

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ – ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ – ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ
ΙΑΤΡΙΚΗ»

Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Πρόδρομες αλλοιώσεις καρκίνου του ενδομητρίου:
νεότερα δεδομένα»

ΕΥΓΕΝΙΑ ΚΟΥΡΕΝΤΑ
ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΣ-ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΟΣ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ
Ιούλιος 2023

UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE

Program of Master Sciences: “Reproductive
Biology – Biomarkers in Obstetrics and Gynecology –
Perinatal Medicine”

Director of MSc: Professor Alexandros I. Daponte

«Precursor lesions of endometrial cancer: recent data»

**EVGENIA KOURENTA
BIOCHEMIST-BIOTECHNOLOGIST**

**Submitted to meet part of the requirements
for obtaining the Master Science Diploma**

**Larissa
July 2023**

"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή: "Ευγενία Κούρεντα"

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

1ος Εξεταστής (Επιβλέπων): κ. Μαρία Σαμαρά, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής με έμφαση στη Μοριακή Ιστοπαθολογία, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

2ος Εξεταστής: κ. Αλέξανδρος Δαπόντε, Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3ος Εξεταστής: κ. Μαρία Σάτρα, Επίκουρη Καθηγήτρια Μοριακής Γενετικής, Τμήμα Δημόσιας και Ενιαίας Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής, του Τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, υπό την επίβλεψη της κ. Μαρίας Σαμαρά, Επίκουρης Καθηγήτριας Παθολογικής Ανατομικής με έμφαση στη Μοριακή Ιστοπαθολογία του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

**«Πρόδρομες αλλοιώσεις καρκίνου του ενδομητρίου:
νεότερα δεδομένα»**

ΕΥΓΕΝΙΑ ΚΟΥΡΕΝΤΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2023

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επιβλέπων: κ. Μαρία Σαμαρά, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής με έμφαση στη Μοριακή Ιστοπαθολογία, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Σύμβουλος: κ. Αλέξανδρος Δαπόντε, Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Μέλος: κ. Μαρία Σάτρα, Επίκουρη Καθηγήτρια Μοριακής Γενετικής, Τμήμα Δημόσιας και Ενιαίας Υγείας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT	8
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
1.1 Εμβρυολογία γεννητικών οργάνων θήλεος ατόμου	9
1.2 Ανατομία και Φυσιολογία της μήτρας.....	11
1.3 Ορμονική ρύθμιση του θήλεος αναπαραγωγικού συστήματος	14
1.3.1 Οι φάσεις του εμμηνορροϊκού κύκλου.....	16
2. Παθολογία της μήτρας- πρόδρομες αλλοιώσεις του ενδομητρίου	18
2.1 Ινομυώματα του ενδομητρίου	18
2.2 Πολύποδες του ενδομητρίου	18
2.3 Υπερπλασία του ενδομητρίου.....	19
3. Καρκίνος – Ογκογένεση	20
4. Καρκίνος του ενδομητρίου	21
4.1 Επιδημιολογία του καρκίνου του ενδομητρίου.....	21
4.2 Παράγοντες Κινδύνου	22
4.3 Παθολογοανατομία του καρκίνου του ενδομητρίου	23
4.3.1 Καρκίνωμα ενδομητριοειδούς τύπου (τύπος I).....	23
4.3.2 Καρκίνωμα μη ενδομητριοειδούς τύπου (τύπος II).....	27
4.4 Μοριακή καρκινογένεση στον καρκίνο του ενδομητρίου.....	29
4.4.1 PTEN και PI3K/AKT/mTOR.....	30
4.4.2 KRAS, BRAF, NRAS (μονοπάτι Ras/Raf).....	31
4.4.3 Pax2	31
4.4.4 β-κατενίνη.....	32
4.4.5 Πρωτεΐνες μηχανισμού επιδιόρθωσης λανθασμένου ζεύγους βάσεων (MMR)	32
4.4.6 Arid1a.....	33
4.4.7 p53.....	33
4.5 Διάγνωση και θεραπεία καρκίνου του ενδομητρίου	34
5 Πρόδρομες αλλοιώσεις του ενδομητρίου	37
5.1 Καλοήθης υπερπλασία.....	39
5.2 Άτυπη Υπερπλασία (AH)/Ενδομητριοειδής Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία (EIN).....	39
5.3 Διάγνωση και προσυμπτωματικός έλεγχος των πρόδρομων αλλοιώσεων του ενδομητρίου	40
5.4 Μοριακό προφίλ των πρόδρομων αλλοιώσεων του καρκίνου του ενδομητρίου.....	41
Συζήτηση	44
Βιβλιογραφία	46

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια του μεταπτυχιακού Δρ. Σαμαρά Μαρία για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην εκπόνηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Με την επιμονή, την υπομονή, τις γνώσεις, την εμπειρία αλλά και την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου, βοήθησε ώστε να έρθει εις πέρας η παρούσα εργασία. Επίσης θα ήθελα να την ευχαριστήσω για όλες τις υποδείξεις και συμβουλές της, καθώς για την προθυμία και για τις γνώσεις που αποκόμισα καθ' όλη την διάρκεια των φοιτητικών μου χρόνων. Η καθοδήγηση, η ενθάρρυνση και η βοήθεια της σε όλη τη διάρκεια της διπλωματικής εργασίας ήταν καθοριστικές. Θα ήθελα να ευχαριστήσω ακόμη θερμά τους καθηγητές της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής μου, Δρ. Αλέξανδρος Δαπόντε και Δρ. Μαρία Σάτρα, για τη συνεργασία και για τις πολύτιμες συμβουλές τους. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω πολύ τους συμφοιτητές μου και φίλους μου για τη συμπαράστασή και τη στήριξή τους κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας. Ιδιαίτερες θερμές ευχαριστίες θέλω να δώσω στην οικογένεια μου για την συνεχής συμπαράστασή τους, για τις πολύτιμες συμβουλές τους και για όλα όσα μου έχουν προσφέρει όλα αυτά τα χρόνια της ζωής μου αλλά και των σπουδών μου.

Ευγενία Κούρεντα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ο πιο διαδεδομένος γυναικολογικός καρκίνος στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η παραδοσιακή θεραπεία του καρκίνου του ενδομητρίου καθοδηγείται από το στάδιο και την ιστολογία. Η έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του ενδομητρίου και ιδιαίτερα των πρόδρομων αλλοιώσεων είναι ένα σημαντικό και εξελισσόμενο ζήτημα στη διαχείριση ασθενών και στην μείωση της θνησιμότητας. Θα γίνει αναφορά των πρόδρομων αλλοιώσεων τόσο για τα ενδομητριοειδή όσο και για τα μη ενδομητριοειδή καρκινώματα. Η κατανόησή των πρόδρομων αλλοιώσεων του καρκίνου του ενδομητρίου και η διάγνωσή τους, έχει βελτιωθεί σημαντικά, λόγω των νέων ερευνών σε μορφολογικά κριτήρια, της μοριακής γενετικής του καρκίνου του ενδομητρίου και της ανακάλυψης νέων βιοδεικτών. Πιο συγκεκριμένα, η ανάλυση των βιοδεικτών POLE, PAX2, β-κατενίνη και πολλών άλλων είναι σημαντικά για την γρηγορότερη διάγνωση της ασθένειας. Εξετάζουμε αυτές τις εξελίξεις και τη συνάφειά τους με την ιστοπαθολογική διάγνωση του καρκίνου του ενδομητρίου και την πρόσφατα ενημερωμένη ταξινόμηση όγκων των γυναικείων γεννητικών οργάνων για το 2020 του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ).

Λέξεις κλειδιά: Ενδομήτριο, Καρκίνος ενδομητρίου, πρόδρομες αλλοιώσεις POLE, PAX2, β-κατενίνη, Διάγνωση, Θεραπεία

ABSTRACT

Endometrial cancer is the most common gynecologic cancer in the United States. Traditional treatment of endometrial cancer is guided by stage and histology. Early detection of endometrial cancer and especially precursor lesions is an important and evolving issue in patient management and mortality reduction. Precursor lesions for both endometrioid and non-endometrioid carcinomas will be reported. The understanding of the precursor lesions of endometrial cancer and their diagnosis has improved significantly, due to new research in morphological criteria, molecular genetics of endometrial cancer and the discovery of new biomarkers. More specifically, the analysis of the biomarkers POLE, PAX2, β -catenin and many others are important for the faster diagnosis of the disease. We review these developments and their relevance to the histopathological diagnosis of endometrial cancer and the recently updated 2020 World Health Organization (WHO) classification of tumors of the female genital organs.

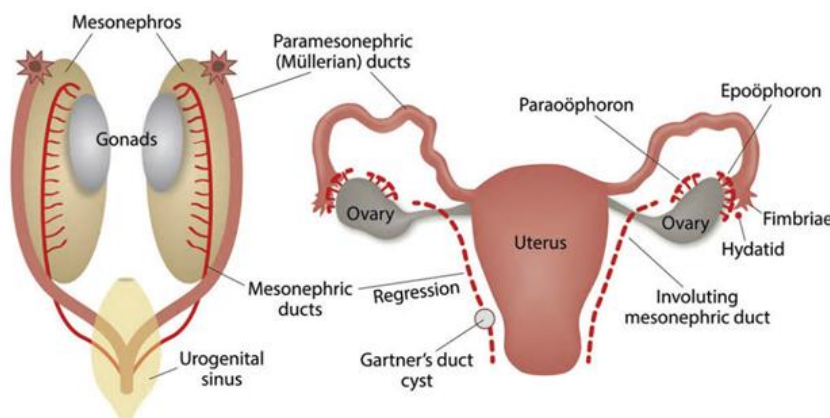
Key words: Endometrium, Endometrial cancer, Precursor lesions, POLE, PAX2, β -catenin, Diagnosis, Treatment

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Εμβρυολογία γεννητικών οργάνων θήλεος ατόμου

Τα γεννητικά όργανα του θήλεος ατόμου διαφοροποιούνται κατά την εμβρυϊκή περίοδο. Ο προσδιορισμός του φύλου στον άνθρωπο επιτυγχάνεται με την ανάπτυξη των γονάδων. Οι γονάδες αναπτύσσονται από τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα, το μεσοθήλιο του οπίσθιου κοιλιακού τοιχώματος και το μεσέγχυμα κατά την πέμπτη εμβρυϊκή εβδομάδα (Graziottin, 2015).

Κατά την 3η-4η εβδομάδα εμφανίζεται ο πρόνεφρος, η απλούστερη μορφή εκκρινικού οργάνου, η οποία σταδιακά εκφυλίζεται. Επιπλέον, καθίσταται ευδιάκριτη η αρχέγονη γεννητική σειρά. Στο τοίχωμα του λεκιθικού ασκού διαφοροποιούνται τα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα (Premordial Germ Cells – PGC) τα οποία δημιουργούνται σε εξωεμβρυϊκή θέση (Υαο, 2021).



Εικόνα 1 : Εμβρυολογία θήλεος Πηγή: Revzin et al.,2020

Κατά την 4^η-5^η εβδομάδα της εμβρυϊκής ανάπτυξης αρχίζουν να αναπτύσσονται παράλληλα, το γεννητικό και το ουροποιητικό σύστημα. Την 5^η-6^η εβδομάδα εμφανίζεται ο μεσόνεφρος, γνωστός ως πόρος του Wolf, ο οποίος φέρει δύο δομές: τη γεννητική πτυχή και τον παραμεσонеφρικό πόρο του Muller. Τα PGC μεταναστεύουν μέσω του ραχιαίου μεσεντερίου του οπίσθιου εντέρου, στο οπίσθιο-ραχιαίο σωματικό τοίχωμα του εμβρύου. Εγκαθίστανται στις γοναδικές ακρολοφίες όπου αποικίζουν τις αναπτυσσόμενες γονάδες. Η άφιξη των PGC επάγει τα κύτταρα των ακρολοφιών να σχηματίσουν τις γεννητικές χορδές. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι αν η περιοχή δεν αποικιστεί

από τα PGC, δεν θα σχηματιστούν οι γονάδες. Τα κύτταρα του κοιλωματικού επιθηλίου και του μεσονέφρου σχηματίζουν τις φυλετικές δοκίδες οι οποίες περιβάλλουν πλήρως τα PGC. Οι φυλετικές δοκίδες, είναι στηρικτικά κύτταρα, και είναι υπεύθυνες για τη θρέψη ρυθμίζουν την ανάπτυξη των γεννητικών κυττάρων. Αν όμως τα PGC δεν περιβάλλονται από φυλετικές δοκίδες τότε εκφυλίζονται. Την 9^η εβδομάδα, οι πόροι του Muller προσεγγίζουν τον ουρογεννητικό κόλπο.

Η δεύτερη διαδικασία, γνωστή ως διαφοροποίηση φύλου, λαμβάνει χώρα μόλις πραγματοποιηθεί ο προσδιορισμός του φύλου, μέσω διαφόρων παραγόντων που παράγονται από τις γονάδες και καθορίζουν την ανάπτυξη του φύλου. Οι παράγοντες που επηρεάζουν τον προσδιορισμό του φύλου είναι ρυθμιστικοί, ενώ στη διαφοροποίηση του φύλου λαμβάνουν μέρος οι εκκρινόμενες ορμόνες και οι υποδοχείς τους.

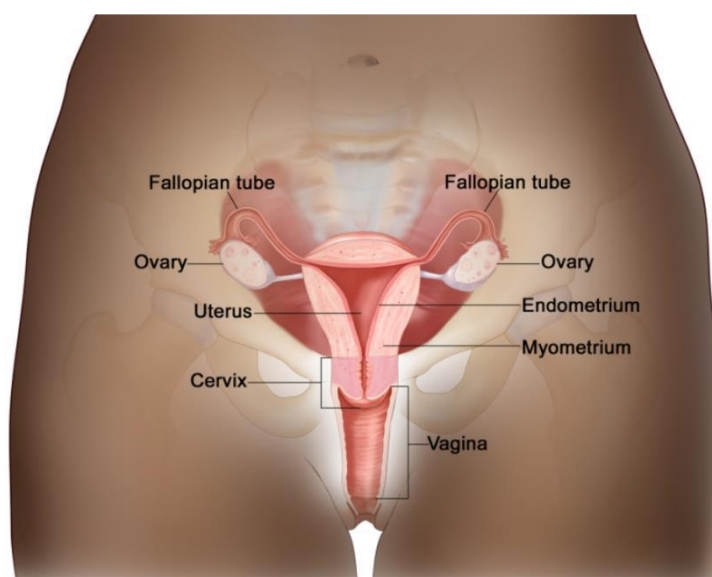
Οι εσωτερικοί πόροι είναι δύο, οι μεσονεφρικοί πόροι του Wolf και οι παραμεσονεφρικοί πόροι του Müller. Έως την 6^η εβδομάδα η γονάδα είναι αδιαφοροποίητη. Στη διαμόρφωση του φύλου παίζουν ρόλο πολλοί παράγοντες, κυρίως, γενετικοί μηχανισμοί. Καθοριστικό ρόλο παίζει η παρουσία ή απουσία του Y χρωμοσώματος το οποίο φέρει το γονίδιο SRY (sex-determining gene).

Κατά την 7^η εβδομάδα στα αρρενα έμβρυα, στα κύτταρα των φυλετικών δοκίδων και συγκεκριμένα στην περιοχή του φυλετικού καθορισμού SRY του Y χρωμοσώματος, εκφράζεται το γονίδιο του καθοριστικού παράγοντα των όρχεων (Testis Determining Factor – TDF). Στα αρρενα έμβρυα η ύπαρξη Y χρωμοσώματος οδηγεί στο σχηματισμό των κυττάρων Sertoli, παράγεται η AMH (Müllerian inhibiting factor) και παρατηρείται υποστροφή των πόρων του Müller (Εικόνα 1).

Στα θήλεα έμβρυα απουσιάζουν το Y χρωμόσωμα και ο TDF παράγοντας. Ενεργοποιούνται γονίδια του X χρωμοσώματος (DAX1) και γονίδια αυτοσωμικών χρωμοσωμάτων. Παρατηρείται υποστροφή των πόρων του Wolf. Από τους παραμεσονεφρικούς πόρους του Müller δημιουργούνται οι σάλπιγγες, η μήτρα, ο τράχηλος και το άνω τριτημόριο του κόλπου.

