

**UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË
DEPARTAMENTI I ANATOMISË PATOLOGJIKE
DHE MJEKESISE LIGJORE**

**KORRELIMI KLINIKO-HISTOPATOLOGJIK E IMUNOHISTOKIMIK NË
KARCINOMËN E ENDOMETRIT NË POPULLATËN SHQIPTARE. NJË MËNYRË E
RE NË ORIENTIMIN TERAPEUTIK**

**Disertacion
Për Marrjen e Gradës Shkencore**

DOKTOR

**Disertanti:
Armela Priftaj**

**Udhëheqës Shkencor:
Prof. Asc. Dr. Arben Lloja**

TIRANË 2023

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË
FAKULTETI I MJEKËSISË**



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

DISERTACION
I PARAQITUR NGA

Znj. Armela PRIFTAJ

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: ANATOMI PATOLOGJIKE

TEMA: “KORRELIMI KLINIKO-HISTOPATOLOGJIK E IMUNOHISTOKIMIK NE KARCINOMEN E ENDOMETRIT NE POPULLATEN SHQIPTARE, NJE MENYRE E RE NE ORIENTIMIN TERAPEUTIK”

MBROHET NË DATË: 27/06/2023 PARA JURISË:

- | | |
|-----------------------------------|---------|
| 1. Prof. Majlinda Ikonomi | KRYETAR |
| 2. Prof. Margarita Resuli (Gjata) | OPONENT |
| 3. Prof. Mehdi Alimehmeti | OPONENT |
| 4. Prof. Adriana Babameto | ANËTAR |
| 5. Prof. Zamira Ylli | ANËTAR |

Parathënie

Uterusi përbëhet nga tre shtresa, të cilat janë endometriumi , që është shtresa e brendshme mukozale, myometriumi pjesa muskulore dhe perimetriumi shtresa veshëse e jashtme ose seroza. Endometri është nën ndikimin e hormoneve ovariale dhe ndryshon në aspektin morfologjik dhe funksional në mënyrë ciklike. Cdo muaj ai proliferon duke u bërë gati për të pritur një koncept të mundshëm dhe kur kjo nuk ndodh, pjesa e sipërme e tij shkolitet duke u eliminuar me gjakun menstrual. Kjo aftësi e jashtëzakonshme proliferuese e tij ruhet edhe pas ndërprerjes së funksionit të vezoreve në menopauzë. Nëse në këtë periudhë ndodh që ai të stimulohet me hormone ekzogjene, ai e rifiton funksionin e vetë proliferativ. Kohët e fundit është vënë gjithnjë e më shumë në pah se nën emrin kancer endometrial përfshihen një grup tumoresh mjaft heterogjene në aspektin klinik, morfologjik dhe gjenetik. Klasifikimet tradicionale janë bazuar vetëm mbi karakteristika morfologjike dhe, duke qenë të natyrës prognostike, janë të kufizuara në parashikimin e reagimit të pacientes ndaj trajtimit. Së fundmi është kuptuar se mutacionet gjenetike ose veprimi epigjenetik mbi gjenomën kanë mjaft ndikim në kacinogjenezën e neoplazive endometriale. Klasifikimi i ri i karcinomave endometriale ka marrë në konsideratë këto mutacione, të cilat luajnë rol edhe në mjekimin e mëtejshëm të pacienteve në një përpjekje për të identifikuar objektivat e mundshëm për trajtimin e individualizuar të tyre. Me këtë studim jemi përpjekur të hedhim dritë mbi praninë e këtyre mutacioneve dhe specifikisht vlerësimin e shprehjes imunohistokimike të proteinave të riparimit të mospërputhjes MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 si dhe shoqërimin e mundshëm të tyre me faktorë të tjerë histopatologjike, në një përpjekje për të orientuar manaxhimin terapeutik të pacienteve.

Falënderime dhe mirënjohje

Falënderoj të gjithë pedagogët dhe kolegët e mi Anatomico-Patologë si dhe stafin e Laboratorit të Anatomisë Patologjike pranë SUOGJ "Mbretëresha Geraldinë" për të gjithë mundësitë që më krijuan për realizimin e këtij studimi.

Falënderime të veçanta për udhëheqësin tim shkencor Prof. Asc. Arben Lloja, për këshillat profesionale dhe mbështetjen e tij, si dhe Prof. Mehdi Alimehmetin i cili me orientimin e tij më ndihmoi për të çuar më tej punën kërkimore.

Falënderime dhe mirënjohje për Prof. Majlinda Ikononi për frymëzimin, mbështetjen dhe asistencën shkencore që në hapat e mia të para si anatomopatologe e deri në finalizimin e këtij studimi.

Falë mbështetjes së familjes sime dhe mikeshes sime Dr. Esmeralda Thoma kjo punë kërkimore u arrit të cohet deri në fund. Iu jam thellësisht mirënjohëse.

Shkurtime

CBHT - Terapi me hormone bioidentike të paaprovuara nga FDA

CRC - kancer kolorektal

dMMR - Riparim i Mospërputhjes Deficitar

EC - Karcinoma Endometriale

ProMisE - Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer

LS - Lynch Syndrome

LUS - Karcinomat e segmentit të poshtëm uterin

MLH1 - Proteine/gjen i riparimit

MMR - Riparim i mosperputhjes

MSH2 - Proteine/gjen i riparimit

MSH6 - Proteine/gjen i riparimit

MSI - Instabiliteti mikrosatellitor

PMS2 - Proteine/gjen i riparimit

POLEmut - mutacione ne gjenin POLE

p53abn - gjeni p 53 anormal

NSMP - pa profil specifik molekular

TCGA- Atlasi i Gjenomës së Kancerit

TIL - limfocite qe infiltrojne tumorin

WHI - Women's Health Initiative

WHO - Organizata boterore e Shendetesise

Përmbajtja

I HYRJE	11
1.1 Endometri	11
1.1.1 Embriologjia	11
1.1.2 Endometri normal	11
1.2 Karcinoma endometriale	13
1.2.1 Epidemiologjia	13
1.2.2 Faktorët e rrezikut	13
1.2.2.a. <i>Obeziteti</i> (i paraqitur si indeksi i masës trupore dhe raporti bel/ije) [10]	13
1.2.2.b <i>Pariteti</i>	14
1.2.2.c. <i>Diabeti</i>	14
1.2.3 Klinika	14
1.2.4 Faktorët prognostikë	14
1.2.4.1 Faktorë prognostikë klinikë:	15
1.2.4.1.a. Moshë	15
1.2.4.1. b Pariteti	15
1.2.4.2 Faktorë prognostikë patologjikë	15
1.2.4.2.a. Nëntipi histologjik	15
1.2.4.2.b. Grada histologjike	16
1.2.4.2.c. Stadi tumoral	16
1.2.4.2.d. Invazioni miometrial	16
1.2.4.2.e. Invazioni limfovaskular	17
1.2.4.2.f. Karcinomat e segmentit të poshtëm uterin (LUS)	17
1.2.4.2.g. Citologjia peritoneale	17
1.2.4.2.h. Metastaza në limfonodula	18
1.2.4.2.i. Receptorët hormonalë steroide	18
1.2.4.2.j. Ploidia e ADN	19
1.2.4.2.k. Indeksi i proliferimit	19
1.2.4.2.1. Her 2	19
1.2.4.2.m. L1CAM	20
1.3. Klasifikimi i karcinomes endometriale	20
1.3.1 Klasifikimi morfologjik	20
1.3.2 Tipat histologjike	21
1.3.2.1. Karcinoma endometrioide	21
1.3.2.2. Karcinoma seroze	22

1.3.2.3. Karcinoma me qeliza të qarta	22
1.3.2.4. Karcinosarcoma	23
1.3.2.5. Tumoret mikse	23
1.3.3 Klasifikimi molekular	23
1.3.3.1 Mekanizmi i riparimit të mospëputhjes	24
1.3.3.2 Prognoza sipas secilit grup	25
1.3.3.3 Klasifikimi sipas PROMISE	25
1.3.3.4 Karcinomat endometriale POLE mutated	26
1.3.3.4.a. Karakteristika klinike dhe histopatologjike të karcinomave endometriale me mutacione POLE:	27
1.3.3.4. b Diagnoza e karcinomave endometriale POLE mutated :	27
1.3.4 Karcinomat me dMMR	27
1.3.4.1. Lynch syndrome	28
1.3.4.2. Karakteristika klinike dhe patologjike të dMMR EC	28
1.3.4.3. Përse duhet të bëhet mmr testing	29
1.3.4.4 Testet diagnostike	29
1.3.4.5. Si bëhet vlerësimi i paraqitjes së shprehjes së proteinës MMR në inde	30
1.3.4.6. Problemet në interpretimin e MMR IHC	30
1.3.4.7 Terminologjia e raportimit për MMR IHC	31
1.3.5 P53 ihc për detektimin e mutacionit TP53	32
1.4 Paraqitja klinike	35
1.5 Diagnoza	35
1.6 Stadifikimi preoperator	36
1.7 Trajtimi kirurgjikal	38
1.8 Terapia adjuvante	38
II METODOLOGJIA	40
2.1 Qëllimi	40
2.2 Objektivat	40
2.3 Materiali dhe Metoda	40
2.4 Metodologjia e analizës statistikore	42
III REZULTATE	42
IV DISKUTIM	63
V PERFUNDIME	73
VI REKOMANDIME	74
VII BIBLIOGRAFIA	75

Lista e figurave

Figura 1 Endometer normal (faze sekretore)	11
Figura 2. Endometer normal – atrofia	11
Figura 3. Endometer - faze sekretore	12
Figura 4. Endometer atrofik	12
Figura 5. Karcinoma endometrioidë	22
Figura 6. Skeme e manaxhimit të defekteve të riparimit të mosperputhjes	34
Figura 7. Histogrami i moshës së pacientëve	43
Figura 8. Shpërndarja e rasteve sipas grupmoshës	43
Figura 9. Moshë mesatare e pacientëve me dhe pa deficiençë	49
Figura 10. Frekuenca e korrelimeve klinike	51
Figura 11 Thellesia e invazionit myometrial	52
Figura 12 Grada citologjike	52
Figura 13 Menyra e rritjes së tumorit	53
Figura 14 Modeli i invazionit	53
Figura 15. Moshë mesatare e pacientëve me dhe pa deficiençë	55
Figura 16 Shpërndarja e pacientëve PMS2 sipas diferencimit dhe stadi	55
Figura 17 Frekuenca e korrelimeve klinike	56
Figura 18. Thellesia e invazionit myometrial	57
Figura 19. Grada citologjike	57
Figura 20 Menyra e rritjes së tumorit	58
Figura 21 Modeli i invazionit	58
Figura 22 Kuba ROC e TIL për parashikimin e deficiençës së proteinave të riparimit	59
Figura 23 Faktoret prediktore për deficiençë. Regresioni logjistik univariat	61
Figura 24. Faktoret prediktore për deficiençë. Regresioni logjistik multivariat	62
Figura 25. IHC për MLH1 - shprehje e proteinës MLH1	66
Figura 26. IHC për MLH1 - mungesë e shprehjes së MLH1	66
Figura 27. Ngjyrim HE - limfocitet peritumorale	69
Figura 28. Ngjyrim HE - limfocitet intratumorale	69
Figura 29. Ngjyrim HE. Metaplazi mucinoze e endometrit	70
Figura 30 . Diferencimi . a) Ngjyrimi HE, b) Shprehja e MLH1	71
Figura 31. Ngjyrim HE. a) Modeli i invazionit të tipit MELF	72

Lista e tabelave

Tabela 1. Klasifikimi i tumoreve uterine sipas WHO në bazë të ndërtimit histopatologjik	20
Tabela 2: Përkufizimi FIGO për ndarjen në gradë të karcinomës endometriale	21
Tabela 3 Karcinoma me mutacione POLE: rekomandime dhe komente nga grupi i punës	27
Tabela 4. Terminologjia e rekomanduar për raportimin e imunohistokimisë së proteinave të riparimit të mospërputhjes (MMR IHC) +/- Rezultatet e metilimit të promotorit MLH1	31
Tabela 5. MSI: rekomandime dhe komente nga grupi i punës	32
Tabela 6. Klasifikimi FIGO/ TNM	36
Tabela 7. Karakteristikat demografike te pacienteve (N=64)	42
Tabela 8. Karakteristikat klinike te pacienteve (N=64)	44
Tabela 9. Karakteristikat klinike te pacienteve (N=64)	45
Tabela 10. Korrelimi kliniko-histopatologjik i MSH6 (N=1)	47
Tabela 11. Korrelimi kliniko-histopatologjik i MLH1 (N=12)	48
Tabela 12. Korrelimi kliniko-histopatologjik i PMS2 (N=13)	54

Abstrakt

Hyrje: Kanceri uterin renditet i gjashti ndër kanceret më të diagnostikuara tek gratë në të gjithë botën. Klasifikimi i ri i Atlasit të Gjenomit të Kancerit e paraqiti kancerin endometrial si të ndarë në kater grupe të reja molekulare. Zbulimi i ketyre grupeve i ka dhënë një drejtim të ri diagnozes dhe trajtimit të kesaj sëmundjeje. Në nëngrupin e dytë përfshihen karcinomat që lidhen me deficite në sistemin e riparimit të mospërputhjes dhe sindromën Lynch. Proteinat kryesore të riparimit të mospërputhjes janë MLH1, MSH2, MSH6 dhe PMS2 dhe ato veprojnë duke korregjuar gabimet në replikimin e ADN dhe si për pasojë në supresimin e kancerit. Defektet në riparimin e mospërputhjes (MMR) çojnë në një gjendje të njohur si paqëndrueshmëria mikrosatelitore (MSI).

Qëllimi: Qëllimi i studimit ishte studimi i paqëndrueshmërisë mikrosatelitore në kancerin endometrial duke përdorur shprehjen imunohistokimike të proteinave riparuese të mospërputhjes (MLH1, MSH2, MSH6 dhe PMS2) prevalencën e tyre dhe korrelacionet e mundshme me faktore të ndryshëm histopatologjikë.

Materiali Dhe Metoda: Gjashtëdhjetë e katër raste EC u studiuan duke përdorur imunohistokiminë MLH-1, MSH-2, MSH-6 dhe PMS-2 dhe shprehja e tyre u lidh me parametra të ndryshëm klinikopatologjikë.

Rezultate: Nga proteinat e riparimit të mosperputhjes MSH2 u gjet normale në 100% të pacienteve. MSH6 rezultoi deficiente në një rast 1.6% të pacienteve, MLH1 rezultoi deficiente në 12 raste ose 18.8% të pacienteve dhe po ashtu PMS2 rezultoi deficiente në 12 raste ose 18.8% të pacienteve. U gjet shoqërim sinjifikant i MLH1 me moshën e madhe ($p < 0.01$), diferencimin ($p < 0.01$), stadin ($p < 0.01$), LIV ($p < 0.01$), TIL ($p < 0.01$), nekrozin, praninë e limfociteve peritumorale ($p = 0.02$), dhe gradën citologjike ($p = 0.01$). U gjet shoqërim sinjifikant i PMS2 me moshën e madhe ($p < 0.01$), diferencimin ($p < 0.01$), stadin ($p = 0.01$), LIV ($p = 0.01$), TIL ($p = 0.01$), nekrozin ($p = 0.02$), dhe gradën citologjike ($p < 0.01$).

Konkluzion: Metoda relativisht të arritshme e jo shumë të shtrenjta si IHC mund të ndihmojë për të arritur të pacientet potencialisht bartese të sindromës Lynch dhe mund të paralajmërohen për rrezikun e kesaj Sindrome dhe mundësinë e metejshme për parandalimin e patologjive malinje të lidhura me të. Po kështu këto paciente me dMMR kanë një mundësi shumë të mirë për të përfituar nga imunoterapia. Për këto arsye do të ishte e rekomandueshme futja e ketyre ekzaminimeve në ekzaminimin rutine të kancerit endometrial. Lidhja e statusit MMR me karakteristikën të ndryshme klinike ndihmon në prediktimin e pacienteve me më tepër mundësi për dMMR.

Fjalë Kyc: kanceri endometrial, riparimi i mospërputhjes, Sindroma Lynch

I HYRJE

1.1 Endometri

1.1.1 Embriologjia

Sistemi urogenital e merr origjinën nga mesoderma intermediare. Gjatë diferencimit të këtyre indeve disa qeliza shkojnë drejt linjës epiteliale duke formuar tubulat, që do të japin fillesat e traktit riprodhues. Në këtë fazë embrioni ka duktet Ëolfiane që kanë mundësinë të diferencohen drejt traktit genital mashkullor dhe duktet Mülleriane të cilat mund të japin fillesën e traktit genital femëror. Pas këtij momenti në vaësi të pranisë së kromosomeve XX, nga duktet Mülleriane do të formohen oviduktet, uterus, columi dhe pjesa e sipërme e vaginës [188]. Në lindje endometri paraqet një arkitetkturë të cekët dhe sipërfaqësore [189].

1.1.2 Endometri normal

Në pubertet, endometri merr formën e vetë të pjekur. Ai përbëhet nga dy shtresa të veçanta (Figura 1). Dy të tretat e sipërme të tij përfaqësojnë shtresën funksionale, e cila është e pranishme vetëm gjatë jetës riprodhuese dhe një e treta e poshtme e tij, shtresën bazale. Të dyja këto shtresa dallojnë nga njëra tjetra nga mënyra si i përgjigjen stimujve hormonalë [152, 190].

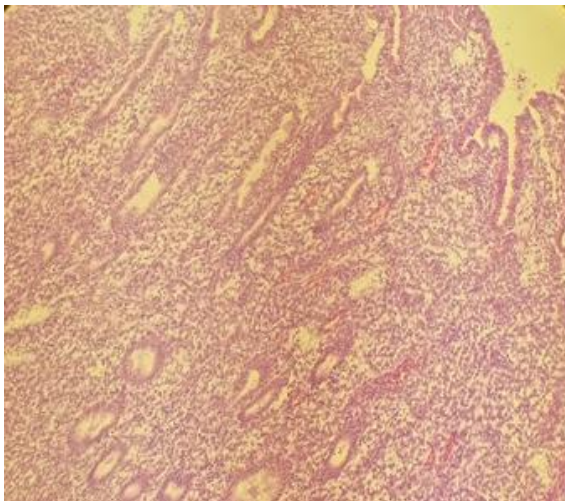


Figura 1. Endometer normal - faze sekretore

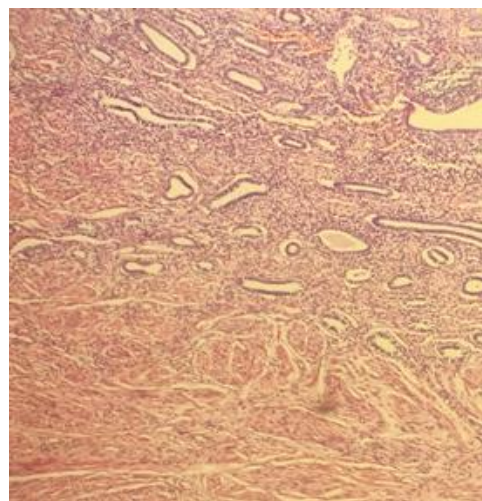


Figura 2. Endometer normal - atrofi

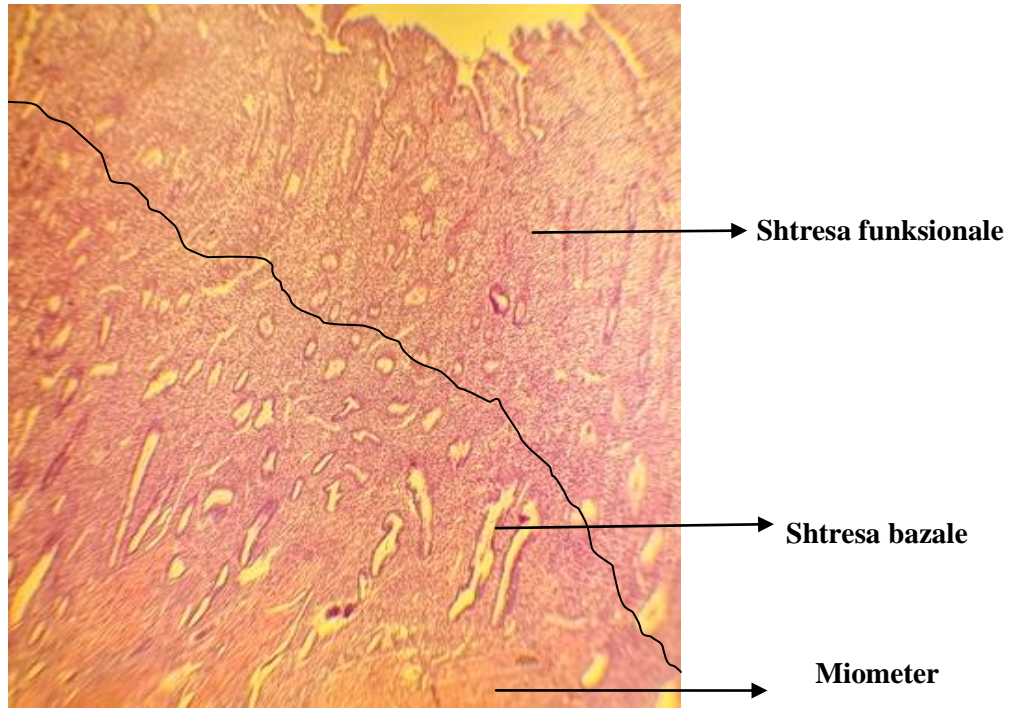


Figura 3 Endometer - faze sekretore

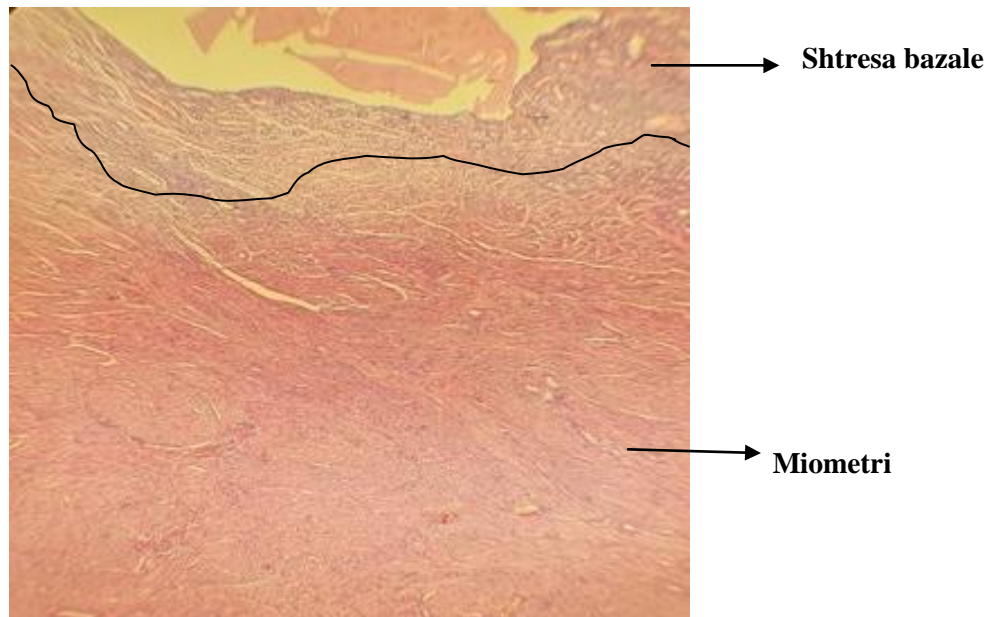


Figura 4 Endometer - atrofi

1.2 Karcinoma endometriale

1.2.1 Epidemiologjia

Kanceri uterin renditet i gjashti ndër kanceret më të diagnostikuara tek gratë në të gjithë botën. Në vitin 2020 u diagnostikuan 417,000 raste të reja me kancer endometrial dhe 97,000 vdekje prej kësaj sëmundjeje [141].

Incidenca është e , më e lartë në vendet e zhvilluara, ku më e lartë me 21.1 raste për 100.000 gra paraqitet në Amerikën e Veriut dhe më e ulët në vendet në zhvillim, ku më e ulëta është në Afrikën e mesme, me 2,3 raste për 100.000 gra.

Këto ndryshime regionale janë më të vogla , përsa i përket vdekshmërisë, ku më e lartë ajo paraqitet në Europën Lindore, Karaibe dhe Amerikën e Veriut.

Sipas Bazës së të dhënave të mbikqyrjes, epidemiologjisë dhe rezultatit përfundimtar (SEER), në Shtetet e Bashkuara raportohet rritje e incidencës së kancerit endometrial.

Të dhënat e databazës së Programit SEER për vitet 1975 - 2014 kanë treguar se :

Incidenca e këtij kanceri ka qenë konstante nga viti 1992 në 2002 (gratë 50-74 vjeç). Në vitet vijuese është vënë re një rritje e kësaj incidence me 2,5 % në vit, duke paraqitur një rritje totale prej 10% për vitet 2006-2012 [140].

Në vitin 2012 u publikuan të dhënat e para të Studimit të ËHI, sipas të cilit përdorimi i terapive të kombinuara estrogen-progestin, sillte më tepër rreziqe sesa përfitime për gratë në menopauzë [142]. Pikërisht rënia në përdorimin e këtyre terapive pas këtij publikimi, mund të jetë një nga arsyet e rritjes së incidencës së kancerit endometrial, së bashku me rritjen e përdorimit të CBHT (terapi me hormone bioidentike të paaprovuara nga FDA) dhe rritjen e prevalencës së obezitetit dhe diabetit [140].

1.2.2 Faktorët e rrezikut

Si faktorë rreziku në kancerin e endometrit janë përmendur mjaft faktorë si indekset antropometrike, dieta, aktiviteti fizik, kushtet mjekësore, përdorimi i terapisë hormonale, markera biokimikë, historia gjinekologjike dhe pirja e duhanit. Sipas një studimi revieë ombrellë të paraqitur së fundmi vetëm tre prej tyre u pa se kishte prova të forta që i lidhnin ato me kancerin e endometrit [9]. Këta tre faktorë janë:

1.2.2.a. *Obeziteti (i paraqitur si indeksi i masës trupore dhe raporti bel/ije) [10]*

Mekanizmi i veprimit të obezitetit si një faktor rreziku për kancerin e endometrit është kompleks dhe ka në themel të tij krijimin e një disbalance hormonale. Në gratë në moshë fertile ovaret prodhojnë hormonet seksuale estrogen dhe progesteron [1]. Në menopauzë kjo ndërpritet dhe është indi dhjamor që merr rol në prodhimin e estrogenit. Kjo realizohet nëpërmjet enzimës aromatazë, e cila shndërron androgjenet në estrogen. Me shtimin e sasisë së indit dhjamor, rritet dhe niveli i aromatazës [6,8], duke prodhuar kështu sasi të rritura të estrogenit. Po kështu në

obezitet ka një ulje të niveleve të proteinës lidhëse të hormoneve seksuale, duke bërë kështu që sasi më të mëdha të estrogenit të biodisponueshëm të qarkullojnë të lira [193]. Ky hormon ka një veprim mitogjenik mbi endometrin dhe i pabalancuar tashmë nga progesteroni [2,3,5], vepron si

një sinjal onkogjenik mbi endometrin duke nxitur proliferimin e tij [4,7]. Faktorët e mësipërm, së bashku me inflamacionin kronik që gjejmë te obezet, ndikojnë në rritjen e rezistencës ndaj insulinës dhe aktivizimin e faktorit të rritjes të ngjashëm me insulinën, duke ndikuar kështu në nxitjen e një mikromjedisi tumoral [193].

1.2.2.b Pariteti

Gratë që kanë lindur kanë një incidencë më të ulët të kancerit të endometrit në krahasim me nuliparet. Arsyeja mund të jetë se gjatë shtatzënisë ka një prodhim më të madh të progesteronit, i cili luan një rol mbrojtës mbi endometrin [9,11].

1.2.2.c. Diabeti

Është një faktor i rëndësishëm rreziku në kancerin e endometrit. Ekzistojnë disa modele të mundshme të mënyrës sesi ai ndikon në rritjen e këtij rreziku. Njëri nga mekanizmat mendohet të jetë veprimi mitogjenik i hiperinsulinemisë mbi endometrin. Po kështu dhe veprimi indirekt i saj nëpërmjet rritjes së nivelit të estrogjenit [13,14]. Edhe hiperglicemia ka rolin e vetë, sepse qelizat prekancerogjene dhe ato kancerogjene të kancerit endometrial mund të shfrytëzojnë këtë sasi të shtuar të glukozës për të ushqyer rrugët e veta anabolike dhe përparimin e sëmundjes [12].

1.2.3 Klinika

Karcinoma endometriale është një patologji që haset më shpesh në menopauzë dhe shenja klinike karakteristike që e shoqëron atë është hemorragjia vaginale postmenopauzike. Por jo për çdo hemorragji vaginale në menopauzë arsyeja është kanceri endometrial. Vetëm në rreth 10% të rasteve shkaktar është kanceri, ndërsa në shumicën e rasteve patologjitë shkaktare janë beninje si hiperplazia, polipe endometriale ose atrofia [144, 145].

Është menduar se hemorragjia vaginale është simptoma më e shpeshtë e kancerit endometrial edhe në premenopauzë dhe perimenopauzë, por në një studim revieë të bërë së fundmi u vu re se ajo ishte e lidhur me faktorë të tjerë që e shoqëronin atë si obeziteti dhe jo direkt e lidhur me kancerin [144].

1.2.4 Faktorët prognostikë

Është mjaft e rëndësishme që të përcaktohen qartë faktorët prognostikë në mënyrë që pacientja të marrë trajtimin e duhur, duke shmangur kështu mundësinë e mbitrajtimit ose nëntrajtimit të saj.

1.2.4.1 Faktorë prognostikë klinikë:

1.2.4.1.a. Moshë

Pacientet me moshë të re paraqesin një prognozë më të mirë se pacientet në moshë të vjetër. Karcinoma e endometrit në këto paciente zakonisht paraprihet nga nivele të larta të estrogenit, të shkaktuar nga gjendje të tilla si disfunksioni ovarial, cikle anovulatore kronike apo obeziteti [19]. Ndërsa pacientet në moshë të vjetër kanë një prognozë më të rezervuar, kjo për shkakun se ato paraqesin tumore më pak të diferencuar ose tipa histologjikë më agresive ose bëjnë më tepër komplikacione pas trajtimit [20].

1.2.4.1. b Pariteti

Prej kohësh është parë se pariteti është një faktor mbrojtës ndaj kancerit të endometrit [22]. Kjo mund të shpjegohet me faktin se gjatë shtatzënisë nivelet e larta të progesteronit shoqëruar me nivele të ulta të estrogenit, kanë efekt mbrojtës mbi endometrin [9,11], por edhe se qelizat endometriale prekancerogjene mund të shkolliten gjatë lindjes [24]. Nuliparet kanë një rrezik më të lartë për të zhvilluar kancer endometri sesa gratë që kanë lindur dhe sa më e vonë lindja e fundit, aq më i ulët është rreziku [23,24]. Por numri i madh i lindjeve konsiderohet një faktor rreziku për kancerin e endometrit jo vetëm se gratë që kanë bërë një numër të lartë lindjesh janë më të rrezikuara për ta shfaqur atë, por edhe mbijetesë më të ulët te ato gra, të cilat bëjnë kancer të endometrit [21].

1.2.4.2 Faktorë prognostikë patologjikë

1.2.4.2.a. Nëntipi histologjik

Karcinomat e endometrit historikisht janë ndarë në dy grupe. Në grupin e parë janë përfshirë karcinomat endometriode, të cilat përfaqësojnë tumore të cilët histologjikisht ngjajnë më tepër me histologjinë normale të endometrit, paraprihen nga hiperplazia endometriale, janë të lidhura me ekspozimin ndaj niveleve të larta të estrogenit, janë më të diferencuara dhe më pak invazive. Ato kanë prognozë më të favorshme. Ndërsa në grupin e dytë përfshihen tumore të cilat janë më pak të diferencuar, histologjikisht ngjajnë më pak me endometrin normal, invadojnë më shpejt miometrin dhe hapësirat vaskulare, të palidhura me mbiekspozimin ndaj estrogenit dhe shfaqen në moshë më të vonë. Ky nëntip përfshin tumore me prognozë më pak të favorshme [17, 18]. Këtu përfshihen karcinoma seroze, ajo me qeliza të qarta, karcinoma e padiferencuar dhe karcinosarcoma [26].

Në grupin e parë përfshihen adenocarcinomat endometriode. Po kështu në këtë grup përfshihen dhe adenocarcinomat me diferencim skuamoz, por që ky diferencim nuk paraqet ndryshime në prognozë në krahasim me adenokarcinomat e tjera endometriode dhe këtu prognoza është e

lidhur me gradën arkitekturore dhe invazionin miometrial të komponentit glandular [27, 37].

Karcinoma seroze e endometrit dhe carcinoma me qeliza të qarta e endometrit konsiderohen si nëntipa histologjikë me prognozë jo të mirë [28]. Këto karcinomat janë agresive, invadojnë shpejt

miometrin dhe hapësirat vaskulare [30, 31, 32], megjithatë sipas të dhënave të fundit në stad të hershëm karcinoma seroze e endometrit ka një prognozë më të mirë [29].

