

Проліферативна активність і гормональний статус атипової гіперплазії та ендометріодних аденокарцином ендометрія: імуногістохімічне дослідження

П. В. Савченко¹*, В. С. Д., І. С. Шпонька¹ А, Е, F, П. О. Гриценко¹ Е, D, F, О. А. Савченко¹ В, D, E

Дніпровський державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Атипова гіперплазія ендометрія – передраковий стан для ендометріодної аденокарциноми ендометрія, що є найбільшою групою серед зл�якісних новоутворень тіла матки. За даними канцер-реєстру, смертність, спричинена цією патологією, посіла третє місце в 2021 році. Ця онкопатологія не має специфічних клінічних проявів, ускладнюючи діагностику на ранніх етапах процесу. Саме це зумовлює необхідність дослідження гістологічних та імуногістохімічних критеріїв для верифікації діагнозу.

Мета роботи – удосконалити диференційно-діагностичні морфологічні й імуногістохімічні критерії діагностики атипової гіперплазії та ендометріодних аденокарцином ендометрія, використовуючи новітні міжнародні класифікаційні дані.

Матеріали і методи. Здійснили ретроспективний аналіз 76 зразків післяопераційного матеріалу жінок (за період з 2020 до 2022 року) з діагнозом ендометріодна аденокарцинома ендометрія (61 випадок) та гіперплазія ендометрія з атипією (15 випадків). Вивчали гістологічні та імуногістохімічні особливості, здійснили статистичне опрацювання результатів.

Результати. Захворюваність на ендометріодну аденокарциному ендометрія та атипову гіперплазію ендометрія припадає на передменопаузальний і менопаузальний періоди. Рівень експресії маркера Ki-67 прямо пропорційний ступеню зл�якісності пухлини ($p < 0,05$). Естрогенові рецептори зменшуються зі збільшенням ступеня зл�якісності пухлини. Прогестеронові рецептори однаково наявні в ендометріодних аденокарциномах та атиповій гіперплазії ендометрія ($p < 0,05$).

Висновки. Обґрунтовано необхідність використання маркера Ki-67 та визначення гормонального статусу в ендометріодних аденокарциномах ендометрія та атиповій гіперплазії ендометрія.

Ключові слова: ендометріодні аденокарциноми ендометрія, атипова гіперплазія ендометрія, гормональний статус, Ki-67.

Патологія. 2024. Т. 21, № 1(60). С. 51-56

*E-mail: pollina.savchenko@gmail.com

Proliferation activity and hormonal status of atypical hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma of the endometrium

P. V. Savchenko, I. S. Shponka, P. O. Hrytsenko, O. A. Savchenko

Atypical hyperplasia of the endometrium is a precancerous condition for endometrioid adenocarcinoma of the endometrium, which is the largest group among malignant neoplasms of the uterine body, according to the Cancer Registry, the mortality rate from which took the 3rd place in 2021. The absence of specific clinical manifestations complicates diagnostics at the early stages of the process, which necessitates the study of histological and immunohistochemical criteria to verify the diagnosis.

The aim of the study. To improve the differential diagnostic morphological and immunohistochemical criteria for the diagnosis of atypical hyperplasia and endometrioid adenocarcinoma of the endometrium, using the latest international classification data.

Materials and methods. Retrospective analysis of 76 cases of postoperative material of women for the period from 2020 to 2022 with a diagnosis of "endometrioid adenocarcinoma of the endometrium" – 61 cases and "endometrial hyperplasia with atypia" – 15 included an assessment of histological, immunohistochemical features, followed by statistical processing of the obtained results.

Results. The incidence of endometrioid adenocarcinoma of the endometrium and atypical endometrial hyperplasia occurs in the premenopausal and menopausal periods. The expression level of the Ki-67 marker is directly proportional to the degree of tumor malignancy ($p < 0.05$). Estrogen receptors decrease as the degree of tumor malignancy increases. Progesterone receptors are equally present in endometrioid adenocarcinomas and atypical endometrial hyperplasia ($p < 0.05$).

Conclusions. The necessity of using the Ki-67 marker and determining the hormonal status in endometrioid adenocarcinomas of the endometrium and atypical hyperplasia of the endometrium is argued.

Keywords: endometrioid adenocarcinoma, endometrial carcinoma, atypical endometrial hyperplasia, hormonal status, Ki-67.

