

Патогенетические особенности эндометриоидной аденокарциномы матки на современном этапе

Т. И. Моисеенко¹, С. В. Шаталова², Е. М. Непомнящая¹, В. А. Бандовкина¹, М. Л. Адамян¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

Рак тела матки (РТМ) является одним из наиболее распространенных онкогинекологических заболеваний, демонстрирующих постоянную устойчивую тенденцию к возрастанию частоты во всем мире. Основной причиной роста РТМ, кроме старения женской популяции, считают эпидемию ожирения и связанную с ней гиперинсулинемию. Скрининг при РТМ не разработан. Однако карцинома эндометрия (КЭ) проявляет себя конкретной симптоматикой и клиникой, а методы диагностики доступны, чувствительны и очерчены определенным кругом коморбидных заболеваний. Именно эти факторы делают возможным диагностику КЭ в 80% случаев на ранних стадиях заболевания. Методы лечения стандартизованы, в зависимости от стадии РТМ и морфологической структуры КЭ, возраста больной, и позволяют достичь 72–76% общей 5-летней выживаемости. Казалось, что заболевание протекает с благополучным исходом и находится под контролем. Однако в конце прошлого столетия стали появляться публикации, касающиеся клинической и морфологической неоднородности КЭ, что позволило Я. В. Бохману предложить дихотомическое деление РТМ на клинко-патологические варианты. Подобное деление было принято во всем мире и заставило по-новому оценить прогностическое значение различных гистотипов аденокарциномы эндометрия в зависимости от фенотипа и гормоногенеза КЭ. Изначально к эстрогензависимой эндометриоидной аденокарциноме был отнесен и аденосквамозный рак (в современной классификации – эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией), а плоскоклеточный рак эндометрия – к неблагоприятному типу с плохим прогнозом и без связи с гормональным влиянием. Интерес к плоскоклеточному компоненту в диморфной аденокарциноме эндометрия в течение последних десятилетий возникал неоднократно из-за непредсказуемости клинического течения. Последняя TCGA молекулярно-генетическая классификация РТМ не внесла ясность в возникшие вопросы, но породила новые, связанные с этиологией и канцерогенезом данного гистотипа КЭ и ее клинической интерпретации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак эндометрия, плоскоклеточная метаплазия эндометриоидной аденокарциномы, патогенез, молекулярно-генетическая классификация рака тела матки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic characteristics of endometrioid adenocarcinoma of uterus at present stage

T. I. Moiseenko¹, S. V. Shatalova², E. M. Nepomnyashchaya¹, V. A. Bandovkina¹, M. L. Adamyan¹

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

SUMMARY

Endometrial cancer (EC) is one of the most common cancers with a constantly and steadily growing incidence worldwide. The main reason for EC development, in addition to the female population aging, involves the obesity epidemic and associated hyperinsulinemia. Screening for EC has not been developed. However, endometrial carcinoma (ECa) demonstrates a specific symptomatology and clinical picture, and diagnostic methods are available, sensitive and defined by a certain range of comorbid diseases. These factors allow early ECa diagnosis in 80%. The methods of treatment are standardized, depending on the stage of RTM and the morphological structure of EC, the age of the patient and allow to achieve 72–76% of the overall 5-year survival rate. The methods of treatment are standardized, depending on the EC stage, the morphological structure of ECa, and the patient's age, and allow achieving the 5-year overall survival of 72–76%. The disease promised a favorable outcome and seemed to be controlled. However, at the end of the last century, researchers started to report the clinical and morphological heterogeneity of ECa, which allowed Ya. V. Bohman to propose a dichotomous division of EC into clinical and pathological variants. Such a division was accepted all over the world and required re-evaluation of the prognostic value of various endometrial adenocarcinoma histotypes depending on the phenotype and hormonogenesis of ECa. Initially, adenosquamous cancer (or endometrioid adenocarcinoma with squamous metaplasia, in the modern classification) was also classified as estrogen-dependent endometrioid adenocarcinoma, and squamous cell endometrial cancer was classified as an unfavorable type with a poor prognosis and without hormonal influence. Interest in the squamous cell component in dimorphic endometrial adenocarcinoma has repeatedly arisen over the past decades due to its unpredictable clinical course. The newest TCGA molecular classification of EC did not clarify the issues, but gave rise to new ones related to the etiology and carcinogenesis of this ECa histotype and its clinical interpretation.

KEYWORDS: endometrial cancer, endometrioid adenocarcinoma with squamous metaplasia, pathogenesis, molecular classification of endometrial cancer.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Рак тела матки является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Уровень риска возникновения карциномы эндометрия (КЭ) имеет постоянную устойчивую тенденцию к возрастанию во всем мире и колеблется не только в различных географических зонах, но и в пределах одного региона. Частота регистрации КЭ

зависит от уровня социально-экономического развития страны проживания заболевших, уклада жизни, культурных традиций, особенностей питания, наследственных факторов и распространенности коморбидных заболеваний. В Северной Америке и Западной Европе рак тела матки (РТМ) по заболеваемости регистрируется на первом месте,

а в России КЭ конкурирует по частоте распространения в онкогинекологии с раком шейки матки среди женщин старше 55 лет. За последние 5 лет прирост абсолютного числа заболевших РТМ в РФ увеличился почти на 16% [1]. В этот же период в Корее наблюдается удвоение стандартизованной по возрасту заболеваемости КЭ. При сохранении нынешнего роста заболеваемости РТМ в США к 2030 году число больных КЭ удвоится и достигнет 122 тыс. случаев в год [2]. Основной причиной роста РТМ в своих странах зарубежные авторы считают, кроме старения населения, эпидемию ожирения и вызванную ею гиперинсулинемию.

Как известно, РТМ – заболевание преимущественно женщин менопаузального возраста. Однако статистика последних лет показывает, что доля пациенток репродуктивного и пременопаузального возраста сегодня в РФ составляет 40% общего числа больных КЭ [3]. Особенно тревожным является тот факт, что в мире аденокарцинома эндометрия диагностируется у 10% женщин моложе 40 лет [4]. Зарубежные исследователи констатируют, что для пациенток, у которых РТМ обнаружен на ранних стадиях, прогноз остается хорошим, но резко снижается для больных с метастатическими или рецидивирующими процессами, для которых медиана общей выживаемости короткая. Что касается относительной выживаемости, то как в США, так и в Европе, за последние 10 лет отмечено ее фактическое снижение [5].