1.2 Ανατομία και Φυσιολογία της μήτρας

Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα αποτελείται από το κατώτερο και το ανώτερο γεννητικό σύστημα. Η κάτω οδός περιλαμβάνει το αιδοίο και τον κόλπο, ενώ η άνω οδός αποτελείται από τον τράχηλο, τη μήτρα, τις σάλπιγγες και τις ωοθήκες (Εικόνα 2).



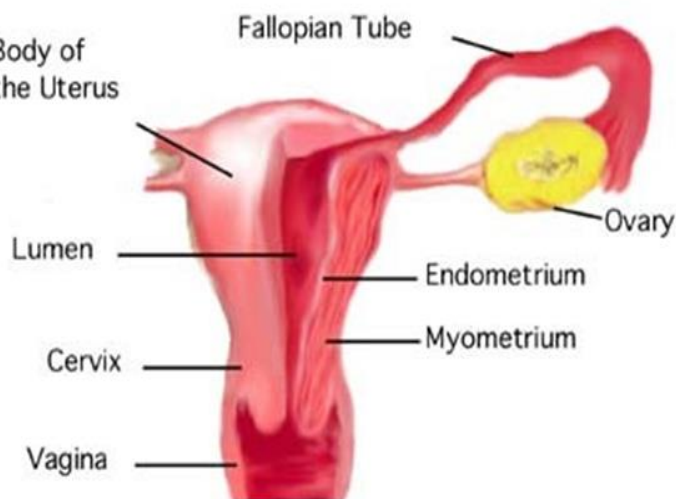
Εικόνα 2: Γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα - έσω γεννητικά όργανα.
Πηγή: Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer

Σε κάθε εμμηνορρυσιακό κύκλο, όταν απελευθερώνεται ένα νέο ωάριο, ο τράχηλος παράγει βλέννη που ευνοεί την κίνηση του σπέρματος και διαστέλλεται τόσο, ώστε να επιτρέψει τη διέλευση του σπέρματος και τη γονιμοποίηση του ωαρίου, το οποίο στη συνέχεια εμφυτεύεται στο ενδομήτριο. Καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, το αναπαραγωγικό σύστημα πρέπει να επιτύχει μια λεπτή ισορροπία που επιτρέπει τη διέλευση ξένου σπέρματος, ενώ παράλληλα προστατεύει τους ιστούς του από την εισβολή παθογόνων μικροοργανισμών (Stejskalová A. 2021).

Το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα αποτελείται από την πύελο, τα έσω και τα έξω γεννητικά όργανα. Η πύελος απαρτίζεται από την μείζων - ψευδή πύελο και από την ελάσσων - αληθή πύελο. Τα έσω γεννητικά όργανα αποτελούν οι ωοθήκες, οι σάλπιγγες, η μήτρα και ο κόλπος. Τα έξω γεννητικά όργανα απαρτίζονται από το αιδοίο, το εφηβαίο, τα μεγάλα και τα μικρά χείλη, την κλειτορίδα, το πρόδρομο του κόλπου, τους βολβούς του προδρόμου, τους Bartholinείους αδένες και τον παρθενικό υμένα, το όριο μεταξύ των έσω και έξω γεννητικών οργάνων.

Η μήτρα μπορεί να χωριστεί σε τέσσερα επιμέρους τμήματα: το βυθό, το σώμα, τον κερατοειδή και τον τράχηλο. Ο βυθός είναι η ανώτερη περιοχή της μήτρας και η συνήθης θέση εμφύτευσης του εμβρύου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ο τράχηλος συνδέει τη μήτρα με τον κόλπο και σχηματίζει τη δίοδο της εμμήνου ρύσης (Wright Bates G., 2013). Η μήτρα είναι ένα κοίλο όργανο με απιοειδές σχήμα (αχλάδι). Εξωτερικά καλύπτεται από περιτόναιο με ισχυρή πρόσφυση, ο λεγόμενος ορογόνος χιτώνας.

Στα πλάγια υπάρχουν δύο στοιβάδες του περιτόναιου, οι οποίες καλύπτουν τα αγγεία και τα νεύρα της μήτρας σχηματίζοντας τον πλατύ σύνδεσμο. Η μήτρα βρίσκεται μέσα στον πλατύ σύνδεσμο και μεταξύ της ουροδόχου κύστης (η οποία έρχεται



Εικόνα 3: Ανατομία μήτρας Πηγή: Teixeira et al., 2008

σε επαφή με τον ισθμό και την πρόσθια επιφάνεια του τραχήλου) και του ορθού (Εικόνα 3). Το μήκος της κυμαίνεται από 6-8 cm και το βάρος της περίπου 70 gr. Αποτελείται από το σώμα (5 cm), το τράχηλο (2.5 cm) και τον ισθμό, ο οποίος χωρίζει το σώμα από τον τράχηλο.

Το σώμα της μήτρας ποικίλει σε μέγεθος και σχήμα ανάλογα με την ηλικία και το ιστορικό της γυναίκας. Σε κάθε πλευρά του ανώτερου τμήματος του σώματος της μήτρας υπάρχει μία χοάνη, η οποία εξυπηρετεί την είσοδο των σαλπίγγων.

Οι σύνδεσμοι της μήτρας περιλαμβάνουν τέσσερις κατηγορίες. Οι στρογγυλοί σύνδεσμοι φέρονται από τα πλάγια του πυθμένα της μήτρας προς τα μεγάλα χείλη του αιδοίου. Ο πλατύς σύνδεσμος αποτελεί πτυχή του περιτόναιου και εκτείνεται από την πρόσθια και οπίσθια επιφάνεια της μήτρας προς τα πλάγια, στο πυελικό περιτόναιο. Οι ιερομητρικοί σύνδεσμοι εκφύονται από το οπίσθιο κάτω τοίχωμα της μήτρας και καταφύονται στο ιερό οστό και οι εγκάρσιοι σύνδεσμοι ή αλλιώς σύνδεσμοι του McKenrodt, εκφύονται από τα

πλάγια του τραχήλου της μήτρας και καταφύονται στα τοιχώματα της πυέλου. Το σώμα της μήτρας παρέχει το κατάλληλο προστατευτικό περιβάλλον, το οποίο επιτρέπει την ανάπτυξη του εμβρύου (Chumhuri C., 2021).

Το μυομήτριο αποτελεί τον παχύτερο χιτώνα της μήτρας (1,5-2,5 cm). Αποτελείται από δεσμίδες λείων μυϊκών ινών που διαχωρίζονται με συνδετικός ιστό. Η διάταξη των λείων μυϊκών ινών είναι επιμήκης εξωτερικά και κυκλοτερής εσωτερικά. Ενδιάμεσα, οι λείες μυϊκές ίνες διαπλέκονται. Ορισμένες από τις εξωτερικές λείες μυϊκές ίνες συνεχονται με τις αντίστοιχες της σάλπιγγας και του στρογγυλού συνδέσμου.

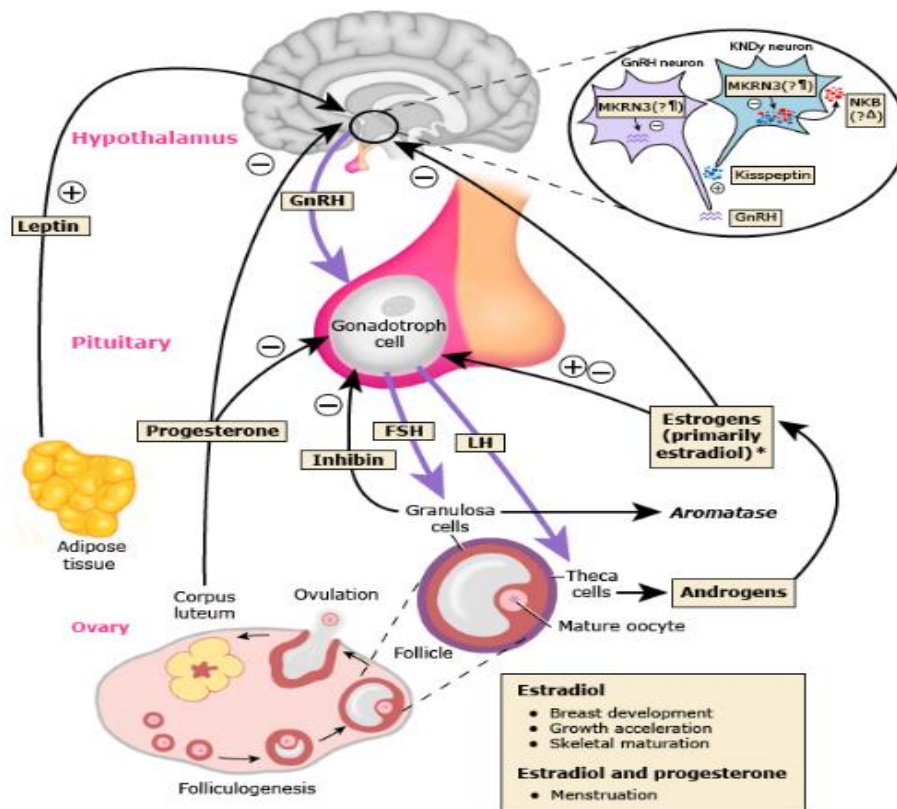
Το ενδομήτριο διακρίνεται από τα άλλα όργανα λόγω των πολύπλοκων περιοδικών αλλαγών, που υφίσταται κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου, οι οποίες καθορίζονται από ορμονικές αλλαγές. Το λειτουργικό στρώμα, που αποτελείται κυρίως από αδένες, υπό τον έλεγχο του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθηκών, υφίσταται ποικίλες μεταβολές ως αποτέλεσμα ανταπόκρισης στις ορμόνες του φύλου. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, το ενδομήτριο αλλάζει. Επιπρόσθετα, οι διαφορετικές ορμονικές συνθήκες φαίνεται να ενοχοποιούνται για ποικίλα προβλήματα, όπως η ενδομητρίωση, ο καρκίνος του ενδομητρίου ή προβλήματα εμφύτευσης (Cui Y. Et al., 2020).

Το ενδομήτριο αποτελεί την εσωτερική «επένδυση» της μήτρας και αποτελείται από αδενικού τύπου επιθήλιο. Από την εφηβεία μέχρι την εμμηνόπαυση, υπό την επίδραση των στεροειδών ορμονών της ωοθήκης, υφίσταται κυκλικές, μηνιαίες μεταβολές με απόπτωση του επιφανειακού τμήματος (λειτουργική στιβάδα) του ενδομητρίου και αναγέννησή του από τη βασική εν τω βάθει στιβάδα. Το ενδομήτριο αποτελεί έναν από τους ταχύτερα αναπτυσσόμενους ιστούς στον άνθρωπο. Η βασική στιβάδα δεν ανταποκρίνεται στις ορμονικές αλλαγές του κύκλου και αναγεννά τη λειτουργική στιβάδα. Το λειτουργικό στρώμα ανταποκρίνεται στην ορμονική δράση και πολλαπλασιάζεται, διατηρεί, διαφοροποιεί ή αποβάλλει τα κύτταρά του με βάση την ορμονική σηματοδότηση. Οι αδένες και το στρώμα, στοιχεία τα οποία συνθέτουν το ενδομήτριο, αλλάζουν μορφολογικά κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου (Clancy K., 2009).

Ο τράχηλος της μήτρας είναι ένας ινομυώδης σωλήνας, κυλινδρικού σχήματος, ο οποίος συνέχεται με το σώμα στο ύψος του έσω τραχηλικού στομίου. Ο ενδοτραχηλικός αυλός έχει μήκος 2–3 cm. Ξεκινάει από το έσω τραχηλικό στόμιο και καταλήγει στο έξω τραχηλικό στόμιο. Ο εξωτράχηλος είναι το τμήμα του τραχήλου που βρίσκεται στον κόλπο και αποτελείται από μία κυρτή και στρογγυλή επιφάνεια με μία οπή, το έξω τραχηλικό στόμιο. Ο βλεννογόνος του τράχηλου βρίσκεται στο κατώτερο μέρος του και καλύπτεται από δύο είδη επιθηλίων. Ο εξωτράχηλος καλύπτεται προς την περιφέρεια από πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο, ενώ, ο ενδοτραχηλικός αυλός και η περιοχή γύρω από το έξω τραχηλικό στόμιο καλύπτεται από αδενικού τύπου κυλινδρικό επιθήλιο. Το αδενικού τύπου επιθήλιο παράγει βλέννη η οποία κατά την ωοθυλακιορρηξία είναι άφθονη, και διαυγής, ενώ μετά την ωοθυλακιορρηξία γίνεται παχύρρευστη και μειώνεται ποσοτικά. Κατά την αναπαραγωγική ηλικία της γυναίκας το αδενικού τύπου επιθήλιο μεταπίπτει συνεχώς σε πλακώδες, μετατροπή η οποία χαρακτηρίζεται ως πλακώδης μετάπλαση.

1.3 Ορμονική ρύθμιση του θήλεος αναπαραγωγικού συστήματος

Η έναρξη της πραγματικής εφηβείας λαμβάνει χώρα όταν άρονται οι περιορισμοί του ΚΝΣ και επιτρέπονται μικροί, διακριτοί, νυχτερινοί παλμοί της ορμόνης απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης (GnRH) από τον υποθάλαμο. Στη συνέχεια προκαλείται έκκριση των γοναδοτροπινών, της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) και της ωοθυλακιότροπου ορμόνης (FSH) από την υπόφυση. Το έναυσμα που ξεκινά την επανενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων HPG δεν είναι πλήρως κατανοητό, αλλά θεωρείται ότι αφορά σε μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ ποικίλων ορμονών (Wingo Colvin C., 2021). Οι γοναδοτροφίνες αρχίζουν να αναπτύσσονται περίπου κατά την 5^η-6^η εβδομάδα της κύησης και οι ορμόνες LH και FSH εκκρίνονται περίπου 6 εβδομάδες αργότερα. Η παραγωγή των γοναδοτροπινών, από την 30^η εβδομάδα έως το τέλος της κύησης, εξαρτάται προοδευτικά από την επαγωγή GnRH του υποθαλάμου, ενώ μεταγεννητικά, η απελευθέρωση των γοναδοτροπινών ελέγχεται από την κισπεπτίνη (Yao S, et, al, 2021).



Εικόνα 4: Ορμονική ρύθμιση αναπαραγωγικού συστήματος θήλεος απόμου.

Πηγή: Hypothalamic-pituitary-ovarian axis and puberty, 2023 UpToDate

Οι ορμόνες εκκρίνονται στο αίμα και ασκούν την επιρροή τους σε απομακρυσμένους ιστούς και όργανα. Οι δύο βασικές ορμόνες για την υγεία των γυναικών είναι η οιστραδιόλη (E2) και η προγεστερόνη (P4), στεροειδείς ορμόνες οι οποίες απελευθερώνονται υπό τον αυστηρό έλεγχο του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPG). Διακυμάνσεις στον συγκεκριμένο άξονα προκαλούν αλλαγές στις ορμόνες και έχουν ποικίλες τοπικές και συστηματικές επιδράσεις. Η ορμόνη απελευθέρωσης γοναδοτροπίνης GnRH, εκκρίνεται από τον υποθάλαμο. Ως απόκριση, η πρόσθια υπόφυση απελευθερώνει την ωχρινोटρόπο ορμόνη LH και την ορμόνη διέγερσης των ωοθυλακίων FSH, οι οποίες ενεργοποιούν την παραγωγή οιστρογόνων και μετέχουν στη ρύθμιση του εμμηνορροϊκού κύκλου. Τα οιστρογόνα σχηματίζουν έναν βρόχο αρνητικής ανάδρασης αναστέλλοντας την περαιτέρω παραγωγή GnRH στον υποθάλαμο. Η ινχιμπίνη μειώνει την παραγωγή ακτιβίνης και επηρεάζει θετικά την παραγωγή GnRH (Stejskalová A., 2021).