1.2.4.2.b. Grada histologjike

Grada histologjike është një nga faktorët prognostikë që vlerësohen në përcaktimin e skemës së trajtimit. Grada shoqërohet me faktorë të tjerë prognostikë të tilla si invazioni miometrial, përhapja ekstrauterine dhe prekja e limfonodulave. Kriteret e përcaktimit të saj janë ato të rekomanduara nga FIGO [37] dhe Organizata Botërore e Shëndetësisë [38] dhe marrin në konsideratë arkitekturën e tumorit dhe veçoritë bërthamore të qelizave të tij. Grada histologjike përdoret për karcinomat që i përkasin Tipit të parë, ndërsa karcinoma seroze dhe ajo me qeliza të qarta konsiderohen në të njëjtën kategori si karcinomat e keqndiferencuara. Të dhënat tregojnë se sa më pak i diferencuar të jetë tumori, aq më e madhe është thellësia e invazionit të miometrit [39] dhe për pasojë aq më e rezervuar prognoza e tij. Klasifikimi i mëparshëm i ndante tumoret në tre gradë, ku grada 1 përfshinte karcinomat e mirëndiferencuara, grada 2 ato mesatarisht të diferencuara dhe grada 3 ato të keqndiferencuara, por së fundmi është propozuar përdorimi i sistemit binar FIGO të diferencimit, i cili përbëhet nga dy gradë, grada 1 përfshin karcinomat e klasifikuara më parë si grada 1 dhe 2, sepse është parë që ato nuk paraqesin ndryshime në prognozë, dhe në gradën 2 përfshihen karcinomat që më parë klasifikoheshin si gradë 3 [37, 40,41].

1.2.4.2.c. Stadi tumoral

Qëllimi i stadifikimit në tumoret malinje është klasifikimi i tyre në bazë të madhësisë dhe përhapjes së patologjisë në mënyrë që të mund të vlerësohet prognoza. Për stadifikimin e tumoreve të endometrit përdoren sistemi TNM (Unioni për Kontrollin Ndërkombëtar të Kancerit dhe Komiteti i Përbashkët Amerikan mbi Versionet e Kancerit) dhe ai i Federatës Ndërkombëtare të Gjinekologjisë dhe Obstetrikës (FIGO). Të dyja këto sisteme janë në përputhje me njëri tjetrin [42]. Në një analizë multivariate, thellësia e invazionit miometrial dhe përhapja ekstrauterine shoqërohej me metastaza në nyjet limfatike [39]. Shkalla e invazionit miometrial ishte një nga faktorët më të rëndësishëm prognostikë që lidhen me rekurrencat në pacientët me kancer endometrial në fazën e hershme. Rekurrenca ishte gjithashtu shumë e varur nga prekja e limfonodulave para-aortike e pelvike [43,45,46,47,].

1.2.4.2.d. Invazioni miometrial

Invazioni miometrial konsiderohet faktor prognostik i pavarur mjaft i rëndësishëm në karcinomën endometriale [39, 43,44]. Sistemi i stadifikimit FIGO i vitit 1988 i ndante pacientët me karcinomë endometriale në tre kategori: 1) Stadi IA përfshinte pacientët pa invazion miometrial; 2) stadi IB përfshinte pacientët me invazion më të vogël se gjysma e miometrit; 3) stadi IC përfshinte pacientët me invazion më të madh se gjysma e miometrit. Sot përdoret sistemi i ri i stadifikimit FIGO, i cili indan pacientët me karcinomë endometriale në 2 kategori; 1) Stadi IA përfshin pacientet me invazion të më pak se gjysmës së miometrit. 2) stadi IB përfshin pacientet me

invazion të miometrit deri në 1/2 e tij ose më shumë . Invazioni i thellë miometrial shoqërohet me një shkallë të ulët mbijetese. Në Studimin GOG 33 rekurrenca u shfaq në vetëm 1% të pacientëve pa invazion miometrial. Pesëmbëdhjetë nga 196 pacientë (7.7%) kishin invazion të një e tretës së brendshme të miometrit, tetë nga 55 pacientët (14.5%) kishin invazion të të tretës së mesme të miometrit dhe gjashtë nga 40 pacientë (15%) kishin invazion të së tretës së jashtme të miometrit [43]. Një studim i më shumë se 400 pacientëve me karcinomë endometrioidë stadi I, zbuloi se mbijetesa 5-vjeçare ishte 94% kur tumori ishte i kufizuar në endometër, 91% kur tumori përfshinte një të tretën e brendshme të miometrit, 84% kur tumori shtrihej në të tretën e mesme të miometrit, dhe 59% kur tumori infiltroi të tretën e jashtme të miometrit [48].

Modeli i invazionit MELF ose mikrocistik, i zgjatur dhe i fragmentuar është një model invazioni i myometrit , ku glandulat invazive paraqiten në formë me kënde dhe/ose të fragmentuara dhe të rrethuara me stromë fibromiksoide dhe qeliza inflamatore akute . Ndonjëherë ky lloj invazioni përfaqësohet nga grupe qelizash të shkëputura me citoplazmë eozinofile që duken si histiocite [191]. Ky lloj invazioni është gjetur si një faktor prognostik i pavarur dhe është parë të jetë i lidhur me mundësinë e metastazave në limfonodula, madje prania e tij parashikon mundësinë e këtyre metastazave më mirë sesa studimet imunohistokimike [192].

1.2.4.2.e. Invazioni limfovaskular

Invazioni limfovaskular është një faktor prognostik i pavarur në karcinomën endometriale dhe me të janë të lidhura rekurrenca e sëmundjes dhe mbijetesa e pacientes [43,50,51,52].

Prania e këtij invazioni rrit mundësinë për prekje të limfonodulave pelvike dhe paraaortike pavarësisht gradës Figo apo invazionit miometrial [39, 48, 51, 53].

1.2.4.2.f. Karcinomat e segmentit të poshtëm uterin (LUS)

Karcinomat që shfaqen në segmentin e poshtëm uterin kanë disa karakteristika që i dallojnë nga ato të korpusit. Krahasuar me këto të fundit, karcinomat e segmentit të poshtëm uterin shfaqen në gra në moshë më të re, paraqesin një gradë më të lartë, invazion më të thellë të miometrit dhe janë më pak të lidhura me hiperplazinë e endometrit [54].

Studiues të tjerë kanë pohuar se përfshirja e LUS nuk ishte një faktor i pavarur prognostik për mbijetesë të ulët, por shoqërohet me faktorë të tjerë të këqinj prognostikë si invazioni i thellë miometrial, përfshirja e serozave, invazioni vazal, metastazimi në limfonoduj dhe shkalla më e lartë FIGO [55].

1.2.4.2.g. Citologjia peritoneale

Citologjia peritoneale nënkupton ekzaminimin citologjik të likidit të lirë në peritoneum në

pacientët me karcinomë endometriale dhe nëse ai nuk është i pranishëm, realizohet një lavazh me

solucion fiziologjik i pelvisit dhe abdomenit të poshtëm. Ky ekzaminim synon të kërkojë praninë e qelizave kancerogjene në peritoneum , në mënyrë që të vlerësojë përhapjen e sëmundjes drejt tij [62].

Studime të ndryshme kanë sjellë të dhëna kontradiktore përse i përket citologjisë peritoneale si një faktor prognostik., ku disa prej tyre kanë gjetur që ajo të jetë një faktor domethënës në prognozë [60], ndërsa të tjerë jo [59]. Studime të tjera theksojnë se citologjia peritoneale pozitive në karcinomat endometriale nuk është një faktor prognostik i pavarur, por i lidhur me faktorë të tjerë prognostikë si grada tumorale, invazioni vaskular, invazioni miometrial dhe metastazimi në limfonodula [56, 58, 61]. Sipas një studimi të kohëve të fundit pacientët me karcinomë endometriale me citologji peritoneale pozitive kanë një rrezik të lartë për rekurrencë, pavarësisht tipit histologjik apo stadi FIGO. Citologjia peritoneale është hequr nga klasifikimi FIGO për përcaktimin e stadi në kancerin e endometrit. Sipas këtij klasifikimi citologjia peritoneale pozitive nuk ndryshon stadin, por duhet të raportohet në mënyrë të pavarur [37], por kjo mund të ketë nevojë që të ridiskutohet [57].

1.2.4.2.h. Metastaza në limfonodula

Ka disa faktorë histopatologjikë që parashikojnë mundësinë e prekjes së limfonodulave në karcinomën endometriale. Të tilla janë përfshirja e hapësirës limfovaskulare, lloji histologjik dhe stadi tumoral. Në pacientet që paraqesin rrezik të lartë për metastaza limfonoduale, trajtimi kirurgjikal duhet të shoqërohet me limfadenektomi deri në venën renale, por për shkak të komplikacioneve që shoqërojnë një procedurë të tillë, përdorimi në rritje i biopsisë së nyjeve sentinelë mund të përdoret për një trajtim më të personalizuar të pacientëve me kancer endometrial [63].

1.2.4.2.i. Receptorët hormonalë steroide

Prania dhe sasia e receptorëve steroide ER dhe PR janë konsideruar si faktorë të rëndësishëm prognostikë në kancerin endometrial, ku prania e këtyre receptorëve (ER pozitive dhe PR pozitive) shoqërohet me mundësi më të mira për mbijetesë [64].

Në pacientet me kancer të hershëm endometrial me risk të ulët, prognoza është e lidhur direkt me nivelin e ER dhe PR dhe më pak me moshën dhe gradën tumorale. është gjetur edhe se nivelet prag përkatësisht ER 12% dhe PR 8%, janë më të përshtatshmet për të parashikuar mundësinë e rekurrencave në kancerin e hershëm endometrial me rrezik të ulët . Vlera më të vogla të ER dhe PR se këto nivele janë të lidhura me një prognozë më të rezervuar të sëmundjes dhe mundësi më të mëdha për rikthim të saj [65]. Gjithashtu prania e PR pozitive është parë të jetë e lidhur me një mbijetesë më të mirë pas rekurrencës së sëmundjes [66]. Kjo mund të shpjegohet me përfitimin që pacientet me PR pozitive kanë nga përdorimi i terapisë hormonale [67].

Megjithatë nuk ka patur një nivel kufi të pranuar të pozitivitetit të receptorëve të ER dhe të PR në kancerin e endometrit. Në 2020 në një studim nga ENITEC është propozuar një klasifikim i EC bazuar në shprehjen e ER dhe PR tre grupe; me risk të lartë (me shprehje të ER , PR 0-10%), me risk të moderuar (me shprehje të ER , PR 20-80%) dhe me risk të ulët (me shprehje të ER, PR 90-100%). Shprehja imunohistokimike e ER dhe PR është përcaktuar si përqindje e bërthamave të

qelizave të karcinomës endometriale që rezultojnë të ngjyrosura (pozitive). Grupi me risk të lartë me një shprehje të ER/PR 0-10% me një prognozë të pafavorshme (mbijetesë 5 vjecare = 75.9-83.3%); grupi me risk të moderuar me një shprehje të ER/PR prej 20-80% me një prognozë intermediare (mbijetesë 5 vjecare = 93.0-93.9%) dhe grupi me risk të ulët me shprehje te ER/PR prej 90-100% me prognozë të favorshme (mbijetesë 5 vjecare = 97.8-100%) [81].

11.2.4.2.j. Ploidia e ADN

Ploidia e ADN-së është një parametër i rëndësishëm për parashikimin e prognozës së kancerit uterin, ku pacientet me ADN diploide paraqesin një prognozë më të mirë [68]. Pacientët me tumore aneuploide janë në rrezik të lartë për metastaza në limfonodula. Aneuploidia paraqet një rrezik për vdekjen nga kanceri endometrial në këto paciente [69]. Po kështu në pacientet me kancer endometrial stadi I, që janë konsideruar me risk të ulët, DNA aneuploidy mund të identifikojë ato paciente që janë me risk të lartë [75]. Po kështu ploidia e ADN e kombinuar me gradën FIGO dhe tipin histologjik mund të zëvendësojë invazionin miometrial në përcaktimin preoperator të rasteve me risk të lartë [71]. Por duhet të mbahet parasysh heterogjeniteti i ploidisë së ADN-së brenda të njëjtit tumor, prandaj duhet të merren seksione të shumta të indeve për përcaktimin e saj [70].

1.2.4.2.k. Indeksi i proliferimit

Qelizat tumorale karakterizohen nga aftësia për t'u proliferuar. Bërthamat e këtyre qelizave në ndarje paraqesin një antigjen specifik të quajtur Ki 67. Gjurmimi i këtij antigjeni nëpërmjet antikorpëve me metoda imunohistokimike, vë në dukje këto qeliza në proces proliferimi [72].

Ki 67 është një faktor i dobishëm prognostik në karcinomën endometriale , ku nivele të larta të Ki67 janë të lidhura me një periudhë të lirë nga sëmundja më të shkurtër dhe një incidencë më të lartë të rekurrencave [74]. Ka studime që përpiqen të gjejnë nivelet optimale të cut-off të indeksit të proliferimit, ku një prej tyre paraqet se Ki67 prej 38% është vlera cut-off optimale për të parashikuar rekurrencat në pacientet me cancer endometrial të stadi I-II [72].

1.2.4.2.l. Her 2

Mbiekspresioni i onkogjenit HER 2 është konsideruar një faktor prognostik i pavarur në kancerin endometrial [76]. Studimet sugjerojnë se HER2 luan një rol të rëndësishëm si onkogjen në karcinomën endometriale me gradë e stad të lartë, por nuk e ka këtë rëndësi në tumoret me stad dhe gradë të ulët [79].

Po kështu HER2 ka vlerë prognostike edhe në karcinomën seroze stadi I. Mbishprehja dhe /ose amplifikimi i gjenit HER 2 lidhet me rekurrenca të sëmundjes dhe me mbijetesë më të ulët [80]. Së fundmi ai është marrë në vlerësim së bashku me ER dhe PR dhe ka rezultuar se nëntipi ER-/PR-/HER2+ është shoqëruar me prognozën më të keqe dhe nëntipi ER+/PR+/HER2- është shoqëruar me prognozën më të favorshme [77].

1.2.4.2.m. L1CAM

Proteina L1CAM ose molekula e ngjitjes qelizore L është zbuluar që në 1983 në qelizat nervore , si një element i rëndësishëm që merr pjesë në zhvillimin e sistemit nervor [194]. Studime të mëvonshme e gjetën atë të pranishme në qelizat tumorale dhe zbuluan dy funksione të saj, njëri i lidhur me ngjitjen qelizore dhe tjetri me nxitjen e lëvizjes qelizore si në qelizën normale ashtu dhe atë tumorale [195].

Studime të kohëve të fundit e kanë gjetur L1CAM si një faktor të rëndësishëm prediktiv në kancerin e endometrit, e cila parashikon një pronozë më të keqe të sëmundjes dhe mundësi më të mëdha për rikthimin e saj [160, 196]. Me Klasifikimin e ri Promise studimet morën në konsideratë lidhjen e mundshme të L1CAM me katër grupet e reja në të cilat u klasifikua karcinoma endometriale dhe e gjetën atë të vlefshme në shtresëzimin e rrezikut në grupin NSMP. Ky grup karcinomash përmbledh rastet pa një profil molekular specifik, të cilat nuk përfshihen në asnjë nga tre grupet e tjera , dhe si i tillë përfshin një grup heterogjen sëmundjesh. Prania e L1CAM në këtë u grup u gjet si një faktor që kur është i pranishëm, predikon një prognozë më të keqe dhe një rikthim më të shpejtë të sëmundjes [197, 198].

1.3. Klasifikimi i karcinomës endometriale

1.3.1 Klasifikimi morfologjik

Nën emërtimin kancer uterin përfshihen një grup heterogjen tumoresh.

Tabela 1. Klasifikimi i tumoreve uterine sipas ËHO në bazë të ndërtimit histopatologjik:

Klasifikimi histopatologjik i tumoreve uterine
1. Tumoret epiteliale
2. Tumoret mezenkimale; p.sh., tumoret stromale endometriale dhe të muskujve të lëmuar.
3. Tumoret e përziera epiteliale dhe mezenkimale; p.sh. karcinosarkomat.
4. Sëmundjet trofoblastike gestacionale dhe tumoret e tjera malinje.
5. Tumore të ndryshme; p.sh. tumoret neuroektodermale.
6. Tumoret limfoide dhe mieloide; p.sh. Limfomat.
7. Tumoret dytësore.

Bazuar në tiparet histopatologjike Bokhman e klasifikoi karcinomën endometriale në dy tipa patogjenetike [82]:

Tipi 1: Këtu përfshihen ato karcinoma që shfaqen në gra që paraqesin sindrom metabolik: obezitet, hiperlipidemi, hipertension, diabet melitu dhe shenja të hiperestrogjenizmit: si cikle anovulatore, infertilitet, fillim të vonë të menopauzës dhe hiperplazi të stromës ovariale dhe endometrit. Ato përfaqësojnë afërsisht 80% të karcinomave endometriale, shfaqen në paciente relativisht më të reja në perimenopauzë dhe menopauzë dhe janë klinikisht të padhimbshme . Në

aspektin e tipit histologjik, ato janë kryesisht nëntipi endometrioid, i përkasin gradës së ulët, janë diploide, paraqesin receptorë hormonalë pozitivë dhe kanë një prognozë më të mirë.

Tipi II: Përfshinte ato karcinoma që shfaqeshin në gra që nuk paraqesnin shenjat e mësipërme ose këto shenja nuk janë të përcaktuara qartë. Në të përfshihen karcinommat seroze, karcinommat me qeliza të qarta dhe karcinosarkoma, të cilat zakonisht lindin në një sfond endometri atrofik në gratë në menopauzë me një moshë më të vjetër, dhe që kanë një ecuri klinike agresive. Kanceret e kësaj kategorie janë aneuploide, të pavarur nga hormonet dhe me prognozë jo të mirë; megjithatë, provat e kohëve të fundit kanë gjetur faktorë rreziku të përbashkët midis dy nëntipave [146].

1.3.2 Tipat histologjike

1.3.2.1. Karcinoma endometrioid

Karcinoma endometrioid paraqet rreth 85% të rasteve të karcinomës endometriale (Figura 2) Në aspektin morfologjik ngjan me endometrin në fazën proliferative. Karakteristika arkitekturore e këtij nëntipi janë është glandulat konfluente pa stromë midis tyre, që marrin konfigurime kribroforme ose acinare ose formojnë struktura papilare apo viloglandulare [83]. Për gradën e saj përdoret klasifikimi FIGO.

Tabela 2: Përkufizimi FIGO për ndarjen në gradë të karcinomës endometriale

Përkufizimi FIGO për ndarjen në gradë të karcinomës endometriale
G1 - 5% ose më pak zona solide joskuamoze ose jomorulare.
G2 - 6% deri në 50% zona solide joskuamoze ose jomorulare.
G3 - Më shumë se 50% zona solide joskuamoze ose jomorulare.

Atipia e dukshme bërthamore, e papërshtatshme për shkallën arkitekturore, rrit me një gradë tumoret e gradës 1 (G1) ose gradës 2 (G2). Në adenokarcinommat seroze, adenokarcinommat me qeliza të qarta dhe karcinommat me qeliza skuamoze, gradimi bërthamor ka përparësi. Adenokarcinommat me diferencim skuamoz klasifikohen sipas shkallës bërthamore të komponentit glandular.

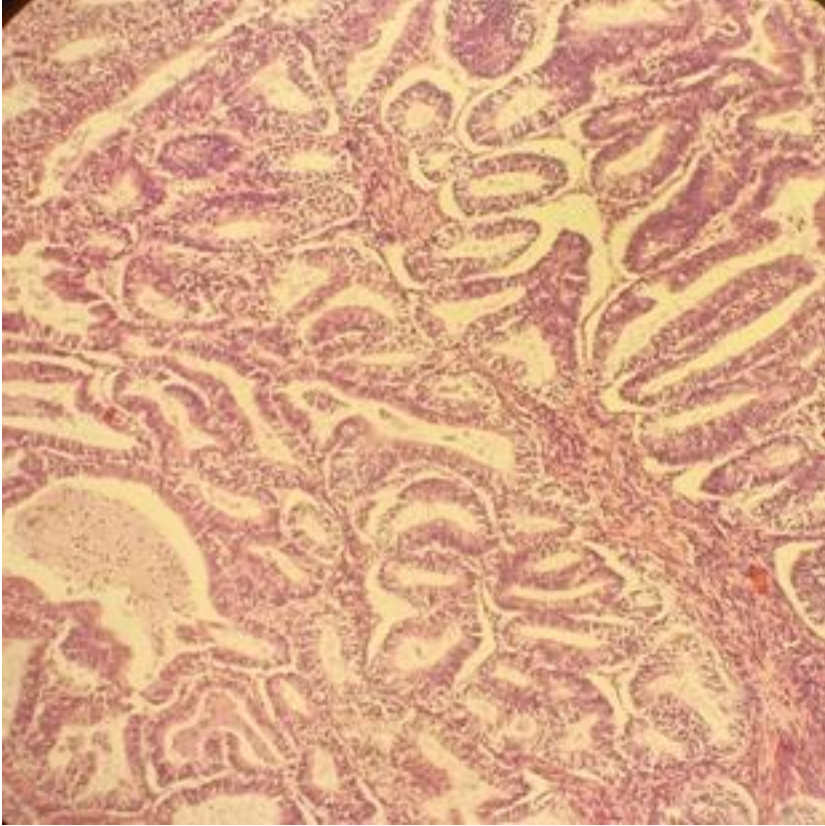


Figura 5. Karcinoma endometrioide e endometrit

1.3.2.2. Karcinoma seroze

Karcinoma seroze e endometrit paraprihet nga prania e qelizave që paraqesin imunoreaktivitet ndaj p53, por që në aspektin morfologjik nuk paraqesin ndryshime dhe kanë dukje normale. Më vonë procesi evoluon drejt glandulave displazike dhe është pikërisht ky lezioni që në pikëpamjen morfologjike konsiderohet si lezioni pararendës i karcinomës seroze dhe më pas lezioni merr karakteristikat e karcinomës seroze in situ, e cila nuk e ka invaduar membranën bazale, por mund të japë metastaza. Në fund të këtij spektri ndryshimesh qëndron karcinoma seroze e endometrit. Sic u tha më sipër, kjo karcinomë paraprihet nga një lezion i identifikueshëm në ekzaminimin mikroskopik dhe heqja e tij bën të mundur që të mos zhvillohet karcinoma [84].

1.3.2.3. Karcinoma me qeliza të qarta

Karcinoma me qeliza të qarta përfshin një nëntip të rrallë por agresiv, që përbën më pak se 5% të të gjitha karcinomave të mitrës [85].

Mikroskopikisht, karcinoma me qeliza të qarta karakterizohet nga qeliza si kokë gozhde me citoplazmë të qartë, shpesh eozinofilike, në aspektin arkitekturor mund të jenë, solide, papilare dhe tubulocitike [86]

1.3.2.4. Karcinosarcoma

Karcinosarkoma e mitrës (tumor malinj i përzier Müllerian [MMMT]) është një neoplazi e pazakontë, tipike jashtëzakonisht agresive e përbërë histologjikisht nga elementë malinje epiteliale dhe mezenkimale (stromale). MMMT-të janë neoplazi malinje kryesisht epiteliale, në zonat e diferencimit të qelizave mezenkimale/boshtore [26].

Nga studime të fundit është parë se karcinosarkoma ka një profil gjenetik të ngjashëm me një grup karcinomash high grade të endometrit (grupi kopje numër i lartë) duke sugjeruar kështu se është një variant i tyre [98].

1.3.2.5. Tumoret mikse

Tumori endometrioid mund të shfaqë vatra të llojeve të qelizave seroze ose të qarta. Kur nëntipi më pak i diferencuar përbën të paktën 10% të tumorit, ai quhet tumor i përzier. Tumori i përzier endometrioid ku një komponenti seroz ose i qartë përbën 25% ose më shumë të masës së tumorit, sillet përkatësisht si karcinoma e pastër seroze ose karcinomë e pastër me qeliza të qarta (Ellenson et al., 2011).

1.3.3 Klasifikimi molekular

Studimi Atlasit të Gjenomës së Kancerit (TCGA) sugjeroi një klasifikim të ri në katër grupe gjenomike:

1. POLE ultramutated, e cila paraqet frekuencën më të lartë të mutacioneve në gjenin POLE dhe këtu përfshihen rreth 10% e karcinomave endometrioidë të cilat gjithashtu shfaqnin një mbijetesë më të mirë.
2. paqëndrueshmëri mikrosatelitore e hipermutuar (MSI) , të cilat kishin shkallë të lartë të mutacioneve, por jo mutacione POLE
3. kopje-numër i ulët, i cili shfaqte më pak mutacione, por një frekuencë të lartë të mutacioneve në CTNNB1 dhe rritje aktivitetit të receptorit të progesteronit, duke sugjeruar kështu mundësinë e përgjigjës ndaj terapisë hormonale
4. kopje-numër i lartë, ku përfshihen kryesisht tumoret seroze dhe disa tumore endometrioidë të gradës 3. Shumica prej këtyre tumoreve paraqisnin mutacione TP53. Ky profil gjenetik i këtyre tumoreve endometrioidë të gradës së lartë i ngjashëm me ato seroze, sugjeron nevojën e një trajtimi më agresiv të tyre pas operacionit . Përveç të tjerave ky studim provoi se karcinomat seroze të uterusit paraqesin karakteristika të ngjashme me tumoret ovariane seroze të gradës së lartë dhe karcinomat e gjirit basal like, duke sugjeruar mundësinë e trajtimeve të ngjashme të tyre [97].

1.3.3.1 Mekanizmi i riparimit të mospërputhjes

Funksioni më themelor i ciklit qelizor është të dyfishohet me saktësi sasinë e ADN-së në kromozome dhe më pas të ndajë kopjet e reja të ADN-së saktësisht në dy qeliza bijë gjenetike identike.

Është shumë e rëndësishme që ADN të dyfishohet me shumë saktësi, në mënyrë që të ruhet informacioni gjenetik i pandryshuar. Ky proces rregullohet nëpërmjet këtyre mekanizmave:

1. Secila bazë përbërëse e ADN ka pozicionin e vetë të përcaktuar, i cili duhet të ruhet gjatë replikimit, pikërisht vendosja e bazës së duhur në secilin pozicion realizohet nga polimerizat e ADN.
2. Hapi pasardhës është kontrolli për ndonjë gabim të mundshëm në vendosjen e bazave në vargun e ADN të krijuar rishtas, i cili njihet me emrin lexim provë. Ky proces kryhet nga domenet ekzonukleaza të polimerazave të ADN-së (ϵ dhe δ)
3. Gjatë formimit të vagut të ri të ADN, mund të ndodhin gabime, të cilat emërtohen mospërputhje. Këto gabime janë dy tipash, njëri ka të bëjë me ngatërrimin e një baze me një tjetër dhe tjetri lidhet me grup bazash (indel) të përsëritura. Këto gabime korregjohen nga një sistem proteinash të quajtuara, Sistemi i Riparimit të Mospërputhjes (MMR) [91].

- Në të gjithë gjenomin mund të gjenden zona bazash që përsëriten të cilat emërtohen mikrosatelitë; këto gabime nuk zbulohen nga leximi i provës së polimerazave të ADN-së.
- Proteinat e riparimit të mospërputhjes janë disa, por më kryesoret prej tyre janë MLH1, PMS2, MSH2 dhe MSH6. Ato identifikojnë këto gabime dhe i korregjojnë ato duke hequr bazat e gabuara, risintetizuar ato të dhura dhe vendosjen e tyre në pozicionin e caktuar.
- Nëse Sistemi i Riparimit të Mospërputhjes dëmtohet, ai nuk arrin të kryejë këto korregjime, si rezultat ato akumulohen dhe në qelizë krijohen një numër i madh mutacionesh dhe për pasojë kancer.
- Mikrosatelitët janë të ndjeshëm ndaj gabimeve, duke rezultuar në një gjendje të përshkruar si instabilitet mikrosatelitor (MSI) ose shfaqje e gabimeve indel në mikrosatelitë [93,94,95]

Proteinat e riparimit të mospërputhjes (MMR) janë thelbësore për riparimin e gabimeve të ADN-së (p.sh., mutacionet e pikës) që krijohen gjatë replikimit të ADN-së. Ekzistojnë të paktën shtatë proteina MMR të njerëzit, nga të cilat katër kanë rëndësinë më të madhe klinike në biologjinë e kancerit njerëzor - MLH-1, MSH-2, MSH-6 dhe PMS-2 [96]. Këto proteina janë të koduara nga gjenet e tyre përkatëse (gjenet MMR) - MLH-1, MSH-2, MSH-6 dhe PMS-2.

Sic u tha më sipër gjatë procesit të replikimit të ADN ndodhin gabime. Është pikërisht ky momenti ku futen në lojë Proteinat e Riparimit të Mospërputhjes (MMR). Njihet të paktën shtatë proteina MMR të njerëzit, por vetëm katër prej tyre mendohet se luajnë rol më të madh në biologjinë e kancerit. Këto proteina janë: MLH-1, MSH-2, MSH-6 dhe PMS-2. Këto proteina janë të koduara nga gjenet e tyre përkatëse (gjenet MMR) - MLH-1, MSH-2, MSH-6 dhe PMS-2.

Nëse ky sistem rregullator nuk i kryen funksionet e veta, për shkak të një mutacioni në gjenet koduese të tij, ose të një veprimi epigjenetik mbi to, korregjimi i këtyre gabimeve nuk do të realizohet dhe si rezultat do të akumulohen mutacionet gjenetike në të gjithë gjenomin dhe funksioni i shumë gjeneve do të prishet. Këto mutacione mund të prekin gjenet që luajnë rol në rritjen dhe diferencimin normal qelizor (proto-onkogjenët) të cilët mund të rriten në numër (duke krijuar kopje të shumta të tyre) ose të pësojnë mutacione duke fituar funksione të reja (krijimi i onkogjeneve), ndërkohë që funksioni i gjeneve supresore të tumorit mund të dëmtohet. Kjo rrit mundësinë e zhvillimit të neoplazive.

Identifikimi i dMMR ka rëndësi klinike - për të identifikuar sindromat e kancerit të trashëguar, si sindroma Lynch po ashtu edhe për të parashikuar përgjigjen ndaj trajtimeve konvencionale si kimioterapia apo ndaj imunoterapisë [96].

1.3.3.2 Prognoza sipas secilit grup

- Grupi kopje numër i lartë [p53-mutated (p53mt)] shfaq prognozën më të keqe, me rrezik më të lartë për të shkaktuar vdekjen apo rishfaqjen e sëmundjes, rrezik ky 2 deri në 5 herë më i lartë se ai që shfaq grupi kopje-numër i ulët [p53-ëild-type (p53ët)] , dhe 2-fish më i lartë se ky grup pas përshtatjes për faktorët klinikopatologjikë. Kjo dëshmon se mutacioni TP53 ka një vlerë prognostike të fortë dhe të pavarur, por edhe që faktorët e tjerë klinikopatologjikë luajnë rolin e tyre në përkeqësimin e prognozës.

- Grupi me qëndrueshmëri satelitore të hipermutuar (MSI) paraqet një rrezik të rritur 1.5 -2-fish krahasuar me grupin kopje numër i vogël [p53-ëild-type (p53ët)], por këto ndryshime bëhen të papërfillshme pas përshtatjes për faktorët klinikopatologjikë. Pra, edhe ky grup ndikohet nga faktorë të tjerë prognostikë; megjithatë, mbivendosja prognostike me grupin kopje numër i vogël [p53-ëild-type (p53ët)], mund të jetë për shkak të heterogjenitetit që shfaq ky i fundit. Kjo tregon nevojën për një studim të mëtejshëm të grupit kopje numër i vogël [p53-ëild-type (p53ët)] dhe shtresëzim të tij . Për këtë mund të ndihmojë studimi i mutacionit CTNNB1 dhe përdorimi i detektuesit të tij imunohistokimik (b-catenin bërthamor).

- Grupi POLE ultramutated (POLEmt) paraqet prognozën më të mirë dhe që ndikohet më pak nga faktorët e tjerë klinikopatologjikë.

1.3.3.3 Klasifikimi sipas PROMISE

Klasifikimi i ri i molekular sipas TCGA solli mjaft risi në diagnostikimin dhe trajtimin e karcinomës endometriale, por ai bazohej në metoda të kushtueshme dhe ishte e pamundur përdorimi i tyre në cdo laborator dhe si rrjedhojë dhe futja në përdorim e këtij klasifikimi të ri në praktikën klinike. Studimet të tjera si ato të grupit Leiden/PORTEC dhe grupit Vancouver/ProMisE sollën zëvendësimin e metodave molekulare me metoda më të thjeshta imunohistokimike të cilat detektojnë shprehjen e p53 dhe proteinave të riparimit të mospërputhjes (MMRd). Këto metoda janë të thjeshta dhe mund të përdoren në cdo laborator patologjie në materialet e fiksuara në formalinë dhe të derdhura në parafinë, kanë një kosto më të përballeshme duke lehtësuar kështu përdorimin në praktikën klinike [100, 101]. Sipas këtij

këndvështrimi klasifikimi i mësipërm është zëvendësuar me klasifikimin sipas ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer):

1. POLE-mutant (POLEmut),
2. MMR-deficiente (dMMR),
3. p53-anormale (p53abn)
4. pa profil specifik molekular [no specific molecular profile (NSMP)]

Tiparet specifike histologjike dhe imunohistokimike të nëntipave POLEmut dhe NSMP janë të panjohura, për këtë arsye këto kancere kategorizohen në bazë të analizave molekulare (Next generation sequencing). Së fundi janë sugjeruar markera imunohistokimikë të cilët mund të shërbejnë në diagnozën diferenciale midis këtyre 2 nëntipave [102].

1.3.3.4 Karcinomat endometriale POLE mutated

Gjenet POLE1-4 kodojnë për një nga katër nënjësitë që formojnë Polε (epsilon polimeraza e ADN-së). Gjeneri POLE përmban si vendin aktiv katalitik ashtu edhe domenin e ekzonukleazës korrigjuese [103]. Gjeneri ε i ADN polimerazës (POLE) i koduar Polε është një nga tre polimerazat e ADN-së që kërkohen për replikimin e gjenomit eukariot. Nënjësia katalitike N-terminale 140 kDa e Polε përmban aktivitete 5'-3' polimerazë dhe 3'-5' ekzonukleazë, duke luajtur role kritike në replikimin dhe korrigjimin e ADN-së në vargun e saposintetizuar të ADN-së [104].

Disa mutacione germinale të gabuara në fushën e korrigjimit të POLE që ndikojnë në riparimin e ekzonukleazës së Polε janë treguar të jenë patogjene si E347C, N363K, D368V, L424V, P436S ose Y458F. Kështu, këto mutacione rezultojnë në një rritje të shkallës së mutacioneve rreth 100-fish. Prandaj, këto tumore zakonisht quhen ultramutated [105].

