Zmiany prekursorowe raka błony śluzowej trzonu macicy typu surowiczego – przegląd piśmiennictwa

Precursor lesions of uterine serous carcinoma – review of the literature

Anna Sobczuk, Marcin Wrona, Tomasz Pertyński

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

Przegląd Menopauzalny 2007; 6: 376–380

Streszczenie

Rak błony śluzowej trzonu macicy typu surowiczego (ang. *uterine serous carcinoma* – USC) stanowi 10% wszystkich przypadków raka endometrium. Jest wysoce złośliwym nowotworem związanym z poważnym rokowaniem i wysoką śmiertelnością.

Jego cechy kliniczne i morfologiczne zostały już w dużym stopniu poznane, natomiast patogeneza oraz typ zmiany prekursorowej są nadal przedmiotem dyskusji. Proponowane przez badaczy typy zmian przednowotworowych, określane są jako ang. *endometrial intraepithelial carcinoma* – EIC; ang. *endometrial carcinoma in situ* – ECIS; ang. *uterine surface carcinoma* – USC), zostały zastąpione terminem surowiczy śródnabłonkowy rak endometrium (*serous* EIC). Zmiana ta, definiowana jako powierzchowne ognisko charakteryzujące się zastąpieniem prawidłowych komórek nabłonka i gruczołów endometrium przez wysoce złośliwe komórki typowe dla raka surowiczego, często współistnieje ze zmianami o utkaniu surowiczym poza macicą. Dlatego nie spełnia ona kryteriów zmiany przednowotworowej, a stanowi raczej wczesną postać raka inwazyjnego typu surowiczego.

Zgodnie z ostatnimi doniesieniami, za zmianę poprzedzającą wystąpienie raka błony śluzowej trzonu macicy typu surowiczego uznaje się dysplazję gruczołową endometrium (ang. *endometrial glandular dysplasia* – EmGD), która łączy w sobie cechy obu postaci raka endometrium o utkaniu surowiczym – raka śródnabłonkowego oraz raka inwazyjnego.

Słowa kluczowe: rak błony śluzowej trzonu macicy typu surowiczego (USC), dysplazja gruczołowa endometrium (EmGD), rak śródnabłonkowy endometrium typu surowiczego (sEIC), minimalny rak błony śluzowej trzonu macicy typu surowiczego (MUSC), nieinwazyjny rak błony śluzowej trzonu macicy typu surowiczego (NUSC), powierzchowny rak błony śluzowej trzonu macicy typu surowiczego (USSC)

Summary

Uterine serous carcinoma (USC) is an uncommon but aggressive type of endometrial cancer associated with rapid progression of disease and a poor prognosis.

The morphological and clinical features of the typical USC have been well delineated, but its precursor lesion is still under debate in terms of morphology as well as terminology. The putative precursor lesion of USC previously designated as endometrial intraepithelial carcinoma (EIC) or endometrial adenocarcinoma in situ or uterine surface carcinoma is now being referred to as serous EIC. Serous EIC is defined morphologically as replacement of endometrial surface epithelium and glands by frankly malignant cells that resemble the cells of the invasive high-grade endometrial carcinoma. Serous EIC is commonly associated with extrauterine serous carcinoma. Therefore it may be an early form of cancer rather than a precursor lesion. Endometrial glandular dysplasia (EmGD) is a newly defined entity that is commonly and specifically associated with serous EIC and USC. It has been proposed as a true precancerous lesion of USC based on recent studies showing morphological and molecular linkages between these 2 lesions.

Key words: uterine serous carcinoma (USC), endometrial glandular dysplasia (EmGD), serous endometrial intraepithelial carcinoma (sEIC), minimal uterine serous carcinoma (MUSC), noninvasive uterine serous carcinoma (NUSC), uterine surface serous carcinoma (USSC)

Adres do korespondencji:
dr med. **Anna Sobczuk**, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

Rak endometrium typu surowiczego (USC) stanowi ok. 10% wszystkich przypadków raka błony śluzowej trzonu macicy. Występuje głównie u kobiet w wieku pomenopauzalnym (średni wiek – 66 lat), a jego pierwszym objawem jest najczęściej krwawienie z dróg rodnych [1].

