

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" BUCUREȘTI FACULTATEA
DE MEDICINĂ GENERALĂ**

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

**IMPORTANȚA DEPIȘTĂRII PRECOCE
A LEZIUNILOR PRECANCEROASE
ÎN MALIGNITATEA CORPULUI UTERIN**

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC: PROF. DR. MARIA SAJIN

DOCTORAND: DR. TIBERIU-AUGUSTIN GEORGESCU

2017

INTRODUCERE

Tematica abordat în cadrul acestei teze de doctorat este de mare actualitate, în contextul în care, în țările dezvoltate, carcinomul endometrial reprezintă cea mai frecventă tumoră malignă a tractului genital feminin și a 4-a cea mai frecventă tumoră malignă la femei, devansat doar de cancerul de glandă mamară, plămân și colon. La nivel mondial, cancerul de endometru are o incidență anuală de 12.9/100 000 femei și o rată a mortalității de 2.4/100 000 femei, în Uniunea Europeană fiind raportate mai mult de 88 000 cazuri noi pe an.

În general, femeile tinere diagnosticate cu carcinom endometrial au un prognostic mai bun decât pacientele cu vârste înaintate, iar stadiul bolii reprezintă cel mai important factor care influențează supraviețuirea. În țările dezvoltate, majoritatea cazurilor de carcinom endometrial sunt diagnosticate în stadii incipiente, având o rată de supraviețuire de peste 90%.

Hiperplazia endometrială este leziunea precursoră a cancerului de endometru, caracterizată printr-o proliferare non-invazivă a epiteliului endometrial. Clasificarea histopatologică a hiperplaziei endometriale a suferit numeroase modificări în ultimele decenii (ISGP, FIGO, OMS) și constituie un subiect intens dezbătut de ginecopatologi. Indiferent de sistemul de clasificare utilizat, cele mai importante aspecte rămân identificarea leziunilor cu probabilitate crescută de progresie către carcinom endometrial și stratificarea pacientelor în diferite clase de risc. Este bine-cunoscut faptul că pacientele diagnosticate cu hiperplazie endometrială cu atipii pe specimene de chiuretaj biopsic prezintă un risc crescut de a avea un carcinom endometrial sincron care nu a fost surprins pe specimenul biopsiat.

Studiul de față urmărește identificarea leziunilor precursoră ale carcinomului endometrial și caracterizarea acestora în relație cu leziunile franc maligne, prin analiza riguroasă a unei cazuistici extinse din cadrul Spitalului Universitar de Urgență București. S-au evaluat parametrii clinici, histopatologici și imunohistochimici, conform celor mai noi concepte de diagnostic și s-a încercat elaborarea unei metode de cuantificare a riscului pentru pacientele cu leziuni precursoră ale carcinomului endometrial.

Investigarea markerilor imunohistochimici implicați în carcinogeneza endometrială și stabilirea corelațiilor între parametrii studiați a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a diagnosticării precoce și a eficacității tratamentului, cu impact direct asupra prognosticului pe termen lung, prin creșterea speranței de viață și a calității vieții.

1. SCOPUL LUCRĂRII

Lucrarea își a propus identificarea leziunilor precursoare ale carcinomului endometrial prin analiza cazuisticii Departamentului Anatomie Patologică al Spitalului Universitar de Urgență București și stabilirea unui profil imunohistochimic de stratificare a riscului pacienților cu hiperplazie endometrială de a prezenta carcinom endometrial concomitent.

Progresele medicinei moderne impun stabilirea unor clase de leziuni precursoare caracterizate cât mai complex din punct de vedere clinico-epidemiologic, imunohistopatologic și prognostic, în vederea unei abordări integrate a managementului terapeutic, cu scăderea incidenței leziunilor maligne avansate, creșterea calității vieții și a speranței de viață, precum și reducerea supra-tratării și scăderea costurilor materiale și sociale inutile.

2. OBIECTIVELE STUDIULUI

Studiul își propune investigarea clinică, histopatologică și imunohistochimică a diferitelor subtipuri histologice de carcinom endometrial și hiperplazie endometrială, urmărind stabilirea celor mai importante corelații între parametrii studiați și cuantificarea rolului prognostic al acestora.

Principalele obiective urmărite sunt:

- stabilirea loturilor de studiu și a principalelor parametrii clinici
- investigarea parametrilor clinici și a factorilor de risc asociați
- includerea loturilor și a parametrilor clinici într-o bază de date electronică, în vederea elaborării analizei statistice
- evaluarea macroscopică a specimenelor și stabilirea principalelor parametrii histopatologici și imunohistochimici
- actualizarea bazei de date cu informațiile nou obținute
- evaluarea histopatologică și imunohistochimică, cu stabilirea categoriei din care face parte leziunea, identificarea subtipului și cuantificarea celorlalți parametrii histopatologici, în funcție de tipul leziunii
- actualizarea bazei de date cu informațiile nou obținute

- accesarea bazei de date (electronic) a Spitalului Universitar de Urgență București în vederea identificării eventualelor rezultate histopatologice anterioare
- accesarea arhivei Departamentului Anatomie Patologică al Spitalului Universitar de Urgență București pentru evaluarea tuturor speciimenelor provenite de la pacientele care prezentau rezultate histopatologice anterioare
- actualizarea bazei de date cu informațiile nou obținute
- stabilirea corelațiilor semnificative statistic între parametrii clinici, histopatologici și imunohistochimici studiați
- cuantificarea valorii prognostice a rezultatelor obținute
- formularea concluziilor

3. COLECTAREA ȘI ANALIZA DATELOR

Datele au fost colectate din foile de observație clinică ale pacientelor internate în Secțiile Obstetric -Ginecologie I, II și III ale Spitalului Universitar de Urgență București, din registrele cu rezultate histopatologice ale Departamentului Anatomie Patologică al Spitalului Universitar de Urgență București și din baza de date (electronic) a Spitalului Universitar de Urgență București. Pacientele la care s-a efectuat chiuretaj biopsic endometrial au fost urmărite pentru determinarea prognosticului, înregistrarea metodei terapeutice utilizate și evaluarea histopatologică a unei eventuale histerectomii efectuate în scop curativ. Pentru pacientele tratate chirurgical prin histerectomie totală cu sau fără anexectomie, s-a verificat istoricul clinic utilizând baza electronică de date a Spitalului Universitar de Urgență București, și s-au înregistrat rezultatele histopatologice anterioare de chiuretaj biopsic endometrial sau citologie Babe -Papanicolaou la pacientele care prezentau astfel de rezultate în ultimele 3 luni. Achiziția de imagini s-a realizat cu ajutorul microscopului Leica DM750 dotat cu cameră de preluat imagini Leica ICC50 HD și soft Leica Application Suite X versiunea 3.0.2, din cadrul Spitalului Universitar de Urgență București. Datele clinico-morfologice, histopatologice și imunohistochimice au fost înregistrate într-o bază de date electronică, utilizând platforma Microsoft Excel for Mac versiunea 15.27 și au stat la baza stabilirii loturilor de paciente care au fost analizate statistic. Evaluarea și interpretarea statistică a datelor a fost realizată cu ajutorul platformei IBM SPSS Statistics versiunea 24.

**EVALUAREA IMUNOHISTOPATOLOGIC ȘI ANALIZA STATISTICĂ A LOTULUI
DE PACIENTE CU HIPERPLAZIE ENDOMETRIALĂ CU ATIPII (EIN) ÎN
CARCINOM ENDOMETRIAL SINCRON**

Dintre cele 67 paciente diagnosticate cu hiperplazie endometrială cu atipii (EIN) în urma chiuretajului biopsic inițial, 76.12% (n=51) au fost tratate în cadrul Spitalului Universitar de Urgență București prin histerectomie totală cu anexectomie unilaterală sau bilaterală. Dintre cele 51 paciente tratate, numai 19.61% (n=10) prezentau același diagnostic de hiperplazie endometrială cu atipii (EIN) pe piesa de histerectomie, 27.45% (n=14) fiind diagnosticate cu carcinom endometrial, 37.25% (n=19) cu hiperplazie endometrială fără atipii, și 15.69% (n=8) cu alte leziuni benigne (tabel 2).

Biopsie			Histerectomie		
Diagnostic	Număr paciente	Procente (%)	Diagnostic	Număr paciente	Procente (%)
EIN	51	76,12 %	EIN	10	19,61 %
			Carcinom endometrial	14	27,45 %
			Hiperplazie endometrială fără atipii	19	37,25 %
			Alte leziuni benigne	8	15,69 %
	16	23,88 %	-	-	-
Total	67		Total	51	

Tabel 2. Diagnosticul pe piesa de histerectomie la pacientele cu hiperplazie endometrială cu atipii (EIN) pe chiuretajul biopsic inițial

Dintre cele 14 paciente diagnosticate cu hiperplazie endometrială cu atipii (EIN) pe biopsie și carcinom endometrial pe piesa de histerectomie, 71.43% (n=10) prezentau carcinom endometrial endometrioid cu diferențiere scuamoasă, 21.43% (n=3) prezentau carcinom endometrial endometrioid tipul clasic și 7.14% (n=1) prezentau carcinom endometrial mucinos (fig. 3).

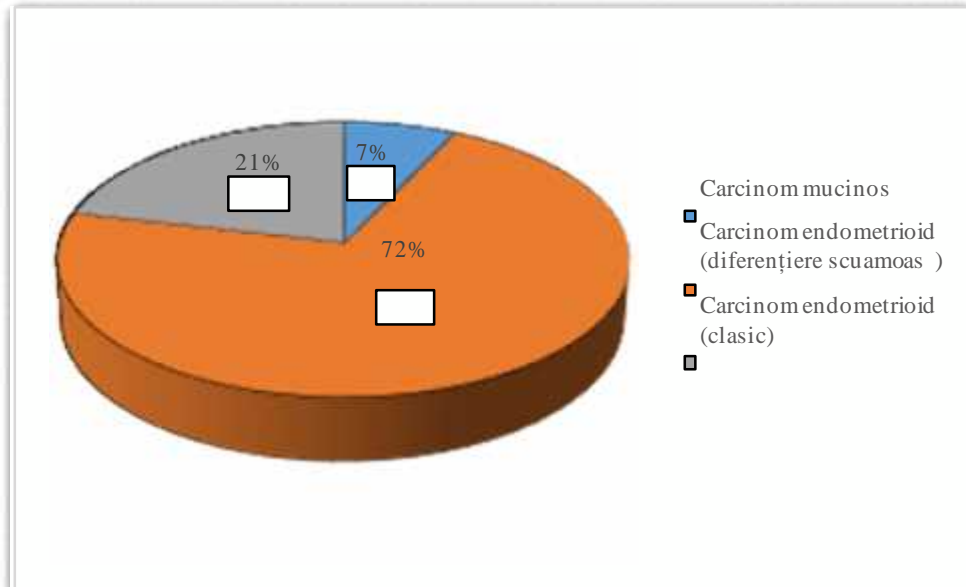


Fig 3. Subtipuri histologice de carcinom endometrial identificate la pacientele cu hiperplazie endometrial cu atipii (EIN) pe chiuretajul biopsic inițial

În ceea ce privește gradul de diferențiere tumoral (fig. 4), 78.57% (n=11) dintre carcinoamele endometriale identificate pe piesa de histerectomie la pacientele cu hiperplazie endometrial cu atipii (EIN) pe chiuretajul biopsic inițial au fost clasificate drept carcinoame bine diferențiate (G1) și 21.43% (n=3) au fost încadrate în categoria carcinoamelor moderat diferențiate (G2). Nu s-au identificat carcinoame slab diferențiate (G3).