Është sugjeruar që EDM somatike POLE janë ngjarje të hershme në kancerin endometrial, sepse prania e një mutacioni POLE çon në një ngarkesë jashtëzakonisht të lartë mutacioni në lezionet prekanceroze dhe kështu përshpejton kalimin e tyre në kancer [106, 107].

Studimet kanë treguar se EDM-të patogjene POLE janë të lidhura me prognozë të shkëlqyer në pacientët me kancer endometrial për shkak të rritjes së përgjigjes imune antitumorale [108, 109].

Tumoret e ultramutuara kanë një shkallë jashtëzakonisht të lartë mutacioni (232×10^{-6} mutacione për megabazë), të përfshira si EEC të shkallës së ulët (zakonisht) dhe të shkallës së lartë (në mënyrë domethënëse) dhe vazhdimisht treguan prognozën më të favorshme pa përsëritje dhe ky rezultat i shkëlqyer duket të mbahet në disa histotipe, pavarësisht nga shkalla FIGO dhe faktorë të tjerë klinikopatologjikë [110].

1.3.3.4.a. Karakteristika klinike dhe histopatologjike të karcinomave endometriale me mutacione POLE:

- moshë më e re se karcinomat e tjera endometrioidë [116]
- histotip endometrioid [116]

- tumore të gradës së lartë me atipi të shprehur nukleare [114, 115]
- indeks të lartë mitotik [114]
- gjasa të pakta për të metastazuar në limfonodula [113]
- sasi të mëdha të limfociteve që infiltrojnë tumorin (TILs) dhe/ose limfocite tumorale [111,112, 114].
- heterogjenitet tumoral [114,115]
- kryesisht të lokalizuara në endometrium, pa invazion të thellë të miometrit [113]

1.3.3.4. b Diagnoza e karcinomave endometriale POLE mutated :

Nuk ka në përdorim markera imunohistokimikë për të detektuar karcinomat endometriale pole mutated , por përdoret metoda molekulare nëpërmjet Next Generation Sequencing.

TABELA 3 Karcinoma me mutacione POLE: rekomandime dhe komente nga grupi i punës [116]

Karcinoma me mutacione POLE: rekomandime dhe komente nga grupi i punës [116]
A) Ende nuk është zbuluar një testues imunohistokimik për të vënë në dukje mutacionin POLE. Për këtë mund të përdoret testimi i të gjithë gjenomit ose testimi i sekuencave të caktuara në gjen. (analiza e mutacionit të domenit të ekzonukleazës së ekzoneve POLE 9, 11, 13 dhe 14).
Komente Kur duhet të kryhet testimi gjenik i domenit të ekzonukleazës së POLE : - Në karcinoma endometrioide të endometrit të gradës së lartë ose karcinoma të tjera endometriale të gradës së lartë si karcinoma e keqdifrencuar, karcinoma e dediferencuar e endometit, karcinoma me qeliza të qarta, karcinosarkoma) - tumore neuroendokrine - sasi e mashe e TIL dhe/ose e limfociteve peritumorale - morfologji të paqarta - imunofenotip i paqartë - p53 subklonale në IHC
Analiza gjenetike për testimin e këtij mutacioni duhet të kryhet vetëm në qendra speciale me përvojë në këtë fushë.

1.3.4 Karcinomat me dMMR

Në ADN gjenden disa zona që përsëriten shpesh që janë njohur me emrin mikrosatelit ose sat ADN. Ato përbëjnë sekuenca prej 1 deri në 6 nukleotidesh që përsëriten. Sat ADN është një pjesë e gjenomit me shumë rëndësi në rregullimin e kromatinës, si dhe në rregullimin e gjeneve, dhe që luan role të rëndësishme në funksione të tilla si ndarja ose ruajtja e materialit gjenetik [117]. Gjatë ndarjes së ADN ndodhin gabime të pakorregjuara në formën e akumulimit, të fshirjes ose

ndërfutjes të pakorrigjuar të zonave të ADN-në përsëritëse (mikrosatelitëve). Ky fenomen quhet Instabilitet Mikrosatelitor. Për të korregjuar këto që gabime që ndodhin gjatë replikimit të ADN në qeliza gjendet një sistem i quajtur Sistemi i Rregullimit të Mospërputhjes (MMR). MMR përfshin një grup enzimesh të cilat janë përgjegjëse për monitorimin dhe riparimin e gabimeve gjatë replikimit të ADN. Pra defekte në sistemin MMR e njohur si dMMR cojnë në MSI [118]. Nijhen së paku shtatë proteina MMR tek njerëzit, por katër prej tyre luajnë rolin më të madh në biologjinë e kancerit. Ato janë MLH-1, MSH-2, MSH-6 dhe PMS-2. Këto proteina janë të koduara nga gjenet e tyre përkatëse (gjenet MMR) MLH-1, MSH-2, MSH-6 dhe PMS-2 [119]. Ka dy mënyra për të diagnostikuar deficitin e MMR ose Instabilitetin mikrosatelitor. 1) nëpërmjet metodave imunohistokimike (IHC) të cilata vënë në dukje mungesën e shfaqjes së proteinave MMR në ind dhe MSI test i bazuar te PCR si dhe analizën e promotorit të metilimit të MLH1 dhe të dyja këto mënyra analizimi janë në konkordancë me nëra tjetrën [120, 122]. Mekanizmat e veprimit të MSH2 dhe MLH1 janë të ngjashme, pasi të dyja proteinat zëvendësojnë vetëm nga një bazë të keqvendosur, ndërsa MSH2 zëvendëson pesë ose më shumë të tilla [123].

1.3.4.1. Lynch syndrome

Sipas mekanizmave të ndryshëm molekularë të MSI në kancerin kolorektal, ai mund të ndahet në kancer kolorektal (CRC) pa histori të dukshme gjenetike familjare dhe sindromën Lynch me jo me histori gjenetike familjare jopolipoze. Gjetjet e hershme nga studiuesit treguan se shumica e rasteve MSI janë kancer kolorektal sporadik, “i cili shkaktohet nga inaktivizimi epigjenetik i shprehjes së gjeneve për shkak të metilimit të promotorit hMLH1 pa mutacion gjenik. Sindroma Lynch është një sindromë autosomale dominante e shkakuar nga mutacionet në gjenet MMR, dhe gjithashtu mund të shkaktojë tumore në pjesë të tjera të zorrës së trashë dhe rektumit [151].

1.3.4.2. Karakteristika klinike dhe patologjike të dMMR EC

Tumoret dMMR paraqesin një prognozë të dobët për sa i përket mbijetesës së përgjithshme në krahasim me tumoret "copy number loë" (pMMR TP53 dhe POLE i pamutuar). Por duke marrë në konsideratë faktorë të tjerë prognostikë si grada, stadi, invazioni miometrial dhe mosha, ky ndryshim nuk duket i rëndësishëm. Ndërsa në raport me tumoret TP 53 mutated, aro shfaqin një prognozë më të mirë [135]. Në aspektin histopatologjik dMMR paraqesin këto karakteristika:

1. pergjigjja inflamatore . DMMR shoqërohen me

- *Tumor infiltrating lymphocytes (TIL)* , të përcaktuar si numri i limfociteve brenda tumorit të numëruar për 10 fusha me zmadhim të madh. Llogariten vetëm limfocitet brenda kufijve të ishujve apo qelizave tumorale dhe si nivel cutoff është marrë 40 TILs/10 fusha me zmadhim të madh (është parë se ky nivel cutoff ka një sensitivitet prej 85% në prediktimin e statusit MSI në carcinomën endometrioide dhe një specifitet prej 45% [124].

- *Peritumoral lymphocytes* , të përcaktuar si prani të limfociteve peritumorale që dallohen lehtë me zmadhimin e vogël të mikroskopit (x4) [124].

2. **histotip endometrioid** , por më pak e shpeshtë se te pole mutated, janë raportuar raste të karcinomave dMMR që histologjikisht ishin seroze ose me qeliza të qarta [125, 126, 127], megjithatë ka studime që thonë se është endometrioide në 90% të rasteve [132].

3. **gradë e lartë me tendencë dediferencimi** [125, 126, 127]

4. **heterogjenitet tumoral**

5. **pikënisje nga segmenti i poshtëm uterin** [53,54,55]. Karcinomat endometriale të cilat janë të lidhura me Sindromën Lynch marrin kryesisht origjinën e tyre nga segmenti i poshtëm uterin, ndërsa për karcinomat endometriale me metilim të MLH1 një lidhje e tillë nukmësh të vënë re [133,134].

6. **invazion i thellë i miometrit** (në mjaft studime invazioni i tipit MELF është lidhur me dMMR[128], por në studimin e gjerë PORTEC 1 dhe 2 është parë se ai është më i shpeshtë në karcinomat endometriale pa një profil specifik molekular [147].

7. **invazion vazal**

8. **shoqërohen me carcinoma me qeliza të qarta ose endometrioidë të ovarit** [129, 130]

gjithsesi nuk mund të përdoren këto karakteristika për të përcaktuar rastet e dyshuara sepse ka studime që Lynch syndrome nuk i paraqesin keto të gjitha (rreth 50%).

1.3.4.3. Përse duhet të bëhet testimi për mmr [131]

1. *Pre-screening - Kontroll për Lynch syndrome*: vlerësohet që një në 250 - 300 njerëz janë të prekur nga sindroma Lynch. Kanceri i endometrit i paraprin kancereve të tjera si atij colorectal psh prej së paku një dekade. Ky diagnostikim ndihmon pacienten dhe të afërmit e saj për të marrë masa.

2. *Testim diagnostik - Diagnoza histomolekulare e EC*: klasifikimi TCGA dhe udhëzimet e fundit ESGO/ESTRO/ESP kërkojnë testimin MMR të të gjitha rasteve për identifikimin e karcinoma të endometrit dMMR/MSI me rëndësi për trajtimin e mëtejshëm. Këto tumore nuk kanë gjasa t'i përgjigjen trajtimit konservativ me progesteron, tregojnë një probabilitet të lartë të invazionit të hapësirës limfovaskulare që justifikon një procedurën sentinel ose të tjera nodale, dhe kimioterapia nuk rezulton në asnjë përfitim të rëndësishëm mbijetese në këto tumore, të cilat nga ana tjetër, reagojnë mirë ndaj radioterapisë

3. *Testim prognostik*: Sic është identifikuar nga Atlasi i Gjenomit të Kancerit.

4. *Testim prediktiv*: Tumoret dMMR mund të përfitojnë nga trajtimi me inhibitorë të kontrollit imunitar

1.3.4.4 Testet diagnostike

Sic u tha më sipër ekzistojnë dy metoda për detektimin e dMMR

1. nëpërmjet IHC dhe 2. nëpërmjet testimit MSI.

1.3.4.5. Si bëhet vlerësimi i paraqitjes së shprehjes së proteinës MMR në inde:

- Shprehja e proteinës MMR në indet normale shihet si ngjyrim i bërthamës
 - Ngjyrimi paraqitet i njëtrajshëm, por intensiteti i tij ndryshon në varësi të qelizave, ku ato që proliferojnë më shpejt, thithin më tepër ngjyrë.
 - Për këtë arsye, qelizat kancerogjene të cilat proliferojnë shumë më shpejt sesa qelizat normale, paraqiten të ngjyrosura më fort sesa indet përreth, si stroma apo limfocitet, të cilat në këtë mënyrë përdoren si kontroll i brendshëm.
 - Nëqoftëse tumori është i shoqëruar me një defekt të riparimit të mospërputhjes, ka humbje të shprehjes së një ose më shumë proteinave MMR .
 - 4 proteinat kryesore MMR shfaqen si heterodimere, duke formuar çiftet MLH1 me PMS2 dhe MSH2 me MSH6.
 - MLH1 dhe MSH2 mund të qëndrojnë në qelizë duke u kombinuar me proteina të tjera, PMS2 dhe MSH6 mund të ekzistojnë në qelizë vetëm të shoqëruara nga MLH1 dhe MSH2 përkatësisht.
- Kjo ka shumë pasoja të rëndësishme:

1. Njihen 4 modele të mungesës së shprehjes së MMR IHC:

- 1) humbja e MLH1 dhe PMS2; kur ka mungesë të MLH1
- 2) humbja e MSH2 dhe MSH6; kjo ka mungesë të MSH2
- 3) humbja e izoluar e MSH6; kur ka mungesë të MSH6
- 4) humbje e izoluar e PMS2; kjo ka mungesë të PMS2

2. Mund të përdoret vetëm testimi i PMS2 dhe MSH6 në vend të testimit për të 4 proteinat [222].

1.3.4.5. Problemet në interpretimin e MMR IHC

- MMR IHC është i ndjeshëm ndaj fiksimit. Zonat e pafiksuar mirë paraqiten si zona me mungesë ngjyrimi. Në këto raste duhet të përsëritet testimi me një fragment tjetër nga indi tumoral.
- MMR deficente mund të paraqitet si ngjyrim i dobët. Sic u tha më sipër kur ka deficit të MMR, proteinat tumorale ngjyrosen fort, megjithatë ka raste kur kemi humbje të shprehjes së proteinave dhe ngjyrimi është i dobët. Në këtë rast për të dalluar nëse kemi të bëjmë me një humbje të shprehjes apo problem në ngjyrim, ndihmojnë stroma dhe qelizat inflamatore të cilat na shërbejnë si kontroll i brendshëm dhe në këtë rast duhet të jenë të ngjyrosura.
- Në një numër të vogël rastesh ndodh një shprehje subklonale. Shprehja subklonale paraqitet si një humbje fokale e shprehjes së proteinave; edhe në këtë rast na vjen në ndihmë kontrolli i brendshëm për ta dalluar nga problemet në ngjyrim. Që të konsiderohet si njëshprehje subklonale, duhet që ajo të ketë një sipërfaqe prej së paku 10% , pasi zona më të vogla nuk merren parasysh. Implikimet diagnostike, prognostike dhe terapeutike të këtij modeli mbeten ende të paqarta.
- Një përqindje e vogël e rasteve të humbjes së MLH1 ka një ngjyrim të bërthamave në trajtë pikash. Kjo nuk duhet të interpretohet si shprehje e ruajtur e proteinës.

- Ngjyrosja e citoplazmës ose e membranës nuk konsiderohet shprehje normale dhe duhet të raportohet si jonormale. Proteinat MMR ndodhen në bërthamë dhe si rezultat ngjyrimi pritet vetëm aty. Rastet e tjera konsiderohen probleme teknike [223].

1.3.4.7. Terminologjia e raportimit për MMR IHC

- Është e rëndësishme terminologjia standarde për raportimin MMR IHC për të siguruar menaxhimin e saktë klinik

Tabela 4. Terminologjia e rekomanduar për raportimin e imunohistokimisë së proteinave të riparimit të mospërputhjes (MMR IHC) +/- Rezultatet e metilimit të promotorit MLH1 [222]

Terminologjia e rekomanduar për raportimin e imunohistokimisë së proteinave të riparimit të mospërputhjes (MMR IHC) +/- Rezultatet e metilimit të promotorit MLH1 [222]
1. U krye testimi i metilimit të promotorit MLH1 që zbuloi metilimin e promotorit MLH1. Ky rezultat tregon një probabilitet të lartë të inaktivizimit sporadik që shkakton instabilitet mikrosatelitor, me teper sesa një mutacion i linjës germinale.
2. Është kryer testimi i metilimit të promotorit MLH1, i cili nuk zbuloi metilimin e promotorit MLH1. Mungesa e metilimit të promotorit MLH1 në tumore me humbjen e proteinës MLH1 mund të parashikojë një mutacion në gjenin MLH1 (tumor i shoqëruar me sindromen Lynch). Rekomandohet testimi gjenetik
3. Humbja e shprehjes MSH2 dhe MSH6. Imunohistokimia për MLH1, MSH2, MSH6 dhe PMS2 tregon humbje të shprehjes MSH2 dhe MSH6. Në shumicën e tumoreve me humbje të ngjyrosjes MSH2 dhe MSH6, defekti shkaktohet nga një linjë germinale mutacion në gjenin MSH2 (ose, rrallë, në gjenin MSH6), zakonisht në kuadrin e një historie familjare me kancer kolorektal, endometrial, gastrik ose kancere të tjera (sindroma Lynch). Rekomandohet testimi gjenetik.
4. Humbja e shprehjes së MSH6. Imunohistokimia për MLH1, MSH2, MSH6 dhe PMS2 tregon humbje të shprehjes së MSH6. Në shumicën e tumoreve me humbje të ngjyritit për MSH6, defekti shkaktohet nga një mutacion i linjës germinale në gjenin MSH6, zakonisht në kuadrin e një historie familjare me kancer kolorektal, endometrial, gastrik ose kancere të tjera (sindroma Lynch). Rekomandohet testimi gjenetik.
5. Humbja e shprehjes së PMS2. Imunohistokimia për MLH1, MSH2, MSH6 dhe PMS2 tregon humbje të shprehjes së PMS2. Në shumicën e tumoreve me humbje të ngjyritit për PMS2, defekti shkaktohet nga një mutacion i linjës germinale në gjenin PMS2, zakonisht në kuadrin e një historie familjare për kolorektal, endometrial, gastrik ose kancere të tjera (sindroma Lynch). Rekomandohet testimi gjenetik.

Tabela 5. MSI: rekomandime dhe komente nga grupi i punës [116]

MSI: rekomandime dhe komente nga grupi i punës [116]
A) Për testimin e MSI përdoret mënyra imunohistokimike nëpërmejt MMR IHC, i cili është një test laboratorik që përdor antitropa kundër proteinave MLH1, MSH2, MSH6 dhe PMS2.
B) Mënyra e dytë e testimit të MSI është Testimi molekular nëpërmjet MSI-PCR dhe sugjerohet të përdoret kur rezultatet e metodës MMR IHC janë të paqarta.
C) Dhe mënyra e tretë për testimin MSI është NGS , e cila duhet të kryhet vetëm në qendra të specializuara e me shumë përvojë.
<p>Komentet</p> <ul style="list-style-type: none"> - Të përdoret ekzaminimi IHC për provuar praninë e proteinave MMR dhe për të vlerësuar mudësinë e MMRd në çdo lloj kanceri sporadik që përfshihet në spektrin e kancerit të gjetur në Sindromin Lynch, duke përfshirë karcinomën e endometrit. - Përdorimi i një protokollit të standardizuar - IHC mund të realizohet në biopsi të vogla ose materiale kirurgjikale nëse janë të mundura, duke zgjedhur mostrën me fiksimin më të mirë - Interpretimi i ngjyimeve imunohistokimike duhet të bëhet patjetër në prani të kontrollit të brendshëm - Kur rezultatet e IHC janë të paqarta të bëhet ekzaminimi MSI-PCR ose NGS në qendra të specializuara.

1.3.5 P53 ihc për detektimin e mutacionit TP53

Prej kohësh është njohur se mutacionet jositonimike të TP53 rezultojnë në akumulimin bërthamor të proteinës p53 që mund të zbulohet si mbishprehje nga imunohistokimia. Kjo është në formën e një pozitiviteti të fortë bërthamor të përhapur që përfshin të paktën 80% të qelizave tumorale, por zakonisht pothuajse 100%.

Është rekomanduar një sistem me 3 nivele për interpretimin imunohistokimik të p53 “me mbishprehje dhe mungesë të plotë (që kërkon praninë e një kontrollit të brendshëm pozitiv me ngjyrosjen e qelizave joneoplazike si limfocitet, fibroblastet ose qelizat endoteliale) të dyja të interpretuara si jonormale/mutacionale/aberrante -tipi, në kontrast me modelin normal/të tipit të vjetër me nivelet e shprehjes p53 në këto ekstreme. Veçanërisht, disa mutacione në vendin e bashkimit ose mutacionet cinguese (kjo e fundit karakterizohet nga C-terminal stopgain) mund të rezultojë në zbulim (por jofunksional) Proteina p53 që jep një tip normal "wild". model ngjyrosjeje. Kjo ndodh në ~ 5% të tubo-ovarian karcinomat seroze të shkallës së lartë. Me imunohistokiminë e optimizuar, një ngjyrosje e katërt e pazakontë p53 modeli është vërejtur. Ky model citoplazmatik është karakterizohet nga një ngjyrosje citoplazmike e qartë,ë e cila shoqërohet nga një ngjyrosje e ndryshueshme bërthamore [136, 137]. Me fjalë të tjera, nëse modeli i ngjyrosjes së p53 është jonormal (aberrant/lloji i mutacionit), pothuajse me siguri ekziston një mutacion themelor i TP53.

Karcinomat endometrioid të shkallës 3 me shprehje p53 të tipit mutacion kanë një prognozë më të keqe se karcinomat endometrioid të shkallës 3 me shprehje të tipit të tretë [149].

Klasifikimi molekular i kancerit endometrial endometrioid të shkallës 3 identifikon nëngrupe të dallueshme prognostike [150].

Imunosnjyrimi p53 i tipit të mutacionit shërben si një tregues i Atlasit të Gjenomit të Kancerit (TCGA)-

Nëntipi molekular i bazuar në karcinomën endometrioide me prognozën më të keqe, veçanërisht kur zbatohet si pjesë e një algoritmi diagnostikues

Duke pasur parasysh se e di që ndjeshmëria e imunohistokimisë p53 në zbulimin e mutacionit TP53 nuk është 100% (shih më herët), do të ketë një përqindje të vogël të karcinomave seroze endometriale prototipike morfologjikisht që shfaqin një model të tipit të vjetër të imunoreaktivitetit të p53. Mutacioni TP53 (p.sh., cungimi) dhe diagnoza e karcinomës seroze mund të bëhet në një tumor me ngjyrosje p53 të tipit të egër. Në lidhje me mungesën e riparimit të mospërputhjes, përdorni p53 për të klasifikuar karcinomat e paqarta seroze/endometrioidale potencialisht të përziëra në secilën kategori.

Eshtë vërejtur një ndryshim domethënës në shkallën e përsëritjes mes të ndryshmeve modele anormale të p53 IHC të vërejtura në EC, as midis lloje të mutacioneve TP53, në p53abn EC. Ky zbulim mbështet praktikën e kombinimit të të gjitha modeleve jonormale të p53 IHC në një entitet diagnostik (p53abn EC). P53 Modelet IHC dhe lidhja e tyre me tiparet klinikopatologjike dhe molekulare në mostrat e histerektomisë EC. Përveç katër modeleve anormale të p53 IHC të raportuara më parë në EC, u zbulua se shprehja anormale subklonale e p53 mund të paraqitet gjithashtu si vatra të vogla multifokale në <10% të tumorit. Për më tepër, kemi treguar që shprehja anormale subklonale e p53 ndodh shpesh në kontekstin e POLEmut dhe MMRd EC. konkludohet se analiza p53 IHC dhe TP53 NGS kanë përputhshmëri të lartë [139].

Ne figuren e mëposhtme është paraqitur në mënyrë algoritmike mënyra e manaxhimit të rasteve me proteina MMR deficiente [221].

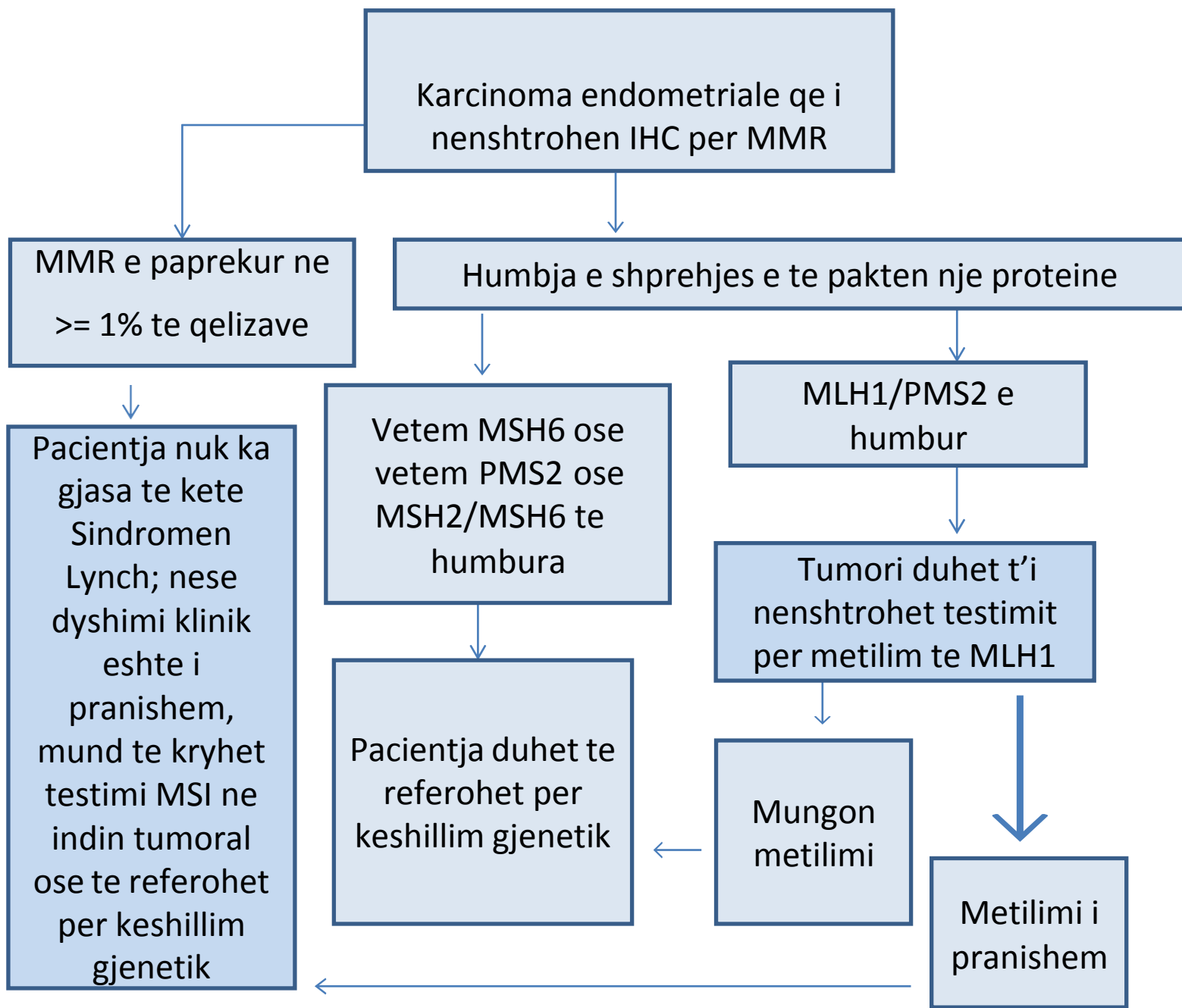


Figura 6. Skeme e manaxhimit te defekteve te riparimit te mosperputhjes (dMMR) dhe Sindromes Lynch te dyshuar. IHC, imunohistokimi; MSI, instabilitet mikrosatelitor. [221]

1.4 Paraqitja klinike

- Hemorragjia vaginale

Shenja klinike kryesore që shoqëron kancerin endometrial është hemorragjia vaginale . Kanceri endometrial është një sëmundje që në shumicën e rasteve haset në menopauzë, prandaj ajo paraqitet kryesisht si hemorragji postmenopauzike., ndërsa në moshën riprodhuese si hemorragji vaginale midis menstruacioneve .

Hemorragjia vaginale gjendet në mbi 90 % të pacienteve me kancer endometri, por nuk është specifike vetëm për këtë patologji. Në varësi të studimeve të ndryshme, rreth 5-10 % e pacienteve që e paraqesin atë , kanë prezencë të karcinomës endometriale. Shkaqe të tjera mund të jenë patologji beninje të endometrit si atrofia , hiperplasia e tij apo polipet, por edhe patologji malinje si kanceri cervikal. Me rritjen e moshës, rritet dhe mundësia që arsyeja e kësaj hemorragjie të jetë kanceri endometrial [199, 200, 201, 202].

- Sekrecione vaginale jonormale

Kjo është një simptomë që gjendet më rrallë në kancerin endometrial. Sekretionet vaginale jonormale paraqiten si sekrecione të shtuara, të holla, të ujshme,ngjyrë e bardhë. Prania e tyre lidhet me praninë e fluidit intrakavitar [203].

Shenja të tjera të lidhura me dyshemënë pelvike si prolapsi uterin apo inkontinenca urinare, të cilat janë parë në pacientet me kancer endometrial, duket në fakt të jenë të lidhura me obezitetin dhe moshën e madhe, të cilat i gjejmë në kancer dhe jo domosdoshmërisht të lidhura me vetë kancerin [9].

1.5 Diagnoza

Sipas udhëzimeve të Rrjetit Kombëtar Gjithëpërfshirës të Kancerit (NCCN) nëse në një paciente dyshohet prania e kancerit endometrial, për vlerësimin e gjendjes së saj duhen ndjekur hapat e mëposhtme :

- *Historia dhe ekzaminimi fizik*

Merret një anamnezë e detajuar për ankesat e pacientes. Sic e kemi theksuar disa herë, kanceri endometrial është një patologji kryesisht e menopauzës, prandaj cdo paciente në menopauzë që paraqitet me hemorragji vaginale, duhet të vlerësohet me kujdes. Rreziku që një grua në moshë riprodhuese të preket nga kjo sëmundje është më i vogël, poë së fundmi gjithnjë e më shumë shihen raste në këto moshë. Pikërisht për këtë arsye Kolegji Amerikan i Obstetërve dhe Gjinekologeve ka rekomanduar vlerësimin e endometrit në cdo paciente mbi 35 vjec, nëse ajo suspektohet për hemorragji vaginale anovulatore. Kësaj i nënshtrohen edhe pacientet nën këtë moshë, nëse ato paraqesin hemorragji vaginale jonormale rezistente ndaj mjekimit [204].

- *Ekzaminimet imazherike - Ultrasonografia*

Ultrasonografia pelvike është ekzaminimi i parë që kryhet në një paciente që ankon hemorragji vaginale jonormale . Nëpërmjet këtij ekzaminimi vlerësohet trashësia e endometrit dhe nëse ajo paraqitet e rritur ndërmerren hapa të tjerë sic është biopsia endometriale [210]. Për pacientet në postmenopauzë ekzaminimi i rekomanduar nga Kolegji Amerikan i Obstetereve dhe Gjinekologëve është ultrasonografia transvaginale. Një trashësi endometriale më pak ose 4 mm konsiderohet si nivel kufi (cutoff) në ultrasonografi nga ky Kolegj, pasi është parë se ajo ka një vlerë parashikuese negative mbi 99% në karcinomën endometriale [211].

- *Biopsia e endometrit*

Marrja e biopsisë së endometrit nëpërmjet pipelës, është një metodë e cila është futur mjaft në praktikën klinike. Kjo mënyrë është e thjeshtë , nuk kërkon kushte specifike dhe mund të realizohet në një dhomë të thjeshtë vizite. Po kështu ajo shkakton një dhimbje minimale tek pacientja dhe ka një mundësi më të vogël për komplikacione . Megjithatë efektiviteti i kësaj procedure është në varësi të kushteve konstitucionale të pacientes si prania e obezitetit apo dhe moshës , por edhe të aftësisë dhe eksperiencës së mjekut që e realizon atë.

Biopsia e marrë me kyretazh të kavitetit pas dilatatimit e njohur si D&C, është konsideruar për mjaft kohë si mënyra më e mirë në marrjen e biopsive endometriale, por është vërtetuar në mjaft studime se edhe kjo metodë ka kufizimet e veta pasi është gjithsesi një metodë ku marrja e materialit realizohet në mënyrë të verbër, pa shikim të drejtpërdrejtë të lezionit dhe ka raste kur lezioni malinj nuk arrin të kampionohet. Sot standardi i artë edhe nga Udhëzimet e Shoqatës së Onkologjisë Gjinekologjike (SGO) dhe Shoqatës Evropiane të Onkologjisë Mjekësore (ESMO) konsiderohet kampionimi biopsik i endometrit nën drejtimin e histeroskopisë, sidomos në pacientet me hiperplazi endometriale si dhe ato në perimenopauzë [152,153,205, 206, 207, 208, 209].

1.6 Stadifikimi preoperator

Sistemet kryesore të stadifikimit në kancerin endometrial janë këto më poshtë:

- Sistemi i Federatës Ndërkombëtare të Gjinekologjisë dhe Obstetrikës (FIGO), i zhvilluar në bashkëpunim me Organizatën Botërore të Shëndetësisë (OBSH) dhe i rishikuar në vitin 2009 [154]
- Sistemi TNM, i zhvilluar nga Bashkimi Ndërkombëtar Kundër Kancerit (UICC) dhe Komiteti i Përbashkët Amerikan për Kancerin (AJCC) [155]

Në të kaluarën, sarkomat e mitrës ishin skeduar si kancere endometriale. Megjithatë, kjo nuk pasqyrore sjelljen klinike, kështu që u zhvillua një sistem i ri i skedimit të sarkomës së korpusit, bazuar në kriteret e përdorura në sarkomat e tjera të indeve të buta.

Tabela 6. Klasifikimi FIGO/ TNM [224]

Tumori primar (T)		
<i>TNM</i>	<i>Stadi FIGO</i>	<i>Gjetjet kirurgjikale patologjike</i>
TX		Tumori primar nuk mund të vlerësohet
T0		Nuk ka të dhëna për tumor primar
T1	I	Tumori i kufizuar në uterus
T1a	IA	Tumori ≤ 5 cm
T1b	IB	Tumori >5 cm
T2a	IIA	Tumori shtuhet drejt pelvisit, përfshirje eadnexeve
T2b	IIB	Tumori shtrihet drejt indeve extrauterine pelvike
T3a	IIIA	Tumori invadon indet abdominale, një vend
T3b	IIIB	Tumori invadon më shumë se një vend
T4	IVA	Tumori invadon fshikëzën dhe/ose rektumin
Limfonodula regionale (N)		
<i>TNM</i>	<i>Stadi FIGO</i>	<i>Gjetjet kirurgjikale patologjike</i>
NX		Limfonodulat regionale nuk mund të vlerësohen
N0		Nuk ka metastaza në limfonodulat regionale
N1	IIIC	Metastaza në limfonodulat pelvike dhe/ose para - aortike
Metastazat në distancë (M)		
<i>TNM</i>	<i>Stadi FIGO</i>	<i>Gjetjet kirurgjikale patologjike</i>
M0		Nuk ka metastaza në distancë
M1	IVB	Metastaza në distancë

Citologjia pozitive është një faktor rreziku negativ. Megjithëse rezultatet e citologjisë peritoneale nuk ndikojnë në stadifikim, FIGO dhe AJCC të rekomandojnë që të merret dhe raportohet citologjia peritoneale [154, 155].