Pathologia. 2024;21(1):51-56

Рак ендометрія (РЕ) – основна гінекологічна аденокарцинома, що виникає внаслідок безперервної проліферації ендометрія внаслідок стимуляції естрогеном без протидії. РЕ виникає здебільшого в жінок у постменопаузі перших трьох років. У всьому світі РЕ є шостим за частотою діагностики видом раку у жінок, найвищі показники поширеності – в розвинених країнах Північної Америки, а також Північної та Східної Європи. За даними канцер-реєстру України, у 2021 році захворюваність на зл�якісні новоутворення тіла матки в Україні посіла третє місце [1]. Велика частка зл�якісних новоутворень тіла матки припадає на ендометріодні аденокарциноми ендометрія (ЕндАЕ) [2,3].

них країнах Північної Америки, а також Північної та Східної Європи. За даними канцер-реєстру України, у 2021 році захворюваність на зл�якісні новоутворення тіла матки в Україні посіла третє місце [1]. Велика частка зл�якісних новоутворень тіла матки припадає на ендометріодні аденокарциноми ендометрія (ЕндАЕ) [2,3].

Таблиця 1. Панель первинних антитіл

Первинні антитіла	Клон	Розведення	Локалізація реакції
Ki-67	клон sp6	RTU	Мембрана та цитоплазма
ER	клон sp1	RTU	Мембрана та цитоплазма
PGR	клон YR85	1:200	Мембрана та цитоплазма

Встановлено, що ендометріодний рак ендометрія є найбільш поширеним гістологічним підтипом аденокарциноми ендометрія. Солідний ріст (особливо $\geq 8\%$) виявився незалежним прогностичним фактором виживання у пацієнтів із ранньою стадією [4].

Розрізняють 2 типи PE: тип 1 зазвичай високо- або помірнодиференційований, а тип 2 часто низькодиференційований, із високим ступенем злоякісності та агресивною клінічною поведінкою [5].

Крім клінічних і патологічних характеристик, ендокринні маркери, як-от естроген (ER) і прогестерон (PGR), є прогностичними маркерами для ЕндАЕ, враховуючи їхню безпосередню участь у нормальній регуляції та підтримці здоров'я ендометрія. Якщо менструальний цикл має регулярний перебіг, слизова оболонка матки зазнає впливу пари стероїдних гормонів – естрогену та прогестерону. Кожен із них чинить протилежну дію на залозистий епітелій ендометрія [6, 7]. Так, естроген має мітогенний ефект, що стимулює проліферацію епітелію ендометрія через ER-рецептори. Залишений без протидії естроген може призвести до швидкого початку гіперплазії ендометрія, а отже розвитку неатипової гіперплазії ендометрія (ГЕ), що надалі може трансформуватися в ЕндАЕ. Прогестерон діє як антагоніст естрогену, знижуючи його експресію, пригнічуючи активний поділ клітин і сприяючи диференціації клітин через PGR-рецептори [7, 8, 9].

ГЕ – найпоширеніша патологія тіла матки в жінок репродуктивного віку, яку виявляють за нерівномірною неінвазивною проліферацією ендометріальних залоз із порушенням залозисто-стромального співвідношення порівняно з проліферативним ендометрієм (з його функціональними і морфологічними змінами) [10]. Розрізняють просту (або неатипову) та атипову ГЕ. Атипову гіперплазію ендометрія треба відрізнити від високодиференційованої ендометріодної аденокарциноми ендометрія.

Відмінність високодиференційованих ЕндАЕ від атипової гіперплазії ендометрія ґрунтується на наявності стромальної інвазії, що вирізняється втратою проміжної строми. Атипова ГЕ за гістологічною будовою складається зі зкупчених агрегатів змінених трубчастих чи розгалужених залоз, цитологічно відмінних від фонового структурного та цитологічного патерну [11]. У ділянці атипової ГЕ залози переважають над строною, що призводить до редукції стромального об'єму. Крім того, експресія маркерів до ER- і PGR-рецепторів може передбачати типи гіперплазії зі злоякісним прогресуванням.

Оскільки не виявлено клінічно специфічних ознак, процес встановлення діагнозу атипової ГЕ чи ЕндАЕ на ранніх стадіях ускладнений. Під час досліджень виявлено недостатню чутливість амбулаторного взяття зразків ендометрія для діагностики передракового та

злоякісного процесу. Проблеми з чутливістю пов'язані передусім із невдачею взяття зразка аномального ендометрія [12].

