



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΟΛΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΤΡΙΑΔΑΣ ΔΟΥΛΓΕΡΑΚΗ

Ειδικευόμενη ιατρός Μαιευτικής- Γυναικολογίας

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ / ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

**«Η σημασία της μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI) σε χαμηλής
διαφοροποίησης αδενοκαρκινώματα του ενδομητρίου»**

ΑΘΗΝΑ 2023

Ημερομηνία αίτησης για εκπόνηση διδακτορικής διατριβής: Απρίλης 2018

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς επιτροπής: Απρίλιος 2018

Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:

Αικατερίνη Παυλάκη, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Παθολογοανατόμος (επιβλέπον μέλος)

Χρίστος Παπαδημητρίου, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Παθολόγος- Ογκολόγος

Αφροδίτη Νόννη, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Παθολογοανατόμος

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

Αικατερίνη Παυλάκη, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Παθολογοανατόμος

Ημερομηνία ορισμού θέματος: Ιούνιος 2018

Ημερομηνία κατάθεσης διατριβής: Μάρτιος 2023

Επταμελής εξεταστική επιτροπή:

Αικατερίνη Παυλάκη, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Παθολογοανατόμος (επιβλέπον μέλος)

Χρίστος Παπαδημητρίου, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Παθολόγος- Ογκολόγος

Αφροδίτη Νόννη, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Παθολογοανατόμος

Χαρίκλεια Γακιοπούλου, Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Παθολογοανατόμος

Αλέξανδρος Ροδολάκης, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γυναικολόγος- Ογκολόγος

Δημήτρης Χαιδόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Γυναικολόγος- Ογκολόγος

Γιώργος Αγρογιάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Παθολογοανατόμος

Βαθμολογία διδακτορικής διατριβής: Άριστα



ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ ΟΡΚΟΣ



Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητῆρα, καὶ Ἄσκληπιόν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃς κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε. ἠγίσσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρῆζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ αὐτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρῆζοσι μαθηάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἄκροῦσις καὶ τῆς λοιπῆς ὑπάσης μαθησις μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσι τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοιςί τε καὶ ὠρκειμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρῆσθαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ ἀναίσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρειν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ ληθεύς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι συμβουλίην τοιήνδε. ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πρὸς ὄνθιον δώσω. Ἄγνωσ δὲ καὶ ὄσιος διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκκωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήσιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὁκόσας ὦν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ὑφοδισίῃν ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωματῶν καὶ ἀνδρώων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ κρῆ ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔσω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγέμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ συγκέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης ἀσραζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκούντι, τάναντία τούτων.

*Στους αγαπημένους μου γονείς,
Νούλη και Μανώλη*

Στον σύντροφο μου James

Και στις καρδιακές μου φιλενάδες

Περιεχόμενα

| | |
|---|-----------|
| I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ | 10 |
| II. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ | 11 |
| III. ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 18 |
| IV. ABSTRACT | 20 |
| V. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 22 |
| A. Ο καρκίνος ενδομητρίου | 22 |
| 1. Επιδημιολογία..... | 22 |
| 2. Παράγοντες κινδύνου | 22 |
| 3. Πρόληψη (Screening and prevention) | 25 |
| 4. Κλινική εικόνα | 28 |
| 5. Διάγνωση | 29 |
| 6. Ενδείξεις παραπομπής..... | 29 |
| 7. Μέθοδοι αξιολόγησης..... | 30 |
| 8. Σταδιοποίηση καρκίνου ενδομητρίου..... | 31 |
| 9. Ταξινόμηση του καρκίνου του ενδομητρίου | 35 |
| B. Μικροδορυφορική αστάθεια | 38 |
| 1. Έλεγχος για ελαττωματικό σύστημα MMR/μικροδορυφορική αστάθεια (MSI)..... | 38 |
| 2. MMR immunohistochemistry (IHC)..... | 39 |
| 3. MMR IHC – πώς αξιολογείται..... | 40 |
| 4. MMR IHC- υποκλωνική (subclonal) έκφραση..... | 40 |
| 5. Έλεγχος (test) MSI..... | 42 |
| 6. Παρακολούθηση γυναικών με παθολόγο μετάλλαξη σε γονίδιο συνδεδεμένο με σύνδρομο Lynch | 42 |
| Γ. Καθορισμός ομάδων προγνωστικού κινδύνου με βάση τα μορφολογικά χαρακτηριστικά και τη μοριακή ταξινόμηση | 42 |
| Δ. Η κατηγορία των «πολλαπλών ταξινομητών» (multiple classifiers) | 44 |
| Ε. Επικουρική θεραπεία καρκίνου ενδομητρίου | 45 |
| 1. Ακτινοθεραπεία..... | 48 |
| 2. Χημειοθεραπεία | 49 |
| 3. Ανοσοθεραπεία..... | 50 |
| ΣΤ. Ψυχολογική υποστήριξη γυναικών με καρκίνο ενδομητρίου | 51 |
| VI. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 53 |
| A. Σκοπός | 53 |
| B. Υλικά και μέθοδοι | 53 |
| 1. Πληθυσμός μελέτης..... | 53 |
| 2. Ανοσοϊστοχημεία | 54 |
| 3. Μέθοδος αξιολόγησης των ανοσοϊστοχημικών χρώσεων | 55 |
| 4. Στατιστική ανάλυση..... | 55 |
| Γ. Αποτελέσματα | 56 |

| | | |
|--------------------------------|---|-----------|
| 1. | Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού | 56 |
| 2. | Ανοσοϊστοχημική μελέτη και συσχέτιση με κλινικοπαθολογικές παραμέτρους..... | 56 |
| 3. | Ανάλυση επιβίωσης..... | 57 |
| 4. | Ξεχωριστή ανάλυση για ενδομητριοειδή και μη ενδομητριοειδή καρκινώματα | 57 |
| 5. | Ξεχωριστή ανάλυση της κάθε πρωτεΐνης επιδιόρθωσης του DNA | 58 |
| 6. | Ομαδοποιημένη μελέτη της έκφρασης του p53 σε σχέση με την έκφραση των MMR πρωτεϊνών 58 | |
| 7. | Μελέτη επικουρικής θεραπείας..... | 59 |
| VII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ | | 64 |
| VIII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... | | 74 |

I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Α Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών υπό την επίβλεψη της κα Αικατερίνης Παυλάκη, η συμβολή της οποίας υπήρξε καθοριστική στην υλοποίηση και δημοσίευσή της. Θα ήθελα να εκφράσω την βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου για την συνδρομή της στα πρώτα μου επιστημονικά βήματα και να την ευχαριστήσω θερμά για τη δυνατότητα που μου έδωσε να ασχοληθώ με αυτό το θέμα και για την καθοδήγηση της καθ' όλη την διάρκεια εκπόνηση της μελέτης.

Στην αρχή της παρούσας διδακτορικής διατριβής παρουσιάζονται η περίληψη της εργασίας στην Ελληνική και Αγγλική γλώσσα. Στο γενικό μέρος περιγράφονται ο καρκίνος του ενδομητρίου όσον αφορά την επιδημιολογία, την κλινική του εικόνα, τον τρόπο διάγνωσης, την σταδιοποίηση και την ταξινόμηση του. Ακολούθως περιγράφεται αναλυτικώς η μικροδορυφορική αστάθεια και οι τρόποι αξιολόγησης της. Στην συνέχεια αναλύονται οι προγνωστικές ομάδες με βάση την μοριακή ταξινόμηση και η θεωρία των πολλαπλών ταξινομητών. Το γενικό μέρος ολοκληρώνεται με την περιγραφή της επικουρικής θεραπείας και την υπογράμμιση ανάγκης ψυχολογικής υποστήριξης των γυναικών με καρκίνο του ενδομητρίου.

Στο ειδικό μέρος περιγράφονται ο σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας, ο πληθυσμός, οι μέθοδοι και τα αποτελέσματα της μελέτης. Ακολουθεί η συζήτηση των ευρημάτων και η συσχέτιση τους με τα βιβλιογραφικά δεδομένα και τα συμπεράσματα.

Επιθυμώ να αναφερθώ σε όλους όσους μου παραστάθηκαν για την υλοποίηση αυτής της μελέτης. Ιδιαίτερα υποβάλλω τις θερμές μου ευχαριστίες και τα ευγνώμονα αισθήματα μου στον Καθηγητή, κ. Χρίστο Παπαδημητρίου και στην Καθηγήτρια κ. Αφροδίτη Νόννη ως μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής για την βοήθεια τους στην πραγματοποίηση της παρούσας διατριβής. Θα ήθελα να εκφράσω την εκτίμηση μου και τις θερμότερες ευχαριστίες μου στους πολύτιμους συναδέλφους Σ. Βαγιός, Ε. Κάβουρα, Ε. Μεσσήνη, Π. Γιάννου, Ε. Γιαννικάκη για την πολύτιμη συνεισφορά τους στην πραγματοποίηση της παρούσας ερευνητικής μελέτης.

II. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Εκπαίδευση

- Υποψήφιος διδάκτωρ – Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Τμήμα Παθολογικής Ανατομικής, Υπό την καθοδήγηση της Καθηγήτριας Ιατρικής Σχολής κα Αικατερίνη Παυλάκη (2018- σήμερα)
- Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή (09/2011-07/2017)
- Απολυτήριο λυκείου, 1^ο Ενιαίο Λύκειο Ελληνικού, Αθήνα (06/2011, Βαθμός Άριστα)

Επαγγελματική εμπειρία

- Ειδικευόμενη ιατρός Μαιευτικής- Γυναικολογίας στο Ηνωμένο Βασίλειο (National training number: KSS/040/7683357/C) (2022- σήμερα)
 - Queen Elizabeth the Queen Mother Hospital, East Kent Hospitals NHS Trust, ST3 training post (Οκτώβρης 2022- σήμερα)
- Clinical fellow στην Μαιευτική και Γυναικολογία, The Royal London Hospital, Barts NHS Trust, Ηνωμένο Βασίλειο (Δεκέμβρης 2020- Οκτώβρης 2022)
- Clinical fellow στην Μαιευτική και Γυναικολογία, Watford General Hospital, West Hertfordshire Hospitals NHS Trust (Αύγουστος 2019- Νοέμβρης 2020)
- Clinical and research attachment στην Γυναικολογική Ογκολογία, Queen Charlotte's and Chelsea Hospital, Imperial College, Ηνωμένο Βασίλειο (Απρίλιος 2019- Αύγουστος 2019)
- Ειδικευόμενη ιατρός Γενικής Χειρουργικής, Αντικαρκινικό νοσοκομείο "Μεταξά", Πειραιάς (Δεκέμβρης 2017- Μάρτιος 2019)
- Clinical observer στην Μαιευτική και Γυναικολογία, The Johannes Gutenberg University Hospital in Mainz, Γερμανία (21/11/2017-24/11/2017)
- Clinical observer στην Μαιευτική και Γυναικολογία, St. Josef's Hospital in Wiesbaden, Γερμανία (13/11/2017-17/11/2017)
- Clinical Observer στην Μαιευτική και Γυναικολογία, Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική ΙΑΣΩ, Αθήνα (Σεπτέμβρης- Νοέμβρης 2017)
- Elective Placement στην Γυναικολογική Ογκολογία, Queen Charlotte's and Chelsea Hospital, Imperial College, Ηνωμένο Βασίλειο (Ιούλιος 2017)

Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος στο Ηνωμένο Βασίλειο και στην Ελλάδα

- Fully registered medical practitioner with a license to practice GMC, Ref: 7683357
- Άδεια ασκήσεως ιατρικού επαγγέλματος πιστοποιημένη από την Ελληνική Δημοκρατία, Περιφέρεια Αττικής (Άδεια ασκήσεως: 3696/28.07.2017)

Δημοσιεύσεις επιστημονικών άρθρων σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά

1. Management of recurrent miscarriages. **T Doulgeraki**, A Taniskidi, S Iliodromiti, *Minerva Obstetrics and Gynaecology*, May 2023
2. GWAS associations of common female reproductive disorders: a systematic review. M Papageorgopoulou, **T Doulgeraki**, S Iliodromiti, *Current Opinion in Obstetrics and Gynaecology*, May 2023
3. Reproductive outcomes in women and men conceived by assisted reproductive technologies. **T Doulgeraki**, S Iliodromiti, *BMJ Medicine*, April 2023
4. Cardiovascular morbidity and mortality in women with PCOS: a cohort study of 75142 participants from the UK biobank. **T Doulgeraki**, A Wright, E Barry, F Ho, C Morales, J Pell, N Sattar, S Iliodromiti, submitting to journal, March 2023
5. An Umbrella Review and Mendelian randomisation of human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. **T Doulgeraki**, S Bowden, E Bouras, G Markozannes, A Athanasiou, H Grout-Smith, K Kechagias, LB Ellis, V Zuber, M Chadeau-Hyam, J Flanagan, KK Tsilidis, I Kalliala, M Kyrgiou submitting to journal, March 2023
6. Working remotely: a perspective on telemedicine in delivery of obstetrics and gynaecology health care. J Sia, S Strong, **T Doulgeraki**, E Benson, E Ball, *TOG article, The Obstetrician and Gynaecologist – Wiley Online Library*, February 2023, DOI: 10.1111/tog.12859
7. Tuberous sclerosis in pregnancy: A case report and overview of the literature. **T Doulgeraki**, A Mehta, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, March 2022, DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.084
8. Genetic variation in cervical preinvasive and invasive disease: a genome-wide association study. S Bowden, B Bodinier, I Kalliala, V Zuber, D Vuckovic, **T Doulgeraki**, M Whitaker, M Wielsher, R Cartwright, K Tsilidis, Pr Bennett, J Flanagan, M Chadeau-Hyam, M Kyrgiou, *The Lancet oncology*, April 2021 DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00028-0

9. Assessing progesterone cut-off levels in pregnancies classified as a pregnancy of unknown location using transvaginal ultrasonography. C Kyriacou, **T Doulgeraki**, S Bobdiwala, H Fourie, J Farren, N Mitchel-Jones, F Ayim, B Chohan, T Bourne, *Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology*, October 2020, DOI: 10.1002/uog.22262
10. Could Mismatch Repair Status Serve as a Biomarker for Immunotherapy in Endometrial Carcinoma? **T Doulgeraki**, S Vagios, E Giannikaki, E Kavoura, C Papadimitriou, K Pavlakis, *Anticancer Research*, March 2020, DOI: 10.21873/anticancer.14118
11. Mismatch repair status in high-grade endometrial carcinomas of endometrioid and non-endometrioid type. **T Doulgeraki**, S Vagios, E Kavoura, P Yiannou, I Messini, A Nonni, C Papadimitriou, A Vlachos, K Pavlakis, *Journal of the Balkan Union of Oncology*, September 2019, PMID: 31786870
12. The impact of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) and CD8 expression in grade 3 endometrial carcinomas. S Vagios, P Yiannou, E Giannikaki, **T Doulgeraki**, C Papadimitriou, A Rodolakis, A Nonni, A Vlachos, A Pavlakis, *International Journal of Clinical Oncology*, June 2019, DOI: 10.1007/s10147-019-01484-0
13. Assessing the landscape of ovarian serous borderline tumors. I Messini, **T Doulgeraki**, D Chrysanthakis, P Yiannou, T Gavresea, C Papadimitriou, T Panoskaltis, Z Voulgaris, A Vlachos, K Pavlakis, *International Journal of Gynecological Cancer*, March 2019, DOI: 10.1136/ijgc-2018-000086
14. Nivolumab-induced fulminant diabetic ketoacidosis followed by thyroiditis. P Tzoulis, R Corbett, S Ponnampalam, E Baker, D Heaton, **T Doulgeraki**, J Stebbing, *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*, March 2018, DOI: 10.1530/EDM-18-0111

Ανακοινώσεις σε συνέδρια

1. ‘When gynaecology meets obstetrics – management of a large fibroid during a c-section’. **T Doulgeraki**, E Inetianbor, C Redfearn, Poster presentation, Obstetrics and Gynaecology conference of Kent Surrey Sussex Deanery, United Kingdom, 24 March 2023
2. A rare differential diagnosis to OHSS: acute Budd-Chiari syndrome. **T Doulgeraki**, L Lea, G Ross, Poster presentation, Obstetrics and Gynaecology conference of Kent Surrey Sussex Deanery, United Kingdom, 24 March 2023
3. Intravenous Iron infusion pathway in the Obstetric Unit: a quality improvement project. **T Doulgeraki**, S Muhktar, C Redfearn, Poster presentation, Obstetrics and Gynaecology conference of Kent Surrey Sussex Deanery, United Kingdom, 24 March 2023
4. Multiple classifiers MMRD/p53abn high grade endometrial cancer. **T Doulgeraki**, E Kavoura, P

- Yiannou, C Papadimitriou, A Vlachos, T Panoskaltsis, K Pavlakis, Poster presentation, 9th Panhellenic conference in gynaecology oncology, Athens, Greece, 16-18 September 2022
5. How to brake bad news in a young patient requiring hysterectomy. **T Doulgeraki**, M Oikonomou, Oral presentation, 8th Winners meeting ingynaecology endoscopy, virtual, November 2021
 6. Tuberous sclerosis in pregnancy: a case report and literature review. **T Doulgeraki**, A Mehta, Poster presentation, 27th EBCOG, Athens, 2-5 September 2021
 7. Environmental and modifiable risk factors for Cervical Cancer: An umbrella review. **T Doulgeraki**, S Bowden, E Bouras, G Markozannes, A Athanasiou, H Grout-Smith, K Kechagias, LB Ellis, V Zuber, M Chadeau-Hyam, J Flanagan, KK Tsilidis, I Kalliala, M Kyrgiou, 27th EBCOG, Athens, 2-5 September 2021
 8. Mismatch repair status in high-grade endometrial carcinomas of endometrioid and non-endometrioid type. **T Doulgeraki**, S Vagios, E Kavoura, P Yiannou, I Messini, A Nonni, C Papadimitriou, T Gavresea, K Pavlakis, Poster presentation, 17th panhellenic conference of pathology, Greece, 23-26 June 2021
 9. Environmental and modifiable risk factors for Cervical Cancer: An umbrella review. **T Doulgeraki**, S Bowden, E Bouras, G Markozannes, A Athanasiou, H Grout-Smith, K Kechagias, LB Ellis, V Zuber, M Chadeau-Hyam, J Flanagan, KK Tsilidis, I Kalliala, M Kyrgiou Poster presentation, The British Society for Colposcopy and Cervical Pathology conference, UK, 14-16 April 2021
 10. Environmental and modifiable risk factors for Cervical Cancer: An umbrella review. **T Doulgeraki**, S Bowden, E Bouras, G Markozannes, A Athanasiou, H Grout-Smith, K Kechagias, LB Ellis, V Zuber, M Chadeau-Hyam, J Flanagan, KK Tsilidis, I Kalliala, M Kyrgiou, Oral presentation, Herbert Reiss Trainees Prize, Royal Society of Medicine, UK, 19 March 2021
 11. Establishing holistic fertility service in secondary care – is there a need, especially in the era of Covid-19pandemic? **T Doulgeraki**, D Meetra, H Borase, Poster presentation, Fertility 2021, UK, 6-10 January 2021
 12. Environmental and modifiable risk factors for Cervical Cancer: An umbrella review. **T Doulgeraki**, S Bowden, E Bouras, G Markozannes, A Athanasiou, H Grout-Smith, K Kechagias, LB Ellis, V Zuber, M Chadeau-Hyam, J Flanagan, KK Tsilidis, I Kalliala, M Kyrgiou, Oral presentation, Annual Meeting on Colposcopy and cervical pathology, Ioannina, Greece, 17-19 November 2020
 13. Transabdominal vs transvaginal cervical cerclage; an overview of the literature. **T Doulgeraki**, M Oikonomou, Oral presentation, 7th Winners Meeting in gynaecology endoscopy, virtual, October 2020.
 14. The role of progesterone cut-off levels in pregnancy of unknown location (PUL) risk prediction. C

Kyriacou, **T Doulgeraki**, S Bobdiwala, H Fourie, J Farren, N Mitchel-Jones, F Ayim, B Chohan, T Bourne Poster presentation, ISUOG 30th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology, Virtual World Congress, 16-18 October 2020

15. Could microsatellite instability predict the response to immunotherapy in high-grade endometrial carcinomas? **T Doulgeraki**, S Vagios, E Giannikaki, E Kavoura, C Papadimitriou, K Pavlakis, Poster presentation, ESGO conference, Athens, 2-5 November 2019
16. The impact of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) and CD8 expression in grade 3 endometrial carcinomas. S Vagios, P Yiannou, E Giannikaki, **T Doulgeraki**, C Papadimitriou, A Rodolakis, A Nonni, A Vlachos, A Pavlakis, Poster presentation, ESGO conference, Athens, 2-5 November 2019
17. Predicting the biological behaviour of ovarian serous borderline tumours. I Messini, **T Doulgeraki**, D Chrysanthakis, P Yiannou, T Gavresea, C Papadimitriou, T Panoskaltis, Z Voulgaris, A Vlachos, K Pavlakis Poster presentation, 14th Panhellenic congress of the Hellenic Society of Obstetrics and Gynaecology, Athens, 31 May- 3 June 2018

Δημοσιεύσεις σχετικές με το θέμα της διατριβής (3)

1. Could Mismatch Repair Status Serve as a Biomarker for Immunotherapy in Endometrial Carcinoma? **T Doulgeraki**, S Vagios, E Giannikaki, E Kavoura, C Papadimitriou, K Pavlakis, Anticancer Research, March 2020, DOI: 10.21873/anticancerres.14118
2. Mismatch repair status in high-grade endometrial carcinomas of endometrioid and non-endometrioid type. **T Doulgeraki**, S Vagios, E Kavoura, P Yiannou, I Messini, A Nonni, C Papadimitriou, A Vlachos, K Pavlakis, Journal of the Balkan Union of Oncology, September 2019, PMID: 31786870
3. The impact of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) and CD8 expression in grade 3 endometrial carcinomas. S Vagios, P Yiannou, E Giannikaki, **T Doulgeraki**, C Papadimitriou, A Rodolakis, A Nonni, A Vlachos, K Pavlakis, International Journal of Clinical Oncology, June 2019, DOI: 10.1007/s10147-019-01484-0

Ανακοινώσεις σχετικές με το θέμα της διατριβής (4)

1. Multiple classifiers MMRD/p53abn high grade endometrial cancer. **T Doulgeraki**, E Kavoura, P Yiannou, C Papadimitriou, A Vlachos, T Panoskaltis, K Pavlakis, Poster presentation, 9th Panhellenic conference in gynaecology oncology, Athens, Greece, 16-18 September 2022

2. Mismatch repair status in high-grade endometrial carcinomas of endometrioid and non-endometrioid type. **T Doulgeraki**, S Vagios, E Kavoura, P Yiannou, I Messini, A Nonni, C Papadimitriou, T Gavresea, K Pavlakis, Poster presentation, 17th panhellenic conference of pathology, Greece, 23-26 June 2021
3. Could microsatellite instability predict the response to immunotherapy in high-grade endometrial carcinomas? **T Doulgeraki**, S Vagios, E Giannikaki, E Kavoura, C Papadimitriou, K Pavlakis, Poster presentation, ESGO conference, Athens, 2-5 November 2019
4. The impact of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) and CD8 expression in grade 3 endometrial carcinomas. S Vagios, P Yiannou, E Giannikaki, **T Doulgeraki**, C Papadimitriou, A Rodolakis, A Nonni, A Vlachos, A Pavlakis, Poster presentation, ESGO conference, Athens, 2-5 November 2019

Συμμετοχή σε συνέδρια

1. ISUOG international symposium, annual meeting for ultrasound in obstetrics and gynaecology, virtual (19-20/11/2022)
2. EBCOG 27th European Congress in Obstetrics and Gynaecology, Athens, Greece (2-4/9/2021)
3. BSCCP, The British Society for Colposcopy and Cervical Pathology Annual Scientific Meeting, virtual (15-16/4/2021)
4. Fertlity 2021, virtual (7-10/1/2021)
5. Cervical Pathology and Colposcopy Annual Scientific Meeting, Ioannina, Greece (30-31/10/2020)
6. 21st ESGO (European Congress of Gynaecological Oncology), Athens, Greece (2-5/11/2019)
7. 14th Panhellenic conference in Obstetrics and Gynaecology, Hellenic Society of Obstetrics and Gynaecology, Athens, (6/2018)

Συμμετοχή σε εκπαιδευτικά σεμινάρια

1. Fetal monitoring course, QEQM, East Kent Hospitals NHS Trust (20/10/2022)
2. PROMPT course, QEQM, East Kent Hospitals NHS Trust (10/10/2022)
3. PROMPT course, Royal London Hospital Barts NHS Trust (5/5/2022)
4. Basic Ultrasound Course, Northeast London Deanery, North Middlesex Hospital (9/4/2022)
5. Myosure and Novasure Training by Hologic, Royal London Hospital, Barts NHS (4/3/2022)
6. Good Clinical Practice (GCP) course, NIHR, London (26/11/202)

7. ROBUST course, RCOG, London (28/09/2021)
8. Laparoscopic workshop, Imperial College Healthcare NHS, London (30/6/2021)
9. CTG masterclass by Edwin Chandraharan, Watford General Hospital (15-16/9/2020)
10. CTG masterclass (Baby life training), Birmingham (5/7/2020)
11. Basic Practical Skill in Obstetrics and Gynaecology, RCOG, Athens (25-26/5/2019)
12. Advanced Life Support course, Athens (11/11/2017)
13. Global Surgery Emergency Case Studies Course, by the American College of Surgeons and the Experimental Research Center ELPEN, Athens (5/2017)
14. 4th Cochrane Workshop/Assessing risk of bias, in Attikon University Hospital, Athens (5/2017)

Επαγγελματικές εξετάσεις

- MRCOG part 1, September 2020

Διδακτική εμπειρία

1. Facilitator at Basic Practical Skills in Obstetrics and Gynaecology, Royal London Hospital, Barts NHS Trust, June 2021 – present
2. Developer and organizer of perineal repair course, 3-annually at Royal London Hospital, 2021-present
3. Προσκεκλημένος ομιλητής στο κατ' επιλογήν υποχρεωτικό μάθημα 'Ανάπτυξη και συμπεριφορά παιδιού και εφήβου – εφηβιατρική' για το θέμα HPV: τα νεώτερα δεδομένα (2021), ΕΚΠΑ Ιατρική Σχολή

III. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Η ανεπάρκεια επιδιόρθωσης της αναντιστοιχίας (Mismatch repair deficiency- MMRd) ως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την επιδιόρθωση βλαβών του DNA, δηλαδή των MLH1, PMS2, MSH2 και MSH6, οδηγεί στην ανάπτυξη μικροδορυφορικής αστάθειας (Microsatellite instability- MSI). Τα καρκινώματα με μικροδορυφορική αστάθεια αποτελούν έναν από τους τέσσερις μοριακούς υπότυπους καρκίνου ενδομητρίου, σύμφωνα με την νέα ταξινόμηση από την ομάδα του Άτλαντα Γονιδιώματος του Καρκίνου (The Cancer Genome Atlas - TCGA) και αφορούν σε περίπου 30% των περιπτώσεων ενδομητρικού καρκίνου, θεωρούνται δε καρκινώματα ενδιάμεσης επιθετικότητας. Δεδομένου ότι τα χαμηλής διαφοροποίησης (grade 3) καρκινώματα έχουν συχνότερα επιθετική βιολογική συμπεριφορά και μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν μεταστατική νόσο, θεωρήσαμε σημαντικό να μελετήσουμε τη μικροδορυφορική αστάθεια στην ομάδα αυτή των καρκινωμάτων συμπεριλαμβάνοντας όλους τους ιστολογικούς τύπους που την απαρτίζουν, αλλά και να συγκρίνουμε την έκφραση των MMR πρωτεϊνών με την παρουσία ή όχι μεταλλαγμένου p53. Στόχος είναι να διαπιστώσουμε εάν η παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας αλλά και σε σχέση και με την έκφραση του p53, επηρεάζει την βιολογική συμπεριφορά των χαμηλής διαφοροποίησης ενδομητρικών καρκινωμάτων. Επιπλέον, είναι πολύ πιθανό οι ασθενείς αυτές να μπορούσαν να ωφεληθούν από μία θεραπεία που θα στόχευε στην αναστολή της δράσης των μορίων που σχετίζονται με τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο.

Μεθοδολογία

Υποψήφιος να συμπεριληφθούν στο παρόν ερευνητικό πρωτόκολλο ήταν γυναίκες που είχαν διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί με χαμηλής διαφοροποίησης (grade 3) καρκίνο ενδομητρίου από το 2001 έως το 2017 στο εξειδικευμένο Τμήμα Γυναικολογικής Ογκολογίας της Γυναικολογικής Κλινικής ΙΑΣΩ. Πραγματοποιήθηκε η συλλογή και ανάλυση ποικίλων κλινικών και παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών καθώς και η αξιολόγηση της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης των τεσσάρων πρωτεϊνών επιδιόρθωσης (MMR protein expression) MLH1, PMS2, MSH2 και MSH6 αλλά και του p53. Η στατιστικές συσχετίσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS version 23.0 (Armonk, NY).

Αποτελέσματα

Ο τελικός πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 101 περιστατικά από τα οποία τα 41 περιστατικά αφορούσαν σε ενδομητριοειδή, ενώ τα 60 σε μη-ενδομητριοειδή καρκινώματα. Η πλειοψηφία των όγκων με μικροδορυφορική αστάθεια (MMRd-deficient) ήταν ενδομητριοειδούς τύπου (73,3%), ενώ οι όγκοι χωρίς μικροδορυφορική αστάθεια (MMRp- proficient) ήταν κυρίως μη ενδομητριοειδούς

ιστολογικού τύπου (73,8%) ($p < 0,001$). Αναλύοντας ξεχωριστά τους ιστολογικούς υπότυπους, μόνο οι ενδομητριοειδείς MMRd όγκοι βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με αυξημένο βάθος διήθησης μυομητρίου, λεμφαδενικές μεταστάσεις και προχωρημένο στάδιο νόσου ($p = 0,035$, $p = 0,011$ και $p = 0,028$, αντίστοιχα). Η ανάλυση επιβίωσης δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της έκφρασης πρωτεϊνών επιδιόρθωσης και επιβίωσης. Η επικουρική θεραπεία δεν βρέθηκε να επηρεάζει την πρόοδο της ασθένειας. Κατά την μελέτη των πρωτεϊνών επιδιόρθωσης ξεχωριστά, η απώλεια έκφρασης της MSH6 βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με λεμφαδενικές μεταστάσεις ($p = 0,04$), ενώ η απώλεια έκφρασης των PMS2 και MLH1 με αυξημένο βάθος διήθησης του μυομητρίου ($p = 0,019$ και $p = 0,036$, αντίστοιχα). Τέλος, η παρουσία μεταλλαγμένου p53 δεν φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά τη βιολογική συμπεριφορά των MMRd ή MMRp καρκινωμάτων.