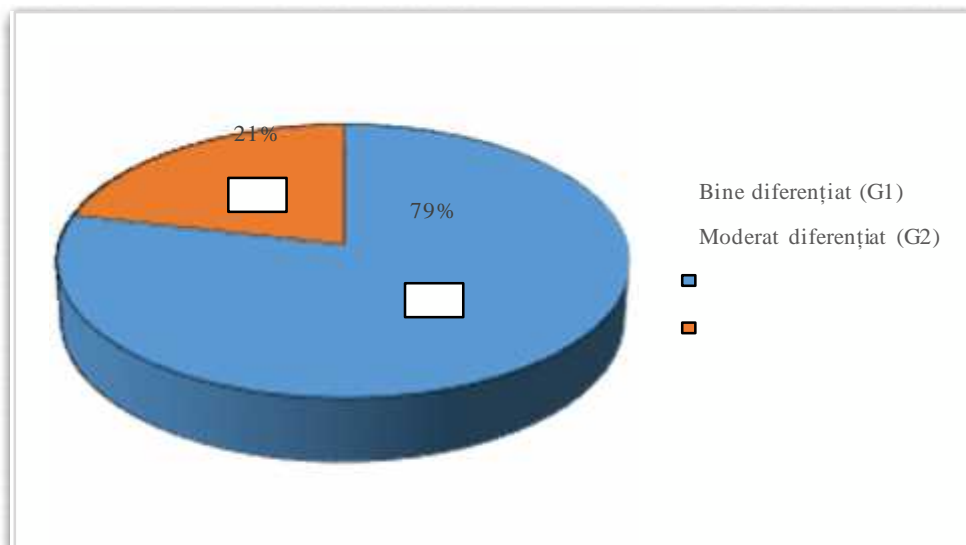


Fig 4. Gradul de diferențiere tumoral al carcinoamelor endometriale identificate la pacientele cu un rezultat biopsic anterior de hiperplazie endometrial cu atipii (EIN)

În toate cazurile examinate, clasificările TNM și FIGO ale carcinoamelor sincrone identificate pe speci­me­nele de histerec­to­mie, au co­re­spuns unor stadii incipente de boală, cu tumori primare limitate la uter (fig. 5 și 6).

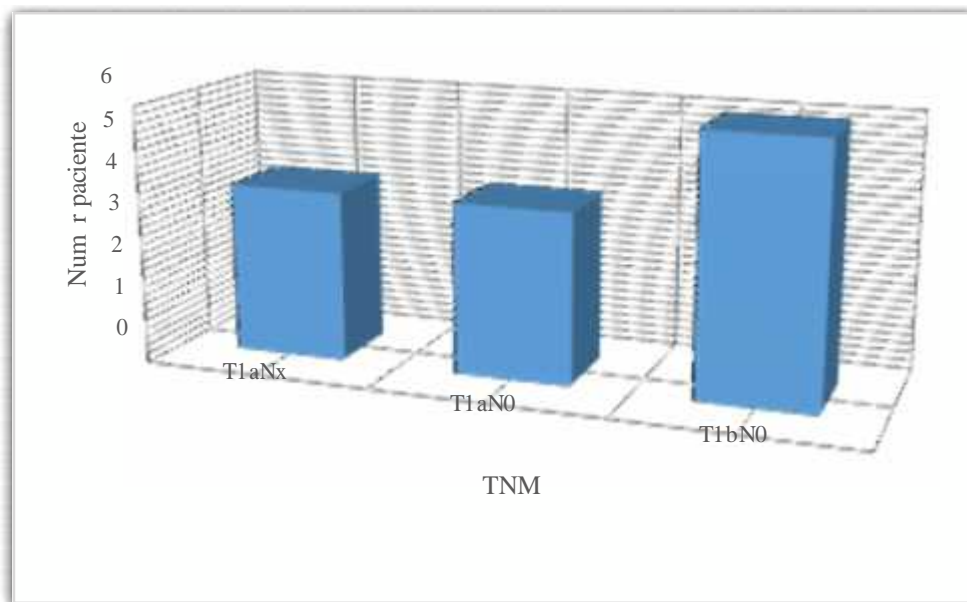


Fig 5. Clasificarea TNM a carcinoamelor endometriale la paciențele cu un rezultat biopsic anterior de hiperplazie endometrial cu atipii (EIN)

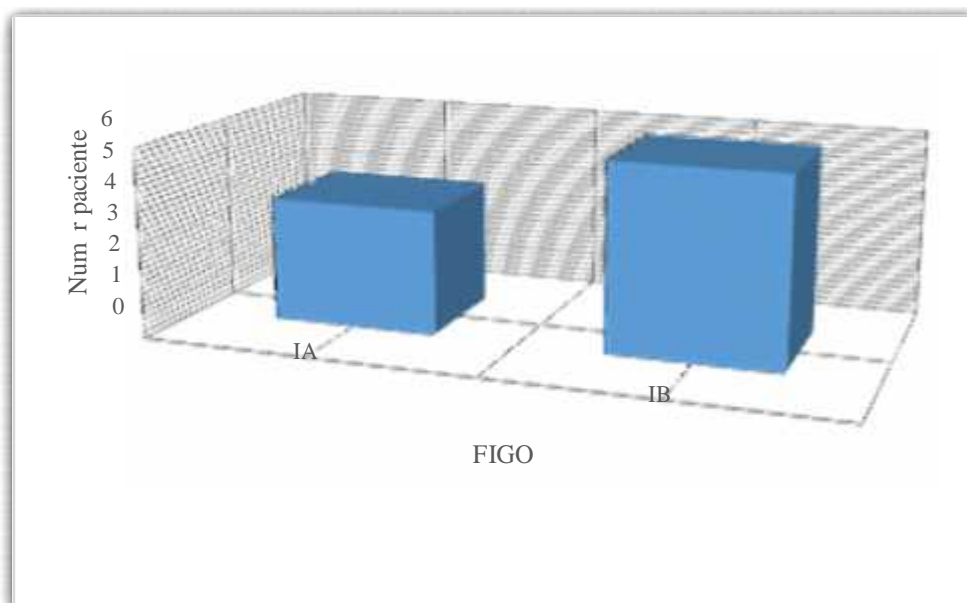


Fig 6. Clasificarea FIGO a carcinoamelor endometriale la paciențele cu un rezultat biopsic anterior de hiperplazie endometrial cu atipii (EIN)

1. STUDIU IMUNOHISTOCHEMIC

Cele 51 paciente diagnosticate cu hiperplazie endometrial cu atipii (EIN) pe chiuretajul biopsic inițial și tratate chirurgical în cadrul Spitalului Universitar de Urgență București, au fost împărțite, în funcție de rezultatul histopatologic secundar pe piesa de histerectomie, în 4 loturi, după cum urmează :

Paciente cu hiperplazie endometrial cu atipii (EIN) pe chiuretajul biopsic inițial și ...

1. ... carcinom endometrial pe piesa de histerectomie (n=14)
2. ... hiperplazie endometrial cu atipii (EIN) pe piesa de histerectomie (n=10)
3. ... hiperplazie endometrial fără atipii pe piesa de histerectomie (n=19)
4. ... alte leziuni benigne pe piesa de histerectomie (n=8)

Biopsie	Histerectomie	Număr pacienți
EIN	EIN	10
	Carcinom endometrial	14
	Hiperplazie endometrial fără atipii	8
	Alte leziuni benigne	8

Tabel 3. Distribuția specimenelor de chiuretaj biopsic endometrial incluse în studiul imunohistochimic, în funcție de diagnosticul histopatologic pe piesa de histerectomie

Testele imunohistochimice au fost efectuate pentru fiecare dintre cele 4 loturi menționate anterior, folosind același panel de markeri imunohistochimici: ER, PR, Ki67. Din motive tehnice, din lotul de pacienți cu hiperplazie endometrial cu atipii au fost incluse numai 8 pacienți (tabel 3). Analiza statistică a rezultatelor testelor imunohistochimice a urmărit identificarea eventualelor diferențe semnificative statistic ($p < 0.05$) între pacienții cu hiperplazie endometrial cu atipii (EIN) pe chiuretajul biopsic inițial și carcinom endometrial pe piesa de histerectomie și restul pacienților din cele 3 loturi.

Studiul a urmărit stabilirea unui profil imunohistochimic de stratificare a riscului prezenței unui carcinom endometrial sincron la pacienții diagnosticați cu hiperplazie endometrial pe preparatele de chiuretaj biopsic.

1.1. ANALIZA IMUNOEXPRESIEI RECEPTORILOR PENTRU ESTROGEN (ER)

		IP-ER (%)			
Chiuretaj biopsic inițial		Hiperplazie endometrial cu atipii (EIN)			
Histerectomie		EIN	Carcinom endometrial	Hiperplazie endometrial f r atipii	Alte leziuni benigne
N	Statistic	10	14	8	8
Range	Statistic	20,00	25,00	20,00	25,00
Minimum	Statistic	70,00	65,00	75,00	70,00
Maximum	Statistic	90,00	90,00	95,00	95,00
Mean	Statistic	80,5000	79,2857	84,3750	83,1250
	Std. Error	1,89297	2,15200	2,57694	2,82487
Std. Deviation	Statistic	5,98609	8,05203	7,28869	7,98995
Variance	Statistic	35,833	64,835	53,125	63,839
Skewness	Statistic	-0,233	-0,634	-0,086	-0,302
	Std. Error	0,687	0,597	0,752	0,752
Kurtosis	Statistic	-0,369	-0,329	-1,187	-0,165
	Std. Error	1,334	1,154	1,481	1,481

Tabel 4. Statistica descriptiv pentru IP-ER (%) la pacientele cu hiperplazie endometrial cu atipii (EIN) pe chiuretajul biopsic inițial

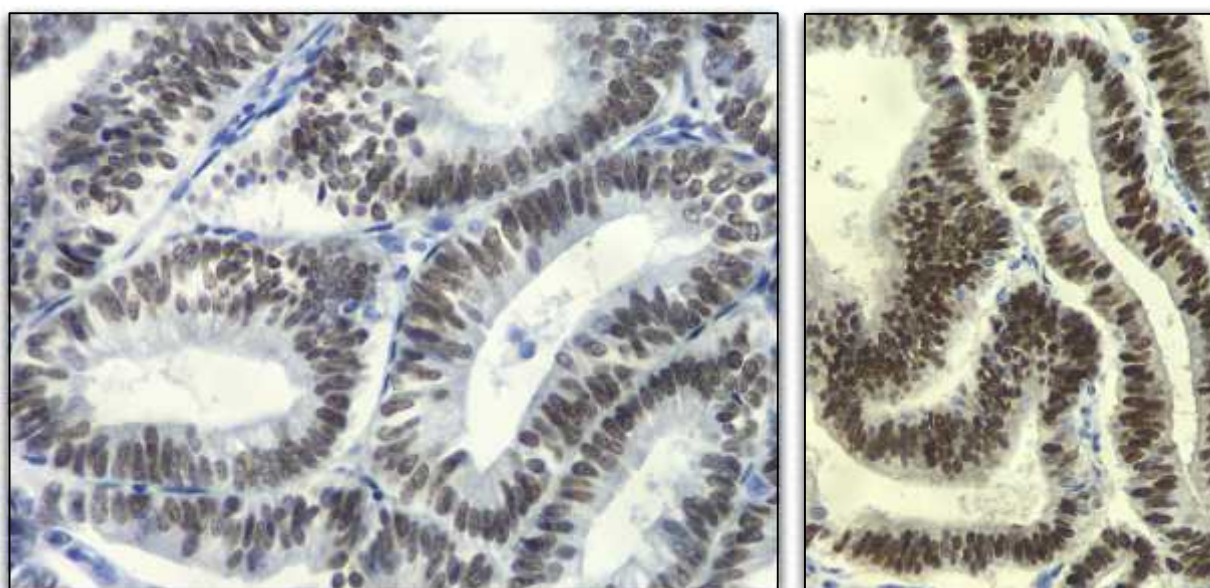


Fig 7 (stânga). Hiperplazie endometrial cu atipii (EIN), ER, 400x
Fig 8 (dreapta). Hiperplazie endometrial cu atipii (EIN), ER, 200x

Pentru pacientele diagnosticate cu EIN pe piesa de histerectomie, IP-ER (%) a variat între 70% și 90%, având o valoare medie de 80.5% (fig. 9), iar pentru pacientele diagnosticate cu carcinom endometrial pe piesa de histerectomie, IP-ER (%) a variat între 65% și 90%, cu o valoare medie de 79.28% (fig. 10).