Η ορμόνη LH και τα οιστρογόνα προετοιμάζουν τη μήτρα για εμφύτευση. Όταν το κυρίαρχο ωοθυλάκιο έχει ωορρηξία, το υπόλοιπο ωχρό σωματίο αρχίζει να παράγει προγεστερόνη, η οποία αναστέλλει την έκκριση της LH ορμόνης. Εάν συμβεί σύλληψη, ο πλακούντας θα εξασφαλίσει την παραγωγή προγεστερόνης, αποτρέποντας επακόλουθες ωορρηξίες. Εάν δεν συμβεί η σύλληψη, η μείωση της προγεστερόνης επιτρέπει στον υποθάλαμο την επανέναρξη της έκκρισης της GnRH και ξεκινά ένας νέος κύκλος (Stejskalová A., 2021).

Η διέγερση της FSH ορμόνης αυξάνει τη δραστηριότητα της αρωματάσης των κοκκιοκυττάρων των ωοθηκών και προκαλεί το τελικό βήμα στην παραγωγή οιστραδιόλης από πρόδρομες ενώσεις ανδρογόνων. Η LH διεγείρει την παραγωγή ανδρογόνων και στη συνέχεια, οι ορμόνες αυτές κυκλοφορούν προάγοντας τις αλλαγές της εφηβείας σε όλο το σώμα και επηρεάζοντας περαιτέρω, μέσω διαδικασιών ανατροφοδότησης, την έκκριση γοναδοτροπίνης (Rosenfield et al., 2008) (Εικόνα 4).

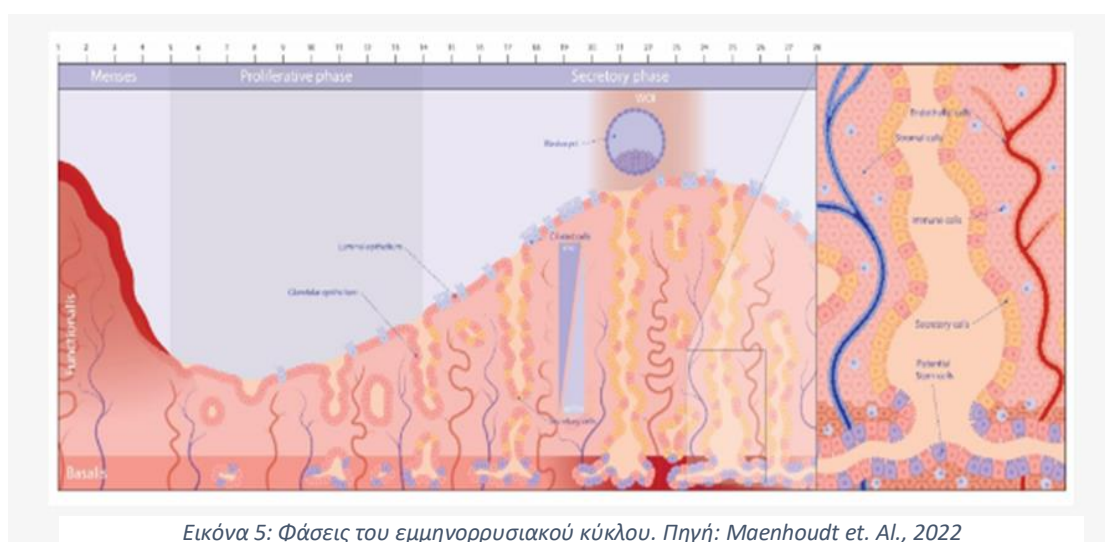
1.3.1 Οι φάσεις του εμμηνορροϊκού κύκλου

Παραγωγική Φάση: Κατά την παραγωγική φάση του ενδομητρίου οι αδένες του ενδομητρίου είναι αρχικά μικροί και έχουν στενό αυλό, ωστόσο, τα αυξανόμενα επίπεδα οιστρογόνων οδηγούν στην ανάπτυξη των αδένων και του στρώματος, καθώς και σε αύξηση του αριθμού των ενδοθηλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα το στρώμα να γίνεται λιγότερο πυκνό. Τα αγγεία επίσης είναι ευθεία και μη διακλαδιζόμενα (Wright Bates G., 2013). Στην όψιμη φάση, πριν από την ωοθυλακιωρρηξία, οι αδένες γίνονται ελικοειδείς με ψευδοπολύστιβο κυλινδρικό επιθήλιο.

Εκκριτική φάση: Μετά την ωορρηξία, τα αυξανόμενα επίπεδα οιστρογόνων και προγεστερόνης έχουν ως αποτέλεσμα την εκκριτική φάση του ενδομητρίου. Η ανάπτυξη του ενδομητρίου σταματά λόγω των ανασταλτικών επιδράσεων της προγεστερόνης. Η προγεστερόνη παρεμβαίνει στους υποδοχείς οιστρογόνων και παράλληλα προκαλεί τη μετατροπή της οιστραδιόλης σε οιστρόνη, η οποία είναι αποτελεί μία λιγότερο ενεργή μορφή οιστρογόνου. Τα αγγεία και οι αδένες υπερελικιώνονται και το στρώμα γίνεται οιδηματώδες (Wright Bates G., 2013).

Στη φάση αυτή το ενδομήτριο φτάνει στην μέγιστη ανάπτυξή του και οι δύο στιβάδες, η βασική και η λειτουργική, διακρίνονται σαφώς.

Εμμηνορρυσιακή φάση: Η έμμηνος ρύση είναι αποτέλεσμα της αναδιαμόρφωσης των ιστών σε συνδυασμό με μία φλεγμονώδη διαδικασία. Το τέλος της εκκριτικής φάσης ενός μη συλληπτικού κύκλου σχετίζεται με «εκκριτική εξάντληση», δηλαδή το ενδομήτριο έχει προετοιμαστεί για σύλληψη και αρχίζει να καταρρέει. Η απόσυρση των στεροειδών στις ωοθήκες διεγείρει την παραγωγή προσταγλανδίνης. Τα επίπεδα της προσταγλανδίνης διεγείρουν τις συσπάσεις για την απομάκρυνση των υπολειμμάτων του ενδομητρίου και του αίματος (Clancy K.,2009) (Εικόνα 5). Με τη συρρίκνωση, δημιουργείται



Εικόνα 5: Φάσεις του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Πηγή: Maenhoudt et. Al., 2022

φλεβική στάση, λόγω διαταραχών στην κυκλοφορία του αίματος, με αποτέλεσμα να προκαλείται εξαγγείωση στο στρώμα και ενδιάμεση αιμορραγία. Η περαιτέρω ισχαιμία οδηγεί σε νέκρωση και το ενδομήτριο αποπίπτει.

Στην περίπτωση κατά την οποία ακολουθήσει γονιμοποίηση, το ενδομήτριο προετοιμάζεται για την εμφύτευση του εμβρύου. Η παρουσία της προγεστερόνης αποτρέπει τη απόπτωση του ενδομητρίου και καθιστά τα σωματικά κύτταρα ικανά να απελευθερώνουν ένα πλήθος ουσιών, συμπεριλαμβανομένης της προλακτίνης, του αυξητικού παράγοντα που μοιάζει με την ινσουλίνη. Το στρώμα παίζει σημαντικό ρόλο στην επικοινωνία μεταξύ του εμβρύου, του πλακούντα και της μητέρας. Το σύνολο των αλλαγών που προκύπτουν δημιουργεί ένα περιβάλλον, το οποίο μπορεί να υποστηρίξει την ανάπτυξη του εμβρύου (Wright Bates G., 2013).

2. Παθολογία της μήτρας- πρόδρομες αλλοιώσεις του ενδομητρίου

Οι αλλοιώσεις του ενδομητρίου περιλαμβάνουν την ενδομήτρια υπερπλασία με ή χωρίς ατυπία, τους ενδομητρικούς πολύποδες, τα υποβλεννογόνια ινομυώματα και τον καρκίνο του ενδομητρίου (Zhang et al, 2021).

2.1 Ινομυώματα του ενδομητρίου

Τα ινομυώματα της μήτρας είναι η συχνότερη διαταραχή της μήτρας και απαντάται σε έως και 80% των γυναικών. Το μέγεθός του ποικίλλει. Η μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας, ο πόνος και πίεση αποτελούν κοινές ενδείξεις. Η ακριβής αιτιολογία των ινομυωμάτων παραμένει ασαφής, αλλά ανεξάρτητα από το μέγεθος, η καρκινική εξαλλαγή των ινομυωμάτων είναι εξαιρετικά σπάνια. Τα περισσότερα ινομυώματα είναι ασυμπτωματικά, ωστόσο, παραμορφώνουν την ενδομητρική κοιλότητα και ενδέχεται να έχουν αρνητική επίπτωση στην εμφύτευση και στην εγκυμοσύνη.

Τα ινομυώματα του ενδομητρίου περιβάλλονται από κάψα που ξεχωρίζει από την υπόλοιπη μήτρα και περιλαμβάνουν υπερπλαστικές μυϊκές ίνες που αυξάνονται σε όγκο. Αποτελούνται από σκληρό ινώδη ιστό, φέρουν αλλοιώσεις στην υφή και διαταράσσουν τη λειτουργία της μήτρας αναλόγως της θέσης και του μεγέθους τους.

2.2 Πολύποδες του ενδομητρίου

Οι πολύποδες και οι συμφύσεις της μήτρας ενδέχεται να ευθύνονται επίσης για μη φυσιολογική αιμορραγία της μήτρας, καθώς και επιπλοκές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι πολύποδες της μήτρας αποτελούν ένα είδος υπερπλασίας του βλεννογόνου της μήτρας. Η μικροσκοπική παρατήρηση δείχνει πυκνό ινώδες στρώμα, παχιά τοιχώματα αγγείων και αδένες με ποικίλο μέγεθος και σχήμα. Η πλειοψηφία των ενδομητρικών πολυπόδων είναι καλοήθεις, ωστόσο ενδέχεται να γίνουν υπερπλαστικοί.

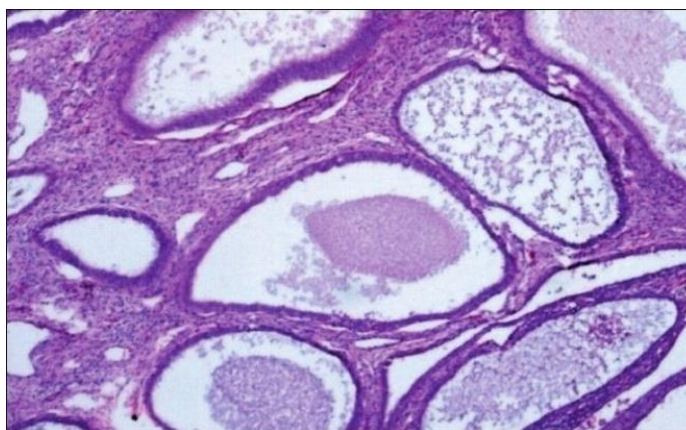
2.3 Υπερπλασία του ενδομητρίου

Η υπερπλασία του ενδομητρίου απαντάται σε διάφορες μορφές, καλοήθεις έως προνεοπλασματικές με ποικίλη βιολογική συμπεριφορά. Συγκεκριμένα, πρόκειται για συχνή διαταραχή, αποτέλεσμα της έκθεσης σε εξωγενή ή ενδογενή οιστρογόνα, σε συνδυασμό με ανεπάρκεια της προγεστερόνης.

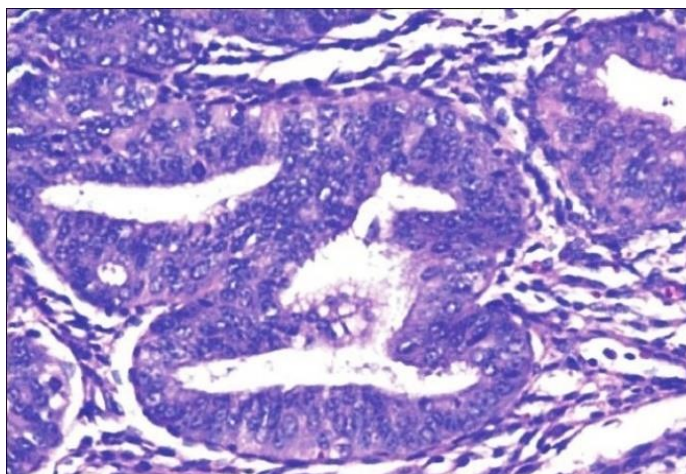
Η αλλοίωση αυτού του είδους αποτελεί πρόδρομη νεοπλασματική κατάσταση του ενδομητρίου (Singh et al, 2022).

Η υπερπλασία του ενδομητρίου ταξινομείται σε δύο ομάδες με βάση την κυτταρολογική ατυπία και σύμφωνα με την ταξινόμηση (2014) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization, WHO): υπερπλασία χωρίς ατυπία και υπερπλασία με ατυπία / ενδομητρική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (Εικόνες 6, 7).

Η υπερπλασία του ενδομητρίου εμφανίζεται συνήθως σε γυναίκες περιεμμηνοπαυσιακής ηλικίας. Έως το 2006, θεωρούνταν ότι η σύνθετη υπερπλασία με ατυπία είχε περίπου 30% πιθανότητα να εξελιχθεί σε καρκίνο του ενδομητρίου, ενώ η απλή



Εικόνα 6: Υπερπλασία χωρίς ατυπία. Πηγή: Rao, et al., 2009



Εικόνα 7: Υπερπλασία με ατυπία. Πηγή: Rao, et al., 2009

υπερπλασία, με ή χωρίς ατυπία και η σύνθετη υπερπλασία χωρίς ατυπία είχαν μικρή πιθανότητα εξέλιξης σε καρκίνο. Η υστερεκτομή συνιστάται για τις γυναίκες με σύνθετη άτυπη υπερπλασία για γυναίκες που έχουν τεκνοποιήσει.

Η Ομάδα της Γυναικολογικής Ογκολογίας (Gynecologic Oncology Group, GOG) προσπάθησε να επικυρώσει την αναπαραγωγικότητα της παθολογικής

διάγνωσης περί σύνθετης υπερπλασίας με ατυπία. Σε προηγούμενες μελέτες, χρησιμοποιήθηκαν δείγματα με σύνθετη υπερπλασία με ή χωρίς ατυπία. Μια ομάδα τριών παθολογοανατόμων εξέτασε ανεξάρτητα τα δείγματα από 306 γυναίκες με τη διάγνωση να βασίζεται είτε σε βιοψία ενδομητρίου είτε σε απόξεση. Αυτές οι γυναίκες υποβλήθηκαν σε υστερεκτομή εντός 12 εβδομάδων από τη διάγνωση της άτυπης υπερπλασίας του ενδομητρίου με βιοψία (Sorosky 2012).

3. Καρκίνος – Ογκογένεση

Ο καρκίνος αποτελεί την κύρια αιτία πρόωρων θανάτων μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα, με πάνω από 19 εκατομμύρια νέους ασθενείς και 9,9 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως το 2020. Τα τελευταία στατιστικά στοιχεία δείχνουν ξεκάθαρα ότι η συχνότητα εμφάνισης και η θνησιμότητα από καρκίνο έχουν αυξηθεί σημαντικά. Στον καρκίνο, τα κύτταρα υφίστανται ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό. Γενετικές και επιγενετικές αλλαγές σε ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια ενοχοποιούνται για την καρκινογένεση.