Συμπεράσματα

Στη μελέτη μας, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της απουσίας έκφρασης των πρωτεϊνών επιδιόρθωσης του DNA (MMR deficiency) με τον ενδομητριοειδή ιστότυπο σε σχέση με τους μη- ενδομητριοειδείς όγκους. Επιπρόσθετα, τα ενδομητριοειδή MMRd καρκινώματα φαίνεται να σχετίζονται με χαρακτηριστικά επιθετικής νόσου χωρίς όμως να παρουσιάζουν χειρότερη επιβίωση όταν συγκρίνονται με τα MMRp καρκινώματα. Ο έλεγχος μόνο των δύο πρωτεϊνών, των PMS2 και MSH6, φαίνεται ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό MMRd με ακρίβεια ισοδύναμη με τον έλεγχο και των τεσσάρων πρωτεϊνών. Η μη αναγνώριση αρνητικής προγνωστικής σημασίας σε p53 μεταλλαγμένα MMRd καρκινώματα είναι συμβατή με το αναμενόμενο βάσει της θεωρίας των «πολλαπλών ταξινομητών».

IV. ABSTRACT

Purpose

Mismatch repair deficiency (MMRd) as a result of dysfunction of the genes responsible for DNA repair damage, namely MLH1, PMS2, MSH2 and MSH6, leads to the development of microsatellite instability (MSI). Carcinomas with microsatellite instability are one of the four molecular subtypes of endometrial cancer, according to the new classification by the Cancer Genome Atlas (TCGA) group, and they represent about 30% of endometrial cancer cases and are considered carcinomas of intermediate risk. Given that grade 3 carcinomas have more often an aggressive biological behaviour and a higher probability of metastatic disease, we considered it important to study microsatellite instability in this group of carcinomas. We also found important to include all histological types that consist this group, and to compare the expression of MMR proteins with the presence of wild type or abnormal p53 expression. The aim is to determine whether microsatellite instability alone or in relation to p53 expression could affect the biological behaviour of poorly differentiated endometrial carcinomas. In addition, it is very possible that these patients could benefit from a treatment targeting to inhibit the action of molecules associated with programmed cell death.

Methods

Candidates for inclusion in the present research protocol were women who had been diagnosed and treated with poorly differentiated (grade 3) endometrial cancer from 2001 to 2017 at the specialized Gynaecological Oncology Department of IASO Gynaecology Hospital. The collection and analysis of a variety of clinical and pathologic characteristics was carried out, following by the evaluation of the immunohistochemical expression of the four mismatch repair proteins, MLH1, PMS2, MSH2 and MSH6, as well as the expression of p53. Statistical analysis was performed with the statistical program SPSS version 23.0 (Armonk, NY).

Results

The final population of the study consists of 101 cases, of which 41 cases were endometrioid, while 60 were non-endometrioid carcinomas. The majority of MMRd tumors were of endometrioid type (73.3%), while MMR proficient (MMRp) cases were mainly of non-endometrioid histological type (73.8%) ($p < 0.001$). Analysing histological types separately, endometrioid MMRd tumors were found to be statistically significantly associated with increased depth of myometrial invasion, lymph node metastases and advanced stage of disease ($p = 0.035$, $p = 0.011$ and $p = 0.028$, respectively). Survival analysis revealed no statistically significant difference between MMR protein expression and outcome. Adjuvant therapy was not found to affect disease progression. When examining the MMR proteins

separately, loss of MSH6 expression was found to be statistically significantly associated with lymph node metastases ($p=0.04$), while loss of expression of PMS2 and MLH1 with increased depth of myometrial invasion ($p=0.019$ and $p=0.036$, respectively). Finally, the presence of mutated p53 does not seem to negatively affect the biological behaviour of MMRd carcinomas.

Conclusions

In our group of high-grade endometrial carcinomas, MMR deficiency was statistically significantly more frequent in endometrioid than in non-endometrioid cancers. In addition, endometrioid MMRd carcinomas appear to be associated with features of aggressive disease but do not show worse survival when compared to MMRp carcinomas. Our findings support the two-protein testing algorithm compared to staining of all four proteins. The failure to identify a negative prognostic significance in p53 mutated MMRd carcinomas is compatible with what would be expected based on the “multiple classifier” theory.

V. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Ο καρκίνος ενδομητρίου

1. Επιδημιολογία

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ο πιο συχνός γυναικολογικός καρκίνος στην Ευρώπη με τον επιπολασμό ανά πέντε χρόνια να υπολογίζεται σε 34,7% (445.805 περιστατικά).¹ Ο εκτιμώμενος αριθμός καινούριων περιστατικών καρκίνου ενδομητρίου στην Ευρώπη το 2018 ήταν 121578 με 29638 θανάτους, ενώ η επίπτωση συνεχώς αυξάνεται με την ηλικία και την αυξανόμενη παχυσαρκία του πληθυσμού. Η μελέτη EUROCORE-5, δημοσιευμένη το 2015, ανέφερε ότι η 5-ετής επιβίωση των γυναικών στην Ευρώπη με καρκίνο του ενδομητρίου διαγνωσμένο το 2000-2007 ήταν 76%, κυμαινόμενη από 72.9% στην ανατολική Ευρώπη μέχρι 83.2% στην βόρεια Ευρώπη². Η παρατηρούμενη γεωγραφική διαφορά ίσως οφείλεται σε σημαντικές διαφορές στον επιπολασμό των διαφορετικών υποτύπων καρκίνου μεταξύ των χωρών. Επιπλέον, διαφορές στα χαρακτηριστικά των ασθενών και παθολογοανατομικά στοιχεία της νόσου επηρεάζουν τόσο την πρόγνωση αλλά και την προτεινόμενη θεραπεία.

2. Παράγοντες κινδύνου

Ποικίλοι μη-γενετικοί παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου ενδομητρίου, ιδιαίτερα με τον πιο συχνό ιστολογικό τύπο που είναι το ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα ενδομητρίου. Παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με την υπερβολική έκθεση του ενδομητρίου σε οιστρογόνα (excessive unopposed exposure of the endometrium to estrogen), συμπεριλαμβανομένης της λήψης οιστρογόνων ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης, όταν δεν συνοδεύονται από προγεστερόνη, της πρώιμης εμμηναρχής, της όψιμης εμμηνόπαυσης, της θεραπείας με ταμοξιφαίνη, της ατοκίας, της υπογονιμότητας ή της αποτυχίας ωορρηξίας και του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Πρόσθετοι παράγοντες κινδύνου είναι η αύξηση της ηλικίας, η παχυσαρκία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και ο κληρονομικός μη πολύποδας ορθοκολικός καρκίνος, ενώ η καθημερινή κατανάλωση καφεΐνης φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου ενδομητρίου.

Η πλειοψηφία των καρκίνων του ενδομητρίου καθοδηγείται από τα οιστρογόνα³. Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη λειτουργούν σε ισορροπία για να ρυθμίσουν το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα, με τα οιστρογόνα να διεγείρουν την ανάπτυξη των ενδομητρικών κυττάρων. Η έκθεση σε οιστρογόνα που δεν αντισταθμίζεται από την προγεστερόνη (π.χ. μετά την εμμηνόπαυση ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνα) αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου. Ο

κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου είναι 2,1-2,7 φορές υψηλότερος στις γυναίκες με τα υψηλότερα επίπεδα οιστρογόνων στην κυκλοφορία⁴.

Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (Hormone Replacement Therapy- HRT)

HRT μόνο με οιστρογόνα

Σύμφωνα με την μετα-ανάλυση των Grady et al ο κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου είναι 2,3 φορές υψηλότερος στους χρήστες της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης μόνο με οιστρογόνα (HRT) έναντι των μη χρηστών.⁵ Ο κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου αυξάνεται με τη διάρκεια της χρήσης HRT μόνο με οιστρογόνα,⁵ αν και μειώνεται μετά τη διακοπή της χρήσης HRT μόνο με οιστρογόνα, εξακολουθεί όμως να είναι υψηλότερος στους πρώην χρήστες παρά ποτέ στους χρήστες μερικά χρόνια μετά τη διακοπή.

HRT με οιστρογόνο-προγεστερόνη

Ο κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου είναι 22% χαμηλότερος στους μόνιμους χρήστες συνεχούς συνδυασμένης HRT (οιστρογόνα και προγεστερόνη που λαμβάνονται μαζί καθημερινά), σε σύγκριση με τους μη χρήστες.⁶ Η συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου του ενδομητρίου και της κυκλικής/διαδοχικής συνδυασμένης HRT (οιστρογόνα που λαμβάνονται καθημερινά με προσθήκη προγεστερόνης για μέρος του εμμηνορροϊκού κύκλου) ποικίλλει ανάλογα με την αναλογία του κύκλου όπου χρησιμοποιείται η προγεστερόνη. Ο κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου δεν αυξάνεται με τη συνεχή χρήση κυκλικής/διαδοχικής συνδυασμένης HRT με 10-24 ημέρες προγεστερόνης ανά μήνα, αλλά είναι 76% υψηλότερος σε μόνιμους χρήστες κυκλικής/διαδοχικής συνδυασμένης HRT με λιγότερες από 10 ημέρες προγεστερόνης ανά μήνα, έναντι των μη χρηστών.⁶

Αναπαραγωγικοί παράγοντες

Πολυτοκία

Ο κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου είναι 35-42% υψηλότερος στις άτοκες γυναίκες, σε σύγκριση με τις πολύτοκες γυναίκες,^{7,8} και μάλιστα ο κίνδυνος ανάπτυξης ενδομητρικού καρκίνου μειώνεται με τον μεγαλύτερο αριθμό τελειόμηνων κήσεων.⁸ Τα αυξημένα επίπεδα προγεστερόνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και οι φυσικές αλλαγές στη μήτρα κατά τη διάρκεια και μετά τον τοκετό μπορεί να εξηγήσουν τη σχέση μεταξύ της πολυτοκίας και του κινδύνου καρκίνου του ενδομητρίου.^{7,8}

Μικρότερη ηλικία κατά τον πρώτο τοκετό

Ο κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου είναι 44% υψηλότερος σε γυναίκες που ήταν 25 ετών ή μικρότερες όταν γέννησαν το τελευταίο τους παιδί, σε σύγκριση με γυναίκες που κυοφόρησαν σε ηλικία 40+.⁹

Ηλικία εμμηναρχής

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου είναι 11% υψηλότερος στις γυναίκες που είχαν την πρώτη τους έμμηνο ρύση σε ηλικία κάτω των 13 ετών, σε σύγκριση με εκείνες ηλικίας 13+ στην εμμηναρχή.

Μεγαλύτερη ηλικία στην εμμηνόπαυση

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου είναι 22% υψηλότερος στις γυναίκες που μπόηκαν στην εμμηνόπαυση όταν ήταν πάνω από 50 ετών, σε σύγκριση με εκείνες κάτω των 45 ετών στην εμμηνόπαυση.⁷ Η μεγαλύτερη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη αθροιστική έκθεση σε οιστρογόνα, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τη σχέση μεταξύ της ηλικίας εμμηναρχής και εμμηνόπαυσης και του κινδύνου καρκίνου του ενδομητρίου⁸.

Παχυσαρκία

Ο κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου είναι 54% υψηλότερος ανά 5-μονάδες αύξησης του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ)¹⁰ και 16% υψηλότερος ανά 5 κιλά που κερδίζονται κατά την ενηλικίωση.¹⁰ Το μεγαλύτερο σωματικό λίπος σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα ορμονών φύλου (sex hormone) (ο λιπώδης ιστός παράγει περισσότερα οιστρογόνα) και υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης, τα οποία μπορεί εν μέρει να εξηγούν τη σχέση μεταξύ του σωματικού λίπους και του κινδύνου καρκίνου του ενδομητρίου.^{11 12}

Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)

Ο κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου είναι 2,8 φορές υψηλότερος στις γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) έναντι εκείνων που δεν έχουν την πάθηση¹³ και 4,1 φορές υψηλότερος σε γυναίκες ηλικίας 54 ετών και κάτω (π.χ. προεμμηνοπαυσιακές), σε σύγκριση με γυναίκες παρόμοιας ηλικίας χωρίς PCOS.¹³ Ο αυξημένος κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου σε γυναίκες με PCOS πιθανώς αντανακλά την έκθεση σε μη αντιτιθέμενα οιστρογόνα. Το PCOS συχνά συνυπάρχει με το μεταβολικό σύνδρομο, επομένως οι οδοί ινσουλίνης μπορεί επίσης να εμπλέκονται.¹⁴

Πολύποδες ενδομητρίου

Μεταξύ των γυναικών με πολύποδες ενδομητρίου, ο καρκίνος του ενδομητρίου εμφανίζεται στο 2-5% των περιπτώσεων.¹⁵ Οι πολύποδες του ενδομητρίου είναι πιο πιθανό να είναι κακοήθεις σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες παρά σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.¹⁵

Διαβήτης

Ο κίνδυνος καρκίνου του ενδομητρίου είναι 40-81% υψηλότερος σε γυναίκες με διαβήτη σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς διαβήτη ^{16 17}, ωστόσο το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία στους διαβητικούς μπορεί να εξηγήσει σε μεγάλο βαθμό αυτή τη συσχέτιση.¹⁸ Ο κίνδυνος ενδομητρικού καρκίνου δεν φαίνεται να ποικίλλει μεταξύ των διαβητικών ανάλογα με τη θεραπεία του διαβήτη.^{19 20}

3. Πρόληψη (Screening and prevention)

Έλεγχος-screening στον γενικό πληθυσμό

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να στηρίζουν ότι η πρωτογενής πρόληψη ασυμπτωματικών γυναικών στον γενικό πληθυσμό με ενδοκοιλιακό υπέρηχο (transvaginal ultrasound – TVS) ή βιοψία ενδομητρίου βελτιώνει την πρόγνωση και επιβίωση του καρκίνου ενδομητρίου. Δεν υπάρχει προς το παρόν πρόγραμμα πρωτογενούς πρόληψης στην Ελλάδα, ούτε στην υπόλοιπη Ευρώπη, για γυναίκες με μέτριο ή αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο ενδομητρίου. Ο στόχος της πρόληψης είναι να αναγνωρίσει την άτυπη υπερπλασία και τον καρκίνο του ενδομητρίου σε όσο το δυνατόν γίνεται πρώιμα στάδια ώστε να μεγιστοποιήσει την πιθανότητα ίασης, αφήνοντας ίσως περιθώριο σε νέες γυναίκες για διατήρηση της γονιμότητας, να ελαχιστοποιήσει την νοσηρότητα οφειλόμενη στην θεραπεία ή/και να μειώσει την θνησιμότητα.²¹ Η μέτρηση της πάχυνσης του ενδομητρίου με τον διακολπικό υπέρηχο είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος διαλογής συμπτωματικών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών για περαιτέρω διερεύνηση²². Ωστόσο, μία μεγάλη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας 32 μελετών που περιελάμβανε 11,100 περιστατικά κατέληξε ότι η πάχυνση του ενδομητρίου δεν προσδίδει προγνωστική αξία ως σύστημα διαλογής εξαιτίας της ασθενούς διαγνωστικής ακρίβειας σε ασυμπτωματικές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. ²³ Η βιοψία ενδομητρίου ενδείκνυται για συμπτωματικές γυναίκες με πάχυνση ενδομητρίου στο TVS, αλλά η χρήση της σε ασυμπτωματικές γυναίκες περιορίζεται λόγω της κακής αποδοχής από τον ασθενή και του υψηλού ποσοστού αποτυχίας, των μη διαγνωστικών δειγμάτων και της ανάγκης για επαναλαμβανόμενες εξετάσεις.²⁴ Καμία μελέτη υψηλής ποιότητας δεν έχει αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του TVS ή της βιοψίας ενδομητρίου ως προς την πορεία του καρκίνου ενδομητρίου στο πλαίσιο του γενικού προσυμπτωματικού ελέγχου του πληθυσμού.

Έλεγχος-screening σε ομάδες υψηλού κινδύνου

Γυναίκες με σύνδρομο Lynch

Σε γυναίκες με σύνδρομο Lynch μπορεί να προσφέρεται ετήσιος έλεγχος με διακολπικό υπέρηχο, υστεροσκόπηση ή/και βιοψία ενδομητρίου από την ηλικία των 35 χρόνων.

Γυναίκες με σύνδρομο Lynch και διαταραχή του κύκλου θα πρέπει να απευθυνθούν επείγοντως στον γιατρό τους καθώς βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου ενδομητρίου.

Το σύνδρομο Lynch είναι ένα κληρονομικό επικρατές σύνδρομο με προδιάθεση για ανάπτυξη καρκίνου και επηρεάζει το σύστημα επιδιόρθωσης DNA (DNA MMR system)²⁵. Οι φορείς του συνδρόμου είναι σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του εντέρου, του ενδομητρίου, της ωοθήκης και ποικίλων άλλων οργάνων. Ο κίνδυνος να αναπτύξουν καρκίνου του ενδομητρίου κατά την διάρκεια της ζωής τους είναι 40-60%, και εξαρτάται πιο συγκεκριμένα από το γονίδιο του συστήματος επιδιόρθωσης του DNA που είναι ελλατωματικό και τον τύπο της μετάλλαξης²⁶. Ο πιο αποτελεσματικός τρόπος πρόληψης του καρκίνου του ενδομητρίου και των ωοθηκών σε γυναίκες με σύνδρομο Lynch είναι η προφυλακτική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων. Η χρονική στιγμή για αυτό θα πρέπει να εξατομικεύεται, ανάλογα με τον οικογενειακό προγραμματισμό του ζευγαριού, το είδος της μετάλλαξης και το ιστορικό της γυναίκας. Ο ενδοκολπικός υπέρηχος, η υστεροσκόπηση και/ή δειγματοληψία του ενδομητρίου χρησιμοποιούνται συχνότερα. Δεν υπάρχει επίσημο πρόγραμμα για πρωτογενή πρόληψη καρκίνου ενδομητρίου για γυναίκες με σύνδρομο Lynch, και η προσέγγιση ποικίλει μεταξύ των ιδρυμάτων²⁷. Οι γυναίκες θα πρέπει να εκπαιδεύονται σχετικά με τα «red flags» συμπτώματα για ΕΚ, όπως η μη φυσιολογική κολπική αιμόρροια πριν την εμμηνόπαυση, η μετεμμηνοπαυσιακή κολπική αιμόρροια, το άλγος ή το αίσθημα πίεσης στην περιοχή της πυέλου, η εμφάνιση των οποίων θα πρέπει να προκαλέσει επείγουσες εξετάσεις για να αποκλειστεί η παθολογία του ενδομητρίου^{28 29}.

Γυναίκες που παίρνουν ταμοξιφαίνη

Η ταμοξιφαίνη είναι ένας εκλεκτικός διαμορφωτής του υποδοχέα οιστρογόνου (SERM) που χρησιμοποιείται για την θεραπεία και πρόληψη του καρκίνου του μαστού³⁰. Ωστόσο, παρά την ανασταλτική της δράση στον καρκίνου του μαστού, η ταμοξιφαίνη δρα διεγερτικά στο ενδομήτριο και είναι υπεύθυνη για τέσσερις φορές πιο αυξημένο κίνδυνο για καρκίνου του ενδομητρίου σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μακροχρόνια χρήση του φαρμάκου.³¹ Η πρόληψη του καρκίνου ενδομητρίου με διακολπικό υπέρηχο περιπλέκεται από την παρατηρούμενη καλοήγη στρωματική υποεπιθηλιακή υπερτροφία που οφείλεται στην ταμοξιφαίνη και που έχει ως αποτέλεσμα την ψευδή απεικονιστική εντύπωση ενός πεπαχυσμένου ενδομήτριου.³² Ο διακολπικός υπέρηχος έχει χαμηλή θετική προγνωστική αξία και υψηλό ψευδώς θετικό ποσοστό, οδηγώντας σε μη αναγκαίες επεμβατικές διαγνωστικές προσεγγίσεις.³³ Ωστόσο, η ανώμαλη κολπική αιμόρροια σε γυναίκα με μακροχρόνια

πρόσφατη ή παλαιότερη χρήση ταμοξιφαίνης θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη και επείγουσες εξετάσεις για καρκίνο του ενδομητρίου θα πρέπει να διενεργηθούν^{28,29}.

Πρόληψη στον γενικό πληθυσμό

Οι γυναίκες που κατορθώνουν και διατηρούν τον δείκτη σωματικής μάζας (BMI) σε φυσιολογικά όρια μέσω διατροφικών συνηθειών, συστηματικής σωματικής άσκησης και βαριατρικής χειρουργικής σε άτομα με υψηλό BMI μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου.

Η παχυσαρκία είναι ισχυρώς συνδεδεμένη με την καρκινογένεση του ενδομητρίου μέσω της έκθεσης σε υψηλά επίπεδα οιστρογόνου, αντίστασης στην ινσουλίνη και χρόνιας φλεγμονής.³³ Η σχέση αυτή είναι πιο ισχυρή για την ανάπτυξη τύπου I, ενδομητριοειδούς καρκίνου, παρότι τύπου II καρκίνοι έχουν επίσης αναφερθεί να συσχετίζονται με την παχυσαρκία. Η σχέση αυτή είναι δόσοεξαρτώμενη και αναλογεί σε 60% αυξημένο κίνδυνο για ενδομητρικό καρκίνο για κάθε 5 kg/m² αύξηση του BMI πάνω από το φυσιολογικό όριο και 10-15% κίνδυνο κατά την διάρκεια ζωής για γυναίκες με BMI \geq 40 kg/m².

³⁴ Στην Ευρώπη, η παχυσαρκία εκτιμάται ότι ευθύνεται για το 60% των καινούριων περιπτώσεων καρκίνου ενδομητρίου κάθε χρόνο.³⁵ Οι γυναίκες με BMI \geq 40 kg/m² που καταφέρνουν να χάσουν βάρος μέσω βαριατρικής χειρουργικής, ειδικότερα μέσω gastric bypass ή sleeve gastrectomy, ή μέσω διατροφικής παρέμβασης, έχουν μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ενδομητρικού καρκίνου σε σχέση με τις γυναίκες που διατηρούν BMI \geq 40 kg/m².³⁶⁻³⁸ The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research έδειξε ότι η σωματική άσκηση επίσης μειώνει τον κίνδυνο, ειδικότερα σε γυναίκες με παχυσαρκία, σε σύγκριση με τις γυναίκες που ακολουθούν καθιστική ζωή.^{39,40}

Τα ορμονικά αντισυλληπτικά που περιλαμβάνουν προγεστίνη επίσης μειώνουν τον κίνδυνο στον γενικό πληθυσμό. Η χρήση συνδυασμένων αντισυλληπτικών έχει δείξει ότι μειώνει τον κίνδυνο ενδομήτριου καρκίνου κατά 35%, και η δράση αυτή διατηρείται για τουλάχιστον 30 χρόνια.⁴¹ Ωστόσο δεν μπορεί να προταθεί ως πρωτογενής πρόληψη σε γυναίκες με παχυσαρκία λόγω του αυξημένου κινδύνου για εγκεφαλικό που σχετίζεται με την αυξημένη δόση οιστρογόνων αλλά και του κινδύνου θρομβοεμβολικής νόσου σε γυναίκες με BMI \geq 35 kg/m (UK-MEC 2016). Η χρήση ενδομήτριας συσκευής που απελευθερώνει λεβονοργεστρέλη έχει συσχετισθεί με 78% μείωση του ενδομήτριου καρκίνου σε σχέση με την καθόλου χρήση της.⁴²

Πρόληψη σε ομάδες υψηλού κινδύνου

Η προφυλακτική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων, όταν έχει ολοκληρωθεί η οικογένεια, συνιστάται για την πρόληψη ανάπτυξης καρκίνου ενδομητρίου και ωοθηκών σε γυναίκες με σύνδρομο Lynch.⁴³ Τα τωρινά δεδομένα προτείνουν την χειρουργική αντιμετώπιση από την ηλικία των 35 αναλόγως του παθογενετικού τύπου.⁴⁴ Η Διεθνής Ομάδα Ειδικών του Μάντσεστερ (Manchester

International Consensus Group) συνέστησε σθεναρά να προσφέρεται risk-reducing υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη σαλπυγοοθηκεκτομή όχι νωρίτερα από την ηλικία των 35–40 ετών, μετά την ολοκλήρωση της τεκνοποίησης σε ετεροζυγώτες path_MLH1, path_MSH2 ή path_MSH6. Δεν υπήρχαν επαρκή στοιχεία που να στηρίζουν ισχυρά την προφυλακτική χειρουργική επέμβαση μείωσης του κινδύνου για ετεροζυγώτες path_PMS2.⁴⁴

Σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε ολική υστερεκτομή, συνιστάται η ταυτόχρονη αφαίρεση των εξαρτημάτων λόγω του 10-17% επιπλέον κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου ωοθήκης.²⁶ Η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (HRT) μετά την χειρουργική εμμηνόπαυση ενδείκνυται τουλάχιστον μέχρι την φυσιολογική ηλικία εμμηνόπαυσης, λόγω της προστατευτικής της δράσης κατά του καρκίνου του εντέρου, ο οποίος είναι στενά συνδεδεμένος σε ασθενείς με σύνδρομο Lynch, καθώς και για τις θετικές επιδράσεις της στην ποιότητα ζωής, ουρογεννητικό, μυοσκελετικό και καρδιαγγειακό σύστημα.^{45 46}

Η λήψη ασπιρίνης μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου σε ασθενείς με σύνδρομο Lynch και η χρήση της έχει συνδεθεί με ασφαλή αποτελέσματα σε νέους ασθενείς.^{47 48} Άλλες μέθοδοι μείωσης του κινδύνου που ωστόσο απαιτούν περαιτέρω μελέτη είναι η χρήση ενδομητρίου συσκευής που απελευθερώνει προγεστίνη και άλλα προϊόντα προγεστίνης, που θεωρείται ότι μειώνουν τον κίνδυνο ΚΕ σε ανθρώπους με σύνδρομο Lynch μέσω φθαρτοειδοποίησης, ατροφίας και απόπτωσης του ενδομητρίου, όμως χρειάζονται περισσότερες υψηλής ποιότητας μελέτες για να το υποστηρίξουν.³⁰

4. Κλινική εικόνα

Η πιο συχνή κλινική εικόνα των ασθενών με καρκίνο του ενδομητρίου είναι η μετεμμηνοπαυσιακή κολπική αιμόρροια (Post-Menopausal Bleeding, PMB), η οποία ορίζεται ως κολπική αιμόρροια που παρατηρείται τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την τελευταία περίοδο και σε αυτές που δεν παίρνουν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (Hormone Replacement Therapy, HRT).

Η πιθανότητα ΚΕ σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή κολπική αιμόρροια είναι 5-10%.⁴⁹ Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας 129 μελετών έδειξε ότι ο κίνδυνος ΚΕ σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή κολπική αιμόρροια ανέρχεται στο 9%.⁵⁰ Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται στο 50% σε γυναίκες πάνω από την ηλικία των 70 χρόνων.

Ο κίνδυνος ΚΕ, ωστόσο, σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι χαμηλότερος, με 6.5% των ΚΕ να διαγιγνώσκονται σε γυναίκες κάτω από 50 χρονών στο Ηνωμένο Βασίλειο το 2015-2017 (Uterine cancer statistics, Cancer research UK). Παρολ'αυτά, θα πρέπει να υπάρχει υποψία ΚΕ σε προ-εμμηνοπαυσιακές με εμμένουσα ανώμαλη ή βαριά κολπική αιμόρροια, ειδικότερα εάν συνυπάρχει ιστορικό ανώμαλων, δυσλειτουργικών εμμήνων ρύσεων που υπαγορεύουν ανωορρηξία. Συμπτώματα που υπαγορεύουν προχωρημένη νόσο περιλαμβάνουν κοιλιακό πόνο, διάταση κοιλίας, γρήγορο

αίσθημα πλήρωσης μετά το φαγητό, αλλαγές στις εντερικές συνήθειες ή συμπτώματα από το ουροποιητικό σύστημα.

5. Διάγνωση

Ιστορικό και φυσική εξέταση

Γυναίκες που παρουσιάζουν PMB, απρογραμματίστη κοιλιακή αιμόρροια σε HRT, επίμονη μεσοεμμηνορροϊκή ή ακανόνιστη κοιλιακή αιμόρροια, αιματουρία ή μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με μη φυσιολογική κοιλιακή έκκριση θα πρέπει να υποβληθούν σε εξέταση κοιλίας και πυέλου κατά την κλινική τους αξιολόγηση.

Προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με παρατεταμένη μεσοεμμηνορροϊκή ή παρατεταμένη ακανόνιστη κοιλιακή αιμόρροια και γυναίκες με ακανόνιστη βαριά κοιλιακή αιμόρροια που είναι παχύσαρκες ή έχουν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών ή λαμβάνουν ταμοξιφαίνη και σε εκείνες για τις οποίες η θεραπεία για μητρορραγία (Heavy Menstrual Bleeding, HMB) ήταν ανεπιτυχής, απαιτούν ιστολογική εκτίμηση σύμφωνα με τις οδηγίες του NICE (The National Institute for Health and Care Excellence), μέσω μιας επείγουσας γυναικολογικής αξιολόγησης.

Όταν ένας ασθενής παρουσιάζει οποιοδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα, ο επαγγελματίας πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας θα πρέπει να προβεί σε πλήρη εξέταση της κοιλίας και της πυέλου, συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης του τραχήλου της μήτρας. Αυτό περιλαμβάνει ένα λεπτομερές γυναικολογικό ιστορικό (πρώιμη εμμηναρχή/καθυστερημένη εμμηνόπαυση, γνωστή υπερπλασία του ενδομητρίου, αριθμός γεννήσεων, ιστορικό προληπτικού ελέγχου του τραχήλου της μήτρας), ιστορικό φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης HRT, από του στόματος αντισυλληπτικού χαπιού, ταμοξιφαίνης) και οποιοδήποτε σχετικό ιατρικό, οικογενειακό και χειρουργικό ιστορικό (παχυσαρκία, θεραπεία για τον καρκίνο του μαστού, τον σακχαρώδη διαβήτη, την υπέρταση και το σύνδρομο Lynch).