По официальным данным [1], первичный РТМ в РФ диагностируется преимущественно на ранних стадиях заболевания – I–II стадии – 82,2%. Общая 5-летняя выживаемость составляет 71,6%, относительная – 80,3%. По данным Национального института рака Канады, 5-летняя выживаемость при КЭ составляет при I степени – 75%, II степени – 69%. По данным исследователей из Европы, общая 5-летняя выживаемость больных РТМ составила 76% [6]. В целом, согласно статистике, РТМ с уверенностью можно отнести к заболеваниям с благоприятным прогнозом [7].

Однако КЭ – это злокачественная опухоль, прогноз которой зависит не только от стадии заболевания, морфологической структуры опухоли и степени ее дифференцировки. РТМ имеет тесную связь с возрастом больных и наиболее часто – это период менопаузы с присущим ему комплексом специфических коморбидных заболеваний, основным из которых является метаболический синдром. Большинство больных РТМ имеют характерный фенотип, связанный с избыточной продукцией эстрогенов на фоне гиперинсулинемии. Именно эти патологические симптомы легли в основу дихотомической классификации РТМ на основные клинко-патологические варианты [8]. Первый патогенетический вариант отмечается более чем у 85% пациенток с КЭ, которая развивается на фоне длительной гиперэстрогении и метаболического синдрома. Опухоли I типа представлены в 80–90% случаев эндометриоидной аденокарциномой высокой степени дифференцировки и, как правило, имеют благоприятный прогноз. При II типе РТМ опухоли представлены неэндометриоидными гистотипами низкой дифференцировки (серозные, светлоклеточные, недифференцированные, карциносаркомы),

неблагоприятные в прогностическом отношении. Опухоли не связаны с гиперлипидемией, нарушениями углеводного обмена и возникают чаще на фоне атрофического эндометрия в более позднем возрасте, при отсутствии гормональной зависимости, что влечет за собой нарастание признаков автономности и агрессии карциномы. Опухоли эндометрия II патогенетического варианта отнесены к редким агрессивным типам. Наиболее часто среди редких форм РТМ встречается серозный рак, глубоко проанализированный в исследовании Е. А. Ульрих и Э. Л. Нейштадта (2004) [9], для которого разработаны стандартные методы лечения.

Попытки определить скрытые биологические потенции благоприятно протекающей эндометриоидной аденокарциномы предпринимались давно, о чем свидетельствуют многочисленные изменения морфологической классификации РТМ, связанные с плоскоклеточным компонентом в диморфном железисто-плоскоклеточном (железистым с плоскоклеточной дифференцировкой, по современным данным) раке эндометрия, который встречается, по разным данным, в 10–25% случаев. Причем, по морфологической классификации ВОЗ 2002 года, аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией была отнесена к эндометриоидным аденокарциномам, а плоскоклеточный рак – к редким гистологическим типам [10]. В клинических рекомендациях «Рак тела матки и саркомы матки» 2021 года, одобренных Минздравом России, приводится международная гистологическая классификация РТМ ВОЗ 2013 года, где вариант с плоскоклеточной метаплазией (8570/3) отнесен к эндометриоидной аденокарциноме. Плоскоклеточная карцинома, как самостоятельный гистотип опухоли эндометрия, из классификации исключена. В 2022 году опубликована монография Е. А. Ульрих и А. Ф. Урманчеевой «Редкие злокачественные гинекологические опухоли», в которой эндометриоидные карциномы с плоскоклеточной дифференцировкой и плоскоклеточный рак эндометрия в качестве редких форм раков не упоминаются [11].

Тем не менее интерес к особенностям клиники и патогенеза плоскоклеточного рака эндометрия за рубежом не снижается в связи с увеличением еще частоты его возникновения в разных странах (K. Takeuchi *et al.*, 2012 [12]; N. Bures *et al.*, 2013 [13]; S. Goodritch *et al.*, 2013 [14]; K. Kanno *et al.*, 2016 [15]; N. Bhardwaj *et al.* 2017 [16]; M. Jain, Kashyap *et al.*, 2017 [17]; F. Z. Farhane *et al.*, 2018 [18]; Y. Akizawa *et al.*, 2020 [19]).

Отношение исследователей к проблеме аденокарциномы с плоскоклеточной дифференцировкой сегодня неоднозначное.

Плоскоклеточная метаплазия эндометрия может быть двух типов – типичная и морулярная, которые наблюдаются при гиперплазии эндометрия, аденокарциноме эндометрия, реже при хроническом эндометрите и полипах эндометрия. Наличие плоского эпителия в эндометрии называют ихтиозом матки, лейкоплакией, эпидермальным псориазом матки, эпидермоидной гетероплазией, холестерометрой, акантозом и непрямой регенеративной плоскоклеточной метаплазией [20]. Термин «ихтиоз матки» впервые был введен Целлером в 1885 году и использован для описания обширной замены эндометрия плоским эпителием в ре-

зультате ятрогенного внутриматочного введения горячего формалина или йода. С тех пор подобные изменения слизистой полости матки были описаны в ответ на хронические эндометриты, в том числе туберкулезные, пиометру, гиперплазию, травмы эндометрия, наличие ВМС, терапию эстрогенами, дефицит витамина А, вторичные по отношению к злокачественным новообразованиям [21]. Злокачественному перерождению плоскоклеточной типичной метаплазии в плоскоклеточную карциному эндометрия у менопаузальных больных способствует длительный прием антиметаболита метотрексата, назначаемого для лечения ревматоидного артрита [19]. В то же время акантоз, или ихтиоз, обладает самостоятельными злокачественными потенциями и довольно часто дает начало плоскоклеточному раку эндометрия [22, 23, 17]. И все же этиология и морфогенез озлокачествления доброкачественной плоскоклеточной метаплазии эндометрия в достаточной степени не изучены. Отечественные патологи О. А. Смирнов и О. К. Хмельницкий в своих исследованиях показали, что аденосквамозная и плоскоклеточная карциномы эндометрия требуют особого внимания как морфологов, так и клиницистов в силу высокой степени злокачественности не только железистого, но и плоскоклеточного компонентов диморфной опухоли, развивающейся *de novo*. Именно эти ученые описали влияние сопутствующих соматических и гинекологических заболеваний (метаболического синдрома, аденомиоза, генитального эндометриоза и миомы матки) на клинко-патогенетические особенности железисто-плоскоклеточных карцином эндометрия [24–26].

Определенный вклад в изучение особенностей плоскоклеточной дифференцировки эндометриоидной аденокарциномы внесли исследования зарубежных патологов, чьи взгляды до известной степени совпадали с представлениями О. К. Хмельницкого [27, 28].