Οι γενετικές αλλαγές αφορούν κυρίως μεταλλάξεις, τόσο στα σωματικά όσο και στα κύτταρα της βλαστικής σειράς και επιδρούν στην αλληλουχία του DNA. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τροποποιήσεις των ιστονών, μεθυλίωση του DNA και ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης από μη κωδικοποιητικά μόρια RNA και microRNA. Όλοι αυτοί οι μηχανισμοί είναι κρίσιμοι για την έναρξη και την εξέλιξη του όγκου, επηρεάζουν την ικανότητα διήθησης και μετάστασης και εξετάζονται ως υποψήφιοι βιοδείκτες, προκειμένου να αποτελέσουν νέους θεραπευτικούς στόχους (Halasa M. et al., 2021)

Τα πρωτο-ογκογονίδια δρουν στην μετάδοση των σημάτων. Ο μηχανισμός ενεργοποίησης που μετατρέπει τα πρωτο-ογκογονίδια σε ογκογονίδια περιλαμβάνει διαδικασίες όπως είναι οι αντιμεταθέσεις, οι σημειακές μεταλλάξεις, οι ενθέσεις και οι απαλοιφές, καθώς επίσης η γονιδιακή ενίσχυση. Τα πρωτο-ογκογονίδια μπορεί να λειτουργούν ως αυξητικοί παράγοντες, μετατροπείς κυτταρικών σημάτων και μεταγραφικοί παράγοντες. Τα πρωτοογκογονίδια ελέγχουν τη φυσιολογική διαφοροποίηση και τον

πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Αλλαγές οποιουδήποτε τύπου στα γονίδια αυτά ενδέχεται να επηρεάσουν τόσο την συμπεριφορά και τη δράση των συγκεκριμένων γονιδίων, καθώς επίσης και το παραγόμενο προϊόν και τη λειτουργία αυτού. Η μετατροπή των πρωτο-ογκογονιδίων σε ογκογονίδια επιτρέπει τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων και παίζει κύριο ρόλο στην καρκινογένεση. Οι φυσικές μεταλλάξεις, οι οποίες οδηγούν στην ενεργοποίηση των πρωτο-ογκογονιδίων, μπορούν να διακριθούν σε δύο τύπους: σε αυτές που οδηγούν σε διαφορές στη δομή της κωδικοποιημένης πρωτεΐνης και σε αυτές που προκαλούν απορρύθμιση της πρωτεϊνικής έκφρασης (Kontomanolis E. et al., 2020).

4. Καρκίνος του ενδομητρίου

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ένα αδενικού τύπου κακόηθες επιθηλιακό νεόπλασμα. Παγκοσμίως, ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι η έκτη συχνότερη κακοήθης διαταραχή με ποικίλη συχνότητα γεωγραφικά. Στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι σπάνιος, αλλά με υψηλή θνησιμότητα, πιθανώς λόγω μη επαρκών μεθοδολογιών έγκαιρης πρόγνωσης και αντιμετώπισης των περιπτώσεων (Amant F. Et al., 2005).

4.1 Επιδημιολογία του καρκίνου του ενδομητρίου

Ο καρκίνος του ενδομητρίου είναι ο πιο συχνός γυναικολογικός καρκίνος στις ανεπτυγμένες χώρες. Εκτιμάται ότι το 3% των γυναικών θα αναπτύξουν καρκίνο του ενδομήτριου κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Στις αρχές της δεκαετίας του '90, υπήρξε μία ραγδαία αύξηση της νόσου κατά 56%, ενώ την τελευταία δεκαετία, τα ποσοστά καρκίνου του ενδομητρίου αυξήθηκαν κατά 21%. Η αύξηση αποδίδεται σε σημαντικό βαθμό στην αύξηση των ποσοστών της παχυσαρκίας και στο μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής (Gentry-Maharaj A., 2019).

Ο καρκίνος του ενδομήτριου, το 2020, διαγνώστηκε σε 417.367 γυναίκες παγκοσμίως, με τη μεγαλύτερη επιβάρυνση της νόσου να καταγράφεται στη Βόρεια Αμερική και στη Δυτική Ευρώπη. Το υψηλό ποσοστό επίπτωσης θα

μπορούσε να αποδοθεί στον υψηλό επιπολασμό των παραγόντων κινδύνου και του τρόπου ζωής (Makker et al., 2022).

Από το 1971 έως το 2014, η θνησιμότητα έχει αυξηθεί κατά μέσο όρο 1,9% ετησίως. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, με βάση την τρέχουσα τάση, ο αριθμός των γυναικών που θα διαγνωστούν με καρκίνο του ενδομητρίου έως το 2030 θα διπλασιαστεί και θα φτάσει περίπου τις 122.000 περιπτώσεις ανά έτος. Το 2020, ο καρκίνος του ενδομητρίου στην Ευρώπη καταλάμβανε την τέταρτη θέση, με επίπτωση 12,9-20,2 ανά 100.000 γυναίκες και θνησιμότητα 2,0-3,7 ανά 100.000 γυναίκες (Makker et al., 2022).

4.2 Παράγοντες Κινδύνου

Στον καρκίνο του ενδομητρίου οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, η φυλή, τα υψηλά επίπεδα ενδογενών και εξωγενών οιστρογόνων, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, η ατοκία – υπογονιμότητα, η πρώιμη εμμηναρχή και η καθυστερημένη εμμηνόπαυση (Passarello K. et al., 2019).

Η νόσος επηρεάζει κυρίως τις περι- και μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας τα 60 έτη τη στιγμή της διάγνωσης. Η συχνότητα εμφάνισης κατά κανόνα κυμαίνεται στο ηλικιακό εύρος 75 έως 79 έτη, το 85% των περιπτώσεων μετά την ηλικία των 50 και μόλις σε 5% των περιπτώσεων η νόσος εμφανίζεται πριν την ηλικία των 40 ετών.

Η φυλή φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του ενδομητρίου. Τα ποσοστά είναι υψηλότερα στη Βόρεια Αμερική και στη Βόρεια Ευρώπη, χαμηλότερα στην Ανατολική Ευρώπη και στη Λατινική Αμερική, ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά επιπολασμού καταγράφονται στην Ασία και στην Αφρική.

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι μια ομάδα παραγόντων κινδύνου, οι οποίοι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για διαβήτη, εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιακές παθήσεις. Στους παράγοντες κινδύνου που ενοχοποιούνται για το μεταβολικό σύνδρομο συγκαταλέγονται η αυξημένη αρτηριακή πίεση, τα αυξημένα τριγλυκερίδια, η μειωμένη HDL χοληστερόλη και τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Ο διαβήτης τύπου 2 και η υπέρταση έχουν επιδημιολογικά συσχετιστεί με την αύξηση του καρκίνου.

Η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για υπερπλασία που εξελίσσεται σε κακοήγη καρκίνωμα του ενδομήτριου. Η παχυσαρκία αυξάνει δύο έως πέντε φορές τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου και θεωρείται ότι συνεισφέρει λόγω της υπερβολικής περιφερικής μετατροπής των πρόδρομων μορφών οιστρογόνων προς ενεργά οιστρογόνα.

Η ταμοξιφαίνη χρησιμοποιείται τόσο στη θεραπεία όσο και στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Η ταμοξιφαίνη αυξάνει τον κίνδυνο 2 με 3 φορές, ιδιαίτερα μετά από πενταετή χρήση. Δεδομένα από τη δοκιμή του National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 ανέφεραν διπλασιασμό του κινδύνου σε γυναίκες υψηλού κινδύνου που έπαιρναν ταμοξιφαίνη ως χημειοπρόληψη, σε σύγκριση με γυναίκες που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με αυξημένο κίνδυνο κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι καρκίνοι που εμφανίζονται σε γυναίκες που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά (στάδιο, βαθμός και ιστολογία) με τα χαρακτηριστικά του γενικού πληθυσμού και έχουν καλή πρόγνωση (Gentry-Maharaj A., 2020).

4.3 Παθολογοανατομία του καρκίνου του ενδομητρίου

Το καρκίνωμα του ενδομητρίου, με βάση τα κλινικά, ιστοπαθολογικά και βιολογικά χαρακτηριστικά των όγκων, διακρίνεται σε δύο τύπους: τον ενδομητριοειδή (τύπος I), που αντιπροσωπεύει περίπου το 80% των ασθενών και τον μη ενδομητριοειδή (τύπος II), που απαντάται σε ποσοστό της τάξης του 20% περίπου των ασθενών.

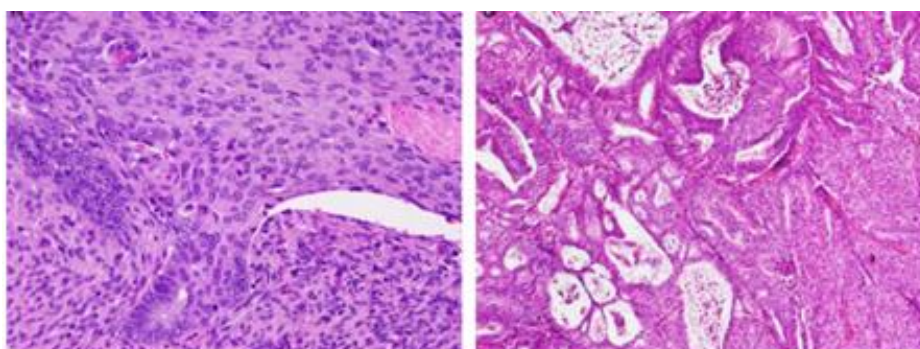
4.3.1 Καρκίνωμα ενδομητριοειδούς τύπου (τύπος I)

Ο καρκίνος του ενδομητρίου τύπου I εκδηλώνεται συχνότερα με διαταραγμένη αιμορραγία της μήτρας και συνυπάρχει με άτυπη υπερπλασία (Gentry-Maharaj A., 2020). Τα καρκινώματα τύπου I αντιπροσωπεύουν ποσοστό της τάξης του 80%-85%), το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης φθάνει το 85% και παρουσιάζουν συνήθως χαμηλά ποσοστά υποτροπής (περίπου 20%). Ο τύπος I μπορεί τυπικά να έχει καλή πρόγνωση επειδή είναι χαμηλού

βαθμού και συχνά περιορίζεται στη μήτρα τη στιγμή της διάγνωσης. Η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία θεωρείται ως πρόδρομη αλλοίωση. Ο συγκεκριμένος τύπος απαντάται κυρίως σε νεότερες, παχύσαρκες και περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι όγκοι τύπου I αναπτύσσονται κυρίως σε γυναίκες με αυξημένα οιστρογόνα, ενδογενή ή εξωγενή (Passarello, 2019).

Τα τύπου I καρκινώματα περιγράφουν χαμηλού βαθμού ενδομητριοειδή αδενοκαρκινώματα (Διεθνής Ομοσπονδία Γυναικολογίας και Μαιευτικής [International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO] βαθμοί 1 και 2). Το σύστημα βαθμολόγησης κατά FIGO αξιολογεί το αρχιτεκτονικό πρότυπο και την πυρηνική ατυπία. Οι όγκοι που εμπίπτουν στην κατηγορία 1 κατά FIGO όγκοι καρκίνος βαθμός 1 έχουν μη πλακώδες, συμπαγές πρότυπο ανάπτυξης σε ποσοστό <5%. Πρόκειται για καλώς διαφοροποιημένα νεοπλάσματα με καλή συνήθως πρόγνωση. Τα σταδίου 2 καρκινώματα του ενδομητρίου διαθέτουν 6% έως 50% σύσταση συμπαγούς, μη πλακώδους προτύπου ανάπτυξης. Στα καρκινώματα σταδίου 3 το μη πλακώδες, συμπαγές πρότυπο ανάπτυξης ξεπερνά το 50% (Passarello K. et al., 2019).

Τα ενδομητριοειδή καρκινώματα τύπου I είναι κυρίως οιστρογονοεξαρτώμενοι όγκοι (Green et al, 2020). Το μοριακό προφίλ των εν λόγω όγκων περιλαμβάνει τη μικροδορυφορική αστάθεια, μεταλλάξεις στα γονίδια *PTEN*, *PIK3CA*, *KRAS* και συσσώρευση της β-κατενίνης στον πυρήνα (Denschlag et al, 2011) (εικόνα 8).



Εικόνα 4: Τύπος I, χαμηλού κινδύνου. Πηγή: Soslow et al., 2019

Τα τύπου I καρκινώματα μιμούνται ιστολογικά το αδενικό πρότυπο του φυσιολογικού ενδομητρίου. Ωστόσο, τα κύτταρα είναι μεγαλύτερα και παρατηρούνται μιώσεις και αποπτωτικά σωμάτια. Τα ενδομητριοειδή

αδενοκαρκινώματα ανιχνεύονται σε πρώιμο στάδιο, γεγονός που εξασφαλίζει υψηλά ποσοστά επιβίωσης, άνω του 85%. Για τον εντοπισμό διήθησης του στρώματος του ενδομητρίου αξιολογούνται και εκτιμώνται τρία βασικά κριτήρια:

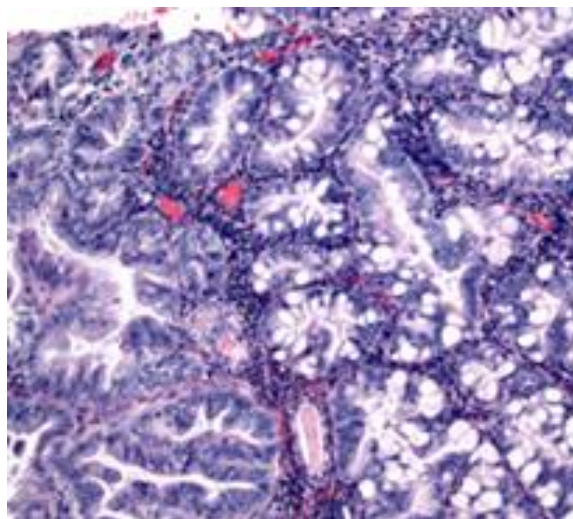
A. Συρρέον αδενικό πρότυπο ανάπτυξης, στο οποίο οι αδένες, συγχωνεύονται και δημιουργούν ένα ηθμοειδές πρότυπο, χωρίς την παρεμβολή του στρώματος.

B. Εκτεταμένο θηλώδες πρότυπο.

Γ. Ακανόνιστη διείσδυση των αδένων, η οποία συνοδεύεται από συνδεόμενη ινοβλαστικό στρώμα (δεσμοπλαστική στρωματική αντίδραση).

Ο βαθμός διήθησης, παρουσιάζει μεγάλη σημασία, καθώς επηρεάζει τη σταδιοποίηση του νεοπλασματος (Εικόνα 9) (Amant et al, 2005).

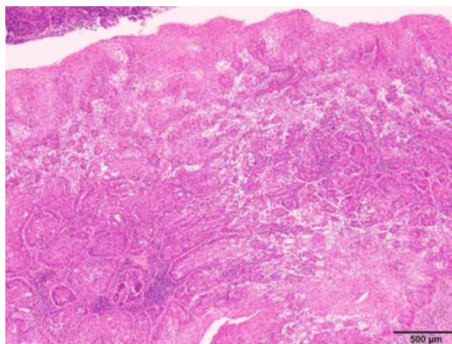
Το ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα ενδέχεται να εμφανίζει διάφορες μορφολογικές παραλλαγές, μεταξύ των οποίων είναι η πλακώδης διαφοροποίηση, το λαχνοαδενικό υπότυπο, ο υπότυπος με εκκριτικούς χαρακτήρες και η βλεννώδης μετάπλαση. Πρόκειται για μορφολογικές αλλαγές του καρκινώματος, οι οποίες δεν σχετίζονται με διαφορές στην πρόγνωση της νόσου.



Εικόνα 9: Ενδομητριοειδές αδενοκαρκίνωμα. Πηγή: Buell-Gutbrod et al., 2013

Η πλακώδης διαφοροποίηση εμφανίζεται με τη μορφή μοριδίων ή συρρεουσών ομάδων. Η ιστολογική περιγραφή αναφέρει πλακώδη,

πολυγωνικά, κύτταρα με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, τα οποία παρουσιάζουν μεσοκυττάριας γέφυρες ή συγκεντρικές εναποθέσεις πεταλίων κερατίνης (Εικόνα 10). Τα πλακώδη κύτταρα δεν εμφανίζουν πυρηνική ατυπία.



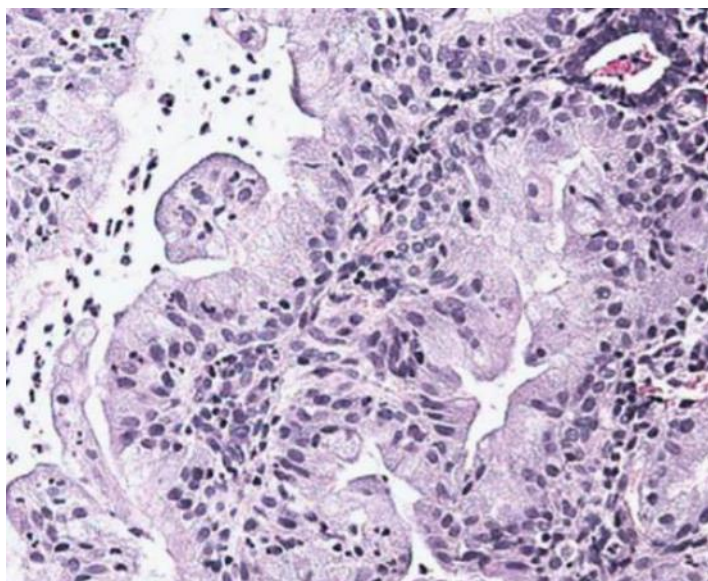
Εικόνα 5: Πλακώδης διαφοροποίηση. Πηγή: Akizawa et al, 2020.