6. Ενδείξεις παραπομπής

Οι γυναίκες που δεν λαμβάνουν HRT και έχουν PMB θα πρέπει να παραπέμπονται σε μια γυναικολογική κλινική ταχείας πρόσβασης για επίσκεψη εντός δύο εβδομάδων. Γυναίκες σε HRT με ανώμαλη κοιλιακή αιμόρροια θα πρέπει να διακόπτουν την HRT για έξι εβδομάδες, ενώ όσες έχουν παρατεταμένη κοιλιακή αιμόρροια θα πρέπει να παραπέμπονται σε γυναικολογική κλινική ταχείας πρόσβασης, όπως παραπάνω, χωρίς να ξαναρχίσουν HRT καθώς αυτό μπορεί να επηρεάσει την αξιολόγηση του TVS. Σε γυναίκες που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη και εμφανίζουν μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία ή παρατεταμένη μεσοεμμηνορροϊκή αιμορραγία με αρνητική πυελική εξέταση απαιτείται επίσης παραπομπή.

Η καθοδήγηση της NICE συνιστά επίσης ότι οι γυναίκες άνω των 55 ετών χρειάζονται διακολπικό υπέρηχο και αξιολόγηση εάν έχουν:

- ανεξήγητα συμπτώματα κολλικών εκκρίσεων που:

- ο παρουσιάζουν αυτά τα συμπτώματα για πρώτη φορά ή

- ο έχουν θρομβοκυττάρωση ή

- ο αναφέρουν αιματουρία ή

- ορατή αιματουρία και:

- ο χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης ή

- ο θρομβοκυττάρωση ή

- ο υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα.

Οι προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ακανόνιστη και/ή βαριά κολλική αιμόρροια θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις οδηγίες του NICE.

7. Μέθοδοι αξιολόγησης

Το διακολπικό υπερηχογράφημα (TVS) με μέτρηση διπλού πάχους του ενδομητρίου θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως αρχική εξέταση για γυναίκες που παρουσιάζουν PMB.

Η καλύτερη διαγνωστική στρατηγική σε ασθενείς με υποψία για καρκίνο του ενδομητρίου παραμένει αμφιλεγόμενη, περιλαμβάνει δε TVS, υστεροσκόπηση και βιοψία ενδομητρίου. Η σειρά των εξετάσεων για την αξιολόγηση των γυναικών με PMB θα εξαρτηθεί από τους διαθέσιμους πόρους και την τεχνογνωσία, την κλινική κρίση και τις προτιμήσεις των ασθενών.

Το TVS ακολουθούμενο από βιοψία ενδομητρίου, εάν χρειάζεται, είναι η πιο οικονομική στρατηγική για τον πληθυσμό του Ηνωμένου Βασιλείου στον οποίο ο επιπολασμός του καρκινώματος του ενδομητρίου είναι χαμηλότερος από 15%.⁵¹

Ακρίβεια TVS και cut-off για το πάχος του ενδομητρίου

Η μέτρηση πάχους ενδομητρίου σε TVS ≥ 4 mm σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Η μέτρηση του πάχους ενδομητρίου <4 mm και η απουσία οποιασδήποτε ανωμαλίας στο προφίλ του ενδομητρίου (παρουσία υγρού, διαφορά οποιωνδήποτε μετρήσεων πάχους ενδομητρίου εντός της ενδομήτριας ηχούς) δεν απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση, εκτός εάν υπάρχει υποτροπιάζον PMB.⁵²

Βιοψία ενδομητρίου

Σε ασθενείς με PMB, όχι σε HRT, με μέτρηση του πάχους του ενδομητρίου με TVS ≥ 4 mm, θα πρέπει να διενεργείται βιοψία ενδομητρίου.⁵²

Υστεροσκόπηση

Εάν υπάρχει συνεχής ανησυχία, λόγω επίμονων συμπτωμάτων, παρά την αρνητική βιοψία (Pipelle®), θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο υστεροσκόπησης.⁵²

8. Σταδιοποίηση καρκίνου ενδομητρίου

Χειρουργική σταδιοποίηση του καρκίνου του ενδομητρίου

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση καρκίνου ενδομητρίου κατά FIGO

| Σταδιοποίηση κατά FIGO | | |
|------------------------|--------------------|---|
| I ^a | | Όγκος εντοπιζόμενος στην μήτρα |
| | IA ^a | <50% διήθηση μυομητρίου |
| | IB ^a | >/=50% διήθηση μυομητρίου |
| II ^a | | Όγκος που διηθεί τον τράχηλο αλλά δεν επεκτείνεται εκτός μήτρας |
| III ^a | | Όγκος που επεκτείνεται εκτός μήτρας, αλλά όχι εκτός πυέλου |
| | IIIA ^a | Όγκος που διηθεί τον ορογόνο μήτρας ή/και τα εξαρτήματα |
| | IIIB ^a | Όγκος που διηθεί τον κόλπο ή/και τα παραμήτρια |
| | IIIC ^a | Όγκος που διηθεί τους λεμφαδένες της πυέλου ή/και του παρα-αορτικούς λεμφαδένες |
| | IIIC1 ^a | Θετικοί πυελικοί λεμφαδένες |
| | IIIC2 ^a | Θετικοί παρα-αορτικοί λεμφαδένες με ή χωρίς θετικούς πυελικούς λεμφαδένες |
| IV ^a | | Όγκος που διηθεί την ουροδόχο κύστη ή/και το τοίχωμα του παχέους εντέρου, με ή χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις |
| | IVA ^a | Όγκος που διηθεί την ουροδόχο κύστη ή/και το τοίχωμα του παχέους εντέρου |
| | IVB ^a | Όγκος που επεκτείνεται εκτός πυέλου |

^a βαθμός διαφοροποίησης 1, 2 ή 3

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του ενδομητρίου άλλαξε από κλινική σε χειρουργική το 1988, από την Επιτροπή Γυναικολογικής Ογκολογίας FIGO. Αυτή η σύσταση έχει οδηγήσει σε σημαντική συζήτηση και προσπάθεια για τον καθορισμό των χειρουργικών διαδικασιών σταδιοποίησης που μπορούν να εφαρμοστούν διεθνώς. Ένα γενικά συνιστώμενο πρωτόκολλο περιλαμβάνει λαπαροτομία με κάθετη μέση τομή και περιτοναϊκές πλύσεις που λαμβάνονται αμέσως από την πύελο και την κοιλία, ακολουθούμενες από προσεκτική διερεύνηση των ενδοκοιλιακών οργάνων. Θα πρέπει να εξεταστούν και να ψηλαφηθούν οι επιφάνειες του επιπλόου, του ήπατος και των εξαρτημάτων για πιθανές μεταστάσεις. Αυτές οι διαδικασίες θα πρέπει να συνδυάζονται με προσεκτική ψηλάφηση για ύποπτους ή διογκωμένους λεμφαδένες στην αορτική και πυελική περιοχή. Ωστόσο, οι λαπαροσκοπικές επεμβάσεις προτείνονται ολοένα και περισσότερο, ειδικά για τη νόσο σε πρώιμο στάδιο, καθώς έχουν αποδειχθεί ασφαλείς και μειώνουν τις επιπλοκές που σχετίζονται με την θεραπεία.^{53 54} Η χειρουργική επέμβαση που συνιστάται είναι η ολική υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη αφαίρεση των εξαρτημάτων, ακόμη και αν οι ωοθήκες και οι σάλπιγγες φαίνονται φυσιολογικές, καθώς μπορεί να περιέχουν μικρομεταστάσεις. Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλής διαφοροποίησης πρώιμου σταδίου νόσο, θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο διατήρησης των ωοθηκών.^{55 56}

Η ασφάλεια της ενδοσκοπικής χειρουργικής για τη θεραπεία του καρκίνου του ενδομητρίου έχει επίσης αποτελέσει αντικείμενο σημαντικής συζήτησης. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η λαπαροσκοπική αφαίρεση της μήτρας και των εξαρτημάτων φαίνεται να είναι ασφαλής. Πιο συγκεκριμένα, δεν έχουν αναφερθεί πολλές διαφορές όσον αφορά τις κύριες επιπλοκές μεταξύ της κοιλιακής υστερεκτομής και της λαπαροσκοπικά υποβοηθούμενης κολπικής υστερεκτομής (LAVH) ή της ολικής λαπαροσκοπικής υστερεκτομής (TLH). Επιπρόσθετα, οι λαπαροσκοπικές παρεμβάσεις σχετίζονται με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο σοβαρών χειρουργικών επιπλοκών, μικρότερη παραμονή στο νοσοκομείο, λιγότερο πόνο και ταχύτερη ανάρρωση.⁵⁷⁻⁵⁹ Λόγω της αποδεδειγμένης ογκολογικής ασφάλειας της λαπαροσκοπικής προσέγγισης^{54 60}, η λαπαροσκοπική υστερεκτομή και αμφοτερόπλευρη σαλπινγοοθηκτομή συνιστάται σε εκείνους τους ασθενείς χωρίς αντενδείξεις για λαπαροσκόπηση (π.χ. μεγάλο μέγεθος μήτρας). Η λαπαροσκοπική μέθοδος φαίνεται επίσης ασφαλής σε καρκίνο του ενδομητρίου υψηλού κινδύνου που συνοδεύεται από λεμφαδενεκτομή, όταν πρόκειται να γίνει χειρουργική σταδιοποίηση. Η ρομποτική χειρουργική για νοσηρά παχύσαρκους ασθενείς αποτελεί μια πολύτιμη επιλογή για έμπειρους χειρουργούς. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η χειρουργική διαχείριση με χρήση ρομπότ είναι ασφαλής και παρουσιάζει λιγότερες περιεγχειρητικές επιπλοκές σε σύγκριση με την λαπαροτομία.⁶¹ Επιπλέον, αναδρομικές μελέτες έχουν προτείνει ισοδύναμα ογκολογικά αποτελέσματα σε σύγκριση με την παραδοσιακή λαπαροσκοπική χειρουργική.^{62 63}

Η χρησιμότητα της πυελικής και παρα-αοτικής λεμφαδενεκτομής αμφισβητείται, αν και επί του παρόντος επιβάλλεται μέσω του συστήματος σταδιοποίησης. Επί του παρόντος, συνιστάται η πλήρης λεμφαδενεκτομή να περιορίζεται μόνο για περιπτώσεις με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου. Αντίθετα, η επιλεκτική δειγματοληψία λεμφαδένων έχει κριθεί αμφίβολη ως προσέγγιση ρουτίνας.

Δεδομένου ότι πολλά άτομα με ενδομητρικό καρκίνο είναι παχύσαρκα ή ηλικιωμένα, με συνοδά ιατρικά προβλήματα, απαιτείται κλινική αξιολόγηση και απόφαση για το εάν απαιτείται πρόσθετη χειρουργική σταδιοποίηση. Σε οποιοδήποτε βαθιά διηθητικό όγκο ή όταν υπάρχουν απεικονιστικά ευρήματα λεμφαδενοπάθειας, ενδείκνυται η αξιολόγηση και ίσως η λήψη διογκωμένων ή ύποπτων οπισθοπεριτοναϊκών λεμφαδένων. Πρέπει να σημειώνεται η λεμφαδενική συμμετοχή καθώς θα βοηθήσει στην κατάλληλη επιλογή θεραπείας. Αντιστρόφως, η λεμφαδενεκτομή επιτρέπει επίσης την αναγνώριση ασθενών χωρίς συμμετοχή λεμφαδένων, μειώνοντας έτσι την ανάγκη για επικουρική ακτινοθεραπεία.⁶⁴

Πολλές παράμετροι συνηγορούν στη δειγματοληψία παρα-αορτικών λεμφαδένων. Αυτοί περιλαμβάνουν ύποπτους παρα-αορτικούς ή κοινούς λαγόνιους λεμφαδένες, εμφανώς συμμετοχή των εξαρτημάτων, έντονα θετικούς πυελικούς λεμφαδένες και χαμηλής διαφοροποίησης όγκους με πλήρη διήθηση του μυομητρίου. Σε ασθενείς με διαυγοκυτταρικό, ορώδες ή καρκινοσάρκωμα θα μπορούσε επίσης να πραγματοποιηθεί λήψη παρα-αορτικών λεμφαδένων.

Ποιος θα πρέπει να πραγματοποιεί το χειρουργείο

Δεν απαιτείται πλήρης χειρουργική σταδιοποίηση για όγκους χαμηλού κινδύνου, που ορίζονται ως καλά διαφοροποιημένοι όγκοι με μικρότερη από 50% διήθηση του μυομητρίου, με πιθανότητα θετικών λεμφαδένων σε λιγότερο από 5% των περιπτώσεων. Οι γυναίκες με αυτούς τους όγκους μπορούν να χειρουργηθούν με ασφάλεια από γενικό γυναικολόγο. Οι ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο που μπορεί να χρειαστούν λεμφαδενεκτομή θα πρέπει, αντίθετα, να χειρουργούνται από γυναικολόγους ογκολόγους. Η φροντίδα που παρέχεται από γυναικολόγους ογκολόγους έχει συσχετιστεί με καλύτερη επιβίωση σε καρκίνους υψηλού κινδύνου⁶⁵ και έχει ως αποτέλεσμα την αποτελεσματική χρήση των πόρων υγειονομικής περίθαλψης και την ελαχιστοποίηση της πιθανής νοσηρότητας που σχετίζεται με την επικουρική ακτινοβολία.⁶⁶ Μια διεξοδική προεγχειρητική αξιολόγηση, με ιδιαίτερη προσοχή στην παθολογοανατομική διάγνωση και στα ακτινολογικά χαρακτηριστικά έχει οριστεί ως η πιο αποτελεσματική στρατηγική για την επιλογή αυτών των ασθενών. Η διαλογή για λεμφαδενεκτομή είναι επίσης δυνατή κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης. Η διεγχειρητική αξιολόγηση περιλαμβάνει κυρίως εκτίμηση της διήθησης του μυομητρίου.^{63,67} Η αξιολόγηση με ταχεία βιοψία είναι δυνατή, αν και δεν έχει αποδειχθεί να είναι βέλτιστη σε σύγκριση με την προεγχειρητική σταδιοποίηση.⁶⁸

Είναι η λεμφαδενεκτομή θεραπευτική?

Η λεμφαδενεκτομή απαιτείται για ακριβή σταδιοποίηση, ωστόσο τα θεραπευτικά της οφέλη παραμένουν αμφιλεγόμενα. Ιστορικά, μια μελέτη πρότεινε ότι η λεμφαδενεκτομή μπορεί να είναι ωφέλιμη θεραπευτικά⁶⁹ και μια άλλη έδειξε βελτιωμένη πρόγνωση ακόμη και σε γυναίκες θετικές σε λεμφαδένες.⁷⁰ Σε μια άλλη αναδρομική μελέτη φάνηκε ότι η πλήρης λεμφαδενεκτομή αυξάνει την

επιβίωση σε ασθενείς με grade 3 όγκους.⁷¹ Αντίθετα, δύο μεγάλες κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι η πυελική λεμφαδενεκτομή δεν προσφέρει θεραπευτικά οφέλη σε σύγκριση με τη μη λεμφαδενεκτομή.⁷² ⁷³ Αυτές οι μελέτες, ωστόσο, έχουν επικριθεί για αρκετούς περιοριστικούς παράγοντες. Πρώτον, παρατηρήθηκε περιορισμένη αξιολόγηση των λεμφαδένων σε πολλές από τις μελέτες. Δεύτερον, συμπεριέλαβαν ένα υψηλό ποσοστό ασθενών χαμηλού κινδύνου σε αυτές τις μελέτες που μπορεί να αλλοίωσε τα αποτελέσματα. Τέλος, καμία άμεση απόφαση για επικουρική θεραπεία με βάση τη λεμφαδενεκτομή δεν σχεδιάστηκε ως μέρος των πρωτοκόλλων. Επί του παρόντος, η λεμφαδενεκτομή χρησιμοποιείται κυρίως για σταδιοποίηση και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε γυναίκες με παράγοντες υψηλού κινδύνου.⁷⁴ Πρόσφατα ξεκίνησε μια διεθνής δοκιμή του ρόλου της λεμφαδενεκτομής στην άμεση επικουρική θεραπεία για τον καρκίνο του ενδομητρίου υψηλού κινδύνου (STATEC). Η εν εξελίξει δοκιμή ENGOT- EN2- DGCG (NCT01244789) στοχεύει να ρίξει φως σε αυτό το ζήτημα συγκρίνοντας την επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο ενδομητρίου σταδίου I grade 3, καρκίνο ενδομητρίου τύπου 2 σταδίου I και II ή καρκίνο ενδομητρίου σταδίου II χωρίς μεταστατικό λεμφαδένα μετά από τυχαιοποίηση για επικουρική χημειοθεραπεία.

Σε μια αναδρομική μελέτη, η παρααορτική λεμφαδενεκτομή οδήγησε σε βελτιωμένη έκβαση σε ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου σε σύγκριση μόνο με πυελική λεμφαδενεκτομή.⁷⁵ Ένας περιοριστικός παράγοντας αυτής της μελέτης ήταν ότι η επικουρική θεραπεία δεν ήταν συγκρίσιμη στις δύο ομάδες. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε πυελική και παρααορτική λεμφαδενεκτομή, το 77% έλαβε χημειοθεραπεία σε αντίθεση με μόνο το 45% στην ομάδα της πυελικής λεμφαδενεκτομής. Αυτή η αβεβαιότητα είναι ο λόγος για τον οποίο συνιστάται η προσθήκη παρααορτικής λεμφαδενεκτομής εάν γίνεται πυελική λεμφαδενεκτομή και εξηγεί τις διαφορετικές προσεγγίσεις μεταξύ των διαφορετικών κέντρων.

Η χαρτογράφηση του λεμφαδένα φρουρού έχει εισαχθεί στη χειρουργική σταδιοποίηση του καρκίνου του ενδομητρίου με στόχο τη μείωση της νοσηρότητας που σχετίζεται με την πλήρη λεμφαδενεκτομή και για τη λήψη προγνωστικών πληροφοριών από την κατάσταση των λεμφαδένων. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέφερε συνολικά ποσοστά αντίχνευσης υψηλότερα από 80%, με 50% αμφοτερόπλευρης αντίχνευσης θετικού πυελικού λεμφαδένα και 17% ποσοστό αντίχνευσης παρααορτικού λεμφαδένα.⁷⁶ Η χρήση πράσινου ινδοκυανίνης αυξάνει το ποσοστό αμφίπλευρης αντίχνευσης σε σύγκριση με την μπλε βαφή. Επιπλέον, η τραχηλική ένεση χρώσης αυξάνει τον αμφοτερόπλευρο ρυθμό αντίχνευσης του φρουρού λεμφαδένα αλλά μειώνει τον ρυθμό αντίχνευσης του παρααορτικού λεμφαδένα σε σύγκριση με εναλλακτικές τεχνικές ένεσης. Η ευαισθησία της χαρτογράφησης των λεμφαδένων φρουρών για την αντίχνευση μεταστάσεων είναι υψηλότερη από 90%, φθάνοντας σχεδόν το 100% σε μια μετα-ανάλυση.⁷⁶ Τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν προτείνει ότι η χαρτογράφηση των λεμφαδένων φρουρών μπορεί να αντικαταστήσει με ασφάλεια τη λεμφαδενεκτομή στη σταδιοποίηση του ενδομητρικού καρκίνου.⁷⁷ ⁷⁸ Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESGO/ESTRO/ESP (2020) η χρήση

λεμφαδένα φρουρού με σκοπό την σταδιοποίηση της νόσου μπορεί να αντικαταστήσει την πυελική λεμφαδεκτομή σε περιπτώσεις καρκίνου χαμηλού-ενδιαμέσου κινδύνου (νόσος σταδίου I/II)⁷⁹.

9. Ταξινόμηση του καρκίνου του ενδομητρίου

Ο Bokhman το 1983 πρότεινε δυο παθογενετικές οδούς για τον καρκίνο του ενδομητρίου οι οποίες χαρακτηρίζονται από διαφορετικά μεταβολικά και ενδοκρινικά μονοπάτια. Στην μία οδό εντάσσονται τα καρκινώματα τύπου I, που είναι πιο συχνά (~70-80%) και αποτελούνται από τον ενδομητριοειδή κυρίως ιστότυπο. Εμφανίζονται σε άτοκες, παχύσαρκες, προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, είναι ορμονοεξαρτώμενα και συνήθως υψηλής διαφοροποίησης. Οι ασθενείς με καρκινώματα τύπου I τείνουν να έχουν τοπικά εντοπιζόμενη νόσο, περιοριζόμενη στην μήτρα και καλή πρόγνωση. Η άλλη οδός χαρακτηρίζει τα καρκινώματα τύπου II (20-30%) τα οποία τείνουν να εμφανίζονται σε μη παχύσαρκες, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, είναι μη- ενδομητριοειδούς ιστοτύπου, κυρίως ορώδους ή διαυγοκυτταρικού, χαμηλής διαφοροποίησης, μη- ορμονοεξαρτώμενα και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για μετάσταση και με φτωχή πρόγνωση. Η μορφολογία του όγκου αποτελεί την βάση της τρέχουσας ταξινόμησης του ενδομητρικού καρκίνου όπως περιγράφεται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Παθολογοανατομική ταξινόμηση του καρκίνου του ενδομητρίου, ΠΟΥ 2020

| Παθολογοανατομική ταξινόμηση του καρκίνου του ενδομητρίου, ΠΟΥ 2020 |
|---|
| Ενδομητριοειδές καρκίνωμα |
| Ορώδες καρκίνωμα |
| Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα |
| Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα |
| Μεικτό καρκίνωμα |
| Καρκινোসάρκωμα |
| Άλλος τύπος καρκινώματος (πλακώδες, ΓΕΣ-τύπου) |

Παρότι η χρησιμότητα του δυαδικού μοντέλου κατά Bokhman δεν αμφισβητείται έχοντας συμβάλλει τόσο στην κατανόηση της παθογένεσης του καρκίνου του ενδομητρίου όσο και στη θεραπευτική του αντιμετώπιση, φαίνεται ότι δεν επαρκεί για την ταξινόμηση καρκίνων του ενδομητρίου με αλληλοεπικαλυπτόμενα μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά. Επίσης, δεν εξηγεί την ενίοτε παρατηρούμενη κλινική συμπεριφορά κάποιων καρκινωμάτων η οποία δεν είναι συμβατή με την αναμενόμενη βάσει των όσων γνωρίζουμε για την συμπεριφορά των τύπου I και τύπου II καρκινωμάτων.

Μία από τις σημαντικές τάσεις που επικρατούν σήμερα είναι η δυνατότητα κατηγοριοποίησης των όγκων σε ‘χαμηλού, ‘ενδιάμεσου’ και ‘υψηλού’ κινδύνου. Τα ήδη υπάρχοντα συστήματα διαστρωμάτωσης του κινδύνου στον καρκίνο του ενδομητρίου, περιλαμβάνουν τα στοιχεία ‘ιστότυπος, βαθμός διαφοροποίησης και στάδιο της νόσου’ εμφανίζουν όμως περιορισμένη αναπαραγωγιμότητα. Προς αποφυγή περιπτώσεων υπό- και υπερθεραπείας φαντάζει απαραίτητο ένα νέο σύστημα αξιολόγησης του κινδύνου.

Μοριακή ταξινόμηση του καρκίνου του ενδομητρίου

Μέσω μίας έρευνας ορόσημο, το Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) παρουσίασε το 2013 μία νέα, μοριακή ταξινόμηση του καρκίνου του ενδομητρίου, βασιζόμενη σε γενομικά, πρωτεομικά και μεταγραφικά χαρακτηριστικά. Στην έρευνα μελετήθηκαν 373 ενδομητρικοί καρκίνοι, ενδομητριοειδούς και ορώδους υποτύπου και απομονώθηκαν τέσσερις μοριακές κατηγορίες, οι οποίες διαφέρουν στατιστικά σημαντικά στην ελεύθερη νόσου επιβίωση.

Η πρώτη περιλαμβάνει περιπτώσεις μεταλλάξεων της εξωνουκλεάσης της DNA πολυμεράσης (POLE), με αποτέλεσμα την συσσώρευση μεταλλάξεων κατά τη διαδικασία αντιγραφής και επιδιόρθωσης του DNA. Συνήθως πρόκειται για χαμηλής διαφοροποίησης ενδομητριοειδή καρκινώματα ενδομητρίου, καθώς και για τα καρκινώματα εκείνα που δύσκολα κατατάσσονται μορφολογικά. Η ομάδα αυτή των καρκινωμάτων εμφανίζει εξαιρετική πρόγνωση ακόμα και σε νόσο με χαρακτηριστικά αυξημένου κινδύνου.

Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει καρκινώματα που εμφανίζουν μικροδορυφορική αστάθεια ως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την επιδιόρθωση βλαβών του DNA, δηλαδή των MLH1, PMS2, MSH2 και MSH6. Ο κυριότερος μηχανισμός που οδηγεί στην μικροδορυφορική αστάθεια είναι μία επιγενετική σίγαση της MLH1 μέσω της υπερμεθυλίωσης του εκκινητή. Άλλες περιπτώσεις αφορούν σωματικές ή γενετικές μεταλλάξεις, οι οποίες συναντώνται και στο σύνδρομο Lynch (LS), ένα αυτοσωμικό επικρατόν σύνδρομο σχετιζόμενο με αυξημένο κίνδυνο για ορθοκολικό και ενδομητρικό καρκίνο. Η κατηγορία αυτή χαρακτηρίζεται επίσης από την παρουσία άφθονων μεταλλάξεων και ιστολογικά περιλαμβάνει κυρίως ενδομητριοειδή καρκινώματα.

Η τρίτη ομάδα περιλαμβάνει καρκινώματα με μεταλλάξεις σε μικρό αριθμό βάσεων και αφορά κυρίως ενδομητριοειδή καρκινώματα, ενώ η τελευταία χαρακτηρίζεται από υψηλό αριθμό μεταλλάξεων στις βάσεις, περιλαμβάνει κυρίως ορώδη αλλά και χαμηλής διαφοροποίησης ενδομητριοειδή καρκινώματα και εμφανίζει την πλέον επιθετική συμπεριφορά. Εκτός από τα διαφορετικά ιστολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά η κάθε υπο-ομάδα χαρακτηρίζεται από μεταλλάξεις διαφορετικών γονιδίων (πίνακας 3).

Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό των δύο πρώτων ομάδων, της ομάδας POLE και της ομάδας με τη μικροδορυφορική αστάθεια είναι η έντονη ανοσογονικότητα. Φαίνεται ότι λόγω των πολλών μεταλλάξεων υπάρχει ένα μεγάλο φορτίο από νέο-αντιγόνα η παρουσία των οποίων έχει ως αποτέλεσμα την κινητοποίηση ενός σημαντικού αριθμού λεμφοκυττάρων που διηθούν τον όγκο (TILs – tumor infiltrating lymphocytes), κυρίως κυτταροτοξικών CD⁸ T λεμφοκυττάρων. Τα κύτταρα αυτά έχουν ρόλο «φύλακα» και φαίνεται ότι αναστέλλουν την εξάπλωση των νεοπλασμάτων. Έναντι αυτού του ανοσοδιεγερμένου μικροπεριβάλλοντος των όγκων επεμβαίνει μία ομάδα μορίων της κυτταρικής επιφάνειας η οποία έχει ως στόχο την ανοσοκαταστολή του περιβάλλοντος. Στα μόρια αυτά ανήκουν οι πρωτεΐνες προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (PD1) και ο συνδέτης (PDL1) .

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των τεσσάρων μοριακών υποτύπων.

| Υπότυπος | POLE-μεταλλάξεις | Μικροδορυφορική αστάθεια (MMRd-MSI) | Χαμηλό φορτίο σωματικών μεταλλάξεων, p53 φυσιολογικό, μικροδορυφορική σταθερότητα, μη ειδικό μοριακό φαινότυπο (NSMP) | Υψηλό φορτίο σωματικών μεταλλάξεων, p53 ανώμαλο, |
|---|--|--|---|--|
| Ρυθμός μεταλλάξεων | >100 μεταλλάξεις/Mb | 100–10 μεταλλάξεις/Mb | <10 μεταλλάξεις/Mb | <10 μεταλλάξεις/Mb |
| Φορτίο σωματικών μεταλλάξεων | Πολύ χαμηλό | Χαμηλό | Χαμηλό | Υψηλό |
| Οι πέντε πιο συχνές μεταλλάξεις γονιδίων | POLE (100%) DMD (100%) CSMD1 (100%) FAT4 (100%) PTEN (94%) | PTEN (88%) PIK3CA (54%) PIK3R1 (42%) RPL22 (37%) ARID1A (37%) | PTEN (77%) PIK3CA (53%) CTNNB1 (52%) ARID1A (42%) PIK3R1 (33%) | TP53 (92%) PIK3CA (47%) FBXW7 (22%) PPP2R1A (22%) PTEN (10%) |
| Ιστολογικά χαρακτηριστικά | Ενδομητριοειδής Βαθμός διαφοροποίησης 3 Διφορούμενη μορφολογία TILs Λεμφοκύτταρα Γιγαντοκύτταρα | Ενδομητριοειδής Βαθμός διαφοροποίησης 1-3 Λεμφαγγειακή διήθηση TILs | Ενδομητριοειδής Βαθμός διαφοροποίησης 1–2 Πλακώδης διαφοροποίηση ER/PR έκφραση | Ορώδης Βαθμός διαφοροποίησης 3 Λεμφαγγειακή διήθηση Καταστροφική διήθηση Υψηλή πυρηνική ατυπία Γιγαντοκύτταρα |
| Κλινικά χαρακτηριστικά | Χαμηλό BMI Αρχικό στάδιο (IA/IB) | Υψηλό BMI Σύνδρομο Lynch | Υψηλό BMI | Χαμηλό BMI Προχωρημένο στάδιο |
| Πρόγνωση σε αρχικά στάδια (I-II) | Πολύ καλή | Ενδιάμεση | Πολύ καλή/ ενδιάμεση/ κακή | Κακή |

Mismatch repair deficient (MMRd), Microsatellite instability (MSI), no specific molecular profile (NSMP), tumor-infiltrating lymphocytes (TILs).