Мета роботи

Удосконалити диференційно-діагностичні морфологічні й імуногістохімічні критерії діагностики атипової гіперплазії та ендометріодних аденокарцином ендометрія, використовуючи новітні міжнародні класифікаційні дані.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективний аналіз 76 зразків післяопераційного матеріалу жінок, що були передані до морфологічного відділу діагностичного центру ОО «Аптеки медичної академії» м. Дніпра за період з 2020 до 2022 року, для остаточної верифікації діагнозу за допомогою імуногістохімічного (ІГХ) методу. Встановили такі діагнози: ендометріодна аденокарцинома ендометрія – 61 випадок, гіперплазія ендометрія з атипією – 15 випадків. Проаналізували морфологічні (гістологічні й імуногістохімічні) характеристики злоякісних новоутворень ендометрія відповідно до V видання класифікації новоутворень жіночої репродуктивної системи (ВООЗ, 2020 р.).

Розподіл досліджених зразків ЕндАЕ: по 20 випадків (по 32,8 %) – високо- та помірнодиференційовані, 21 (34,4 %) випадок – низькодиференційовані ендометріодні аденокарциноми.

Вік пацієнток із діагнозом ЕндАЕ становив від 30 до 85 років, середній вік – $57,18 \pm 13,70$ року, медіана – 57 років. Діапазон віку жінок з діагнозом ГЕ з атипією – від 46 до 74 років, середнє значення – $53,20 \pm 7,85$ року, медіана – 51 рік.

Для ІГХ-дослідження використали формалін-фіксовані і парафін-залиті зразки післяопераційного матеріалу. ІГХ-дослідження здійснили відповідно до протоколів компанії Thermo Scientific (TS, США). У зрізах завтовшки 4 мкм за допомогою системи візуалізації Lab Vision Quanto (TS, США) та DAB Quanto Chromogen (TS, США) виявляли антигени та фіксовані на них білкові ланцюги.

Первинна діагностична ІГХ-панель включала антитіла до рецепторів естрогену, прогестерону та індексу проліферації Ki-67. Титр антитіл визначали індивідуально для кожного маркера, використовуючи спеціальний розчин Antibody diluent (TS, США). У таблиці 1 наведено характеристики антитіл.

Реакції оцінювали напівкількісним методом у не менш ніж 10 полях зору. Як позитивну реакцію визначали наявність коричневого забарвлення у понад 10 % пухлинних клітин із вираженою та помірно вираженою специфічною реакцією для кожного маркера. Діагноз

визначали два досвідчені морфологи незалежно один від одного, під час роботи керувалися сучасними класифікаціями ВООЗ [2].

Результати дослідження статистично опрацювали в програмі Statistica (ліцензія № AGAR909 E415822FA).

Результати

У дослідженні розрізняли 3 групи ендометриодних аденокарцином ендометрія за ступенем злоякості: високо-, помірно- та низькодиференційовані. Експресія маркера Ki-67 в ендометриодних високодиференційованих аденокарциномах становила від 12 % до 38 % з медіаною 26,0 [19,0; 28,0] %; у помірнодиференційованих – від 21 % до 53 %, медіана дорівнювала 28,0 [27,0; 33,2] %; у низькодиференційованих – від 26 % до 71 %, медіана становила 38,0 [36,0; 43,0] % (рис. 1, 2). Медіана рівня експресії Ki-67 у всіх ендометриодних пухлинах становила 29 [26,0; 37,0] %.

Аналіз за методом Краскела–Волліса показав, що рівні Ki-67 не є однаковими ($p < 0,001$) для різних ступенів диференціації пухлин.

При множинних порівняннях за допомогою методу Манна–Вітні з поправкою Бонферроні виявилось, що рівні Ki-67 для кожного ступеня статистично значущо відрізняються: $p_{\text{(низький/помірний)}} < 0,001$; $p_{\text{(помірний/високий)}} = 0,037$; $p_{\text{(високий/низький)}} < 0,001$.

Виявили ранговий кореляційний зв'язок між ступенем диференціації пухлини і рівнем Ki-67 (r_s (95 % ДІ) = -0,68 (-0,79; -0,51), $p < 0,001$).