Për të përcaktuar mënyrën e trajtimit kirurgjikal të pacientes me kancer endometri, është mjaft i rëndësishëm stadifikimi preoperator i saj, pra përcaktimi i thellësisë së invazionit miometrial, prania e invazionit cervical dhe prania e metastazave në limfonodula [217]. Studimet kanë treguar se nga ekzaminimet imazherike të përdorura për të parashikuar invazionin miometrial, MRI është më i saktë krahasuar me ultrasonografinë transvaginale apo tomografinë e kompjuterizuar. MRI me kontrast është gjetur të jetë më efektive sesa ajo e thjeshtë [212, 213].

Ka studime që e gjejnë Ultrasonografinë transvaginale si të krahasueshme në rezultate me MRI, për vlerësimin e invazionit miometrial dhe atij cervical, por vetëm nëse ajo realizohet nga mjekë ekspertë. Ultrasonografinë transvaginale është më e lirë dhe për pasojë më e aksesueshme se MRI, megjithatë për shkak se ajo nuk arrin të identifikojë prekjën e mundshme limfonodulare, MRI mbetet superior ndaj saj [215].

Po kështu Ultrasonografia me kontrast është parë të ketë një specifitet dhe sensitivitet të lartë në stadifikimin preoperator të karcinomës endometriale [216].

Nga sa u tha më sipër MRI konvencionale rezulton si metoda më e saktë imazherike për shtresëzimin preoperator të rrezikut, por ajo ka kufizimet e saj si teknikë në identifikimin e

metastazave të lartgëta [217]. Pikërisht për identifikimin e këtyre metastazave rekomandohet përdorimi i PET-CT , e cila në këto raste e tejkalon aftësinë e MRI në stadifikim , por vlera e saj prognostike në karcinomën e avancuar dhe në kancerin e hershëm endometrial me rrezik të lartë mbetet ende në diskutim [219].

Ka studime që theksojnë rëndësinë e kombinimit të MRI, biopsisë ekscizionale nën drejtimin histeroskopik dhe Ultrasonografisë me rezolucion të lartë , për stadifikimin sa më të saktë preoperator [214].

Së fundmi teknika të kombinuara imazherike si PET/MRI hibride, janë parë të jenë mjaft efektive dhe mund të sjellin një përmirësim të ndjeshëm në stadifikimin preoperator në kancerin endometrial [220].

1.7 Trajtimi kirurgjikal

Trajtimi i përzgjedhur në karcinomën endometriale e çfarëdo stadi qoftë ajo , është trajtimi kirurgjikal. Është stadi i sëmundjes që përcakton sesa e gjerë do të jetë kjo ndërhyrje si dhe shoqërimin e mundshëm me radioterapi apo kemioterapi. Kur karcinoma është e kufizuar në uterus dhe i përket stadi të parë , trajtimi standard është hysterectomia totale shoqëruar me salpingo- ooforectomi bilaterale. Shoqërimi me limfadenectomi është në varësi të rastit [152, 153, 157, 158]

Mënyra tradicionale e trajtimit kirurgjikal është histerektomia dhe adnexektomia të cilat mund të kryhen nëpërmjet laparotomisë, por studime të ndryshme kanë treguar se edhe metoda më pak invazive si laparoscopia apo dhe kirurgjia robotike kanë rezultate të ngjashme me të dhe si të tilla e rekomandojnë përdorimin e tyre në praktikën klinike [225, 226,227].

Shoqata Evropiane për Onkologjinë Mjekësore, Shoqata Evropiane e Onkologjisë Gjinekologjike dhe Shoqata Evropiane e Radioterapisë dhe Onkologjisë (ESMO/ESGO/ESTRO) rekomandojnë kirurgji minimalisht invazive, sepse krahasuar me kirurgjinë tradicionale, ato paraqesin më pak komplikacione postoperative [158, 230].

Përsa i përket kryerjes së limfadenectomisë studimet kanë treguar se ajo nuk paraqet përfitime në mbijetesën e përgjithshme të këto paciente, por ka edhe studime që pohojnë se limfadenectomia është e rëndësishme të pacientet me karcinome endometriale stadi i parë, por me rrezik të lartë , për qëllime të stadifikimit [228] .

Në pacientet me stadi më të avancuar të sëmundjes këshillohet limfadenectomia, sepse përcaktimi i metastazave në limfonodula luan rol në trajtimin adjuvant [229].

Biopsia e limfonodujve sentinel ka vlerë në pacientet me sëmundje me risk të ulët ose intermediar , ndërsa është në studim roli i saj në pacientet me risk të lartë [231, 232].

1.8 Terapia adjuvante

Në trajtimin e pacienteve merren në konsideratë faktorë tradicionalë prognostikë histopatologjikë si grada e tumorit, tipi, invazioni miometrial dhe prania e LVI. Sot nën erën e re të klasifikimit sipas TCGA të kancerit endometrial , ky klasifikim ka hapur perspektiva të reja në trajtimin e kësaj sëmundjeje dhe si i tillë merret në konsideratë në përcaktimin e linjave të trajtimit. Pacientet që në aspektin histopatologjik konsiderohen me risk të ulët si dhe paraqesin profilin biologjik të

Pole mutated, nuk kanë nevojë për terapia adjuvante dhe ndërhyrja kirurgjikale është e mjaftueshme për trajtimin e tyre. Përsa i përket pacienteve me risk të mesëm dhe të lartë është parë se radioterapia ul rrezikun për rekurrenca dhe ato përfitojnë prej saj dhe sidomos prej brakiterapisë vaginale. Kur ato shoqërohen dhe me p53 mutante, përfitimi është më i madh nga kombinimi i radioterapisë me kemioterapinë. Kur pacientet nuk përfitojnë nga trajtimi kirurgjikal apo radioterapia, ato i nënshtrohen trajtimit me kemioterapi ose atij hormonal. Bazë në trajtimin kemioterapeutik mbetet terapia me bazë platini. Në pacientet me dMMR me karcinomë të avancuar linja e rekomaduar e trajtimit është përdorimi i imunoterapisë (immune checkpoint blockade) me medikament përfaqësues pembrolizumab, si monoterapi ose e kombinuar me kemioterapinë. Terapi të tjera të targetuara si agjentët e targetuar antiangiogjenike apo kinazat ciklin-dependente janë duke u studiuar në mjaft eksperimente klinike [125, 147, 169, 233].

II METODOLOGJIA

2.1 Qëllimi

Qëllimi i studimit ishte studimi i paqëndrueshmërisë mikrosatelitore në kancerin endometrial duke përdorur shprehjen imunohistokimike të proteinave riparuese të mospërputhjes (MLH1, MSH2, MSH6 dhe PMS2) dhe korrelacionin e tyre me parametra të ndryshëm klinikopatologjikë.

2.2 Objektivat

Percaktimi i prevalences se proteinave deficiente

Vleresimi i korrelimit të proteinave riparuese të mospërputhjes me karakteristika klinike dhe histopatologjike të pacientëve

2.3 Materiali dhe Metoda

Tipi i studimit: Ky është një studim crosssectional.

Vendi dhe periudha e kryerjes:

Studimi është kryer në Spitalin Universitar Obstetrik-Gjinekologjik “Mbreteresha Geraldine” gjatë periudhës kohore 2017 - 2021. U përdorën mostra indore të arkivuara dhe mostra të reja të paraqitura në Laboratorin e Anatomisë Patologjike në SUOGJ "Mbreteresha Geraldinë". Gjithashtu u përdor informacioni i përgjithshëm nga fletët e raportit histopatologjik. Mostrat e marra nga hysterectomia u fiksuan në formalinë 10% . Përgatitja fillestare e lamave u bë me metodën konvencionale dhe ngjyrosjen bazë me HE dhe pas vlerësimit të tyre u përcaktuan blloqet e parafinës më të përshtatshme për vazhdimin e ekzaminimeve me metodën imunohistokimike për përcaktimin e deficiencës së proteinave MMR. U përdorën antitropa të panelit imunohistokimik të ROCHE VENTANA Ngjyrimet imunohistokimike u realizuan në aparatën Ventana BenchMark XT. Antitrupat që u përdorën ishin MSH2 mouse anti-human

monoclonal antibody , MSH6 rabbit anti-human monoclonal antibody, MLH1 mouse anti-human monoclonal antibody, PMS2 mouse anti-human monoclonal antibody. U realizua vlerësimi i këtij ngjyrimi në mikroskop dhe si kontroll i brendshëm u përdor ngjyrimi i stromës endometriale dhe i limfociteve. Të gjitha rastet iu nënshtruan edhe ngjyrimin me markerin p53.

Pacientët e përfshirë në studim

Mostra e marrë në studim përfshin gjashtëdhjetë e katër raste. U përfshinë paciente me karcinomë endometriale nëntipi endometrioid duke u përpjekur të zgjidhet një mostër me shpërndarje sa më të gjerë të moshës, të gradës dhe stadi të tumorit. Nuk u përfshinë në kriteret e përzgjedhjes tipare të tilla histopatologjike si limfocitet peritumorale, limfocitet intratumorale, nekroza, LVSI, metaplazia apo heterogjeniteti tumoral. EC u studiuan duke përdorur imunohistokiminë MLH-1, MSH-2, MSH-6 dhe PMS-2 dhe shprehja e tyre u lidh me parametra të ndryshëm klinikopatologjikë.

Nepermjet nje skede klinike u mblodhen dhe u analizuan ne studim variablat e meposhtem:

Diferencimi

Fig 1

Fig 2

Fig 3

Stadi

T1A

T1B

T2

T3A

LVI

TIL

Limfocite Peritumorale

Thellesia e invazionit myometrial

<1/2

>1/2

Nekrozë:

Grada citologjike

E larte

E ulet

Menyra e rritjes se tumorit

Cribriforme

Glandulare

Polypoide

Solide

Heterogjenitet i tumorit

Endometri ne sfond

Atrofi

Hiperplazi

Ndryshime metaplazike
Modeli i invazionit
Konvencional
MELF

2.4 Metodologjia e analizës statistikore

Të dhenat u analizuan me programin statistikor SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versioni 20. Është paraqitur statistika deskriptive e variablave të vazhduar të cilët janë përmbledhur si mesatare dhe deviacion standard.

Variablat kategorikë janë paraqitur si frekuencë absolute dhe përqindje.

Është përdorur testi hi-katror dhe Fisher's exact test për krahasimin e proporcioneve ndërmjet variablave kategorikë.

Është përdorur testi i studentit t dhe për krahasimin e mesatareve të variablave të vazhduar.

Jane perdorur kurba ROC per parashikimin e deficences nga TIL.

Sinjifikanca statistikore është përcaktuar për $p \leq 0.05$. Testet statistikore janë të dyanshme.

III REZULTATE

Tabela 7. Karakteristikat demografike te pacienteve (N=64)

Karakteristikat	N	%
Mosha, M (SD)	60.9 (± 8.2)	44-76
Grupmosha		
≤50	10	15.6
51-60	16	25.0
61-70	32	50.0
>70	6	9.4

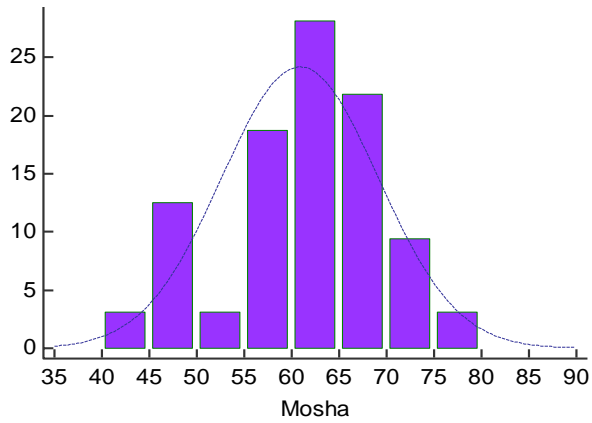


Figura 7. Histogrami i moshes se pacienteve

Ne studim moren pjese 64 gra me moshe mesatare 60.9 (± 8.2) vjeç qe varion nga 44-76 vjeç.

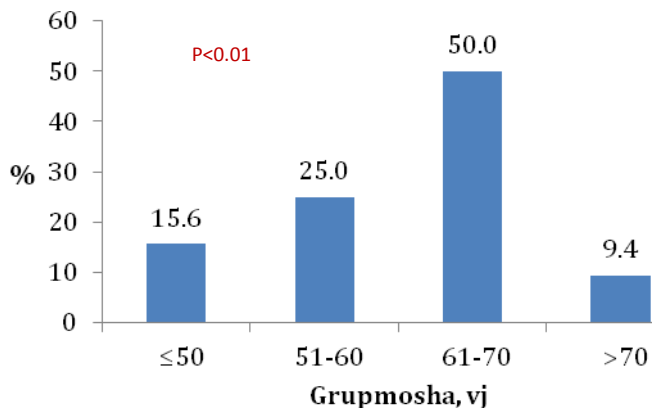


Figura 8. Shperndarja e rasteve sipas grupmoshes

Mbizoteron grupmosha 61-70 vjeç me 50% te totalit te rasteve, me ndryshim sinjifikant me grupmoshat e tjera ($p < 0.01$).

Tabela 8. Karakteristikat klinike te pacienteve (N=64)

Variablat	N	%	P
Diferencimi			<0.01
Fig0 1	42	65.6	
Fig0 2	16	25.0	
Fig0 3	6	9.4	
Stadi			<0.01
T1A	22	34.4	
T1B	22	34.4	
T2	16	25.0	
T3A	4	6.2	
Proteinat			
MSH2	64	100.0	
MSH6			<0.01
Defiçente	2	3.1	
Normale	62	96.9	
MLH1			<0.01
Defiçente	12	18.8	
Normale	52	81.2	
PMS2			<0.01
Defiçente	13	20.3	
Normale	51	79.7	
LVI			0.04
Jo	40	62.5	
Po	24	37.5	
TIL			0.3
Jo	36	56.2	
Po	28	43.7	
Limfocite Peritumorale			0.6
Jo	30	46.9	
Po	34	53.1	
Proteina defektoze			<0.01
Jo	50	78.10	
Po	14	21.90	

-Ne studim mbizoteron diferencimi Fig01 ne shumicen e pacienteve (65.6%) ndjekur nga Fig02 (25%) dhe Fig03 (9.4%), me ndryshim sinjifikant ndermjet tyre ($p<0.01$).

-U gjet ndryshim sinjifikant ne shperndarjen e pacienteve sipas stadit ($p<0.01$).Mbizoterojne dy stadet e para T1A dhe T1B me nga 34.4% te rasteve secili stad ndjekur nga T2 me 25% te rasteve dhe T3A me 6.2% te rasteve.

- Nga proteinat e riparimit te mosperputhjes MSH2 u gjet normale ne 100% te pacienteve. MSH6 rezultoi deficiente ne nje rast ose 1.6% te pacienteve, MLH1 rezultoi deficiente ne 12 raste ose 18.8% te pacienteve dhe PMS2 rezultoi deficiente ne 13 raste ose 20.3% te pacienteve, nga te cilat ajo shoqeronte deficencen e MLH1 ne 12 raste dhe e vetme u paraqit deficente vetem ne nje rast ose 1,6% te pacienteve.

- Ne total proteinë defektoze u gjetën në 14 (21.9% te pacienteve).

-LVI ishte i pranishëm ne 37.5% te rasteve, ndërsa në shumicën e tyre (62.5) nuk ishte i pranishëm.

- Nuk u gjet ndryshim sinjifikant sipas pranisë së TIL, i cili është i pranishëm ne 43.7% të pacienteve, ndërsa mungon në 56.2% te tyre (p=0.3).

- Nuk u gjet ndryshim sinjifikant sipas pranise se limfociteve peritumorale, te cilat jane te pranishme ne 53.1% te pacienteve, ndersa mungon ne 46.9% te tyre (p=0.6)

Tabela 9. Karakteristikat klinike te pacienteve (N=64)

Variablat	N	%	P
Raporti i rekomanduar			0.01
Probabilisht sporadik	12	85.7	
Referim per testim gjenetik	2	14.3	
Thellesia e invazionit myometrial			0.01
<1/2	22	34.4	
>1/2	42	65.6	
Nekrozë			<0.01
Jo	52	81.2	
Po	12	18.8	
Grada citologjike			<0.01
E larte	10	15.6	
E ulet	54	84.4	
Menyra e rritjes se tumorit			<0.01
Cribriforme	4	6.2	
Glandulare	20	31.3	
Polypoide	34	53.0	
Solid	6	9.3	
Heterogjenitet i tumorit			<0.01
Jo	58	90.6	
Po	6	9.4	
Endometri ne sfond			<0.01
Atrofi	52	81.2	
Hiperplazi	12	18.8	

Ndryshime metaplazike			
Jo	44	68.7	<0.01
Po	20	31.2	
Modeli i invazionit			
Konvencional	56	87.5	<0.01
MELF	8	12.5	
p53			
Normal	64	100.0	

Raporti i rekomanduar për rastet me deficiencë proteinike ishte “probabilisht sporadik” për 12 (85.7%) raste dhe referim për testim gjenetik për 2 (14.3%) raste.

-Thellesia e invazionit myometrial në shumicën e rasteve (65.6%) ishte $>1/2$, ndërsa në 34.4% të rasteve ishte $<1/2$, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p=0.01$).

-Nekroza është shfaqur në 12 (18.8%) të pacientëve, ndërsa shumica e tyre (81.2%) nuk ka nekroze (<0.01).

-Mbizoterion gradë citologjike e ulet në shumicën e pacientëve (84.4%), ndërsa gradë e lartë u gjet në 15.6% të tyre ($p<0.01$).

-Në studim mbizoterion mënyra polipoide e rritjes së tumorit në gjysmën e pacientëve (49.9%). Në 9.4% të pacientëve mënyra e rritjes është adenomatoze, në 6.2% është cibriforme, në 21.9% është glandulare, në 3.1% është e serratuar dhe në 9.3% është solide ($p<0.01$).

-Heterogjeniteti i tumorit u gjet në 9.4% të pacientëve, ndërsa shumica e tyre (90.6%) nuk ka heterogjenitet ($p<0.01$).

-Në shumicën e pacientëve (81.2%) endometri në sfond ishte atrofik, ndërsa në 18.8% të rasteve ishte hiperlazik ($p<0.01$).

- Modeli i invazionit ishte konvencional në shumicën e pacientëve (87.5%), ndërsa në 12.5% të tyre ishte i tipit MELF ($p<0.01$).

-p53 rezultoi normal në 100% të pacientëve.

Tabela 10. Korrelimi kliniko-histopatologjik i MSH6 (N=1)

Variablat	Defiçente n (%)	Normale n (%)	P
Mosha, M (SD)	69 (0)	60.6 (8.2)	
Diferencimi: Figo 1	1 (2.4)	40 (97.6)	0.7
Stadi: T1B	1 (4.5)	20 (95.5)	0.7
LVI PO	1 (4.2)	23 (95.8)	0.2
TIL PO	1 (3.6)	26 (96.4)	0.1
Limfocite Peritumorale: PO	1 (3.3)	29 (96.7)	0.3
Thellesia e invazionit myometrial: >1/2	1 (2.4)	41 (96.7)	0.5
Referim per testim gjenetik	1 (100.0)	0	<0.01
Nekrozë: JO	1 (1.9)	51 (98.1)	0.6
Grada citologjike: e Ulet	1 (1.9)	53 (98.1)	0.7
Menyra e rritjes se tumorit: glandulare	1 (7.1)	13 (92.9)	0.6
Heterogjenitet i tumorit: JO	1 (3.4)	56 (98.3)	0.7
Endometri ne sfond: Atrofi	1 (1.9)	51 (98.1)	0.5
Ndryshime metaplazike: JO	1 (2.3)	43 (97.7)	0.3
Modeli i invazionit: Konvencional	1 (1.8)	55 (98.2)	0.6

-Mosha mesatare e pacientes me MSH6 defiçente eshte me e larte M=69 (0) vj krahasuar me moshen e pacienteve te tjera M=60.6 (8.2).

-Rasti kishte diferencim Figo1, qe perben 2.4% te totalit te rasteve te kesaj kategorie.

-Rasti ishte stadi T1B, qe perben 4.5% te totalit te rasteve te kesaj kategorie.

- Tek rasti ishte e pranishme LVI, TIL dhe limfocitet peritumorale, qe perbejne perkatesisht 4.2%, 3.6% dhe 3.3% te totalit te rasteve te pranise se tyre.

-Thellesia e invazionit myometrial ishte >1/2, qe perben 2.4% te totalit te rasteve te kesaj kategorie.

- Rasti ka nevojë per testim gjenetik.

-

Tabela 11. Korrelimi kliniko-histopatologjik i MLH1 (N=12)

Variablat	Defiçente (n=12)	Normale (n=52)	P
Mosha, M (SD)	66.7 (5.5)	59.5 (8.2)	<0.01
Diferencimi			<0.01
Figo 1	4 (9.5)	38 (90.5)	
Figo 2	2 (12.5)	14 (87.5)	
Figo 3	6 (100.0)	0	
Stadi			<0.01
T1A	2 (9.1)	20 (90.9)	
T1B	2 (9.1)	20 (90.9)	
T2	6 (37.5)	10 (62.5)	
T3	0	2 (100.0)	
T3A	2 (100.0)	0	
LVI: PO	12 (50.0)	12 (50.0)	<0.01
TIL: PO	10 (35.7)	18 (64.3)	<0.01
Limfocite Peritumorale: PO	10 (29.4)	24 (70.6)	0.02
Thellesia e invazionit myometrial			0.1
<1/2	2 (9.1)	20 (90.9)	
>1/2	10 (23.8)	32 (76.2)	
Nekrozë: PO	6 (50.0)	6 (50.0)	<0.01
Grada citologjike			<0.01
E larte	6 (60.0)	4 (40.0)	
E ulet	6 (11.1)	48 (88.9)	
Menyra e rritjes se tumorit			0.2
Cibriforme	0	4 (100.0)	
Glandulare	2 (14.3)	18(35.3)	
Polypoide	10(76.90)	24 (47.10)	
Solid	0	6 (100.0)	
Heterogjenitet i tumorit: PO	2 (33.3)	4 (66.7)	0.3
Endometri ne sfond: Atrofi	12 (23.1)	40 (76.9)	0.07
Ndryshime metaplazike: JO	12 (27.3)	32 (72.7)	0.01
Modeli i invazionit			0.6
Konvencional	10 (17.9)	46 (82.1)	
MELF	2 (25.0)	6 (75.0)	

Rasti nuk paraqiti nekroze dhe kishte grade citologjike te ulet, qe perben 1.9% te totalit te rasteve te kesaj kategorie.

-Menyra e ritjes se tumorit ishte glandulare, qe perben 7.1% te totalit te rasteve te kesaj kategorie.

-Endometri ne sfond ishte atrofik dhe modeli i invazionit ishte konvencional, qe perbejne perkatesisht 1.9% dhe 1.8% te totalit te rasteve te kategorive te tyre.

-Rastet nuk shfaqi as heterogjenitet dhe as ndryshime metaplazike.

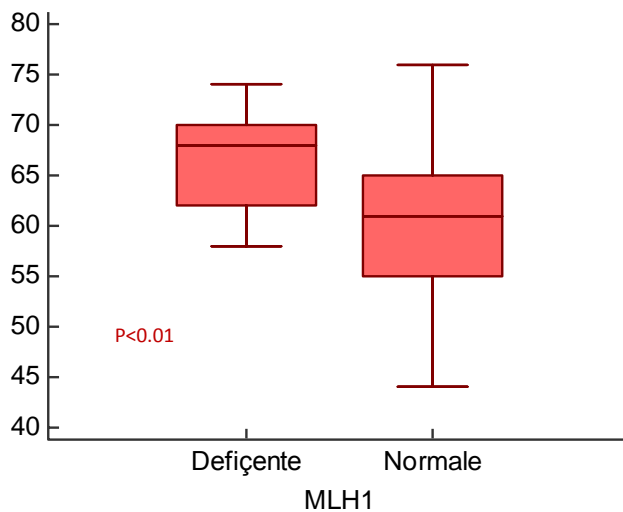


Figura 9. Moshë mesatare e pacientëve me dhe pa deficiencë

-Moshë mesatare e pacientëve me MLH1 deficiente është më e lartë $M=66.7$ (5.5) vj krahasuar me moshën e pacientëve të tjerë $M=59.5$ (8.2), me ndryshim statistikisht të rëndësishëm (p<0.01).

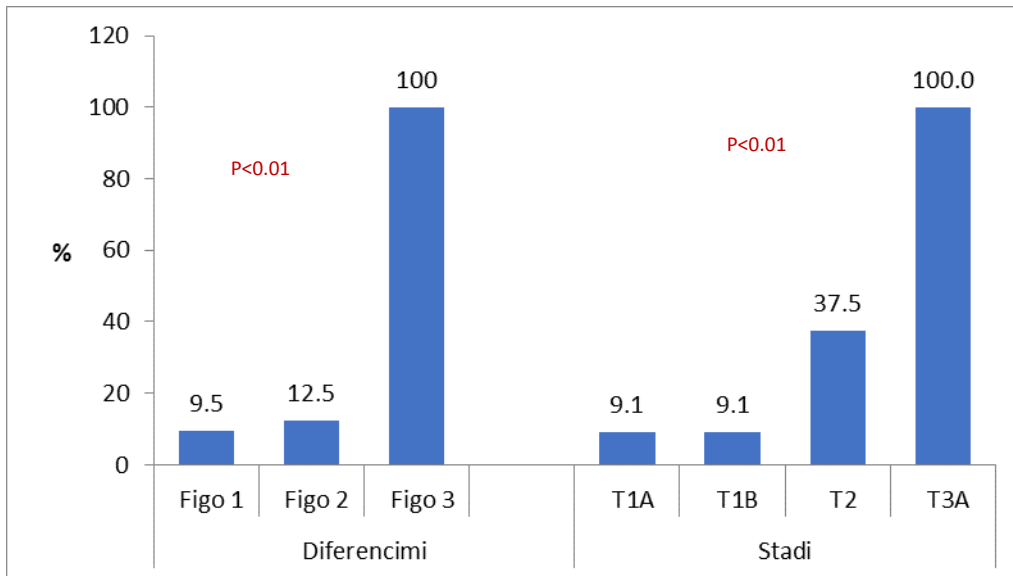


Figura 3. 4 Shperndarja e pacienteve MLH1 sipas diferencimit dhe stadi

-Mbizoteron diferencimi Figo3 ne 6 (50%) te pacienteve me defiqence (6/12). 4 prej rasteve kane diferencim Figo1 qe perbejne 9.5% te rasteve te kesaj kategorie, 2 raste jane Figo2 qe perbejne 12.5% te rasteve te kesaj kategorie dhe te gjashte rastet e Figo3 (100%) jane MLHI deficente.

- Mbizoteron stadi T2 ne 6 (50%) te pacienteve me defiqence (6/12). ne shperndarjen sipas stadi u gjet qe me defiqence jane nga 2 (9.1%) e rasteve te T1A dhe T1B, 6 (37.5%) e rasteve te T2, dhe 2 (100%) e rasteve te T3A ($p < 0.01$).

-Te gjithet rastet defeqente kane LVI, qe perbejne 50% te totalit te rasteve te kesaj kategorie ($p < 0.01$).

-10 (83.3%) nga 12 rastet kane TIL, qe perbejne 35.7% te totalit te rasteve te kesaj kategorie ($p < 0.01$).

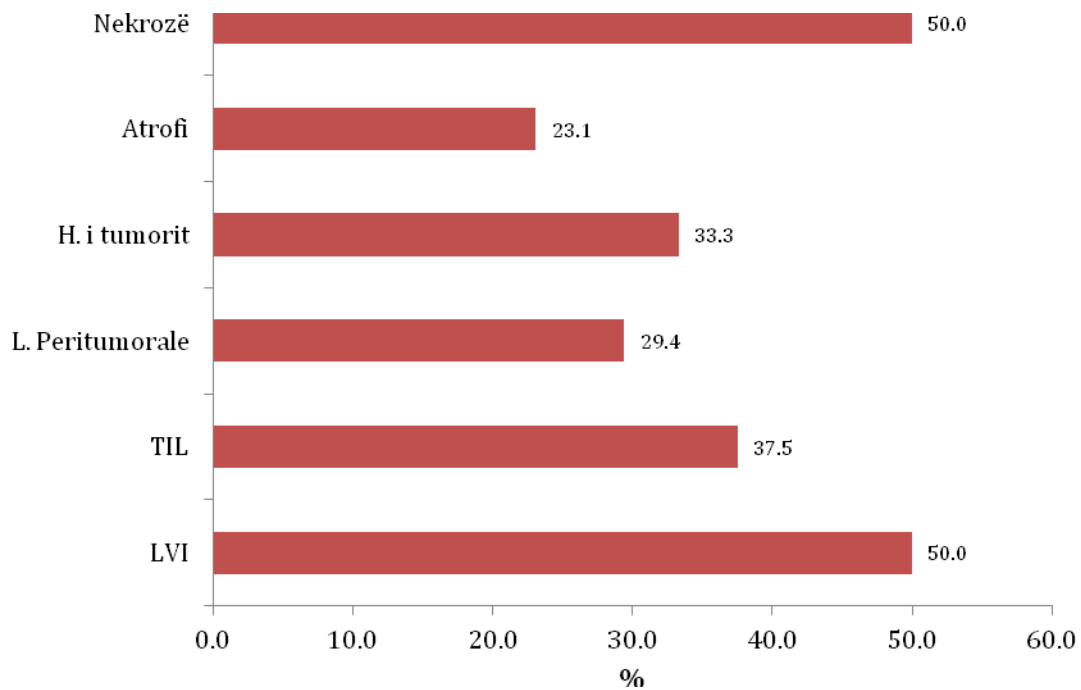


Figura 10. Frekuenca e korrelimeve klinike

-6 (50%) e rasteve kane nekroze, qe gjithashtu perbejne 50% te totalit te rasteve te kesaj kategorie ($p < 0.01$).

-heterogjenitet kane shfaqur 2 (16.7%) nga 12 rastet, qe perbejne 33.3% te totalit te rasteve te kesaj kategorie.

-Te gjithë pacientet me deficiençe kane atrofi te endometrit, qe perbejne 23.1% te totalit te rasteve te kesaj kategorie.

-Asnje nga pacientet nuk ka shfaqur ndryshime metaplazike.

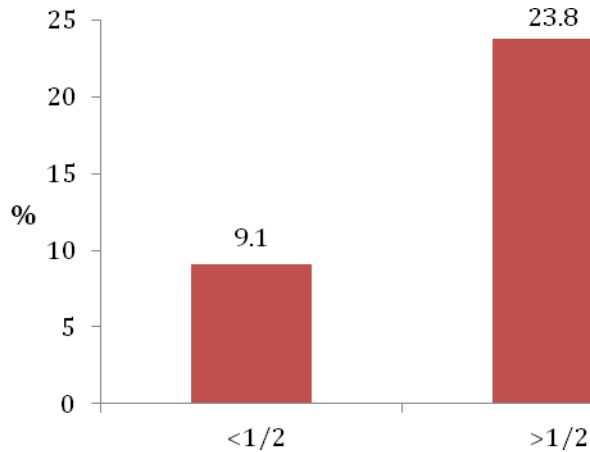


Figura 11 Thellesia e invazionit myometrial

- 10 (83.3%) nga 12 rastet kane thellesi te invazionit myometrial >1/2 qe perbejne 23.8% te totalit te rasteve te kesaj kategorije pa ndryshim sinjifikant me 2 (9.1%) te rasteve qe kane thellesi te invazionit myometrial <1/2 (p=0.1).

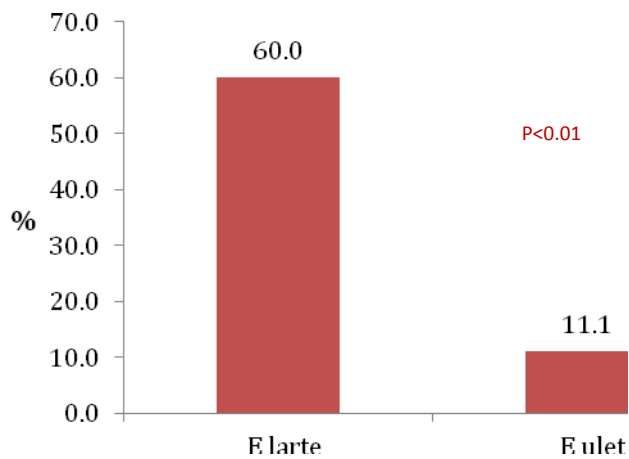


Figura 12 Grada citologjike

-Nga 12 pacientet me defiqence, 6 (50%) kane grade citologjike te larte dhe 6 (50%) kane grade citologjike te ulet, qe perbejne perkatesisht 60% dhe 11.1% te totalit te rasteve te kategorive perkatese (p<0.01).