B. Μικροδορυφορική αστάθεια

Το σύστημα επιδιόρθωσης αναντιστοιχιών DNA (mismatch repair system, MMR) είναι ένας μηχανισμός που εντοπίζει και διορθώνει αναντιστοιχίες νουκλεοτιδικών βάσεων και προσθήκες ή απαλοιφές που δημιουργούνται κατά την αντιγραφή του DNA, περιορίζοντας έτσι τη μετάδοση μεταλλάξεων σε θυγατρικά κύτταρα^{80 81}. Οι MMR πρωτεΐνες, MLH1, PMS2, MSH2 και MSH6, αναγνωρίζουν αναντιστοιχίες και στοχεύουν στην διόρθωση τους και στην ακριβή επανασύνθεση τους. Επειδή το σύστημα MMR μειώνει τον αριθμό των αντιγράφων που σχετίζονται με λάθη, ελαττώματα στο σύστημα MMR αυξάνει τον ρυθμό τυχαίων μεταλλάξεων, οδηγώντας σε μεταλλαξογένεση βραχυπρόθεσμα και ογκογένεση μακροπρόθεσμα. Αν και όλες οι αναντιστοιχίες βάσης συσσωρεύονται παρουσία ελαττωματικού συστήματος MMR, οι μικροδορυφόροι είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε λάθη και αυτά τα λάθη επάγουν μια κατάσταση μικροδορυφορικής αστάθειας (microsatellite instability, MSI). Οι μικροδορυφόροι είναι αλληλουχίες μικρών τμημάτων του DNA, από μία έως έξι βάσεις, που επαναλαμβάνονται και εκτείνονται κατά μήκος του ανθρώπινου γονιδιώματος⁸². Η επαναληψιμότητα τους σε όλη την έκταση του γονιδιώματος τους καθιστά επιρρεπείς σε λάθη και μεταλλάξεις. Επομένως, αν και οι δυο όροι χρησιμοποιούνται συχνά εναλλακτικά, η μικροδορυφορική αστάθεια είναι προϊόν ελαττωματικού συστήματος MMR.

1. Έλεγχος για ελαττωματικό σύστημα MMR/μικροδορυφορική αστάθεια (MSI)

Περίπου το 25% έως 30% των καρκίνων ενδομητρίου χαρακτηρίζονται από ελαττωματικό σύστημα MMR (MMR deficient- MMRd)⁸³, το οποίο εμφανίζεται σποραδικά και, στην πλειονότητα των περιπτώσεων, είναι το αποτέλεσμα υπερμεθυλίωσης της περιοχής προαγωγέα MLH1 με επακόλουθη επιγενετική σίγαση της MLH1. Ένα 10% των περιπτώσεων μικροδορυφορικής αστάθειας, ωστόσο, κληρονομείται ως μέρος του συνδρόμου Lynch (LS), ενός κληρονομικού καρκίνου που προκαλείται με αυτοσωμικό επικρατούντα τρόπο και χαρακτηρίζεται από μεταλλάξεις σε ένα από τα τέσσερα βασικά γονίδια MMR - MLH1, MSH2, MSH6 ή PMS2—που οδηγούν σε απώλεια λειτουργίας της κωδικοποιημένης πρωτεΐνης. Οι δύο πιο συχνοί καρκίνοι που εμφανίζονται στο πλαίσιο του LS είναι καρκινώματα του ενδομητρίου και του παχέος εντέρου⁸⁴.

Η Διεθνής Εταιρεία Γυναικολογικής Παθολογικής Ανατομικής (ISGyP) έχει συστήσει τον έλεγχο για την ανίχνευση MMR/MSI σε όλα τα δείγματα καρκινώματος του ενδομητρίου, ανεξαρτήτως ηλικίας⁸⁵. Ο έλεγχος για την παρουσία ή όχι MMRd/μικροδορυφορική αστάθειας (MSI) σε ασθενείς με καρκίνωμα του ενδομητρίου έχει αποδειχθεί ότι συστήνεται για τρεις λόγους:

(1) Έλεγχος- screening για τον εντοπισμό ασθενών με υψηλότερο κίνδυνο να έχουν σύνδρομο Lynch: υπολογίζεται ότι περίπου 1 στα 250 άτομα έχουν LS με >95% να μην γνωρίζουν τον κληρονομικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Ο καρκίνος ενδομητρίου (ΕΚ) είναι συχνά ο πρωτοεμφανιζόμενος καρκίνος σε μια οικογένεια, και ως εκ τούτου η δυνατότητα ελέγχου για την παρουσία ή όχι LS αποτελεί σημαντικό εφόδιο⁸⁶. Ο ασθενής με ΕΚ και LS βρίσκεται σε κίνδυνο να αναπτύξει και άλλους καρκίνους και ιδιαίτερα έναν δυνητικά θανατηφόρο ορθοκολικό καρκίνο, σε διάστημα περίπου δεκαετίας ^{87 88}. Η ανίχνευση του LS επιτρέπει την επιτήρηση και λήψη προληπτικών μέτρων που σημαντικά μειώνει την θνησιμότητα από επακόλουθους σχετιζόμενους με το LS καρκίνους⁸⁷.

(2) Μοριακή ταξινόμηση ΕΚ: σύμφωνα με το TCGA, η ταξινόμηση του ΕΚ απαιτεί έλεγχο για MMR/MSI σε όλες τις περιπτώσεις, καθώς αυτό επηρεάζει σημαντικά την διαχείριση του κάθε καρκίνου. Τέτοιοι όγκοι είναι λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν σε συντηρητική θεραπεία με προγεστερόνη. Δείχνουν επίσης μεγαλύτερη τάση για λεμφαγγειακή διήθηση καθιστώντας έτσι σημαντικό τον έλεγχο του φρουρού λεμφαδένα ή περισσότερων λεμφαδένων. Και ενώ ανταποκρίνονται καλά στην ακτινοθεραπεία, οι ασθενείς δεν αποκομίζουν σημαντικό όφελος από την χημειοθεραπεία, όσον αφορά την επιβίωση.

(3) Προγνωστικός έλεγχος για MMR/MSI: MMRd όγκοι οποιαδήποτε οργάνου είναι κατάλληλοι για στοχευμένη θεραπεία, σε υποτροπιάζουσα ή μεταστατική νόσο, με αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου (immune checkpoint inhibitors)⁸⁹.

Υπάρχουν 2 μέθοδοι για τον εντοπισμό MMRd/MSI:

(1) Ανοσοϊστοχημική χρώση για τις πρωτεΐνες επιδιόρθωσης DNA(MMR IHC).

(2) Μοριακός έλεγχος για MSI.

Αυτές οι προσεγγίσεις έχουν συγκρίσιμη ευαισθησία και παρουσιάζουν όμοια αποτελέσματα στο ~95% των περιπτώσεων⁹⁰.

2. MMR immunohistochemistry (IHC)

Οι κατευθυντήριες γραμμές της Διεθνούς Εταιρείας Γυναικολογικής Παθολογικής Ανατομικής (ISGyP) συνιστούν την ανοσοϊστοχημική χρώση MMR-IHC σε καλά διατηρημένο ιστό όγκου ως το προτιμώμενο τεστ⁸⁵. Η ανοσοϊστοχημεία είναι μια αξιόπιστη μέθοδος για την αξιολόγηση της κατάστασης του MMR συστήματος και παρέχει πληροφορίες για το τροποποιημένο γονίδιο/πρωτεΐνη. Έχει επίσης το πρόσθετο πλεονέκτημα του να είναι ευρέως διαθέσιμη και οικονομικά αποδοτική. Η MMR-ανοσοϊστοχημεία συνίσταται στην αξιολόγηση της έκφρασης των τεσσάρων πρωτεϊνών MMR

(MLH1, PMS2, MSH6 και MSH2). Μια απλοποιημένη προσέγγιση δύο πρωτεϊνών (PMS2 και MSH6) έχει προταθεί ως μια οικονομικά αποδοτική εναλλακτική λύση, όπως εξηγείται παρακάτω.⁹¹⁻⁹³

3. MMR IHC – πώς αξιολογείται

Η έκφραση της πρωτεΐνης MMR σε φυσιολογικούς ιστούς φαίνεται ως πυρηνική χρώση. Η χρώση είναι γενικά ομοιόμορφη αλλά μπορεί να είναι μεταβλητής έντασης, με μεγαλύτερη σε ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα που παρουσιάζουν πιο έντονη χρώση. Σε καρκινικά κύτταρα, που γενικά χαρακτηρίζονται από υψηλότερο ρυθμό πολλαπλασιασμού σε σχέση με τα μη νεοπλασματικά κύτταρα, η ένταση χρώσης είναι τυπικά ισχυρή και γενικά υψηλότερη από αυτή που παρατηρείται στα στρωματικά κύτταρα, στα μη νεοπλασματικά επιθηλιακά κύτταρα ή στα λεμφικά κύτταρα που χρησιμεύουν ως εσωτερικοί θετικοί μάρτυρες. Τυπικά, επί παρουσίας ελαττωματικού συστήματος MMR, υπάρχει πλήρης απώλεια της πυρηνικής έκφρασης μιας ή περισσότερων πρωτεϊνών MMR.

Οι πρωτεΐνες MMR εμφανίζονται ως ετεροδιμερή με σύζευξη της MLH1 με την PMS2 και της MSH2 με την MSH6. Ενώ οι πρωτεΐνες MLH1 και MSH2 μπορούν να σταθεροποιηθούν στο κύτταρο σχηματίζοντας ετεροδιμερή και με άλλες πρωτεΐνες αν το σύνθηρες ταίρι τους απουσιάζει, οι πρωτεΐνες PMS2 και MSH6 μπορούν να υπάρχουν σταθερές στο κύτταρο μόνο με την παρουσία της MLH1 και MSH2, αντίστοιχα.⁹⁴ Επομένως η κατάσταση MMRd οδηγεί σε τέσσερα τυπικά MMR ICH μοτίβα:

- απώλεια τόσο της MLH1 όσο και της PMS2, λόγω ελαττωματικής MLH1
- απώλεια τόσο της MSH2 όσο και της MSH6, λόγω ελαττωματικής MSH2
- μεμονωμένη απώλεια της PMS2, λόγω ελαττωματικής PMS2
- μεμονωμένη απώλεια της MSH6, λόγω ελαττωματικής MSH6

Επομένως, ο έλεγχος μόνο των δύο πρωτεϊνών, των PMS2 και MSH6, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό MMRd με ακρίβεια ισοδύναμη με τον έλεγχο και των τεσσάρων πρωτεϊνών.⁹⁵ Έχει το πλεονέκτημα ότι δεν χρειάζεται να εκτελείται ανοσοϊστοχημικός έλεγχος και των τεσσάρων πρωτεϊνών κάθε φορά, καθώς ο έλεγχος των MLH1 και MSH2 πραγματοποιείται μόνο σε περιπτώσεις με απώλεια χρώσης ή μη φυσιολογικό πρότυπο έκφρασης της PMS2 και/ή της MSH6. Αυτό οδηγεί σε σημαντική μείωση του αριθμού πλακιδίων που πρέπει να χρωματιστούν και να ερμηνευτούν, με αποτέλεσμα μικρότερο συνολικό χρόνο επεξεργασίας και αναφοράς. Δεύτερον, περισσότερος ιστός θα είναι διαθέσιμος για μοριακή ανάλυση που μπορεί να εκτελεστεί σε δεύτερο χρόνο, εφ'όσον χρειαστεί, κυρίως σε περιπτώσεις αποτυχίας των ανοσοϊστοχημικών χρώσεων. Επιπλέον, η μελέτη της έκφρασης μόνο των δυο πρωτεϊνών συνάδει στη μείωση κατά 50% του κόστους της ανοσοϊστοχημείας.

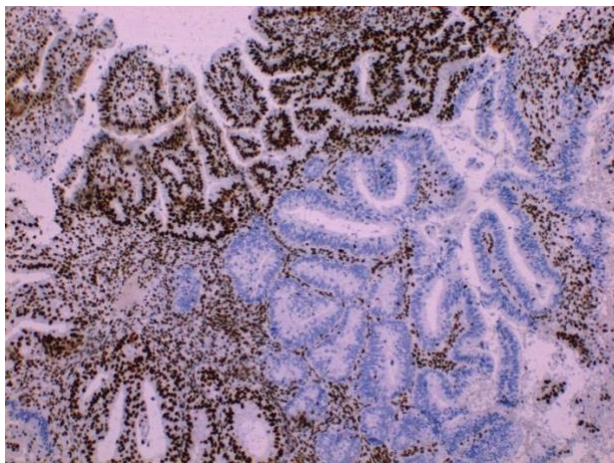
4. MMR IHC- υποκλωνική (subclonal) έκφραση

Μεταβλητά πρότυπα ανοσοϊστοχημικής χρώσης των πρωτεϊνών MMR έχουν προκύψει μέσω της καθολικής χρήσης MMR IHC για τα νεοδιαγνωσθέντα καρκινώματα του ενδομητρίου.^{90 96-99}

Αναφερόμενα μοτίβα ανοσοϊστοχημικής χρώσης περιλαμβάνουν ομοιόμορφη έκφραση ή πλήρη απώλεια της πυρηνικής χρώσης των καρκινικών κυττάρων και ετερογενή ή υποκλωνική απώλεια έκφρασης πρωτεϊνών MMR, αν και η αναφορά υποκλωνικής χρώσης δεν συνιστώταν^{90 96 97} μέχρι τη δημοσίευση τον Ιανουάριο του 2021 από την Casey και Singh⁹⁴. Η τρέχουσα κατευθυντήρια οδηγία από το Κολλέγιο Αμερικανών Παθολογοανατόμων¹⁰⁰ θεωρεί την παρουσία οποιασδήποτε θετικής πυρηνικής χρώσης, ασθενούς ή εστιακής, ως απουσία απώλειας της πρωτεΐνης MMR, αποκλείοντας έτσι όγκους με υποκλωνική χρώση IHC.

Η υποκλωνική έκφραση μπορεί να εμφανιστεί σε μια μειοψηφία περιπτώσεων και ορίζεται ως εστιακή απώλεια έκφρασης (Εικόνα 1). Το μοτίβο υποκλωνικής χρώσης μπορεί να προσδιοριστεί με βάση την ταξινόμηση των Watkins et al⁹⁷ και Joost et al¹⁰¹:

- μοτίβο 1, υποκλωνική πυρηνική χρώση στο επιθήλιο του ίδιου αδενικού σχηματισμού
- μοτίβο 2, πλήρης απώλεια πυρηνικής χρώσης σε ένα μικρό υποσύνολο αδένων
- μοτίβο 3, πλήρης απώλεια της πυρηνικής χρώσης σε μεγάλες περιοχές



Εικόνα 1. Υποκλωνική έκφραση της PMS2 πρωτεΐνης.

Προκειμένου να εντοπιστεί αυτό και να διακριθεί από τη μεταβλητή έκφραση ως αποτέλεσμα τεχνικού σφάλματος της μονιμοποίησης (fixation artefact), πρέπει να παρατηρηθεί κανονική χρώση στα κύτταρα που λειτουργούν ως εσωτερικοί θετικοί μάρτυρες στην περιοχή που δείχνει απώλεια έκφρασης στα καρκινικά κύτταρα. Η βρετανική ένωση Παθολογοανατόμων του γυναικολογικού συστήματος πρόσφατα πρότεινε ένα cut-off 10% για την αναφορά υποκλωνικής έκφρασης με σκοπό την αποφυγή αναφοράς υποκλωνικής έκφρασης σε περιπτώσεις όπου είναι εξαιρετικά εστιακό και απίθανης κλινικής σημασίας.

Σε μία πρόσφατη έρευνα των Scheiderer et al¹⁰², όταν μελέτησαν την υποκλωνική έκφραση MMR πρωτεϊνών σε 455 περιστατικά, το 10.8% των περιστατικών εμφάνισαν υποκλωνική έκφραση (48/455). Το ένα τρίτο αυτών των περιστατικών εμφάνισε ταυτόχρονη πλήρη απώλεια έκφρασης άλλων MMR

πρωτεϊνών και η παρακολούθηση τους έγινε σύμφωνα με την MMR deficiency, ενώ τα λοιπά περιστατικά εμφάνισαν μεμονωμένη υποκλωνική έκφραση μιας πρωτεΐνης με ταυτόχρονη πλήρη έκφραση των λοιπών πρωτεϊνών. Η μεμονωμένη υποκλωνική έκφρασης μίας MMR πρωτεΐνης έχει συσχετισθεί με αυξημένη πιθανότητα Lynch syndrome, και επομένως περαιτέρω διερεύνηση συνιστάται σε αυτές τις περιπτώσεις.^{94 102} Οπωσδήποτε, το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με τις οδηγίες του Κολλεγίου των Αμερικανών Παθολογοανατόμων οι οποίες αναφέρονται προηγούμενα.

5. Έλεγχος (test) MSI

Οι μοριακές αναλύσεις για την κατάσταση της μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI-test) είναι μια εναλλακτική λύση, αλλά είναι πιο επίπονες, απαιτούν μη νεοπλασματικό ιστό, είναι πιο ακριβές και έχουν το μειονέκτημα ότι δεν παρέχουν πληροφορίες για το γονίδιο που επηρεάζεται. Ο έλεγχος MSI είναι χρήσιμος για την αξιολόγηση των περιπτώσεων που παρουσιάζουν κανονικό MMR IHC αλλά η υποψία για LS παραμένει υψηλή.⁹⁴

6. Παρακολούθηση γυναικών με παθογόνο μετάλλαξη σε γονίδιο συνδεδεμένο με σύνδρομο Lynch

Οι σωρευτικές περιπτώσεις καρκίνου εξαρτώνται από τη συγκεκριμένη μετάλλαξη σε γυναίκες με σύνδρομο Lynch. Για το καρκίνωμα του ενδομητρίου, οι αθροιστικές συχνότητες στα 70 έτη είναι 34%, 51%, 49% και 24% για τους φορείς μετάλλαξης MLH1, MSH2, MSH6 και PMS2, αντίστοιχα, και για τον καρκίνο των ωοθηκών 11%, 15%, 0%, και 0%, αντίστοιχα.¹⁰³ Επιπλέον, η ηλικία εμφάνισης καρκίνου στο σύνδρομο Lynch ποικίλλει μεταξύ των συγκεκριμένων μεταλλαγμένων γονιδίων και των τύπων μεταλλάξεων. Μέσα από την μελέτη του Ryan et al συστήνεται γυναικολογική παρακολούθηση από την ηλικία των 30 ετών για γυναίκες με μεταλλάξεις MSH2, από την ηλικία των 35 ετών για εκείνες με μεταλλάξεις MLH1 και από την ηλικία των 40 ετών για εκείνες με MSH6 και MLH1. Οι γυναίκες με ετερόζυγες μεταλλάξεις PMS2 δεν δικαιολογούν γυναικολογική παρακολούθηση, επειδή ο απόλυτος κίνδυνος για γυναικολογικό καρκίνο είναι πολύ χαμηλός. Ως μέρος μιας αναδρομικής μελέτης, οι Lachiewicz et al ανέφεραν ότι ο κίνδυνος οποιασδήποτε κακοήθειας κατά τη διάρκεια προφυλακτικής χειρουργικής επέμβασης για γυναίκες με σύνδρομο Lynch ή κληρονομικό μη-πολυποδιακό καρκίνο του παχέος εντέρου ανέρχεται έως και 17%.¹⁰⁴ Επομένως, αυτές οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλές σχετικά με τον κίνδυνο ανίχνευσης γυναικολογικού καρκίνου κατά την προφυλακτική χειρουργική επέμβαση.

Γ. Καθορισμός ομάδων προγνωστικού κινδύνου με βάση τα μορφολογικά χαρακτηριστικά και τη μοριακή ταξινόμηση

Τα παραδοσιακά παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, όπως ο ιστοπαθολογικός τύπος, ο βαθμός διαφοροποίησης, η διήθηση του μυομητρίου και η παρουσία λεμφαγγειακών εμβόλων (LVSI), είναι

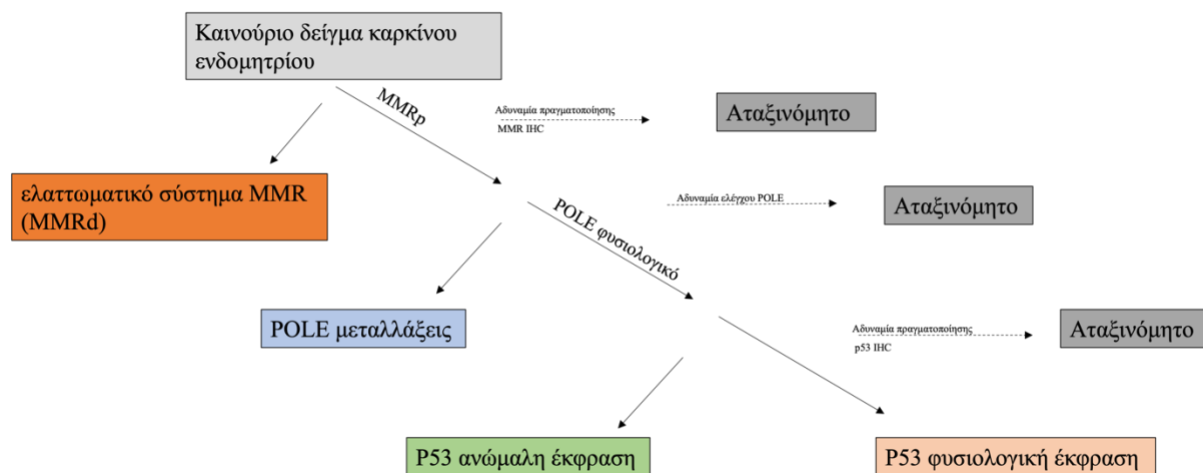
σημαντικά για την αξιολόγηση της πρόγνωσης, όπως συνιστάται στις κατευθυντήριες γραμμές της Διεθνούς Εταιρείας Γυναικολογικής Παθολογικής Ανατομικής (ISGyP). Η ταξινόμηση του ιστολογικού τύπου θα πρέπει να ακολουθεί τα κριτήρια που έχουν οριστεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO Classification of Tumors (5th edition)).¹⁰⁵ Η FIGO συνιστά μία δυαδική διαβάθμιση του ενδομητριοειδούς τύπου ενδομητρικού καρκίνου, με την ομαδοποίηση των grade 1 και grade 2 καρκινωμάτων ως χαμηλής κακοήθειας και των grade 3 ως υψηλής κακοήθειας όγκους. Για την εκτίμηση της διήθησης του μυομητρίου, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ενδομυομητρική συμβολή (endo-myometrial junction) που είναι κυματοειδής.¹⁰⁶ Η εστιακή LVSI ορίζεται από την παρουσία μιας μοναδικής εστίας γύρω από τον όγκο, ενώ η ουσιαστική LVSI ως πολυεστιακή ή διάχυτη διάταξη της LVSI ή από την παρουσία των καρκινικών κυττάρων σε πέντε ή περισσότερους λεμφαγγειακούς χώρους.

Η παθολογοανατομική εξέταση παραμένει σημαντική για την διαβάθμιση του όγκου, αλλά πάσχει από διαφορές μεταξύ των παρατηρητών, ενώ η μοριακή ταξινόμηση δίνει περισσότερες πληροφορίες αναφορικά με τη βιολογική συμπεριφορά των καρκινωμάτων και θα πρέπει να ενσωματώνεται στην παθολογοανατομική έκθεση. Επιπλέον, αν και συνήθως τα Grade 1 καρκινώματα ανήκουν στις μοριακές ομάδες MMRd και copy number low, και τα grade 3 καρκινώματα στις ομάδες POLE και copy number high, έχει φανεί ότι ο οποιοσδήποτε μορφολογικός υπότυπος μπορεί να ανήκει σε οποιαδήποτε μοριακή ομάδα.

Βασιζόμενος στις τέσσερις διακριτές ομάδες: POLE ultramutated, MSI hypermutated, copy-number low και copy-number high EK που καθορίστηκαν από τη μελέτη του TCGA, ο Talhouk και η ομάδα του^{107 108} ανέπτυξαν το 'ProMisE' (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer) σύστημα ταξινόμησης για τον εντοπισμό προγνωστικών υποομάδων χρησιμοποιώντας έναν συνδυασμό ανοσοϊστοχημείας (IHC) για την ανίχνευση της έκφρασης των MMR πρωτεϊνών και του p53 και ανάλυσης μεταλλάξεων της εξωνουκλεάσης του POLE. Εκτός από τον έλεγχο μεταλλάξεων, η εργασία τους ενσωμάτωσε την ανάλυση επιβίωσης, το αναμενόμενο κλινικό όφελος καθώς και το κόστος και την προσβασιμότητα των μεθόδων στον αλγόριθμο. Για την εφαρμογή αυτής της μοριακής ταξινόμησης, πρέπει οι διαγνωστικές εξετάσεις να ακολουθήσουν έναν συγκεκριμένο αλγόριθμο. Μελετώντας μεμονωμένα έναν από τους δείκτες είναι ανεπαρκές, καθώς ένας συνδυασμός θετικών τεστ μπορεί να συμβεί σε περίπου 5% όλων των καρκινωμάτων. Η εγκυρότητα αυτής της προσέγγισης επιβεβαιώθηκε από μεγάλο αριθμό δημοσιεύσεων που όλες αναφέρουν προγνωστική συνάφεια ιδιαίτερα σε χαμηλής διαφοροποίησης και υψηλού κινδύνου όγκους σε πολλές ανεξάρτητες πληθυσμιακές μελέτες και προοπτικές κλινικές δοκιμές.¹⁰⁹ Το σύστημα ProMisE έχει ευρέως δοκιμαστεί σε μελέτες για ασθενείς με EK, επιβεβαιώνοντας την ισχύ του για τον προσδιορισμό των μοριακών υποτύπων και τον καθορισμό της πρόγνωσης (Εικόνα 2)^{107 108 110-112}.

Υπάρχει ακόμη χώρος για άλλους βιοδείκτες που μπορεί να είναι δυνητικά χρήσιμοι στην ευρεία ομάδα των ανώτερης διαφοροποίησης ενδομητριοειδών καρκινωμάτων με μη ειδικό μοριακό προφίλ (NSMP), όπως η έκφραση της L1CAM ή οι μεταλλάξεις στο CTNNB1.¹¹³⁻¹¹⁶ Έχει φανεί ότι μεταλλάξεις στο CTNNB1 σχετίζονται με σημαντικά χειρότερη πρόγνωση σε υψηλής διαφοροποίησης, αρχικού σταδίου ενδομητριοειδή καρκινώματα ενδομητρίου αλλά περισσότερα δεδομένα χρειάζονται πριν εισαχθεί η χρήση αυτού του βιοδείκτη στην κλινική πράξη¹¹⁷.

Εικόνα 2



Το 'ProMisE' (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer) σύστημα ταξινόμησης ως αλγόριθμος για την αξιολόγηση ενός καίνουριου περιστατικού καρκίνου ενδομητρίου. Πρώτα αξιολογείται το σύστημα επιδιόρθωσης αναντιστοιχιών DNA (mismatch repair system, MMR) με ανοσοϊστοχημεία για τις πρωτεΐνες MSH6 και PMS2 για τον εντοπισμό ή όχι ελαττωματικού συστήματος MMR (MMR deficient- MMRd). Στην συνέχεια μελετώνται οι μεταλλάξεις στο γονίδιο της πολυμεράσης ε (POLE) και το καρκίνωμα κατατάσσεται ως POLE- μεταλλαγμένο ή όχι. Τέλος πραγματοποιείται ανοσοϊστοχημεία για την έκφραση p53 για την ανίχνευση φυσιολογικής ή ανώμαλης έκφρασης p53. MMRp: MMR proficient, IHC: ανοσοϊστοχημεία

Δ. Η κατηγορία των «πολλαπλών ταξινομητών» (multiple classifiers)

Επιπλέον, ένας μικρός αλλά κλινικά σημαντικός αριθμός των ΕΚ (3-5%) εμφανίζει μοριακά χαρακτηριστικά που ανήκουν σε περισσότερες από μία μοριακές ομάδες. Η θεωρία για την ταξινόμηση αυτών των λεγόμενων «πολλαπλών ταξινομητών» ('multiple classifiers') έχει περιγραφεί πρόσφατα^{118 119} και η εφαρμογή της είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στις περιπτώσεις συνύπαρξης καρκινωμάτων με ανοσοϊστοχημικά μεταλλαγμένο p53 και συγχρόνως MMRd ανοσοφαινότυπο ή μεταλλάξεων του γονιδίου POLE καθώς αυτές οι μοριακές ομάδες χαρακτηρίζουν καρκινώματα με

εντελώς διαφορετική βιολογική συμπεριφορά. Φαίνεται ότι οι μεταλλάξεις p53 που εμφανίζονται στο πλαίσιο ενός MMRd ή POLEmut όγκου είναι ένα μεταγενέστερο συμβάν κατά την εξέλιξη του όγκου, χωρίς να επηρεάζουν τον μοριακό φαινότυπο. Επομένως, τελικά επικρατεί η ταξινόμηση με την καλύτερη πρόγνωση. Για παράδειγμα, σε έναν MMRd/ p53 abnormal όγκο, θα επικρατήσει ο MMRd φαινότυπος.^{120 121}

Το γεγονός αυτό ενισχύει την άποψη ότι για τη μοριακή ταξινόμηση του καρκίνου του ενδομητρίου θα πρέπει να ακολουθείται ο διαγνωστικός αλγόριθμος όπως αυτός καθορίστηκε στο 'ProMisE' σύστημα ταξινόμησης (εικόνα 2). Ένας όγκος με p53 μεταλλαγμένο ανοσοφαινότυπο δεν ανήκει οπωσδήποτε στη μοριακή ομάδα των όγκων με μεγάλο αριθμό αντιγράφων (copy number high).

Για τον καθορισμό επικουρικής θεραπείας, η ταξινόμηση με βάση τον μοριακό φαινότυπο φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σημαντική για τα χαμηλής διαφοροποίησης/υψηλού κινδύνου καρκινώματα ενδομητρίου, καθώς φαίνεται ότι υπάρχει μια ομάδα περιστατικών με εξαιρετική πρόγνωση— οι POLEmut όγκοι —και μια ομάδα με κακή πρόγνωση, οι όγκοι με μεταλλαγμένο p53 (p53abn). Καρκινώματα ενδομητρίου με MMRd ή μη ειδικό μοριακό προφίλ (NSMP) έχουν ενδιάμεση πρόγνωση.