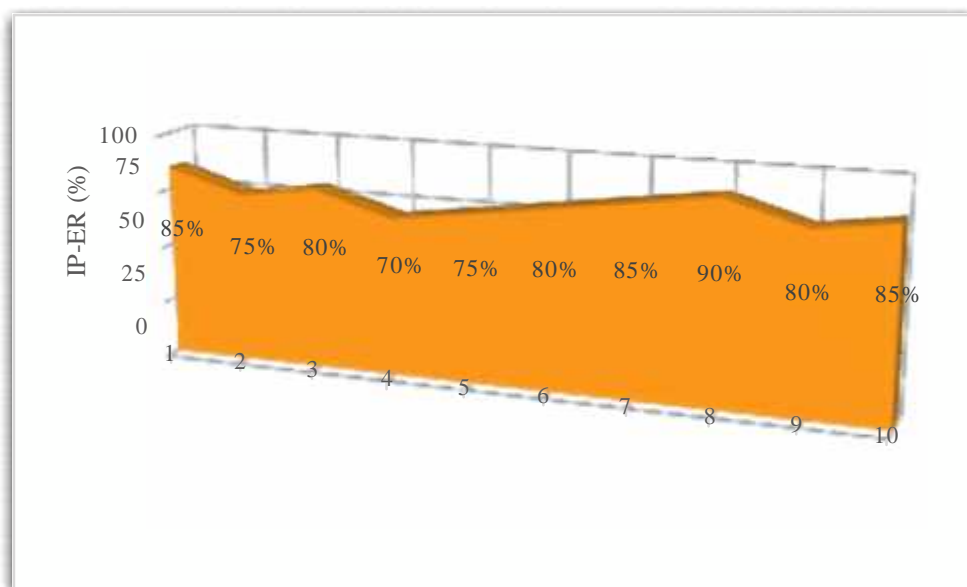


Fig 9. Indexul de pozitivitate pentru ER (%) la pacientele cu EIN pe chiuretajul biopsic inițial și EIN pe piesa de histerectomie

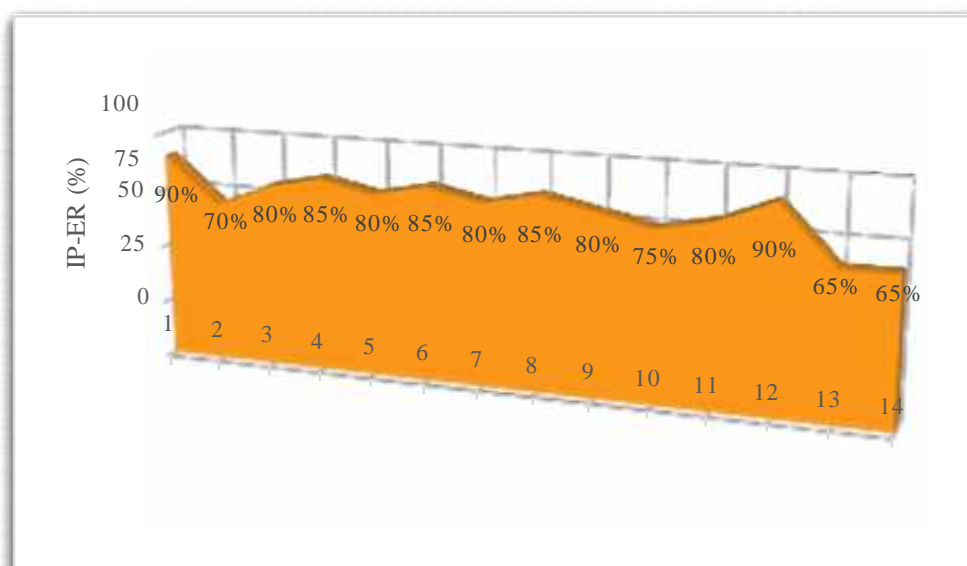


Fig 10. Indexul de pozitivitate pentru ER (%) la pacientele cu EIN pe chiuretajul biopsic inițial și carcinom endometrial pe piesa de histerectomie

Pentru pacientele diagnosticate cu hiperplazie endometrial fără atipii pe piesa de histerectomie, IP-ER (%) a variat între 75% și 95% (fig. 11), având o valoare medie de 84.37%, iar pentru pacientele cu alte leziuni benigne pe piesa de histerectomie IP-ER (%) a variat între 70% și 95%, cu o valoare medie de 83.12% (fig. 12).

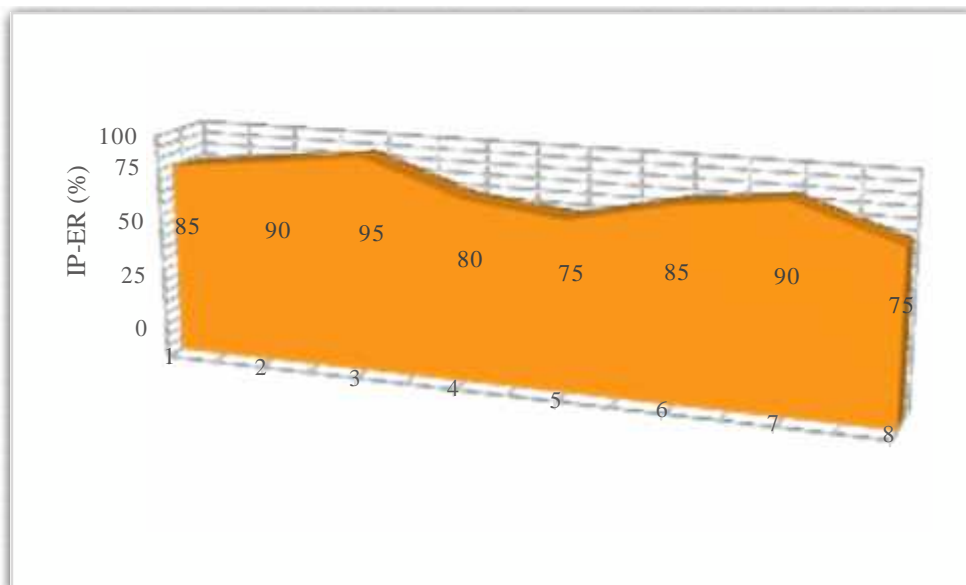


Fig 11. Indexul de pozitivitate pentru ER (%) la pacientele cu EIN pe chiuretajul biopsic inițial și hiperplazie endometrial fără atipii pe piesa de histerectomie

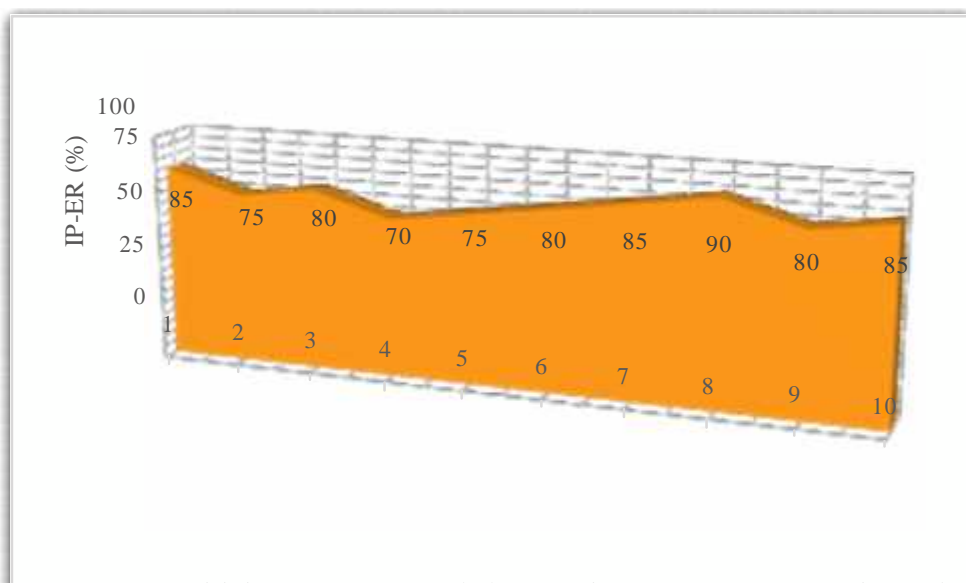


Fig 12. Indexul de pozitivitate pentru ER (%) la pacientele cu EIN pe chiuretajul biopsic inițial și alte leziuni benigne pe piesa de histerectomie

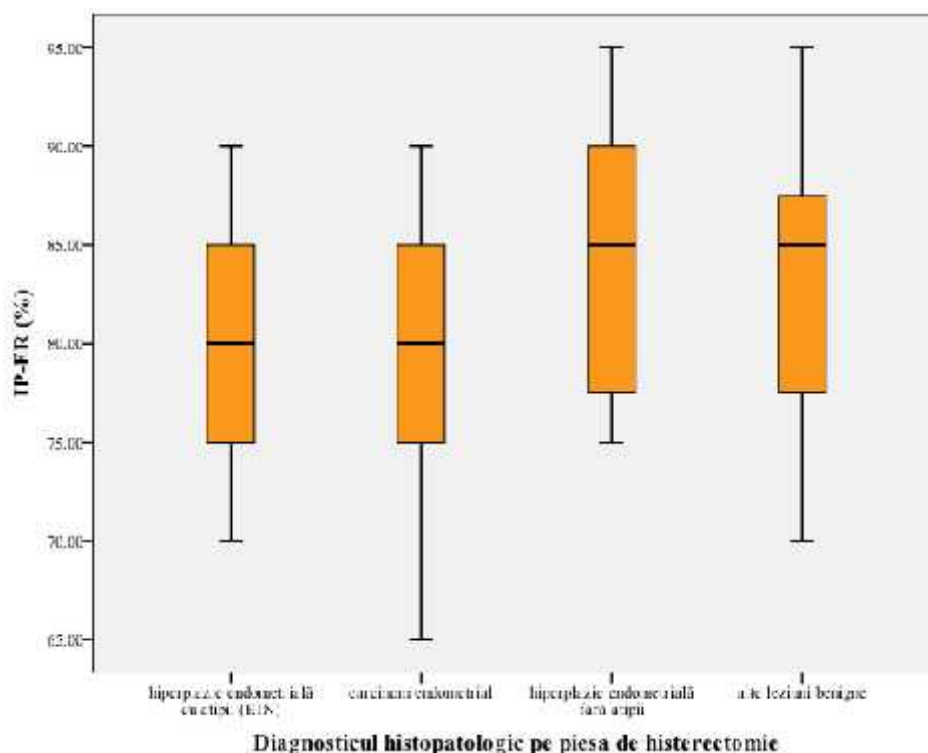


Fig 13. Reprezentare box-plot în funcție de IP-ER (%) pentru diagnosticul histopatologic pe piesa de histerectomie la pacientele diagnosticate cu hiperplazie endometrială cu atipii (EIN) pe chiuretajul biopsic inițial

Reprezentarea box-plot pentru IP-ER (%) la pacientele cu hiperplazie endometrială cu atipii (EIN) pe piesa de histerectomie (fig. 13), conturează o distribuție aproximativ simetrică, cu linia medianei la mijlocul casetei de valori și musteți simetrice față de aceasta. Reprezentarea box-plot pentru IP-ER (%) la pacientele cu carcinom endometrial pe piesa de histerectomie (fig. 13), reliefează o distribuție asimetrică, cu linia medianei la mijlocul casetei de valori și musteți asimetrice, cu o distribuție mai largă a valorilor între valoarea minimă și prima quartil. Reprezentarea box-plot pentru IP-ER (%) la pacientele cu hiperplazie endometrială fără atipii pe piesa de histerectomie (fig. 13), arată o distribuție ușor asimetrică, cu linia medianei în treimea superioară a casetei de valori și musteți asimetrice, cu o distribuție mai largă a valorilor între al treia quartil și valoarea maximă. Reprezentarea box-plot pentru IP-ER (%) la pacientele cu alte leziuni benigne pe piesa de histerectomie (fig. 13), dezvăluie o distribuție ușor asimetrică, cu linia medianei la mijlocul casetei de valori și musteți aproximativ egale.