W przeciwieństwie do raka trzonu macicy typu endometrioidalnego, nowotwór ten nie wykazuje związku z hiperestrogenizmem i czynnikami do niego usposabiającymi (otyłością, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, monoterapią estrogenową). Statystycznie częściej występuje on u kobiet z rakiem sutka w wywiadzie, leczonych tamoksyfenem oraz po radioterapii [1, 2].

W przeciwieństwie do raka typu endometrioidalnego, powstającego najczęściej na podłożu rozrostu atypowego, typ surowiczy rozwija się głównie w endometrium atroficznym.

Rozpoznanie raka surowiczego wiąże się z poważnym rokowaniem i wysoką śmiertelnością; średnie 5-letnie przeżycie wynosi 54% [2]. Nowotwór charakteryzuje się szybką inwazją myometrium, naczyń limfatycznych i węzłów chłonnych oraz agresywnym rozsiewem śródotrzewnowym, nawet jeśli zmiana w endometrium jest minimalna i nie zajmuje jeszcze mięśnia macicy [3].

Poznanie patogenezy raka surowiczego błony śluzowej trzonu macicy i jego prekursorów jest bardzo ważne ze względu na jego agresywny przebieg oraz nieadekwatną do częstości występowania wysoką umieralność z powodu tego nowotworu.

Zmiany prekursorowe raka trzonu macicy typu surowiczego

Choć cechy morfologiczne i kliniczne typowych postaci raka endometrium typu surowiczego są dziś dobrze znane, to rodzaj zmiany poprzedzającej jego rozwój jest nadal przedmiotem dyskusji.

Pojęcie śródnabłonkowego raka endometrium (EIC), jako zmiany mogącej poprzedzać wystąpienie raka endometrium typu surowiczego, wprowadzili po raz pierwszy Sherman i wsp. w 1992 r. W analizie retrospektywnej obejmującej 13 przypadków raka endometrium typu surowiczego zaobserwowali oni w większości preparatów histopatologicznych występowanie na powierzchni błony śluzowej macicy w sąsiedztwie ognisk raka zmian składających się z atypowych komórek, morfologicznie przypominających wysoce złośliwe komórki raka typu surowiczego [4].

Dokładniejszą analizę związku ognisk typu EIC z powstawaniem nowotworów o utkaniu surowiczym przedstawili w 1995 r. Ambros i wsp. W materiale obejmującym 113 przypadków raka trzonu macicy typu endometrioidalnego, 34 przypadki guza typu mieszanego i 38 przypadków raka endometrium typu surowiczego porównywali cechy histopatologiczne towarzyszące rakowi śródnabłonkowemu. Zmiany typu EIC znamiennie częściej współistniały z rakami o utkaniu surowiczym (89%), rzadziej z rakami typu mieszanego z przeważającą komponentą surowiczą (56% przypadków), a tylko z 6% przypadkami raka typu endometrioidalnego i 4% przypadkami raka typu mieszanego z przeważającą komponentą endometrioidalną. Ogniska EIC towarzyszące rakowi surowiczemu były wyraźnie większe i wieloogniskowe, natomiast w rakach typu endometrioidalnego były małe i pozostawały w ciągłości z główną masą guza. Jednak zawsze granica między prawidłowym endometrium a śródnabłonkowym rakiem surowiczym była wyraźna, nie obserwowano stref przejściowych.

Pod względem histopatologicznym zmiany typu EIC tworzyły najczęściej płaskie ogniska, składające się z jednej lub więcej warstw komórek nabłonka, czasem wnikały brodawkowato w głąb zrębu. Najczęściej pozbawione były gruczołów, niekiedy jednak zawierały tylko nieliczne, bezwładnie rozrzucone zanikowe gruczoły. Komórki tworzące ogniska raka śródnabłonkowego były wielokształtne, czasem sześcienne, w kształcie szpikulców lub kolumniaste. Zawierały gęstą cytoplazmę i wyraźne duże jądra komórkowe z licznymi jąderkami i cienką błoną jądrową. Indeks mitotyczny wynosił średnio 7 mitoz na 10 dużych pól widzenia, liczne były nieprawidłowe figury podziału.

Charakterystyczne dla EIC cechy to przede wszystkim brak stref przejściowych, wieloogniskowość zmian i brak ciągłości z główną masą raka surowiczego, brak inwazji zrębu, naczyń i myometrium. Ambros i wsp. zasugerowali, że rak śródnabłonkowy jest wczesną, nieinwazyjną zmianą poprzedzającą wystąpienie raka, jeśli nie zmianą prekursorową [5].