E. Επικουρική θεραπεία καρκίνου ενδομητρίου

Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας για τον καρκίνο του ενδομητρίου είναι η χειρουργική επέμβαση, που αποτελείται από ολική κοιλιακή ή λαπαροσκοπική υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη σαλπινγγοοθηκεκτομή και λεμφαδένα φρουρό ή πυελική/ παρα-αορτική λεμφαδενεκτομή. Με βάση τους κλινικοπαθολογικούς παράγοντες κινδύνου όπως η ηλικία, το στάδιο, ο ιστολογικός τύπος, ο βαθμός διαφοροποίησης, το βάθος της διήθησης του μυομητρίου και η παρουσία λεμφαγγειακών εμβόλων, οι ασθενείς θεωρούνται ότι βρίσκονται σε χαμηλό έως χαμηλό/ενδιάμεσο κίνδυνο (περίπου 50% των ασθενών), υψηλό/ενδιάμεσο κίνδυνο (30%-35%) ή υψηλό κίνδυνο (15%-20%) για υποτροπή της νόσου (Πίνακας 4), γεγονός που καθορίζει την προτεινόμενη επικουρική θεραπεία.¹²² Σύμφωνα, όμως, με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESGO (2021) η μοριακή ταξινόμηση και ο καθορισμός ομάδων προγνωστικού κινδύνου (Πίνακας 5) προσθέτουν ένα άλλο επίπεδο πληροφοριών στη συμβατική μορφολογική ταξινόμηση και ως εκ τούτου η επικουρική θεραπεία προσαρμόζεται όλο και περισσότερο σε αυτούς τους παράγοντες. Υπάρχουν ισχυρά δεδομένα ότι η χρήση αυτού του μοριακά ολοκληρωμένου προφίλ κινδύνου για τον προσδιορισμό της επικουρικής θεραπείας θα μείωνε την υπερθεραπεία σε πολλούς ασθενείς και θα μείωνε την υποθεραπεία σε μικρό ποσοστό, με παρόμοιο τοπικό έλεγχο και επιβίωση χωρίς υποτροπές. Η εν εξελίξει τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη PORTEC-4a¹²³ είναι η πρώτη μελέτη παγκοσμίως για την αξιολόγηση του κλινικού ρόλου των παραγόντων

μοριακού κινδύνου στη λήψη αποφάσεων σχετικά με την επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου.

Πίνακας 4. Ομάδες κινδύνου καρκίνου του ενδομητρίου και προτεινόμενες επικουρικές θεραπείες

| Ομάδα κινδύνου | ESMO-ESGO-ESTRO consensus ¹²² | Προτεινόμενη επικουρική θεραπεία |
|------------------------------|--|--|
| Χαμηλού κινδύνου | Στάδιο I EKE, βαθμός διαφοροποίησης 1–2, <50% διήθηση μυομητρίου, απουσία LVSI | Καμία επικουρική θεραπεία |
| Χαμηλού- ενδιάμεσου κινδύνου | Στάδιο I EKE, βαθμός διαφοροποίησης 1–2, ≥50% διήθηση μυομητρίου, απουσία LVSI | Κολπική βραχυθεραπεία (δυνατότητα παρακολούθησης εάν <60 ετών) |
| Υψηλού- ενδιάμεσου κινδύνου | Στάδιο I EKE, βαθμός διαφοροποίησης 3, <50% διήθηση μυομητρίου, +/- LVSI Στάδιο I EKE, βαθμός διαφοροποίησης 1–2, παρουσία LVSI, διήθηση μυομητρίου <50% ή >50% | Κολπική βραχυθεραπεία +/- EBRT εάν έντονη παρουσία LVSI, ιδιαίτερα εάν δεν έχει πραγματοποιηθεί λεμφαδεκτομή |
| Υψηλού κινδύνου | Στάδιο I EKE, βαθμός διαφοροποίησης 3, ≥50% διήθηση μυομητρίου, +/- LVSI | EBRT +/- κολπική βραχυθεραπεία εάν απουσία LVSI |
| | Στάδιο II EKE Στάδιο III EKE | Κολπική βραχυθεραπεία εάν βαθμός διαφοροποίησης 1-2 και απουσία LVSI Πυελική ακτινοθεραπεία εάν - Στάδιο II, βαθμός διαφοροποίησης 3 - Έντονη παρουσία LVSI |
| | Στάδιο I-III μη ενδομητριοειδής KE | Κολπική βραχυθεραπεία εάν ορώδες/διαγυκωτταρικό στάδιο IA, μετά από πλήρη χειρουργική σταδιοποίηση, απουσία LVSI Στάδιο IB–III: συνδυασμός πυελικής ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας |

KE: καρκίνος του ενδομητρίου, EKE: ενδομητριοειδής τύπος καρκίνος του ενδομητρίου, LVSI: lymphovascular space invasion (λεμφαγγειακή διήθηση), EBRT: external beam radiation therapy (εξωτερική ακτινοβολία).

Πίνακας 5. Ο καθορισμός ομάδων προγνωστικού κινδύνου με βάση μοριακούς δείκτες σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESGO 2021

| Ομάδα κινδύνου | Μοριακή ταξινόμηση μη διαθέσιμη | Μοριακή ταξινόμηση διαθέσιμη |
|------------------------|--|---|
| Χαμηλή | <ul style="list-style-type: none"> Στάδιο IA ενδομητριοειδής τύπος, βαθμός διαφοροποίησης 1–2, LVSI αρνητική ή εστιακή | <ul style="list-style-type: none"> Στάδιο I-II POLE μεταλλάξεις, χωρίς υπολειπόμενη νόσο Στάδιο IA MMRd/p53 φυσιολογικό + υψηλής διαφοροποίησης + LVSI αρνητική ή εστιακή |
| Ενδιάμεση | <ul style="list-style-type: none"> Στάδιο IB ενδομητριοειδής τύπος, βαθμός διαφοροποίησης 1–2, LVSI αρνητική ή εστιακή Στάδιο IA ενδομητριοειδή, βαθμός διαφοροποίησης 3, LVSI αρνητική ή εστιακή Στάδιο IA μη-ενδομητριοειδής τύπος (ορώδες, διαυγοκυτταρικό, αδιαφοροποίητο, καρκινোসάρκωμα, μεικτό) χωρίς διήθηση μυομητρίου | <ul style="list-style-type: none"> Στάδιο IB MMRd/p53φυσιολογικό, ενδομητριοειδές+ υψηλής διαφοροποίησης + LVSI αρνητική ή εστιακή Στάδιο IA MMRd/p53φυσιολογικό, ενδομητριοειδές+ χαμηλής διαφοροποίησης + LVSI αρνητική ή εστιακή Στάδιο IA p53ανώμαλο και/ή μη-ενδομητριοειδές χωρίς διήθηση μυομητρίου |
| Υψηλή-ενδιάμεση | <ul style="list-style-type: none"> Στάδιο I ενδομητριοειδές, LSVI θετική, ανεξαρτήτου διαφοροποίησης και διήθησης μυομητρίου Στάδιο IB ενδομητριοειδές, βαθμός διαφοροποίησης 3, ανεξαρτήτου LVSI Στάδιο II | <ul style="list-style-type: none"> Στάδιο I MMRd/p53φυσιολογικό, ενδομητριοειδές + LVSI θετική ανεξαρτήτου διαφοροποίησης και διήθησης μυομητρίου Στάδιο IB MMRd/p53φυσιολογικό, ενδομητριοειδές χαμηλής διαφοροποίησης ανεξαρτήτου LVSI Στάδιο II MMRd/p53φυσιολογικό ενδομητριοειδές |
| Υψηλή | <ul style="list-style-type: none"> Στάδιο III–IVA χωρίς υπολειπόμενη νόσο Στάδιο I–IVA μη ενδομητριοειδές με διήθηση μυομητρίου και χωρίς υπολειπόμενη νόσο | <ul style="list-style-type: none"> Στάδιο III–IVA MMRd/p53φυσιολογικό, ενδομητριοειδές χωρίς υπολειπόμενη νόσο Στάδιο I–IVA p53ανώμαλο, με διήθηση μυομητρίου με ή χωρίς υπολειπόμενη νόσο Στάδιο I–IVA p53φυσιολογικό/MMRd μη ενδομητριοειδές με διήθηση μυομητρίου, χωρίς υπολειπόμενη νόσο |
| Προχωρημένη | <ul style="list-style-type: none"> Στάδιο III–IVA με υπολειπόμενη νόσο | <ul style="list-style-type: none"> Στάδιο III–IVA με υπολειπόμενη νόσο οποιαδήποτε μοριακού υποτύπου |
| Μεταστατική | <ul style="list-style-type: none"> Στάδιο IVB | <ul style="list-style-type: none"> Στάδιο IVB οποιαδήποτε μοριακού υποτύπου |

Mismatch repair deficient (MMRd), Lymphovascular space invasion (LVSI)

1. Ακτινοθεραπεία

Περίπου το 55% των ασθενών με καρκίνο του ενδομητρίου έχουν περιορισμένη στο μυομήτριο νόσο με χαρακτηριστικά χαμηλού κινδύνου και αντιμετωπίζονται μόνο με χειρουργική επέμβαση, η οποία σχετίζεται με 95% πιθανότητα επιβίωσης χωρίς υποτροπή στα 5 χρόνια.^{69 72 124 125} Η ακτινοθεραπεία περιλαμβάνει την ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης πυέλου (EBRT), την κοιλιακή βραχυθεραπεία και την πυελική ακτινοθεραπεία. Σύμφωνα με τις οδηγίες της ESGO⁷⁹ η χορήγηση επικουρικής θεραπείας δεν ενδείκνυται για την ομάδα χαμηλού προγνωστικού κινδύνου (Πίνακες 3 και 5). Εάν η μοριακή ταξινόμηση είναι γνωστή, συνιστάται η μη χορήγηση επικουρικής θεραπείας σε όγκους σταδίου I-II και POLEmut.

Τέσσερις τυχαιοποιημένες μελέτες και μια Cochrane μετα-ανάλυση αξιολόγησαν τον ρόλο της EBRT σε σταδίου I ενδομητρικό καρκίνο.^{99 126-132} Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Νορβηγία, 540 ασθενείς με κλινικό στάδιο I καρκίνο του ενδομητρίου που έλαβαν κοιλιακή βραχυθεραπεία μετά την επέμβαση κατανέμονται τυχαία σε πρόσθετο EBRT ή παρακολούθηση. Αν και τα ποσοστά κοιλιακής και πυελικής υποτροπής ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην EBRT από ό,τι στην ομάδα ελέγχου, τα ποσοστά επιβίωσης ήταν παρόμοια.¹³³ Ωστόσο, οι ασθενείς με όγκους grade 3 με διήθηση μυομητρίου >50% τείνουν να έχουν καλύτερο τοπικό έλεγχο και καλύτερη επιβίωση με EBRT σε σύγκριση με μόνο παρακολούθηση.¹³³ Τρεις διαφορετικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma- PORTEC 1 (n=714),¹²⁵ A Study in the Treatment of Endometrial Cancer/EN.5 -ASTEC/EN5 (n=905),¹²⁶ και Γυναικολογική Ογκολογική Ομάδα (GOG)¹²⁷ (n=392)) συνέκριναν την χορήγηση EBRT μετά την επέμβαση έναντι της παρακολούθησης μόνο μετά την επέμβαση.¹²⁹ Αυτές οι κλινικές δοκιμές και η μεταανάλυση Cochrane έδειξαν σημαντική μείωση του κινδύνου κοιλιακής και πυελικής υποτροπής με EBRT σε σύγκριση με την παρακολούθηση (14% έναντι 4% στην PORTEC 1, $p<0.001$), αλλά η συνολική επιβίωση δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.^{128 125 132} Σε αντίθεση, συνιστάται η χρήση επικουρικής θεραπείας για τις ενδιάμεσου-υψηλού προγνωστικού κινδύνου ομάδες (PORTEC 1 και GOG trials). Στην μελέτη PORTEC-2¹³⁰ η κοιλιακή βραχυθεραπεία και η EBRT συγκρίθηκαν σε 427 ασθενείς με υψηλό-ενδιάμεσο καρκίνο του ενδομητρίου. Το ποσοστό κοιλιακής υποτροπής σε 5 έτη ήταν λιγότερο από 2% και στις δύο ομάδες.¹³⁰ Οι περισσότερες από τις πυελικές υποτροπές (5% στην ομάδα κοιλιακής βραχυθεραπείας έναντι 2% στην ομάδα EBRT, $p=0.17$) συσχετίστηκαν με απομακρυσμένη μεταστατική νόσο. Το ποσοστό της απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου ή της επιβίωσης δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων.

Τα μοριακά προφίλ και οι βιοδείκτες τείνουν να ανατρέψουν το καθιερωμένο θεραπευτικό σενάριο όσον αφορά την επικουρική ακτινοθεραπεία. Είναι ενδιαφέρον ότι η μοριακή ταξινόμηση του ΕΚ σε συνδυασμό με κλινικοπαθολογικούς παράγοντες μπορεί να προτείνει ένα νέο προφίλ κινδύνου ως

καθοριστικό παράγοντα για την επικουρική ακτινοθεραπεία σε σταδίου I–II υψηλού-ενδιάμεσου κινδύνου καρκίνου ενδομητρίου (τυχαίοποιημένη δοκιμή PORTEC-4a).¹³⁴ Στην αναδρομική πολυκεντρική μελέτη πληθυσμού που διεξήχθη από τους Reijnen et al¹³⁵, Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE), η κατάσταση MMR προτάθηκε ως προγνωστικός βιοδείκτης σχετικά με την ανταπόκριση στην επικουρική ακτινοθεραπεία, δείχνοντας ότι η επικουρική ακτινοθεραπεία βελτιώνει την επιβίωση σε ασθενείς με MMRd ενδομητριοειδή ΕΚ.

2. Χημειοθεραπεία

Η επικουρική χημειοθεραπεία αποτελεί την βασική γραμμή θεραπείας για υψηλού κινδύνου ΚΕ. Αυτή η ομάδα κινδύνου περιλαμβάνει σταδίου III–IVA MMRd/p53 wt ενδομητριοειδές ΚΕ χωρίς υπολειπόμενη νόσο, σταδίου I–IVA p53abn με διήθηση μυομητρίου με ή χωρίς υπολειπόμενη νόσο, σταδίου I–IVA p53 wt/MMRd μη ενδομητριοειδές με διήθηση μυομητρίου, χωρίς υπολειπόμενη νόσο. Οι γυναίκες με POLEmut σταδίου I–II ΚΕ δεν χρειάζονται επικουρική θεραπεία.

Υπάρχει υψηλός κίνδυνος τόσο τοπικής όσο και απομακρυσμένης υποτροπής για την ομάδα υψηλού κινδύνου. Η EBRT μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής και ήταν παραδοσιακά η γραμμή θεραπείας για τους όγκους σταδίου III. Στη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη (RCT) PORTEC-3¹³⁶, η προσθήκη ταυτόχρονης επικουρικής χημειοθεραπείας στην EBRT συγκρίθηκε μόνο με την χρήση EBRT. Τα αποτελέσματα μετά από χρόνια παρακολούθησης έδειξαν ότι υπήρχε στατιστικά σημαντικό όφελος συνολικής επιβίωσης 5-7% στα 5 χρόνια στην ομάδα συνδυασμένης θεραπείας, με το μεγαλύτερο όφελος συνολικής επιβίωσης να παρατηρείται σε σταδίου III και ορώδεις καρκίνους.

Η ταυτόχρονη χορήγηση ακτινοθεραπείας και σισπλατίνης που ακολουθείται από καρβοπλατίνη-πακλιταξέλη ή η διαδοχική χορήγηση καρβοπλατίνης-πακλιταξέλης και ακτινοθεραπείας είναι κατάλληλα θεραπευτικά σχήματα, εάν είναι απαραίτητη η συνδυασμένη επικουρική θεραπεία (concurrent chemoradiotherapy (CTRT)). Ωστόσο, παραμένει ακόμα αμφιλεγόμενο εάν η CTRT έχει καλύτερα αποτελέσματα από την επικουρική χημειοθεραπεία μόνη ή την επικουρική ακτινοθεραπεία μόνη. Τρεις RCTs, και μια μετα-ανάλυση, εξέτασαν την προσθήκη χημειοθεραπείας στην EBRT και/ή στην κοιλιακή βραχυθεραπεία.¹³⁶⁻¹³⁹ Αυτές οι μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση επικουρικής χημειοθεραπείας καρβοπλατίνης-πακλιταξέλης για γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου σταδίου III–IVA όλων των ιστολογικών υποτύπων και επίσης για γυναίκες με ορώδη καρκίνο ενδομητρίου σταδίου I και II. Αν και το GOG258¹⁴⁰ δεν έδειξε πλεονέκτημα επιβίωσης με τη συνδυασμένη θεραπεία σε έξι κύκλους CT, η αυξημένη συχνότητα κοιλιακών και πυελικών υποτροπών στην ομάδα της χημειοθεραπείας μόνο υποστηρίζει τη χρήση συνδυασμένης θεραπείας είτε ως ταυτόχρονη θεραπεία με σισπλατίνη-ακτινοθεραπεία ακολουθούμενη από καρβοπλατίνη-πακλιταξέλη ή διαδοχική

καρβοπλατίνη-πακλιταξέλη και ακτινοθεραπεία. Ωστόσο, η χημειοθεραπεία μόνη της ή με κοιλιακή βραχυθεραπεία θα μπορούσε να είναι μια επιλογή, εάν έχει γίνει συστηματική λεμφαδενεκτομή.

Η χρήση της μοριακής ταξινόμησης για την επιλογή επικουρικής θεραπείας αξιολογήθηκε στους 423 ασθενείς της τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης PORTEC 3¹⁰⁹ όπου χρησιμοποιήθηκαν οι τέσσερις μοριακές υποομάδες (POLEmut, MMRd, p53abn, Χωρίς Ειδικό Μοριακό Προφίλ (NSMP)). Η συσχέτιση του μοριακού προφίλ με τα αποτελέσματα της επικουρικής θεραπείας (CTRT έναντι RT) και της επιβίωσης κατέδειξε τον ισχυρό ρόλο της μοριακής ταξινόμησης ως προγνωστικό βιοδείκτη για την αποτελεσματικότητα της επικουρικής χημειοθεραπείας. Οι ασθενείς με όγκο POLEmut είχαν εξαιρετική πρόγνωση ανεξάρτητα από το στάδιο της νόσου ή την επιλογή της θεραπείας (5ετής RFS 100% με CTRT και 97% με RT). Οι ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου p53abn είχαν τη χειρότερη πρόγνωση αλλά κέρδισαν σημαντικό όφελος από την CTRT σε σύγκριση με την RT (5ετής RFS 57% έναντι 36%, HR 0,52, 95% CI 0,30-0,91). Ο καρκίνος του ενδομητρίου MMRd συσχετίστηκε με ενδιάμεση πρόγνωση και δεν κέρδισε όφελος από τη συνδυασμένη επικουρική θεραπεία (5ετής RFS 68% έναντι 76%, HR 1,29, 95% CI 0,68-2,45). Στην υποομάδα με NSMP, σημειώθηκε επίσης μια ενδιάμεση πρόγνωση και η CTRT μπορεί ή όχι να σχετίζεται με βελτίωση του RFS (5ετής RFS 80% έναντι 68%, HR 0,68, 95% CI 0,36- 1,30). Αυτή η μελέτη ισχυροποιεί την εγκυρότητα της εφαρμογής του μοριακού προφίλ στην κλινική πρόγνωση και τη λήψη αποφάσεων και περαιτέρω ανάλυση αναμένεται στο προσεχές διεθνές πρόγραμμα Refining Adjuvant Treatment In Endometrial Cancer Based On Molecular Features (RAINBO).¹⁴¹

3. Ανοσοθεραπεία

Η ανάπτυξη νέων ανοσοθεραπευτικών στρατηγικών όπως οι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (immune checkpoint inhibitors) έχουν τη δυνατότητα να μεταμορφώσουν το πεδίο της ογκολογίας. Μέχρι στιγμής, έχουν εδραιωθεί ισχυρές απαντήσεις σε υποομάδες ασθενών, για παράδειγμα σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα, με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και σε MMRd όγκους, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων καρκίνου του ενδομητρίου.¹⁴²⁻¹⁴⁷ Αν και η κλινική αποτελεσματικότητα των αναστολέων των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού είναι εμφανής σε ένα υποσύνολο ασθενών, η επιλογή των ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν από αυτή τη θεραπεία παραμένει πρόκληση. Ένας μηχανισμός κλειδί προς όφελος των αναστολέων των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού είναι η ενεργοποίηση μιας ισχυρής, επαγόμενη από νεοαντιγόνα, απόκρισης των T-κυττάρων, κατά του όγκου. Πράγματι, η έρευνα ορόσημο του TCGA ανέδειξε μια σαφή σύνδεση μεταξύ του φορτίου μεταλλάξεων και της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος, που συνεπάγεται την εμπλοκή νεοαντιγόνων στην ενεργοποίηση κυτταροτοξικών T-κυττάρων.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

Επιπλέον, αρκετές κλινικές μελέτες έδειξαν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας υψηλού αριθμού νεοαντιγόνων, της ανοσοδιήθησης και της ανταπόκρισης στην ανοσοθεραπεία.¹⁵¹⁻¹⁵⁵ Ειδικότερα η παρουσία των CD8 κυτταροτοξικών T-κυττάρων και η έκφραση του ανοσοποιητικού συστήματος ελέγχου PD-1 και PD-L1 έχουν προταθεί ως σημαντικά προγνωστικοί παράγοντες.^{144 156}

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει υψηλούς αριθμούς ανοσογονικών μεταλλάξεων και ενισχυμένη αντικαρκινική ανοσοδιήθηση σε υπερμεταλλαγμένους POLE-mutant όγκους και σε MSI/MMRd καρκίνους ενδομητρίου.^{115 157-159} Οι μελέτες αυτές σε συνδυασμό με τα ολοένα και περισσότερα δεδομένα που συνδέουν το φορτίο μετάλλαξης, την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού και την ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία καθιστά τους POLE-mutant και MSI καρκίνους κατάλληλους για θεραπεία με immune checkpoint inhibitors.^{144 150-153 160} Αυτό υποστηρίζεται περαιτέρω από πρόσφατες δημοσιευμένες περιπτώσεις που υπογραμμίζουν την αποτελεσματικότητα των αντι-PD-1 αναστολέων σε προχωρημένου σταδίου POLE-mutant ή σε MSI/MMRd καρκίνους, συμπεριλαμβανομένων των ενδομητρίων.^{147 161 162}

Καθώς οι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συνδέονται με μεγάλο κόστος και σημαντικές παρενέργειες, είναι απαραίτητη η κατάλληλη επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από αυτήν την θεραπεία. Οι ασθενείς με νόσο χαμηλού/ενδιάμεσου κινδύνου με μεταλλάξεις POLE έχουν άριστη πρόγνωση με την καθιερωμένη θεραπεία, και επομένως η ανοσοθεραπεία δεν προβλέπεται να τους ωφελήσει ιδιαίτερα.^{120 163 164} Ωστόσο, (αν και σπάνια εμφανίζονται) ασθενείς με μεταλλάξεις POLE ή MSI με υποτροπιάζουσα ή μεταστατική νόσο είναι πιθανοί υποψήφιοι για ανοσοθεραπεία.^{147 161 162} Το FDA (Food and Drug Administration)¹⁶⁵, μάλιστα, έχει δώσει έγκριση για τη χρήση ενός αναστολέα έναντι του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου σε όλους τους μεταστατικούς καρκίνους που χαρακτηρίζονται από μικροδορυφορική αστάθεια, ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο. Στοχεύοντας στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας με την μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια, η πρόοδος στην έρευνα των ανοσολογικών βιοδεικτών φαίνεται απαραίτητη για την εξατομικευμένη ανοσοθεραπεία του καρκίνου είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συνδυασμένη θεραπεία.

ΣΤ. Ψυχολογική υποστήριξη γυναικών με καρκίνο ενδομητρίου

Το καρκίνωμα του ενδομητρίου, ακόμη και ως καρκίνος με σχετικά καλή πρόγνωση, είναι μια απειλητική για τη ζωή ασθένεια. Η θεραπεία μπορεί να προκαλέσει σημαντικές τοξικότητες που προκαλούν σημαντικές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες παρενέργειες, λειτουργική απώλεια σε διάφορους τομείς συμπεριφοράς και ζωής καθώς και ψυχοκοινωνική δυσφορία. Η ασθενής και οι φροντιστές της μπορεί να αντιμετωπίσουν μεγάλες προκλήσεις όσον αφορά την αντιμετώπιση και την προσαρμογή.

Ως εκ τούτου, η συνεχής αξιολόγηση για ψυχολογική δυσφορία, σεξουαλική δυσλειτουργία και ψυχιατρική συννοσηρότητα, καθώς και η αναγνώριση των ψυχοκοινωνικών αναγκών είναι μείζονος σημασίας. Το πρώτο βήμα περιλαμβάνει μια έγκαιρη αξιολόγηση και αναγνώριση της δυσφορίας του ασθενούς.¹⁶⁶ Υπάρχουν πολλά τυποποιημένα και επικυρωμένα διαθέσιμα όργανα προσυμπτωματικού ελέγχου, όπως η Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης Νοσοκομείου ή το εύχρηστο Θερμόμετρο Δυσφορίας.¹⁶⁷ Ανάλογα με το αποτέλεσμα της διαγνωστικής διαδικασίας, θα πρέπει να προσφέρονται διάφορες παρεμβάσεις όπως συμβουλευτική, ατομική ή ομαδική ψυχοθεραπεία, ψυχοεκπαιδευτικές παρεμβάσεις, θεραπείες τέχνης ή τεχνικές χαλάρωσης. Για ασθενείς με ασθένεια που αφορά τα γεννητικά όργανα, ο ίδιος ο καρκίνος, η χειρουργική θεραπεία και η επακόλουθη ορμονική απώλεια μπορεί να επηρεάσουν τη σεξουαλική λειτουργία. Επομένως, η συζήτηση και η αντιμετώπιση των σεξουαλικών προβλημάτων θα πρέπει να ενσωματωθεί ως μέρος μιας ολιστικής προσέγγισης.

Προκειμένου να ενδυναμωθούν οι ασθενείς να αντιμετωπίσουν τις σωματικές και ψυχοκοινωνικές μακροπρόθεσμες παρενέργειες της νόσου, τη θεραπεία και να διατηρήσουν την ποιότητα ζωής τους, θα πρέπει να λαμβάνουν ένα εξατομικευμένο σχέδιο φροντίδας επιβίωσης που να περιλαμβάνει ενημέρωση και εκπαίδευση τρόπου ζωής και πρόληψη δευτερογενών κακοηθειών και άλλες ασθένειες. Η επαφή με τις ομάδες υποστήριξης θα πρέπει να προσφέρεται σε όλους τους ασθενείς.

VI. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Σκοπός

Στόχος της παρούσης εργασίας είναι να διαπιστώσουμε εάν η ύπαρξη μικροδορυφορικής αστάθειας επηρεάζει την βιολογική συμπεριφορά των χαμηλής διαφοροποίησης ενδομητρικών καρκινωμάτων, όλων των ιστολογικών υπότυπων, αλλά και να μελετήσουμε την πιθανή σημασία της απώλειας μεμονωμένων MMR πρωτεϊνών. Δεδομένου ότι τα grade 3 καρκινώματα έχουν συχνότερα επιθετική βιολογική συμπεριφορά και μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν μεταστατική νόσο, θεωρούμε σημαντικό να μελετήσουμε εάν η παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας στην ομάδα αυτή των καρκινωμάτων θα μπορούσε να επηρεάζει τη βιολογική τους συμπεριφορά. Εξ άλλου, είναι πολύ πιθανό οι ασθενείς αυτές να μπορούσαν να ωφεληθούν από μία θεραπεία που θα στόχευε στην αναστολή της δράσης των μορίων που σχετίζονται με τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο.

Λαμβάνοντας υπόψιν ότι οι μεταλλάξεις του p53 σχετίζονται, στον ενδομητρικό καρκίνο, με επιθετικότερη βιολογική συμπεριφορά, θελήσαμε επίσης να συσχετίσουμε την έκφραση των MMR πρωτεϊνών με την παρουσία ή όχι ανώμαλης (aberrant) έκφρασης του p53, στην προσπάθεια να μελετήσουμε στο δικό μας υλικό, εάν η παρουσία μεταλλαγμένου p53 συνδέεται με παράγοντες κακής πρόγνωσης σε σχέση με την παρουσία ή όχι μικροδορυφορικής αστάθειας.

B. Υλικά και μέθοδοι

1. Πληθυσμός μελέτης

Υποψήφιος να συμπεριληφθούν στο παρόν ερευνητικό πρωτόκολλο ήταν γυναίκες που είχαν διαγνωστεί και αντιμετωπιστεί με χαμηλής διαφοροποίησης (grade 3) καρκίνο ενδομητρίου από το 2001 έως το 2017 στο εξειδικευμένο Τμήμα Γυναικολογικής Ογκολογίας της Γυναικολογικής Κλινικής ΙΑΣΩ. Κριτήριο εισαγωγής αποτέλεσε η παθολογοανατομική διάγνωση από έμπειρο παθολογοανατόμο που εξειδικεύεται στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα αλλά και η χειρουργική αντιμετώπιση με ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων συνοδευόμενη από πυελική ή/και παρα-αορτική λεμφαδενεκτομή και ενίοτε επιπλεκτομή.

Από τη μελέτη των ιστολογικών εξετάσεων βρέθηκαν 165 ασθενείς με χαμηλής διαφοροποίησης ενδομητρικά καρκινώματα. Ωστόσο, 57 ασθενείς δεν είχαν την κατάλληλη χειρουργική σταδιοποίηση, ενώ 7 είχαν ιστορικό καρκίνου μαστού και δεν συμπεριλήφθηκαν στην εργασία. Ο τελικός πληθυσμός

της μελέτης αποτελείται από 101 περιστατικά. Τα 101 περιστατικά της μελέτης αφορούσαν σε 41 ενδομητριοειδή και 36 ορώδη καρκινώματα, 8 μικτούς μυλλεριανούς όγκους (MMT), 4 διαυγοκυτταρικά, 5 αδιαφοροποίητα και 7 μεικτά καρκινώματα.

Σε καμία από τις ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα εργασία δεν είχε προηγηθεί προεγχειρητική χημειοθεραπεία. Η παρακολούθηση των ασθενών ήταν δυνατή για 77 περιστατικά, καθώς για 24 γυναίκες δεν ήταν δυνατή η συλλογή στοιχείων επιβίωσης. Από τις 77, οι 66 γυναίκες έλαβαν επικουρική θεραπεία. Θεραπεία με χημειοθεραπεία και βραχυθεραπεία δόθηκε σε 12 ασθενείς, ενώ 18 έλαβαν συνδυασμό χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. Βραχυθεραπεία και ακτινοθεραπεία χρησιμοποιήθηκε σε 3 περιπτώσεις, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και βραχυθεραπεία σε 3 ασθενείς, ενώ 17 γυναίκες έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία, 8 μόνο βραχυθεραπεία και 5 μόνο ακτινοθεραπεία.