1.2. ANALIZA IMUNOEXPRESIEI RECEPTORILOR PENTRU PROGESTERON (PR)

		IP-PR (%)			
Chiuretaj biopsic inițial		Hiperplazie endometrial cu atipii (EIN)			
Histerectomie		EIN	Carcinom endometrial	Hiperplazie endometrial f r atipii	Alte leziuni benigne
N	Statistic	10	14	8	8
Range	Statistic	20,00	25,00	20,00	20,00
Minimum	Statistic	70,00	70,00	70,00	70,00
Maximum	Statistic	90,00	95,00	90,00	90,00
Mean	Statistic	80,5000	78,5714	81,8750	79,3750
	Std. Error	1,89297	1,99095	2,82487	2,57694
Std. Deviation	Statistic	5,98609	7,44946	7,98995	7,28869
Variance	Statistic	35,833	55,495	63,839	53,125
Skewness	Statistic	-0,233	0,572	-0,818	-0,086
	Std. Error	0,687	0,597	0,752	0,752
Kurtosis	Statistic	-0,369	0,129	-0,796	-1,187
	Std. Error	1,334	1,154	1,481	1,481

Tabel 5. Statistica descriptiv pentru IP-PR (%) la pacientele diagnosticate cu hiperplazie endometrial cu atipii (EIN) pe chiuretajul biopsic inițial

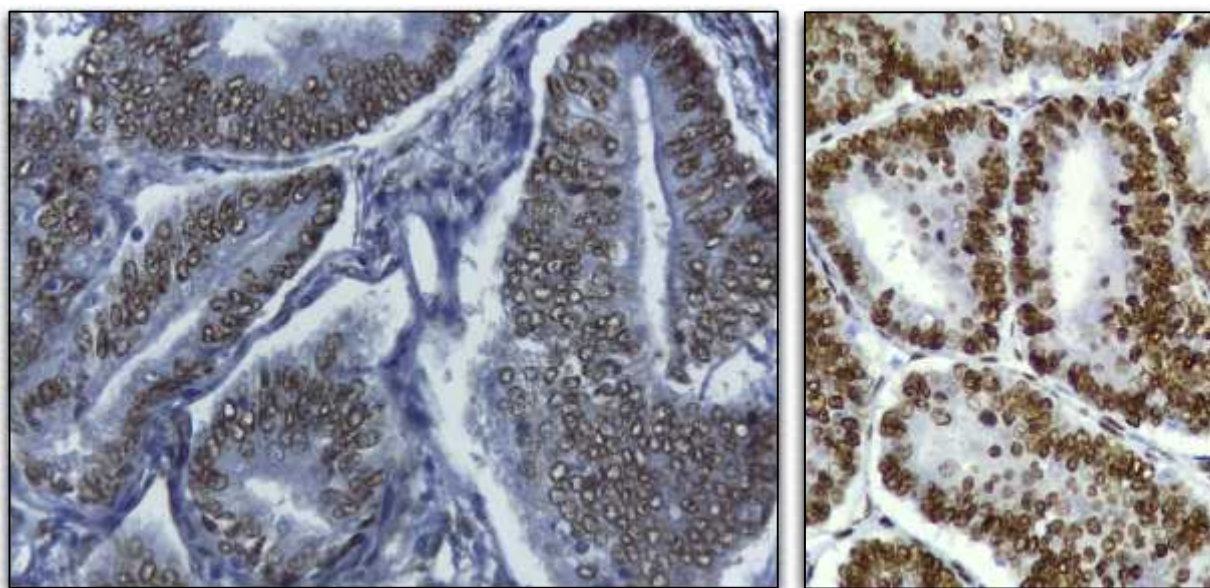


Fig 14 (stânga). Hiperplazie endometrial cu atipii (EIN), PR, 400x
Fig 15 (dreapta). Hiperplazie endometrial cu atipii (EIN), PR, 200x

Pentru pacientele diagnosticate cu EIN pe piesa de histerectomie, IP-PR (%) a variat între 70% și 90%, având o valoare medie de 80.5% (fig. 16), iar pentru pacientele diagnosticate cu carcinom endometrial pe piesa de histerectomie, IP-PR (%) a variat între 70% și 95%, cu o valoare medie de 78.57% (fig. 17).

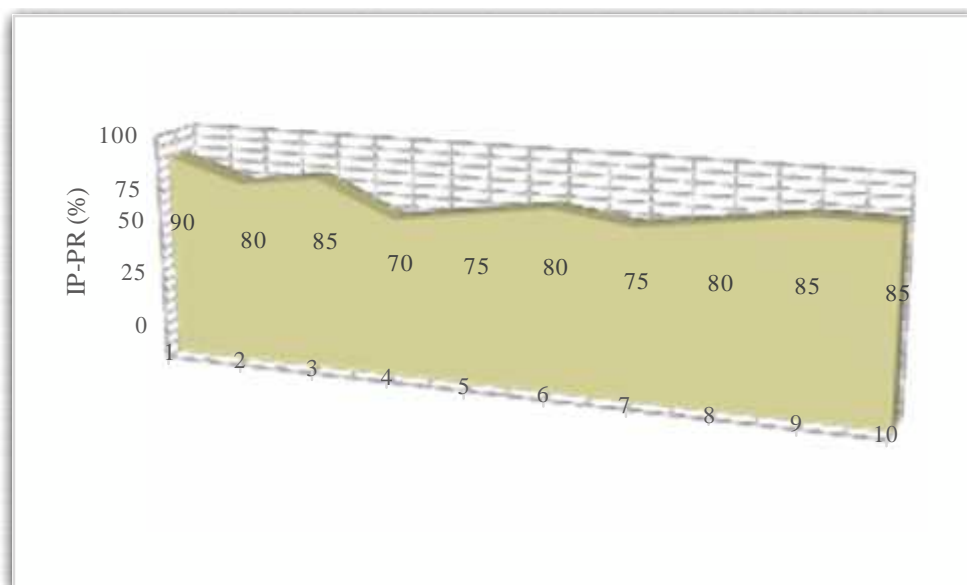


Fig 16. Indexul de pozitivitate pentru PR (%) la pacientele cu EIN pe chiuretajul biopsic inițial și EIN pe piesa de histerectomie

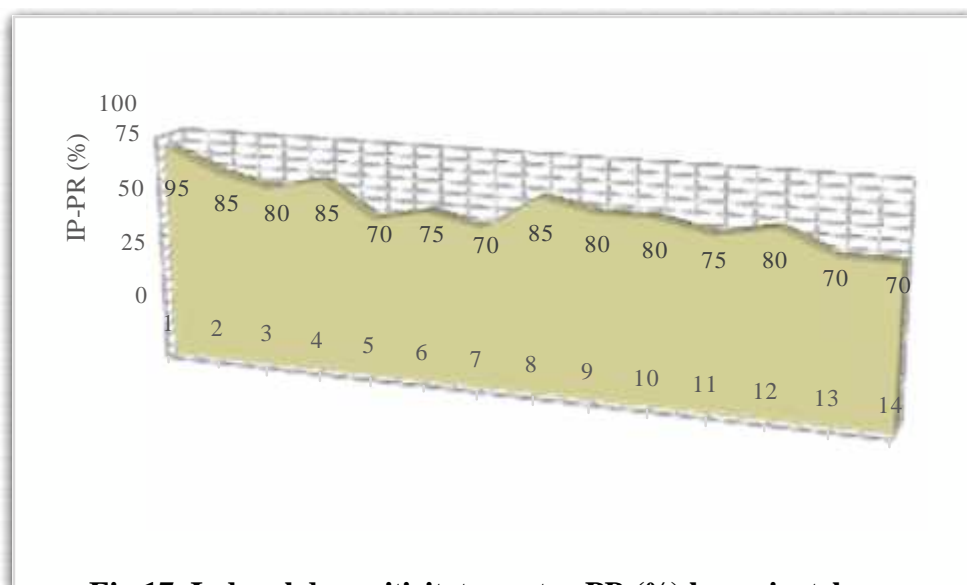


Fig 17. Indexul de pozitivitate pentru PR (%) la pacientele cu EIN pe chiuretajul biopsic inițial și carcinom endometrial pe piesa de histerectomie

Pentru pacientele diagnosticate cu hiperplazie endometrial f r atipii pe piesa de histerectomie, IP-PR (%) a variat între 70% i 90%, având o valoare medie de 81.87% (fig. 18), iar pentru pacientele diagnosticate cu alte leziuni benigne pe piesa de histerectomie, IP-PR (%) a variat între 70% i 90%, cu o valoare medie de 79.37% (fig. 19).

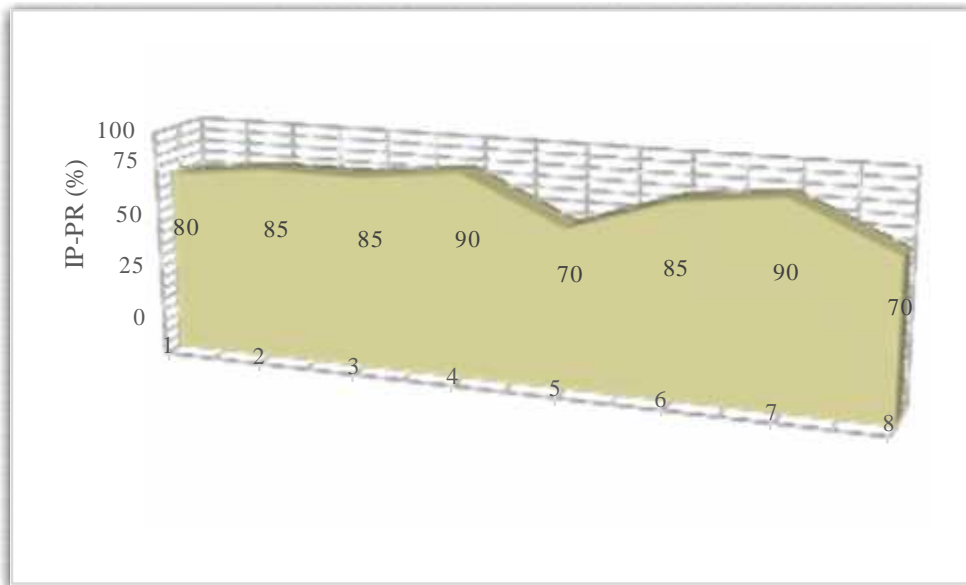


Fig 18. Indexul de pozitivitate pentru PR (%) la pacientele cu EIN pe chiuretajul biopsic inițial și hiperplazie endometrial f r atipii pe piesa de histerectomie