Щодо рівня експресії рецепторів естрогену та прогестерону, то виявили, що експресія маркерів до гормональних рецепторів неоднорідна. Для розрахунків взяли 4 варіанти реакції: позитивна реакція «+++», позитивна реакція «++», позитивна реакція «+» та негативна реакція «-». Так, позитивна реакція «+++» до рецепторів ER не виявлена в жодному випадку низькодиференційованих ЕндАЕ, негативну реакцію «-» до рецепторів ER не визначили у жодному випадку високодиференційованих ЕндАЕ. Позитивну реакцію «+++» визначили для 55 % ($n = 11$) високодиференційованих ЕндАЕ та 30 % ($n = 6$) помірнодиференційованих ЕндАЕ. Позитивна реакція «++» превалювала серед високодиференційованих ЕндАЕ – 25 % ($n = 5$) випадків. Найбільшу кількість випадків позитивної реакції «+» та негативної реакції до рецепторів ER становили низькодиференційовані ЕндАЕ – 52,4 % ($n = 11$) та 38,1 % ($n = 8$) відповідно ($p < 0,05$) (рис. 3).

Негативну («-») реакцію до прогестеронових рецепторів зафіксовано в 100 % ($n = 21$) випадків низькодиференційованих ЕндАЕ та у 70 % ($n = 14$) випадків помірнодиференційованих ЕндАЕ. Позитивну реакцію «+++» до прогестеронових рецепторів виявили у 50 % ($n = 10$) випадків високодиференційованих ЕндАЕ та лише у 5 % ($n = 1$) випадків помірнодиференційованих ЕндАЕ ($p < 0,05$) (рис. 4).

Щодо атипової гіперплазії ендометрія, то визначили тенденцію до зменшення кількості випадків негативних реакцій до ER-рецепторів. Зокрема, випадки з позитивною «+++» реакцією до ER-рецепторів становили 47 % ($n = 7$), а негативна реакція

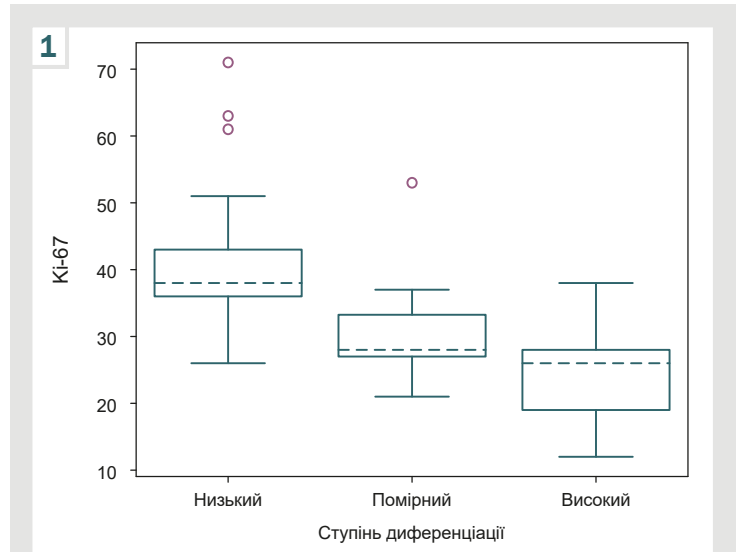


Рис. 1. Середні рівні Ki-67 залежно від ступеня диференціації пухлини (візуалізація за допомогою боксплотів, медіану позначено пунктиром, викиди – кружечками).

зафіксована лише у 7 % ($n = 1$) випадків. Для атипової гіперплазії ендометрія характерний відносно рівномірний розподіл реакцій до PGR-рецепторів ($p < 0,05$) (рис. 5).

Обговорення

Аденокарциноми – один із найпоширеніших видів раку в жінок; їх визначають як гормонозалежні пухлини.

Вік пацієнок із діагнозом ЕндАЕ, післяопераційний матеріал яких вивчали, варіював від репродуктивного до постменопаузального (медіана віку пацієнок з ЕндАЕ – 57 років, з ГЕ – 51 рік). Ці дані збігаються з результатами дослідження P. Chatzipantelis et al., де середній вік пацієнок із гіперплазією ендометрія становив 57 років [8].

Імуногістохімічна панель маркерів ER, PGR і Ki-67 має значення під час оцінювання зразків PE. Результати дослідження можуть бути корисними під час спостереження за пацієнтами та для надання прогностичної інформації щодо розвитку пухлини [13].