Προχωρήσαμε στην συλλογή στοιχείων εκ του ιστορικού, της ιστολογικής εξέτασης και της παρακολούθησης των ασθενών/βιογραφικά στοιχεία, όπως η ηλικία των ασθενών, η εντόπιση του καρκινώματος, το βάθος διήθησης του μυομητρίου, το χειρουργικό στάδιο της νόσου σύμφωνα με τα δεδομένα της International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO 2009) και η παρουσία λεμφαγγειακών εμβόλων (LVSI) και λεμφαδενικών μεταστάσεων, αλλά και στον υπολογισμό του χρόνου ελεύθερου νόσου και της συνολικής επιβίωσης των ασθενών. Καταχωρήσαμε τα ανωτέρω στοιχεία σε ηλεκτρονική βάση δεδομένων και συλλέξαμε τα δεδομένα της μελέτης στον πίνακα 6.

2. Ανοσοϊστοχημεία

Για κάθε περιστατικό επιλέχθηκε η καταλληλότερη τομή για επεξεργασία μέσω μικροσκόπησης των πλακιδίων αιματοξυλίνης-ηωσίνης των χειρουργικών παρασκευμάτων και πραγματοποιήθηκε η συλλογή των αντίστοιχων κύβων παραφίνης από το αρχείο. Από κάθε κύβο παραφίνης, πάρθηκαν πέντε τομές πάχους 4 μm και χρησιμοποιήθηκαν για την ανοσοϊστοχημική ανάλυση των MMR πρωτεϊνών και του p53. Απορρίφθηκαν ιστολογικές τομές που περιλάμβαναν εκτεταμένες περιοχές νέκρωσης ή/και έντονης φλεγμονής καθώς δεν θα υπήρχε αποτελεσματική χρώση και συνεπώς αποτελεσματική εξαγωγή συμπεράσματος.

Σε επιλεγμένες περιπτώσεις έγινε ανοσοϊστοχημική μελέτη με τα αντισώματα p16, PTEN, Napsin, αλλά και για την ανίχνευση υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης, στην προσπάθεια επανακαθορισμού του ιστογενετικού τύπου του καρκινώματος.

Για την ανοσοϊστοχημική ανάλυση των τεσσάρων πρωτεϊνών επιδιόρθωσης (MMR protein expression) MLH1, PMS2, MSH2 και MSH6 χρησιμοποιήθηκαν Dako FLEX ready-to-use antibodies. Πιο ειδικά, για την πρωτεΐνη επιδιόρθωσης MLH1 χρησιμοποιήθηκε αντι-ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικίου, clone ES05, για την πρωτεΐνη επιδιόρθωσης MLH2 αντι-ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα

κουνελιού, clone FE11, για την πρωτεΐνη επιδιόρθωσης MSH6 αντι-ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα κουνελιού, clone EP49, και για την πρωτεΐνη επιδιόρθωσης PMS2 αντι-ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα κουνελιού, clone EP51. Για την ανοσοϊστοχημική μελέτη του p53 χρησιμοποιήθηκε το En Vision FLEX TRS, Dako, clone D07. Η αξιολόγηση της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης των δεικτών έγινε από δυο ανεξάρτητους παρατηρητές, με την χρήση οπτικού μικροσκοπίου (ΤΔ και ΑΠ). Τυχόν διαφορές στην αξιολόγηση ορισμένων πλακιδίων επανεξετάστηκαν υπό κοινό μικροσκόπιο.

3. Μέθοδος αξιολόγησης των ανοσοϊστοχημικών χρώσεων

Για την ανοσοϊστοχημική έκφραση των πρωτεϊνών επιδιόρθωσης του DNA MLH1, PMS2, MSH2 και MSH6 εκτιμήθηκε η πυρηνική χρώση. Ως εσωτερικοί θετικοί μάρτυρες χρησιμοποιήθηκαν τα παρακείμενα μη νεοπλασματικά επιθηλιακά κύτταρα, τα στρωματικά κύτταρα και τα λεμφικά κύτταρα. Εκτιμήθηκε η έκφραση κάθε μίας από τις τέσσερις πρωτεΐνες επιδιόρθωσης για κάθε περιστατικό. Περιστατικά με παρουσία χρώσης των καρκινικών κυττάρων ίσης ή και πιο ισχυρής σε σχέση με τους εσωτερικούς θετικούς μάρτυρες θεωρήθηκαν ως θετικά για τον συγκεκριμένο δείκτη. Περιστατικά με πλήρη απουσία πυρηνικής χρώσης των καρκινικών κυττάρων σε σχέση με τους εσωτερικούς θετικούς μάρτυρες θεωρήθηκαν ως αρνητικά για τον συγκεκριμένο δείκτη. Όγκοι με απώλεια της έκφρασης των πρωτεϊνών επιδιόρθωσης του DNA (MMR deficient) χαρακτηρίστηκαν οι όγκοι οι οποίοι παρουσίασαν αρνητική έκφραση για τουλάχιστον μία από τις υπό μελέτη πρωτεΐνες επιδιόρθωσης του DNA. Οι λοιποί όγκοι χαρακτηρίστηκαν ως όγκοι με παρουσία έκφρασης των πρωτεϊνών επιδιόρθωσης του DNA (MMR proficient) (εικόνες 3-6).

Η ανοσοϊστοχημική έκφραση του p53 αξιολογήθηκε ως ανώμαλη (aberrant), όταν η χρώση ήταν έντονη πυρηνική σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80% των νεοπλασματικών κυττάρων ή όταν ήταν πλήρως αρνητική. Διάχυτα κυτταροπλασματική χρώση που επίσης θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει έναν μεταλλαγμένο ανοσοφαινότυπο δεν παρατηρήθηκε στο δικό μας υλικό. Η εστιακή ή ασθενής έκφραση του p53 θεωρήθηκε μη μεταλλαγμένη (p53 wild type).

4. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το πρόγραμμα SPSS version 23.0 (Armonk, NY). Οι σχέσεις των ποιοτικών μεταβλητών διερευνήθηκαν με χ^2 ή με Fisher's exact test, ενώ το t-test χρησιμοποιήθηκε για την συνεχείς μεταβλητές. Η επιβίωση – ελεύθερη νόσου (disease-free survival, DFS) υπολογίστηκε ως η περίοδος σε μήνες από τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης έως τον χρόνο τοπικής υποτροπής ή εκταταμένης διασποράς νόσου, ενώ η συνολική επιβίωση (overall survival, OS) ως η περίοδος σε μήνες από τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης έως τον θάνατο.

Για την στατιστική ανάλυση της επιβίωσης των ασθενών σε σχέση με τους υπό μελέτη παράγοντες χρησιμοποιήθηκε μονοπαραγοντική ανάλυση με log rank test και ακολούθως δημιουργήθηκαν οι αντίστοιχες καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier curves.

Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκαν πολυπαραγοντικά μοντέλα ανάλυσης επιβίωσης (Cox proportional hazards regression) για την εκτίμηση της επίδρασης των ποικίλων υπό μελέτη μεταβλητών στην επιβίωση των ασθενών. Στα πολυπαραγοντικά μοντέλα επιβίωσης συμμετείχαν τόσο μεταβλητές που έδειξαν στατιστικά σημαντική επίδραση στην μονοπαραγοντική ανάλυση ($p < 0.05$) όσο μεταβλητές που παρουσιάζουν κλινικό ενδιαφέρον στην επιβίωση των ασθενών, ασχέτως με το στατιστικό αποτέλεσμα στην μονοπαραγοντική ανάλυση.

Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι στατιστικές συσχετίσεις όταν η τιμή p ήταν χαμηλότερη του 0.05.

Γ. Αποτελέσματα

1. Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Ο μέσος όρος ηλικίας του πληθυσμού της μελέτης είναι τα 65 έτη. Στην πλειοψηφία των περιστατικών ο όγκος εντοπιζόταν στον πυθμένα ($N=42$) και στο σώμα ($N=47$), ενώ σε 12 περιπτώσεις στον ισθμό. Διήθηση του μυομητρίου $>50\%$ (Ib) παρατηρείται στο 42.6% του πληθυσμού ($N=43$), ενώ $<50\%$ (Ia) στο 57.4% ($N=58$). Όσον αφορά την σταδιοποίηση, 49 ασθενείς είχαν νόσο σταδίου I, 9 ασθενείς σταδίου II, ενώ 53 ασθενείς ήταν προχωρημένου σταδίου (στάδιο III: $N=35$, στάδιο IV: $N=8$). Λεμφαδενικές μεταστάσεις εντοπίστηκαν σε 30, ενώ λεμφαγγειακά έμβολα σε 29 περιπτώσεις. Υποτροπή της νόσου εντοπίστηκε στο 26% του πληθυσμού ($N=20/77$), ενώ θάνατος στο 16.9% ($N=13/77$) (Πίνακας 6).

2. Ανοσοϊστοχημική μελέτη και συσχέτιση με κλινικοπαθολογικές παραμέτρους

Από το σύνολο των 101 περιστατικών, 30 όγκοι βρέθηκαν να είναι MMR deficient (29,7%) και 71 MMR proficient (70,3%) ενώ το 59,4% ($N=60$) των καρκινωμάτων παρουσίασαν ανώμαλη έκφραση της p53 (p53abn) και το 40,6% ($N=41$) ήταν μη μεταλλαγμένα (p53 wild type). Στη συνέχεια πραγματοποιήσαμε τη συνεκτίμηση της μικροδορυφορικής αστάθειας και της p53 με τα λοιπά κλινικά και παθολογοανατομικά στοιχεία που συλλέξαμε.

Η πλειοψηφία των MMRd όγκων ήταν ενδομητριοειδούς τύπου (73,3%), ενώ τα MMRp περιστατικά κυρίως μη ενδομητριοειδούς ιστολογικού τύπου (73,8%) ($p < 0,001$). Βάθος διήθησης μυομητρίου $>50\%$ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικά πιο συχνά σε MMRd ($n=18/29$, 60%), σε σύγκριση με

MMRp καρκινώματα (25/71, 35,2%) ($p=0,021$). Το ποσοστό των όγκων που εντοπίζονται στον ισθμό βρέθηκε να είναι διπλάσιο στα MMRd ($n=6/30$, 20%) σε σχέση με τα MMRp περιστατικά ($n=6/71$, 8,5%), ωστόσο αυτή η διαφορά δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,378$). Όταν μελετήσαμε την έκφραση του p53, βρήκαμε ότι η p53 aberrant (ανώμαλη) έκφραση συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με proficient MMR όγκους (85%) σε σχέση με deficient MMR όγκους (15%) ($p<0.001$) αλλά και με μη ενδομητριοειδή (76,7%) σε σχέση με ενδομητριοειδή καρκινώματα (23,3%) ($p<0.001$). Η παρουσία ή απουσία έκφρασης των πρωτεϊνών επιδιόρθωσης ή η έκφραση του p53 δεν συσχετίστηκαν με κανένα από τα λοιπά κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά: εντόπιση της νόσου, λεμφαδενικές μεταστάσεις, παρουσία λεμφαγγειακών εμβόλων, στάδιο της νόσου κατά FIGO. Τα ποσοστά υποτροπής και θανάτου ήταν υψηλότερα για τις ασθενείς με MMRp καρκίνους, ωστόσο αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.193$ και $p=0.165$, αντίστοιχα). Τα παραπάνω αποτελέσματα παρουσιάζονται αναλυτικά στους πίνακες 7 και 8.

3. Ανάλυση επιβίωσης

Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών διήρκεσε 55 μήνες (εύρος, 12-178 μήνες) και ήταν παρόμοιος για τις δυο κατηγορίες (MMRd, MMRp).

Κατά την μονοπαραγοντική ανάλυση (univariate analysis, Kaplan-Meier test) δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της έκφρασης πρωτεϊνών επιδιόρθωσης και επιβίωσης – ελεύθερη νόσου (DFS) ($p=0,21$). Ενώ παρατηρήθηκε η τάση για μεγαλύτερη ολική επιβίωση (OS) στα περιστατικά με MMRd όγκους, δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,056$) (διάγραμμα 1). Η πολυπαραγοντική ανάλυση δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Η έκφραση του p53 δεν φάνηκε να επηρεάζει την επιβίωση ($p=0,28$ για DFS, $p=0,53$ για OS).

4. Ξεχωριστή ανάλυση για ενδομητριοειδή και μη ενδομητριοειδή καρκινώματα

Για την πιο λεπτομερή μελέτη του κάθε ιστολογικού τύπου αναλύσαμε ξεχωριστά τους δυο υπότυπους, ενδομητριοειδή και μη ενδομητριοειδή καρκινώματα. Ενδομητριοειδείς MMRd όγκοι βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικά με αυξημένο βάθος διήθησης μυομητρίου, λεμφαδενικές μεταστάσεις και προχωρημένο στάδιο νόσου ($p=0.035$, $p=0.011$ and $p=0.028$ respectively) (Πίνακας 9). Για τους μη ενδομητριοειδείς όγκους δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με καμία από τις υπό μελέτη παραμέτρους (τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται).

Η ανάλυση επιβίωσης πραγματοποιήθηκε μόνο για τα ενδομητριοειδή καρκινώματα, καθώς στα μη ενδομητριοειδή dMMR καρκινώματα δεν καταγράφηκε καμία υποτροπή ή θάνατος. Κατά την

μονοπαραγοντική ανάλυση δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης των πρωτεϊνών επιδιόρθωσης και την επιβίωση– ελεύθερη νόσου (DFS) ($p=0,8$) ή την ολική επιβίωση (OS) ($p=0,83$) (τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται). Η πολυπαραγοντική ανάλυση επίσης δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

5. Ξεχωριστή ανάλυση της κάθε πρωτεΐνης επιδιόρθωσης του DNA

Η απώλεια έκφρασης της κάθε πρωτεΐνης επιδιόρθωσης του DNA στους MMRd όγκους παρατηρήθηκε ως εξής: συνδυασμένη απώλεια της MLH1 and PMS2 ($n=11$), συνδυασμένη απώλεια της MSH2 and MSH6 ($n=8$), μεμονωμένη απώλεια της PMS2 ($n=3$), μεμονωμένη απώλεια της MSH6 ($n=8$).

Επειδή η απώλεια έκφρασης των πρωτεϊνών επιδιόρθωσης του DNA βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικά πιο συχνή στους ενδομητριοειδείς όγκους, αναλύσαμε την έκφραση κάθε πρωτεΐνης ξεχωριστά στο σύνολο αυτών των καρκίνων. Η απώλεια έκφρασης μόνο της MSH6 βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με λεμφαδενικές μεταστάσεις ($p=0,04$), ενώ η απώλεια έκφρασης των PMS2 και MLH1 με αυξημένο βάθος διήθησης του μυομητρίου ($p=0,019$ και $p=0,036$, αντίστοιχα). Η απώλεια έκφρασης της PMS2 φάνηκε να συνδέεται με προχωρημένο στάδιο νόσου, ωστόσο αυτή η διαφορά δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0,087$).

Καθώς δεν εντοπίστηκε καμία στατιστικά σημαντική σχέση με τους υπό μελέτη παράγοντες και τους μη ενδομητριοειδείς όγκους, δεν μελετήθηκαν περαιτέρω οι κάθε πρωτεΐνες ξεχωριστά για αυτούς τους όγκους.

6. Ομαδοποιημένη μελέτη της έκφρασης του p53 σε σχέση με την έκφραση των MMR πρωτεϊνών

Για την αξιολόγηση της σύγχρονης έκφρασης του p53 (φυσιολογική (wild type) ή ανώμαλη (aberrant)), σε σχέση με την έκφραση των MMR πρωτεϊνών, δημιουργήσαμε τέσσερις υπο-ομάδες:

ομάδα 1: MMRp/ p53wild type ($N=20$, 19,8%)

ομάδα 2: MMRp/ p53abn ($N= 51$, 50,5%)

ομάδα 3: MMRd/ p53wild type ($N=21$, 20,8%)

ομάδα 4: MMRd/ p53abn ($N=9$, 8,9%).

Μελετώντας την συσχέτιση αυτών των ομάδων με τις λοιπές κλινικές και παθολογοανατομικές παραμέτρους, μόνο ο ιστολογικός τύπος φάνηκε να εμφανίζει στατιστικά σημαντικές διαφορές. Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα 2 ήταν κυρίως μη ενδομητριοειδούς υπότυπου και η ομάδα 3 κυρίως

ενδομητριοειδούς υπότυπου (πίνακας 10). Στην ανάλυση επιβίωσης δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τεσσάρων ομάδων.

7. Μελέτη επικουρικής θεραπείας

Με σκοπό την διερεύνηση της επίδρασης της επικουρικής θεραπείας στην επιβίωση σε σχέση με την έκφραση των πρωτεϊνών επιδιόρθωσης πραγματοποιήσαμε μονοπαραγοντική ανάλυση. Δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των MMRd and MMRp περιστατικών που δέχθηκαν επικουρική θεραπεία σε σχέση με την επιβίωση– ελεύθερη νόσου (DFS) ($p=0,33$) ή την ολική επιβίωση (OS) ($p=0,13$), αλλά ούτε όταν μελετήσαμε ξεχωριστά τους ενδομητριοειδείς καρκίνους.

Α. Συζήτηση

Για πολλά χρόνια η ανίχνευση μικροδορυφορικής αστάθειας σε καρκινώματα ενδομητρίου είχε μοναδικό σκοπό την απομόνωση περιστατικών με σύνδρομο Lynch. Η έγκριση από το FDA για τη χρήση ενός αναστολέα έναντι του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου σε όλους τους μεταστατικούς καρκίνους που χαρακτηρίζονται από μικροδορυφορική αστάθεια, ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τύπο, οδήγησε στην ανάγκη για έλεγχο πιθανής παρουσίας μικροδορυφορικής αστάθειας σε κάθε νεοεμφανιζόμενο καρκίνο του ενδομητρίου. Σκοπός ήταν να ανιχνευθεί πιο συγκεκριμένα ο τύπος ενδομητρικού καρκίνου που θα μπορούσε σε μεταστατική ή υποτροπιάζουσα νόσο να ωφεληθεί από την νέα αυτή θεραπευτική προσέγγιση¹⁶⁸. Τέλος, οι κατευθυντήριες οδηγίες των ESGO/ESTRO/ESP, για τη θεραπευτική αντιμετώπιση γυναικών με καρκίνο ενδομητρίου, όπως δημοσιεύτηκαν το 2021, προτρέπουν στη μοριακή ταξινόμηση όλων των ενδομητρικών καρκινωμάτων ιδιαίτερα όσων είναι χαμηλής διαφοροποίησης⁷⁹. Όλα τα παραπάνω υποδηλώνουν τη σημαντικότητα αναγνώρισης της παρουσίας μικροδορυφορικής αστάθειας σε ενδομητρικούς καρκίνους, ιδιαίτερα σε καρκίνους χαμηλής διαφοροποίησης αλλά και την ανάγκη διενέργειας μελετών που θα ανίχνευαν τη σημασία της κυρίως σε καρκινώματα υψηλής επικινδυνότητας.

Στη μελέτη μας, φάνηκε ότι σε χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα ενδομητρίου η παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τον ενδομητριοειδή υπότυπο. Ωστόσο 26,7% των MMRd όγκων ήταν μη ενδομητριοειδούς τύπου. Το θέμα της παρουσίας μικροδορυφορικής αστάθειας σε μη ενδομητριοειδείς τύπους, κυρίως σε ορώδη καρκινώματα, είναι υπό συζήτηση. Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η ιστολογική διάγνωση ορώδους τύπου είναι ασύμβατη με παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας και μάλιστα έχει προταθεί ότι η παρουσία MSI μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστικό εργαλείο για την διαφορική διάγνωση μεταξύ ενός χαμηλής διαφοροποίησης ενδομητριοειδούς και ενός ορώδους ενδομητρικού καρκινώματος¹⁶⁹. Όμως, από τη

μελέτη του Mills et al⁹¹ φάνηκε ότι ενίοτε, ορώδη, διαυγοκυτταρικά αλλά και καρκινοσαρκώματα μπορούν να παρουσιάζουν μικροδορυφορική αστάθεια, γεγονός που παρατηρήθηκε και στην δική μας μελέτη.

Οπωσδήποτε θα πρέπει να σημειωθεί η μεγάλη ασυμφωνία μεταξύ παρατηρητών, ακόμα και μεταξύ παθολογοανατόμων εξειδικευμένων στο γυναικολογικό σύστημα, στην ιστογενετική ταξινόμηση των χαμηλής διαφοροποίησης ενδομητρικών καρκινωμάτων. Όπως έχει αναφερθεί και από τον Soslow¹⁶⁶, ιδιαίτερα ενδομητριοειδείς καρκίνοι με μικροδορυφορική αστάθεια μπορούν να εμφανίζουν κυτταρική ατυπία που να μιμείται ορώδη καρκινώματα αλλά και ανοσοϊστοχημικά, γνωρίζουμε πλέον ότι υπάρχουν p53 μεταλλαγμένα ενδομητριοειδή καρκινώματα. Ως εκ τούτου, θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι στον πληθυσμό μας, όλα τα μη ενδομητριοειδή καρκινώματα που εμφάνιζαν μικροδορυφορική αστάθεια αφορούσαν στην ουσία σε ενδομητριοειδείς όγκους. Ωστόσο, με βάση τα αποτελέσματα μας, τουλάχιστον 3 ορώδη και 1 διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα με τυπικά τόσο μορφολογικά όσο και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά παρουσίασαν απουσία έκφρασης σε μια ή περισσότερες από τις πρωτεΐνες επιδιόρθωσης υπό μελέτη, ενισχύοντας έτσι τα ευρήματα από τη μελέτη του Mills.

Αναλύοντας τα λοιπά κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που μελετήσαμε στο σύνολο του πληθυσμού της παρούσας έρευνας, όπως η ηλικία, η εντόπιση του όγκου, το βάθος διήθησης του μυομητρίου, η παρουσία λεμφαγγειακών εμβόλων, η παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων και το στάδιο της νόσου, μόνο το βάθος διήθησης του μυομητρίου φάνηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τους όγκους με μικροδορυφορική αστάθεια.

Όσον αφορά την επιβίωση των ασθενών, παρατηρήθηκε εμφανής τάση προς αυξημένα ποσοστά υποτροπής και θανάτου στις ασθενείς με MMRp όγκους σε σύγκριση με τις ασθενείς με MMRd όγκους. Το παραπάνω εύρημα συνάδει με τα αποτελέσματα και άλλων ερευνητών¹⁷⁰ και προφανώς οφείλεται στο ότι οι περισσότεροι MMRp όγκοι ήταν μη ενδομητριοειδούς τύπου και ανοσοϊστοχημικά εμφάνιζαν σε στατιστικά σημαντικά ποσοστά μεταλλαγμένο p53. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, παρότι στατιστικά μη σημαντικά, οι ασθενείς με μικροδορυφορική αστάθεια βρέθηκε να παρουσιάζουν καλύτερη ολική επιβίωση (OS) ($p=0,056$), ενώ η πολυπαραγοντική ανάλυση δεν ανέδειξε καμία συσχέτιση μεταξύ μικροδορυφορικής αστάθειας και επιβίωσης.

Απομονώνοντας μόνο τις περιπτώσεις ενδομητριοειδούς καρκίνου, οι MMRd όγκοι φάνηκε να συσχετίζονται με χαρακτηριστικά ενδεικτικά επιθετικής συμπεριφοράς, όπως λεμφαδενικές μεταστάσεις και αυξημένο στάδιο νόσου. Ωστόσο, τα ποσοστά επιβίωσης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων, MMRd και MMRp. Στον πληθυσμό της μελέτης μας, για καμία ασθενή με μη ενδομητριοειδές καρκίνωμα και μικροδορυφορική αστάθεια δεν καταγράφηκε υποτροπή ή θάνατος, συνεπώς η ανάλυση επιβίωσης δεν πραγματοποιήθηκε για τα μη ενδομητριοειδή καρκινώματα.

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, η συσχέτιση της μικροδορυφορικής αστάθειας με την κλινική πρόγνωση παραμένει αμφιλεγόμενη. Στην μεγάλη μελέτη των McMeekin et al¹⁷¹, συμπεριλήφθηκαν 1024 ενδομητριοειδείς καρκίνοι και φάνηκε ότι η πρόγνωση είναι παρόμοια μεταξύ των όγκων με παρουσία (MMRp) και απουσία (MMRd) έκφρασης πρωτεϊνών επιδιόρθωσης του DNA. Παρόμοια αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν στην μελέτη του Zigelboirn et al¹⁷².

Σε μελέτες στις οποίες συμπεριλήφθηκαν τόσο ενδομητριοειδή αλλά και μη ενδομητριοειδή καρκινώματα, παρουσιάσθηκαν χειρότερα ποσοστά υποτροπής και ποσοστά θνησιμότητας για τους MMRp όγκους^{170 173}. Ωστόσο, στην συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από τον Diaz-Padilla et al δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ επιβίωσης και παρουσίας ή όχι ανοσοϊστοχημικής έκφρασης των MMR πρωτεϊνών¹⁷⁴. Τέλος, ο Nelson et al¹⁷⁵ συμπεριέλαβαν στην έρευνα τους 64 χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνους ενδομητρίου όλων των ιστολογικών τύπων και παρατήρησαν χειρότερη έκβαση σε αυξημένου σταδίου περιπτώσεις με μικροδορυφορική αστάθεια. Τέτοιες ασυμφωνίες ίσως είναι το αποτέλεσμα της εμφανούς ετερογένειας των περιστατικών ανάμεσα στις διάφορες μελέτες, της μεταβλητότητας εντός της μελέτης (inter-study variability) αλλά και της χρήσης διαφορετικών τεχνικών για την ανίχνευση της μικροδορυφορικής αστάθειας. Επιπρόσθετα, η χρήση τεχνολογίας μικροσυστοιχίας ιστών από ορισμένους μελετητές μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την παραμέληση της παρουσίας υποκλωνικής έκφρασης και συνεπώς την επιρρέπεια σε σφάλματα ταξινόμησης όσον αφορά την ταξινόμηση των όγκων σε αυτούς με παρουσία (MMRp) ή απουσία (MMRd) έκφρασης πρωτεϊνών επιδιόρθωσης του DNA.

Όταν μελετήσαμε την έκφραση των MMR πρωτεϊνών σε σχέση με την παρουσία ή όχι ανώμαλης (aberrant) έκφρασης του p53, βρήκαμε ότι οι όγκοι με μικροδορυφορική αστάθεια και συγχρόνως μεταλλαγμένο p53 δεν έχουν διαφορετική συμπεριφορά σε σχέση με τις περιπτώσεις με μικροδορυφορική αστάθεια και φυσιολογική έκφραση της p53. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώνει την θεωρία των 'πολλαπλών ταξινομητών', όπου στην περίπτωση συνύπαρξης πολλαπλών ανοσοφαινότυπων φαίνεται ότι επικρατεί αυτός με την καλύτερη πρόγνωση. Επομένως σε περιπτώσεις MMRd και p53abn, υπερισχύει ο MMRd φαινότυπος. Αυτό εξηγεί το γεγονός ότι ενώ η ανώμαλη έκφραση της p53 είναι γνωστό ότι συσχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση στον ενδομητρικό καρκίνο, όταν συνυπάρχει με MMRd φαινότυπο φαίνεται ότι δεν αφορά σε «οδηγό μετάλλαξη» (driver mutation) αλλά αποτελεί ένα μεταγενέστερο συμβάν στην καρκινογένεση χωρίς να επηρεάζει την βιολογική συμπεριφορά του νεοπλασματος.

Στην προσπάθεια να εξηγήσουμε την ασυμβατότητα μεταξύ των επιθετικών κλινικοπαθολογοανατομικών χαρακτηριστικών που βρέθηκαν να χαρακτηρίζουν τα χαμηλής διαφοροποίησης ενδομητριοειδή καρκινώματα με μικροδορυφορική αστάθεια και την απουσία συσχέτισης με τα ποσοστά υποτροπής ή/και θανάτου, θεωρήσαμε ότι ιδιαίτερα σημαντικός θα πρέπει να είναι ο ρόλος του μικροπεριβάλλοντος του όγκου. Έχει φανεί ότι τόσο η συγκέντρωση των

λεμφοκυττάρων που διηθούν τον όγκο (Tumor Infiltrating Lymphocytes- TILs) όσο και των λεμφοκυττάρων γύρω από τον όγκο, αποτελούν μορφολογικό κριτήριο προβλεπτικό για την παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας στον καρκίνο του ενδομητρίου^{89 176}. Η καλύτερη από την αναμενόμενη πρόγνωση για τις ασθενείς με ενδομητρικό καρκίνο και μικροδορυφορική αστάθεια μπορεί να αντανακλά τις διαφορές στην διήθηση από T- λεμφοκύτταρα και τις διαφορετικές ανοσιακές απαντήσεις που ως αποτέλεσμα ισορροπούν την πρόγνωση των επιθετικών κλινικοπαθολογοανατομικών χαρακτηριστικών^{171 177 178}. Ένας ακόμη παράγοντας που πιθανώς να επηρέασε την έκβαση των προαναφερθέντων ασθενών είναι η επικουρική θεραπεία. Οι περισσότερες από τις ασθενείς του πληθυσμού της μελέτης μας έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία, μόνο ή σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή/και βραχυθεραπεία. Το ελλατωματικό σύστημα πρωτεϊνών επιδιόρθωσης DNA αναστέλλει την φυσιολογική διαδικασία της απόπτωσης, και ως εκ τούτου μπορεί πιθανώς να προκαλέσει μεγαλύτερη ευαισθησία σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα^{171 179}. Εξάλλου στην μελέτη των Shinde et al, η επικουρική θεραπεία φάνηκε να βελτιώνει την επιβίωση σε σταδίου IA χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα ενδομητρίου¹⁸⁰.

Όσον αφορά την επίδραση της ακτινοθεραπείας σε MMRd και MMRp ενδομητρικά καρκινώματα, τα αποτελέσματα από ποικίλες μελέτες είναι αμφιλεγόμενα¹⁸¹. Στην αναδρομική μελέτη των Kim et al¹⁸² που περιλάμβανε έναν πληθυσμό από ενδομητρικά καρκινώματα από όλους τους ιστολογικούς υπότυπους στα οποία χορηγήθηκε τόσο χημειοθεραπεία όσο και ακτινοθεραπεία, η πολυπαραγοντική ανάλυση δεν ανέδειξε κάποια συσχέτιση μεταξύ μικροδορυφορικής αστάθειας και διάστημα ελεύθερου νόσου (PFS) ή συνολική επιβίωση (OS). Σε συμφωνία με τους ως άνω ερευνητές, στη μελέτη μας δεν υπήρξε καμία διαφορά στην ανάλυση επιβίωσης μεταξύ MMRd και MMRp όγκων που προσέλαβαν επικουρική θεραπεία.