В своей монографии «Руководство по онкогинекологии» идеолог двух патогенетических вариантов РТМ Я. В. Бохман (2002) [29] четко разделяет степень риска аденокарциномы с очагами аденоакантомы и диморфного железисто-плоскоклеточного рака эндометрия, в котором оба компонента малигнизированы. При молекулярно-генетическом исследовании указанных опухолей выявляются существенные различия между основными гистологическими структурами. В аденокарциноме с очагами аденоакантоза сохраняется диплоидный набор хромосом в стволовых клетках, дающих начало железистому раку и доброкачественным плоскоклеточным очагам на его фоне. В диморфных железисто-плоскоклеточных опухолях в обоих компонентах отмечается гиперпloidный (чаще тетрапloidный) набор хромосом. Такие опухоли отличаются более агрессивным течением и плохим прогнозом.

Прогностическое значение и оценку биологического поведения РТМ по сопоставлению клинко-морфологических и иммуногистохимических показателей в эндометриоидной аденокарциноме провела в своем исследовании Е. А. Самсонова (2004) [30].

В морфологически однородной группе эндометриоидной аденокарциномы у 14,5% больных была выявлена аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией, которая

показала своеобразную гормональную зависимость. Частота обнаружения рецепторов половых стероидов в аденокарциномах и в аденокарциномах с плоскоклеточной метаплазией существенно не различалась, но в плоскоклеточном компоненте опухоли экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона отсутствовала. По данным Е. А. Самсоновой, 5-летняя выживаемость больных РТМ, чьи опухоли экспрессировали рецепторы эстрогена и прогестерона, составила 81%, а у больных с отрицательным фенотипом указанных рецепторов снижалась до 53%. Таким образом, исследователь отнесла больных РТМ с плоскоклеточной метаплазией к контингенту пациенток с неблагоприятным прогнозом.

Убедительные и логичные заключения отечественных патологов О. А. Смирнова и О. К. Хмельницкого, касающиеся онкоморфологии эндометриоидной аденокарциномы с плоскоклеточной метаплазией и плоскоклеточного рака эндометрия, были отодвинуты на задний план очередным пересмотром гистологической классификации опухолей тела матки. Согласно пересмотру ВОЗ 2013 года морфологическая классификация злокачественных опухолей тела матки упоминает только вариант эндометриоидной аденокарциномы с плоскоклеточной метаплазией. Плоскоклеточный рак эндометрия из классификации исключен. В то же время дихотомическая классификация РТМ по I и II патогенетическим типам обрела молекулярно-генетическую поддержку. В 2013 году опубликованы результаты проекта Cancer Genome Atlas (TCGA), который продемонстрировал молекулярное разнообразие карциномы эндометрия по четырем подгруппам на основе изменения числа соматических копий и мутационной нагрузки в эндометриоидных и серозных раках эндометрия [31–34].

POLE – ultramutated. Ультрамутированные опухоли эндометрия с патогенными вариантами в экзонуклеазном домене POLE. Встречаются в 8–10% всех случаев РТМ; чаще обнаруживаются у относительно молодых женщин в начальной стадии заболевания, но высокой степени злокачественности. Опухоли с мутацией POLE отличаются благоприятным прогнозом и редкими рецидивами.

Microsatellite unstable. Нестабильная микросателлитная группа КЭ с дефицитом репарации включает примерно 25–30% всех случаев РТМ. Дефицит репарации несоответствия определяется как синдром Линча у больных КЭ и соответствует промежуточному прогнозу.

Copy – number high. В эту молекулярную группу входят опухоли эндометрия с большим количеством изменений числа соматических копий и относительно низкой частотой соматических мутаций; при 90% частоте возникновения мутаций TP53. В этой подгруппе доминируют серозные карциномы, карциносаркомы и светлоклеточные аденокарциномы. Сюда отнесены распространенные эндометриоидные карциномы высокой степени злокачественности. Все указанные опухоли имеют плохой прогноз.

Copy – number low. Это самая большая подгруппа рака эндометрия без специфического молекулярного профиля с низким числом соматических копий и мутаций. Прогноз при этих опухолях зависит от стадии заболевания и оценивается как промежуточный. В эту подгруппу обычно входят

эндометриоидные карциномы с положительной экспрессией рецепторов эстрогена и прогестерона. Молекулярная гетерогенность внутри этой подгруппы предполагает дальнейшее уточнение числа молекулярных вариаций. В частности, одним из наиболее частых (до 52%) изменений молекулярного профиля является наличие мутации в экзоне CTNNB1, который морфологически ассоциирован с низкодифференцированной эндометриоидной карциномой, показателем выраженной лимфоваскулярной инвазии и плоскоклеточной дифференцировкой опухоли [34].

По мнению В. G. Wortman, R. A. Nout *et al.* (2019) [35], сочетание молекулярных и клинико-морфологических факторов риска проспективно может служить объективным фактором оценки злокачественных потенциалов РТМ и повлиять на выбор адъювантного лечения для пациенток с умеренным и плохим прогнозом, включая таргетную терапию. Полагают, что персонификация молекулярных факторов риска позволит в будущем адекватно оценить как необходимость усиления, так и отказа от избыточного адъювантного лечения [36]. В настоящем молекулярные кластеры карциномы эндометрия, активно внедренные TCGA и финансируемые Национальным институтом рака США, дают возможность по-новому взглянуть на некоторые особенности канцерогенеза и клиническое поведение рака эндометрия [35, 37, 38]. Однако обновленная TCGA классификация рака эндометрия еще не может стать диагностическим алгоритмом из-за сложностей финансирования и внедрения в клинику дополнительных иммуногенетических исследований даже в США. Именно поэтому, независимо от гистомолекулярного подтипа, некоторые клинико-морфологические характеристики КЭ, такие как наличие метаболического синдрома, стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли, лимфоваскулярная инвазия, не имеющие молекулярного подтверждения, на предстоящие годы будут оставаться основными для патологической оценки объема необходимой терапии и стратификации риска адъювантного лечения [34, 39, 40].

Основным методом лечения рака эндометрия является хирургический в объеме нервосберегающей тотальной гистерэктомии с верхней трети влагалища и тазовой / парааортальной лимфаденэктомией. Хирургический доступ для выполнения операций отнесен к предпочтениям исполнителя, при этом приветствуются как открытые, так и малоинвазивные вмешательства, особенно у пациенток старше 65 лет с соматическим риском [37, 41, 42]. В зарубежной литературе в последнее время, особенно

в связи с принятием TCGA уточняющей классификации рака эндометрия, вопрос о целесообразности и риске тазовой или тазовой / парааортальной лимфаденэктомии принимает вариант мягкой дискуссии [2, 37]. Широкое распространение получила идея картирования сторожевых лимфатических узлов при РТМ I стадии [37, 43, 45, 46].