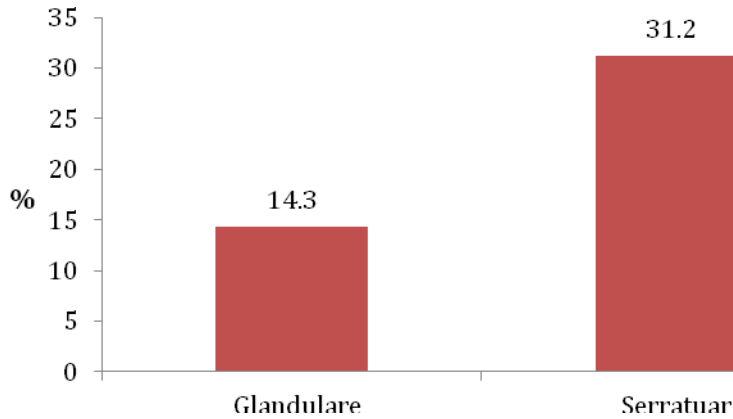


Figura 13 Menyra e rritjes se tumorit

- Ne 10 (83.3%) nga 12 rastet menyra e rritjes se tumorit eshte polipoide, qe perbejne 31.2% % te totalit te rasteve te kesaj kategorie. Defiqence gjithashtu kane 2 (14.3%) e rasteve me rritje glandulare, pa ndryshim sinjifikant ($p=0.2$).

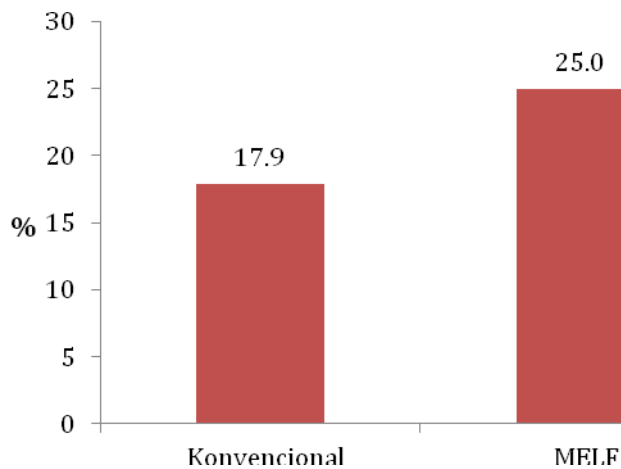


Figura 14 Modeli i invazionit

-Ne 10 (83.3%) nga 12 rastet modeli i invazionit eshte konvencional, qe perbejne 17.9% te totalit te rasteve te kesaj kategorie pa ndryshim sinjifikant me 2 (25%) te rasteve, qe kane model invazioni te tipit MELF ($p=0.6$).

Tabela 3. 1 Korrelimi kliniko-histopatologjik i PMS2 (N=13)

Variablat	Deficente	Normale	P
Mosha, M (SD)	67.2 (6.1)	59.4 (8.0)	<0.01
Diferencimi			
Figo 1	5 (38.5)	37 (72.5)	<0.01
Figo 2	2 (15.4)	14 (27.5)	
Figo 3	6 (46.2)	0	
Stadi			
T1A	3 (23.1)	19 (37.3)	< 0.01
T1B	2 (15.4)	20 (39.2)	
T2	6 (46.2)	10 (19.6)	
T3	0	2 (3.9)	
T3A	2 (15.4)	0	
LVI: PO	12 (92.3)	12 (23.5)	<0.01
TIL: PO	10 (76.9)	19 (35.3)	<0.01
Limfocite Peritumorale	10 (76.9)	24 (47.1)	0.06
Thellesia e invazionit myometrial			
<1/2	3 (23.1)	19 (37.3)	0.3
>1/2	10 (76.9)	32 (62.7)	
Nekrozë: PO	6 (46.2)	6 (11.8)	<0.01
Grada citologjike			
E larte	6 (46.2)	4 (7.8)	<0.01
E ulet	7 (53.8)	47 (92.2)	
Menyra e ritjes se tumorit			
Cibriforme	0	4 (7.8)	0.3
Glandulare	2 (15.4)	18 (35.3)	
Polipoide	10 (76.9)	24 (47.1)	
Solid	1 (7.7)	5 (9.8)	
Heterogjenitet i tumorit	2 (15.4)	4 (7.8)	0.3
Endometri ne sfond			
Atrofi	13 (100.0)	39 (76.5)	0.05
Hiperplazi	0	12 (23.5)	
Ndryshime metaplazike	0	20 (39.2)	0.01
Modeli i invazionit			
Konvencional	11 (84.6)	45 (88.2)	0.7
MELF	2 (15.4)	6 (11.8)	

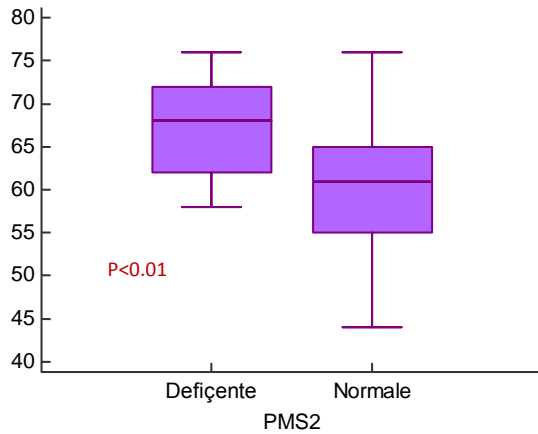


Figura 15. Moshë mesatare e pacienteve me dhe pa deficiençë

-Moshë mesatare e pacienteve me PMS2 deficiente është me e lartë $M = 66.7 (6.1)$ vj krahasuar me moshën e pacienteve të tjera $M = 59.54 (8.0)$, me ndryshim sinjifikant ndërmjet tyre ($p = 0.01$).

T

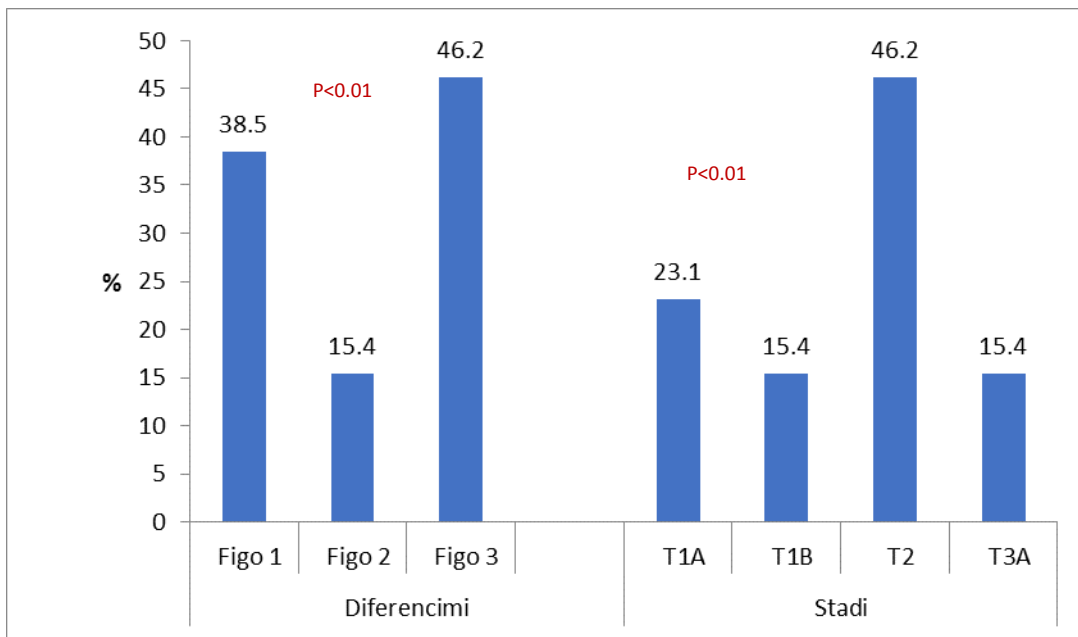


Figura 16 Shpërndarja e pacienteve PMS2 sipas diferencimit dhe stadi

-Mbizoteron diferencimi Fig 3 në përkatesisht 6 (46.2%) të pacienteve me deficiençë që përbejnë 83.3% të rasteve të kësaj kategorie. (6/13). 5 (38.5%) prej rasteve me deficiençë kanë diferencim Fig 1 që përbejnë 11.9% të rasteve të kësaj kategorie, 2 (15.4%) raste janë Fig 2 që përbejnë

12.5% te rasteve te kesaj kategorije dhe te 6 rastet jane Figo3 qe perbejne 83.3% te rasteve te kesaj kategorije.

- Mbizoteron stadi T2 ne 6 (46.2%) te pacienteve me defiqence (6/13). Ne shperndarjen sipas stadiut u gjet qe 3 (23.1%) e pacientev me defiqence jane te stadiut T1A, 2 (15.4%) ne stadin T1B, dhe 2 (15.4%) e rasteve ne stadin T3A(p<0.01).

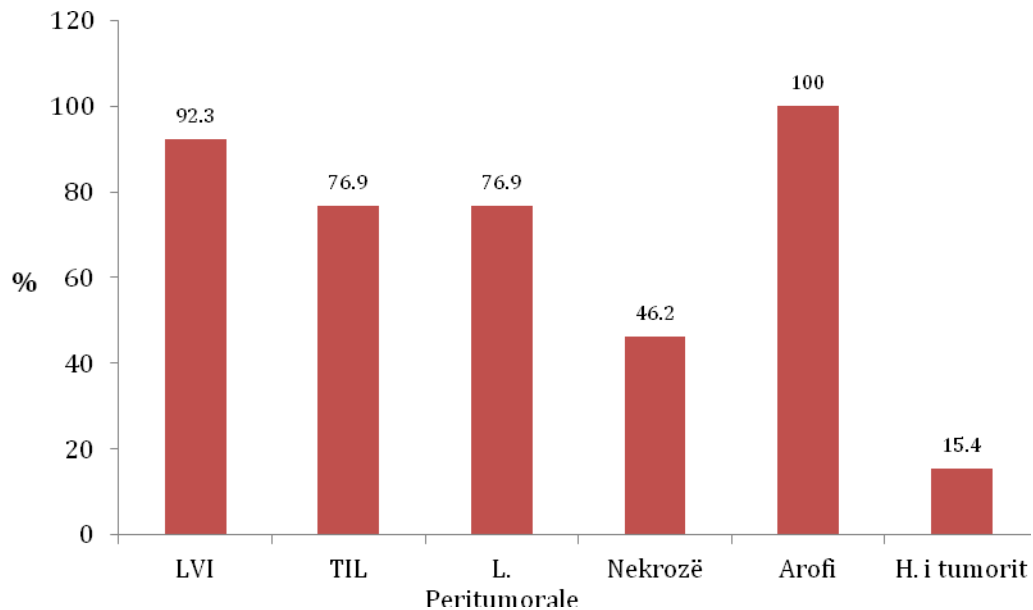


Figura 17 Frekuenca e korrelimeve klinike

-12 (92.3%) e rasteve defeqente kane LVI, qe perbejne 50% te totalit te rasteve te kesaj kategorije (p<0.01).

-10 (76.9%) nga 13 rastet kane TIL, qe perbejne 35.7% te totalit te rasteve te kesaj kategorije (p<0.01).

-10 (76.9%) nga 13 rastet kane limfocite peritumorale, qe perbejne 35.7% te totalit te rasteve te kesaj kategorije (p<0.01).

-6 (46.2%) e rasteve kane nekroze, qe gjithashtu perbejne 50% te totalit te rasteve te kesaj kategorije (p<0.01).

-Heterogjenitet kane shfaqur 2 (15.4%) nga 13 rastet, qe perbejne 33.3% te totalit te rasteve te kesaj kategorije.

-Te gjithet pacientet me defiqence (100%) kane atrofi te endometrit, qe perbejne 25% te totalit te rasteve te kesaj kategorije.

-Asnje nga pacientet nuk ka shfaqur ndryshime metaplazike.

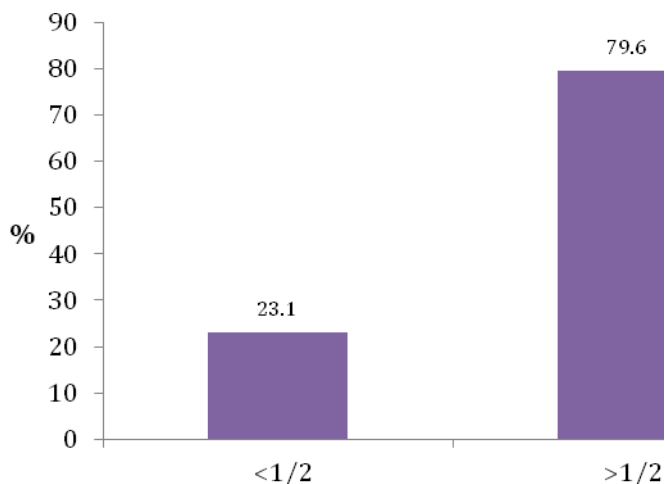


Figura 18. Thellesia e invazionit myometrial

- 10 (76.9%) nga 13 rastet deficiente kane thellesi te invazionit myometrial >1/2 qe perbejne 23.8% te totalit te rasteve te kesaj kategorie ndersa 3 (23.1%) e kane thellesine <1/2, pa ndryshim sinjifikant me rastet jo deficiente (p=0.3).

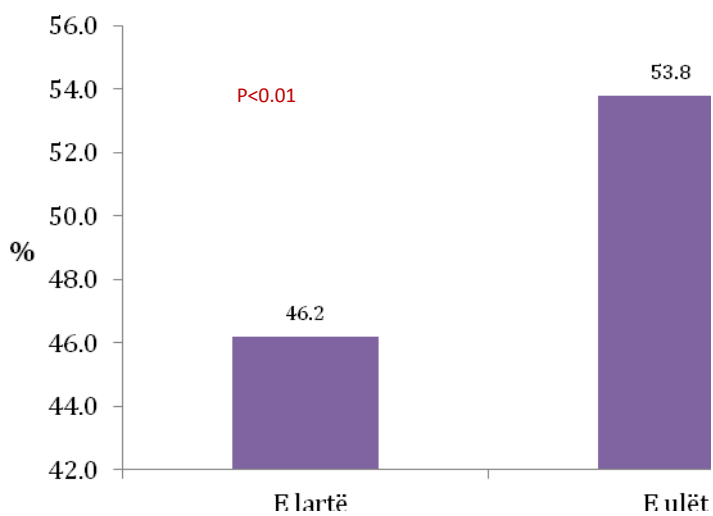


Figura 19. Grada citologjike

-Nga 13 pacientet me defiçence, 6 (46.2%) kane grade citologjike te larte dhe perbejne 60% te totalit te rasteve te kesaj kategorie perkatese (p<0.01).

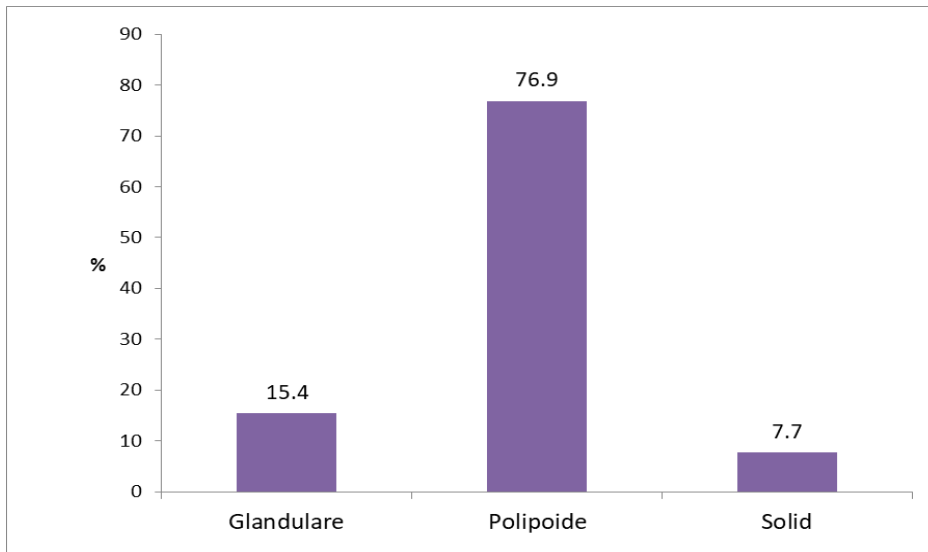


Figura 20 Menyra e ritjes se tumorit

- Ne 10 (76.9%) nga 13 rastet menyra e ritjes se tumorit eshte e serratuar qe perbejne 31.2% te totalit te rasteve te kesaj kategorie. Në 2 (15.4%) te rasteve eshte glandulare, dhe ne 1 (7.7%) rast eshte solide, pa ndryshim sinjifikant ($p=0.3$).

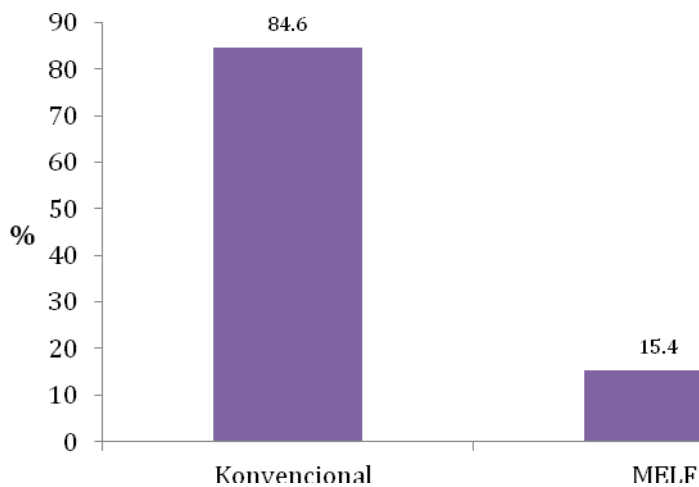


Figura 21 Modeli i invazionit

-Ne 11 (84.6%) nga 13 rastet modeli i invazionit eshte konvencional, qe perbejne 19.6% te totalit te rasteve te kesaj kategorie, ndersa 2 (15.4%) te rasteve qe kane kane model invazioni MELF, pa ndryshim sinjifikant me proteinat normale ($p=0.7$).

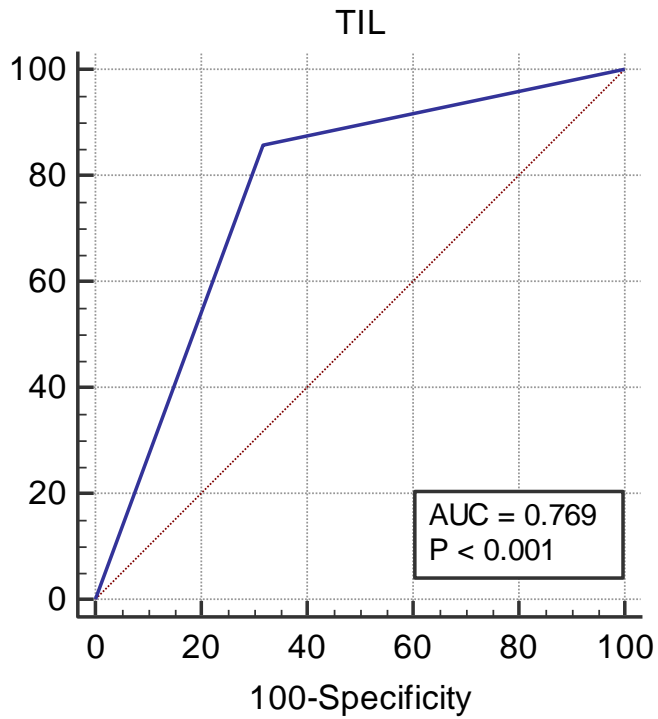


Figura 22 Kuba ROC e TIL per parashikimin e defiçences se proteinave te riparimit

Prania e TIL ka sensitivitet te larte ne parashikimin e karcinomes defiçente nga ajo jo defiçente (AUC=0.769)

Sensitiviteti: 85.7% 95%CI 57.2 – 98.2

Specificiteti: 68% 95%CI 53.3 – 80.5

Tabela 13. Faktoret prediktore per deficence. Regresioni logjistik univariat

Variablat	OR	95%CI	P
Mosha	1.20	1.059 - 1.347	0.004
Figo 2	1.06	0.183 - 6.091	0.9
Figo 3	6.7	0.356 - 14.123	0.9
T1B	0.63	0.095 - 4.2184	0.6
T2	3.8	0.780 - 18.5116	0.09
T3	0.41	0.014 - 3.987	0.9
T3A	3.07	0.825 - 9.654	0.9
LVI	39	4.587 - 71.537	0.0008
TIL	7.1	1.747 - 28.921	0.001
L. peritumorale	3.75	0.922 - 15.245	0.06
I. myometrial >1/2	1.98	0.483 - 8.103	0.3
Nekrozë	6.43	1.611 - 25.648	0.008
G. citologjike e lartë	10.07	2.261 - 44.854	0.002
H. i tumorit	2.14	0.346 - 13.184	0.4
E. në sfond	0.2	0.018 - 4.735	0.9
N. metaplazike	0.57	0.059 - 5.163	0.9
M. i invazionit	1.36	0.241 - 7.698	0.7

Ne analizen univariante te regresionit logjistik faktore sinjifikante prediktore per deficence rezultuan:

- Mosha e rritur
- LVI
- TIL
- Nekroza
- Grada citologjike e larte

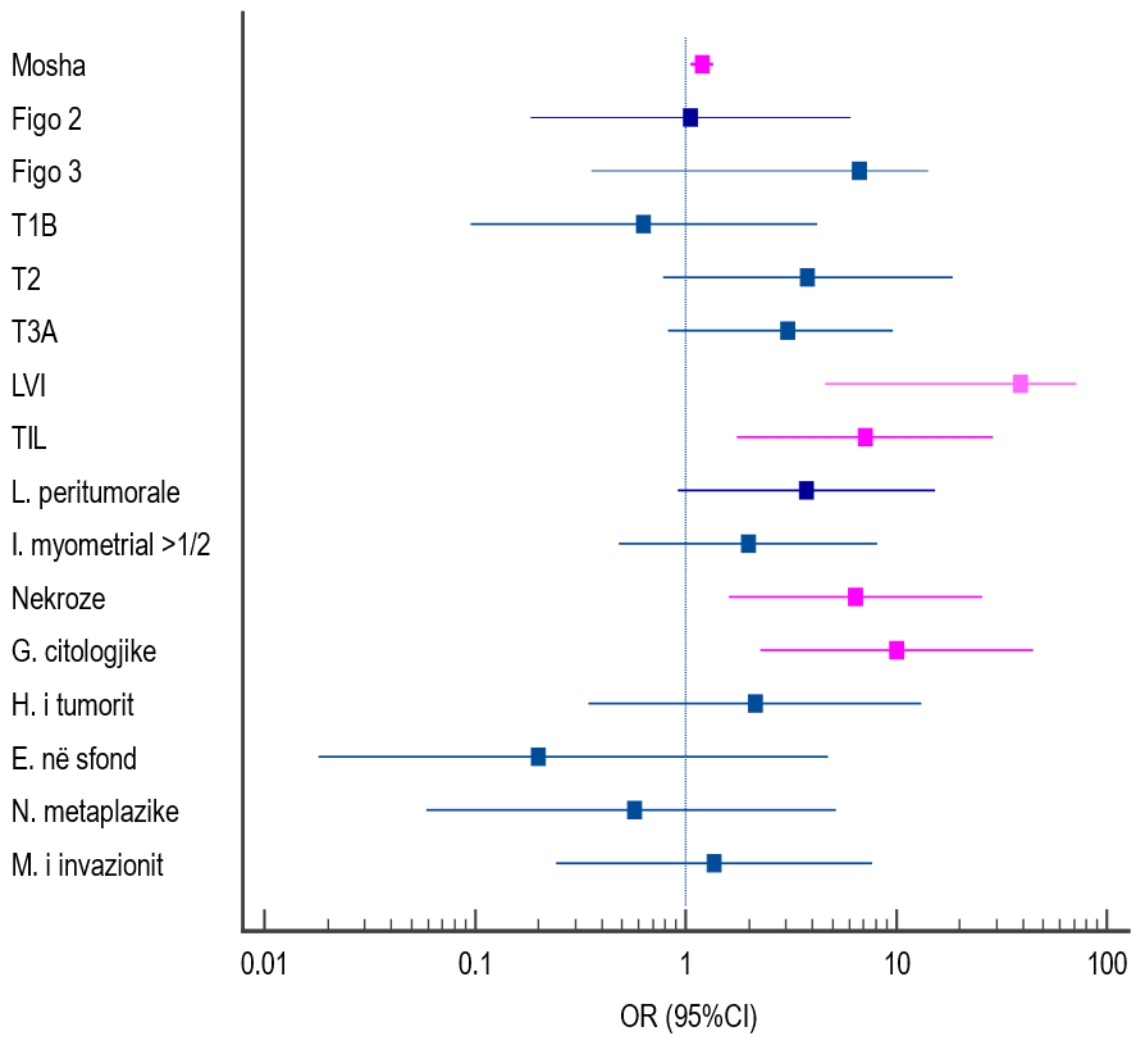


Figura 23 Faktoret prediktore per deficence. Regresioni logjistik univariat

Tabela 14. Faktoret prediktore per deficence. Regresioni logjistik multivariat

Variablat	OR	95% CI	P
Mosha	1.27	1.0354 - 1.575	0.02
LVI	27.15	1.886 - 49.844	0.01
TIL	0.89	0.01- 72.6	0.9
Nekrozë	11.69	0.738 - 85.473	0.08
G. citologjike e lartë	10.49	0.580 - 89.714	0.1

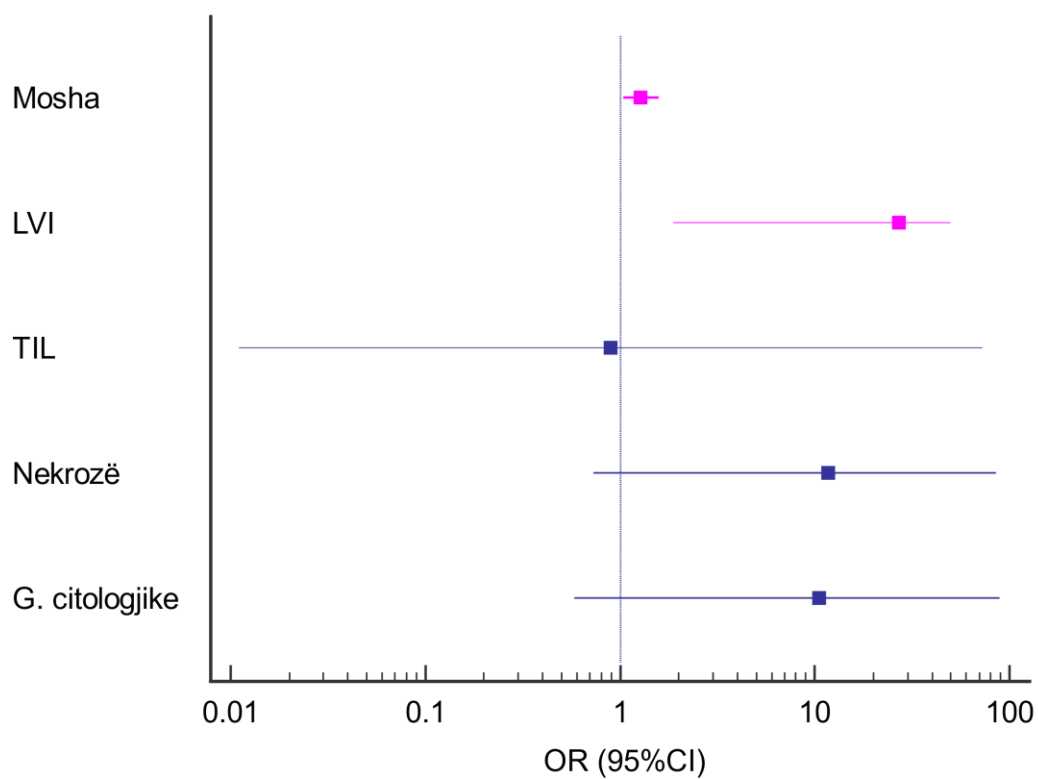


Figura 24. Faktoret prediktore per deficence. Regresioni logjistik mulivariat

Ne analizen multivariate te regresionit logjistik faktore sinjifikante risku per deficence rezultuan:

- Mosha e rritur
- LVI

IV DISKUTIM

Ne studim moren pjese 64 gra me moshe mesatare 60.9 (\pm 8.2) vjeç qe varion nga 44-76 vjeç. Mbizoterion grupmosha 61-70 vjeç me 50% te totalit te rasteve, me ndryshim sinjifikant me grupmoshat e tjera.

Totali i pacienteve:

Ne studim mbizoterion diferencimi Figo1 ne shumicen e pacienteve (65.6%) ndjekur nga Figo2 (25%) dhe Figo3 (9.4%), me ndryshim sinjifikant ndermjet tyre. U gjet ndryshim sinjifikant ne shperndarjen e pacienteve sipas stadit. Mbizoterone dy stadet e para T1A dhe T1B me nga 34.4% te rasteve secili stad, ndjekur nga T2 me 25% te rasteve, dhe T3 dhe T3A me nga 3.1% te rasteve secili.

Nga proteinat e riparimit te mosperputhjes MSH2 u gjet normale ne 100% te pacienteve. MSH6 rezultoi deficiente ne nje rast 1.6% te pacienteve, MLH1 rezultoi deficiente ne 12 raste ose 18.8% te pacienteve dhe po ashtu PMS2 rezultoi deficiente ne 13 raste ose 20.3% te pacienteve.

-LVI ishte i pranishem ne 37.5% te rasteve, ndersa ne shumicen e tyre (62.5) nuk ishte i pranishem. Nuk u gjet ndryshim sinjifikant sipas pranise se TIL, i cili eshte i pranishem ne 43.7% te pacienteve, ndersa mungon ne 56.2% te tyre. Nuk u gjet ndryshim sinjifikant sipas pranise se limfociteve peritumorale, te cilat jane te pranishme ne 53.1% te pacienteve, ndersa mungon ne 46.9% te tyre. Raporti u hartua per 14 raste. Raporti i rekomanduar ishte "probabilisht sporadik" per 12 (85.7%) te rasteve dhe referim per testim gjenetik per 2 (14.3%) te rasteve. Thellesia e invazionit myometrial ne shumicen e rasteve (65.6%) ishte $>1/2$, ndersa ne 34.4% te rasteve ishte $<1/2$, me ndryshim sinjifikant ndermjet tyre. Nekroza eshte shfaqur ne 12 (18.8%) te pacienteve, ndersa shumica e tyre (81.2%) nuk ka nekroze.

Mbizoterion grada citologjike e ulet ne shumicen e pacienteve (84.4%), ndersa grada e larte u gjet ne 15.6% te tyre . Ne studim mbizoterion menyra polypoide e rritjes se tumorit, ku ajo vihet re ne gjysmen e pacienteve (49.9%). Ne 9.4% te pacienteve menyra e rritjes eshte adenomatoze, ne 6.2% eshte cibriforme, ne 21.9% eshte glandulare, ne 3.1% eshte e serratuar dhe ne 9.3% eshte solide.

Heterogjeniteti i tumorit u gjet ne 9.4% te pacienteve, ndersa shumica e tyre (90.6%) nuk ka heterogjenitet. Ne shumicen e pacienteve (81.2%) endometri ne sfond ishte atrofik, ndersa ne 18.8% te rasteve ishte hiperlazik. Modeli i invazionit ishte konvencional ne shumicen e pacienteve (87.5%), ndersa ne 12.5% te tyre ishte MELF. p53 rezultoi normal ne 100% te pacienteve.

Proteina e riparimit: MSH6

Mosha mesatare e pacientes me MSH6 deficiente eshte me e larte M=69 (0) vj krahasuar me moshen e pacienteve te tjera M=60.6 (8.2). Rasti kishte diferencim Figo1 dhe ishte stadi T1B. Tek rasti ishte e pranishme LVI, TIL dhe limfocitet peritumorale. Thellesia e invazionit myometrial ishte $>1/2$ Rasti u referua per testim gjenetik. Rasti nuk paraqiti nekroze dhe kishte grade citologjike te ulet. Menyra e ritjes se tumorit ishte glandulare, endometri ne sfond ishte

atrofik dhe modeli i invazionit ishte konvencional. Rasti nuk shfaq as heterogjenitet dhe as ndryshime metaplazike.

Proteina e riparimit: MLH1.

Me MLH1 rezultuan 12 paciente ose 18.8% e totalit.

Mosha mesatare e pacienteve me MLH1 deficiente eshte me e larte $M=66.7$ (5.5) vj krahasuar me moshen e pacienteve te tjera $M=59.5$ (8.2), me ndryshim sinjifikant ndermjet tyre ($p<0.01$).

Ne studim u gjet shoqerim sinjifikant i MLH1 me moshen e madhe, diferencimin, stadin, LIV, TIL, nekrozen, pranine e limfociteve peritumorale, dhe graden citologjike.

Mbizoteron diferencimi Figo3 ne 6 (50%) te pacienteve me deficence (6/12). 4 (9.5%) prej rasteve kane diferencim Figo1, 2 raste (12.5%) jane Figo2 dhe te gjashte rastet e Figo3 (100%) jane MLH1 deficente. Mbizoteron stadi T2 ne 6 (50%) te pacienteve me deficence (6/12). Ne shperndarjen sipas stadi u gjet qe me deficence jane nga 2 (9.1%) e rasteve te T1A dhe T1B, 6 (37.5%) e rasteve te T2, dhe 2 (100%) e rasteve te T3A, ndersa nuk ka asnje rast ne stadin T3. Te gjitha rastet deficiente kane LVI qe perbejne 50% te totalit te rasteve te kesaj kategorie. 10 (83.3%) nga 12 rastet kane TIL. 6 (50%) e rasteve kane nekroze. Heterogjenitet kane shfaqur 2 (16.7%) nga 12 rastet. 10 (83.3%) nga 12 rastet kane thellesi te invazionit myometrial $>1/2$, pa ndryshim sinjifikant me 2 (9.1%) te rasteve qe kane thellesi te invazionit myometrial $<1/2$. Te gjitha pacientet me deficence kane atrofi te endometrit, qe perbejne 23.1% te totalit te rasteve te kesaj kategorie. Asnje nga pacientet nuk ka shfaqur ndryshime metaplazike. Nga 12 pacientet me deficence, 6 (50%) kane grade citologjike te larte dhe 6 (50%) kane grade citologjike te ulet. Ne 10 (83.3%) nga 12 rastet menyra e ritjes se tumorit eshte e serratuar. Deficence gjithashtu kane 2 (14.3%) e rasteve me ritje glandulare, pa ndryshim sinjifikant. Ne 10 (83.3%) nga 12 rastet modeli i invazionit eshte pa ndryshim sinjifikant me 2 (25%) te rasteve qe kane model invazioni MELF ($p=0.6$).