Niemal w tym samym czasie Spiegel i wsp. opisali te same zmiany jako ECIS – *endometrial carcinoma in situ* [6].

Zheng i wsp. zaproponowali zastąpienie pojęć EIC i ECIS terminem *uterine surface carcinoma* – USC, wskazując na fakt, że zmiany typu EIC i ECIS w endometrium, mimo powierzchownego charakteru, braku naciekania myometrium, często współistnieją z występowaniem ognisk raka surowiczego poza macicą, co może świadczyć o zaawansowaniu procesu nowotworowego. Zatem zmiany te należy traktować raczej jako wczesne postaci raka niż zmiany prekursorowe [7].

Z tego samego powodu Wheeler i wsp. w 2000 r. zaproponowali inny termin – *minimal uterine serous carcinoma* – MUSC, łączący w sobie cechy EIC i USC. Zdaniem autorów zmiany typu EIC I USC trudno jest odróżnić w preparatach histopatologicznych, jeśli tworzą ogniska mniejsze niż 1 cm. Biorąc pod uwagę ich podobne cechy kliniczne: skłonność do przerzutów poza macicę – nawet przy braku lub minimalnej inwazji myometrium – oraz podobne postępowanie lecznicze, autorzy

poddali w wątpliwość konieczność ich rozróżniania [8, 9].

W tym samym czasie Soslow i wsp. na podstawie analizy 3 przypadków EIC współistniejącego z rozsiewem śródotrzewnowym wprowadzili termin *noninvasive endometrial serous carcinoma* – NESC, wskazując na nietypowy charakter zmian typu EIC i konieczność agresywnego postępowania leczniczego [10–12].

Obecnie, zgodnie z klasyfikacją WHO z 2003 r., przyjęto, że prekursorem raka endometrium typu surowiczego jest surowiczy śródnabłonkowy rak endometrium (ang. *serous endometrial intraepithelial carcinoma* – sEIC) [12].

Surowiczy śródnabłonkowy rak endometrium (sEIC)

Surowiczny śródnabłonkowy rak endometrium definiowany jest jako zmiana płaska lub o strukturze brodawkowatej, składająca się z proliferujących komórek przypominających wysoce złośliwe komórki raka typu surowiczego, zastępujących prawidłowe komórki nabłonka lub gruczoły endometrium. Zmiana ta nie zajmuje zrębu, myometrium oraz naczyń limfatycznych [5, 14].

Ostatnio poddawana jest w wątpliwość hipoteza, że sEIC jest właściwą zmianą prekursorową raka typu surowiczego [14]. Wątpliwości budzi również częste współistnienie ze zmianami typu sEIC rozsianych poza macicą ognisk o utkaniu USC oraz częste nawroty choroby po zastosowanym leczeniu.

Wheeler i wsp. opisali współistnienie ognisk raka typu surowiczego poza macicą w 7 na 21 badanych przypadków EIC i USC. Występowanie ognisk raka surowiczego poza macicą ma największą wartość prognostyczną w zmianach typu sEIC [8].

Soslow i wsp. uważają, że zmiany w otrzewnej mogą być synchronicznym pierwotnym nowotworem współistniejącym z sEIC albo efektem rozsiewu komórek nowotworowych z ognisk w endometrium drogą naczyń limfatycznych lub przez jajowody.

Tab. I. Porównanie cech morfologicznych endometrialnej dysplazji gruczołowej i raka endometrialnego śródnabłonkowego (wg Zengha i wsp.)

Cecha	Endometrium atroficzne	Endometrialna dysplazja gruczołowa (EmGD)	Surowiczy endometrialny rak śródnabłonkowy (sEIC)
wielkość komórki	prawidłowa	powiększone 2–3-krotnie	powiększone 4–5-krotnie
biegunowość komórki	zachowana	może być niezachowana	niezachowana
cytoplazma	skąpa	obfita	obfita
jądro komórkowe			
– powiększenie	nie występuje	1,5–2 razy	2–4 razy
– warstwowość	zwykle nie występuje	może być obecna	może być obecna
– hiperchromazja	umiarkowana	jeśli obecna, słaba lub umiarkowana	jeśli obecna, umiarkowana lub znaczna otwarta
– struktura chromatyny	zbita	ziarnista	
– kształt	owalny lub kolumniasty	owalny lub wydłużony	owalny lub nieregularny
– jąderka	zwykle niewidoczne	widoczne, ale mało wyraźne	wyraźne, identyczne jak w raku typu surowiczego
figury mitotyczne	nie występują	pojedyncze	liczne
apoptoza	nie występuje	często	często
struktura gruczołów			
– pojedyncze gruczoły		często	często
– zespoły gruczołów		mogą być obecne	mogą występować
– gruczoły o układzie siateczkowym		nie występują	mogą występować
współistnienie z polipami endometrialnymi		często	często