Επιπρόσθετα, μέσα από την συγκεκριμένη εργασία ισχυροποιείται η πρόταση που προτείνεται και από άλλους ερευνητές ότι δηλαδή η αξιολόγηση των μονάχα δύο πρωτεϊνών, των MSH6 και PMS2, θα μπορούσε να φανεί χρήσιμη για την ανίχνευση παρουσίας ή απουσίας πρωτεϊνών επιδιόρθωσης βλαβών του DNA (MMR status)^{175 183 184}, καθώς η απουσία της MSH2 συνοδεύεται από την απουσία της πρωτεΐνης-ζεύγος MSH6, ενώ η απουσία της MLH1 από την έλλειψη της PMS2. Επιπλέον, αναλύοντας την συσχέτιση των ποικίλων παραμέτρων υπό μελέτη με την έκφραση της κάθε πρωτεΐνης ξεχωριστά, φάνηκε ότι η απουσία έκφρασης της PMS2 συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με το βαθμό διήθησης μυομητρίου και με προχωρημένο στάδιο της νόσου, ενώ η απουσία έκφρασης της MSH6 με λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Εν κατακλείδι, μελετήσαμε την έκφραση των πρωτεϊνών επιδιόρθωσης του DNA (MMR system) σε χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα ενδομητρίου και παρατηρήσαμε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της απουσίας έκφρασης τους (MMR deficient) με τον ενδομητριοειδή ιστότυπο σε σχέση με τους μη- ενδομητριοειδείς όγκους αλλά και επιβεβαιώσαμε την παρουσία MMRd μη-

ενδομητριοειδών όγκων. Επιπρόσθετα, τα ενδομητριοειδή MMRd καρκινώματα φαίνεται να σχετίζονται με χαρακτηριστικά επιθετικής νόσου χωρίς όμως να παρουσιάζουν χειρότερη επιβίωση όταν συγκρίνονται με τα MMRp καρκινώματα. Αξιολογώντας αυτή την ασυμφωνία, αναλύσαμε περαιτέρω τον ρόλο του μικροπεριβάλλοντος και της επικουρικής θεραπείας και συζητήσαμε την πιθανή συμβολή της ανοσοθεραπείας σε μεταστατική νόσο. Τα ευρήματά μας υποστηρίζουν τον αλγόριθμο ελέγχου των δύο μόνο πρωτεϊνών (MSH6 και PMS2) αντί και των τεσσάρων. Και τέλος, η μη αναγνώριση αρνητικής προγνωστικής σημασίας σε p53 μεταλλαγμένα MMRd καρκινώματα είναι συμβατή με το αναμενόμενο βάσει της θεωρίας των «πολλαπλών ταξινομητών».

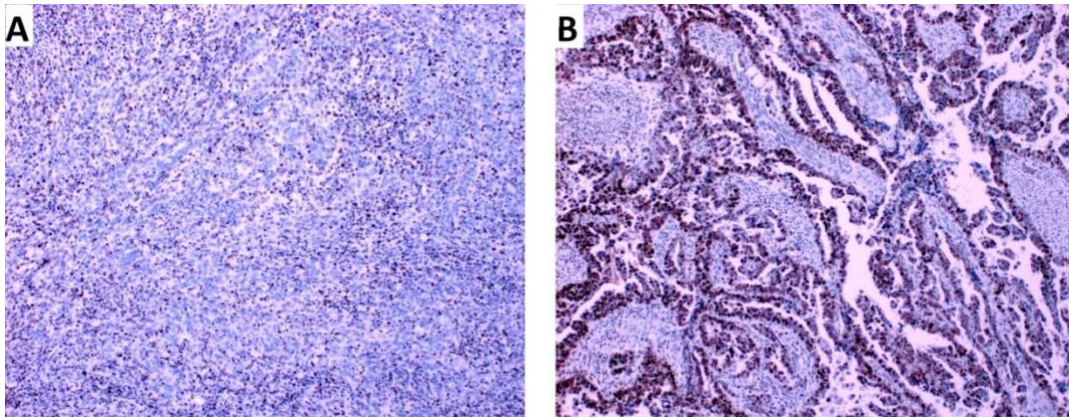
Οπωσδήποτε στο υλικό μας δεν έγινε πλήρης μοριακή ταξινόμηση των καρκινωμάτων δεδομένου ότι δεν μελετήθηκε η παρουσία ή όχι μεταλλάξεων της εξωνουκλεάσης της ε-πολυμεράσης (POLE). Ως εκ τούτου, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την πιθανότητα, ένας μικρός αριθμός των MMRp καρκινωμάτων να ανήκαν στη μοριακή ομάδα των POLE μεταλλαγμένων όγκων οι οποίοι βιολογικά έχουν καλύτερη συμπεριφορά. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε πιθανώς να αλλοιώσει τα αποτελέσματά μας, αν και το ποσοστό των καρκινωμάτων που απαρτίζουν αυτή τη μοριακή ομάδα είναι πολύ μικρό.

VII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

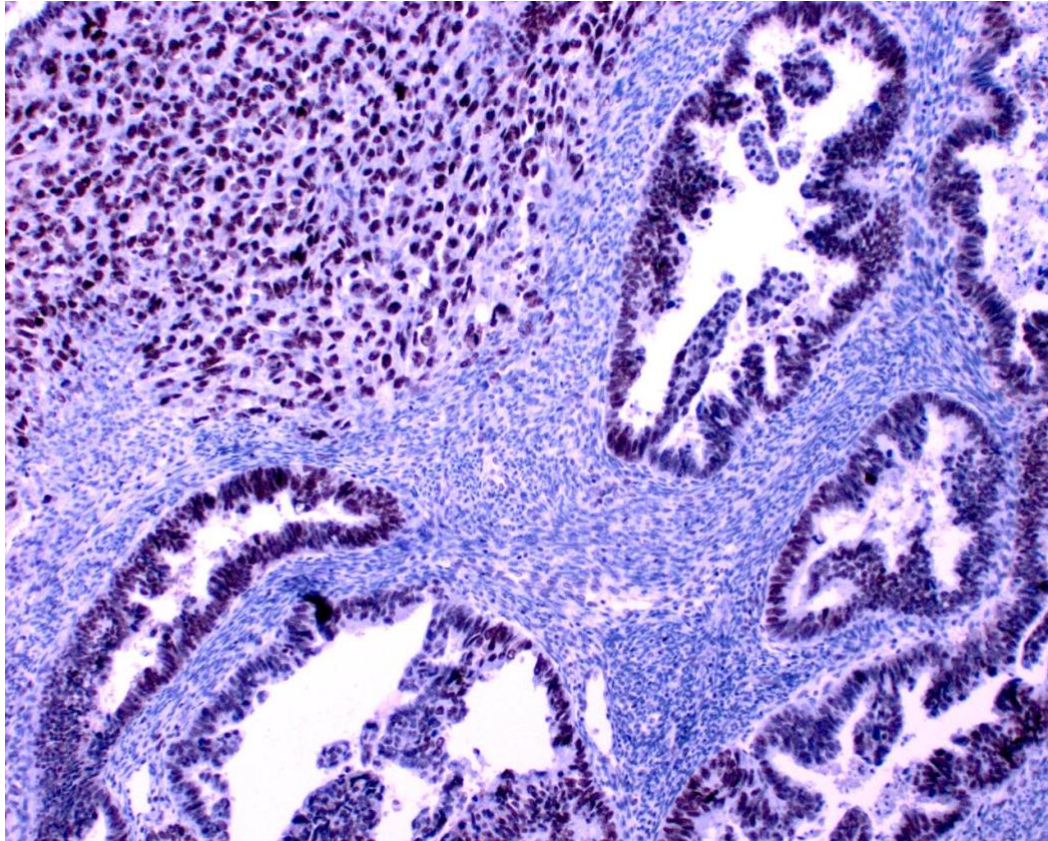
Εικόνα 3 Μελέτη της έκφρασης της πρωτεΐνης MLH1

A) Απώλεια έκφρασης της MLH1 πρωτεΐνης (MMRd) σε χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνο ενδομητρίου με χρώση των λεμφοκυττάρων ως εσωτερικός θετικός μάρτυρας.

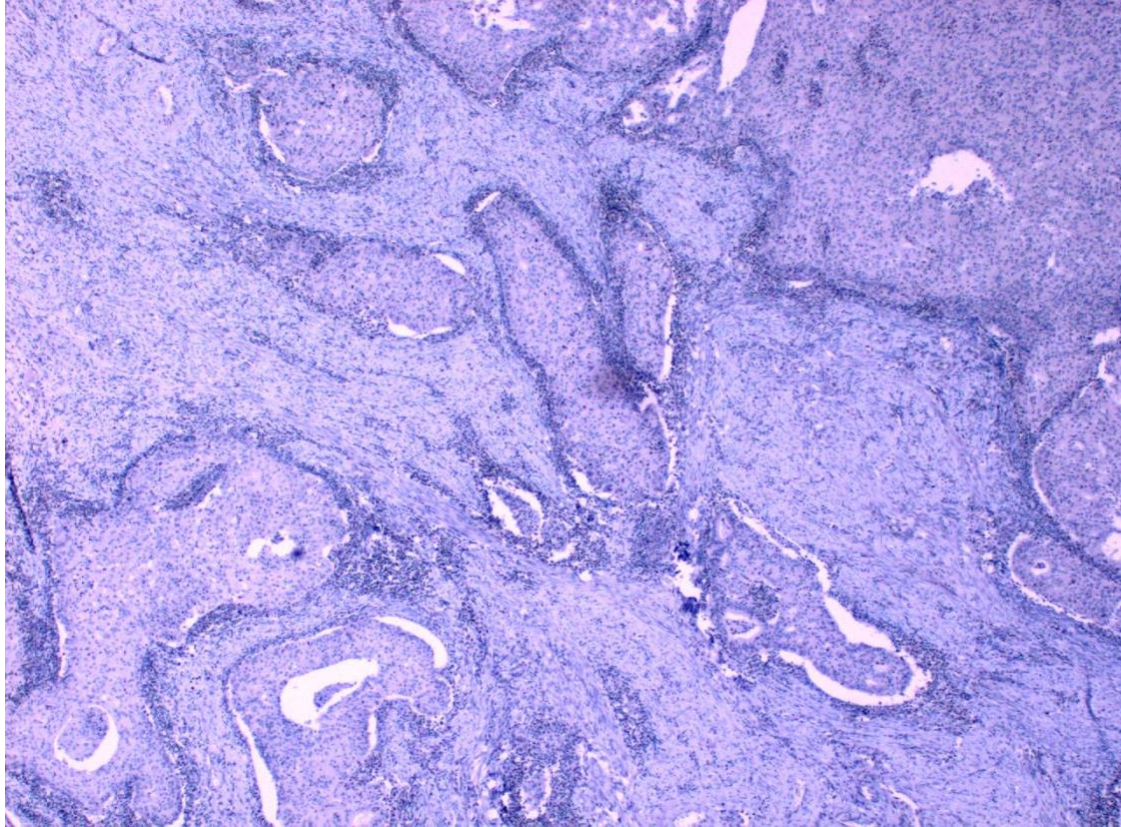
B) Παρουσία έκφρασης της MLH1 πρωτεΐνης (MMRp) σε ορώδες καρκίνωμα ενδομητρίου.



Εικόνα 4. Αποδιαφοροποιημένο καρκίνωμα ενδομητρίου με διατήρηση της έκφρασης της PMS2 (MMRp) τόσο στο καλά διαφοροποιημένο όσο και στο αδιαφοροποίητο στοιχείο.



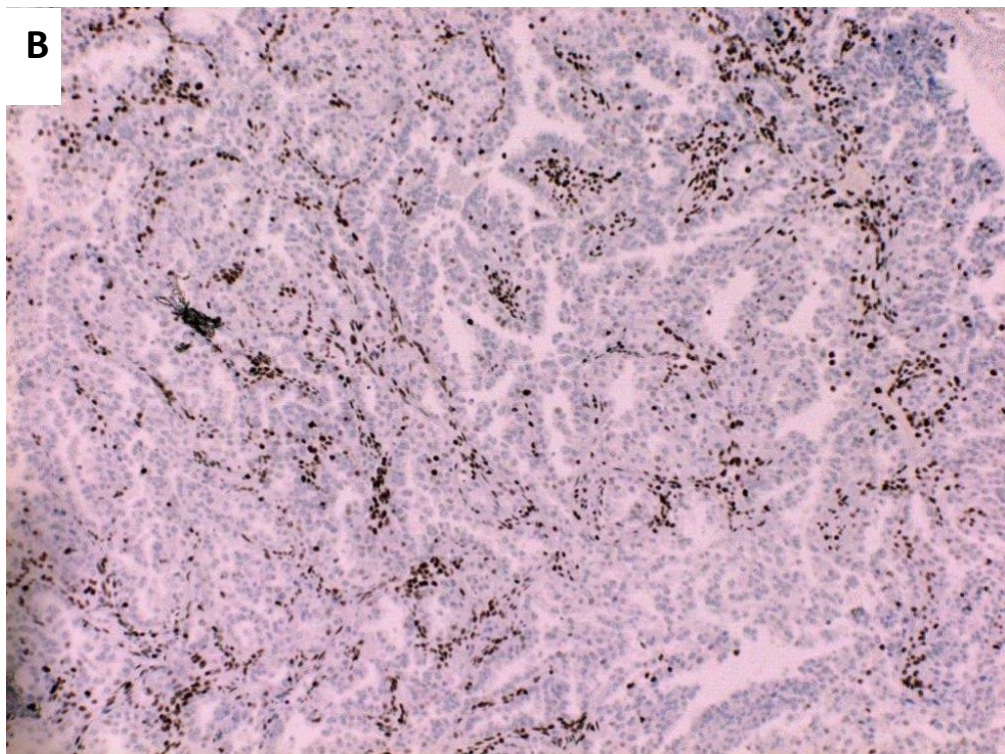
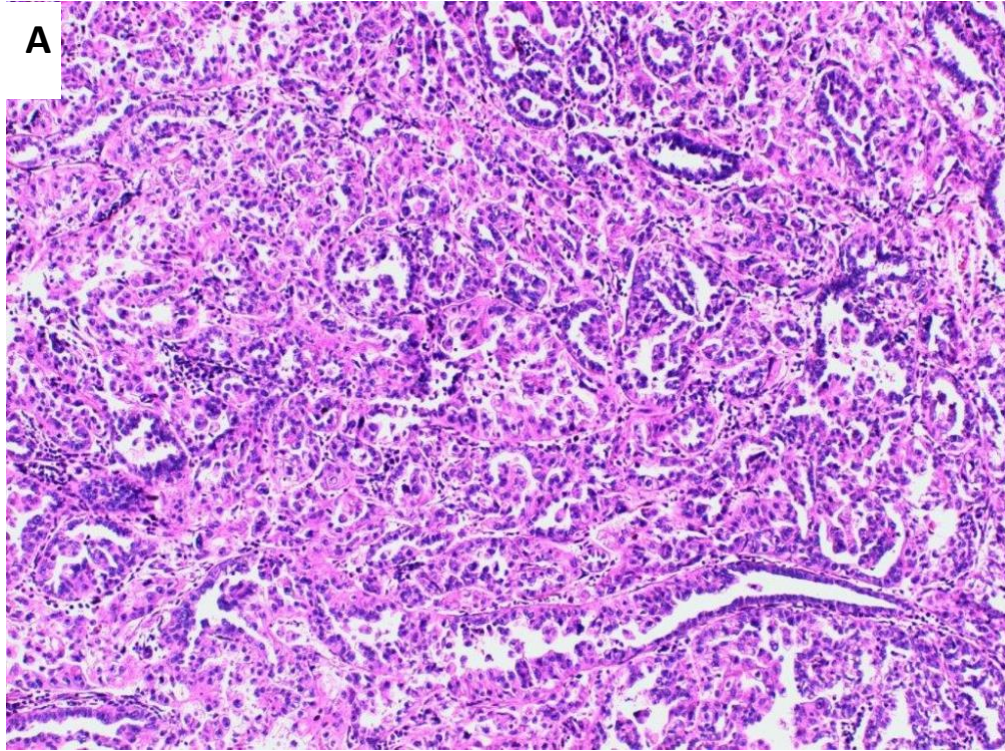
Εικόνα 5. Grade 3 ενδομητριοειδές καρκίνωμα ενδομητρίου με απουσία έκφρασης της PMS2 (MMRd) και θετικό μάρτυρα τα λεμφοκύτταρα.



Εικόνα 6. Διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα ενδομητρίου

A) Χρώση αιματοξυλίνης – ηωσίνης

B) Απώλεια έκφρασης της MSH2



Πίνακας 6. Κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού.

| Παράμετροι | N=101, n (%) |
|---------------------------------|--------------|
| Ηλικία | |
| Μέση, min-max | 64,96, 31-85 |
| SD | 9,967 |
| Ιστολογικός τύπος | |
| Ενδομητριοειδής | 41 (40,6%) |
| Ορώδης | 36 (35,6%) |
| Μικτός μλλεριανός | 8 (7,9%) |
| Διαγοκωτταρικός | 4 (4%) |
| Αδιαφοροποίητο | 5 (5%) |
| Μεικτός | 7 (6,9%) |
| Εντόπιση | |
| Πυθμένας | 42 (41,6%) |
| Σώμα | 47 (46,5%) |
| Ισθμός | 12 (11,9%) |
| Διήθηση μυομητρίου | |
| Ia (<50%) | 58 (57,4%) |
| Ib (>50%) | 43 (42,6%) |
| Στάδιο νόσου κατά FIGO | |
| I | 49 (48,5%) |
| II | 9 (8,9%) |
| III | 35 (34,7%) |
| IV | 8 (7,9%) |
| Λεμφαδενικές μεταστάσεις | |
| Όχι | 71 (70,3%) |
| Ναι | 30 (29,7%) |
| Λεμφαγγειακά έμβολα | |
| Όχι | 72 (71,3) |
| Ναι | 29 (28,7) |
| Υποτροπή (N=77) | |
| No | 57 (74%) |
| Yes | 20 (26%) |
| Θάνατος (N=77) | |
| No | 64 (83,1%) |
| Yes | 13 (16,9%) |

Πίνακας 7. Μελέτη της έκφρασης πρωτεϊνών επιδιόρθωσης DNA (MMR status) σε σχέση με τους υπό μελέτη κλινικούς και παθολογοανατομικούς παράγοντες.

| Παράμετροι | MMRd (N=30) | | MMRp (N=71) | | P-value |
|---------------------------------|----------------|-----------|----------------|-----------|------------------|
| | N | Ποσοστό % | N | Ποσοστό % | |
| Ηλικία | | | | | |
| Μέση | 63 | | 66 | | |
| SD, Min-Max | 10, 42-78 | | 10, 31-85 | | |
| Ιστολογικός τύπος | | | | | |
| | | | | | <0,001 |
| Ενδομητριοειδής | 22 | 73,3 | 19 | 26,8 | |
| Μη ενδομητριοειδής | 8 | 26,7 | 52 | 73,2 | |
| <i>Ορώδης</i> | 3 | 10 | 33 | 46,5 | |
| <i>Μικτός μυλλεριανός</i> | 1 | 3,3 | 7 | 9,9 | |
| <i>Διαγονκτωταρικός</i> | 1 | 3,3 | 3 | 4,2 | |
| <i>Αδιαφοροποίητο</i> | 1 | 3,3 | 4 | 5,6 | |
| <i>Μεικτός</i> | 2 | 6,7 | 5 | 7 | |
| Διήθηση μυομητρίου | | | | | |
| | | | | | 0,021 |
| Ia (<50%) | 12 | 40 | 46 | 64,8 | |
| Ib (>50%) | 18 | 60 | 25 | 35,2 | |
| Εντόπιση | | | | | |
| | | | | | 0,378 |
| Πυθμένας | 11 | 36,6 | 30 | 42,3 | |
| Σώμα | 13 | 43,3 | 35 | 50 | |
| Ισθμός | 6 | 20 | 6 | 8,5 | |
| Λεμφαδενικές μεταστάσεις | | | | | |
| | | | | | 0,319 |
| Όχι | 19 | 63,3 | 52 | 73,2 | |
| Ναι | 11 | 36,7 | 19 | 26,8 | |
| Λεμφαγγειακά έμβολα | | | | | |
| | | | | | 0,25 |
| Όχι | 19 | 63,3 | 53 | 74,6 | |
| Ναι | 11 | 36,7 | 18 | 25,4 | |
| Στάδιο νόσου κατά FIGO | | | | | |
| | | | | | 0,935 |
| I-II | 16 | 53,4 | 42 | 59,2 | |
| III-IV | 14 | 46,6 | 29 | 40,9 | |
| Υποτροπή (N=77) | | | | | |
| | | | | | 0,193 |
| No | 17 | 85 | 40 | 70,2 | |
| Yes | 3 | 15 | 17 | 29,8 | |
| Θάνατος (N=77) | | | | | |
| | | | | | 0,165 |
| No | 19 | 95 | 45 | 78,9 | |
| Yes | 1 | 5 | 12 | 21,1 | |

Πίνακας 8. Μελέτη της έκφρασης του p53 σε σχέση με τους υπό μελέτη κλινικούς και παθολογοανατομικούς παράγοντες αλλά και την έκφραση των MMR πρωτεϊνών.

| Παράμετροι | P53 έκφραση: Φυσιολογική (N=41) | P53 έκφραση: ανώμαλη (N=60) | P-value |
|---------------------------------|--|--|------------------|
| Ιστολογικός τύπος | | | <0,001 |
| Ενδομητριοειδής | 27 (65,9%) | 14 (23,3%) | |
| Ορώδης | 6 (14,6%) | 30 (50%) | |
| Μη ενδομητριοειδής- μη ορώδης | 8 (19,5%) | 16 (26,7%) | |
| Διήθηση μυομητρίου | | | 0,16 |
| IA | 21 (50%) | 37 (62,7%) | |
| IB | 21 (50%) | 22 (37,3%) | |
| Εντόπιση | | | 0,10 |
| Πυθμέννας και σώμα | 34 (83,3%) | 5 (94,2%) | |
| Ισθμός | 7 (16,7%) | 5 (5,8%) | |
| Στάδιο νόσου κατά FIGO | | | 0,063 |
| Στάδιο I/II | 25 (59,5%) | 33 (56%) | |
| Στάδιο III/IV | 17 (40,5%) | 26 (44%) | |
| Λεμφαδενικές μεταστάσεις | | | 0,21 |
| Όχι | 28 (68,3%) | 43 (71,7%) | |
| Ναι | 13 (31,7%) | 17 (28,3%) | |
| Λεμφαγγειακά έμβολα | | | 0,34 |
| Όχι | 30 (73,2%) | 42 (70%) | |
| Ναι | 11 (26,8%) | 18 (30%) | |
| MMR έκφραση | | | <0,001 |
| MMR-proficient | 20 (48,8%) | 51 (85%) | |
| MMR- deficient | 21 (51,2%) | 9 (15%) | |

Πίνακας 9. Μελέτη της έκφρασης πρωτεϊνών επιδιόρθωσης DNA (MMR status) στους ενδομητριοειδείς μόνο καρκίνους σε σχέση με τους υπό μελέτη κλινικούς και παθολογοανατομικούς παράγοντες.

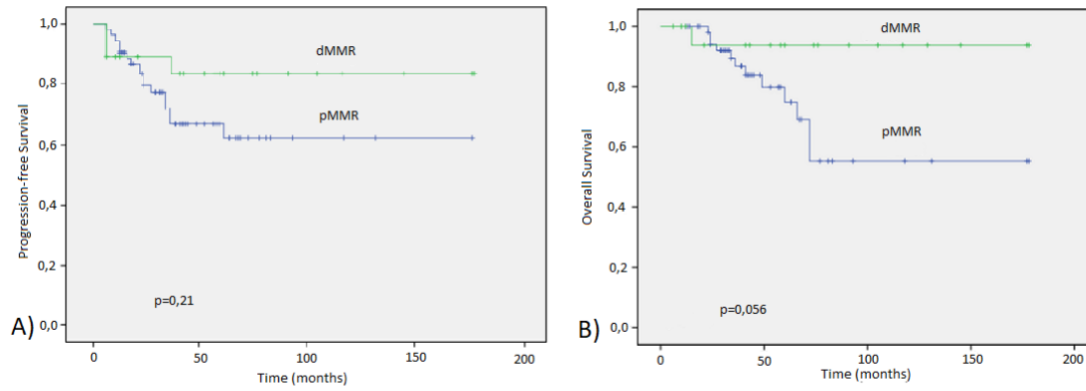
| Παράμετροι | MMRd (N=22/41, 53,7%) | | MMRp (N=19/41, 46,3%) | | P-value |
|---------------------------------|---------------------------------|-----------|---------------------------------|-----------|----------------|
| Ηλικία | | | | | |
| Μέση | 61 | | 59 | | |
| SD, Min-Max | 10, 42-78 | | 12, 31-84 | | |
| | N | Ποσοστά % | N | Ποσοστά % | |
| Διήθηση μυομητρίου | | | | | |
| IA (<50%) | 9 | 40,9 | 14 | 73,7 | 0,035 |
| IB (>50%) | 13 | 59,1 | 5 | 26,3 | |
| Εντόπιση | | | | | |
| Πυθμένας και σώμα | 18 | 81,8 | 16 | 84,2 | 1,0 |
| Ισθμός | 4 | 18,2 | 3 | 15,8 | |
| Λεμφαδενικές μεταστάσεις | | | | | |
| Όχι | 13 | 59,1 | 18 | 94,7 | 0,011 |
| Ναι | 9 | 40,9 | 1 | 5,3 | |
| Λεμφαγγειακά έμβολα | | | | | |
| Όχι | 15 | 68,2 | 15 | 78,9 | 0,44 |
| Ναι | 7 | 31,8 | 4 | 21,1 | |
| Στάδιο νόσου κατά FIGO | | | | | |
| I-II | 10 | 45,5 | 15 | 78,9 | 0,028 |
| III-IV | 12 | 54,5 | 4 | 21,1 | |
| Υποτροπή | | | | | |
| No | 13 | 81,2 | 12 | 80 | 1,0 |
| Yes | 3 | 18,8 | 3 | 20 | |
| Θάνατος | | | | | |
| No | 15 | 93,7 | 14 | 93,3 | 1,0 |
| Yes | 1 | 6,3 | 1 | 6,7 | |

Πίνακας 10 Μελέτη της συνδυασμένης έκφρασης των MMR πρωτεϊνών και του p53 σε σχέση με τους ενδομητριοειδείς ή μη-ενδομητριοειδείς καρκίνους.

| Υπο-ομάδα | Ιστολογικός τύπος | | P<0,001 |
|--|-------------------|--------------------|---------|
| | Ενδομητριοειδής | Μη-ενδομητριοειδής | |
| ομάδα 1: MMRp/ p53wild type | 9 (47,6%) | 11 (52,4%) | |
| ομάδα 2: MMRp/ p53abn | 9 (18,9%) | 42 (81,1%) | |
| ομάδα 3: MMRd/ p53wild type | 17 (81%) | 4 (19%) | |
| ομάδα 4: MMRd/ p53abn | 5 (55,6%) | 4 (44,4%) | |

Διάγραμμα 1. Καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier σε σχέση με την έκφραση πρωτεϊνών επιδιόρθωσης DNA (MMR status)

A) Επιβίωση ελεύθερη νόσου (Progression-free Survival) και **B)** Συνολική επιβίωση (Overall Survival)



VIII. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492 [published Online First: 2018/09/13]
2. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015;51(15):2191-205. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.022 [published Online First: 2015/10/01]
3. Evans T, Sany O, Pearmain P, et al. Differential trends in the rising incidence of endometrial cancer by type: data from a UK population-based registry from 1994 to 2006. *Br J Cancer* 2011;104(9):1505-10. doi: 10.1038/bjc.2011.68 [published Online First: 2011/04/28]
4. Allen NE, Key TJ, Dossus L, et al. Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer* 2008;15(2):485-97. doi: 10.1677/ERC-07-0064 [published Online First: 2008/05/30]
5. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85(2):304-13. doi: 10.1016/0029-7844(94)00383-O [published Online First: 1995/02/01]
6. Brinton LA, Felix AS. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:83-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.05.001 [published Online First: 2013/05/18]
7. Schonfeld SJ, Hartge P, Pfeiffer RM, et al. An aggregated analysis of hormonal factors and endometrial cancer risk by parity. *Cancer* 2013;119(7):1393-401. doi: 10.1002/cncr.27909 [published Online First: 2013/01/03]
8. Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010;127(2):442-51. doi: 10.1002/ijc.25050 [published Online First: 2009/11/20]
9. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol* 2012;176(4):269-78. doi: 10.1093/aje/kws129 [published Online First: 2012/07/27]
10. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017;356:j477. doi: 10.1136/bmj.j477 [published Online First: 2017/03/02]
11. Wang PP, He XY, Wang R, et al. High leptin level is an independent risk factor of endometrial cancer: a meta-analysis. *Cell Physiol Biochem* 2014;34(5):1477-84. doi: 10.1159/000366352 [published Online First: 2014/10/18]
12. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine* 2014;45(1):28-36. doi: 10.1007/s12020-013-9973-3 [published Online First: 2013/05/04]
13. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014;20(5):748-58. doi: 10.1093/humupd/dmu012 [published Online First: 2014/04/02]
14. Palomba S, Falbo A, Zullo F, et al. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2009;30(1):1-50. doi: 10.1210/er.2008-0030 [published Online First: 2008/12/06]
15. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, et al. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116(5):1197-205. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181f74864 [published Online First: 2010/10/23]
16. Starup-Linde J, Karlstad O, Eriksen SA, et al. CARING (CAncer Risk and INSulin analogues): the association of diabetes mellitus and cancer risk with focus on possible determinants - a systematic review and a meta-analysis. *Curr Drug Saf* 2013;8(5):296-332. doi: 10.2174/15748863113086660071 [published Online First: 2013/11/13]