Proteina e riparimit: PMS2

Me PMS2 rezultuan 12 paciente ose 20.3% e totalit.

Mosha mesatare e pacienteve me PMS2 deficiente eshte me e larte $M=66.7$ (6.1) vj krahasuar me moshen e pacienteve te tjera $M=59.54$ (8.0), me ndryshim sinjifikant ndermjet tyre.

Ne studim u gjet shoqerim sinjifikant i PMS2 me moshen e madhe, diferencimin, stadin, LIV, TIL, nekrozen dhe graden citologjike.

Mosha mesatare e pacienteve me PMS2 deficiente eshte me e larte $M=66.7$ (6.1) vj krahasuar me moshen e pacienteve te tjera $M=59.54$ (8.0).

Mbizoteron diferencimi Figo3 ne perkatesisht 6 (46.2%) te pacienteve me deficence qe perbejne 83.3% te rasteve te kesaj kategorie. (6/13). 5 (38.5%) prej rasteve me deficence kane diferencim Figo1, qe perbejne 11.9% te rasteve te kesaj kategorie, 2 (15.4%) raste jane Figo2 qe perbejne

12.5% te rasteve te kesaj kategorije dhe te 6 rastet jane Figo3 qe perbejne 83.3% te rasteve te kesaj kategorije.

Mbizoteron stadi T2 ne 6 (46.2%) te pacienteve me deficence (6/13). Ne shperndarjen sipas stadi u gjet qe 3 (23.1%) e pacienteve me deficence jane te stadi T1A, 2 (15.4%) ne stadi T1B, dhe 2 (15.4%) e rasteve ne stadi T3A, ndersa nuk ka asnje rast ne stadi T3.

-12 (92.3%) e rasteve deficiente kane LVI, qe perbejne 50% te totalit te rasteve te kesaj kategorije.

-10 (76.9%) nga 13 rastet kane TIL qe perbejne 35.7% te totalit te rasteve te kesaj kategorije.

-10 (76.9%) nga 13 rastet kane limfocite peritumorale qe perbejne 35.7% te totalit te rasteve te kesaj kategorije.

-6 (46.2%) e rasteve kane nekroze, qe gjithashtu perbejne 50% te totalit te rasteve te kesaj kategorije.

-Heterogjenitet kane shfaqur 2 (15.4%) nga 13 rastet qe perbejne 33.3% te totalit te rasteve te kesaj kategorije.

-Te gjitha pacientet me deficence (100%) kane atrofi te endometrit qe perbejne 25% te totalit te rasteve te kesaj kategorije.

-Asnje nga pacientet nuk ka shfaqur ndryshime metaplazike.

- 10 (76.9%) nga 13 rastet deficiente kane thellesi te invazionit myometrial $>1/2$ qe perbejne 23.8% te totalit te rasteve te kesaj kategorije ndersa 3 (23.1%) e kane thellesine $<1/2$.

-Nga 13 pacientet me deficence, 6 (46.2%) kane grade citologjike te larte dhe perbejne 60% te totalit te rasteve te kesaj kategorije perkatese.

- Ne 10 (76.9%) nga 13 rastet menyra e ritjes se tumorit eshte e serrtuar qe perbejne 31.2% te totalit te rasteve te kesaj kategorije. Ne 2 (15.4%) te rasteve eshte glandulare, dhe ne 1 (7.7%) rast eshte solide.

-Ne 11 (84.6%) nga 13 rastet modeli i invazionit eshte konvencional qe perbejne 19.6% te totalit te rasteve te kesaj kategorije ndersa 2 (15.4%) te rasteve qe kane kane model invazioni MELF.

Ne studim u krye edhe analiza e kurbes ROC parashikimin e karcinomes deficiente nga ajo jo deficiente nga TIL. Prania e TIL ka sensitivitet te larte ne parashikimin e karcinomes deficiente nga ajo jo deficiente (AUC=0.769) Sensitiviteti: 85.7% 95%CI 57.2 – 98.2 Specificiteti: 68% 95%CI 53.3 – 80.5.

Rezultatet e studimit jane te ngjashme me studime te tjera ne literature.

Ne analizen univariate te regresionit logjistik faktore sinjifikante prediktore per deficence rezultuan:

-Mosha e ritur

-LVI

-Nekroza

-Grada citologjike e larte

-TIL

Ne analizen multivariate te regresionit logjistik faktore sinjifikante risku per deficence rezultuan:

- Moshë e rritur
- LVI

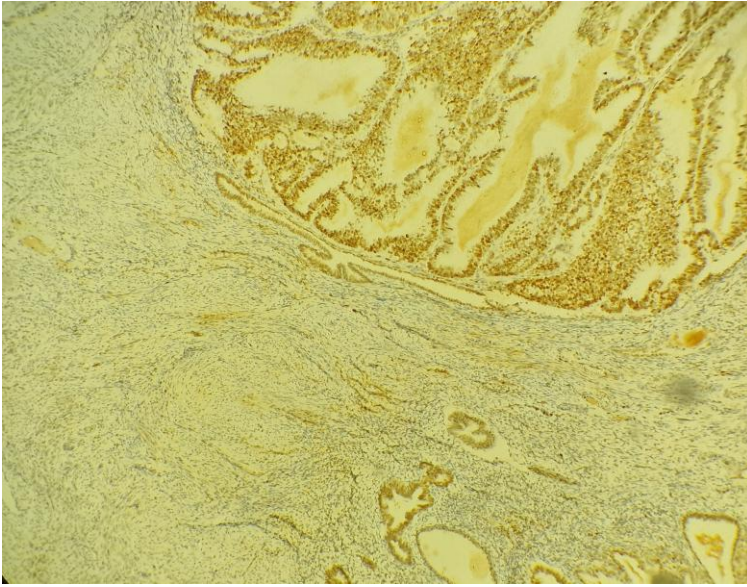


Figura 25. IHC per MLH1 - shprehje e proteinës MLH1

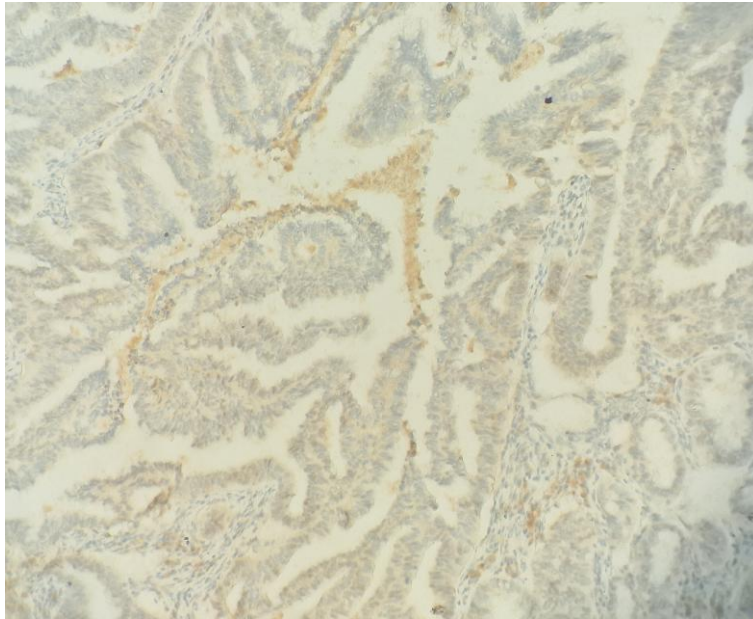


Figura 26. IHC per MLH1 - mungese e shprehjes se MLH1

Në këtë studim u trajtua paraqitja imunohistokimike e deficencës së proteinave të reparimit (MMR). Po kështu u studiua korrelimi i këtyre të dhënave me karakteristika klinike dhe histopatologjike në mënyrë që të japim ndihmën tonë modeste në trajtimin e personalizuar të pacienteve si dhe këshillimin e tyre.

Prevalenca

Njëri nga qëllimet tona ishte përcaktimi i prevalencës së deficencës së proteinave të reparacionit , e cila rezultoi të ishte 21,8%.

Kjo prevalencë është e krahasueshme me të dhënat e literaturës për prevalencën e kancerit endometrial. Sipas mjaft studimeve , kjo prevalencë shkon rreth 22 - 25 % ne kancerin endometrial primar dhe shkon deri në 30 % në kancerin rekurrent. Gjithashtu krahasuar me tumoret e tipave të tjera, në kancerin endometrial ajo paraqitet më e lartë [164, 165, 166, 167,168].

Sipas të dhënave të literaturës, në 95% të rasteve me dMMR, kanceri endometrial është i rastësishëm, pra nuk ka një mutacion të ADN, por veprim epigjenetik mbi të. Në këto raste ky deficit proteinik është shfaqur kryesisht në endometër. Në shumicën e rasteve të kancerit endometrial me deficit të MMR, është deficit i MLH1 që mbizotëron ndaj deficitit të proteinave të tjera. Dhe në 75% të rasteve është i lidhur me metilimin e promotorit të tij. Në studimin tonë MLH1 rezultoi deficente në 85% të rasteve. Duke pasur parasysh se në këtë studim nuk u kryen ekzaminimet e mëtejshme për përcaktimin nëse ky deficit lidhet me metilimin e MLH1 apo kishte në bazë një mutacion gjenetik, si dhe duke pasur parasysh mostrën relativisht të vogël të marrë në studim, mund të themi se këto rezultate janë të krahasueshme me ato të literaturës. Sipas studimeve të ndryshme në rreth 5% të rasteve me kancer endometrial, ai është i lidhur me mutacione gjenetike të proteinave te reparacionit e njohur ndryshe me emrin sindroma Lynch. Studimi ynë u bazua vetëm mbi të dhënat imunohistokimike dhe si i tillë nuk mund të sigurote të dhëna për prevalencën e kësaj sindrome [167, 169].

Sipas studimeve moshë mesatare në momentin e diagnostikimit në pacientet me deficit të MLH1 për shkak të metilimit të promotorit të tij , është 65 vjeç. Kjo moshë është më e madhe krahasuar me tumoret me deficit të MMR të shoqëruara me mutacione gjenetike e cila paraqitet rreth 59 vjeç. Në të dhënat tona , moshë mesatare në momentin e diagnostikimit e pacienteve me deficit të MLH1 paraqitet 66,7 vjeç, e krahasueshme kjo me të dhënat e literaturës, por lehtësisht më e rritur. Arsyeja e kësaj mund të jetë fakti që në studimin tonë , mostra përbëhet nga një numër më i madh pacientesh mbi moshën 60 vjeç (rreth 60% e mostres) [169, 170,172].

Sipas studimit tonë grada e lartë citologjike, nekroza dhe invazioni limfovaskular dhe TIL, në një analizë univariate janë faktorë të lidhur me deficencën e MMR, por kjo lidhje mbetet vetëm për invazionin limfovaskular në analizën multivariate.

Invazioni limfovaskular (LVI)

Me invazion limfovaskular nënkuptojmë praninë e qelizave tumorale në hapësirat limfovaskulare në murin myometrial uterin, përreth zonës ku ndodhet tumori. LVI është faktor prognostik negativ i rëndësishëm në karcinomën endometriale, i cili lidhet me një mbijetesë më të ulët dhe rekurrenca më të shpeshta [176]. Në studime që kanë marrë në konsideratë praninë e LVI në karcinomën endometriale me dMMR, është gjetur se ky faktor është gjithashtu i pranishëm në këto karcinoma [177]. Megjithatë sic thamë më lart, LVI është konsideruar një faktor prognostik negativ, nuk janë vënë re diferenca në mbijetesën e pacienteve me MMR deficente në raport me ato që nuk e paraqesin këtë deficiencë [178]. Edhe në studimin tonë u gjet një lidhje e rëndësishme e LVI dhe dMMR duke e konfirmuar atë si një faktor të rëndësishëm prognostik.

Grada e lartë citologjike dhe stadi

Edhe sipas një studimi të kryer nga Shih et al në kancerin endometrial në 56 gra deri në 40 vjec, në një analizë univariate, u gjet lidhje midis stadi të lartë dhe gradës së lartë citologjike dhe deficiencës së MMR, por që në analizë multivariate kjo lidhje binte. Në këtë studim ashtu si dhe në studimin tonë mund të jetë numri i vogël i mostrës që ka kufizuar analizën multivariate [171]. Po kështu në një studim të kryer në 2471 paciente, u pa lidhje domethënëse midis gradës së lartë, stadi të avancuar dhe invazionit limfovaskular dhe dmmr. Kjo lidhje ishte më e fortë në defektet epigjenetike të MMR, sesa në ato me mutacion gjenetik, me përjashtim të invazionit limfovaskular, i cili u pa të ishte sinjifikant në të dy grupet dMMR. Ky studim ashtu si dhe ne, nuk gjeti lidhje midis thellësisë së invazionit dhe statusit dMMR [172].

Limfocitet intratumorale

TIL janë konsideruar ato limfocite që janë në kontakt të drejtpërdrejtë me qelizat tumorale ose që janë midis grupeve të qelizave tumorale [174]. Si nivel bazë për llogaritjen e prezencës së limfociteve peritumorale u mor vlera 40 TIL/10 high poëer fields (niveli i cut off). U zgjodh ky nivel sepse është sugjeruar nga studime të tjera për të prediktuar statusin MSI me një sensitivitet prej 85% dhe specifitet prej 46%. Sa më shumë të rritet ky nivel, specifiteti shtohet, por bie shumë sensitiviteti [173]. Në studimin tonë ky parametër histopatologjik u shoqërua në mënyrë domethënëse me deficiencën e proteinave të reparacionit. Kur ky parametër u krahasua në analizë univariate, rezultoi mjaft prediktiv për parashikimin e pranisë së dMMR.

Në kancerin endometrial TIL është më i pranishëm në të gjitha karcinomat dhe jo vetëm në ato dMMR deficente, krahasuar me karcinomën kolorektale., tek e cila në mjaft studime është treguar qartë shoqërimi i TIL me deficiencën e proteinave MMR. TIL në një aspekt biologjik është i lidhur me përgjigjen imunitare të organizmit ndaj tumorit. Së fundmi ky parametër është parë edhe si prognostik për përgjigjen ndaj imunoterapive si dhe është i lidhur me prognozën më të mirë të sëmundjes [175].

Limfocitet peritumorale

Prania e limfociteve peritumorale në kancerin colorectal është lidhur me mundësi më të mira për mbijetesë [185]. Vlera e tyre në karcinomën endometriale mbetet e paqartë. Në një studim nga

Shimizu et al, prania e një infiltrati limfocitar në trajtë bande në karcinomën endometriale të tipit 2, ishte e lidhur me mundësi më të pakta për mbijetesë [186]. Studimet kanë treguar se kur karcinoma endometriale shoqërohej me TIL dhe limfocitet peritumorale, kishte një gjasë dukshëm më të lartë që ky tumor të ishte i fenotipit MSI-H sesa kur tumori kishte vetëm TIL të lartë [187].

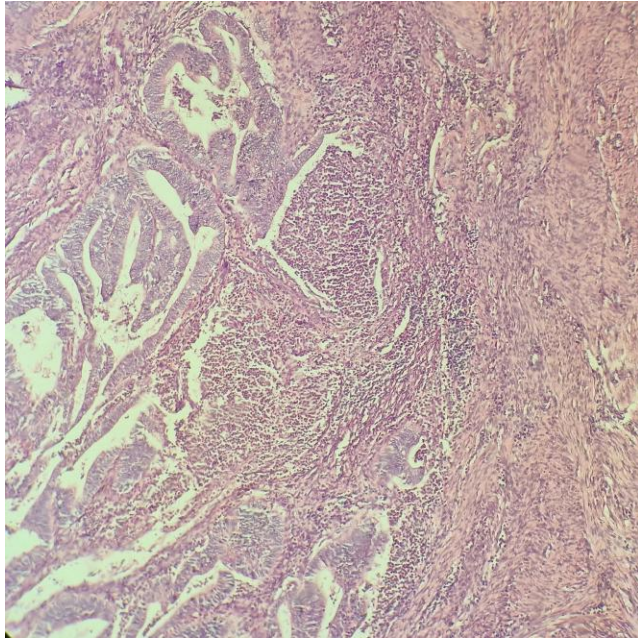


Figura 27. Ngjyrim HE - limfocitet peritumorale

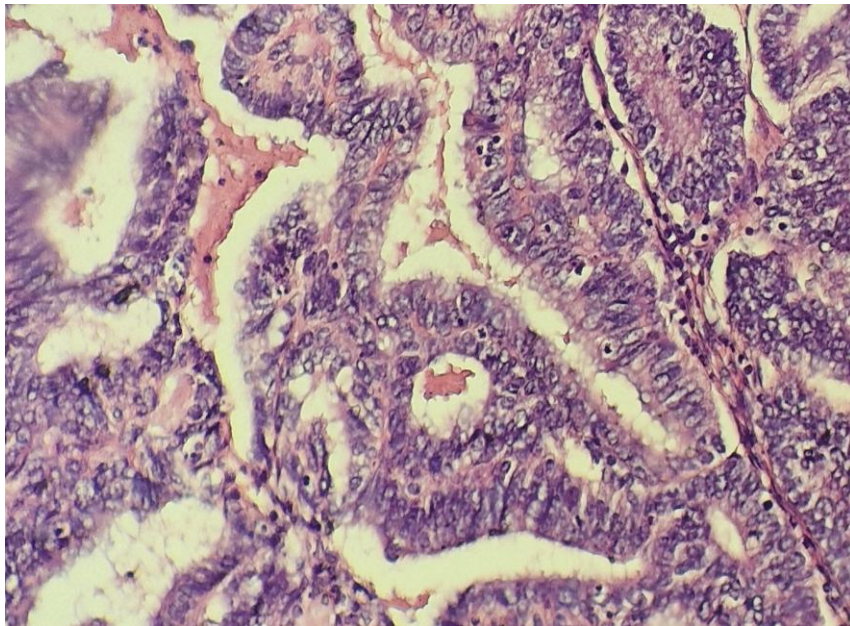


Figura 28. Ngjyrim HE - limfocitet intratumorale

Atrofia dhe hyperplasia dhe metaplazitë e endometrit shoqërues

Elementë të tjerë histopatologjikë janë studiuar edhe me parë, duke u përpjekur të gjendet një lidhje e mundshme midis tyre dhe pranisë së MSI. Kështu atrofia apo hiperplasia në endometrin shoqërues dhe metaplazia squamoze në studimin tonë ashtu si dhe në studime të mëparshme nuk paraqitën ndonjë vlerë domethënëse në parashikimin e deficencës së MMR [179, 180]. Lidhja midis statusit MSI dhe metaplazisë mucinoze është evidentuar në mjaft studime për carcinomën colorectale , por kjo lidhje mbetet ende e paqartë për karcinomën endometriale, por disa studime kanë gjetur se metaplazia mucinoze ka vlerë prediktive në parashikimin e MSI [181]. Në studimin tonë nuk u pa lidhje statistikore midis tyre.

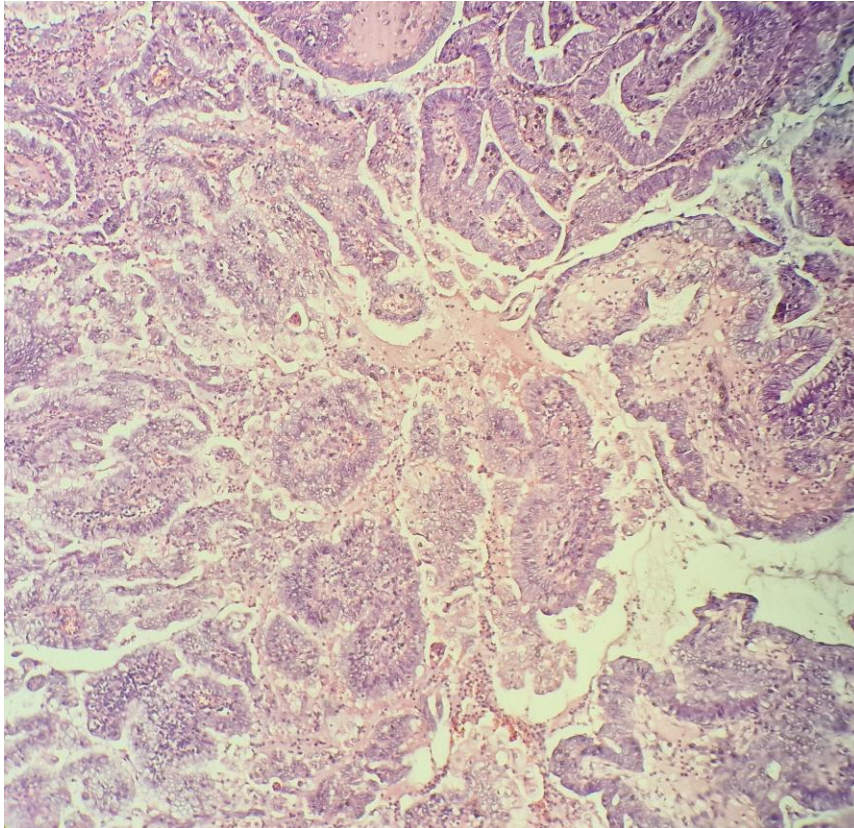
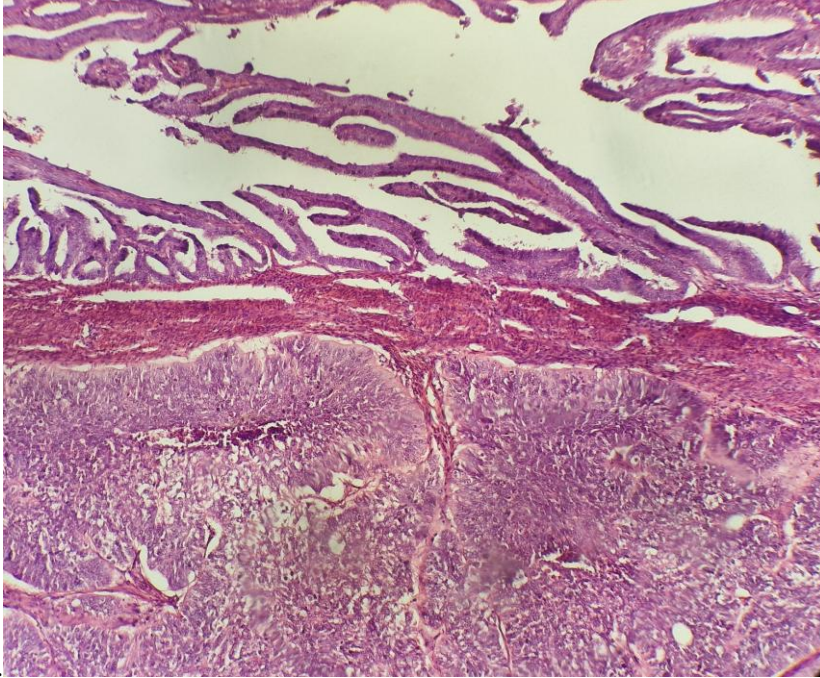
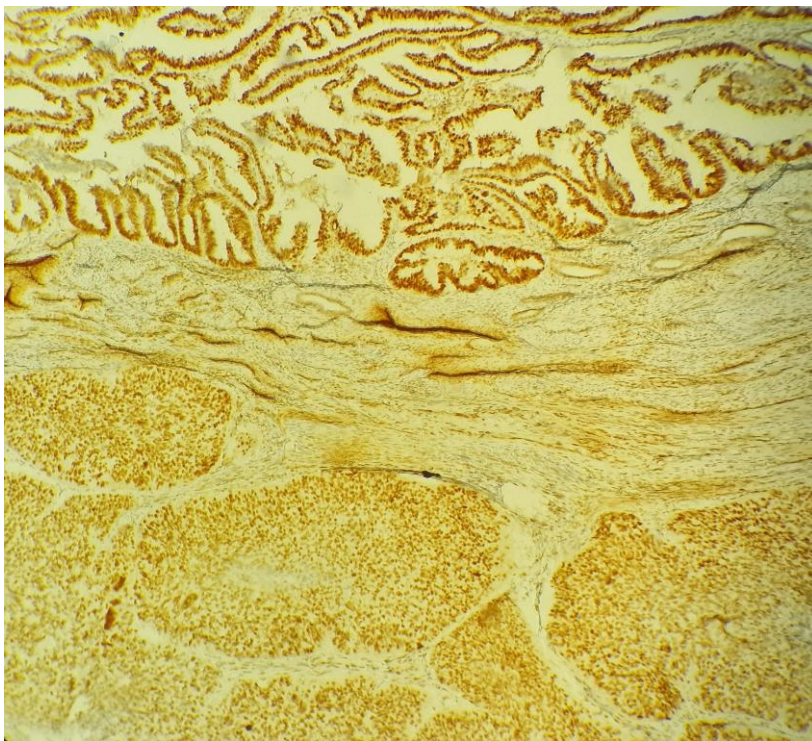


Figura 29. Ngjyrim HE. Metaplazi mucinoze e endometrit

Dediferencimi është një tjetër element i lidhur me MSI në karcinomën e endometrit [182]. Në studimin tonë vetëm njëri nga rastet paraqiti dediferencim dhe në të proteinat MMR nuk u gjetën deficente.



a.

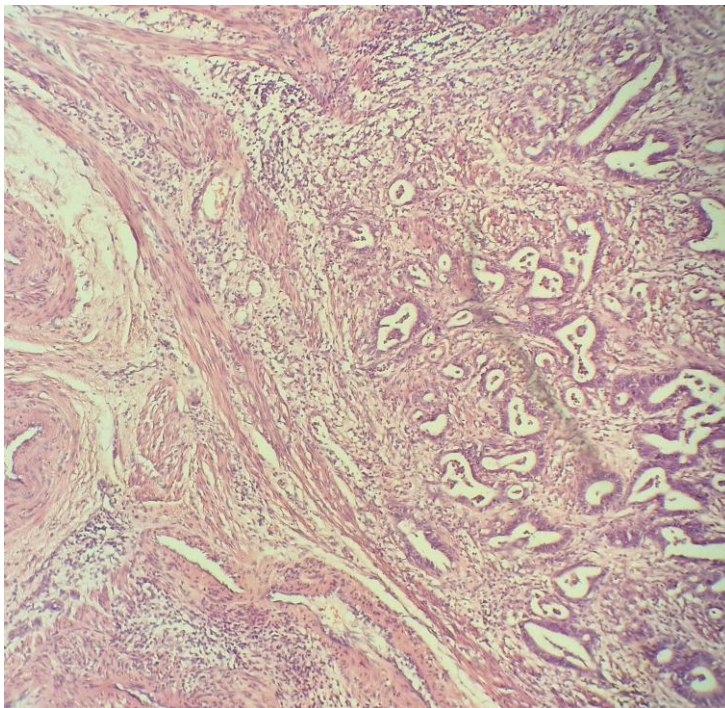


b.

Figura 30 . Dediferencimi . a) Ngjyrimi HE, b) Shprehja e MLH1

Modeli i invazionit

Përsa i përket modelit të invazionit myometrial studimet janë të pakta dhe disa prej tyre e lidhin modelin MELF të invazionit me MSI, ndërsa të tjera nuk gjejnë lidhje mes tyre [183]. Të tjerë autorë e kanë gjetur këtë model invazioni të lidhur me karcinomat endometriale POLE mutated dhe kur është i pranishëm, ai është një faktor prognostik negativ, i lidhur me një mbijetesë të ulët. Në studimin tonë nuk gjetëm lidhje statistikisht domethënëse midis statusit MSI dhe modelit të invazionit myometrial, të cilin e grupuam në dy grupe, konvencional dhe të tipit MELF.



a.

Figura 31. Ngjyrim HE. a) Modeli i invazionit te tipit MELF

Mënyra e rritjes së tumorit

Ka shumë pak studime që kanë vlerësuar mundësinë e një lidhjeje midis mënyrës së rritjes tumorale dhe deficencës së proteinave MMR në kancerin e endometrit dhe përgjithësisht një lidhje e tillë nuk është gjetur. Në njërin prej tyre është parë një shoqërim midis mënyrës së rritjes së tumorit në trajtë cribriforme dhe statusit MSI [184]. Ne e grupuam mënyrën e rritjes së tumorit në disa kategori, por asnjëra prej tyre nuk u pa të kishte lidhje me deficencën proteinike të MMR.

Studimi ynë ka disa kufizime. Së pari është mostra prej 64 rastesh e marrë në studim, e cila është relativisht e vogël. Së dyti rastet e përfshira janë marrë të gjitha në SUOGJ " Mbretëresha Geraldinë " dhe "Koco Gliozheni" , ku ndërhyrjet kirurgjikale janë kryer nga gjinekologët dhe stadifikimi kirurgjikal nuk është i plotë, pasi nuk është kryer limfadenectomia. Për këtë arsye rezultatet e lidhura me korrelimin e stadiit me deficiencën e MMR duhen marrë me rezerva. Po kështu rastet me MLH1 deficiente nuk janë pasuar nga ekzaminimet për të testuar mundësinë e hipermetilimit të MLH1, por meqë shumë studime kanë arritur në përfundimin se deficienca e MLH1 vjen kryesisht si rezultat i këtij hipermetilimi, mund të spekulohet se pjesa më e madhe e rasteve me dMLH1 është sporadike dhe pa prani të mutacioneve gjenetike.

V PER Fundime

Nga proteinat e riparimit të mosperputhjes MSH2 u gjet normale në 100% të pacientëve. MSH6 rezultoi deficiente në një rast 1.6% të pacientëve, MLH1 rezultoi deficiente në 12 raste ose 18.8% të pacientëve dhe po ashtu PMS2 rezultoi deficiente në 13 raste ose 20.3% të pacientëve dhe vetëm në një rast ose 1,6 % të pacientëve.

U gjet shoqërim sinjifikant i MLH1 me moshën e madhe, diferencimin, stadin, LIV, TIL, nekrozin, praninë e limfocitëve peritumorale, dhe gradën citologjike.

U gjet shoqërim sinjifikant i PMS2 me moshën e madhe, diferencimin, stadin, LIV, TIL, nekrozin dhe gradën citologjike.

Në analizen univariante të regresionit logjistik faktorë sinjifikantë prediktore për deficiencë rezultuan:

- Moshë e rritur
- LVI
- Nekroza
- Grada citologjike e lartë
- TIL

Në analizen multivariante të regresionit logjistik faktorë sinjifikantë rrisin rrezikun për deficiencë rezultuan:

- Moshë e rritur
- LVI

VI . REKOMANDIME

1. Ashtu si shume studime e kane pohuar dhe se fundmi edhe rekomandimet e Shoqates se Gjinekopatologeve per te futur ekzaminimet imunohistokimike per zbulimin e Karcinomave me MMR deficente, edhe studimi yne tregoi se nepermjet metodave relativisht te arritshme dhe jo shume te shtrenjta si IHC, mund te arrihet te keto paciente te cilat jane potencialisht bartese te Sindromes Lynch dhe mund te paralajmerohen per rrezikun e kesaj Sindrome dhe mundesine e metejshme per parandalimin e patologjive malinje te lidhura me te.

2. Po keshtu keto paciente me dMMR kane nje mundesi shume te mire per te perfituar nga imunoterapia. Per keto arsye nje nga rekomandet e ketij studimi do te ishte futja ne ekzaminimin rutine te kancerit endometrial.

3. Nga ky studim u pohua se MMR deficente jane te lidhura me disa karakteristika si mosha e madhe, diferencimi, stadi, LIV, TIL, nekroza, prania e limfociteve peritumorale, dhe grada citologjike te cilat mund te perdoren per te prediktuar se cilat karcinoma kane me teper mundesi per te patur proteina te riparimit te mosperputhjes deficitare, duke bere te mundur keshtu qe mund te përfshihen në një algoritëm për shqyrtimin e pacienteve me karcinomën endometriale, siç praktikohet edhe për pacientët me karcinomë kolorektale.

Përdorimi i IHC mund të kombinohet me morfologjinë për të rritur më tej shkallën dhe saktësinë e zbulimit. Parashikues të tillë morfologjikë, të shoqëruar me IHC, mund të bëhen edhe më të rëndësishëm në të ardhmen.