Ο λαχνοαδενικός υπότυπος είναι κατά κανόνα χαμηλού βαθμού κακοήθειας. Ιστολογικά διακρίνονται αδενικοί σχηματισμοί και λεπτοφυείς θηλές. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι κυλινδρικά με ήπια έως μετρίου βαθμού ατυπία. Ενδέχεται να συνυπάρχει και με άλλους μορφολογικούς υποτύπους του ενδομητριοειδούς καρκινώματος (Zaino et al, 1998).

Ο εκκριτικός υπότυπος είναι επίσης κατά κανόνα χαμηλού βαθμού κακοήθειας, αλλά παρουσιάζει καλύτερη πρόγνωση. Ιστολογικά, έχει καλώς διαφοροποιημένο αδενικό πρότυπο ανάπτυξης. Χαρακτηρίζεται από κυλινδρικά κύτταρα με υπό- και υπέρ-πυρηνικά κενοτόπια, παρόμοια με αυτά που αναγνωρίζονται στο εκκριτικό ενδομήτριο. Παρουσιάζεται μικρού βαθμού κυτταρική ατυπία και φέρει γλυκογόνο ενδοκυττάρια.

Όσον αφορά το βλεννώδες καρκίνωμα, πρόκειται για έναν εξαιρετικά σπάνιο όγκο. Χαρακτηριστικό γνώρισμα αποτελεί η παρουσία ενδοκυττάριας βλέννης σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των κυττάρων. Τα νεοπλασματικά αδένια σχηματίζουν θηλώδεις δομές, με επένδυση από βλεννοεκκριτικά κύτταρα. Οι πυρήνες παρουσιάζουν ήπιου βαθμού ατυπία και οι μιτώσεις είναι σπάνιες. Αυτός ο τύπος ενδομητρικού καρκινώματος έχει παρόμοια μορφολογία με το αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου και χρειάζεται να διαφοροδιαγνωστεί. Το ενδομητρικό βλεννώδες καρκίνωμα είναι εντόνως και διάχυτα θετικό σε υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης, έναντι του

αδενοκαρκινώματος του τραχήλου. Ωστόσο, είναι επίσης θετικό για την χρώση p16, όπως και το αδενοκαρκίνωμα του τραχήλου, αν και δεν σχετίζεται με τον HPV ιό (Εικόνα 11) (Chekmareva et al, 2008).

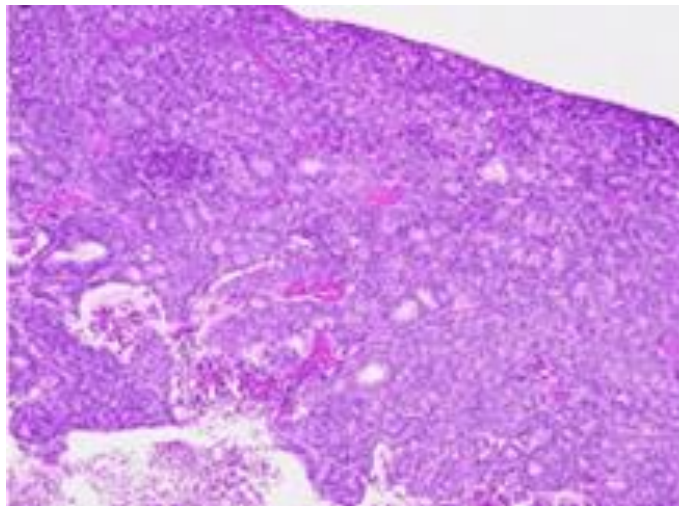


Εικόνα 6: Βλεννώδες καρκίνωμα. Πηγή: Chekmareva et al, 2008

4.3.2 Καρκίνωμα μη ενδομητριοειδούς τύπου (τύπος II)

Τα καρκινώματα τύπου II θεωρούνται εξ ορισμού υψηλού βαθμού κακοηθείας, δε σχετίζονται με την παχυσαρκία και περιλαμβάνουν κυρίως ορώδη καρκινώματα (10%) και καρκινώματα εκ διαυγών κυττάρων (<5%). Προκύπτουν από ατροφικό ενδομήτριο και δεν εκφράζουν υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης. Τα κύτταρα παρουσιάζουν υψηλού βαθμού ατυπία, αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα και έχουν διαυγές κυτταρόπλασμα και “πεταλιώδεις” πυρήνες (Hobnail). Διαγιγνώσκονται αργά και ως εκ τούτου παρουσιάζουν υψηλή θνησιμότητα. Η πενταετής επιβίωση για τα καρκινώματα τύπου II κυμαίνεται μεταξύ 30%-70%. Οι όγκοι τύπου II επηρεάζουν κυρίως γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας και είναι πιο συχνοί σε γυναίκες Αφροαμερικανές που μπορούν να αναπτύξουν ατροφικό ενδομήτριο (Passarello K. Et al., 2019).

Το 20% περίπου των ενδομητριοειδών όγκων παρουσιάζονται ως υψηλού βαθμού κακοηθείας (FIGO, βαθμός 3) και ίσως ταξινομούνται ως τύπου II μη ενδομητριοειδή καρκινώματα (Εικόνα 12).



Εικόνα 12: Ενδομητρικό καρκίνωμα τύπου II, υψηλού βαθμού κακοηθείας. Πηγή: Soslow et al., 2019

Το ορώδες καρκίνωμα του ενδομητρίου απαντάται κυρίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και αφορά στο 5-10% των καρκινωμάτων του ενδομητρίου. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη τάση για πρώιμη λεμφαγγειακή διήθηση, καθώς και για ενδοπεριτοναϊκή και εξωκοιλιακή μετάσταση. Η διάγνωση γίνεται κυρίως σε προχωρημένο στάδιο και παρουσιάζει πολλές μεταστάσεις (Nakayama et al, 2012).

Ο κίνδυνος υποτροπής είναι μεγαλύτερος συγκριτικά με το αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου. Ευθύνεται για το 40% περίπου του συνολικού αριθμού θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο του ενδομητρίου (Bogani et al, 2021).

Το ορώδες καρκίνωμα απαντάται συνήθως στην επιφάνεια των πολυπόδων που αναπτύσσονται σε ατροφικό ενδομήτριο. Χαρακτηρίζεται από θηλώδες πρότυπο ανάπτυξης. Οι θηλές είναι παχιές με ή χωρίς ινοαγγειακό άξονα. Τα κύτταρα εμφανίζουν πυρηνική ατυπία, και το νεόπλασμα αναπτύσσεται διάχυτα, σε ανώμαλες μάζες, ή δημιουργώντας αδενικούς σχηματισμούς. Τα κύτταρα έχουν ελάχιστο κυτταρόπλασμα, το οποίο είναι ηωσινόφιλο και διαθέτουν πυρήνες με έντονη πλειομορφία, υπερχρωμασία και εμφανή πυρήνια. Το ορώδες καρκίνωμα σχετίζεται συχνά με τη διήθηση του μυομητρίου, καθώς και τη διήθηση λεμφαγγείων και αιμοφόρων αγγείων. Σε ποσοστό της τάξης του 33% των περιπτώσεων, συνυπάρχει με το ενδομητριοειδές ή το διαυγοκυτταρικό αδενοκαρκίνωμα (Wang et al, 2018).

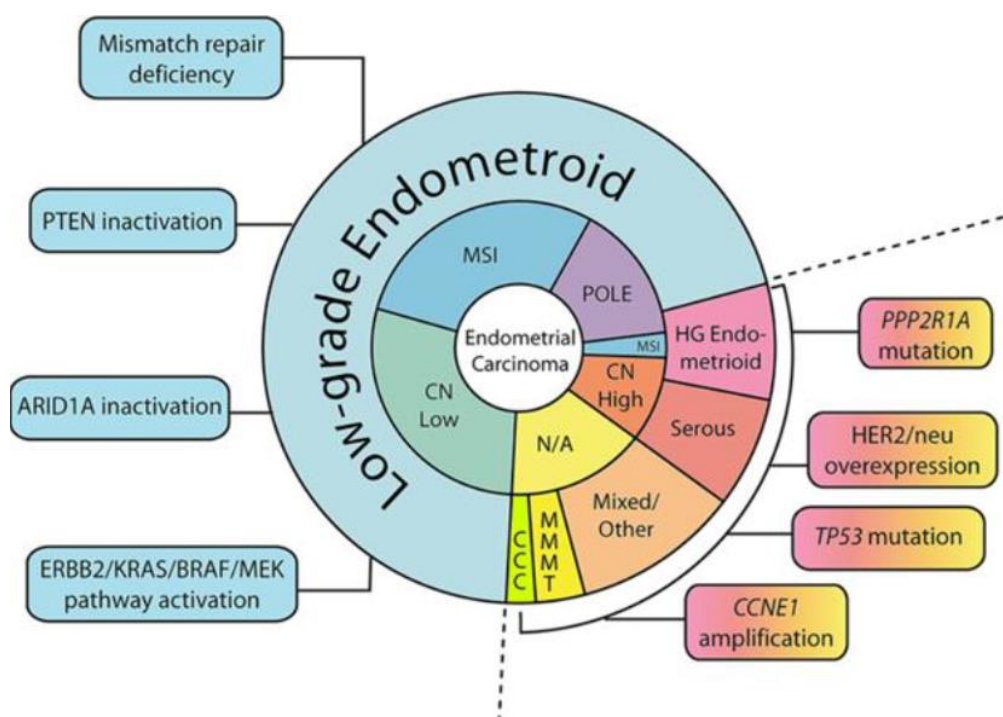
4.4 Μοριακή καρκινογένεση στον καρκίνο του ενδομητρίου

Οι μοριακές οδοί και οι γενετικές αλλοιώσεις που επάγουν την καρκινογένεση έχουν αποσαφηνιστεί. Η ομάδα του TCGA, το 2013, (The Cancer Genome Atlas, TCGA) χαρτογράφησε το γονιδίωμα και ανέλυσε 400 περίπου καρκίνους ενδομητρίου, προσδιορίζοντας 4 κατηγορίες με διακριτά κλινικά, ιστοπαθολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά. Σύμφωνα με την ταξινόμηση οι ομάδες είναι: (1) POLE/υπερμεταλλαγμένος φαινότυπος (Ultra-mutated) (7%), (2) μικροδορυφορική αστάθεια και υψηλό φορτίο μεταλλάξεων (Microsatellite Instability (MSI) – Hypermutated) (28%), (3) χαμηλός αριθμός αντιγράφων / μικροδορυφορική σταθερότητα (Copy Number Low (CN) / Microsatellite Stable) (39%) και (4) υψηλός αριθμός αντιγράφων, που αντιστοιχεί σε μεγάλο βαθμό σε ορώδη και υψηλού βαθμού κακοηθείας ενδομητριοειδή καρκινώματα μεταλλαγμένων (Serous-like / Copy Number High (CN)) (26%).

Τα συχνότερα παραλλαγμένα γονίδια είναι τα *PTEN*, *CTNNB1*, *PIK3CA*, *ARID1A* και *KRAS*. Οι γενετικές αλλαγές οδηγούν σε συχνή διαταραχή βασικών σηματοδοτικών οδών, συμπεριλαμβανομένης της οδού PI3K (PI3K–PTEN–AKT–mTOR, RAS–MEK–ERK), WNT–β-κατενίνης και του συμπλέγματος SWI/SNF, στο οποίο περιλαμβάνεται το γονίδιο *ARID1A*. Η απουσία ανοσοϊστοχημικής χρώσης της PAX2 πρωτεΐνης παρατηρείται συχνά στον καρκίνο του ενδομητρίου, υποδηλώνοντας ότι η απώλεια του αντίστοιχου PAX2 γονιδίου είναι ένα πολύ πρώιμο γεγονός (Chen H. et al, 2022).

Η **ομάδα με υπερμεταλλαγμένη την POLE** αφορά περίπου το 7% των περιπτώσεων καρκίνου του ενδομητρίου και χαρακτηρίζεται από υψηλό αριθμό σωματικών μεταλλάξεων. Οι DNA πολυμεράσες έχουν ικανότητα επιδιόρθωσης που εξασφαλίζει την πιστότητα της αντιγραφής του DNA. Οι μεταλλάξεις αυτού του τύπου αυξάνουν τα λάθη κατά την αντιγραφή του DNA. Ο υψηλός αριθμός μεταλλάξεων καθιστά αυτούς τους όγκους εξαιρετικά ανοσογόνους για τον ξενιστή, λόγω του υψηλού αριθμού νεοαντιγόνων που συνδέονται με τα σύμπλοκα ιστοσυμβατότητας, το οποίο τελικά επάγει μία ενισχυμένη απόκριση των Τ λεμφοκυττάρων έναντι του όγκου (Luna et al 2021).

Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται υψηλού και χαμηλού βαθμού ενδομητριοειδή καρκινώματα. Στην POLE υπερμεταλλαγμένη ομάδα η πλειοψηφία των όγκων παρουσιάζει εξαιρετική πρόγνωση χωρίς υποτροπές.



4.4.1 *PTEN* και PI3K/AKT/mTOR

G1/S. Η φωσφορυλίωση και η ενεργοποίηση του mTOR προάγει την ανάπτυξη των κυττάρων, τη μείωση της απόπτωσης και την αύξηση της αγγειογένεσης (Arend et al. 2018). Η απώλεια του *PTEN* γονιδίου φαίνεται να είναι πρώιμο γεγονός στην καρκινογένεση του ενδομητρίου.

4.4.2 KRAS, BRAF, NRAS (μονοπάτι Ras/Raf)

Η ενεργοποίηση του υποδοχέα κινάσης τυροσίνης διεγείρει το μονοπάτι των Ras/Raf, καθιστώντας τα μέλη του σηματοδοτικού μονοπατιού πιθανούς στόχους στα πλαίσια στοχευμένων θεραπειών. Μεταλλάξεις σε μέλη της οικογένειας RAS, RAF ή MEK μπορούν να ενεργοποιήσουν την οδό. Μεταλλάξεις του *KRAS* γονιδίου αναφέρονται σε ποσοστό 10-30% των καρκίνων του ενδομητρίου τύπου I. Η πλειοψηφία των εν λόγω μεταλλάξεων αφορά σε νεοπλάσματα με μικροδορυφορική αστάθεια. Πραγματοποιήθηκε πρόσφατα, μία μελέτη φάσης II GOG για τη διερεύνηση του αναστολέα MEK, της σελουμετινίμπης, στον υποτροπιάζοντα καρκίνο του ενδομητρίου. Οι κλινικές αποκρίσεις ήταν μέτριες, με αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης 6% και 26% με σταθερή νόσο (Arend et al. 2018).

4.4.3 Pax2

Ο Pax2 είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας, ο οποίος προσδένεται στο DNA. Απώλεια της πυρηνικής έκφρασης του PAX2 παρατηρείται στο ενδοτραχηλικό αδενοκαρκίνωμα. Η απώλεια ανοσοϊστοχημικής έκφρασης του Pax2 αναφέρεται για πρώτη φορά το 2010. Το Pax2 κατά κανόνα εκφράζεται έντονα σε όλους τους πυρήνες των κυττάρων του ενδομητρίου. Η απώλεια έκφρασης του PTEN είναι καθολική, γεγονός που καθιστά την Pax2 ανοσοχρώση κατάλληλη για διαγνωστική προσπέλαση. Η απώλεια της πυρηνικής έκφρασης του Pax2 είναι ειδική και καταδεικνύει υψηλή ευαισθησία (H. Chen et al., 2022).