Передусім привертає увагу залежність між ступенем диференціювання ЕндАЕ та рівнем експресії Ki-67: чим вищий рівень злоякості, тим вищий рівень експресії маркера Ki-67. Так, у низькодиференційованих ЕндАЕ визначено найвищі значення експресії маркера ($p < 0,05$). У дослідженні I. Drosas et al. встановлено: рівень експресії Ki-67 для всієї аналізованої групи мав середнє значення 30,0 \pm 17,4. Щодо розподілу в групах пухлин, то середні значення Ki-67 (індекс проліферації) становили 15,9 \pm 5,3 для високодиференційованих ЕндАЕ, 43,7 \pm 12,1 – для помірнодиференційованих, 48,1 \pm 13,3 – для низькодиференційованих ЕндАЕ [6]. Ці дані збігаються з результатами, що встановлені під час нашого дослідження. У роботі Amanu Salama et al. також показано, що підвищена експресія Ki-67 свідчить про вищу мітотичну активність і більшу проліферацію пухлинних клітин [14].

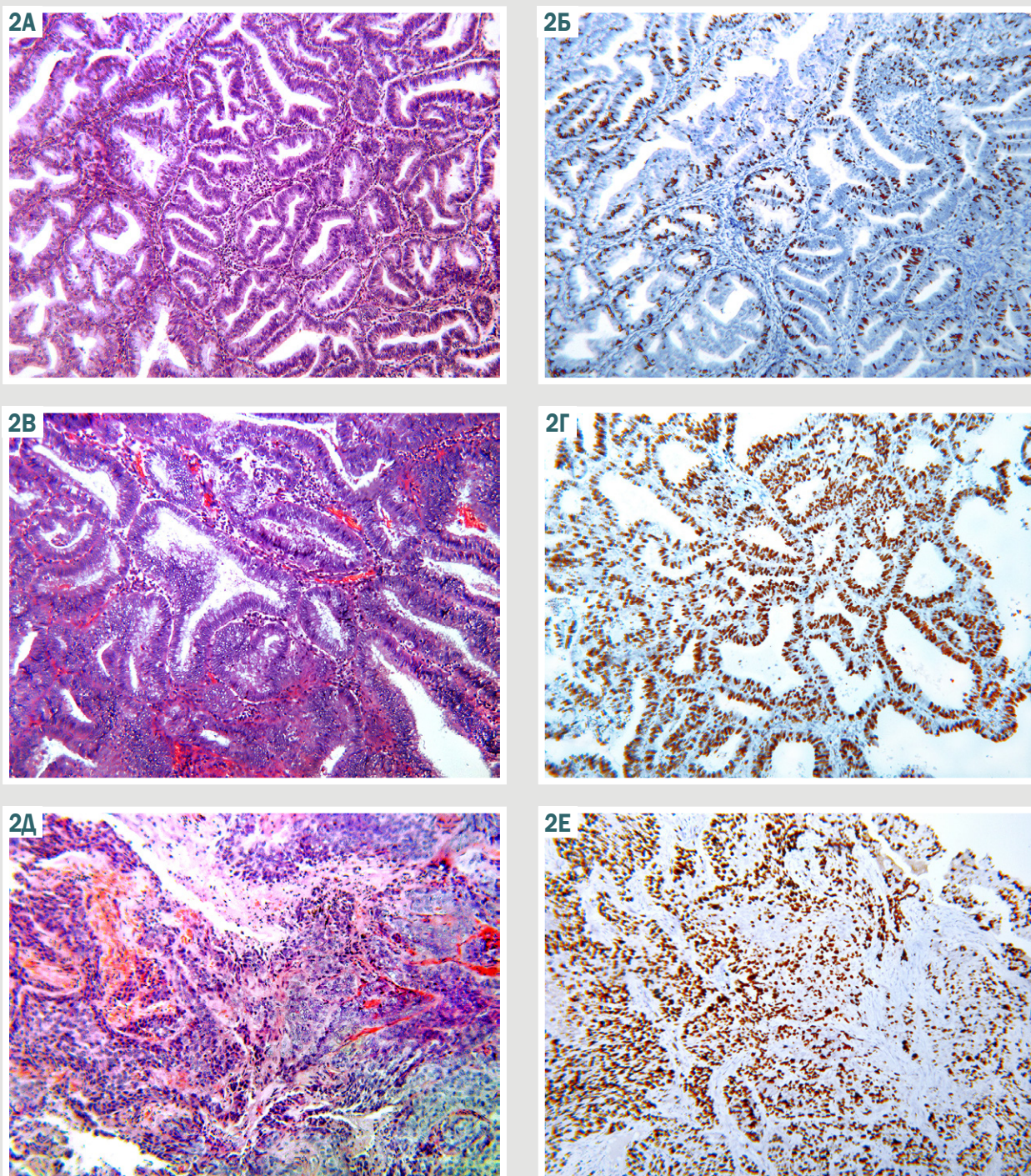


Рис 2. Високодиференційована ендометріюдна аденокарцинома. **А:** забарвлення гематоксилином та еозином, зб. $\times 200$; **Б:** експресія Ki-67, зб. $\times 200$. Помірнодиференційована ендометріюдна аденокарцинома; **В:** забарвлення гематоксилином та еозином, зб. $\times 