VII BIBLIOGRAFIA

- Mihm, M., Gangooly, S., & Muttukrishna, S. (2011). The normal menstrual cycle in women. *Animal reproduction science*, *124*(3-4), 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2010.08.030>
2. Onstad, M. A., Schmandt, R. E., & Lu, K. H. (2016). Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *34*(35), 4225–4230. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4638>
3. Calle, E. E., & Kaaks, R. (2004). Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature reviews. Cancer*, *4*(8), 579–591. <https://doi.org/10.1038/nrc1408>
4. Kaaks, R., Lukanova, A., & Kurzer, M. S. (2002). Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *11*(12), 1531–1543.
5. Schmandt, R. E., Iglesias, D. A., Co, N. N., & Lu, K. H. (2011). Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *American journal of obstetrics and gynecology*, *205*(6), 518–525. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.05.042>
6. Blakemore, J., & Naftolin, F. (2016). Aromatase: Contributions to Physiology and Disease in Women and Men. *Physiology (Bethesda, Md.)*, *31*(4), 258–269. <https://doi.org/10.1152/physiol.00054.2015>
7. Rodriguez, A. C., Blanchard, Z., Maurer, K. A., & Gertz, J. (2019). Estrogen Signaling in Endometrial Cancer: a Key Oncogenic Pathway with Several Open Questions. *Hormones & cancer*, *10*(2-3), 51–63. <https://doi.org/10.1007/s12672-019-0358-9>
8. Cleland, W. H., Mendelson, C. R., & Simpson, E. R. (1983). Aromatase activity of membrane fractions of human adipose tissue stromal cells and adipocytes. *Endocrinology*, *113*(6), 2155–2160. <https://doi.org/10.1210/endo-113-6-2155>
9. Raglan, O., Kalliala, I., Markozannes, G., Cividini, S., Gunter, M. J., Nautiyal, J., Gabra, H., Paraskevaidis, E., Martin-Hirsch, P., Tsilidis, K. K., & Kyrgiou, M. (2019). Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *International journal of cancer*, *145*(7), 1719–1730. <https://doi.org/10.1002/ijc.31961>
10. Hazelwood, E., Sanderson, E., Tan, V. Y., Ruth, K. S., Frayling, T. M., Dimou, N., Gunter, M. J., Dossus, L., Newton, C., Ryan, N., Pournaras, D. J., O'Mara, T. A., Davey Smith, G., Martin, R. M., & Yarmolinsky, J. (2022). Identifying molecular mediators of the relationship between body mass index and endometrial cancer risk: a Mendelian randomization analysis. *BMC medicine*, *20*(1), 125. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02322-3>.
11. Moyer, D. L., & Felix, J. C. (1998). The effects of progesterone and progestins on endometrial proliferation. *Contraception*, *57*(6), 399–403. [https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(98\)00047-x](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(98)00047-x)
12. Byrne, F. L., Martin, A. R., Kosasih, M., Caruana, B. T., & Farrell, R. (2020). The Role of Hyperglycemia in Endometrial Cancer Pathogenesis. *Cancers*, *12*(5), 1191. <https://doi.org/10.3390/cancers12051191>

13. Nagamani, M., & Stuart, C. A. (1998). Specific binding and growth-promoting activity of insulin in endometrial cancer cells in culture. *American journal of obstetrics and gynecology*, *179*(1), 6–12. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(98\)70244-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(98)70244-3)
14. Nead, K. T., Sharp, S. J., Thompson, D. J., Painter, J. N., Savage, D. B., Semple, R. K., Barker, A., Australian National Endometrial Cancer Study Group (ANECs), Perry, J. R., Attia, J., Dunning, A. M., Easton, D. F., Holliday, E., Lotta, L. A., O'Mara, T., McEvoy, M., Pharoah, P. D., Scott, R. J., Spurdle, A. B., Langenberg, C., ... Scott, R. A. (2015). Evidence of a Causal Association Between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, *107*(9), djv178. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv178>
15. Uharek P. (2008). Prognostic factors in endometrial carcinoma. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, *34*(5), 776–783. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00796.x>
16. Singh, N., Hirschowitz, L., Zaino, R., Alvarado-Cabrero, I., Duggan, M. A., Ali-Fehmi, R., Euscher, E., Hecht, J. L., Horn, L. C., Ioffe, O., Matias-Guiu, X., McCluggage, W. G., Mikami, Y., Ordi, J., Parkash, V., Quddus, M. R., Quick, C. M., Staebler, A., Zaloudek, C., Nucci, M., ... Oliva, E. (2019). Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, *38 Suppl 1*(Iss 1 Suppl 1), S93–S113. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000524>
17. Deligdisch, L., & Holinka, C. F. (1987). Endometrial carcinoma: two diseases?. *Cancer detection and prevention*, *10*(3-4), 237–246.
18. Bokhman J. V. (1983). Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*, *15*(1), 10–17. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(83\)90111-7](https://doi.org/10.1016/0090-8258(83)90111-7)
19. Ota, T., Yoshida, M., Kimura, M., & Kinoshita, K. (2005). Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, *15*(4), 657–662. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2005.00129.x>
20. Jolly, S., Vargas, C. E., Kumar, T., Weiner, S. A., Brabbins, D. S., Chen, P. Y., Floyd, W., & Martinez, A. A. (2006). The impact of age on long-term outcome in patients with endometrial cancer treated with postoperative radiation. *Gynecologic oncology*, *103*(1), 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.01.038>
21. Abacjew-Chmyłk, A. O., Chmyłko, Ł., Wydra, D. G., Olszewska, H., Kobiela, P., & Ciach, K. (2016). Multiple multiparity is a negative prognostic factor for endometrial cancer in Poland. *Ginekologia polska*, *87*(3), 178–182. <https://doi.org/10.17772/gp/60071>
22. Kvåle, G., Heuch, I., & Ursin, G. (1988). Reproductive factors and risk of cancer of the uterine corpus: a prospective study. *Cancer research*, *48*(21), 6217–6221.
23. Wu, Q. J., Li, Y. Y., Tu, C., Zhu, J., Qian, K. Q., Feng, T. B., Li, C., Wu, L., & Ma, X. X. (2015). Parity and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Scientific reports*, *5*, 14243. <https://doi.org/10.1038/srep14243>
24. Pfeiffer, R. M., Mitani, A., Landgren, O., Ekblom, A., Kristinsson, S. Y., Björkholm, M., Biggar, R. J., & Brinton, L. A. (2009). Timing of births and endometrial cancer risk in Swedish women. *Cancer causes & control : CCC*, *20*(8), 1441–1449. <https://doi.org/10.1007/s10552-009-9370-7>
25. Chen, Q., Tong, M., Guo, F., Lau, S., & Zhao, M. (2015). Parity Correlates with the Timing of Developing Endometrial Cancer, But Not Subtype of Endometrial Cancer. *Journal of Cancer*, *6*(11), 1087–1092. <https://doi.org/10.7150/jca.12736>
26. Kernochan, L. E., & Garcia, R. L. (2009). Carcinosarcomas (malignant mixed Müllerian tumor) of the uterus: advances in elucidation of biologic and clinical characteristics. *Journal of*

- the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 7(5), 550–557.
<https://doi.org/10.6004/jnccn.2009.0037>
27. Zaino, R. J., Kurman, R., Herbold, D., Gliedman, J., Bundy, B. N., Voet, R., & Advani, H. (1991). The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*, 68(10), 2293–2302. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19911115\)68:10<2293::aid-cnrcr2820681032>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19911115)68:10<2293::aid-cnrcr2820681032>3.0.co;2-v)
28. McGunigal, M., Liu, J., Kalir, T., Chadha, M., & Gupta, V. (2017). Survival Differences Among Uterine Papillary Serous, Clear Cell and Grade 3 Endometrioid Adenocarcinoma Endometrial Cancers: A National Cancer Database Analysis. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 27(1), 85–92.
<https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000844>
29. Tate, K., Yoshida, H., Ishikawa, M., Uehara, T., Ikeda, S. I., Hiraoka, N., & Kato, T. (2018). Prognostic factors for patients with early-stage uterine serous carcinoma without adjuvant therapy. *Journal of gynecologic oncology*, 29(3), e34. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e34>
30. Fader, A. N., Santin, A. D., & Gehrig, P. A. (2013). Early stage uterine serous carcinoma: management updates and genomic advances. *Gynecologic oncology*, 129(1), 244–250. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.01.004>
31. Abeler, V. M., & Kjørstad, K. E. (1991). Clear cell carcinoma of the endometrium: a histopathological and clinical study of 97 cases. *Gynecologic oncology*, 40(3), 207–217. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(90\)90279-t](https://doi.org/10.1016/0090-8258(90)90279-t)
32. Abdulfatah, E., Sakr, S., Thomas, S., Al-Wahab, Z., Mutch, D. G., Dowdy, S., Bandyopadhyay, S., Munkarah, A., Elshaiikh, M., Morris, R., & Ali-Fehmi, R. (2017). Clear Cell Carcinoma of the Endometrium: Evaluation of Prognostic Parameters in a Multi-institutional Cohort of 165 Cases. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 27(8), 1714–1721. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001050>
33. Lewin S. N. (2011). Revised FIGO staging system for endometrial cancer. *Clinical obstetrics and gynecology*, 54(2), 215–218. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3182185baa>
34. FIGO Committee on Gynecologic Oncology (2014). FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 125(2), 97–98. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.02.003>
35. Haltia, U. M., Bützow, R., Leminen, A., & Loukovaara, M. (2014). FIGO 1988 versus 2009 staging for endometrial carcinoma: a comparative study on prediction of survival and stage distribution according to histologic subtype. *Journal of gynecologic oncology*, 25(1), 30–35. <https://doi.org/10.3802/jgo.2014.25.1.30>
36. Binder, P. S., & Mutch, D. G. (2014). Update on prognostic markers for endometrial cancer. *Women's health (London, England)*, 10(3), 277–288. <https://doi.org/10.2217/whe.14.13>
37. Koskas, M., Amant, F., Mirza, M. R., & Creutzberg, C. L. (2021). Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 155 Suppl 1(Suppl 1), 45–60. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13866>
38. who classification female genitale tumours 5 th edition, 253
39. Creasman, W. T., Morrow, C. P., Bundy, B. N., Homesley, H. D., Graham, J. E., & Heller, P. B. (1987). Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*, 60(8 Suppl), 2035–2041. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19901015\)60:8+<2035::aid-cnrcr2820601515>3.0.co;2-8](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19901015)60:8+<2035::aid-cnrcr2820601515>3.0.co;2-8)

40. Alkushi, A., Abdul-Rahman, Z. H., Lim, P., Schulzer, M., Coldman, A., Kalloger, S. E., Miller, D., & Gilks, C. B. (2005). Description of a novel system for grading of endometrial carcinoma and comparison with existing grading systems. *The American journal of surgical pathology*, 29(3), 295–304. <https://doi.org/10.1097/01.pas.0000152129.81363.d2>
41. Scholten, A. N., Smit, V. T., Beerman, H., van Putten, W. L., & Creutzberg, C. L. (2004). Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading systems for endometrial carcinoma. *Cancer*, 100(4), 764–772. <https://doi.org/10.1002/cncr.20040>
42. Pecorelli S. (2009). Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 105(2), 103–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.02.012>
43. Morrow, C. P., Bundy, B. N., Kurman, R. J., Creasman, W. T., Heller, P., Homesley, H. D., & Graham, J. E. (1991). Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*, 40(1), 55–65. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(91\)90086-k](https://doi.org/10.1016/0090-8258(91)90086-k)
44. Abeler, V. M., & Kjørstad, K. E. (1991). Endometrial adenocarcinoma in Norway. A study of a total population. *Cancer*, 67(12), 3093–3103. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19910615\)67:12<3093::aid-cncr2820671226>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19910615)67:12<3093::aid-cncr2820671226>3.0.co;2-1)
45. Zaino, R. J., Kurman, R. J., Diana, K. L., & Morrow, C. P. (1996). Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*, 77(6), 1115–1121.
46. Lurain, J. R., Rice, B. L., Rademaker, A. W., Poggensee, L. E., Schink, J. C., & Miller, D. S. (1991). Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstetrics and gynecology*, 78(1), 63–69.
47. DiSaia, P. J., Creasman, W. T., Boronow, R. C., & Blessing, J. A. (1985). Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*, 151(8), 1009–1015. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(85\)90371-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(85)90371-0)
48. Zaino, R. J., Kurman, R., Herbold, D., Gliedman, J., Bundy, B. N., Voet, R., & Advani, H. (1991). The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*, 68(10), 2293–2302. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19911115\)68:10<2293::aid-cncr2820681032>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19911115)68:10<2293::aid-cncr2820681032>3.0.co;2-v)
50. Mariani, A., Webb, M. J., Keeney, G. L., Aletti, G., & Podratz, K. C. (2003). Endometrial cancer: predictors of peritoneal failure. *Gynecologic oncology*, 89(2), 236–242. [https://doi.org/10.1016/s0090-8258\(03\)00052-0](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(03)00052-0)
51. Mariani, A., Webb, M. J., Keeney, G. L., Aletti, G., & Podratz, K. C. (2002). Assessment of prognostic factors in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 86(1), 38–44. <https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6713>
52. Mariani, A., Webb, M. J., Keeney, G. L., Aletti, G., & Podratz, K. C. (2002). Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 84(3), 437–442. <https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6550>
53. Cohn, D. E., Horowitz, N. S., Mutch, D. G., Kim, S. M., Manolitsas, T., & Fowler, J. M. (2002). Should the presence of lymphovascular space involvement be used to assign patients to adjuvant therapy following hysterectomy for unstaged endometrial cancer?. *Gynecologic oncology*, 87(3), 243–246. <https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6825>
54. Hachisuga, T., Fukuda, K., Iwasaka, T., Hirakawa, T., Kawarabayashi, T., & Tsuneyoshi, M. (2001). Endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus in women younger than 50 years of age can be divided into two distinct clinical and pathologic entities based on anatomic

- location. *Cancer*, 92(10), 2578–2584. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20011115\)92:10<2578::aid-cnrcr1610>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011115)92:10<2578::aid-cnrcr1610>3.0.co;2-v)
55. Erkaya, S., Öz, M., Topçu, H. O., Şirvan, A. L., Güngör, T., & Meydanli, M. M. (2017). Is lower uterine segment involvement a prognostic factor in endometrial cancer?. *Turkish journal of medical sciences*, 47(1), 300–306. <https://doi.org/10.3906/sag-1602-137>
56. Lee, B., Suh, D. H., Kim, K., No, J. H., & Kim, Y. B. (2016). Influence of positive peritoneal cytology on prognostic factors and survival in early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Japanese journal of clinical oncology*, 46(8), 711–717. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyw063>
57. Ueno, Y., Toyoshima, M., Shigemi, D., Yumori, A., Wakabayashi, R., Kitagawa, M., Konnai, K., Onose, R., Suzuki, S., & Kato, H. (2022). Significance of positive peritoneal cytology for recurrence and survival in patients with endometrial cancer. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 10.1111/jog.15457. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/jog.15457>
58. Kasamatsu, T., Onda, T., Katsumata, N., Sawada, M., Yamada, T., Tsunematsu, R., Ohmi, K., Sasajima, Y., & Matsuno, Y. (2003). Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus. *British journal of cancer*, 88(2), 245–250. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600698>
59. Wethington, S. L., Barrena Medel, N. I., Wright, J. D., & Herzog, T. J. (2009). Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery. *Gynecologic oncology*, 115(1), 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.06.019>
60. Fujiwara, S., Nishie, R., Ueda, S., Miyamoto, S., Terada, S., Kogata, Y., Tanaka, T., Tanaka, Y., & Ohmichi, M. (2021). Prognostic significance of peritoneal cytology in low-risk endometrial cancer: comparison of laparoscopic surgery and laparotomy. *International journal of clinical oncology*, 26(4), 777–783. <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01854-z>
61. Saga, Y., Imai, M., Jobo, T., Kuramoto, H., Takahashi, K., Konno, R., Ohwada, M., & Suzuki, M. (2006). Is peritoneal cytology a prognostic factor of endometrial cancer confined to the uterus?. *Gynecologic oncology*, 103(1), 277–280. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.03.003>
62. Edmund S.Cibas, Cytology (Third Edition) Diagnostic Principles and Clinical Correlated 2009, Pages 155-170, Chapter 5 - Peritoneal Washings
63. Widschwendter, P., Bauer, E., De Gregorio, N., Bekes, I., Janni, W., Scholz, C., & Friedl, T. W. P. (2018). Influence of Prognostic Factors on Lymph Node Involvement in Endometrial Cancer: A Single-Center Experience. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 28(6), 1145–1152. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001290>
64. Suthipintawong, C., Wejaranayang, C., & Vipupinyo, C. (2008). Prognostic significance of ER, PR, Ki67, c-erbB-2, and p53 in endometrial carcinoma. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, 91(12), 1779–1784.
65. Li, N., Jiang, P., Huang, Y., Tu, Y., Kong, W., Jiang, S., Zhang, J., Wu, Y., Zhang, X., Xie, Q., & Yuan, R. (2022). Estrogen Receptor- And Progesterone Receptor-Positive Thresholds in Predicting the Recurrence of Early Low-Risk Endometrial Cancer. *Clinical Medicine Insights. Oncology*, 16, 11795549221103200. <https://doi.org/10.1177/11795549221103200>
66. Huijgens, A. N., & Mertens, H. J. (2013). Factors predicting recurrent endometrial cancer. *Facts, views & vision in ObGyn*, 5(3), 179–186.
67. Yang, S., Thiel, K. W., & Leslie, K. K. (2011). Progesterone: the ultimate endometrial tumor suppressor. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 22(4), 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.01.005>

68. Ikeda, M., Watanabe, Y., Nanjoh, T., & Noda, K. (1993). Evaluation of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, *50*(1), 25–29. <https://doi.org/10.1006/gyno.1993.1158>
69. Larson, D. M., Berg, R., Shaw, G., & Krawisz, B. R. (1999). Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, *74*(3), 356–360. <https://doi.org/10.1006/gyno.1999.5498>
70. Libalova, P., Vernerova, Z., Hubickova-Heringova, L., Pinterova, D., Kolostova, K., Bobek, V., Tikovsky, K., Housa, D., Kubecova, M., Pecen, L., & Svoboda, B. (2012). heterogeneity of dna ploidy in endometrial carcinoma: comparison of different tissue samples obtained during diagnosis and treatment. *In vivo (Athens, Greece)*, *26*(3), 473–480.
71. Sorbe B. (2012). Predictive and prognostic factors in definition of risk groups in endometrial carcinoma. *ISRN obstetrics and gynecology*, *2012*, 325790. <https://doi.org/10.5402/2012/325790>
72. Gerdes, J., Schwab, U., Lemke, H., & Stein, H. (1983). Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *International journal of cancer*, *31*(1), 13–20. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910310104>
73. Jiang, P., Jia, M., Hu, J., Huang, Z., Deng, Y., Lai, L., Ding, S., & Hu, Z. (2020). Prognostic Value of Ki67 in Patients with Stage 1-2 Endometrial Cancer: Validation of the Cut-off Value of Ki67 as a Predictive Factor. *OncoTargets and therapy*, *13*, 10841–10850. <https://doi.org/10.2147/OTT.S274420>
74. Di Donato, V., Iacobelli, V., Schiavi, M. C., Colagiovanni, V., Pecorella, I., Palaia, I., Perniola, G., Marchetti, C., Musella, A., Tomao, F., Monti, M., Muzii, L., & Benedetti Panici, P. (2018). Impact of Hormone Receptor Status and Ki-67 Expression on Disease-Free Survival in Patients Affected by High-risk Endometrial Cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, *28*(3), 505–513. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001191>
75. Song, T., Lee, J. W., Kim, H. J., Kim, M. K., Choi, C. H., Kim, T. J., Bae, D. S., & Kim, B. G. (2011). Prognostic significance of DNA ploidy in stage I endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, *122*(1), 79–82. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.03.017>
76. Morrison, C., Zanagnolo, V., Ramirez, N., Cohn, D. E., Kelbick, N., Copeland, L., Maxwell, G. L., & Fowler, J. M. (2006). HER-2 is an independent prognostic factor in endometrial cancer: association with outcome in a large cohort of surgically staged patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *24*(15), 2376–2385. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.4827>
77. Lapińska-Szumczyk, S., Supernat, A., Majewska, H., Gulczyński, J., Luczak, A., Biernat, W., Wydra, D., & Zaczek, A. J. (2014). HER2-positive endometrial cancer subtype carries poor prognosis. *Clinical and translational science*, *7*(6), 482–488. <https://doi.org/10.1111/cts.12207>
78. Hashim, M., Tizen, N. M. S., Alfian, N., Hashim, H., Nawi, A. M., & Pauzi, S. H. M. (2021). A study of HER2 expression in endometrial carcinoma: a single centre experience. *The Pan African medical journal*, *38*, 200. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.200.19978>
79. Morrison, C., Zanagnolo, V., Ramirez, N., Cohn, D. E., Kelbick, N., Copeland, L., Maxwell, G. L., & Fowler, J. M. (2006). HER-2 is an independent prognostic factor in endometrial cancer: association with outcome in a large cohort of surgically staged patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, *24*(15), 2376–2385. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.4827>
80. Erickson, B. K., Najjar, O., Damast, S., Blakaj, A., Tymon-Rosario, J., Shahi, M., Santin, A., Klein, M., Dolan, M., Cimino-Mathews, A., Buza, N., Ferriss, J. S., Stone, R. L., Khalifa, M., & Fader, A. N. (2020). Human epidermal growth factor 2 (HER2) in early stage uterine serous carcinoma: A multi-institutional cohort study. *Gynecologic oncology*, *159*(1), 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.07.016>

81. van Weelden, W. J., Reijnen, C., Küsters-Vandeveld, H. V. N., Bulten, J., Bult, P., Leung, S., Visser, N. C. M., Santacana, M., Bronsert, P., Hirschfeld, M., Colas, E., Gil-Moreno, A., Reques, A., Mancebo, G., Huvila, J., Koskas, M., Weinberger, V., Bednarikova, M., Hausnerova, J., Snijders, M. P. L. M., ... ENITEC-Consortium (2021). The cutoff for estrogen and progesterone receptor expression in endometrial cancer revisited: a European Network for Individualized Treatment of Endometrial Cancer collaboration study. *Human pathology*, *109*, 80–91. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.12.003>
82. Bokhman J. V. (1983). Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*, *15*(1), 10–17. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(83\)90111-7](https://doi.org/10.1016/0090-8258(83)90111-7)
83. Ellenson, L., Ronnett, B., Soslow, R., Zaino, R. and Kurman, R. (2011) ‘Endometrial cancer.’ In Kurman, R. J., Hedrick Ellenson, L., and Ronnett, B. M. (eds) *Blaustein’s Pathology of the Female Genital Tract*. 6th ed., Boston, MA: Springer, pp. 393–453.
84. Zheng, W., Xiang, L., Fadare, O., & Kong, B. (2011). A proposed model for endometrial serous carcinogenesis. *The American journal of surgical pathology*, *35*(1), e1–e14. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318202772e>
85. Hamilton, C. A., Cheung, M. K., Osann, K., Chen, L., Teng, N. N., Longacre, T. A., Powell, M. A., Hendrickson, M. R., Kapp, D. S., & Chan, J. K. (2006). Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *British journal of cancer*, *94*(5), 642–646. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603012>
86. Matias-Guiu, X., Lerma, E., & Prat, J. (1997). Clear cell tumors of the female genital tract. *Seminars in diagnostic pathology*, *14*(4), 233–239.
87. Bateman A. C. (2021). DNA mismatch repair proteins: scientific update and practical guide. *Journal of clinical pathology*, *74*(4), 264–268. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-207281>
88. Martín-López, J. V., & Fishel, R. (2013). The mechanism of mismatch repair and the functional analysis of mismatch repair defects in Lynch syndrome. *Familial cancer*, *12*(2), 159–168. <https://doi.org/10.1007/s10689-013-9635-x>
89. Naveena Singh, Richard Wong, Nairi Tchrakian¹, Shara-Gaye Allen³, Blaise Clarke, C Blake Gilks, Interpretation and Reporting Terminology for Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry in Endometrial Cancer, BAGP Guidance Document: MMR Immunohistochemistry interpretation and terminology. Version 1.1. June 2020, https://www.thebagp.org/wp-content/uploads/download-manager-files/1593411202wpm_BAGP%20MMR%20IHC%20Interpretation%20June%202020.pdf
90. Singh, N., Wong, R., Tchrakian, N., Allen, S. G., Clarke, B., & Gilks, C. B. (2021). Interpretation of mismatch repair protein expression using obsolete criteria results in discrepancies with microsatellite instability and mutational testing results. Comment on Hechtman et al. *Mod Pathol* 2020; 33:871-879. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, *34*(5), 1031–1032. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00680-y>
91. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. An Overview of the Cell Cycle. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26869/>
92. Edwards, P., & Monahan, K. J. (2022). Diagnosis and management of Lynch syndrome. *Frontline gastroenterology*, *13*(e1), e80–e87. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2022-102123>
93. Hsieh, P., & Zhang, Y. (2017). The Devil is in the details for DNA mismatch repair. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *114*(14), 3552–3554. <https://doi.org/10.1073/pnas.1702747114>

94. Preston, B. D., Albertson, T. M., & Herr, A. J. (2010). DNA replication fidelity and cancer. *Seminars in cancer biology*, 20(5), 281–293. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2010.10.009>
95. Li G. M. (2008). Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell research*, 18(1), 85–98. <https://doi.org/10.1038/cr.2007.115>
96. Pal, T., Permuth-Wey, J., & Sellers, T. A. (2008). A review of the clinical relevance of mismatch-repair deficiency in ovarian cancer. *Cancer*, 113(4), 733–742. <https://doi.org/10.1002/cncr.23601>
97. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth, C., Schultz, N., Cherniack, A. D., Akbani, R., Liu, Y., Shen, H., Robertson, A. G., Pashtan, I., Shen, R., Benz, C. C., Yau, C., Laird, P. W., Ding, L., Zhang, W., Mills, G. B., Kucherlapati, R., Mardis, E. R., & Levine, D. A. (2013). Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*, 497(7447), 67–73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>
98. Travaglino, A., Raffone, A., Gencarelli, A., Mollo, A., Guida, M., Insabato, L., Santoro, A., Zannoni, G. F., & Zullo, F. (2020). TCGA Classification of Endometrial Cancer: the Place of Carcinosarcoma. *Pathology oncology research : POR*, 26(4), 2067–2073. <https://doi.org/10.1007/s12253-020-00829-9>
99. Raffone, A., Travaglino, A., Mascolo, M., Carbone, L., Guida, M., Insabato, L., & Zullo, F. (2019). TCGA molecular groups of endometrial cancer: Pooled data about prognosis. *Gynecologic oncology*, 155(2), 374–383. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.08.019>
100. Vermij, L., León-Castillo, A., Singh, N., Powell, M. E., Edmondson, R. J., Genestie, C., Khaw, P., Pyman, J., McLachlin, C. M., Ghatage, P., de Boer, S. M., Nijman, H. W., Smit, V. T. H. B. M., Crosbie, E. J., Leary, A., Creutzberg, C. L., Horeweg, N., Bosse, T., & TransPORTEC consortium (2022). p53 immunohistochemistry in endometrial cancer: clinical and molecular correlates in the PORTEC-3 trial. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 35(10), 1475–1483. <https://doi.org/10.1038/s41379-022-01102-x>
101. Talhouk, A., McConechy, M. K., Leung, S., Yang, W., Lum, A., Senz, J., Boyd, N., Pike, J., Anglesio, M., Kwon, J. S., Karnezis, A. N., Huntsman, D. G., Gilks, C. B., & McAlpine, J. N. (2017). Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*, 123(5), 802–813. <https://doi.org/10.1002/cncr.30496>
102. Kitazono, I., Kobayashi, Y., Akahane, T., Yamaguchi, T., Yanazume, S., Nohara, S., Sakamoto, I., Tabata, K., Tasaki, T., Kobayashi, H., & Tanimoto, A. (2022). ATM immunohistochemistry as a potential marker for the differential diagnosis of no specific molecular profile subtype and POLE-mutation subtype endometrioid carcinoma. *Pathology, research and practice*, 230, 153743. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153743>
103. Bellido, F., Pineda, M., Aiza, G., Valdés-Mas, R., Navarro, M., Puente, D. A., Pons, T., González, S., Iglesias, S., Darder, E., Piñol, V., Soto, J. L., Valencia, A., Blanco, I., Urioste, M., Brunet, J., Lázaro, C., Capellá, G., Puente, X. S., & Valle, L. (2016). POLE and POLD1 mutations in 529 kindred with familial colorectal cancer and/or polyposis: review of reported cases and recommendations for genetic testing and surveillance. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 18(4), 325–332. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.75>
104. Jain, R., Aggarwal, A. K., & Rechkoblit, O. (2018). Eukaryotic DNA polymerases. *Current opinion in structural biology*, 53, 77–87. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2018.06.003>
105. Campbell BB, Light N, Fabrizio D, Zatzman M, Fuligni F, de Borja R, et al. Comprehensive Analysis of Hypermutation in Human. *Cancer Cell* (2017) 171(5):1042–56. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.048

106. Temko, D., Van Gool, I. C., Rayner, E., Glaire, M., Makino, S., Brown, M., Chegwidan, L., Palles, C., Depreeuw, J., Beggs, A., Stathopoulou, C., Mason, J., Baker, A. M., Williams, M., Cerundolo, V., Rei, M., Taylor, J. C., Schuh, A., Ahmed, A., Amant, F., ... Tomlinson, I. (2018). Somatic POLE exonuclease domain mutations are early events in sporadic endometrial and colorectal carcinogenesis, determining driver mutational landscape, clonal neoantigen burden and immune response. *The Journal of pathology*, *245*(3), 283–296. <https://doi.org/10.1002/path.5081>
107. Imboden, S., Nastic, D., Ghaderi, M., Rydberg, F., Rau, T. T., Mueller, M. D., Epstein, E., & Carlson, J. W. (2019). Phenotype of POLE-mutated endometrial cancer. *PloS one*, *14*(3), e0214318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214318>
108. McConechy, M. K., Talhouk, A., Leung, S., Chiu, D., Yang, W., Senz, J., Reha-Krantz, L. J., Lee, C. H., Huntsman, D. G., Gilks, C. B., & McAlpine, J. N. (2016). Endometrial Carcinomas with POLE Exonuclease Domain Mutations Have a Favorable Prognosis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, *22*(12), 2865–2873. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2233>
109. van Gool, I. C., Eggink, F. A., Freeman-Mills, L., Stelloo, E., Marchi, E., de Bruyn, M., Palles, C., Nout, R. A., de Kroon, C. D., Osse, E. M., Klenerman, P., Creutzberg, C. L., Tomlinson, I. P., Smit, V. T., Nijman, H. W., Bosse, T., & Church, D. N. (2015). POLE Proofreading Mutations Elicit an Antitumor Immune Response in Endometrial Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, *21*(14), 3347–3355. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0057>
110. Santoro, A., Angelico, G., Travaglino, A., Inzani, F., Arciuolo, D., Valente, M., D'Alessandris, N., Scaglione, G., Fiorentino, V., Raffone, A., & Zannoni, G. F. (2021). New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines. *Cancers*, *13*(11), 2623. <https://doi.org/10.3390/cancers13112623>
111. van Gool, I. C., Eggink, F. A., Freeman-Mills, L., Stelloo, E., Marchi, E., de Bruyn, M., Palles, C., Nout, R. A., de Kroon, C. D., Osse, E. M., Klenerman, P., Creutzberg, C. L., Tomlinson, I. P., Smit, V. T., Nijman, H. W., Bosse, T., & Church, D. N. (2015). POLE Proofreading Mutations Elicit an Antitumor Immune Response in Endometrial Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, *21*(14), 3347–3355. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0057>
112. Bellone, S., Bignotti, E., Lonardi, S., Ferrari, F., Centritto, F., Masserdotti, A., Pettinella, F., Black, J., Menderes, G., Altwerger, G., Hui, P., Lopez, S., de Haydu, C., Bonazzoli, E., Predolini, F., Zammataro, L., Cocco, E., Ferrari, F., Ravaggi, A., Romani, C., ... Santin, A. D. (2017). Polymerase ε (POLE) ultra-mutation in uterine tumors correlates with T lymphocyte infiltration and increased resistance to platinum-based chemotherapy in vitro. *Gynecologic oncology*, *144*(1), 146–152. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.11.023>
113. Jumaah, A. S., Al-Haddad, H. S., McAllister, K. A., & Yasseen, A. A. (2022). The clinicopathology and survival characteristics of patients with POLE proofreading mutations in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, *17*(2), e0263585. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263585>
114. Bakhsh, S., Kinloch, M., Hoang, L. N., Soslow, R. A., Köbel, M., Lee, C. H., McAlpine, J. N., McConechy, M. K., & Gilks, C. B. (2016). Histopathological features of endometrial carcinomas associated with POLE mutations: implications for decisions about adjuvant therapy. *Histopathology*, *68*(6), 916–924. <https://doi.org/10.1111/his.12878>
115. Hussein, Y. R., Weigelt, B., Levine, D. A., Schoolmeester, J. K., Dao, L. N., Balzer, B. L., Liles, G., Karlan, B., Köbel, M., Lee, C. H., & Soslow, R. A. (2015). Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Modern*

- pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 28(4), 505–514. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.143>
116. Zannoni, G. F., Bragantini, E., Castiglione, F., Fassan, M., Troncone, G., Inzani, F., Pesci, A., Santoro, A., & Fraggetta, F. (2022). Current Prognostic and Predictive Biomarkers for Endometrial Cancer in Clinical Practice: Recommendations/Proposal from the Italian Study Group. *Frontiers in oncology*, 12, 805613. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.805613>
117. Garrido-Ramos M. A. (2017). Satellite DNA: An Evolving Topic. *Genes*, 8(9), 230. <https://doi.org/10.3390/genes8090230>
118. Laghi, L., Bianchi, P., & Malesci, A. (2008). Differences and evolution of the methods for the assessment of microsatellite instability. *Oncogene*, 27(49), 6313–6321. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.217>
119. Pal, T., Permeth-Wey, J., & Sellers, T. A. (2008). A review of the clinical relevance of mismatch-repair deficiency in ovarian cancer. *Cancer*, 113(4), 733–742. <https://doi.org/10.1002/cncr.23601>
120. Bruegl, A. S., Djordjevic, B., Urbauer, D. L., Westin, S. N., Soliman, P. T., Lu, K. H., Luthra, R., & Broaddus, R. R. (2014). Utility of MLH1 methylation analysis in the clinical evaluation of Lynch Syndrome in women with endometrial cancer. *Current pharmaceutical design*, 20(11), 1655–1663. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990538>
121. Schmeler, K. M., & Lu, K. H. (2008). Gynecologic cancers associated with Lynch syndrome/HNPCC. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, 10(6), 313–317. <https://doi.org/10.1007/s12094-008-0206-9>
122. Stelloo, E., Jansen, A. M. L., Osse, E. M., Nout, R. A., Creutzberg, C. L., Ruano, D., Church, D. N., Morreau, H., Smit, V. T. H. B. M., van Wezel, T., & Bosse, T. (2017). Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(1), 96–102. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw542>
123. Umar, A., Boyer, J. C., & Kunkel, T. A. (1994). DNA loop repair by human cell extracts. *Science (New York, N.Y.)*, 266(5186), 814–816. <https://doi.org/10.1126/science.7973637>
124. Shia, J., Black, D., Hummer, A. J., Boyd, J., & Soslow, R. A. (2008). Routinely assessed morphological features correlate with microsatellite instability status in endometrial cancer. *Human pathology*, 39(1), 116–125. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.05.022>
125. León-Castillo, A., de Boer, S. M., Powell, M. E., Mileshekin, L. R., Mackay, H. J., Leary, A., Nijman, H. W., Singh, N., Pollock, P. M., Bessette, P., Fyles, A., Haie-Meder, C., Smit, V. T. H. B. M., Edmondson, R. J., Putter, H., Kitchener, H. C., Crosbie, E. J., de Bruyn, M., Nout, R. A., Horeweg, N., ... TransPORTEC consortium (2020). Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(29), 3388–3397. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00549>
126. Stelloo, E., Nout, R. A., Osse, E. M., Jürgenliemk-Schulz, I. J., Jobsen, J. J., Lutgens, L. C., van der Steen-Banasik, E. M., Nijman, H. W., Putter, H., Bosse, T., Creutzberg, C. L., & Smit, V. T. (2016). Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 22(16), 4215–4224. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2878>
127. León-Castillo, A., Horeweg, N., Peters, E. E. M., Rutten, T., Ter Haar, N., Smit, V. T. H. B. M., Kroon, C. D., Boennelycke, M., Hogdall, E., Hogdall, C., Nout, R. R. A., Creutzberg, C. L., Ortoft, G., & Bosse, T. (2022). Prognostic relevance of the molecular classification in high-grade