4.4.4 β-κατενίνη

Στα καρκινώματα του ενδομητρίου, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο *CTNNB1*, το οποίο κωδικοποιεί τη β-κατενίνη είναι πρώιμα συμβάντα και λαμβάνουν χώρα σε ποσοστό 50% περίπου των καρκίνων του ενδομητρίου, ιδιαίτερα στα ενδομητριοειδή αδενοκαρκινώματα με χαμηλό αριθμό αντιγράφων. Οι περισσότερες μεταλλάξεις αφορούν συγκεκριμένες θέσεις εντός του εξονίου 3. Οι μεταλλάξεις αυτές αναστέλλουν την πρωτεασωμική αποικοδόμηση και οδηγούν σε σταθεροποίηση της β-κατενίνης, με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα πρωτεΐνης και μη φυσιολογική εντόπιση στον πυρήνα (Chen et al., 2022).

Η σηματοδοτική οδός ενεργοποιείται μέσω μεταλλάξεων ή αδρανοποίησης του μορίου της E-καντχερίνης. Μεταβολές στην έκφραση της β-κατενίνης έχουν σημειωθεί στην άτυπη υπερπλασία, αντιπροσωπεύοντας έτσι ένα πρώιμο γεγονός στην ογκογένεση του ενδομητρίου. Οι μεταλλάξεις στο *CTNNB1* γονίδιο φαίνεται να εντοπίζονται συχνότερα σε χαμηλού βαθμού κακοηθείας ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου και παρατηρούνται μόνες τους υποδηλώνοντας ότι η οδός σηματοδότησης Wnt αποτελεί έναν ανεξάρτητο μηχανισμό κατά την καρκινογένεση.

4.4.5 Πρωτεΐνες μηχανισμού επιδιόρθωσης λανθασμένου ζεύγους βάσεων (MMR)

Η μικροδορυφορική αστάθεια και η μη φυσιολογική μεθυλίωση του *MLH1* γονιδίου, αποτελούν πρώιμα γεγονότα στην καρκινογένεση του ενδομητρίου. Οι μικροδορυφόροι είναι μικρού μήκους τμήματα επαναλαμβανόμενων βάσεων του DNA, τα οποία βρίσκονται διάσπαρτα στο γονιδίωμα.

Ο συχνότερος μηχανισμός μικροδορυφορικής αστάθειας στον καρκίνο του ενδομητρίου είναι η αδρανοποίηση του γονιδίου *MLH1*, μέσω επιγενετικής σίγασης. Η τελευταία προκαλείται από την υπερμεθυλίωση των CpG νησίδων στον υποκινητή του γονιδίου. Επιπρόσθετα, κληρονομικές ή επίκτητες μεταλλάξεις του γονιδίου *MSH6* παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου.

Οι περισσότερες περιπτώσεις AH/EIN με απώλεια ανοσοέκφρασης των πρωτεϊνών του συστήματος MMR, εκτός της Mlh1, είναι ασθενείς με σύνδρομο Lynch. Αν και δεν παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία, ο έλεγχος της ανοσοέκφρασης των MMR πρωτεϊνών σε περιπτώσεις AH/EIN θα μπορούσε να χρησιμεύσει στην πρώιμη ανίχνευση του συνδρόμου Lynch (Chen et al., 2022).

4.4.6 Arid1a

Το *ARID1A*, γνωστό και ως *BAF250A*, κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη του συμπλέγματος αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης SWI/SNF. Πρόκειται για ένα από τα συχνότερα μεταλλαγμένα γονίδια στα ενδομητριοειδή αδενοκαρκινώματα. Η πρωτεΐνη Arid1a, όπως το Mlh1, απαντάται στον πυρήνα των κυττάρων. Μια πρόσφατα δημοσιευμένη μετα-ανάλυση του *ARID1A* σε AH/EIN περιπτώσεις έδειξε ότι η απώλεια του γονιδίου *ARID1A* έχει υψηλή ειδικότητα ως διαγνωστικός δείκτης για AH/EIN. Η απώλεια του γονιδίου *ARID1A* απαντάται σε ποσοστό της τάξης του 5–10% των περιπτώσεων (Chen et al., 2022). Οι όγκοι με μεταλλάξεις του *ARID1A* γονιδίου θα μπορούσαν να είναι ευαίσθητοι στον EZH2 αναστολέα. Η ανεπάρκεια της *ARID1A* πρωτεΐνης φαίνεται να ευαισθητοποιεί τα καρκινικά κύτταρα έναντι των PARP αναστολέων σε προκλινικά μοντέλα. Η πρωτεΐνη *ARID1A* στρατολογείται από την ATR, η οποία εντοπίζεται σε θέσεις θραύσης του DNA. Οι αναστολείς EZH2 και PARP παρέχουν πιθανές θεραπευτικές στρατηγικές για ασθενείς με όγκους που φέρουν μεταλλάξεις του *ARID1A* γονιδίου (Arend et al., 2018).

4.4.7 p53

Η χρήση της p53 ως δείκτη ορωδών καρκίνων του ενδομητρίου είναι ευρέως γνωστή. Οι μεταλλάξεις του *TP53* γονιδίου λαμβάνουν χώρα αργά κατά την εξέλιξη της νόσου, από καλώς διαφοροποιημένο σε κακώς διαφοροποιημένο διηθητικό αδενοκαρκίνωμα. Πρόκειται για τη συνηθέστερη γενετική παραλλαγή στα τύπου II καρκινώματα του ενδομητρίου. Ορισμένες μελέτες έχουν εντοπίσει διαταραγμένη έκφραση της p53 πρωτεΐνης σε σπάνιες περιπτώσεις AH/EIN (Chen et al., 2022).

4.5 Διάγνωση και θεραπεία καρκίνου του ενδομητρίου

Η μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία αντιπροσωπεύει περίπου τα δύο τρίτα του συνόλου των γυναικολογικών επισκέψεων και αποτελεί κοινό σύμπτωμα στον καρκίνο του ενδομητρίου. Σε μία πρόσφατη μεταανάλυση η μετεμμηνοπαυσιακή αιμορραγία αποτελούσε σύμπτωμα σε ποσοστό της τάξης του 90% των περιπτώσεων. Ωστόσο, μόλις 9% των περιπτώσεων κατέληξε σε διάγνωση καρκίνου. Οι ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με προχωρημένου σταδίου καρκίνο του ενδομητρίου, ενδέχεται να εμφανίσουν συμπτώματα παρόμοια με εκείνα του προχωρημένου καρκίνου των ωοθηκών, όπως πόνος και διάταση της κοιλιάς μαζί με δυσκοιλιότητα ή διάρροια (Makker et al., 2022).

Ορισμένες γυναίκες ενδέχεται να παρουσιάσουν μη φυσιολογική έκκριση, δύσσομη ή με κηλίδες αίματος. Το τεστ Παπανικολάου μπορεί να δείξει μη φυσιολογικά αδενικά κύτταρα ή κύτταρα του ενδομητρίου με ατυπία, και τα αποτελέσματα αυτά χρήζουν περαιτέρω αξιολόγησης. Τα άτυπα αδενικά κύτταρα θα πρέπει να αξιολογούνται περαιτέρω με κολποσκόπηση, ενδοτραχηλική απόξεση και βιοψία ενδομητρίου σε γυναίκες άνω των 35 ετών (Sorosky, 2012).

Για τον αποκλεισμό πρόδρομων αλλοιώσεων του ενδομητρίου, όπως για παράδειγμα ένας πολύποδας ή ένα ινομύωμα, απαιτείται μία σειρά εξετάσεων όπως είναι η γενική εξέταση αίματος και ούρων, το τεστ Παπανικολάου, το διακολπικό υπερηχογράφημα, ο έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας, η λήψη κολποτραχηλικού επιχρίσματος και η ακτινογραφία θώρακος (Singh et al 2022).

Η σταδιοποίηση βασίζεται στην χειρουργική και στην παθολογοανατομική εκτίμηση των ευρημάτων. Η προεγχειρητική απεικόνιση μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό εκείνων των ασθενών που κινδυνεύουν να υποτροπιάσουν. Η σταδιοποίηση με τη χρήση απεικόνισης ενδείκνυται για ασθενείς τα συμπτώματα των οποίων υποδηλώνουν εξωπυελική νόσο και για εκείνους που δεν μπορούν να εκτελέσουν δραστηριότητες της καθημερινής τους ζωής (Makker et al. 2022).

Το βάθος διήθησης στο μυομήτριο και η εξάπλωση στον τράχηλο της μήτρας αποτελούν δύο σημαντικές πτυχές της σταδιοποίησης του καρκίνου του ενδομητρίου (Makker et al. 2022). Επιπρόσθετα, οι γυναίκες με διάγνωση καρκίνου του ενδομητρίου και ύποπτη μεταστατική νόσο μπορεί να υποβληθούν σε εξέταση του καρκινικού δείκτη CA-125. Οι Sood και συνεργάτες, ανέφεραν ότι τα αυξημένα επίπεδα CA-125 είναι ενδεχομένως ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας της εξωμήτριας νόσου.

Οι γυναίκες με διάγνωση καρκίνου του ενδομητρίου συχνά έχουν παχυσαρκία, υπέρταση, στεφανιαία ή πνευμονική νόσο. Αυτές οι γυναίκες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο και θα πρέπει να χρησιμοποιείται προφύλαξη.

Η γυναικολογική εξέταση ολοκληρώνεται συνήθως με το διακολπικό υπερηχογράφημα (Transvaginal Ultrasonography–TVU), το οποίο πραγματοποιείται με ανιχνευτή υψηλής συχνότητας και μικρό οπτικό πεδίο, επιτρέποντας καλή τοπική αξιολόγηση. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς αιμορραγία, ο ρόλος του TVU είναι λιγότερο σαφής, καθώς ένα πάχος ενδομητρίου της τάξης < 5 mm συχνά δεν χρειάζεται περαιτέρω αξιολόγηση, δεδομένου ότι έχει μεγαλύτερη από 99% αρνητική προγνωστική αξία για τον καρκίνο (Negative Prognostic Value, NPV) (Luna, 2021).

Στο στάδιο III της νόσου, ο όγκος εκτείνεται πέρα από τη μήτρα. Το TVU μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση μεταστατικής νόσου στις ωοθήκες με ευαισθησία και ειδικότητα υποκειμενικής αξιολόγησης των ευρημάτων υπερήχων κλίμακας και Doppler 84-91% και 94-100%, αντίστοιχα. Ωστόσο, εγγενείς περιορισμούς στο περιορισμένο οπτικό πεδίο και στην αξιολόγηση της λεμφαδενικής νόσου και δύναται να ανιχνεύσει μόνο μεγάλους μεταστατικούς λεμφαδένες (Luna, 2021).

Για την πρώιμου σταδίου νόσο η θεραπεία είναι η χειρουργική επέμβαση. Εναλλακτικά ή σε συνδυασμό μπορεί να χρησιμοποιηθεί η επικουρική ακτινοθεραπεία ή η χημειοθεραπεία για τη μείωση του κινδύνου υποτροπής. Οι επιλογές για τη μεταστατική νόσο είναι περιορισμένες, με τη χημειοθεραπεία και την ενδοκρινική θεραπεία να θεωρούνται ως θεραπεία εκλογής (Makker et al., 2022).

Στα καρκινώματα ενδομητρίου χαμηλού βαθμού κακοηθείας (1 ή 2) δεν απαιτείται επικουρική θεραπεία. Τα ποσοστά επιτυχούς έκβασης είναι μεγαλύτερα από 95% μόνο με χειρουργική επέμβαση (Makker et al., 2022). Για τα ενδιάμεσου βαθμού κακοηθείας καρκινώματα του ενδομητρίου, οι ομάδες GOG και PORTEC έχουν ορίσει ως κριτήρια την ηλικία, τον βαθμό κακοηθείας όγκου, τον MMI[myometrial invasion] (εξωτερικό ένα τρίτο [GOG] και $\geq 50\%$ [PORTEC]) και την παρουσία του LVSI[Lymphovascular space invasion] (GOG) (Makker et al., 2022). Για τους ασθενείς με νόσο υψηλού βαθμού κακοηθείας (στάδια III-IVA) και οποιοδήποτε σταδίου ορώδες ή διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χημειοθεραπείας ή συνδυασμός ακτινο- και χημειοθεραπείας (Makker et al., 2022).

Όσον αφορά την αντιμετώπιση των ασθενών με πρώιμου σταδίου νόσο, τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης υπερβαίνουν το 90%. Γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου σταδίου I (βαθμός 1 ή 2), και λιγότερο από 50% διήθηση του μυομητρίου έχουν 97% επιβίωση και δεν απαιτούν επικουρική θεραπεία. Οι υπόλοιποι ασθενείς με νόσο σταδίου I μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε υποομάδες χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου με βάση την ηλικία, το στάδιο του όγκου και τα ιστολογικά χαρακτηριστικά.

Οι ασθενείς με λεμφαδενική νόσο στη λεκάνη ή στην παρααορτική περιοχή παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο τοπικής ή/και απομακρυσμένης υποτροπής, αλλά η καλύτερη επικουρική θεραπεία παραμένει αμφιλεγόμενη για τους ασθενείς αυτούς. Στην κλινική μελέτη PORTEC-3 οι ασθενείς με σταδίου III νόσο που έλαβαν χημειοθεραπεία είχαν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερα υποτροπής, έναντι των ασθενών που υποβλήθηκαν μόνο σε ακτινοβολία (Karen H. Lu, 2020).

Όσον αφορά στις υποτροπές, η πλειοψηφία αυτών λαμβάνει χώρα εντός τριών ετών μετά τη θεραπεία. Η υποτροπιάζουσα νόσος προσβάλλει συχνότερα τους περιφερειακούς λεμφαδένες (46%) και τον κοιλιακό θόλο (42%). Οι άτυπες μεταστατικές θέσεις περιλαμβάνουν τους εξωκοιλιακούς λεμφαδένες, το ήπαρ, τα επινεφρίδια, τον εγκέφαλο, τα οστά και τα μαλακά μόρια.

Η αξονική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση υποτροπής σε απομακρυσμένα όργανα όπως οι πνεύμονες (Luna 2021).

Όλες σχεδόν οι ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου θα υποβληθούν σε κάποια μορφή χειρουργικής θεραπείας. Η ολική υστερεκτομή με αμφοτερόπλευρη σαλπιγγωοθηκεκτομή είναι η κύρια θεραπεία για γυναίκες με καρκίνωμα ενδομητρίου. Το 75% περίπου των γυναικών θα έχουν σταδίου I νόσο, ιάσιμη με χειρουργική επέμβαση. Για προχωρημένη νόσο εκτός της χειρουργικής προσπέλασης ενδέχεται το άτομο να υποβληθεί σε χημειο- ή ακτινοθεραπεία. Η μέθοδος με την οποία γίνεται η επέμβαση έχει αλλάξει ουσιαστικά και οι ελάχιστες επεμβατικές προσεγγίσεις (λαπαροσκοπική και ρομποτική) έχουν αποδειχθεί εφικτές. Ωστόσο, θα πρέπει να αποφεύγεται ο ενδοπεριτοναϊκός κατακερματισμός ή η θανάτωση της μήτρας (Luna 2021).

Σε ένα ποσοστό ασθενών, της τάξης του 15% περίπου, ο καρκίνος του ενδομητρίου διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο και για την αντιμετώπισή του δεν επαρκούν η χειρουργική επέμβαση και η ακτινοθεραπεία. Ο καρκίνος του ενδομητρίου θεωρείται ένας γενικά χημειοευαίσθητος όγκος. Σε περιπτώσεις που η χειρουργική επέμβαση δεν ενδείκνυται, η χημειοθεραπεία ή η παρηγορητική χημειοθεραπεία αποτελούν επιλογή.

5 Πρόδρομες αλλοιώσεις του ενδομητρίου

Ο καρκίνος του ενδομητρίου αποτελεί τον συχνότερο γυναικολογικό καρκίνο. Την τελευταία δεκαετία παρουσιάζει αυξητική τάση, επομένως η πρώιμη και έγκαιρη διάγνωσή του, ιδιαίτερα των πρόδρομων μορφών του, είναι εξαιρετικά σημαντική. Η διάγνωση της άτυπης υπερπλασίας και της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας του ενδομητρίου αποτελούν πρόκληση στην καθημερινή πράξη. Η εκτίμηση των ιστολογικών κριτηρίων και η αξιολόγηση των μεταξύ τους διαφορών έχουν σε σημαντικό βαθμό υποκειμενικό χαρακτήρα, με κίνδυνο υπο- ή υπερεκτίμησης των πρόδρομων αλλοιώσεων του ενδομητρίου. Η άτυπη υπερπλασία και η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία θεωρούνται προκαρκινικές αλλοιώσεις.