Согласно рекомендациям RUSSCO (2019), стандартный объем хирургического лечения больных РТМ определяется наличием потенциальных факторов риска лимфогенного метастазирования, а именно – глубиной инвазии в миометрий, степенью дифференцировки опухоли и ее морфологическим подтипом [47], что соответствует критериям Майо для эндометриоидной аденокарциномы, принятым в США в 2004 году.

Выбор адъювантного способа лечения больных РТМ в РФ координируется международными стандартами и во многом зависит от степени распространенности процесса, морфологической и молекулярно-генетической структуры опухоли, возраста больной, характера и выраженности коморбидной патологии. Дискутируются только необходимость проведения, характер и объем послеоперационной противоопухолевой терапии у больных преимущественно с эндометриоидной аденокарциномой I стадии промежуточного и низкого риска [48–50]. Что касается адъювантной терапии эндометриоидной аденокарциномы высокого риска, то клиницисты рекомендуют проведение химиолучевого лечения у таких больных [51, 52].

Комплексный анализ прогностической оценки факторов риска рака эндометрия по принадлежности к молекулярным подгруппам TCGA приобретает значимость только при сочетании с клинико-патологическими факторами, что в настоящее время является предметом рандомизированного исследования PORTEC-4a [36, 39, 40, 53–55].

Генетическая неоднородность эндометриоидной аденокарциномы, к которой отнесен и вариант с плоскоклеточной метаплазией, заставляет с осторожностью оценивать прогностические факторы в отношении указанного морфологического подтипа опухоли эндометрия. Анализируя эпидемиологические и клинико-патологические особенности рака эндометрия, по данным нашего НМИЦ онкологии в г. Ростов-на-Дону за последние 10 лет, мы обратили внимание на увеличение частоты эндометриоидного рака с плоскоклеточной метаплазией и плоскоклеточного рака эндометрия (см. *табл.*).

Таким образом, за 10 лет наблюдения частота эндометриоидной карциномы с плоскоклеточной метаплазией

Таблица
Частота встречаемости эндометриоидной аденокарциномы (2012–2021), по данным НМИЦ онкологии Минздрава России (г. Ростов-на-Дону)

Гистологические типы карциномы эндометрия	Годы наблюдений									
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Эндометриоидная аденокарцинома	140	121	123	189	203	200	186	161	132	149
Эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной дифференцировкой	15 (10,70%)	19 (15,78%)	24 (19,50%)	24 (19,50%)	29 (14,30%)	28 (14,00%)	31 (16,70%)	53 (32,90%)	53 (40,20%)	52 (34,90%)
Плоскоклеточная карцинома	2 (1,40%)	2 (1,60%)	2 (1,60%)	1 (0,53%)	6 (2,95%)	0	9 (4,48%)	5 (3,10%)	5 (3,80%)	7 (4,70%)
Другие	38	15	19	21	28	25	29	20	22	21
Всего РТМ	195	157	168	235	266	253	255	239	212	229

возросла с 14,3 % в 2012–2016 до 26,2 % в 2017–2021 годах. Плоскоклеточная карцинома эндометрия была обнаружена в 1,70 и 3,14 % соответственно периодам наблюдения.

Обратившись к зарубежным источникам, мы встретили значительное количество публикаций, касающихся первичной плоскоклеточной карциномы эндометрия, иногда развивающейся на фоне ихтиоза матки или параллельно с ним. Многие исследователи указывают на чрезвычайную агрессивность плоскоклеточной эндометриальной карциномы и связанное с ней быстрое рецидивирование даже при I стадии заболевания и оптимальных объемах проведенного лечения [13, 14, 18, 56–59]. Особенности этиологии и патогенеза плоскоклеточной карциномы эндометрия пытались определить, анализируя роль стероидных гормонов, экспрессию рецепторов p14, p16, p53, циклина D и участие вирусов папилломы человека с учетом критериев Flumann, влияние коморбидного аденомиоза [16, 17, 60–64, 69, 70].

В исследовании Р.Р. Ажиговой, О.В. Кузнецовой с соавт. (2015), посвященном роли рецепторов эпидермального фактора роста (РЭФР) эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП), обнаружено, что эндометриоидные аденокарциномы экспрессируют РЭФР, РЭ и РП в 42,0 % случаев, а аденокарциномы с плоскоклеточной дифференцировкой – только в 3,5 %. Существенно различались и показатели общей выживаемости у больных с различным гистологическим вариантом строения рака эндометрия. Так, наиболее благоприятным был прогноз при эндометриоидной аденокарциноме, 10-летняя выживаемость составила 66,0 %. У больных эндометриоидной аденокарциномой с плоскоклеточной дифференцировкой 10-летняя выживаемость снижалась до 18,5 % [65].

Указанные исследования хотя и свидетельствуют о наличии у эндометриоидной карциномы с плоскоклеточной метаплазией более выраженных агрессивных потенций, чем у чистой эндометриоидной карциномы, но не дают возможности найти причину подобной трансформации.

Попытку углубленного изучения и оценки клинко-патологических особенностей плоскоклеточной дифференцировки эндометриоидной аденокарциномы предприняли в 2019 году D.A.P. Andrade, V.D. da Silva, G. M. Matsushita *et al.* [66], проведя исследование «случай – контроль» по результатам стандартно принятого лечения подобных больных.

Сопоставив собственные данные с литературными, авторы пришли к однозначному выводу о том, что плоскоклеточная дифференцировка при раке эндометрия низкого и среднего риска повышает в 5,6 раза угрозу развития рецидива по сравнению с эндометриоидным раком.

В 2017 году были опубликованы данные о возможных факторах риска развития легочных метастазов у пациенток с I стадией эндометриоидного рака тела матки. Представлены клинко-патологические и данные секвенирования экзона первичных и метастатических опухолей в легкие больных с карциномой эндометрия [67]. Исследователи пришли к заключению, что такие показатели, как плоскоклеточная дифференцировка эндометриоидной карциномы даже при IA стадии, большой размер опухоли и глубокая

инвазия в миометрий, могут быть реальными факторами риска метастазов в легкие. При этом пожилой возраст, уровень Ki-67 и степень дифференцировки опухоли (G3) не коррелировали с частотой метастазирования у подобных пациенток. Одновременно авторам удалось установить, что профили мутаций в первичной и метастатической опухоли имели принципиальные различия.

Таким образом, эндометриоидная аденокарцинома с плоскоклеточной метаплазией, отнесенная, согласно критериям TCGA, к благоприятно протекающим плоскоклеточным карциномам эндометрия, демонстрирует скрытые агрессивные потенции, не укладывающиеся в предложенные стратификации риска рецидива заболевания на фоне общепринятых методов лечения. На данный момент современные рекомендации по геномной характеристике эндометриоидных карцином должны учитывать индивидуальные клинко-патологические факторы пациенток, без которых эти рекомендации не имеют клинически доказанного проспективного значения и требуют существенной коррекции с учетом концепции общего канцерогенеза [33, 34].