- endometrial cancer for patients staged by lymphadenectomy and without adjuvant treatment. *Gynecologic oncology*, 164(3), 577–586. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.01.007>
128. Santoro, A., Angelico, G., Inzani, F., Spadola, S., Arciuolo, D., Valente, M., Musarra, T., Capelli, G., Fanfani, F., Gallotta, V., Scambia, G., & Zannoni, G. F. (2021). Pathological features, immunoprofile and mismatch repair protein expression status in uterine endometrioid carcinoma: focus on MELF pattern of myoinvasion. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 47(2), 338–345. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.06.041>
129. Garg, K., Leitao, M. M., Jr, Kauff, N. D., Hansen, J., Kosarin, K., Shia, J., & Soslow, R. A. (2009). Selection of endometrial carcinomas for DNA mismatch repair protein immunohistochemistry using patient age and tumor morphology enhances detection of mismatch repair abnormalities. *The American journal of surgical pathology*, 33(6), 925–933. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318197a046>
130. Jensen, K. C., Mariappan, M. R., Putcha, G. V., Husain, A., Chun, N., Ford, J. M., Schrijver, I., & Longacre, T. A. (2008). Microsatellite instability and mismatch repair protein defects in ovarian epithelial neoplasms in patients 50 years of age and younger. *The American journal of surgical pathology*, 32(7), 1029–1037. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31816380c4>
131. Vermij, L., Smit, V., Nout, R., & Bosse, T. (2020). Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*, 76(1), 52–63. <https://doi.org/10.1111/his.14015>
132. Kommoss, S., McConechy, M. K., Kommoss, F., Leung, S., Bunz, A., Magrill, J., Britton, H., Kommoss, F., Grevenkamp, F., Karnezis, A., Yang, W., Lum, A., Krämer, B., Taran, F., Staebler, A., Lax, S., Brucker, S. Y., Huntsman, D. G., Gilks, C. B., McAlpine, J. N., ... Talhouk, A. (2018). Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 29(5), 1180–1188. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy058>
133. Rossi, L., Le Frere-Belda, M. A., Laurent-Puig, P., Buecher, B., De Pauw, A., Stoppa-Lyonnet, D., Canlorbe, G., Caron, O., Borghese, B., Colas, C., Delhomelle, H., Chabbert-Buffet, N., Grandjouan, S., Lecuru, F., & Bats, A. S. (2017). Clinicopathologic Characteristics of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome: A French Multicenter Study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 27(5), 953–960. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000985>
134. Westin, S. N., Lacour, R. A., Urbauer, D. L., Luthra, R., Bodurka, D. C., Lu, K. H., & Broaddus, R. R. (2008). Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(36), 5965–5971. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.6296>
135. Raffone, A., Travaglino, A., Mascolo, M., Carotenuto, C., Guida, M., Mollo, A., Insabato, L., & Zullo, F. (2020). Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 157(1), 252–259. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.01.008>
136. Köbel, M., Reuss, A., du Bois, A., Kommoss, S., Kommoss, F., Gao, D., Kalloger, S. E., Huntsman, D. G., & Gilks, C. B. (2010). The biological and clinical value of p53 expression in pelvic high-grade serous carcinomas. *The Journal of pathology*, 222(2), 191–198. <https://doi.org/10.1002/path.2744>
137. McCluggage, W. G., Soslow, R. A., & Gilks, C. B. (2011). Patterns of p53 immunoreactivity in endometrial carcinomas: 'all or nothing' staining is of importance. *Histopathology*, 59(4), 786–788. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.03907.x>
138. Köbel, M., Piskorz, A. M., Lee, S., Lui, S., LePage, C., Marass, F., Rosenfeld, N., Mes Masson, A. M., & Brenton, J. D. (2016). Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate

- predictor of *TP53* mutation in ovarian carcinoma. *The journal of pathology. Clinical research*, 2(4), 247–258. <https://doi.org/10.1002/cjp2.53>
139. Vermij, L., León-Castillo, A., Singh, N., Powell, M. E., Edmondson, R. J., Genestie, C., Khaw, P., Pyman, J., McLachlin, C. M., Ghatage, P., de Boer, S. M., Nijman, H. W., Smit, V. T. H. B. M., Crosbie, E. J., Leary, A., Creutzberg, C. L., Horeweg, N., Bosse, T., & TransPORTEC consortium (2022). p53 immunohistochemistry in endometrial cancer: clinical and molecular correlates in the PORTEC-3 trial. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 35(10), 1475–1483. <https://doi.org/10.1038/s41379-022-01102-x>
140. Constantine, G. D., Kessler, G., Graham, S., & Goldstein, S. R. (2019). Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *Journal of women's health* (2002), 28(2), 237–243. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.6956>
141. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
142. Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., Jackson, R. D., Beresford, S. A., Howard, B. V., Johnson, K. C., Kotchen, J. M., Ockene, J., & Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288(3), 321–333. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>
143. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours*. 5th ed. IARC; 2020.
144. Boeckstaens, S., Dewalheyns, S., Heremans, R., Vikram, R., Timmerman, D., Van den Bosch, T., & Verbakel, J. Y. (2020). Signs and symptoms associated with uterine cancer in pre- and postmenopausal women. *Heliyon*, 6(11), e05372. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05372>
145. Karlsson, B., Granberg, S., Wikland, M., Ylöstalo, P., Torvid, K., Marsal, K., & Valentin, L. (1995). Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 172(5), 1488–1494. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)90483-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(95)90483-2)
146. Setiawan, V. W., Yang, H. P., Pike, M. C., McCann, S. E., Yu, H., Xiang, Y. B., Wolk, A., Wentzensen, N., Weiss, N. S., Webb, P. M., van den Brandt, P. A., van de Vijver, K., Thompson, P. J., Australian National Endometrial Cancer Study Group, Strom, B. L., Spurdle, A. B., Soslow, R. A., Shu, X. O., Schairer, C., Sacerdote, C., ... Horn-Ross, P. L. (2013). Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors?. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(20), 2607–2618. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.2596>
147. van den Heerik, A. S. V. M., Aiyer, K. T. S., Stelloo, E., Jürgenliemk-Schulz, I. M., Lutgens, L. C. H. W., Jobsen, J. J., Mens, J. W. M., van der Steen-Banasik, E. M., Creutzberg, C. L., Smit, V. T. H. B. M., Horeweg, N., & Bosse, T. (2022). Microcystic elongated and fragmented (MELF) pattern of invasion: Molecular features and prognostic significance in the PORTEC-1 and -2 trials. *Gynecologic oncology*, 166(3), 530–537. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.06.027>
148. Yen, T. T., Wang, T. L., Fader, A. N., Shih, I. M., & Gaillard, S. (2020). Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *International journal of*

gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists, 39(1), 26–35.

<https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000585>

149. Bosse, T., Nout, R. A., McAlpine, J. N., McConechy, M. K., Britton, H., Hussein, Y. R., Gonzalez, C., Ganesan, R., Steele, J. C., Harrison, B. T., Oliva, E., Vidal, A., Matias-Guiu, X., Abu-Rustum, N. R., Levine, D. A., Gilks, C. B., & Soslow, R. A. (2018). Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *The American journal of surgical pathology*, 42(5), 561–568. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001020>

150. Köbel, M., Ronnett, B. M., Singh, N., Soslow, R. A., Gilks, C. B., & McCluggage, W. G. (2019). Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1), S123–S131. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000488>

151. Nikanjam, M., Arguello, D., Gatalica, Z., Swensen, J., Barkauskas, D. A., & Kurzrock, R. (2020). Relationship between protein biomarkers of chemotherapy response and microsatellite status, tumor mutational burden and PD-L1 expression in cancer patients. *International journal of cancer*, 146(11), 3087–3097. <https://doi.org/10.1002/ijc.32661>

152. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer working Group, Burke, w. M., Orr, J., Leitao, M., Salom, E., Gehrig, P., Olawaiye, A. B., Brewer, M., Boruta, D., Villella, J., Herzog, T., Abu Shahin, F., & Society of Gynecologic Oncology Clinical Practice Committee (2014). Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecologic oncology*, 134(2), 385–392. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.05.018>

153. Colombo, N., Preti, E., Landoni, F., Carinelli, S., Colombo, A., Marini, C., Sessa, C., & ESMO Guidelines Working Group (2011). Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 22 Suppl 6, vi35–vi39. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr374>

154. Pecorelli S. (2009). Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 105(2), 103–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.02.012>

155. Corpus Uteri. Edge SB. Byrd DR. Compton CC. Fritz AG. Greene FL. Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual Manual. 7th Ed. New York: Springer-Verlag: 2010.403-18.

156. Colombo, N., Preti, E., Landoni, F., Carinelli, S., Colombo, A., Marini, C., Sessa, C., & ESMO Guidelines Working Group (2013). Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24 Suppl 6, vi33–vi38. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt353>

157. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. (2015). *Obstetrics and gynecology*, 125(4), 1006–1026. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000462977.61229.de>

158. Colombo, N., Creutzberg, C., Amant, F., Bosse, T., González-Martín, A., Ledermann, J., Marth, C., Nout, R., Querleu, D., Mirza, M. R., Sessa, C., & ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group (2016). ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(1), 16–41. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484>

159. Klopp, A., Smith, B. D., Alektiar, K., Cabrera, A., Damato, A. L., Erickson, B., Fleming, G., Gaffney, D., Greven, K., Lu, K., Miller, D., Moore, D., Petereit, D., Schefter, T., Small, W., Jr,

- Yashar, C., & Viswanathan, A. N. (2014). The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Practical radiation oncology*, 4(3), 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2014.01.003>
160. Zeimet, A. G., Reimer, D., Huszar, M., Winterhoff, B., Puistola, U., Azim, S. A., Müller-Holzner, E., Ben-Arie, A., van Kempen, L. C., Petru, E., Jahn, S., Geels, Y. P., Massuger, L. F., Amant, F., Polterauer, S., Lappi-Blanco, E., Bulten, J., Meuter, A., Tanouye, S., Oppelt, P., ... Fogel, M. (2013). L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation. *Journal of the National Cancer Institute*, 105(15), 1142–1150. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt144>
161. Catusus, L., Machin, P., Matias-Guiu, X., & Prat, J. (1998). Microsatellite instability in endometrial carcinomas: clinicopathologic correlations in a series of 42 cases. *Human pathology*, 29(10), 1160–1164. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(98\)90430-0](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(98)90430-0)
162. Levine, R. L., Cargile, C. B., Blazes, M. S., van Rees, B., Kurman, R. J., & Ellenson, L. H. (1998). PTEN mutations and microsatellite instability in complex atypical hyperplasia, a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma. *Cancer research*, 58(15), 3254–3258.
163. Broaddus, R. R., Lynch, H. T., Chen, L. M., Daniels, M. S., Conrad, P., Munsell, M. F., White, K. G., Luthra, R., & Lu, K. H. (2006). Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer*, 106(1), 87–94. <https://doi.org/10.1002/cncr.21560>
164. Silva, E. G., Deavers, M. T., Bodurka, D. C., & Malpica, A. (2006). Association of low-grade endometrioid carcinoma of the uterus and ovary with undifferentiated carcinoma: a new type of dedifferentiated carcinoma?. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 25(1), 52–58. <https://doi.org/10.1097/01.pgp.0000183048.22588.18>
164. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, et al. Epidemiology of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) in solid tumor: a structured literature review. *Journal of Oncology* 2020; Article ID 1807929;
165. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, et al. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types. *JCO Precis Oncol*. 2017;1:1-15
166. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357(6349):409-413
167. Stelloo, E., Jansen, A. M. L., Osse, E. M., Nout, R. A., Creutzberg, C. L., Ruano, D., Church, D. N., Morreau, H., Smit, V. T. H. B. M., van Wezel, T., & Bosse, T. (2017). Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 28(1), 96–102. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw542>
168. Rossi, L., Le Frere-Belda, M. A., Laurent-Puig, P., Buecher, B., De Pauw, A., Stoppa-Lyonnet, D., Canlorbe, G., Caron, O., Borghese, B., Colas, C., Delhomelle, H., Chabbert-Buffet, N., Grandjouan, S., Lecuru, F., & Bats, A. S. (2017). Clinicopathologic Characteristics of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome: A French Multicenter Study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 27(5), 953–960. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000985>
169. Goodfellow, P. J., Billingsley, C. C., Lankes, H. A., Ali, S., Cohn, D. E., Broaddus, R. J., Ramirez, N., Pritchard, C. C., Hampel, H., Chassen, A. S., Simmons, L. V., Schmidt, A. P., Gao, F., Brinton, L. A., Backes, F., Landrum, L. M., Geller, M. A., DiSilvestro, P. A., Pearl, M. L., Lele, S. B., ... Mutch, D. (2015). Combined Microsatellite Instability, MLH1 Methylation

Analysis, and Immunohistochemistry for Lynch Syndrome Screening in Endometrial Cancers From GOG210: An NRG Oncology and Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(36), 4301–4308. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.9518>

170. McMeekin, D. S., Tritchler, D. L., Cohn, D. E., Mutch, D. G., Lankes, H. A., Geller, M. A., Powell, M. A., Backes, F. J., Landrum, L. M., Zaino, R., Broaddus, R. D., Ramirez, N., Gao, F., Ali, S., Darcy, K. M., Pearl, M. L., DiSilvestro, P. A., Lele, S. B., & Goodfellow, P. J. (2016). Clinicopathologic Significance of Mismatch Repair Defects in Endometrial Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(25), 3062–3068. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.8722>

171. Shih, K. K., Garg, K., Levine, D. A., Kauff, N. D., Abu-Rustum, N. R., Soslow, R. A., & Barakat, R. R. (2011). Clinicopathologic significance of DNA mismatch repair protein defects and endometrial cancer in women 40years of age and younger. *Gynecologic oncology*, 123(1), 88–94. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.06.005>

172. McMeekin, D. S., Tritchler, D. L., Cohn, D. E., Mutch, D. G., Lankes, H. A., Geller, M. A., Powell, M. A., Backes, F. J., Landrum, L. M., Zaino, R., Broaddus, R. D., Ramirez, N., Gao, F., Ali, S., Darcy, K. M., Pearl, M. L., DiSilvestro, P. A., Lele, S. B., & Goodfellow, P. J. (2016). Clinicopathologic Significance of Mismatch Repair Defects in Endometrial Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 34(25), 3062–3068. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.8722>

173. Zannoni, G. F., Bragantini, E., Castiglione, F., Fassan, M., Troncone, G., Inzani, F., Pesci, A., Santoro, A., & Fraggetta, F. (2022). Current Prognostic and Predictive Biomarkers for Endometrial Cancer in Clinical Practice: Recommendations/Proposal from the Italian Study Group. *Frontiers in oncology*, 12, 805613. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.805613>

174. Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA). Colorectal cancer structured reporting protocol (3rd edition); 2016. Available at: www.rcpa.edu.au/Library/Practising-Pathology/Structured-Pathology-Reporting-of-Cancer/Cancer-Protocols/Gastrointestinal/Protocol-colorectal-cancer

175. Kono-Sato, T., Miyai, K., Yamagishi, Y., Miyamoto, M., Takano, M., Matsukuma, S., Sato, K., & Tsuda, H. (2022). Intraepithelial lymphocytes are indicators of better prognosis in surgically resected endometrioid-type endometrial carcinomas at early and advanced stages. *BMC cancer*, 22(1), 361. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09363-0>

176. dos Reis, R., Burzawa, J. K., Tsunoda, A. T., Hosaka, M., Frumovitz, M., Westin, S. N., Munsell, M. F., & Ramirez, P. T. (2015). Lymphovascular Space Invasion Portends Poor Prognosis in Low-Risk Endometrial Cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 25(7), 1292–1299. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000490>

177. Pasanen, A., Loukovaara, M., & Bützow, R. (2020). Clinicopathological significance of deficient DNA mismatch repair and MLH1 promoter methylation in endometrioid endometrial carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 33(7), 1443–1452. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0501-8>

178. Ruiz, I., Martín-Arruti, M., Lopez-Lopez, E., & Garcia-Orad, A. (2014). Lack of association between deficient mismatch repair expression and outcome in endometrial carcinomas of the endometrioid type. *Gynecologic oncology*, *134*(1), 20–23. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.04.053>
179. Honoré, L. H., Hanson, J., & Andrew, S. E. (2006). Microsatellite instability in endometrioid endometrial carcinoma: correlation with clinically relevant pathologic variables. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, *16*(3), 1386–1392. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00535.x>
180. González Villa, I., González Dávila, E. F., Afonso, I. J. E., Blanco, L. I. M., Ferrer, J. F. L., & Galván, J. J. C. (2022). An effective algorithm to detect the possibility of being MSI phenotype in endometrial cancer given the BMI status and histological subtype: a statistical study. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*, *24*(9), 1809–1817. <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02837-4>
181. Bartosch, C., Clarke, B., & Bosse, T. (2018). Gynaecological neoplasms in common familial syndromes (Lynch and HBOC). *Pathology*, *50*(2), 222–237. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.10.010>
182. Shia, J., Black, D., Hummer, A. J., Boyd, J., & Soslow, R. A. (2008). Routinely assessed morphological features correlate with microsatellite instability status in endometrial cancer. *Human pathology*, *39*(1), 116–125. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.05.022>
183. DiNobile C, Kertowidjojo E, Wen X, *et al* 434 Correlation of endometrial tumor DNA mismatch repair status and MELF-pattern invasion *International Journal of Gynecologic Cancer* 2020;**30**:A180.
184. Clinical and morphological pattern of malignant tumors with microsatellite instability (MSI) A.A. Musaelyan¹, S. Lapin², V. Nazarov², S. Vorobyev³, A. Zakharenko², S.V. Orlov² ¹ Research Institute of Medical Primatology, Sochi, Russian Federation; ² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation; ³ National Ce <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2006>
185. Rozek, L. S., Schmit, S. L., Greenson, J. K., Tomsho, L. P., Rennert, H. S., Rennert, G., & Gruber, S. B. (2016). Tumor-Infiltrating Lymphocytes, Crohn's-Like Lymphoid Reaction, and Survival From Colorectal Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, *108*(8), djw027. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw027>
186. Shimizu, Y., Suzuki, S., Ukai, M., Hattori, S., Yoshikawa, N., & Kajiyama, H. (2021). The Prognostic Significance of Peritumoral Lymphocytes' Band-like Structure in Type II Endometrial Cancer. *Anticancer research*, *41*(1), 249–258. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14771>
187. Oré Arce. Md. MSc, Martín & Ballester, Carmen & López Reig, Raquel & Parra Grande, Monica & Romero, Ignacio & Lopez-Guerrero, Jose & Poveda, Andres. (2019). Clinicopathological significance and prognostic value of intratumoral and peritumoral lymphocytes in endometrial cancer patients.. *Journal of Clinical Oncology*. *37*. e17116-e17116. [10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e17116](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e17116).
188. Kobayashi, A., & Behringer, R. R. (2003). Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals. *Nature reviews. Genetics*, *4*(12), 969–980. <https://doi.org/10.1038/nrg1225>

189. Ellenson, L.H., Ronnett, B.M., Kurman, R.J. (2011). Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma. In: Kurman, R.J., Ellenson, L.H., Ronnett, B.M. (eds) *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0489-8_8
190. Wynn, R.M. (1989). The Human Endometrium. In: Wynn, R.M., Jollie, W.P. (eds) *Biology of the Uterus*. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5589-2_11
191. Malpica A. (2016). How to approach the many faces of endometrioid carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 29 Suppl 1, S29–S44. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.142>
192. Santoro, A., Angelico, G., Inzani, F., Spadola, S., Arciuolo, D., Valente, M., Musarra, T., Capelli, G., Fanfani, F., Gallotta, V., Scambia, G., & Zannoni, G. F. (2021). Pathological features, immunoprofile and mismatch repair protein expression status in uterine endometrioid carcinoma: focus on MELF pattern of myoinvasion. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 47(2), 338–345. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.06.041>
193. Kyo, S., & Nakayama, K. (2020). Endometrial Cancer as a Metabolic Disease with Dysregulated PI3K Signaling: Shedding Light on Novel Therapeutic Strategies. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6073. <https://doi.org/10.3390/ijms21176073>
194. Rathjen, F. G., & Schachner, M. (1984). Immunocytological and biochemical characterization of a new neuronal cell surface component (L1 antigen) which is involved in cell adhesion. *The EMBO journal*, 3(1), 1–10. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1984.tb01753.x>
195. Kiefel, H., Bondong, S., Hazin, J., Ridinger, J., Schirmer, U., Riedle, S., & Altevogt, P. (2012). L1CAM: a major driver for tumor cell invasion and motility. *Cell adhesion & migration*, 6(4), 374–384. <https://doi.org/10.4161/cam.20832>
196. Klat, J., Mladenka, A., Dvorackova, J., Bajsova, S., & Simecka, O. (2019). L1CAM as a Negative Prognostic Factor in Endometrioid Endometrial Adenocarcinoma FIGO Stage IA-IB. *Anticancer research*, 39(1), 421–424. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13128>
197. Kommoss, F.K., Karnezis, A.N., Kommoss, F. et al. L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer* **119**, 480–486 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0187->
198. Ravaggi, A., Capoferri, D., Ardighieri, L., Ghini, I., Ferrari, F., Romani, C., Bugatti, M., Zanotti, L., Vrede, S., Tognon, G., Pijnenborg, J. M. A., Sartori, E., Calza, S., Bignotti, E., & Odicino, F. (2022). Integrated Biomarker Analysis Reveals L1CAM as a Potential Stratification Marker for No Specific Molecular Profile High-Risk Endometrial Carcinoma. *Cancers*, 14(21), 5429. <https://doi.org/10.3390/cancers14215429>
199. Clarke, M. A., Long, B. J., Del Mar Morillo, A., Arbyn, M., Bakkum-Gamez, J. N., & Wentzensen, N. (2018). Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA internal medicine*, 178(9), 1210–1222. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.2820>
200. Bani-Irshaid, I., & Al-Sumadi, A. (2011). Histological findings in women with postmenopausal bleeding: Jordanian figures. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*, 17(7), 582–586.

201. Gredmark, T., Kvint, S., Havel, G., & Mattsson, L. A. (1995). Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *British journal of obstetrics and gynaecology*, *102*(2), 133–136. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1995.tb09066.x>
202. Salman, M. C., Bozdog, G., Dogan, S., & Yuce, K. (2013). Role of postmenopausal bleeding pattern and women's age in the prediction of endometrial cancer. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*, *53*(5), 484–488. <https://doi.org/10.1111/ajo.12113>
203. Pakish, J. B., Lu, K. H., Sun, C. C., Burzawa, J. K., Greisinger, A., Smith, F. A., Fellman, B., Urbauer, D. L., & Soliman, P. T. (2016). Endometrial Cancer Associated Symptoms: A Case-Control Study. *Journal of women's health (2002)*, *25*(11), 1187–1192. <https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5657>
204. ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2001). ACOG practice bulletin: management of anovulatory bleeding. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, *72*(3), 263–271. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(01\)00357-5](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(01)00357-5)
205. Tanko, N. M., Linkov, F., Bapayeva, G., Ukybassova, T., Kaiyrlykyzy, A., Aimagambetova, G., Kenbayeva, K., Ibrayimov, B., Lyasova, A., & Terzic, M. (2021). Pipelle Endometrial Biopsy for Abnormal Uterine Bleeding in Daily Clinical Practice: Why the Approach to Patients Should Be Personalized?. *Journal of personalized medicine*, *11*(10), 970. <https://doi.org/10.3390/jpm11100970>
206. Terzic, M. M., Aimagambetova, G., Terzic, S., Norton, M., Bapayeva, G., & Garzon, S. (2020). Current role of Pipelle endometrial sampling in early diagnosis of endometrial cancer. *Translational cancer research*, *9*(12), 7716–7724. <https://doi.org/10.21037/tcr.2020.04.20>
207. Piatek, S., Warzecha, D., Kisielewski, F., Szymusik, I., Panek, G., & Wielgos, M. (2019). Pipelle biopsy and dilatation and curettage in clinical practice: are factors affecting their effectiveness the same?. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, *45*(3), 645–651. <https://doi.org/10.1111/jog.13882>
208. Moghaddam, T.G., Hedayatifar, F., & Nouri, B. (2018). Comparing The Pipelle With Dilatation And Curettage (D&C) In Diagnostic Power Of Sampling For Evaluating The Patients With Abnormal Uterine Bleeding.
209. Bedner, R., & Rzepka-Górska, I. (2007). Hysteroscopy with directed biopsy versus dilatation and curettage for the diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in perimenopausal women. *European journal of gynaecological oncology*, *28*(5), 400–402.
210. Clark T. J. (2004). Outpatient hysteroscopy and ultrasonography in the management of endometrial disease. *Current opinion in obstetrics & gynecology*, *16*(4), 305–311. <https://doi.org/10.1097/01.gco.0000136491.26463.c2>
211. ACOG Committee Opinion No. 734 Summary: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. (2018). *Obstetrics and gynecology*, *131*(5), 945–946. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002626>
212. Frei, K. A., & Kinkel, K. (2001). Staging endometrial cancer: role of magnetic resonance imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, *13*(6), 850–855. <https://doi.org/10.1002/jmri.1121>

213. Ortashi, O., Jain, S., Emmanuel, O., Henry, R., Wood, A., & Evans, J. (2008). Evaluation of the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of preoperative magnetic resonance imaging for staging endometrial cancer. A prospective study of 100 cases at the Dorset Cancer Centre. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 137(2), 232–235. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.02.029>
214. Török, P., Krasznai, Z., Molnár, S., Lampé, R., & Jakab, A. (2020). Preoperative assessment of endometrial cancer. *Translational cancer research*, 9(12), 7746–7758. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-2068>
215. Savelli, L., Ceccarini, M., Ludovisi, M., Fruscella, E., De Iaco, P. A., Salizzoni, E., Mabrouk, M., Manfredi, R., Testa, A. C., & Ferrandina, G. (2008). Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 31(5), 560–566. <https://doi.org/10.1002/uog.5295>
216. Tong, Xiaozhen MD*; Wu, Xiaofen BS; Zhang, Qiaohong BS. Value of preoperative staging of endometrial carcinoma with contrast-enhanced ultrasonography: A PRISMA compliant meta-analysis. *Medicine* 100(14):p e25434, April 09, 2021. | DOI: 10.1097/MD.00000000000025434
217. Meissnitzer, M., Forstner, R. MRI of endometrium cancer – how we do it. *Cancer Imaging* 16, 11 (2016). <https://doi.org/10.1186/s40644-016-0069-1>
218. Colombo, N., Preti, E., Landoni, F., Carinelli, S., Colombo, A., Marini, C., Sessa, C., & ESMO Guidelines Working Group (2013). Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 24 Suppl 6, vi33–vi38. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt353>
219. Franchi, M., Garzon, S., Zorzato, P. C., Laganà, A. S., Casarin, J., Locantore, L., Raffaelli, R., & Ghezzi, F. (2020). PET-CT scan in the preoperative workup of early stage intermediate- and high-risk endometrial cancer. *Minimally invasive therapy & allied technologies : MITAT : official journal of the Society for Minimally Invasive Therapy*, 29(4), 232–239. <https://doi.org/10.1080/13645706.2019.1624576>
220. Ironi, G., Mapelli, P., Bergamini, A., Fallanca, F., Candotti, G., Gnasso, C., Taccagni, G. L., Sant'Angelo, M., Scifo, P., Bezzi, C., Bettinardi, V., Rancoita, P. M. V., Mangili, G., Bocciolone, L., Candiani, M., Gianolli, L., De Cobelli, F., & Picchio, M. (2022). Hybrid PET/MRI in Staging Endometrial Cancer: Diagnostic and Predictive Value in a Prospective Cohort. *Clinical nuclear medicine*, 47(3), e221–e229. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000004064>
221. Crum, C.P. , Nucci, M. R., Howitt , E.B., Granter, S.R., Parast, M.M., Boyd, Th. K., Haefner, H.K., Peters, W.A. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. (3rd) Elsevier
222. Fitzgibbons, P.L., Bartley, A.N., Longacre, T.A. , Broaddus, R., Chuang, L.T., Cohen, M.B., Jamieson, P.S., Jarboe, E.A., Mutter, G.L., Otis C.N., Zaino, R. CAP Cancer and CAP Pathology Electronic Reporting Committees, Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Endometrium, September 2019, <https://documents.cap.org/protocols/cp-femalereproductive-endometrium-biomarker-19-1201.pdf>
223. Ventana Medical Systems, 2017, VENTANA MMR IHC Panel Interpretation Guide for Staining of Colorectal Tissue,

224. Berek, J. S., Matias-Guiu, X., Creutzberg, C., Fotopoulou, C., Gaffney, D., Kehoe, S., Lindemann, K., Mutch, D., Concin, N., & Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee (2023). FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 10.1002/ijgo.14923. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14923>
225. Janda, M., Gebiski, V., Davies, L. C., Forder, P., Brand, A., Hogg, R., Jobling, T. W., Land, R., Manolitsas, T., Nascimento, M., Neesham, D., Nicklin, J. L., Oehler, M. K., Otton, G., Perrin, L., Salfinger, S., Hammond, I., Leung, Y., Sykes, P., Ngan, H., ... Obermair, A. (2017). Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 317(12), 1224–1233. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.2068>
226. Ito, H., Moritake, T., & Isaka, K. (2022). Does the use of a uterine manipulator in robotic surgery for early-stage endometrial cancer affect oncological outcomes?. *The international journal of medical robotics + computer assisted surgery : MRCAS*, 18(6), e2443. <https://doi.org/10.1002/rcs.2443>
227. Raffone, A., Travaglino, A., Raimondo, D., Boccia, D., Vetrella, M., Verrazzo, P., Granata, M., Casadio, P., Insabato, L., Mollo, A., & Seracchioli, R. (2022). Laparotomic versus robotic surgery in elderly patients with endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 157(1), 1–10. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13766>
228. Kim, N. R., So, K. A., Kim, T. J., Lim, K., Lee, K. H., & Kim, M. K. (2023). Role of systematic lymphadenectomy in patients with intermediate to high-risk early stage endometrial cancer. *Journal of gynecologic oncology*, 34(3), e23. <https://doi.org/10.3802/jgo.2023.34.e23>
229. Katsoulakis, E., Mattes, M. D., Rineer, J. M., Nabhani, T., Mourad, W. F., Choi, K., & Schreiber, D. (2014). Contemporary analysis of pelvic and para-aortic metastasis in endometrial cancer using the SEER registry. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 127(3), 293–296. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.06.022>
230. Kim, S. I., Park, D. C., Lee, S. J., Yoo, J. G., Song, M. J., Kim, C. J., Lee, H. N., & Yoon, J. H. (2021). Minimally invasive surgery for patients with advanced stage endometrial cancer. *International journal of medical sciences*, 18(5), 1153–1158. <https://doi.org/10.7150/ijms.52293>
231. Grassi, T., Mariani, A., Cibula, D., Soliman, P. T., Suman, V. J., Weaver, A. L., Pedra Nobre, S., Weigelt, B., Glaser, G. E., Cappuccio, S., & Abu-Rustum, N. R. (2020). A prospective multicenter international single-arm observational study on the oncological safety of the sentinel lymph node algorithm in stage I intermediate-risk endometrial cancer (SELECT, SEntinel Lymph node Endometrial Cancer Trial). *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 30(10), 1627–1632. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001698>
232. How, J. A., O'Farrell, P., Amajoud, Z., Lau, S., Salvador, S., How, E., & Gotlieb, W. H. (2018). Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-

analysis. *Minerva ginecologica*, 70(2), 194–214. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04179-X>

233. Wortman, B. G., Creutzberg, C. L., Putter, H., Jürgenliemk-Schulz, I. M., Jobsen, J. J., Lutgens, L. C. H. W., van der Steen-Banasik, E. M., Mens, J. W. M., Slot, A., Kroese, M. C. S., van Triest, B., Nijman, H. W., Stelloo, E., Bosse, T., de Boer, S. M., van Putten, W. L. J., Smit, V. T. H. B. M., Nout, R. A., & PORTEC Study Group (2018). Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *British journal of cancer*, 119(9), 1067–1074. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0310-8>

234. Concin, N., Matias-Guiu, X., Vergote, I., Cibula, D., Mirza, M. R., Marnitz, S., Ledermann, J., Bosse, T., Chagari, C., Fagotti, A., Fotopoulou, C., Gonzalez Martin, A., Lax, S., Lorusso, D., Marth, C., Morice, P., Nout, R. A., O'Donnell, D., Querleu, D., Raspollini, M. R., ... Creutzberg, C. L. (2021). ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*, 31(1), 12–39. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230>