Badania molekularne wykazały, że mutacje genu *P53* występujące w obu typach zmian są identyczne, co pozwoliło wnioskować, że są to przerzuty raka śródnabłonkowego, a nie pierwotny rak surowiczy otrzewnej [10]. Badania Jordana i wsp. wykazały, że najbardziej prawdopodobny wydaje się rozsiew przez jajowody. Autorzy zaobserwowali współistnienie USC i ognisk o utkaniu raka surowiczego w jajowodach w 20% przypadków [1].

Podobne obserwacje poczynili Hui i wsp. Wśród 40 przypadków MUSC, w 3 przypadkach stwierdzono istnienie raka poza macicą [11].

W innych nowotworach złośliwych, m.in. raku szyjki macicy, piersi, prostaty, widoczna jest następująca sekwencja zmian: prawidłowy nabłonek, dysplastyczny nabłonek, *carcinoma in situ*, inwazyjny rak. Wydaje się prawdopodobne, że między prawidłowym endometrium a surowiczym EIC istnieje jeszcze zmiana pośrednia.

Endometrialna dysplazja gruczołowa – właściwa zmiana prekursorowa raka błony śluzowej trzonu macicy typu surowiczego?

Zgodnie z ostatnimi doniesieniami, najwcześniej wykrywalne histopatologicznie stadium raka błony śluzowej trzonu macicy typu surowiczego reprezentuje dysplazja gruczołowa endometrium (EmGD). Dotychczas nie stwierdzono, by zmianie tej – jeśli nie współistnieje ona z sEIC czy USC – towarzyszyły ogniska o utkaniu surowiczym poza macicą [15].

Zdaniem Zengha i wsp., to właśnie dysplazja gruczołowa endometrium (EmGD) jest właściwą zmianą przednowotworową [15–17]. Przemawia za tym występowanie stref przejściowych między EmGD a surowiczym EIC oraz między surowiczym EIC a rakiem typu USC oraz brak takich obszarów między dysplazją a rakiem inwazyjnym, mniejszy stopień atypii komórkowej w EmGD niż w zmianach typu sEIC.

Ogniska dysplazji często towarzyszą zmianom typu sEIC, natomiast w USC są zwykle wieloogniskowe i niezwiązane z główną masą guza. W EmGD wartości indeksu ekspresji p53 oraz wskaźnika proliferacji (indeks ekspresji Ki-67) są niższe w porównaniu do sEIC, ale wyższe niż w endometrium atroficznym.

Dysplazja najczęściej występuje w endometrium atroficznym, rzadziej w endometrium z niewielkim stopniem proliferacji, bardzo rzadko w endometrium proliferacyjnym, może pojawiać się na powierzchni endometrium lub w wewnętrznych warstwach błony śluzowej trzonu macicy, często w obrębie zmian polipowatych. Ogniska EmGD utworzone są przez owalne lub okrągłe komórki z powiększonymi 2–3-krotnie jądrami komórkowymi w stosunku do komórek prawidłowego atroficznego endometrium.

Atypia komórkowa jest mniej nasilona w EnGD niż w sEIC, ale znacznie większa niż w prawidłowym endometrium atroficznym, stopień hiperchromazji jąder komórkowych jest mniejszy niż w zmianach typu sEIC, a niektóre komórki dysplastyczne mają szpilkowaty wygląd (*hobnailing* – jądra wciskają się do szczytów cytoplazmy komórek) [15–17].

Najważniejsze cechy histopatologiczne charakterystyczne dla endometrialnej dysplazji gruczołowej (EmGD) wg Zengha i wsp. zestawiono w tab. I.

Diagnostyka immunohistochemiczna zmian typu EmGD

Liczne badania immunohistochemiczne wykazały, że w przeciwieństwie do raka endometrioidalnego, w raku surowiczym stwierdza się wysokie indeksy ekspresji genów *P53* i Ki-67 [18–21].