Рак эндометрия все чаще признается опухолью гетерогенной природы. Для ранних стадий заболевания в настоящее время разработаны и практикуются хирургические вмешательства с последующей лучевой и (или) химиотерапией на основе гистопатологических параметров. Внедрение геномных прогностических факторов направлено в первую очередь на адекватность необходимого усиления или отмены адъювантных методов лечения. Запущенные процессы в настоящее время остаются неизлечимыми, а химиотерапия является основой терапии для подобной категории больных [68]. Новые направления в лечении сложных больных РТМ включают возможности обновленной гормонотерапии в комбинации с таргетной антиангиогенной терапией, использованием ингибиторов PARP и иммунных контрольных точек.

Что касается эндометриоидной карциномы с плоскоклеточной метаплазией и плоскоклеточного рака эндометрия, то по поводу патогенеза, лечения и прогноза у подобных больных, как оказалось, мы стоим только в начале больших исследований.

Список литературы / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2022. С. 4–8.
Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. The state of cancer care for the population of Russia in 2021. M.: Moscow Research Oncology Institute n.a. P. A. Herzen, 2022. Pp. 4–8.
2. McAlpine J.N., Temkin S.M., Mackay H.J. Endometrial cancer: Not your grandmother's cancer. *Cancer*. 2016 Sep 15; 122 (18): 2787–98. <https://doi.org/10.1002/cncr.30094>
3. 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): 91–99. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-4-91-99>
Ibragimova M. K., Kokorina E. V., Tsyganov M. M., Churuxsaeva O. N., Litvyakov N. V. Endometrial cancer and human papillomavirus (literature review and meta-analysis). *Tumors of the Female Reproductive System*. 2020; 16 (4): 91–99. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-4-91-99>
4. Moore K., Brewer M. Endometrial Cancer: Is This a New Disease. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017; 37: 435–442. https://doi.org/10.1200/edbk_175666
5. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1; 136 (5): E359–86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>

6. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar; 65 (2): 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
7. Гавриш Ю.Е., Берлев И.В., Артемьева А.С. Рак тела матки у женщин старшего возраста: в чем особенности. Опухоли женской репродуктивной системы. 2017; 13 (2): 56–60. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2017-13-2-56-60>
8. Бокман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: ООО Издательство Фолиант, 2002. 542 с.
9. Ульрих А.Е., Нейштадт Э.А. Редкие формы РТМ. Практическая онкология. 2004; 5 (1): 68–76.
10. Давыдов М.И., Летыгин В.П., Кузнецов В.В. Опухоли женской репродуктивной системы. М.: МИА, 2007. 376 с.
11. Ульрих А.Е., Урманчеева А.Ф. Редкие злокачественные гинекологические опухоли. Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2022. С. 65–66.
12. Takeuchi K., Tsujino T., Yabuta M., Kitazawa S. A case of primary squamous cell carcinoma of the endometrium associated with extensive 'ichthyosis uteri'. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012; 33 (5): 552–554.
13. Bures N., Nelson G., Duan Q., Magliocco A., Demetrick D., Duggan M.A. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium: clinicopathologic and molecular characteristics. *Int J Gynecol Pathol.* 2013 Nov; 32 (6): 566–75. <https://doi.org/10.1097/pgp.0b013e31828cb0be>
14. Goodrich S., Kebria-Moslemi M., Broshears J., Sutton G.P., Rose P. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium: Two cases and a review of the literature. *Diagn Cytopathol.* 2013 Sep; 41 (9): 817–20. <https://doi.org/10.1002/dc.22814>
15. Kanno K., Kusakabe T., Takata M., Suzuki K., Oowada M., Suzuki H. Ichthyosis uteri with leiomyoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016 Nov; 42 (11): 1599–1603. <https://doi.org/10.1111/jog.13108>
16. Bhardwaj N., Divaker P., Gogoi P., Wadhwa N., Mishra K. Ichthyosis Uteri Associated with Endometrial Adenocarcinoma: A Case Report. *J Clin Diagn Res.* 2017 Jun; 11 (6): ED24–ED25. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2017/27951.10116>
17. Jain M., Kashyap A., Biswas R. Primary Endometrial Squamous Cell Carcinoma in-situ with Extensive Ichthyosis Uteri: A Rare Case Report. *J Clin Diagn Res.* 2017 Aug; 11 (8): ED 13–ED 14. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2017/29967.10384>
18. Farhane F.Z., Alami Z., Bouhafa T., Elmazghi A., Hassouni K. Primary squamous cell carcinoma of endometrium: Case report and literature review. *Pan Afr Med J.* 2018 Jul 16; 30: 208. <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.208.9654>
19. Akizawa Y., Yamamoto T., Kanno T., Horibe Y., Odaira K., Abe Y., Nagashima Y., Tabata T. Two primary cancers: Primary squamous cell carcinoma with extensive ichthyosis uteri and cervical endometrial carcinoma: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2020 Nov; 13 (5): 44. <https://doi.org/10.3892/mco.2020.2113>
20. Lee S.J., Choi H.J. Primary endometrial squamous cell carcinoma: A case report and review of relevant literature on Korean women. *Korean J Pathol.* 2012 Aug; 46 (4): 395–8. <https://doi.org/10.4132/koreanjpathol.2012.46.4.395>
21. Shi H., Chen X., Zhang S., Zhou C. Ichthyosis uteri complicated by poorly differentiated endometrial adenocarcinoma with squamous differentiation. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny.* 2013; 12 (6): 449–452. <https://doi.org/10.5114/pm.2013.39807>
22. Wahal S.P., Mardi K. Ichthyosis uteri: An incidental finding with review of literature. *Muller J Med Sci Res [serial online]* 2014; 5: 89–91. Available from: <https://www.mjmsr.net/text.asp?2014/5/1/89/128968> [cited 2022 Nov 23].
23. Pailloor K. A Rare Case of Primary Insitu Squamous Cell Carcinoma of the Endometrium with Extensive Ichthyosis Uteri. *Online Journal of Health & Allied Sciences.* 2014; 13. Available from: <https://www.semanticscholar.org/paper/a-rare-case-of-primary-insitu-squamous-cell-of-the-pailloor/b9449333c883b257c1315ee9e3374d-63e52356c> [cited 2022 Nov 23]
24. Смирнов О.А. О биологической сущности плоскоклеточных структур в двухкомпонентных раках эндометрия. *Архив патологии.* 1983; 45 (6): 47–51.
25. Хмельницкий О.К., Мкртчян Л.Н., Черемных А.А. Морфологическая диагностика дисгормональных и опухолевых заболеваний эндометрия. Ереван: Айстан, 1991. С. 186–191.
26. Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний шейки и тела матки. СПб.: СОТИС, 2000. 336 с.
27. Zaino R.J., Kurman R.J. Squamous differentiation in carcinoma of the endometrium: A critical appraisal of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma. *Semin Diagn Pathol.* 1988 May; 5 (2): 154–171.
28. Abeler V.M., Kjørstad K.E. Endometrial adenocarcinoma with squamous cell differentiation. *Cancer.* 1992 Jan 15; 69 (2): 488–95. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19920115\)69:2<488::aid-cnrcr2820690236>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19920115)69:2<488::aid-cnrcr2820690236>3.0.co;2-o)
29. Бокман Я.В. Руководство по онкогинекологии. СПб.: ООО Издательство Фолиант, 2002. 542 с.
30. Бокман Я.В. Guide to gynecological oncology. St. Petersburg: Foliant Publishing House LLC, 2002. 542 p.
31. Самсонова Е.А. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. «Клиническое значение иммуногистохимического определения рецепторов стероидных гормонов, HER2 и пролиферативной активности клеток в раке эндометрия». Санкт-Петербург, 2004. 18 с.
32. Samsonova E.A. Abstract of dissertation. ... PhD Med Sci. Clinical significance of immunohistochemical detection of steroid hormone receptors, HER2 and cell proliferative activity in endometrial cancer. St. Petersburg, 2004. 18 p.
33. Берлев И.В., Берштейн Л.М., Урманчеева А.Ф. и др. Рак эндометрия. СПб.: Эко-Вектор, 2017. 263 с.
34. Berlev I.V., Bershtein L.M., Urmanceeva A.F. and others. *Endometrial Cancer.* St. Petersburg: Eco-Vector, 2017. 263 p.
35. Murali R., Grisham R.N., Soslow R.A. The roles of pathology in targeted therapy of women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol.* 2018 Jan; 148 (1): 213–221. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.11.020>
36. Bell D.W., Ellenson L.H. Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. *Annu Rev Pathol.* 2019 Jan 24; 14: 339–367. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020117-043609>
37. Vermij L., Smit V., Nout R., Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology.* 2020 Jan; 76 (1): 52–63. <https://doi.org/10.1111/his.14015>
38. Wortman B.G., Nout R.A., Bosse T., Creutzberg C.L. Selecting Adjuvant Treatment for Endometrial Carcinoma Using Molecular Risk Factors. *Curr Oncol Rep.* 2019 Jul 31; 21 (9): 83. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0825-z>
39. Coll-de la Rubia E., Martinez-Garcia E., Dittmar G., Gil-Moreno A., Cabrera S., Colas E. Prognostic Biomarkers in Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020 Jun 17; 9 (6): 1900. <https://doi.org/10.3390/jcm9061900>
40. Brooks R.A., Fleming G.F., Lastra R.R., Lee N.K., Moroney J.W., Son C.H., Tatebe K., Veneris J.L. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jul; 69 (4): 258–279. <https://doi.org/10.3322/caac.21561>
41. Di Tucci C., Capone C., Galati G., Iacobelli V., Schiavi M.C., Di Donato V., Muzzi L., Panici P.B. Immunotherapy in endometrial cancer: new scenarios on the horizon. *J Gynecol Oncol.* 2019 May; 30 (3): e46. <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e46>
42. Берштейн Л.М., Порошина Т.Е., Васильев Д.А. и др. Сравнительные особенности состояния углеводного обмена и массы тела при различных молекулярно-биологических типах рака эндометрия. *Вопросы онкологии.* 2018; 64 (3): 394–398. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-394-399>
43. Bershtein L.M., Poroshina T.E., Vasilev D.A. and others. Comparative features of the state of carbohydrate metabolism and body weight in various molecular biological types of endometrial cancer. *Oncology Issues.* 2018; 64 (3): 394–398. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-3-394-399>
44. van den Heerik ASVM, Horeweg N, de Boer SM, Bosse T, Creutzberg CL. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: Radiotherapy, chemotherapy and novel targets for therapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Apr; 31 (4): 594–604. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001822>
45. Трифанов Ю.Н., Гавриш Ю.Е., Ибрагимов З.Н., Гусейнов К.Д., Микая Н.А., Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В. Роль лапароскопии в лечении рака эндометрия у женщин старше 70 лет. Опухоли женской репродуктивной системы. 2018; 14 (1): 78–85. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-1-78-85>
46. Trifanov Yu.N., Gavrish Yu.E., Ibragimov Z.N., Guseinov K.D., Mikaya N.A., Ulrich E.A., Urmanceeva A.F., Berlev I.V. The role of laparoscopy in the treatment of endometrial cancer in women over 70 years of age. *Tumors of the Female Reproductive System.* 2018; 14 (1): 78–85. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-1-78-85>
47. Ли О.В., Абдуллаев А.Г., Бершвили А.И. Хирургическое лечение рака тела матки с сопутствующим метаболическим синдромом (литературный обзор). *Современная онкология.* 2019; 21 (3): 62–65. <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.3.190475>
48. Lee O.V., Abdullaev A.G., Berishvili A.I. Surgical treatment of uterine cancer with concomitant metabolic syndrome (literature review). *Modern Oncology.* 2019; 21 (3): 62–65. <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.3.190475>
49. Очиров М.О., Кишкина А.Ю., Коломиец Л.А., Чернов В.И. Биопсия сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака эндометрия: история и современность. Опухоли женской репродуктивной системы. 2018; 14 (4): 65–71. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-4-65-71>
50. Ochirov M.O., Kishkina A.Yu., Kolomiets L.A., Chernov V.I. Biopsy of sentinel lymph nodes in the surgical treatment of endometrial cancer: History and modernity. *Tumors of the Female Reproductive System.* 2018; 14 (4): 65–71. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-4-65-71>
51. Очиров М.О. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Определение сторожевых лимфатических узлов и прогнозирование лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия. Томск, 2019. 24 с.
52. Ochirov M.O. Abstract of dissertation. ... PhD Med Sci. Determination of sentinel lymph nodes and prediction of lymphogenous metastasis in patients with endometrial cancer. Tomsk, 2019. 24 p.
53. Ибрагимов З.Н. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Оценка эффективности флуоресцентного метода в детекции сигнальных лимфатических узлов у больных раком эндометрия. Санкт-Петербург, 2019. 22 с.
54. Ibragimov Z.N. Abstract of dissertation. ... PhD Med Sci. Evaluation of the effectiveness of the fluorescent method in detecting sentinel lymph nodes in patients with endometrial cancer. St. Petersburg, 2019. 22 p.
55. Ибрагимов З.Н., Микая Н.А., Трифанов Ю.Н., Городнова Т.В., Котив Х.Б., Яковлева М.Г., Лавринович О.Е., Бондарев Н.Э., Сидорук А.А., Смирнова О.А., Гусейнов К.Д., Бахидзе Е.В., Мешкова И.Е., Бакаева Э.Х., Шихзадаева М.Г., Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф., Берлев И.В., Беляев А.М. Детекция сигнальных лимфатических узлов индоцианин зеленым (ICG) у больных раком эндометрия. *Акушерство и гинекология.* 2020; (1): 105–111. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1suppl.105-111>
56. Ibragimov Z.N., Mikaya N.A., Trifanov Yu.N., Gorodnova T.V., Kotiv Kh.B., Yakovleva M.G., Lavrinovich O.E., Bondarev N.E., Sidoruk A.A., Smirnova O.A., Guseinov K.D., Bakhidze E.V., Meshkova I.E., Bakaeva E. Kh., Shikhzadaeva M.G., Ulrikh E.A., Urmanceeva A.F., Berlev I.V., Belyaev A.M. Indocyanine green (ICG) sentinel lymph node detection in endometrial cancer patients. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; (1): 105–111. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.1suppl.105-111>