Το 1994, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η ταξινόμηση περιλάμβανε τέσσερις διαγνωστικές κατηγορίες με βάση τα ακόλουθα κριτήρια:

(1) τον βαθμό αρχιτεκτονικής πολυπλοκότητας (απλή έναντι σύνθετης) και (2) την πυρηνική ατυπία των αδένων (παρουσία έναντι απουσίας). Με βάση τα συγκεκριμένα μορφολογικά κριτήρια προέκυπταν 4 κατηγορίες ταξινόμησης: η υπερπλασία χωρίς ατυπία (απλή ή σύνθετη) και η υπερπλασία με ατυπία γνωστή και ως άτυπη υπερπλασία (απλή ή σύνθετη) (Chen et al., 2022).

Με το πέρασμα του χρόνου, έγιναν εμφανείς ορισμένοι περιορισμοί, με σημαντικότερο στοιχείο την απουσία συγκεκριμένων σημείων cut-offs για την αρχιτεκτονική πολυπλοκότητα και την πυρηνική ατυπία. Σταδιακά εξελίχθηκε μία δύο επιπέδων ταξινόμηση με διαφορετικά ιστολογικά κριτήρια και ονοματολογία, η ενδομητριοειδής ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (Endometrioid Intraepithelial Neoplasia, EIN).

Το σύστημα ταξινόμησης των δύο κατηγοριών περιλαμβάνει την υπερπλασία χωρίς ατυπία (μη νεοπλασματική) και την EIN. Τα διαγνωστικά κριτήρια για την EIN αφορούν σε: (1) αναλογία αδένων/στρώματος > 1 , (2) κυτταρολογικές διαφορές μεταξύ αρχιτεκτονικά συνωστισμένης εστίας και υποβάθρου, (3) το μέγεθος της αλλοίωσης > 1 mm και (4) ο αποκλεισμός καρκινώματος ή ενδομητρίου πολύποδα, ο οποίος μιμείται καρκίνο. ΤΟ συγκεκριμένο σύστημα ταξινόμησης εστιάζει κυρίως στα διαφορετικά μορφολογικά χαρακτηριστικά (πυρηνικές, κυτταρικές διαφορές) μεταξύ των συνωστισμένων και των φυσιολογικών αδένων σε παρακείμενες θέσεις.

Στη δεκαετία του 2000 και του 2010, οι διαφορές και τα πλεονεκτήματα της άτυπης υπερπλασίας (AH) έναντι της EIN άρχισαν να συζητούνται και ορισμένα παθολογοανατομικά τμήματα άρχισαν να χρησιμοποιούν την ονοματολογία EIN στις ιστολογικές εκθέσεις. Το 2014, η ταξινόμηση σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ήταν συμβιβαστική και συγχώνευσε σε μεγάλο βαθμό τις κατηγορίες άτυπη υπερπλασία και EIN σε ένα σύστημα, όπου η άτυπη υπερπλασία και η EIN θεωρήθηκαν ισοδύναμα.

Η ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας το 2020 συνέχισε με τη συνδυασμένη ορολογία ΑΗ/ΕΙΝ. Προσδιόρισε ως βασικά διαγνωστικά κριτήρια την αρχιτεκτονική των πολυάριθμων αδένων και την διαταραγμένη μορφολογία των επιθηλιακών κυττάρων σε σχέση με τους μη νεοπλασματικούς αδένες. Επιπρόσθετα, στα επιθυμητά διαγνωστικά κριτήρια συμπεριλήφθηκε επίσης την απώλεια ανοσοέκφρασης για τις Pten, Pax2 ή τις πρωτεΐνες του μηχανισμού επιδιόρθωσης λανθασμένων ζευγών βάσεων MMR. Η εξέλιξη αυτή ήταν ιδιαίτερα σημαντική, καθώς ήταν η πρώτη φορά που προτάθηκε η ενσωμάτωση βιοδεικτών στη διαγνωστική προσπέλαση των προκαρκινικών μορφών στο ενδομήτριο (Chen et al., 2022).

5.1 Καλοήθης υπερπλασία

Το ενδομήτριο ενδέχεται να εκδηλώσει καλοήγη υπερπλασία, η οποία αναγνωρίζεται από την αύξηση της αναλογίας των αδένων προς το στρώμα. Συνήθως, η αυξημένη αναλογία είναι διάχυτη σε ολόκληρο το δείγμα. Οι θέσεις αυξημένου πολλαπλασιασμού είναι ορισμένες φορές εστιακές, αποτελούμενες από μικρούς αδένες και κυστικά διατεταμένους αδένες, με αποτέλεσμα την συγκεχυμένη περιγραφή του «τακτικά ακανόνιστου» συνωστισμού των αδένων. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχουν συχνά μιώσεις, εστιακή αιμορραγία και θρόμβοι ινικής (Mallinger W, et al., 2019).

5.2 Άτυπη Υπερπλασία (ΑΗ)/Ενδομητριοειδής Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία (ΕΙΝ)

Υπάρχουν πολλά επικαλυπτόμενα ιστολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ της καλοήθους υπερπλασίας και του ΑΗ/ΕΙΝ. Το βασικό διακριτικό χαρακτηριστικό είναι η αρχιτεκτονική των αδένων. Ο χαρακτηρισμός άτυπος, όταν αναφέρεται στο ΑΗ, περιγράφει την εμφάνιση προνεοπλασματικών αδένων. Η διαταραγμένη κυτταρολογία, ή η ατυπία, είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων, που λαμβάνουν χώρα σε γενετικό επίπεδο και οδηγούν στην ανάπτυξη ενός κλωνικού πληθυσμού με διακριτά μοριακά και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά.

Σύμφωνα με μελέτες, η διάγνωση ΑΗ/ΕΙΝ ενέχει περίπου 45 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ενδομητριοειδούς καρκινώματος σε σύγκριση με την καλοήγη υπερπλασία. Επιπλέον, η παρουσία της άτυπης υπερπλασίας ενδέχεται να συνυπάρχει με καρκίνωμα σε ποσοστό της τάξης του 30% με 40% των ασθενών. Ως εκ τούτου, η υστερεκτομή συνιστάται σε ασθενείς με διάγνωση ΑΗ/ΕΙΝ. Εναλλακτικά, στις περιπτώσεις που οι γυναίκες δεν έχουν τεκνοποιήσει και ακόμη και επιθυμούν την απόκτηση ενός παιδιού, μία εναλλακτική θεραπευτική επιλογή είναι η χορήγηση υψηλών δόσεων προγεστίνης. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση προγεστίνης ενδέχεται να οδηγήσει σε διάφορες μεταπλασίες, μείωση του συνωστισμού των αδένων και απώλεια ατυπίας, με αντικρουόμενα ωστόσο αποτελέσματα με ταξύ των διαφόρων μελετών (Mallinger et al., 2019).

5.3 Διάγνωση και προσυμπτωματικός έλεγχος των πρόδρομων αλλοιώσεων του ενδομητρίου

Αν και η ανίχνευση των προκαρκινικών αλλοιώσεων και η διαστρωμάτωση γενικότερα του κινδύνου του ασθενούς είναι εξαιρετικά σημαντική για την έγκαιρη διάγνωση και την πρόληψη του καρκίνου, ο έλεγχος των προκαρκινικών αλλοιώσεων του ενδομητρίου στον μη συμπτωματικό πληθυσμό δεν υφίσταται. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ο καρκίνος του ενδομητρίου διαγιγνώσκεται εφόσον προϋπάρξουν συμπτώματα.

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι η διάγνωση της υπερπλασίας του ενδομητρίου μπορεί να προηγείται της ανάπτυξης ενδομητριοειδούς καρκίνου, καθώς μοιράζονται κοινούς περιβαλλοντικούς προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου, όπως η μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση, το οικογενειακό ιστορικό, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η μακροχρόνια θεραπεία με ταμοξιφαίνη, τα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων, το κάπνισμα και άλλοι παράγοντες. Επιπρόσθετα, ποικίλες γενετικές αλλαγές αυξάνουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται οι μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες επιδιόρθωσης βλαβών του DNA και οι μεταλλάξεις του *PTEN* γονιδίου. Αξίζει να αναφερθεί ότι ο

κληρονομικός καρκίνος του ενδομητρίου αποτελεί περίπου το 2% έως 5% του συνόλου των περιπτώσεων (Holcakova J. et al, 2021).

Σήμερα, οι ευρείες αναλύσεις του γονιδιώματος προσφέρουν μια εξαιρετική ευκαιρία για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου εξέλιξης του καρκίνου του ενδομητρίου. Το ελεύθερο DNA έχει πρόσφατα αποδειχθεί ως μία σημαντική πηγή γενετικής πληροφορίας που μπορεί να επιτρέψει την έγκαιρη ανίχνευση του πρώιμου σταδίου καρκίνου και ίσως και των πρόδρομων μορφών αυτού. Σε μία πρόσφατη μελέτη, κατά την οποία χρησιμοποιήθηκε αλληλούχιση νέας γενιάς για την μελέτη του κυκλοφορούντος καρκινικού DNA στο πλάσμα αποκάλυψε ότι μία μετάλλαξη σε τουλάχιστον ένα από τα γονίδια *PTEN*, *PIK3CA*, *KRAS* και *CTTNB1*, μπορεί να ανιχνευθεί σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των ασθενών (Holcakova J. et al, 2021).

Πρόσφατα, οι προσπάθειες επικεντρώνονται περαιτέρω στη διερεύνηση των κυκλοφορούντων ελεύθερων miRNAs, ως πιθανοί βιοδείκτες για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου ενδομητρίου. Αρκετές μελέτες έχουν προσδιορίσει ήδη miRNAs σε εξωκυττάρια κυστίδια προερχόμενα από ποικίλα σωματικά υγρά όπως τα ούρα και το περιφερικό αίμα. Σε μία πρόσφατη μελέτη, το miR-15a-5p θεωρήθηκε ως ένας σημαντικός βιοδείκτης, ο οποίος θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του ενδομητρίου (Holcakova J. et al, 2021).

Οι μεταβολίτες αντιπροσωπεύουν επίσης μία εναλλακτική, πολλά υποσχόμενη πηγή για την ανίχνευση του καρκίνου του ενδομητρίου σε πρώιμο στάδιο. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι μεταβολίτες που ανιχνεύονται στο περιφερικό αίμα, καθώς είναι εύκολα προσβάσιμοι. Αρκετοί από αυτούς, μεταξύ των οποίων προϊόντα μεταβολισμού λιπιδίων και αμινοξέων, έχουν προταθεί ως πιθανοί βιοδείκτες για την ανίχνευση του καρκίνου του ενδομητρίου (Holcakova J. et al, 2021).

5.4 Μοριακό προφίλ των πρόδρομων αλλοιώσεων του καρκίνου του ενδομητρίου

Τα ενδομητριοειδή καρκινώματα τύπου I χαρακτηρίζονται από ένα ετερογενές μοριακό προφίλ μεταλλάξεων στα γονίδια *PTEN*, *KRAS*, *CTNNB1*

και *PIK3CA*, ενώ οι μεταλλάξεις *TP53* καταγράφονται συχνότερα στα μη ενδομητριοειδούς τύπου II καρκινώματα. Τα τύπου I και τύπου II καρκινώματα θεωρείται ότι ακολουθούν επίσης διαφορετικές οδούς καρκινογένεσης. Τα τύπου I καρκινώματα προέρχονται κυρίως από υπερπλασία με ατυπία, ενώ τα τύπου II καρκινώματα φαίνεται να προέρχονται από το ατροφικό ενδομήτριο.

Σε μοριακό επίπεδο, οι μεταλλάξεις στα γονίδια *PTEN* και *KRAS* θεωρούνται πρώιμα συμβάντα στην καρκινογένεση του ενδομητρίου και παρατηρούνται ακόμη και στην υπερπλασία (van der Putten Louis J.M. et al., 2017). Επιπρόσθετα, πλήθος γονιδίων και γενετικών παραλλαγών αυτών βρέθηκε ότι εμπλέκεται στην διαδικασία της καρκινογένεσης στο ενδομήτριο. Μεταξύ αυτών το γονίδιο *BRAF* βρέθηκε να φέρει μεταλλάξεις, στα εξόνια κυρίως 11 και 15, σε ποσοστό της τάξης του 21% των καρκινωμάτων του ενδομητρίου, σε ποσοστό περίπου 11% των περιπτώσεων περίπλοκης άτυπης υπερπλασίας, σε αντίθεση με το φυσιολογικό ενδομήτριο, στο οποίο δεν ανιχνεύονται *BRAF* μεταλλάξεις (Louis J.M. van der Putten et al., 2017).

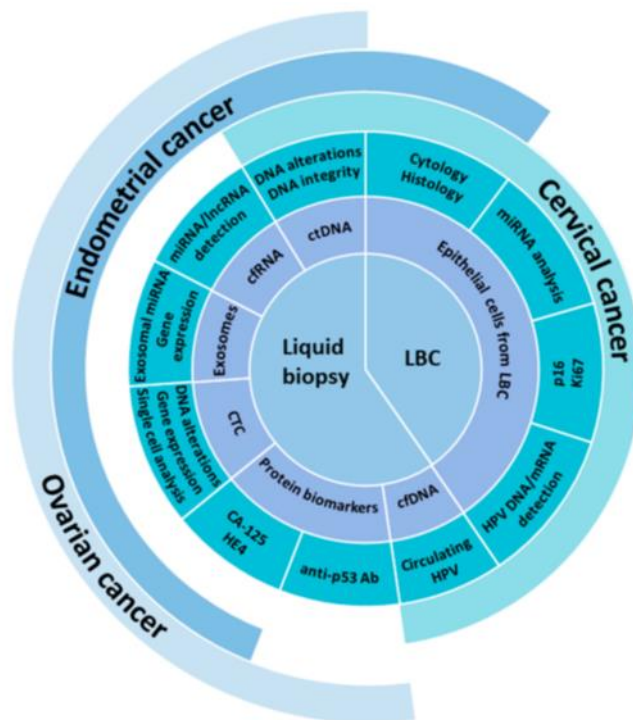
Η ανοσοϊστοχημική έκφραση των υποδοχέων EGFR και Her2/Neu, οι οποίοι ενεργοποιούν τα μεταγενέστερα σηματοδοτικά μονοπάτια PI3K/AKT και MAP/ERK, παρατηρείται συχνά στα καρκινώματα του ενδομητρίου, ιδιαίτερα στα ορώδη καρκινώματα (Louis J.M. van der Putten et al., 2017).

Η παρουσία μεταλλάξεων του *KRAS* γονιδίου έχει μελετηθεί εκτενώς απαντάται σε ποσοστά της τάξης του 9-19%. Οι εν λόγω μεταλλάξεις παρατηρούνται κυρίως στα τύπου I καρκινώματα του ενδομητρίου. Αξίζει να σημειωθεί ότι υψηλή συχνότητα μεταλλάξεων του *KRAS* γονιδίου παρατηρείται σε όγκους με μικροδορυφορική αστάθεια (Hecht et al, 2006). Εκτός από το *KRAS*, τόσο το *HRAS* όσο και το *NRAS* παίζουν επίσης ρόλο στην ενεργοποίηση της σηματοδοτικής οδού PI3K/AKT. Ωστόσο, στον καρκίνο του ενδομητρίου και σε πρόδρομες αλλοιώσεις αυτού δεν έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα μεταλλάξεις στο *HRAS* γονίδιο, ενώ *NRAS* μεταλλάξεις αναφέρονται σε ποσοστό της τάξης του 1,8% σε τύπου I και τύπου II καρκινώματα του ενδομητρίου (Louis J.M., van der Putten et al., 2017).