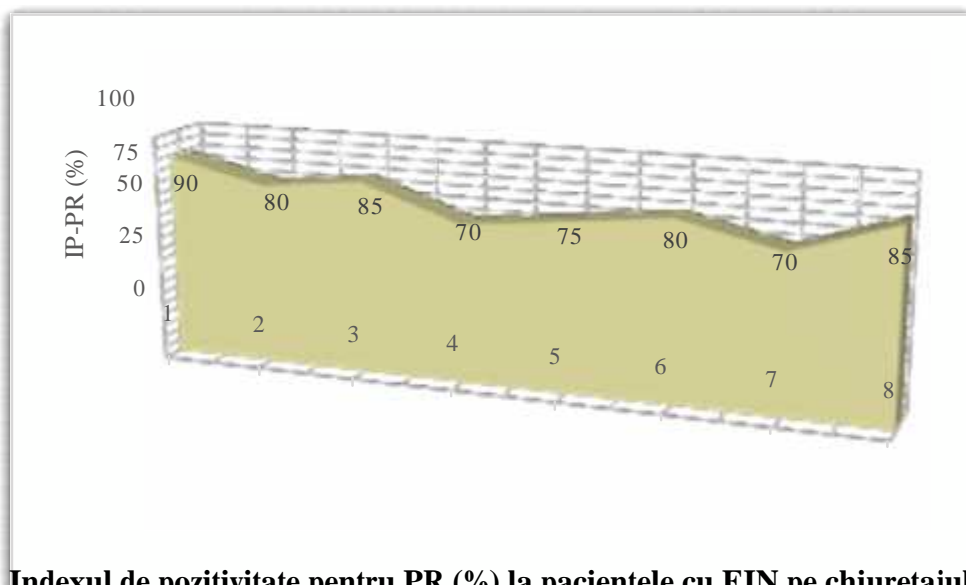


Fig 19. Indexul de pozitivitate pentru PR (%) la pacientele cu EIN pe chiuretajul biopsic inițial și alte leziuni benigne pe piesa de histerectomie

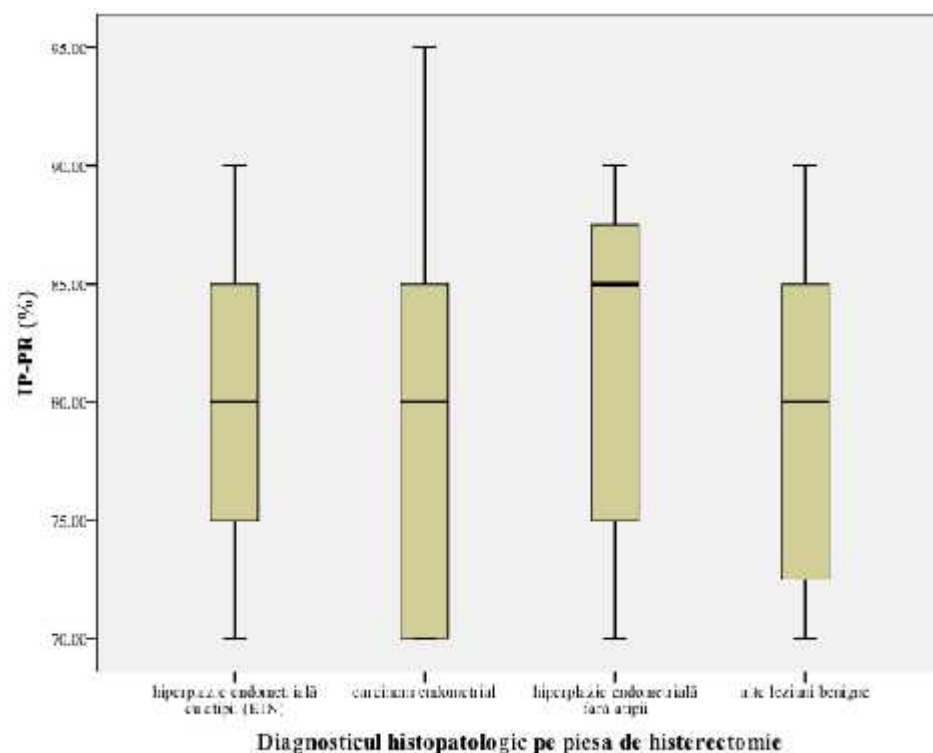


Fig 20. Reprezentare box-plot pentru IP-PR (%) în funcție de diagnosticul histopatologic pe piesa de histerectomie la paciențele diagnosticate cu hiperplazie endometrială cu atipii (EIN) pe chiuretajul biopsic inițial

Reprezentarea box-plot pentru IP-PR (%) la paciențele cu hiperplazie endometrială cu atipii (EIN) pe piesa de histerectomie (fig. 20), conturează o distribuție aproximativ simetrică, cu linia medianei la mijlocul casetei de valori și musteți simetrice față de aceasta. Reprezentarea box-plot pentru IP-PR (%) la paciențele cu carcinom endometrial pe piesa de histerectomie (fig. 20), reliefează o distribuție asimetrică, cu linia medianei în treimea superioară a casetei de valori, suprapunerea valorii minime cu prima quartil și o distribuție mai largă a valorilor între a treia quartil și valoarea maximă. Reprezentarea box-plot pentru IP-PR (%) la paciențele cu hiperplazie endometrială fără atipii pe piesa de histerectomie (fig. 20), arată o distribuție asimetrică, cu linia medianei în treimea superioară a casetei de valori și musteți asimetrice, cu o distribuție mai largă a valorilor între valoarea minimă și prima quartil. Reprezentarea box-plot pentru IP-PR (%) la paciențele cu alte leziuni benigne pe piesa de histerectomie (fig. 20), dezvăluie o distribuție asimetrică, cu linia medianei deasupra mijlocului casetei și musteți inegale, cu o distribuție mai largă a valorilor între a treia quartil și valoarea maximă.

1.3. ANALIZA INDICELUI DE PROLIFERARE (Ki67)

		IP-Ki67 (%)			
Chiuretaj biopsic inițial		Hiperplazie endometrial cu atipii (EIN)			
Histerectomie		EIN	Carcinom endometrial	Hiperplazie endometrial f r atipii	Alte leziuni benigne
N	Statistic	10	14	8	8
Range	Statistic	15,00	25,00	30,00	30,00
Minimum	Statistic	15,00	15,00	5,00	5,00
Maximum	Statistic	30,00	40,00	35,00	35,00
Mean	Statistic	20,5000	27,5000	15,6250	23,1250
	Std. Error	1,57233	1,63663	3,71261	3,39873
Std. Deviation	Statistic	4,97214	6,12372	10,50085	9,61305
Variance	Statistic	24,722	37,500	110,268	92,411
Skewness	Statistic	0,610	0,000	0,893	-0,897
	Std. Error	0,687	0,597	0,752	0,752
Kurtosis	Statistic	-0,157	0,993	0,077	0,590
	Std. Error	1,334	1,154	1,481	1,481

Tabel 6. Statistica descriptiv pentru IP-Ki67 (%) la pacientele diagnosticate cu hiperplazie endometrial cu atipii (EIN) pe chiuretajul biopsic inițial

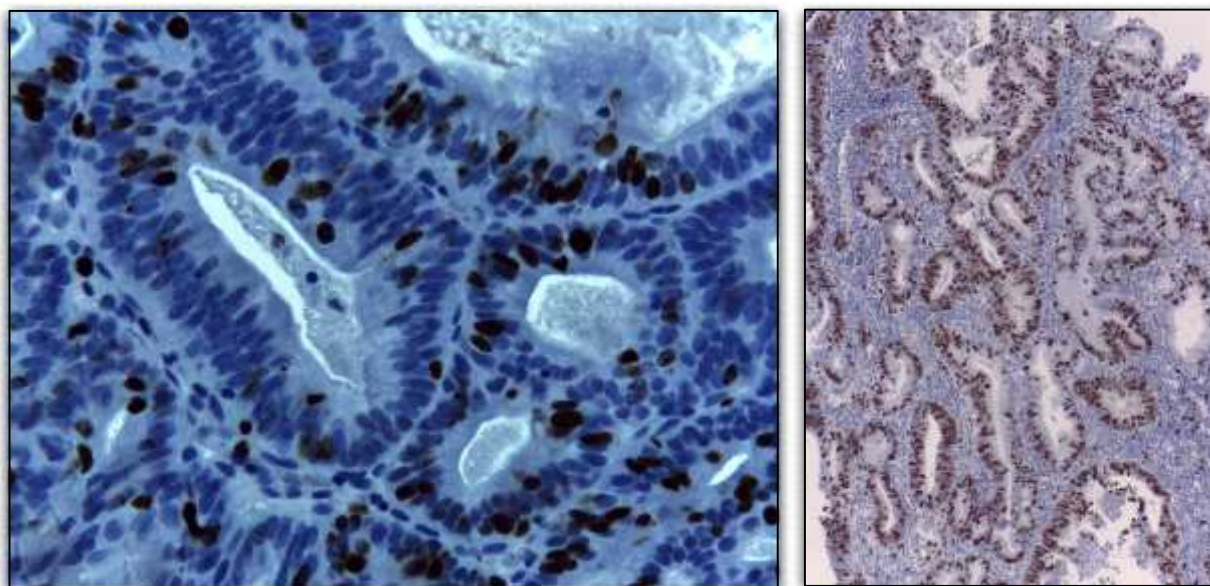


Fig 21 (stânga). Hiperplazie endometrial cu atipii (EIN), Ki67, 400x

Fig 22 (dreapta). Hiperplazie endometrial cu atipii (EIN), Ki67, 40x

Pentru pacientele diagnosticate cu EIN pe piesa de histerectomie, IP-Ki67 (%) a variat între 20% și 45%, având o valoare medie de 30.5% (fig. 21), iar pentru pacientele diagnosticate cu carcinom endometrial pe piesa de histerectomie, IP-Ki67 (%) a variat între 30% și 55%, cu o valoare medie de 37.86% (fig. 22).

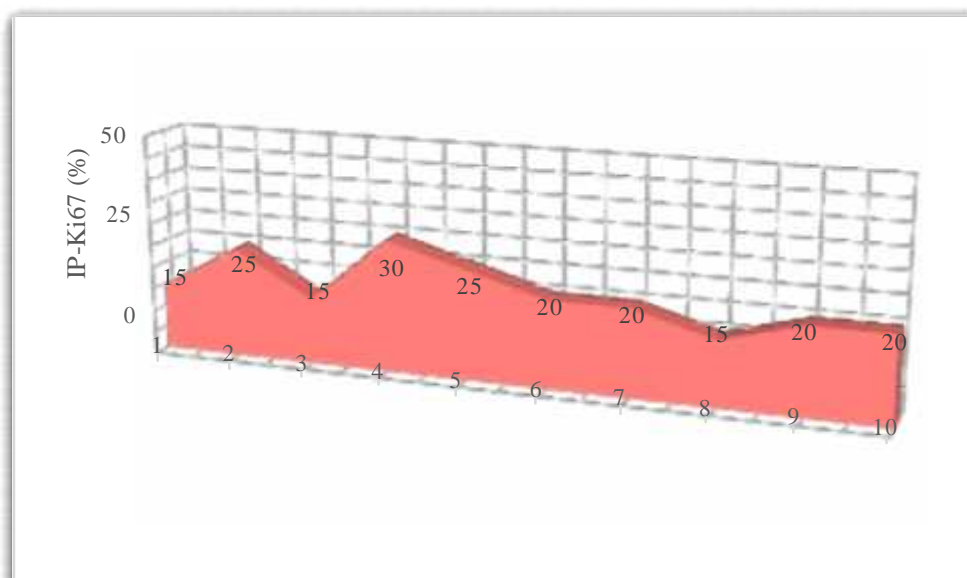


Fig 21. Expresia Ki67 la pacientele cu hiperplazie endometrial cu atipii (EIN) pe chiuretajul biopsic inițial și hiperplazie endometrial cu atipii (EIN) pe piesa de histerectomie.

