dakiki B., Türe S., Mesohorli M., Odman H.U., Tanrıverdi Ö., Ocakoğlu G., Bayrak M., Ozan H., Demiröz C., Sali S., Orhan S.O., Deligönül A., Cubukcu E., Evrensel T. The impact of Ki-67 index, squamous differentiation, and several

clinicopathologic parameters on the recurrence of low and intermediate-risk endometrial cancer // *Bosn J Basic Med Sci.* 2021. Vol. 21. Is. 5. P: 549-554. DOI: 10.17305/bjbms.2020.5437.

15. Andrade DAP, da Silva VD, Matsushita GM, de Lima MA, Vieira MA, Andrade CEM, Schmidt RL, Reis RM, DOS Reis R. Squamous differentiations portends poor prognosis in low and intermediate – risk endometrioid endometrial cancer // *Plos one.* 2019. Vol. 14. Is. 10. P. e0220086. DOI:10.1371/journal.pone.0220086.