200$; **Г:** експресія Ki-67, зб. $\times 200$. Низькодиференційована ендометріюдна аденокарцинома. **Д:** забарвлення гематоксилином та еозином, зб. $\times 200$; **Е:** експресія Ki-67, зб. $\times 200$.

Враховуючи високу чутливість ендометрія до стероїдних гормонів і значний вплив гормонів на модуляцію його росту, вважають, що класифікація молекулярної пухлини на основі рецепторного статусу відіграє важливу прогностичну роль під час лікування PE. Показано, що наявність стероїдних рецепторів ER і PGR пов'язана зі сприятливими наслідками. У дослідженні С. Wang et al. підтвержено,

що експресія ER корелювала зі стадією FIGO та інвазією шийки матки, а експресія PGR була пов'язана з гістологічним типом. Згідно з результатами імуногістохімічного аналізу, здійсненого С. Wang et al., загальна позитивна експресія ER і PGR становила 59,8 % та 75,0 % відповідно [9].

Це свідчить про можливість визначення кореляції експресії до рецепторів ER та PGR з підтипом 1 чи 2.

3

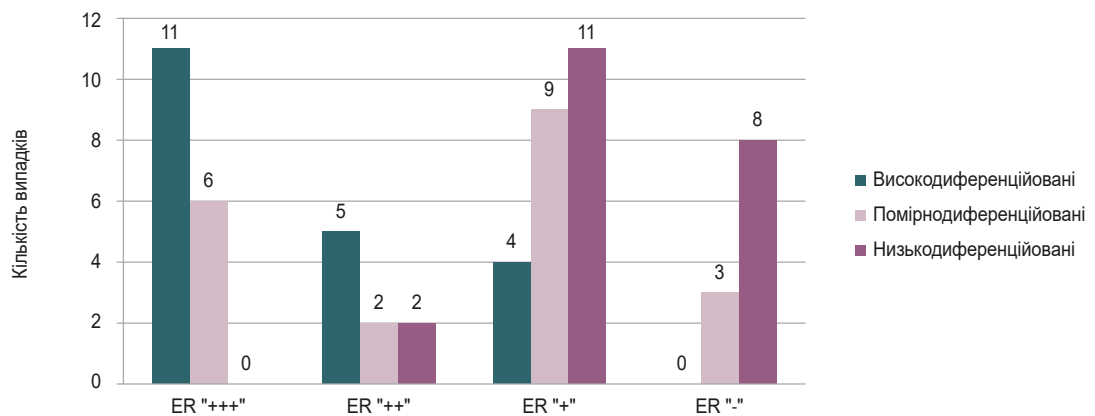


Рис. 3. Експресія до рецепторів ER в ендометріюїдних аденокарциномах.

4

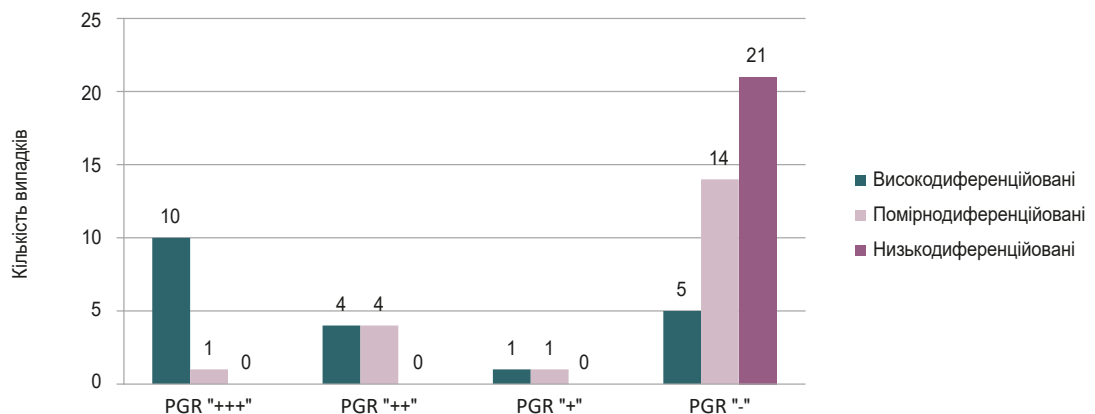


Рис. 4. Експресія до рецепторів PGR в ендометріюїдних аденокарциномах.