17. Zhang ZH, Su PY, Hao JH, et al. The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(2):294-303. doi: 10.1097/IGC.0b013e31827b8430 [published Online First: 2013/01/05]
18. Luo J, Beresford S, Chen C, et al. Association between diabetes, diabetes treatment and risk of developing endometrial cancer. *Br J Cancer* 2014;111(7):1432-9. doi: 10.1038/bjc.2014.407 [published Online First: 2014/07/23]
19. Becker C, Jick SS, Meier CR, et al. Metformin and the risk of endometrial cancer: a case-control analysis. *Gynecol Oncol* 2013;129(3):565-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.03.009 [published Online First: 2013/03/26]
20. Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP, Jr., et al. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(4):923-9. doi: 10.2337/dc10-1067 [published Online First: 2011/03/31]
21. Gentry-Maharaj A, Karpinskyj C. Current and future approaches to screening for endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;65:79-97. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.12.006 [published Online First: 2020/03/25]
22. Long B, Clarke MA, Morillo ADM, et al. Ultrasound detection of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2020;157(3):624-33. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.01.032 [published Online First: 2020/02/06]
23. Breijer MC, Peeters JA, Opmeer BC, et al. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40(6):621-9. doi: 10.1002/uog.12306 [published Online First: 2012/09/25]
24. van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;197:147-55. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.008 [published Online First: 2016/01/10]
25. Ryan NA, McMahan RF, Ramchander NC, et al. Lynch syndrome for the gynaecologist. *Obstet Gynaecol* 2021;23(1):9-20. doi: 10.1111/tog.12706 [published Online First: 2021/03/09]
26. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppala TT, et al. Correction: Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet Med* 2020;22(9):1569. doi: 10.1038/s41436-020-0892-4 [published Online First: 2020/07/22]
27. Ryan N, Nobes M, Sedgewick D, et al. A mismatch in care: results of a United Kingdom-wide patient and clinician survey of gynaecological services for women with Lynch syndrome. *BJOG* 2021;128(4):728-36. doi: 10.1111/1471-0528.16432 [published Online First: 2020/07/30]
28. Funston G, O'Flynn H, Ryan NAJ, et al. Correction to: Recognizing Gynecological Cancer in Primary Care: Risk Factors, Red Flags, and Referrals. *Adv Ther* 2018;35(4):590. doi: 10.1007/s12325-018-0692-2 [published Online First: 2018/04/06]
29. Funston G, O'Flynn H, Ryan NAJ, et al. Recognizing Gynecological Cancer in Primary Care: Risk Factors, Red Flags, and Referrals. *Adv Ther* 2018;35(4):577-89. doi: 10.1007/s12325-018-0683-3 [published Online First: 2018/03/09]
30. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol* 2014;32(21):2255-69. doi: 10.1200/JCO.2013.54.2258 [published Online First: 2014/05/29]
31. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(18):1371-88. doi: 10.1093/jnci/90.18.1371 [published Online First: 1998/09/25]
32. Gerber B, Krause A, Muller H, et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol* 2000;18(20):3464-70. doi: 10.1200/JCO.2000.18.20.3464 [published Online First: 2000/10/14]

33. Mackintosh ML, Crosbie EJ. Obesity-driven endometrial cancer: is weight loss the answer? *BJOG* 2013;120(7):791-4. doi: 10.1111/1471-0528.12106 [published Online First: 2013/05/11]
34. Crosbie EJ, Zwahlen M, Kitchener HC, et al. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(12):3119-30. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0832 [published Online First: 2010/10/30]
35. Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer* 2010;126(3):692-702. doi: 10.1002/ijc.24803 [published Online First: 2009/08/01]
36. Anveden A, Taube M, Peltonen M, et al. Long-term incidence of female-specific cancer after bariatric surgery or usual care in the Swedish Obese Subjects Study. *Gynecol Oncol* 2017;145(2):224-29. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.036 [published Online First: 2017/03/06]
37. Luo J, Chlebowski RT, Hendryx M, et al. Intentional Weight Loss and Endometrial Cancer Risk. *J Clin Oncol* 2017;35(11):1189-93. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5822 [published Online First: 2017/02/07]
38. Ward KK, Roncancio AM, Shah NR, et al. Bariatric surgery decreases the risk of uterine malignancy. *Gynecol Oncol* 2014;133(1):63-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.11.012 [published Online First: 2014/04/01]
39. Schmid D, Behrens G, Keimling M, et al. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. *Eur J Epidemiol* 2015;30(5):397-412. doi: 10.1007/s10654-015-0017-6 [published Online First: 2015/03/25]
40. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc* 2008;67(3):253-6. doi: 10.1017/S002966510800712X [published Online First: 2008/05/03]
41. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(6):580 e1-80 e9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.002 [published Online First: 2017/02/12]
42. Jareid M, Thalabard JC, Aarflot M, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use is associated with a decreased risk of ovarian and endometrial cancer, without increased risk of breast cancer. Results from the NOWAC Study. *Gynecol Oncol* 2018;149(1):127-32. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.02.006 [published Online First: 2018/02/28]
43. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354(3):261-9. doi: 10.1056/NEJMoa052627 [published Online First: 2006/01/20]
44. Dominguez-Valentin M, Crosbie EJ, Engel C, et al. Risk-reducing hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy in female heterozygotes of pathogenic mismatch repair variants: a Prospective Lynch Syndrome Database report. *Genet Med* 2021;23(4):705-12. doi: 10.1038/s41436-020-01029-1 [published Online First: 2020/12/02]
45. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350(10):991-1004. doi: 10.1056/NEJMoa032071 [published Online First: 2004/03/05]
46. Kingsberg SA, Larkin LC, Liu JH. Clinical Effects of Early or Surgical Menopause. *Obstet Gynecol* 2020;135(4):853-68. doi: 10.1097/AOG.0000000000003729 [published Online First: 2020/03/14]
47. Burn J, Sheth H, Elliott F, et al. Cancer prevention with aspirin in hereditary colorectal cancer (Lynch syndrome), 10-year follow-up and registry-based 20-year data in the CAPP2 study: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395(10240):1855-63. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30366-4 [published Online First: 2020/06/15]
48. Lu KH, Loose DS, Yates MS, et al. Prospective multicenter randomized intermediate biomarker study of oral contraceptive versus depo-provera for prevention of endometrial cancer in women with Lynch syndrome. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013;6(8):774-81. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0020 [published Online First: 2013/05/04]

49. Gredmark T, Kvint S, Havel G, et al. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102(2):133-6. doi: 10.1111/j.1471-0528.1995.tb09066.x [published Online First: 1995/02/01]
50. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, et al. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;178(9):1210-22. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.2820 [published Online First: 2018/08/08]
51. Dijkhuizen FP, Mol BW, Broilmann HA, et al. Cost-effectiveness of the use of transvaginal sonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Maturitas* 2003;45(4):275-82. doi: 10.1016/s0378-5122(03)00152-x [published Online First: 2003/08/21]
52. Morrison J, Balega J, Buckley L, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) uterine cancer guidelines: Recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2022;270:50-89. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.423 [published Online First: 2022/01/23]
53. Janda M, GebSKI V, Davies LC, et al. 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* 2017;317(12):1224-33. doi: 10.1001/jama.2017.2068 [published Online First: 2017/03/30]
54. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012;30(7):695-700. doi: 10.1200/JCO.2011.38.8645 [published Online First: 2012/02/01]
55. Gonthier C, Trefoux-Bourdet A, Koskas M. Impact of Conservative Managements in Young Women With Grade 2 or 3 Endometrial Adenocarcinoma Confined to the Endometrium. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(3):493-99. doi: 10.1097/IGC.0000000000000895 [published Online First: 2017/02/12]
56. Koskas M, Bendifallah S, Luton D, et al. Safety of uterine and/or ovarian preservation in young women with grade 1 intramucous endometrial adenocarcinoma: a comparison of survival according to the extent of surgery. *Fertil Steril* 2012;98(5):1229-35. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1142 [published Online First: 2012/09/11]
57. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5331-6. doi: 10.1200/JCO.2009.22.3248 [published Online First: 2009/10/07]
58. Mourits MJ, Bijen CB, Arts HJ, et al. Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11(8):763-71. doi: 10.1016/S1473-2045(10)70143-1 [published Online First: 2010/07/20]
59. Obermair A, Janda M, Baker J, et al. Improved surgical safety after laparoscopic compared to open surgery for apparent early stage endometrial cancer: results from a randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2012;48(8):1147-53. doi: 10.1016/j.ejca.2012.02.055 [published Online First: 2012/05/03]
60. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(9):CD006655. doi: 10.1002/14651858.CD006655.pub2 [published Online First: 2012/09/14]
61. Bernardini MQ, Gien LT, Tipping H, et al. Surgical outcome of robotic surgery in morbidly obese patient with endometrial cancer compared to laparotomy. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(1):76-81. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182353371 [published Online First: 2011/12/03]
62. Cardenas-Goicoechea J, Shepherd A, Momeni M, et al. Survival analysis of robotic versus traditional laparoscopic surgical staging for endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(2):160 e1-60 e11. doi: 10.1016/j.ajog.2013.10.871 [published Online First: 2013/11/02]
63. Wright JD, Burke WM, Wilde ET, et al. Comparative effectiveness of robotic versus laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(8):783-91. doi: 10.1200/JCO.2011.36.7508 [published Online First: 2012/02/01]

64. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(1):16-41. doi: 10.1093/annonc/mdv484 [published Online First: 2015/12/05]
65. Chan JK, Sherman AE, Kapp DS, et al. Influence of gynecologic oncologists on the survival of patients with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(7):832-8. doi: 10.1200/JCO.2010.31.2124 [published Online First: 2011/01/26]
66. Roland PY, Kelly FJ, Kulwicki CY, et al. The benefits of a gynecologic oncologist: a pattern of care study for endometrial cancer treatment. *Gynecol Oncol* 2004;93(1):125-30. doi: 10.1016/j.ygyno.2003.12.018 [published Online First: 2004/03/30]
67. Ugaki H, Kimura T, Miyatake T, et al. Intraoperative frozen section assessment of myometrial invasion and histology of endometrial cancer using the revised FIGO staging system. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(7):1180-4. doi: 10.1097/IGC.0b013e318221eb92 [published Online First: 2011/07/29]
68. Ozturk E, Dikensoy E, Balat O, et al. Intraoperative frozen section is essential for assessment of myometrial invasion but not for histologic grade confirmation in endometrial cancer: a ten-year experience. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(5):1415-9. doi: 10.1007/s00404-011-2135-z [published Online First: 2011/11/10]
69. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995;56(1):29-33. doi: 10.1006/gyno.1995.1005 [published Online First: 1995/01/01]
70. Larson DM, Broste SK, Krawisz BR. Surgery without radiotherapy for primary treatment of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998;91(3):355-9. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00698-4 [published Online First: 1998/03/10]
71. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3668-75. doi: 10.1200/JCO.2005.04.144 [published Online First: 2005/03/02]
72. group As, Kitchener H, Swart AM, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373(9658):125-36. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61766-3 [published Online First: 2008/12/17]
73. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(23):1707-16. doi: 10.1093/jnci/djn397 [published Online First: 2008/11/27]
74. Aalders JG, Thomas G. Endometrial cancer--revisiting the importance of pelvic and para aortic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2007;104(1):222-31. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.10.013 [published Online First: 2006/11/28]
75. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375(9721):1165-72. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62002-X [published Online First: 2010/03/02]
76. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(5):459-76 e10. doi: 10.1016/j.ajog.2016.11.1033 [published Online First: 2016/11/23]
77. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18(3):384-92. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30068-2 [published Online First: 2017/02/06]
78. Soliman PT, Westin SN, Dioun S, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146(2):234-39. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.05.016 [published Online First: 2017/05/23]
79. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12-39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230 [published Online First: 2021/01/06]
80. Preston BD, Albertson TM, Herr AJ. DNA replication fidelity and cancer. *Semin Cancer Biol* 2010;20(5):281-93. doi: 10.1016/j.semcancer.2010.10.009 [published Online First: 2010/10/19]

81. Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res* 2008;18(1):85-98. doi: 10.1038/cr.2007.115 [published Online First: 2007/12/25]
82. Nojadeh JN, Behrouz Sharif S, Sakhinia E. Microsatellite instability in colorectal cancer. *EXCLI J* 2018;17:159-68. doi: 10.17179/excli2017-948 [published Online First: 2018/05/11]
83. Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67-73. doi: 10.1038/nature12113 [published Online First: 2013/05/03]
84. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, et al. Milestones of Lynch syndrome: 1895-2015. *Nat Rev Cancer* 2015;15(3):181-94. doi: 10.1038/nrc3878 [published Online First: 2015/02/13]
85. Cho KR, Cooper K, Croce S, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) Endometrial Cancer Project: Guidelines From the Special Techniques and Ancillary Studies Group. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38 Suppl 1:S114-S22. doi: 10.1097/PGP.0000000000000496 [published Online First: 2018/03/10]
86. Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med* 2019;21(10):2390-400. doi: 10.1038/s41436-019-0489-y [published Online First: 2019/03/29]
87. Moller P, Seppala T, Bernstein I, et al. Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66(9):1657-64. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311403 [published Online First: 2016/06/05]
88. Moller P, Seppala TT, Bernstein I, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut* 2018;67(7):1306-16. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314057 [published Online First: 2017/07/30]
89. Lee V, Murphy A, Le DT, et al. Mismatch Repair Deficiency and Response to Immune Checkpoint Blockade. *Oncologist* 2016;21(10):1200-11. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0046 [published Online First: 2016/07/15]
90. Stelloo E, Jansen AML, Osse EM, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Ann Oncol* 2017;28(1):96-102. doi: 10.1093/annonc/mdw542 [published Online First: 2016/10/16]
91. Mills AM, Liou S, Ford JM, et al. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer. *Am J Surg Pathol* 2014;38(11):1501-9. doi: 10.1097/PAS.0000000000000321 [published Online First: 2014/09/18]
92. Mojtahed A, Schrijver I, Ford JM, et al. A two-antibody mismatch repair protein immunohistochemistry screening approach for colorectal carcinomas, skin sebaceous tumors, and gynecologic tract carcinomas. *Mod Pathol* 2011;24(7):1004-14. doi: 10.1038/modpathol.2011.55 [published Online First: 2011/04/19]
93. Shia J, Tang LH, Vakiani E, et al. Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: a 2-antibody panel may be as predictive as a 4-antibody panel. *Am J Surg Pathol* 2009;33(11):1639-45. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181b15aa2 [published Online First: 2009/08/25]
94. Casey L, Singh N. POLE, MMR, and MSI Testing in Endometrial Cancer: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the USCAP 2020 Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40(1):5-16. doi: 10.1097/PGP.0000000000000710 [published Online First: 2020/12/09]
95. Aiyer KTS, Doeleman T, Ryan NA, et al. Validity of a two-antibody testing algorithm for mismatch repair deficiency testing in cancer; a systematic literature review and meta-analysis. *Mod Pathol* 2022 doi: 10.1038/s41379-022-01149-w [published Online First: 2022/09/15]
96. Pai RK, Plesec TP, Abdul-Karim FW, et al. Abrupt loss of MLH1 and PMS2 expression in endometrial carcinoma: molecular and morphologic analysis of 6 cases. *Am J Surg Pathol* 2015;39(7):993-9. doi: 10.1097/PAS.0000000000000415 [published Online First: 2015/03/19]
97. Watkins JC, Nucci MR, Ritterhouse LL, et al. Unusual Mismatch Repair Immunohistochemical Patterns in Endometrial Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2016;40(7):909-16. doi: 10.1097/PAS.0000000000000663 [published Online First: 2016/05/18]
98. Graham RP, Kerr SE, Butz ML, et al. Heterogenous MSH6 loss is a result of microsatellite instability within MSH6 and occurs in sporadic and hereditary colorectal and endometrial

- carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2015;39(10):1370-6. doi: 10.1097/PAS.0000000000000459 [published Online First: 2015/06/23]
99. Kato A, Sato N, Sugawara T, et al. Isolated Loss of PMS2 Immunohistochemical Expression is Frequently Caused by Heterogenous MLH1 Promoter Hypermethylation in Lynch Syndrome Screening for Endometrial Cancer Patients. *Am J Surg Pathol* 2016;40(6):770-6. doi: 10.1097/PAS.0000000000000606 [published Online First: 2016/02/06]
 100. Longacre TA, Broaddus R, Chuang LT, et al. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Endometrium. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141(11):1508-12. doi: 10.5858/arpa.2016-0450-CP [published Online First: 2017/03/17]
 101. Joost P, Veurink N, Holck S, et al. Heterogenous mismatch-repair status in colorectal cancer. *Diagn Pathol* 2014;9:126. doi: 10.1186/1746-1596-9-126 [published Online First: 2014/06/28]
 102. Scheiderer A, Riedinger C, Kimball K, et al. Reporting Subclonal Immunohistochemical Staining of Mismatch Repair Proteins in Endometrial Carcinoma in the Times of Ever-Changing Guidelines. *Arch Pathol Lab Med* 2022;146(9):1114-21. doi: 10.5858/arpa.2021-0201-OA [published Online First: 2022/01/04]
 103. Moller P, Seppala T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66(3):464-72. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309675 [published Online First: 2015/12/15]
 104. Lachiewicz MP, Kravochuck SE, O'Malley MM, et al. Prevalence of occult gynecologic malignancy at the time of risk reducing and nonprophylactic surgery in patients with Lynch syndrome. *Gynecol Oncol* 2014;132(2):434-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.10.033 [published Online First: 2013/11/12]
 105. Hohn AK, Brambs CE, Hiller GGR, et al. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburthilfe Frauenheilkd* 2021;81(10):1145-53. doi: 10.1055/a-1545-4279 [published Online First: 2021/10/12]
 106. Ali A, Black D, Soslow RA. Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26(2):115-23. doi: 10.1097/01.pgp.0000233165.56385.0b [published Online First: 2007/04/07]
 107. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015;113(2):299-310. doi: 10.1038/bjc.2015.190 [published Online First: 2015/07/15]
 108. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017;123(5):802-13. doi: 10.1002/cncr.30496 [published Online First: 2017/01/07]
 109. Leon-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 2020;38(29):3388-97. doi: 10.1200/JCO.20.00549 [published Online First: 2020/08/05]
 110. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer Res* 2016;22(16):4215-24. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2878 [published Online First: 2016/03/24]
 111. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol* 2018;42(5):561-68. doi: 10.1097/PAS.0000000000001020 [published Online First: 2018/03/06]
 112. McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol* 2018;244(5):538-49. doi: 10.1002/path.5034 [published Online First: 2018/01/19]
 113. Kommoss FK, Karnezis AN, Kommoss F, et al. L1CAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer* 2018;119(4):480-86. doi: 10.1038/s41416-018-0187-6 [published Online First: 2018/07/28]

114. van der Putten LJ, Visser NC, van de Vijver K, et al. L1CAM expression in endometrial carcinomas: an ENITEC collaboration study. *Br J Cancer* 2016;115(6):716-24. doi: 10.1038/bjc.2016.235 [published Online First: 2016/08/10]
115. Van Gool IC, Stelloo E, Nout RA, et al. Prognostic significance of L1CAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer. *Mod Pathol* 2016;29(2):174-81. doi: 10.1038/modpathol.2015.147 [published Online First: 2016/01/09]
116. Bosse T, Nout RA, Stelloo E, et al. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: pooled PORTEC trial results. *Eur J Cancer* 2014;50(15):2602-10. doi: 10.1016/j.ejca.2014.07.014 [published Online First: 2014/08/16]
117. Ruz-Caracuel I, Lopez-Janeiro A, Heredia-Soto V, et al. Clinicopathological features and prognostic significance of CTNNB1 mutation in low-grade, early-stage endometrial endometrioid carcinoma. *Virchows Arch* 2021;479(6):1167-76. doi: 10.1007/s00428-021-03176-5 [published Online First: 2021/08/23]
118. Leon-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *J Pathol* 2020;250(3):312-22. doi: 10.1002/path.5373 [published Online First: 2019/12/13]
119. Vermij L, Smit V, Nout R, et al. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology* 2020;76(1):52-63. doi: 10.1111/his.14015 [published Online First: 2019/12/18]
120. Church DN, Stelloo E, Nout RA, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(1):402. doi: 10.1093/jnci/dju402 [published Online First: 2014/12/17]
121. Leon-Castillo A, Britton H, McConechy MK, et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol* 2020;250(3):323-35. doi: 10.1002/path.5372 [published Online First: 2019/12/13]
122. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(1):2-30. doi: 10.1097/IGC.0000000000000609 [published Online First: 2015/12/10]
123. van den Heerik A, Horeweg N, Nout RA, et al. PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(12):2002-07. doi: 10.1136/ijgc-2020-001929 [published Online First: 2020/10/14]
124. Janda M, Gebiski V, Brand A, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11(8):772-80. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70145-5 [published Online First: 2010/07/20]
125. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet* 2000;355(9213):1404-11. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02139-5 [published Online First: 2000/05/03]
126. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92(3):744-51. doi: 10.1016/j.ygyno.2003.11.048 [published Online First: 2004/02/27]
127. Onsrud M, Cvancarova M, Hellebust TP, et al. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(31):3951-6. doi: 10.1200/JCO.2013.48.8023 [published Online First: 2013/09/11]
128. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, et al. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e631-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.013 [published Online First: 2011/06/07]
129. Group AES, Blake P, Swart AM, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial

- results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9658):137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61767-5 [published Online First: 2008/12/17]
130. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375(9717):816-23. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62163-2 [published Online First: 2010/03/09]
 131. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, et al. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma--a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1249-55. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.014 [published Online First: 2011/06/17]
 132. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, et al. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(21):1625-34. doi: 10.1093/jnci/djs374 [published Online First: 2012/09/11]
 133. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980;56(4):419-27. [published Online First: 1980/10/01]
 134. Tung HJ, Huang HJ, Lai CH. Adjuvant and post-surgical treatment in endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022;78:52-63. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.06.002 [published Online First: 2021/08/24]
 135. Reijnen C, Kusters-Vandeveldt HVN, Prinsen CF, et al. Mismatch repair deficiency as a predictive marker for response to adjuvant radiotherapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2019;154(1):124-30. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.03.097 [published Online First: 2019/05/20]
 136. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(3):295-309. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30079-2 [published Online First: 2018/02/17]
 137. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(21):1810-18. doi: 10.1200/JCO.18.01575 [published Online First: 2019/04/18]
 138. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010;46(13):2422-31. doi: 10.1016/j.ejca.2010.06.002 [published Online First: 2010/07/14]
 139. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, et al. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;108(1):226-33. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.09.029 [published Online First: 2007/11/13]
 140. Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(24):2317-26. doi: 10.1056/NEJMoa1813181 [published Online First: 2019/06/13]
 141. Consortium RR. Refining adjuvant treatment in endometrial cancer based on molecular features: the RAINBO clinical trial program. *Int J Gynecol Cancer* 2022;33(1):109-17. doi: 10.1136/ijgc-2022-004039 [published Online First: 2023/01/06]
 142. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515(7528):563-7. doi: 10.1038/nature14011 [published Online First: 2014/11/28]
 143. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466 [published Online First: 2010/06/08]
 144. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509-20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596 [published Online First: 2015/06/02]
 145. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):134-44. doi: 10.1056/NEJMoa1305133 [published Online First: 2013/06/04]

146. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39. doi: 10.1056/NEJMoa1507643 [published Online First: 2015/09/29]
147. Bouffet E, Larouche V, Campbell BB, et al. Immune Checkpoint Inhibition for Hypermutant Glioblastoma Multiforme Resulting From Germline Biallelic Mismatch Repair Deficiency. *J Clin Oncol* 2016;34(19):2206-11. doi: 10.1200/JCO.2016.66.6552 [published Online First: 2016/03/24]
148. Brown SD, Warren RL, Gibb EA, et al. Neo-antigens predicted by tumor genome meta-analysis correlate with increased patient survival. *Genome Res* 2014;24(5):743-50. doi: 10.1101/gr.165985.113 [published Online First: 2014/05/02]
149. Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, et al. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell* 2015;160(1-2):48-61. doi: 10.1016/j.cell.2014.12.033 [published Online First: 2015/01/17]
150. Giannakis M, Mu XJ, Shukla SA, et al. Genomic Correlates of Immune-Cell Infiltrates in Colorectal Carcinoma. *Cell Rep* 2016;17(4):1206. doi: 10.1016/j.celrep.2016.10.009 [published Online First: 2016/10/21]
151. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252-64. doi: 10.1038/nrc3239 [published Online First: 2012/03/23]
152. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348(6230):124-8. doi: 10.1126/science.aaa1348 [published Online First: 2015/03/15]
153. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(23):2189-99. doi: 10.1056/NEJMoa1406498 [published Online First: 2014/11/20]
154. Chan TA, Wolchok JD, Snyder A. Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(20):1984. doi: 10.1056/NEJMc1508163 [published Online First: 2015/11/13]
155. Zou W, Wolchok JD, Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations. *Sci Transl Med* 2016;8(328):328rv4. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7118 [published Online First: 2016/03/05]
156. Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515(7528):568-71. doi: 10.1038/nature13954 [published Online First: 2014/11/28]
157. Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, et al. Association of Polymerase ϵ -Mutated and Microsatellite-Instable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol* 2015;1(9):1319-23. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2151 [published Online First: 2015/07/17]
158. Bellone S, Centritto F, Black J, et al. Polymerase epsilon (POLE) ultra-mutated tumors induce robust tumor-specific CD4⁺ T cell responses in endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2015;138(1):11-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.04.027 [published Online First: 2015/05/02]
159. van Gool IC, Bosse T, Church DN. POLE proofreading mutation, immune response and prognosis in endometrial cancer. *Oncoimmunology* 2016;5(3):e1072675. doi: 10.1080/2162402X.2015.1072675 [published Online First: 2016/05/04]
160. Gros A, Parkhurst MR, Tran E, et al. Prospective identification of neoantigen-specific lymphocytes in the peripheral blood of melanoma patients. *Nat Med* 2016;22(4):433-8. doi: 10.1038/nm.4051 [published Online First: 2016/02/24]
161. Mehnert JM, Panda A, Zhong H, et al. Immune activation and response to pembrolizumab in POLE-mutant endometrial cancer. *J Clin Invest* 2016;126(6):2334-40. doi: 10.1172/JCI84940 [published Online First: 2016/05/10]
162. Santin AD, Bellone S, Buza N, et al. Regression of Chemotherapy-Resistant Polymerase epsilon (POLE) Ultra-Mutated and MSH6 Hyper-Mutated Endometrial Tumors with Nivolumab. *Clin Cancer Res* 2016;22(23):5682-87. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1031 [published Online First: 2016/08/04]
163. Billingsley CC, Cohn DE, Mutch DG, et al. Prognostic Significance of POLE Exonuclease Domain Mutations in High-Grade Endometrioid Endometrial Cancer on Survival and Recurrence: A

- Subanalysis. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(5):933-8. doi: 10.1097/IGC.0000000000000681 [published Online First: 2016/03/05]
164. McConechy MK, Talhouk A, Leung S, et al. Endometrial Carcinomas with POLE Exonuclease Domain Mutations Have a Favorable Prognosis. *Clin Cancer Res* 2016;22(12):2865-73. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2233 [published Online First: 2016/01/15]
 165. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2019;25(13):3753-58. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4070 [published Online First: 2019/02/23]
 166. Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014;32(15):1605-19. doi: 10.1200/JCO.2013.52.4611 [published Online First: 2014/04/16]
 167. Donovan KA, Grassi L, McGinty HL, et al. Validation of the distress thermometer worldwide: state of the science. *Psychooncology* 2014;23(3):241-50. doi: 10.1002/pon.3430 [published Online First: 2014/08/28]
 168. Colombo I, Kurnit KC, Westin SN, et al. Moving From Mutation to Actionability. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018;38:495-503. doi: 10.1200/EDBK_199665 [published Online First: 2018/09/21]
 169. Kanopiene D, Smailyte G, Vidugiriene J, et al. Impact of microsatellite instability on survival of endometrial cancer patients. *Medicina (Kaunas)* 2014;50(4):216-21. doi: 10.1016/j.medici.2014.09.002 [published Online First: 2014/12/03]
 170. Pina A, Wolber R, McAlpine JN, et al. Endometrial Cancer Presentation and Outcomes Based on Mismatch Repair Protein Expression From a Population-Based Study. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(8):1624-30. doi: 10.1097/IGC.0000000000001343 [published Online First: 2018/08/11]
 171. McMeekin DS, Trichtler DL, Cohn DE, et al. Clinicopathologic Significance of Mismatch Repair Defects in Endometrial Cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2016;34(25):3062-8. doi: 10.1200/JCO.2016.67.8722 [published Online First: 2016/06/22]
 172. Zigelboim I, Goodfellow PJ, Gao F, et al. Microsatellite instability and epigenetic inactivation of MLH1 and outcome of patients with endometrial carcinomas of the endometrioid type. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2042-8. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2107 [published Online First: 2007/05/22]
 173. Black D, Soslow RA, Levine DA, et al. Clinicopathologic significance of defective DNA mismatch repair in endometrial carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(11):1745-53. doi: 10.1200/JCO.2005.04.1574 [published Online First: 2006/03/22]
 174. Diaz-Padilla I, Romero N, Amir E, et al. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88(1):154-67. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.002 [published Online First: 2013/04/09]
 175. Nelson GS, Pink A, Lee S, et al. MMR deficiency is common in high-grade endometrioid carcinomas and is associated with an unfavorable outcome. *Gynecol Oncol* 2013;131(2):309-14. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.08.003 [published Online First: 2013/08/14]
 176. Shia J, Black D, Hummer AJ, et al. Routinely assessed morphological features correlate with microsatellite instability status in endometrial cancer. *Hum Pathol* 2008;39(1):116-25. doi: 10.1016/j.humpath.2007.05.022 [published Online First: 2007/10/24]
 177. Schwitalle Y, Linnebacher M, Ripberger E, et al. Immunogenic peptides generated by frameshift mutations in DNA mismatch repair-deficient cancer cells. *Cancer Immun* 2004;4:14. [published Online First: 2004/11/26]
 178. Bauer K, Nelius N, Reuschenbach M, et al. T cell responses against microsatellite instability-induced frameshift peptides and influence of regulatory T cells in colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2013;62(1):27-37. doi: 10.1007/s00262-012-1303-8 [published Online First: 2012/06/26]

179. Suarez AA, Felix AS, Cohn DE. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. *Gynecol Oncol* 2017;144(2):243-49. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.12.010 [published Online First: 2016/12/21]
180. Shinde A, Li R, Amini A, et al. Improved survival with adjuvant brachytherapy in stage IA endometrial cancer of unfavorable histology. *Gynecol Oncol* 2018;151(1):82-90. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.08.028 [published Online First: 2018/09/02]
181. Arend RC, Jones BA, Martinez A, et al. Endometrial cancer: Molecular markers and management of advanced stage disease. *Gynecol Oncol* 2018;150(3):569-80. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.05.015 [published Online First: 2018/05/31]
182. Kim SR, Pina A, Albert A, et al. Does MMR status in endometrial cancer influence response to adjuvant therapy? *Gynecol Oncol* 2018;151(1):76-81. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.08.020 [published Online First: 2018/09/03]
183. Garg K, Soslow RA. Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. *J Clin Pathol* 2009;62(8):679-84. doi: 10.1136/jcp.2009.064949 [published Online First: 2009/07/30]
184. Woo YL, Cheah PL, Shahrudin SI, et al. The immunohistochemistry signature of mismatch repair (MMR) proteins in a multiethnic Asian cohort with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2014;33(6):554-9. doi: 10.1097/PGP.0000000000000099 [published Online First: 2014/10/02]