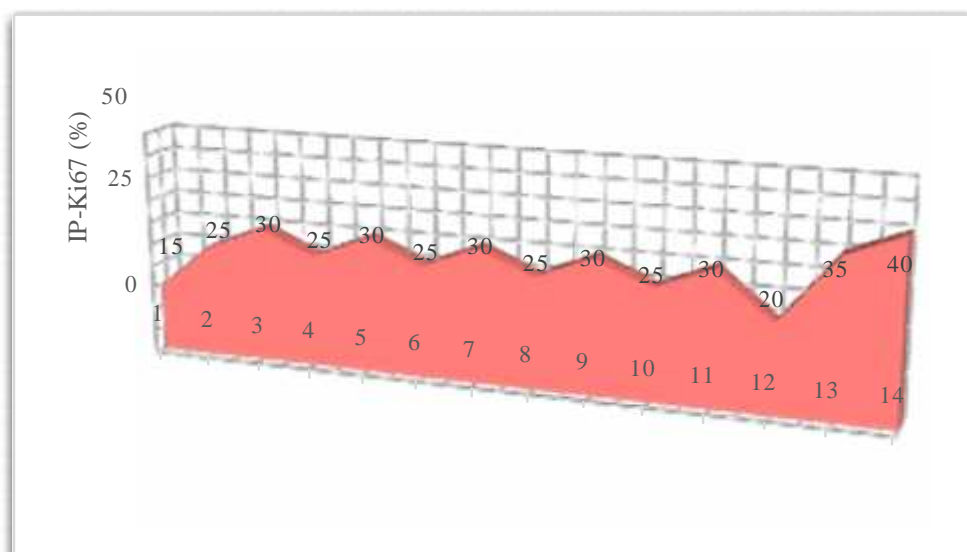


Fig 22. Expresia Ki67 la pacientele cu hiperplazie endometrial cu atipii (EIN) pe chiuretajul biopsic inițial și carcinom endometrial pe piesa de histerectomie.

Pentru pacientele diagnosticate cu hiperplazie endometrială fără atipii pe piesa de histerectomie, IP-Ki67 (%) a variat între 25% și 45%, având o valoare medie de 29.37% (fig. 23), iar pentru pacientele diagnosticate cu alte leziuni benigne pe piesa de histerectomie, IP-Ki67 (%) a variat între 20% și 40%, cu o valoare medie de 28.75% (fig. 24).

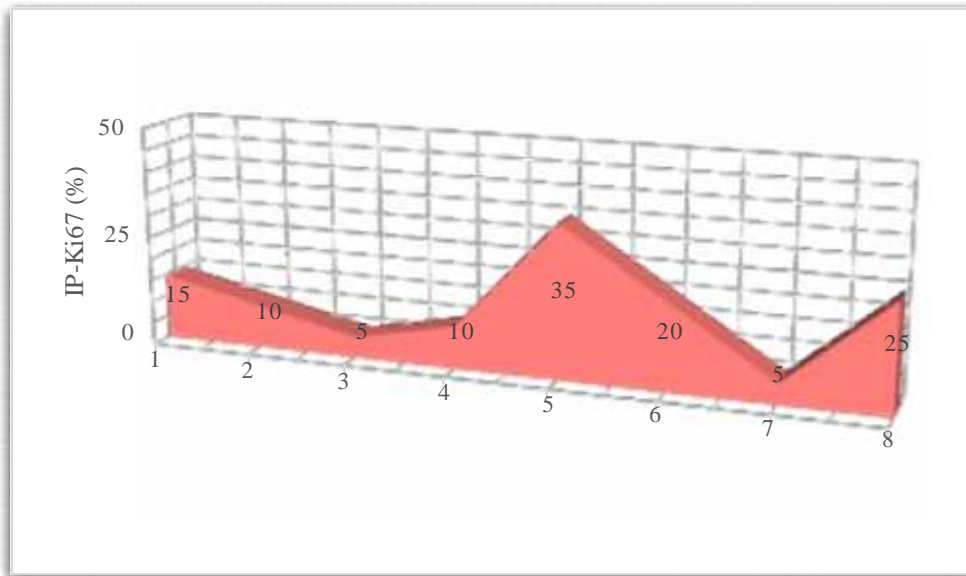


Fig 23. Expresia Ki67 la pacientele cu hiperplazie endometrială cu atipii (EIN) pe chiuretajul biopsic inițial și hiperplazie endometrială fără atipii pe piesa de histerectomie.

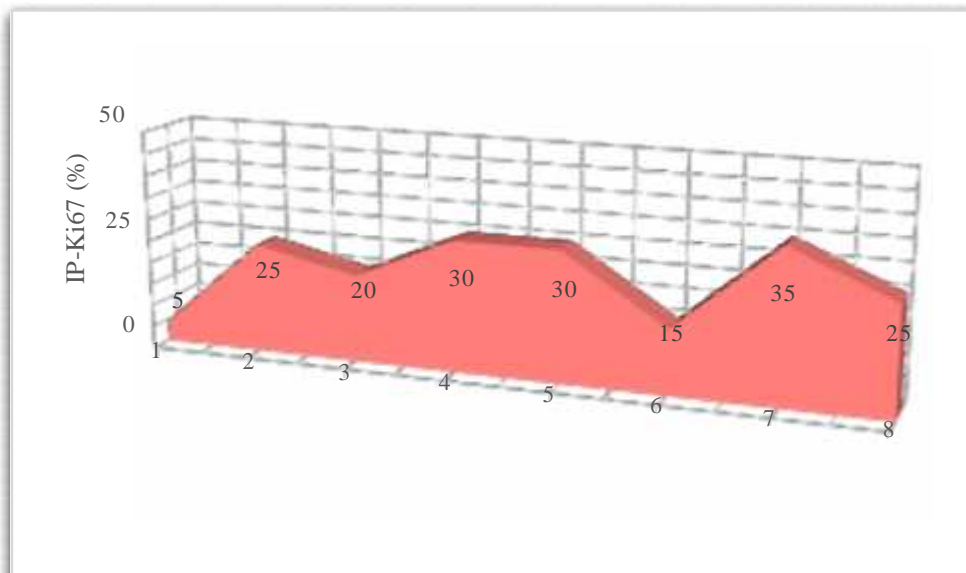


Fig 24. Expresia Ki67 la pacientele cu hiperplazie endometrială cu atipii (EIN) pe chiuretajul biopsic inițial și alte leziuni benigne pe piesa de histerectomie.

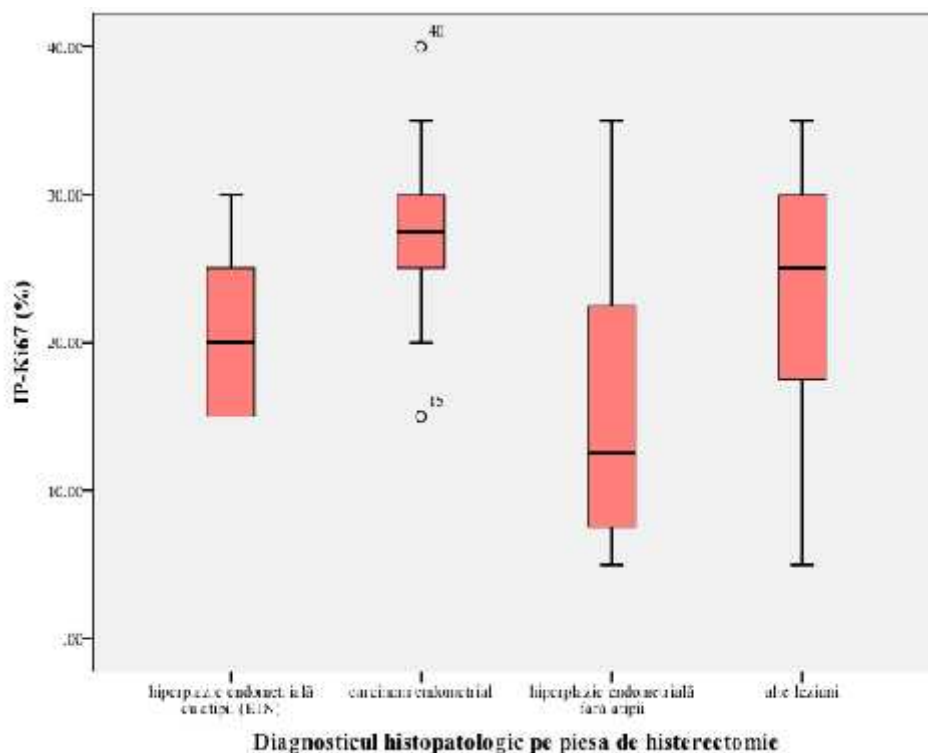


Fig 25. Reprezentare box-plot pentru IP-Ki67 (%) în funcție de diagnosticul histopatologic pe piesa de histerectomie la pacientele diagnosticate cu hiperplazie endometrială cu atipii (EIN) pe chiuretajul biopsic inițial

Reprezentarea box-plot pentru IP-Ki67 (%) la pacientele cu hiperplazie endometrială cu atipii (EIN) pe piesa de histerectomie (fig. 25), conturează o distribuție ușor asimetrică, cu linia medianei la mijlocul casetei și musteți asimetrici, cu o distribuție mai largă între a treia quartil și valoarea maximă. Reprezentarea box-plot pentru IP-Ki67 (%) la pacientele cu carcinom endometrial pe piesa de histerectomie (fig. 25), reliefează o distribuție asimetrică, cu linia medianei în treimea inferioară a casetei, suprapunerea valorii minime cu prima quartil și o distribuție mai largă a valorilor între a treia quartil și valoarea maximă. Reprezentarea box-plot pentru IP-Ki67 (%) la pacientele cu hiperplazie endometrială fără atipii pe piesa de histerectomie (fig. 25), arată o distribuție asimetrică, cu linia medianei la jumătatea casetei, fără musteți, cu suprapunerea valorii minime și maxime cu prima și a treia quartil. Reprezentarea box-plot pentru IP-Ki67 (%) la pacientele cu alte leziuni benigne pe piesa de histerectomie (fig. 25), dezvăluie o distribuție ușor asimetrică, cu linia medianei în treimea inferioară a casetei și musteți inegale, cu o distribuție mai largă a valorilor între a treia quartil și valoarea maximă.

1.4. ANALIZA IMUNOEXPRESIEI FACTORULUI DE SUPRESIE TUMORAL P53

Similar lotului de paciente cu carcinom endometrial, imunoexpresia p53 la pacientele cu hiperplazie endometrial cu atipii (EIN), a fost evaluat folosind o adaptare a scorului de imunoreacție utilizat pentru evaluarea cancerului de gland mamar. Dintre cele 40 cazuri investigate imunohistochimic, s-au identificat doar 2 cazuri cu supraexpresie de p53, la pacientele cu carcinom endometrial pe piesa de histerectomie.