5

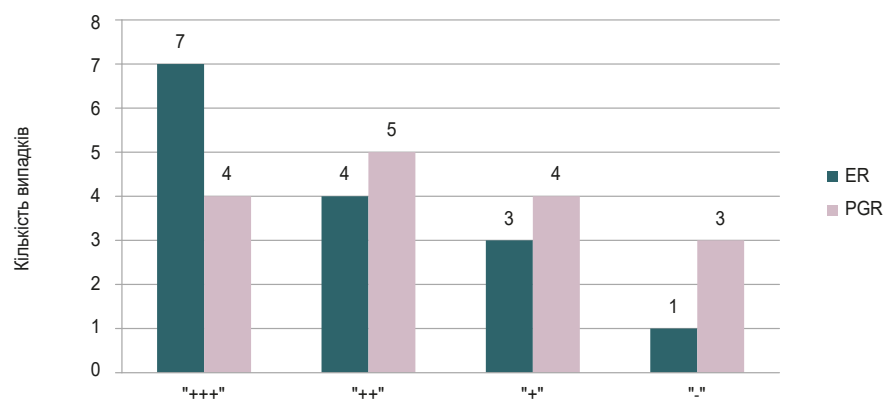


Рис. 5. Розподіл реакцій до ER- та PGR-рецепторів в атиповій гіперплазії ендометрія.

Щодо гормонального статусу ЕндАЕ й атипової гіперплазії ендометрія, виявлено залежність між збільшенням естрогенових рецепторів та зниженням ступеня злоякісності ЕндАЕ. Найбільшу кількість позитивних реакцій «+++» зафіксовано у високодиференційованих ЕндАЕ.

Серед атипових ГЕ були випадки з позитивною реакцією до рецепторів ER і навіть негативною реакці-

єю, що може свідчити про потенційну трансформацію у ЕндАЕ, оскільки зі втратою естрогенових рецепторів знижується рівень диференціації утворення. Результати дослідження P. Chatzipantelis et al. відрізняються щодо кількості атипових ГЕ із наявністю гормональних рецепторів. Автори визначили, що естроген і прогестерон були високо ідентифіковані в стромальних клітинах гіперплазії (80 % випадків) і в аденокарциномі

(40 % випадків) [8]. При зменшенні естрогенових і прогестеронових рецепторів у ЕндАЕ зафіксовано збільшення злоякісного потенціалу пухлини. Такий самий висновок зробили J. Guan et al. [15].

Проаналізувавши результати досліджень, рекомендуємо використовувати ER і PGR для діагностики гіперплазії (типової та атипової), а також ендометріодної аденокарциноми.

Висновки

1. Вік жінок із діагнозом ЕндАЕ припадає на менопаузальний період, а жінки, які мають діаноз атипова GE, часто передменопаузального та менопаузального віку.

2. Виявили обернено пропорційний зв'язок між підвищенням ступеня диференціювання пухлини та зниженням рівня індексу проліферації Ki-67 (r_s (95 % ДІ) = -0,68 (-0,79; -0,51), $p < 0,001$). У низькодиференційованих ендометріодних аденокарциномах експресія Ki-67 найвища порівняно з іншими групами.

3. Рівень експресії до рецепторів естрогену значно вищий у високодиференційованих ЕндАЕ порівняно з превалюванням негативної реакції в низькодиференційованих ЕндАЕ. Так, із втратою ступеня диференціювання втрачаються рецептори до естрогену.

4. Залежності між ступенем диференціювання пухлини та наявністю рецепторів до прогестерону не виявлено.

5. Атипова гіперплазія ендометрію має більш злоякісний потенціал з відсутністю естрогенових рецепторів.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням діагностичних критеріїв патогістологічного дослідження атипової гіперплазії ендометрія та аденокарциноми ендометрія на підставі визначення рівнів експресії різних маркерів та за результатами генотипування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.02.2024

Після доопрацювання / Revised: 07.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 15.03.2024

Відомості про авторів:

Савченко П. В., асистент каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0006-2348-7116

Шпонька І. С., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, перший проректор, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7561-6489

Грищенко П. О., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9965-8608

Савченко О. А., канд. мед. наук, лікар-патологоанатом, «Університетська лікарня» Дніпровського державного медичного університету, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4114-0021

Information about the authors:

Savchenko P. V., MD, Assistant of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Shponka I. S., MD, PhD, DSc, First Vice Rector, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Hrytsenko P. O., MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology, Dnipro State Medical University, Ukraine.