47. Кишкина А. Ю., Юнусова Н. В., Коломиец Л. А., Колерова Е. С., Кондакова И. В. Значимость клинических и гормонально-метаболических параметров в дооперационном прогнозировании риска лимфогенного метастазирования у больных раком эндометрия I клинической стадии. Вопросы онкологии. 2021; 67 (1): 105–110. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-1-105-110>
- Kishkina A. Yu., Yunusova N. V., Kolomiets L. A., Kolegova E. S., Kondakova I. V. The significance of clinical and hormonal-metabolic parameters in preoperative prediction of the risk of lymphatic metastasis in patients with clinical stage I endometrial cancer. *Oncology Issues*. 2021; 67 (1): 105–110. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-1-105-110>
48. Keys H. M., Roberts J. A., Brunetto V. L., Zaino R. J., Spirtos N. M., Bloss J. D., Pearlman A., Maiman M. A., Bell J. G. Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjuvant external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004 Mar; 92 (3): 744–51. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.11.048>
49. Sorbe B. G., Horvath G., Andersson H., Boman K., Lundgren C., Pettersson B. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma: a prospective, randomized study – quality-of-life analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Sep; 22 (7): 1281–8. <https://doi.org/10.1097/jgc.0b013e3182643ba0>
50. Мавричев С. А. Отдаленные результаты при различных методах лечения рака эндометрия Iag3 стадии. Опухоли женской репродуктивной системы. 2018; 14 (1): 61–70. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-1-61-70>
- Mavrich S. A. Long-term results with various methods of treating stage Iag3 endometrial cancer. *Tumors of the female reproductive system*. 2018; 14 (1): 61–70. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-1-61-70>
51. Иксанова А. Р. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Оптимизация адъювантной терапии у больных раком тела матки II–III стадии. Москва, 2017. 25 с. Iksanova A. R. Abstract of dissertation. ... PhD Med Sci. Optimization of adjuvant therapy in patients with stage II–III uterine cancer. Moscow, 2017. 25 p.
52. Randall M. E., Filiaci V., McMeekin D. S., von Gruenigen V., Huang H., Yashar C. M., Mannel R. S., Kim J. W., Salani R., DiSilvestro P. A., Burke J. J., Rutherford T., Spirtos N. M., Terada T., Anderson P. R., Brewster W. R., Small W., Aghajanian C. A., Miller D. S. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early-Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Jul 20; 37 (21): 1810–1818. <https://doi.org/10.1200/jco.18.01575>
53. Берштейн Л. М., Порошина Т. Е., Васильев Д. А. Адипокины, миокины и цитокины при раке эндометрия: связь с фенотипом избыточной массы тела и клинико-морфологическими особенностями опухоли. Ожирение и метаболизм. 2017; 14 (1): 35–40.
- Bershtein L. M., Poroshina T. E., Vasiliev D. A. Adipokines, myokines and cytokines in endometrial cancer: relationship with the overweight phenotype and clinical and morphological features of the tumor. *Obesity and Metabolism*. 2017; 14 (1): 35–40.
54. Берштейн Л. М., Иевлева А. Г., Иванцов А. О., Васильев Д. А., Кleshchev M. A., Порошина Т. Е., Коваленко И. М., Венина А. Р., Берлев И. В. Современные молекулярно-биологические типы рака эндометрия: сравнительная эндокринная и провоспалительно-прогенотоксическая характеристика. Вопросы онкологии. 2019; 65 (2): 272–277. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-2-272-278>
- Bershtein L. M., Ievleva A. G., Ivantsov A. O., Vasiliev D. A., Kleshchev M. A., Poroshina T. E., Kovalenko I. M., Venina A. R., Berlev I. V. Modern molecular biological types of endometrial cancer: Comparative endocrine and proinflammatory-progenotoxic characteristics. *Oncology Issues*. 2019; 65 (2): 272–277. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-2-272-278>
55. Lax S. F. Pathology of Endometrial Carcinoma. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 943: 75–96. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43139-0_3
56. Terada T., Tateoka K. Primary pure squamous cell carcinoma of the endometrium: A case report. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013 Apr 15; 6 (5): 990–3.
57. Wu Q., Chu Z., Han H., Bai S., Wu W., Li X., Wei S., Yan P. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium in a woman of reproductive age: A rare case report. *J Int Med Res*. 2018 Aug; 46 (8): 3417–3421. <https://doi.org/10.1177/0300060518776579>
58. Zhang C., Zhang H., Yang L., Wang Y., Li X., Guo J., Xu J. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium in a woman of perimenopausal age: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Nov; 97 (48): e13418. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000013418>
59. Darré T., Aboubakari A. S., Sonhay L., Douagui B., Bassowa A., Napo-Koura G. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium associated with human papilloma virus in a young woman: A case report. *J Med Case Rep*. 2019 Jun 1; 13 (1): 167. <https://doi.org/10.1186/s13256-019-2098-4>
60. Fluhmann C. F. The histogenesis of squamous cell metaplasia of the cervix and endometrium. *Surg Gynecol Obstet*. 1953; 97: 45–58.
61. Lifshitz S., Schaubberger C. W., Platz C. A., Roberts J. A. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium. *J Reprod Med*. 1981 Jan; 26 (1): 25–27.
62. Im D. D., Shah K. V., Rosenshein N. B. Report of three new cases of squamous carcinoma of the endometrium with emphasis in the HPV status. *Gynecol Oncol*. 1995 Mar; 56 (3): 464–9. <https://doi.org/10.1006/jgyn.1995.1084>
63. Horn L. C., Richter C. E., Eibenkel J., Tannapfel A., Liebert U. G., Leo C. p16, p14, p53, cyclin D1, and steroid hormone receptor expression and human papillomavirus analysis in primary squamous cell carcinoma of the endometrium. *Ann Diagn Pathol*. 2006 Aug; 10 (4): 193–6. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2005.09.001>
64. Machida H., Maeda M., Cahoon S. S., Scannell C. A., Garcia-Sayre J., Roman L. D., Matsuo K. Endometrial cancer arising in adenomyosis versus endometrial cancer coexisting with adenomyosis: Are these two different entities? *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Jun; 295 (6): 1459–1468. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4375-z>
65. Ажигова Р. Р., Кузнецова О. В., Кушлинский Д. Н., Дворова Е. К., Галдава Д. Э., Костылева О. И., Герштейн Е. С., Терешкина И. В., Лактионов К. П., Адамьян Л. В. Особенности рецепторного фенотипа рака эндометрия. Онкогинекология. 2015; (3): 4–11.
- Azhigova R. R., Kuznetsova O. V., Kushlinsky D. N., Dvorova E. K., Galdava D. E., Kostyleva O. I., Gershtein E. S., Tereshkina I. V., Laktionov K. P., Adamyan L. V. Features of the receptor phenotype of endometrial cancer. *Oncogynecology*. 2015; (3): 4–11.
66. Andrade D. A. P., da Silva V. D., Matsushita G. M., de Lima M. A., Vieira M. A., Andrade C. E. M. C., Schmidt R. L., Reis R. M., Dos Reis R. Squamous differentiation portends poor prognosis in low and intermediate-risk endometrioid endometrial cancer. *PLoS One*. 2019 Oct 10; 14 (10): e0220086. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220086>
67. Jiang W., Chen J., Tao X., Huang F., Zhu M., Wang C., Feng W. Possible Risk Factors of Pulmonary Metastases in Patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage I Endometrioid-Type Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Jul; 27 (6): 1206–1215. <https://doi.org/10.1097/jgc.0000000000001002>
68. Aoki Y., Kanao H., Wang X., Yunokawa M., Omatsu K., Fusegi A., Takeshima N. Adjuvant treatment of endometrial cancer today. *Jpn J Clin Oncol*. 2020 Jul 9; 50 (7): 753–765. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyaa071>
69. Зыкова Т. А., Моисеенко Т. И., Францянц Е. М., Вовкочина М. А. Взаимосвязь ВПЧ-инфицирования карциномы эндометрия с ее клинико-морфологическими особенностями. Успехи молекулярной онкологии. 2018; 5 (3): 75–82. <https://doi.org/10.17650/2313-805x-2018-5-3-75-82>
- Zykova T. A., Moiseenko T. I., Frantsiants E. M., Vovkochina M. A. The relationship between HPV infection of endometrial carcinoma and its clinical and morphological features. *Advances in Molecular Oncology*. 2018; 5 (3): 75–82. <https://doi.org/10.17650/2313-805x-2018-5-3-75-82>
70. Kif O. I., Frantsiants E. M., Bandovkina V. A., Moiseenko T. I., Chernikova N. V., Adamyan M. L., Poryvaev Y. A., Cheryarina N. D., Tumanian S. V., Kornienko S. V. Modifying effect of obesity on the content of sex hormones and their receptors in endometrial adenocarcinoma and its surrounding tissue. *Cardiometry*. 2022; 21: 34–40. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2022.21.3440>