	IP-Ki67 (%)			
Chiuretaj biopsic inițial	Hiperplazie endometrial cu atipii (EIN)			
Histerectomie	EIN	Carcinom endometrial	Hiperplazie endometrial fără atipii	Alte leziuni benigne
Leziuni cu supraexpresie p53	0	2	0	0
Leziuni fără supraexpresie p53	10	12	8	8
Total	10	14	8	8

Tabel 7. Imunoexpresia p53 la pacientele diagnosticate cu hiperplazie endometrial cu atipii (EIN) pe chiuretajul biopsic inițial

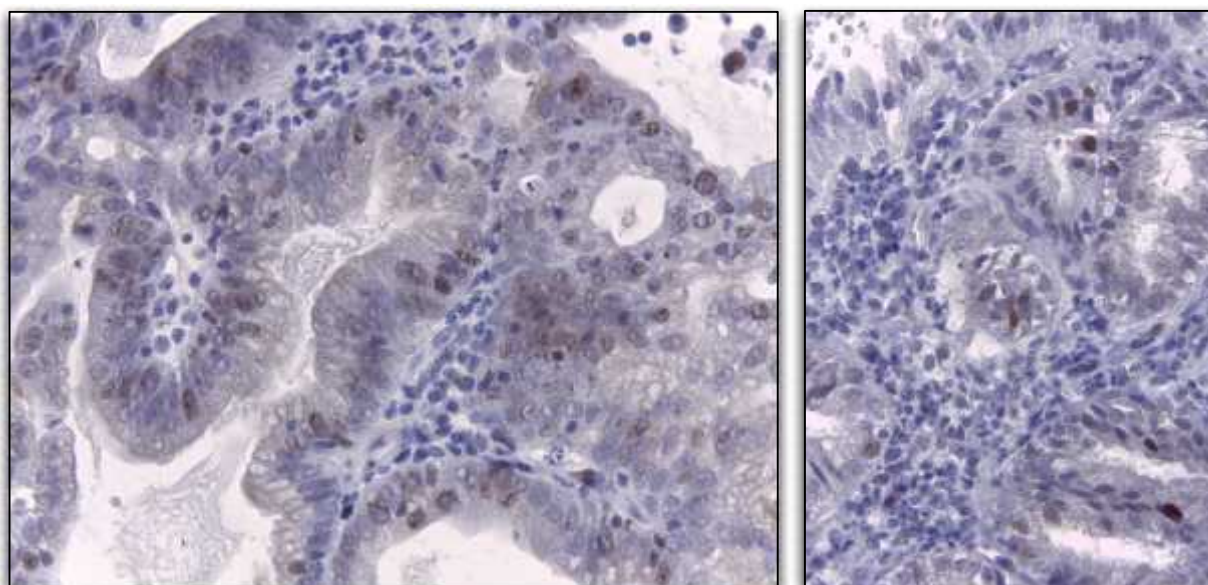


Fig 26 (stânga) și 27 (dreapta). Hiperplazie endometrial cu atipii (EIN), p53, 200x

DISCUȚII

Identificarea unor metode eficiente de predicție a evoluției și stabilirea unor strategii conservative de management terapeutic pentru pacientele diagnosticate cu hiperplazie endometrial joacă un rol esențial în reducerea mortalității cancerului endometrial și tratarea pacientelor cu risc înalt, în special la care este contraindicată intervenția chirurgicală.

Carcinomul endometrial reprezintă cea mai frecventă tumoră malignă a sistemului reproducător feminin la nivel european și ocupă locul 7 în rândul tumorilor maligne la femei pe plan mondial, cu 189 000 cazuri noi și 45 000 de decese în fiecare an [33,34].

Începând cu secolul XX, histerectomia totală (cu sau fără anexectomie) a devenit principala metodă de management terapeutic, utilizată de rutină, atât în tratamentul curativ al cancerului endometrial și a leziunilor endometriale precanceroase, cât și în contextul altor patologii pelvine, precum: leiomiom sau prolaps uterin, endometrioiză, boală inflamatorie pelvină sau alte leziuni maligne din sfera genitală [35].

Histerectomia reprezintă atât o metodă terapeutică cu scop curativ, cât și singura metodă de diagnostic care poate confirma sau infirma prezența sincronă a cancerului endometrial la pacientele cu leziuni precursorale de tipul hiperplaziei endometriale.

La femeile tinere, care doresc să își păstreze fertilitatea, sau la pacientele cu risc chirurgical major amplificat de alte patologii asociate, se pot utiliza terapii medicamentoase cu progestative, însă, deși rezultatele pot fi pozitive, acestea nu reprezintă metode de tratament de primă intenție.

În practica medicală curentă, sunt utilizate multiple sisteme de clasificare pentru stratificarea riscului de progresie al leziunilor precursorale ale carcinomului endometrial, însă sensibilitatea și specificitatea acestora sunt nesatisfăcătoare în ceea ce privește managementul terapeutic. Sistemul de clasificare al leziunilor hiperplazice introdus de Organizația Mondială a Sănătății în 1985 a reprezentat un adevărat progres în patologia ginecologică la momentul respectiv. Cu toate acestea, în ultimii ani, în special după actualizarea acestuia în 1994, sistemul a fost intens criticat datorită ireproductibilității și supraevaluării severității leziunilor, rămânând însă o fundație solidă pentru studiile care au urmat [117,118,122]. Dezbaterile ulterioare au culminat cu elaborarea unor noi sisteme de cuantificare a leziunilor hiperplazice, precum: sistemul dual al neoplaziei endometriale intraepiteliale (EIN), propus de George

Mutter și adoptat de Organizația Mondială a Sănătății în 2014 și scorul de analiză morfometrică (D-score) elaborat de Baak și colaboratorii săi [118], ambele cu valori predictibile și reproductibile semnificative. Un studiu morfometric recent elaborat de Mutter și colaboratorii săi, a demonstrat o sensibilitate și o specificitate de 92% respectiv 46% în ceea ce privește identificarea carcinoamelor mioinvasive pe preparatele de biopsie endometrială și o valoare predictivă negativă de 90% [124]. Analizele morfometrice efectuate pe preparate de chiuretaj biopsic endometrial au demonstrat că principalele variabile care pot cuantifica riscul prezenței unui carcinom endometrial mioinvasiv sunt: volumul procentual al stromei, volumul procentual al glandelor, volumul procentual al lumenului, volumul procentual al epitelului, grosimea epitelului, perimetrul nuclear și lungimea axei scurte a nucleului [33,34].

Sistemul dual al neoplaziei endometriale intraepiteliale (EIN) acceptat și recomandat de Organizația Mondială a Sănătății, a fost elaborat prin cuantificarea criteriilor morfometrice obținute în urma analizei computerizate a prelevatelor de biopsie endometrială și incorporarea acestora în panelul de modificări histopatologice caracteristice leziunilor premaligne și reprezintă, în prezent, metoda principală de stratificare a riscului la pacientele cu hiperplazie endometrială.

Pacientele care au primit un diagnostic inițial de hiperplazie endometrială cu atipii (EIN) prezintă un risc de 45 ori mai mare de a dezvolta carcinom endometrial pe termen lung [35]. Un alt aspect important pentru prognosticul pe termen lung este faptul că metodele de tratament conservativ pot afecta în mod negativ supraviețuirea pacientelor la care evaluarea inițială nu a identificat un posibil carcinom sincron. Aadar, stadiul actual al cunoașterii impune identificarea unor criterii de diagnostic optime care să permit evitarea supra-tratării pacientelor cu risc scăzut și, totodată, identificarea tuturor pacientelor cu carcinom endometrial concomitent.

Utilizând sistemul de clasificare EIN, sensibilitatea și specificitatea predicției carcinoamelor endometriale concomitente a fost 50% respectiv 97%, comparabile cu cele ale morfometriei.

Dintre cele 51 paciente diagnosticate cu hiperplazie endometrială cu atipii (EIN) pe chiuretajul biopsic inițial, 27.45% prezentau carcinom endometrial pe piesa de histerectomie. Restul de 72.55% prezentau hiperplazie endometrială cu atipii (19.61%), hiperplazie

endometrial fără atipii (37.25%) sau alte leziuni benigne (15.69%). Studiul imunohistochimic și analiza statistic efectuat comparativ între aceste 4 loturi de paciente, având ca element comun pacientele cu carcinom endometrial (carcinom endometrial și EIN, carcinom endometrial și hiperplazie endometrial fără atipii, carcinom endometrial și alte leziuni benigne) a urmărit identificarea eventualelor diferențe între cele 4 categorii și stabilirea unui profil imunohistochimic al pacientelor cu risc crescut.

CONCLUZII

Pacientele diagnosticate cu carcinom endometrial au prezentat vârste cuprinse între 35 și 86 ani, cu o vârstă medie de 62.70 ani și o predominantă a pacientelor cu vârste cuprinse între 57 și 67 ani. Pacientele diagnosticate cu hiperplazie endometrială au avut vârste cuprinse între 23 și 79 ani, cu o vârstă medie de 49.81 ani și o predominantă a pacientelor cu vârste cuprinse între 45 și 55 ani.

Analiza distribuției carcinomului endometrial și a hiperplaziei endometriale în funcție de mediul de proveniență a indicat o incidență crescută la pacientele din mediul urban. În cazul pacientelor diagnosticate cu carcinom endometrial, distribuția acestora în funcție de dimensiunea tumorii primare a demonstrat o creștere procentuală direct proporțională cu stadiul tumoral, în cazul pacientelor care provin din mediul rural. Acest rezultat poate fi consecința prezentei tardive la medic în cazul pacientelor care provin din mediul rural.

Studiul antecedentelor personale fiziologice a evidențiat concluzii importante în ceea ce privește factorii de reproducere care pot influența apariția hiperplaziei endometriale și riscul de progresie către carcinom endometrial. Atât pacientele diagnosticate cu leziuni hiperplazice cât și cele diagnosticate cu carcinom endometrial, prezentau menarh timpurie, menopauză tardivă, menstruație neregulată și/sau paritate scăzută, cu unul sau mai multe avorturi în antecedente.

Analiza antecedentelor personale patologice a confirmat o incidență crescută atât a hiperplaziei endometriale cât și a carcinomului endometrial în cazul pacientelor supraponderale sau obeze (84.45%), la cele care prezentau diabet zaharat ca patologie asociată și la cele care utilizau terapie hormonală de substituție.

În ceea ce privește motivele de solicitare a asistenței medicale, atât carcinomul endometrial cât și hiperplazia endometrială, s-au manifestat, în majoritatea cazurilor, prin sângerări vaginale anormale, reprezentate de metroragii sau sângerări vaginale în postmenopauză. Ultrasonografia transvaginală practicată la majoritatea pacientelor a permis stabilirea unui diagnostic diferențial al metroragiei și elaborarea managementului terapeutic ulterior.

La pacientele diagnosticate cu carcinom endometrial, principalele leziuni patologice asociate au fost reprezentate de hiperplazia glandelor de endocol în 66.12% din cazuri, cervicități în 36.61% din cazuri, adenomioză în 17.49% din cazuri și leiomiom uterin în 15.85% din cazuri. Pacientele diagnosticate cu hiperplazie endometrială au prezentat un număr redus de leziuni patologice asociate, dintre care cea mai frecventă a fost polipul endometrial, identificat la 9.52% dintre paciente.

Pentru majoritatea pacientelor diagnosticate cu cancer endometrial sau hiperplazie endometrială cu atipii, managementul terapeutic a fost reprezentat de histerectomia totală cu anexectomie bilaterală. În cazul pacientelor diagnosticate cu hiperplazie endometrială fără atipii, tratamentul de elecție a fost medicamentos, intervenția chirurgicală fiind aplicată pacientelor cu sângerări vaginale abundente și necontrolabile (la care conservarea fertilității nu constituia unul dintre obiectivele managementului terapeutic), precum și la cele cu tumori ovariene, leiomiom uterin sau leziuni displazice ale colului uterin.

În urma evaluării macroscopice, diametrul tumoral maxim a fost 12.5 cm pentru pacientele cu carcinom endometrial endometrioid, 8.5 cm pentru pacientele cu carcinom endometrial non-endometrioid și 7 cm pentru pacientele cu carcinoame mixte și nediferențiate.

Studiul histopatologic a evidențiat predominanța netă a carcinoamelor endometrioid de tip 1 (87.98%) față de cele non-endometrioid de tip 2 (9.84%), precum și a hiperplaziei endometriale fără atipii (78.73%) față de hiperplazia endometrială cu atipii (21.27%).