Gen *P53* jest genem supresorowym (antyonkogenem). Produkuje białko p53, które bierze udział w regulacji cyklu komórkowego, kontroli naprawy DNA oraz inicjacji apoptozy.

Zasadnicza funkcja p53 wiąże się z zapobieganiem przekazywania zaburzeń genetycznych komórkom potomnym przez wydłużenie fazy G1 cyklu komórkowego, co umożliwia naprawę uszkodzonych fragmentów nici DNA. Mutacje genu *P53* mogą powodować z jednej strony możliwość przekazywania komórkom potomnym uszkodzonych fragmentów DNA oraz z drugiej – umożliwiają powstanie komórki nieśmiertelnej. Istnieją dwie formy białka p53. Pierwszą z nich jest białko zdrowe, określane najczęściej jako dzikie (ang. *wild-type* p53). Drugą formą jest białko powstające na drodze mutacji genu *P53*, które jest pozbawione swojej funkcji supresorowej i określane jako białko zmutowane (ang. *mutant-type* p53). Mutacje genu *P53* typu *missense* powodują stabilizację białka p53 i jego gromadzenie w jądrze komórkowym. Dzikie białko p53 charakteryzuje się bardzo krótkim okresem półtrwania. Z tego powodu w badaniach immunohistochemicznych nie stwierdza się jego obecności, natomiast białko zmutowane (mt-p53) ma dłuższy okres półtrwania i jest wykrywane za pomocą tej metody.

W prawidłowym endometrium nie obserwowano ekspresji zmutowanego białka p53. Najwyższą ekspresję obserwuje się głównie w rakach typu surowiczego (80% przypadków), natomiast rzadko w rakach typu endometrioidalnego (w 20%) oraz w atypowych rozrostach. W dysplazji gruczołowej ekspresja zmutowanego białka p53 jest mniej nasilona niż w sEIC i raku surowiczym, ale bardziej wyraźna niż w endometrium atroficznym [18–21]. Intensywność odczynu immunohiostochemicznego (liczba zabarwionych komórek, intensywność, różnorodność zabarwienia) na obecność zmutowanego białka p53 mierzona w skali 1–12 w dysplazji gruczołowej wynosi średnio 4–6, w zmianach typu sEIC i w raku surowiczym powyżej 7, a w endometrium prawidłowym

poniżej 3 [15–17]. Wyniki te potwierdzają zatem, że mutacja genu *P53* występuje we wczesnym etapie kancerogenezy USC, a oznaczanie produktu jego ekspresji może być pomocne we wstępnej identyfikacji zmian typu EmGD.

Antygen Ki-67 występuje w proliferujących komórkach. Zdaniem wielu autorów badanie ekspresji tego białka pozwala na szybką i powtarzalną ocenę frakcji wzrostowej badanej populacji komórek. Ekspresja tego białka może służyć jako marker niezrównoważonego wzrostu [18, 19]. W prawidłowym cyklu menstruacyjnym najwyższa ekspresja Ki-67 występuje w fazie proliferacyjnej, a najniższa w fazie wydzielniczej. W dotychczasowych badaniach stwierdzono wysoką ekspresję Ki-67 w przypadkach rozrostu złożonego błony śluzowej macicy oraz raka endometrium. Niska ekspresja występuje m.in. w polipach endometrialnych oraz w endometrium z atypowym rozrostem.

Indeksy proliferacji Ki-67 (% zabarwionych proliferujących komórek) w endometrium atroficznym wynoszą zwykle poniżej 20%, w EmGD 25–50%, a w zmianach typu sEIC i w raku surowiczym powyżej 75% [18–21].

Podsumowanie

Jak wynika ze wstępnych doniesień, dysplazja gruczołowa endometrium wydaje się spełniać kryteria zmiany prekursorowej raka trzonu macicy typu surowiczego. Cechy morfologiczne i immunohistochemiczne tej zmiany wskazują, że stanowi ona stadium pośrednie między prawidłowym endometrium atroficznym a surowiczym rakiem śródnabłonkowym. Oznaczanie ekspresji antygenu Ki-67, podobnie jak zmutowanego białka p53, za pomocą metod immunohistochemicznych może być przydatne we wstępnej identyfikacji ognisk EmGD. Należy jednak podkreślić, że do chwili obecnej przeprowadzono niewiele badań prospektywnych dotyczących EmGD i brak jest jasnych kryteriów rozpoznawania, jak i standardów postępowania klinicznego w dysplazji gruczołowej endometrium. Konieczne są zatem dalsze wieloośrodkowe badania histopatologów, genetyków i klinicystów, które być może rzucą nieco więcej światła na problem zmian prekursorowych raka błony śluzowej trzonu macicy typu surowiczego.