Статья поступила / Received 01.02.23
Получена после рецензирования / Revised 28.10.23
Принята в печать / Accepted 11.10.23

Сведения об авторах

Моисеенко Татьяна Ивановна, д.м.н., проф., г.н.с. отдела опухолей репродуктивной системы¹. SPIN: 6341-0549. AuthorID: 705829. ORCID: 0000-0003-4037-7649

Шаталова Светлана Валерьевна, аспирант². SPIN: 4880-0298. AuthorID: 1092564. ORCID: 0000-0002-9228-7330

Непомнящая Евгения Марковна, д.м.н., проф., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения¹. SPIN: 8930-9580. AuthorID: 519969. ORCID: 0000-0003-0521-8837

Бандовкина Валерия Ахтямовна, д.м.н., с.н.с. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей¹. SPIN: 8806-2641. AuthorID: 696989. ORCID: 0000-0002-2302-8271

Адамьян Мери Людвиговна, к.м.н., н.с. отдела опухолей репродуктивной системы¹. SPIN: 9929-3414. AuthorID: 710702. ORCID: 0000-0003-4188-3746

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Автор для переписки: Шаталова Светлана Валерьевна.
E-mail: svetlana_kornienko_94@mail.ru

About author

Moiseenko Tatiana I., DM Sci (habil.), professor, chief researcher at Dept of Tumors of Reproductive System¹. SPIN: 6341-0549. AuthorID: 705829. ORCID: 0000-0003-4037-7649

Shatalova Svetlana V., graduate student². SPIN: 4880-0298. AuthorID: 1092564. ORCID: 0000-0002-9228-7330

Nepomnyashchaya Evgeniya M., DM Sci (habil.), professor, pathologist at Pathoanatomical Dept¹. SPIN: 8930-9580. AuthorID: 519969. ORCID: 0000-0003-0521-8837

Bandovkina Valeriya A., DBio Sci (habil.), senior researcher at Laboratory of Study of Tumor Pathogenesis¹. SPIN: 8806-2641. AuthorID: 696989. ORCID: 0000-0002-2302-8271

Adamyan Meri L., PhD Med, researcher at Dept of Reproductive Tumors, National Medical Research Centre for Oncology¹. SPIN: 9929-3414. AuthorID: 710702. ORCID: 0000-0003-4188-3746

¹National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Shatalova Svetlana V. E-mail: svetlana_kornienko_94@mail.ru

Для цитирования: Моисеенко Т. И., Шаталова С. В., Непомнящая Е. М., Бандовкина В. А., Адамьян М. Л. Патогенетические особенности эндометриодной аденокарциномы матки на современном этапе. Медицинский алфавит. 2023; (36): 35–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-35-41>

For citation: Moiseenko T. I., Shatalova S. V., Nepomnyashchaya E. M., Bandovkina V. A., Adamyan M. L. Pathogenetic characteristics of endometrioid adenocarcinoma of uterus at present stage. *Medical alphabet*. 2023; (36): 35–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-36-35-41>