Savchenko O. A., MD, PhD, Pathologist, "University Medicine", Dnipro State Medical University, Ukraine.

References

1. Ukrainian cancer registry statistics. [Cancer in Ukraine, 2019-2020. Occupation, death, demonstration of oncological service]. Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine. 2021;24. Ukrainian. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm
2. Who Classification of Tumours Editorial Board, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of female genital tumours. Lyon International Agency for Research on Cancer; 2020.
3. Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R, Barber E, Bradley K, Brooks R, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2023. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2023;21(2):181-209. doi: 10.6004/jnccn.2023.0006
4. Akar S, Çelik ZE, Findik S, Ilhan TT, Ercan F, Çelik Ç. Prognostic significance of solid growth in endometrioid endometrial adenocarcinoma. Int J Clin Oncol. 2020;25(1):195-202. doi: 10.1007/s10147-019-01529-4
5. Akhtar M, Al Hyassat S, Elaiwy O, Rashid S, Al-Nabet AD. Classification of Endometrial Carcinoma: New Perspectives Beyond Morphology. Adv Anat Pathol. 2019;26(6):421-7. doi: 10.1097/PAP.0000000000000251
6. Drocaş I, Crăiţoiu Ş, Stepan AE, Iliescu DG, Drocaş IA, Stepan MD. The analysis of hormonal status and vascular and cell proliferation in endometrioid endometrial adenocarcinomas. Rom J Morphol Embryol. 2022;63(1):113-20. doi: 10.47162/RJME.63.1.11
7. Lin CM, Lin SF, Lee YC, Lai HC, Liew PL. Association of immunohistochemical profiles with histotypes in endometrial carcinomas. Taiwan J Obstet Gynecol. 2022;61(5):823-29. doi: 10.1016/j.tjog.2022.04.009
8. Chatzipantelis P, Koukourakis M, Balaska K, Giatromanolaki A. Endometrial Stromal Expression of ER, PR, and B-Catenin Toward Differentiating Hyperplasia Diagnoses. Int J Surg Pathol. 2022;30(5):492-8. doi: 10.1177/10668969211065110
9. Wang C, Tran DA, Fu MZ, Chen W, Fu SW, Li X. Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2 Receptor Markers in Endometrial Cancer. J Cancer. 2020;11(7):1693-701. doi: 10.7150/jca.41943
10. Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson JA, Crum CP, Gilks CB, et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. Int J Gynecol Pathol. 2019;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S40-S63. doi: 10.1097/PGP.0000000000000491
11. Russo M, Newell JM, Budurlean L, Houser KR, Sheldon K, Kesterson J, et al. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma. Cancer. 2020;126(12):2775-83. doi: 10.1002/cncr.32822
12. Taraboanta C, Britton H, Plotkin A, Azordegan N, Clement PB, Gilks CB. Performance Characteristics of Endometrial Sampling in Diagnosis of Endometrial Carcinoma. Int J Gynecol Pathol. 2020;39(1):19-25. doi: 10.1097/PGP.0000000000000569
13. Lyndin M, Kravtsova O, Sikora K, Lyndina Y, Sikora Y, et al. Relationship of microvascular density on histological and immunohistochemical features in endometrioid adenocarcinomas of the uterus: experimental study. Ann Med Surg (Lond). 2023;13;85(7):3461-3468. doi: 10.1097/MS9.0000000000000939
14. Salama A, Arafa M, ElZahaf E, Shebl AM, Awad AA, Ashamalla SA, et al. Potential Role for a Panel of Immunohistochemical Markers in the Management of Endometrial Carcinoma. J Pathol Transl Med. 2019;53(3):164-72. doi: 10.4132/jptm.2019.02.12
15. Guan J, Xie L, Luo X, Yang B, Zhang H, Zhu Q, et al. The prognostic significance of estrogen and progesterone receptors in grade I and II endometrioid endometrial adenocarcinoma: hormone receptors in risk stratification. J Gynecol Oncol. 2019;30(1):e13. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e13