Piśmiennictwo

1. Jordan L, Abdul- Kader M, Al- Nafussi. Uterine serous papillary carcinoma: Histopathologic changes within the female genital tract. Int J Gynecol Cancer 2001; 11: 283-9.
2. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. J Epidemiol Biostat 2001; 6: 47-86.
3. Carcangiu M, Chambers J. Uterine papillary serous carcinoma: a study on 108 cases with emphasis on the prognostic significance of associated endometrioid carcinoma, absence of invasion, and concomitant ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1992; 47: 298-305.
4. Sherman M, Bitlerman P, Rosenshein N, et al. Uterine serous carcinoma: a morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. Am J Surg Pathol 1992; 16: 600-10.
5. Ambros R, Sherman M, Zahn C, et al. Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. Hum Pathol 1995; 26: 1260-7.
6. Spiegel G. Endometrial carcinoma in situ in postmenopausal women. Am J Surg Pathol 1995; 19: 417.
7. Zheng W, Khurana R, Farahmand S, et al. P53 immunostaining as an significant diagnostic marker for uterine surface carcinoma- precursor lesion of uterine papillary serous carcinoma. Am J Surg Pathol 1998; 22: 1463-73.
8. Wheeler D, Bell K, Kurman R, et al. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. Am J Surg Pathol 2000; 24: 797-806.
9. Hui P, Kelly M, O'Malley D, et al. Minimal uterine serous carcinoma: a clinicopathological study of 40 cases. Mod Pathol 2005; 18: 75-82.
10. Soslow RA, Pirog E, Isacson C. Endometrial intraepithelial carcinoma with associated peritoneal carcinomatosis. Am J Surg Pathol 2000; 24: 726-32.
11. Gehrig P, Groben P, Fowler W, et al. Noninvasive papillary serous carcinoma of the endometrium. Obstet Gynecol 2001; 97: 153-7.
12. Baergen R, Warren C, Isacson C, et al. Early uterine serous carcinoma: clonal origin of extrauterine disease. Int J Gynecol Pathol 2001; 20: 214-9.
13. Silverberg SG, Mutter GL, Kurman RJ, et al. Tumors of the uterine corpus. Epithelial tumors and related lesions. In: World Health Organization Classification of Tumors. Third Series, Pathology and Genetics: Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Tavassoli FA, Devilee P (eds). IARC Press, Lyon 2003; 224.
14. Zheng W, Schwartz P. Serous EIC as an early form of uterine papillary serous carcinoma: recent progress in understanding its pathogenesis and current opinions regarding pathologic and clinical management. Gynecol Oncol 2005; 96: 579-82.
15. Zheng W, Liang S, Yu H, et al. Endometrial glandular dysplasia: a newly defined precursor lesion of uterine papillary serous carcinoma. Part I: morphologic features. Int J Surg Pathol 2004; 12: 207-23.
16. Zheng W, Liang SX, Yi X, et al. Occurrence of endometrial glandular dysplasia precedes uterine papillary serous carcinoma. Int J Gynecol Pathol 2007; 26: 38-52.
17. Liang S, Chambers S, Cheng L, et al. Endometrial glandular dysplasia: a putative precursor lesion of uterine papillary serous carcinoma. Part II: molecular features. Int J Surg Pathol 2004; 12: 319-31.
18. Tashiro H, Isaacson C, Ross L, et al. P53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. Am J Pathol 1997; 150: 177-85.
19. Moll U, Chalas E, Auguste M, et al. Uterine papillary serous carcinoma evolves via a p53- driven pathway. Hum Pathol 1996; 27: 1295-300.
20. Sherman M. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. Mod Pathol 2000; 13: 295-308.
21. Tyliński W, Kobos J, Surkont G i wsp. Znaczenie ekspresji genów p53 i bcl-2 oraz antygenu proliferacji komórkowej Ki-67 w transformacji złośliwej w tkance gruczołowej błony śluzowej jamy macicy. Prz Menopauz 2003; 6: 24-30.