Ο παράγοντας PAX2 εξετάζεται επίσης ως πιθανός βιοδείκτης στον καρκίνο του ενδομητρίου. Η ανοσοχρώση για PAX2 εμφανίζει έντονη θετικότητα, στους πυρήνες. Η πυρηνική ανοσοχρώση για την PAX2 πρωτεΐνη χάνεται σε

ποσοστό της τάξης του 71% στις πρόδρομες νεοπλασματικές αλλοιώσεις και σε ποσοστό της τάξης του 77% στα καρκινώματα του ενδομητρίου. Αντιθέτως, σε καλοήθεις υπερπλασίες του ενδομητρίου η απώλεια της PAX2 ανοσοχρώσης δεν ξεπερνά το 40% των περιπτώσεων. Η ανοσοχρώση για την PAX2 πρωτεΐνη θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί υποστηρικτικά στη διάγνωση της AH/EIN (Mallinger W, et al., 2019).

Τα τελευταία χρόνια, η ανάπτυξη μεθόδων υψηλής ακριβείας και ειδικότητας έχουν επιτρέψει τη χρήση της αποκαλούμενης υγρής βιοψίας, η οποία μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην πρώιμη και έγκαιρη διάγνωση όγκων, αλλά και πρόδρομων αλλοιώσεων. Πρόκειται για μία μη ή ελάχιστα επεμβατική τεχνική που επιτρέπει την ανάλυση ποικίλων βιομορίων σε ποικίλα υγρά του σώματος (περιφερικό αίμα, ούρα, ENY κ.α) (Holcakova, J et al, 2021).



Εικόνα 14:8 Εφαρμογή της υγρής βιοψίας σε νεοπλάσματα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος.
Πηγή: Cancers 2021, 13, 6339

Συζήτηση

Συνοψίζοντας, ο καρκίνος του ενδομητρίου αποτελεί το συχνότερο κακόηθες νεόπλασμα του γεννητικού συστήματος των θήλεων ατόμων στις αναπτυγμένες χώρες. Αφορά κατά κανόνα περι- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Στους παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, η παχυσαρκία, η λήψη ταμοξιφαίνης, οι ανωορρηκτικοί κύκλοι και το μεταβολικό σύνδρομο. Το κύριο σύμπτωμα, σε ένα ποσοστό της τάξης του 80-95% των περιπτώσεων, είναι η αιμορραγία.

Τα καρκινώματα του ενδομητρίου κατανέμονται σε δυο μεγάλες κατηγορίες: Στον τύπου I ενδομητριοειδή ή αλλιώς οιστρογονοεξαρτώμενα καρκινώματα, τα οποία έχουν συνήθως καλή πρόγνωση και σταθερή βιολογική συμπεριφορά και στα τύπου II μη ενδομητριοειδή καρκινώματα. Το γενετικό προφίλ των καρκινωμάτων τύπου I περιλαμβάνει κυρίως μεταλλάξεις στα γονίδια *PTEN*, *PIK3CA* και *KRAS* και μικροδορυφορική αστάθεια. Τα τύπου II καρκινώματα χαρακτηρίζονται από υψηλού βαθμού κακοήθεια και θνησιμότητα. Παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής και μεγαλύτερη πιθανότητα να δώσουν μεταστάσεις. Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται το ορώδες και το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα.

Η μελέτη της ομάδας του TCGA, καθώς επίσης και μεταγενέστερες μελέτες, έχουν εμβαθύνει στη μελέτη και αποκρυπτογράφηση νέων μονοπατιών, που σχετίζονται ενδεχομένως με την παχυσαρκία και τον καρκίνο του ενδομητρίου. Η ταξινόμηση με βάση διακριτά μοριακά χαρακτηριστικά υποδηλώνει την τάση για μία συνδυασμένη μορφομοριακή προσέγγιση των καρκινωμάτων του ενδομητρίου και ανοίγει τον δρόμο για την εύρεση και χρήση μοριακών βιοδεικτών στην καθημερινή κλινική πράξη.

Η αυξητική τάση του καρκίνου του ενδομητρίου καθιστά αναγκαία την πλήρη κατανόηση της βιολογικής συμπεριφοράς της νόσου και του μηχανισμού καρκινογένεσης και τονίζει την ανάγκη βιοδεικτών για την ανίχνευση και διάκριση των πρόδρομων και προκαρκινικών αλλοιώσεων του καρκίνου του ενδομητρίου, ώστε να επιτραπεί η ανάπτυξη στοχευμένων βιολογικών θεραπειών (Karen H. Lu et al, 2020).

Η αλληλούχιση νέας γενιάς (NGS) προσφέρει εξαιρετικής ευαισθησίας και ειδικότητας ανάλυση πολλαπλών γονιδίων ταυτόχρονα και αναμένεται να συμβάλλει σημαντικά στην εύρεση βιοδεικτών. Επιπρόσθετα, η μελέτη της αποκαλούμενης υγρής βιοψίας (ctDNA, κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα, miRNAs, εξωκυττάρια κυστίδια) θα επιτρέψουν τόσο την έγκαιρη διάγνωση των πρόδρομων μορφών και της πρώιμου σταδίου νόσο και επιπλέον, ως μία καθόλου έως ελάχιστα επεμβατική μέθοδος θα επιτρέψουν και την παρακολούθηση της νόσου και την έγκαιρη ανίχνευση υποτροπής.

Βιβλιογραφία

- Akizawa, Y., Yamamoto, T., Kanno, T., Horibe, Y., Odaira, K., Abe, Y. Tabata, T. (2020). Two primary cancers: Primary squamous cell carcinoma with extensive ichthyosis uteri and cervical endometrioid carcinoma: A case report. *Molecular and Clinical Oncology*, 13, 44.
<https://doi.org/10.3892/mco.2020.2113>
- Amant, F., Moerman, P., Neven, P., Timmerman, D., van Limbergen, E., & Vergote, I. (2005). Endometrial cancer. *The Lancet*, 366(9484), 491–505. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67063-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67063-8)
- Arend, R. C., Jones, B. A., Martinez, A., & Goodfellow, P. (2018). Endometrial cancer: Molecular markers and management of advanced stage disease. *Gynecologic Oncology*, 150(3), 569–580.
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.05.015>
- Bates, G. W., & Bowling, M. (2013). Physiology of the female reproductive axis. *Periodontology 2000*, 61(1), 89–102.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00409>
- Bogani, G., Ray-Coquard, I., Concin, N., Ngoi, N. Y. L., Morice, P., Enomoto, T., Takehara, K., Denys, H., Nout, R. A., Lorusso, D., Vaughan, M. M., Bini, M., Takano, M., Provencher, D., Indini, A., Sagae, S., Wimberger, P., Póka, R., Segev, Y., ... Monk, B. J. (2021). Uterine serous carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 162(1), 226–234.
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.04.029>
- Chekmareva, M., Ellenson, L. H., & Pirog, E. C. (2008). Immunohistochemical Differences Between Mucinous and Microglandular Adenocarcinomas of the Endometrium and Benign Endocervical Epithelium. *International Journal of Gynecological Pathology*, 27(4), 547–554.
<https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e318177eadc>
- Chen, H., Strickland, A. L., & Castrillon, D. H. (2022). Histopathologic diagnosis of endometrial precancers: Updates and future directions. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 39(3), 137–147.
<https://doi.org/10.1053/j.semmp.2021.12.001>

- Chekmareva, M., Ellenson, L. H., & Pirog, E. C. (2008). Immunohistochemical Differences Between Mucinous and Microglandular Adenocarcinomas of the Endometrium and Benign Endocervical Epithelium. *International Journal of Gynecological Pathology*, 27(4), 547-554. doi:10.1097/pgp.0b013e318177
- Chumduri, C., & Turco, M. Y. (2021). Organoids of the female reproductive tract. *Journal of Molecular Medicine*, 99(4), 531–553. <https://doi.org/10.1007/s00109-020-02028-0>
- Clancy, K. B. H. (2009). Reproductive ecology and the endometrium: Physiology, variation, and new directions. *American Journal of Physical Anthropology*, 140(S49), 137–154. <https://doi.org/10.1002/ajpa.21188>
- Colvin, C. W., & Abdullatif, H. (2013). Anatomy of female puberty: The clinical relevance of developmental changes in the reproductive system. *Clinical Anatomy*, 26(1), 115–129. <https://doi.org/10.1002/ca.22164>
- Denschlag, D., Ulrich, U., & Emons, G. (2011). The Diagnosis and Treatment of Endometrial Cancer. *Deutsches Ärzteblatt International*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0571>
- Gentry-Maharaj, A., & Karpinskyj, C. (2020). Current and future approaches to screening for endometrial cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 65, 79–97. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.12.006>
- Graziottin, A., & Gambini, D. (2015). *Anatomy and physiology of genital organs – women* (pp. 39–60). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63247-0.00004-3>
- Green, A. K., Feinberg, J., & Makker, V. (2020). A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 40, 238–244. https://doi.org/10.1200/EDBK_280503
- Gutbrod B., Sung James C, Dwayne Lawrence W and Ruhul Quddus M. (2013). Endometrioid adenocarcinoma with simultaneous endocervical and intestinal-type mucinous differentiation: report of a rare phenomenon and the immunohistochemical profile. *Diagnostic Pathology*, 8:128. doi:10.1186/1746-1596-8-128

- Halasa, M., Adamczuk, K., Adamczuk, G., Afshan, S., Stepulak, A., Cybulski, M., & Wawruszak, A. (2021). Deacetylation of Transcription Factors in Carcinogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11810. <https://doi.org/10.3390/ijms222111810>
- Hausman, D. M. (2019). What Is Cancer? *Perspectives in Biology and Medicine*, 62(4), 778–784. <https://doi.org/10.1353/pbm.2019.0046>
- Hecht, J. L., & Mutter, G. L. (2006). Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *Journal of Clinical Oncology*, 24(29), 4783–4791. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.06.7173>
- Holcakova, J., Bartosik, M., Anton, M., Minar, L., Hausnerova, J., Bednarikova, M., Weinberger, V., & Hrstka, R. (2021). New trends in the detection of gynecological precancerous lesions and early-stage cancers. *Cancers*, 13(24), 6339. <https://doi.org/10.3390/cancers13246339>
<https://doi.org/10.3390/ijms23031328>
- kontomanolis, e. n., koutras, a., syllaos, a., schizas, d., mastoraki, a., garmpis, n., diakosavvas, m., angelou, k., tsatsaris, g., pagkalos, a., ntounis, t., & fasoulakis, z. (2020). Role of Oncogenes and Tumor-suppressor Genes in Carcinogenesis: A Review. *Anticancer Research*, 40(11), 6009–6015. <https://doi.org/10.21873/anticanres.14622>
- Krikun, G., Lockwood, C. J., & Paidas, M. J. (2009). Tissue factor and the endometrium: From physiology to pathology. *Thrombosis Research*, 124(4), 393–396. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2009.06.013>
- Lu, K. H., & Broaddus, R. R. (2020). Endometrial Cancer. *New England Journal of Medicine*, 383(21), 2053–2064. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1514010>
- Luna, C., Balcacer, P., Castillo, P., Huang, M., & Alessandrino, F. (2021). Endometrial cancer from early to advanced-stage disease: an update for radiologists. *Abdominal Radiology*, 46(11), 5325–5336. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03220-7>
- Maenhoudt, N.; De Moor, A.; Vankelecom, H. (2022). Modeling Endometrium Biology and Disease. *J. Pers. Med.*, 12, 1048. <https://doi.org/10.3390/jpm12071048>

- Makker, V., MacKay, H., Ray-Coquard, I., Levine, D. A., Westin, S. N., Aoki, D., & Oaknin, A. (2021). Endometrial cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 88. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00324-8>
- Mallinger, W. D., & Quick, C. M. (2019). Benign and premalignant lesions of the endometrium. *Surgical Pathology Clinics*, 12(2), 315–328. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.01.003>
- Morana, O., Wood, W., & Gregory, C. D. (2022). The Apoptosis Paradox in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1328.
- Multinu, F., Chen, J., Madison, J. D., Torres, M., Casarin, J., Visscher, D., Shridhar, V., Bakkum-Gamez, J., Sherman, M., Wentzensen, N., & Walther-Antonio, M. (2020). Analysis of DNA methylation in endometrial biopsies to predict risk of endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, 156(3), 682–688. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.12.023>
- Nakayama, K., Nakayama, N., Ishikawa, M., & Miyazaki, K. (2012). Endometrial Serous Carcinoma: Its Molecular Characteristics and Histology-Specific Treatment Strategies. *Cancers*, 4(3), 799–807. <https://doi.org/10.3390/cancers4030799>
- Passarello, K., Kurian, S., & Villanueva, V. (2019). Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. *Seminars in Oncology Nursing*, 35(2), 157–165. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.002>
- Rao, Shaline; Sundaram, Sandhya; Narasimhan, Raghavan (2009). "Biological behavior of preneoplastic conditions of the endometrium: A retrospective 16-year study in south India". *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 30 (4): 131–135. doi:10.4103/0971-5851.65335
- Revzin, M. V., Moshiri, M., Katz, D. S., Pellerito, J. S., Mankowski Gettle, L., & Menias, C. O. (2020). Imaging Evaluation of Fallopian Tubes and Related Disease: A Primer for Radiologists. *RadioGraphics*, 200051. doi:10.1148/rg.2020200051
- Robert A. S., Tornos C., Park Kay J., Malpica A., Matias-Guiu X., Esther O., Vinita P., Carlson J, McCluggage W. G, and C. Blake G. Endometrial

- Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. (2019). *International Journal of Gynecological Pathology* 38:S64–S74. DOI:10.1097/PGP.0000000000000518
- Salim, S., Won, H., Nesbitt-Hawes, E., Campbell, N., & Abbott, J. (2011). Diagnosis and Management of Endometrial Polyps: A Critical Review of the Literature. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 18(5), 569–581. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2011.05.018>
- Singh G, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. [Updated 2022 Jul 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560693/>
- Sorosky, J. I. (2012). Endometrial Cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 120(2, Part 1), 383–397. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182605bf1>
- Stejskalová, A., Vankelecom, H., Sourouni, M., Ho, M. Y., Götte, M., & Almquist, B. D. (2021). In vitro modelling of the physiological and diseased female reproductive system. *Acta Biomaterialia*, 132, 288–312. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.04.032>
- Teixeira, J., Rueda, B.R., and Pru, J.K., (2008). Uterine Stem cells. StemBook, ed. The Stem Cell Research Community, StemBook, doi/10.3824/stembook.1.16.1
- Van der Putten, L. J. M., van Hoof, R., Tops, B. B. J., Snijders, M. P. L. M., van den Berg-van Erp, S. H., van der Wurff, A. A. M., Bulten, J., Pijnenborg, J. M. A., & Massuger, L. F. A. G. (2017). Molecular profiles of benign and (pre)malignant endometrial lesions. *Carcinogenesis*, 38(3), 329–335. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgx008>
- Wang, Y., Yu, M., Yang, J.-X., Cao, D.-Y., Shen, K., & Lang, J.-H. (2018). Clinicopathological and survival analysis of uterine papillary serous carcinoma: a single institutional review of 106 cases. *Cancer Management and Research*, Volume 10, 4915–4928. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S179566>

- Wong, R. S. (2011). Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 30(1), 87. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-30-87>
- Yao, S., Lopez-Tello, J., & Sferruzzi-Perri, A. N. (2021). Developmental programming of the female reproductive system—a review. *Biology of Reproduction*, 104(4), 745–770. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioaa232>
- Yao, S., Lopez-Tello, J., & Sferruzzi-Perri, A. N. (2021). Developmental programming of the female reproductive system—a review. *Biology of Reproduction*, 104(4), 745–770. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioaa232>
- Yen, T.-T., Wang, T.-L., Fader, A. N., Shih, I.-M., & Gaillard, S. (2020). Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Pathology*, 39(1), 26–35. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000585>
- Zaino, R. J., Kurman, R. J., Brunetto, V. L., Morrow, C. P., Bentley, R. C., Capparelli, J. O., & Bitterman, P. (1998). Villologlandular Adenocarcinoma of the Endometrium: A Clinicopathologic Study of 61 Cases. *The American Journal of Surgical Pathology*, 22(11), 1379–1385. <https://doi.org/10.1097/00000478-199811000-00008>
- Zhang, Y., Wang, Z., Zhang, J., Wang, C., Wang, Y., Chen, H., Shan, L., Huo, J., Gu, J., & Ma, X. (2021). Deep learning model for classifying endometrial lesions. *Journal of Translational Medicine*, 19(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02660-x>