Carcinoamele endometrioid au prezentat incidență maximă în jurul vârstei de 62 ani, iar evaluarea gradului de diferențiere tumorală a indicat predominanța carcinoamelor bine diferențiate (55.38%). Carcinoamele non-endometrioid au înregistrat o incidență maximă în jurul vârstei de 65 ani iar carcinoamele mixte și nediferențiate au prezentat incidență maximă în jurul vârstei de 66 ani.

În ceea ce privește invazia locoregională, 20.76% dintre paciente prezentau invazia stromei colului uterin, 12.57% prezentau invazie ovarian unilateral sau bilateral și la 11.47% dintre paciente, carcinomul endometrial invadea seroasa corpului uterin. Invazia limfovasculară a fost identificată la 19.12% dintre paciente, fără asociere semnificativă cu diametrul tumoral maxim (index Pearson 0.0258).

Clasificările TNM și FIGO au corespuns unor stadii incipiente de boală, cu predominanța tumorilor pT1a (n=61) și pT1b (n=73) și a stadiilor IA (n=26) și IB (n=39).

Studiile imunohistochimice efectuate comparativ pentru cele două categorii de carcinoame endometriale (endometrioid și nonendometrioid) au urmărit evaluarea expresiei receptorilor hormonali (ER și PR), precum și a altor markeri imunohistochimici (Ki67, p53, PTEN, HER2, Vimentin, CEA). S-a observat o relație invers proporțională între IP-ER (%), IP-PR (%) și gradul de diferențiere tumorală, cele mai mici valori întâlnindu-se la carcinoamele endometrioide slab diferențiate (G3). Coeficientul de corelație (R^2) și indicele Pearson de apreciere a distribuției valorilor, au arătat o asociere puternic pozitivă între valorile IP-ER (%) și IP-PR (%) și o asociere puternic negativă a acestora în relație cu IP-Ki67 (%). De asemenea, s-a remarcat o relație direct proporțională între indexul de proliferare Ki67 și gradul de diferențiere tumorală și o relație invers proporțională între expresia receptorilor hormonali și gradul de diferențiere tumorală.

Dintre cele 183 paciente diagnosticate cu carcinom endometrial pe piesa de histerectomie, 57.92% (n=106) prezentau un rezultat histopatologic anterior pe fragmente de chiuretaj biopsic endometrial. Dintre acestea, 86.79% (n=92) au fost diagnosticate cu adenocarcinom endometrial, iar restul de 13.21% (n=14) cu hiperplazie endometrială cu atipii (EIN). 27.45% dintre pacientele diagnosticate cu hiperplazie endometrială cu atipii (EIN) pe chiuretajul biopsic inițial prezentau carcinom endometrial pe piesa de histerectomie, confirmând ipoteza existenței sincrone a leziunilor precursoare de tip hiperplazic cu cele franc maligne. Toate aceste paciente prezentau o variantă de carcinom endometrial endometrioid, fie tipul clasic (21.43%), fie subtipurile mucinos (7.14%) sau cu diferențiere scuamoasă (71.43%). În ceea ce privește gradul de diferențiere tumorală, 78.57% dintre tumorile prezente la pacientele cu un diagnostic inițial de EIN au fost clasificate drept carcinoame bine diferențiate (G1), restul de 21.43% fiind încadrate în categoria carcinoamelor moderat diferențiate (G2). Nu s-au identificat carcinoame slab diferențiate (G3) pentru acest lot de

paciente. În toate cazurile examinate, clasificările TNM și FIGO au corespuns unor stadii incipiente de boală, cu tumori primare limitate la uter.

Încercarea elaborării unei metode eficiente de excludere a leziunilor mioinvasive în contextul unei hiperplazii endometriale cu atipii (EIN), a demonstrat prezența unor diferențe semnificative statistice ($p < 0.05$) în ceea ce privește valoarea indicelui de proliferare Ki-67 pentru 3 din cele 4 loturi de paciente la care s-au efectuat teste imunohistochimice. Expresia receptorilor hormonal ER și PR nu a înregistrat diferențe semnificative statistice ($p > 0.05$). De asemenea, rezultatele obținute sugerează faptul că evaluarea imunoexpresiei factorului de supresie tumoral p53 ar putea juca un rol important în stratificarea cazurilor cu risc înalt. Cu toate acestea, numărul redus de cazuri evaluate în acest studiu impune confirmarea rezultatelor în contextul unor studii mai ample, și, eventual, cu testarea unor parametri adiționali, precum genele care intervin în repararea erorilor apărute la nivelul materialului genetic în timpul procesului de replicare (MMR - *mismatch repair genes*).

Conform rezultatelor obținute, niciunul dintre sistemele actuale de clasificare a hiperplaziei endometriale nu reprezintă un *gold standard* pentru stratificarea riscului de carcinom endometrial sincron. Pentru moment, și cel puțin din punct de vedere teoretic, evaluarea morfometrică pare a fi cea mai exactă metodă de selectare a cazurilor cu risc înalt, însă este cea mai greu de aplicat în practica clinică.

Dintre cele 183 paciente diagnosticate cu carcinom endometrial pe piesa de histerectomie, 32.79% ($n=60$) prezentau un rezultat anterior de citologie Babe-Papanicolaou. Dintre acestea, 3.33% ($n=2$) prezentau celule endometriale normale, 16.67% ($n=10$) prezentau celule endometriale atipice, 15% ($n=9$) prezentau celule endometriale maligne, 16.67% ($n=10$) prezentau celule glandulare atipice în favoarea neoplaziei, 5% ($n=3$) prezentau celule glandulare atipice fără alte specificații, 3.33% ($n=2$) prezentau celule endocervicale atipice, fără alte specificații și 40% ($n=24$) nu prezentau nicio modificare la nivelul celulelor glandulare.

În concluzie, rezultatele studiului susțin importanța efectuării examenului clinic periodic, precum și obligativitatea investigațiilor imagistice și histopatologice, în special la 5-7 ani după intrarea la menopauză, la pacientele obeze și cele cu status hiperestrogenic neantagonizat de progesteron.

Pentru împiedicarea apariției sau evoluției unui carcinom endometrial sincron leziunilor hiperplazice, este de preferat aplicarea precoce a tratamentului chirurgical, deoarece leziunile neoplazice identificate în faze incipiente nu necesită tratament oncologic.

Importanța depistării precoce a leziunilor precursore ale carcinomului endometrial a crescut concomitent cu gradul ridicat al stress-ului cotidian la care sunt expuse femeile din mediul urban, atât datorită activităților de antreprenoriat cât și a celor casnice.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Simionescu C, Cernea N, Mergulescu C. *Hiperplaziile Endometriale*. In: *Patologia Corpului Uterin*. Craiova: Editura Medicală Universitară, 2012; pp. 417-475.
2. Committee on Gynecologic Practice, Society of Gynecologic Oncology. *The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia*. *Obstet Gynecol*. 2015. 125(5):1272-8.
3. Lacey JV Jr, Ioffe OB, Ronnett BM, Rush BB, Richesson DA, Chatterjee N, Langholz B, Glass AG, Sherman ME. *Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan*. *Br J Cancer*. 2008; 98(1):45-53.
4. Trimble CL, Method M, Leitao M, Lu K, Ioffe O, Hampton M, Higgins R, Zaino R, Mutter GL. *Management of endometrial precancers*. *Obstet Gynecol*. 2012; 120(5):1160-75.
5. Zaino RJ, Carinelli SG, Ellenson LH, Eng C, Katabuchi H, Konishi I, Lax S, Matias-Guiu X, Mutter GL, Peters WA III, Sherman ME, Shih IM, Soslow R, Stewart CJR. *Tumours of the uterine corpus: epithelial tumours and precursor lesions*. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH (editors). *WHO classification of tumours of the female reproductive organs*. Lyon, France: IARC Press, 2014; pp. 125-135, ISBN: 9789283224358.
6. Khan R, Sherwani RK, Rana S, Hakim S, S. Jairajpuri Z. *Clinico-Pathological Patterns in Women with Dysfunctional Uterine Bleeding*. *Iran J Pathol*. 2016; 11(1):20-6.
7. Mazur MT. *Benign endometrium: dysfunctional bleeding, breakdown and metaplasia*. Clear Path Diagnostics, 2008.
8. Sajin M. *Endometru disfuncțional*. In: *Biopsia de endometru Histologie normală și patologică*. București: Ed. Universitară "Carol Davila", 2003; pp. 51-60, ISBN: 9737918266.

9. Ronnett BM, Kurman RJ. *Precursor lesions of endometrial carcinoma*. In: Kurman R (editor). *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 5th ed. New York: Springer-Verlag, 2002; pp. 467–500, ISBN: 9780387173443.
10. Norris HJ, Tavasoli FA, Kurman RJ. *Endometrial hyperplasia and carcinoma. Diagnostic considerations*. Am J Surg Pathol. 1983; 7:839-847.
11. Silverberg SG. *Hyperplasia and carcinoma of the endometrium*. Semin Diagn Pathol. 1988; 5:135-53.
12. Potec AG. *Evaluarea leziunilor precursorale ale carcinomului endometrial prin metode moderne de diagnostic histopatologic*. Bucure ti:2014.
13. Mutter GL. *Endometrial Hyperplasia without Atypia and EIN*. In: Mutter GL, Prat J (editors). *Pathology of the Female Reproductive Tract*. 3rd ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2014, pp.349-369, ISBN: 9780702044977.
14. Semere LG, Ko E, Johnson NR, Vitonis AF, Phang LJ, Cramer DW, Mutter GL. *Endometrial intraepithelial neoplasia clinical correlates and outcomes: A practice-based experience*. Obstet Gynecol. 2011; 118(1):21–8.
15. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. *The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients*. Cancer. 1985; 56:403-412.
16. Poma PA. *Managing Abnormal Uterine Bleeding in Perimenopausal Women*. Women Health Primary Care. 2000; 3(5):315-326.
17. Weber A, Belinson J, Piedmonte M. *Risk Factors for Endometrial Hyperplasia and Cancer Among Women With Abnormal Bleeding*. Obstet Gynecol. 1999; 93:594-98.
18. Berman JJ, Albores-Saavedra J, Bostwick D, Delellis R, Eble J, Hamilton SR, Hruban RH, Mutter GL, Page D, Rohan T, Travis W, Henson DE. *Precancer: A conceptual working definition. Results of a Consensus Conference*. Cancer Detect Prev. 2006; 30:387–94.
19. Woodruff JD, Pickar JH. *Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone*. Am J Obstet Gynecol. 1994; 170:1213–23.
20. Stanford JL, Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, Hoover RN. *Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association*. Int J Cancer. 1993; 54(2):243–8.

21. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. *Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden)*. *Cancer Causes Control*. 1999; 10(4): 277–84.
22. Kurman RJ, Norris HJ. *Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma*. *Cancer*. 1982; 49(12):2547-59.
23. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, Diener-West M, Kurman RJ. *Reproductibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma*. *Am J Surg Pathol*. 1998; 22(8):1012-9.
24. Bergeron C, Nogales FF, Masseroli M, Abeler V, Duvillard P, Müller-Holzner E, Pickartz H, Wells M. *A multicentric European study testing the reproducibility of the WHO Classification of endometrial hyperplasia with a proposal of a simplified working classification for biopsy and curettage specimens*. *Am J Surg Pathol* 1999; 23(9):1102–8.
25. Baak JPA, Nauta J, Wisse-Brekelmans E, Bezemer P. *Architectural and nuclear morphometrical features together are more important prognosticators in endometrial hyperplasias than nuclear morphometrical features alone*. *J Pathol*. 1988; 154:335–41.
26. Dunton CJ, Baak JP, Palazzo JP, van Diest PJ, McHugh M, Widra EA. *Use of computerized morphometric analyses of endometrial hyperplasias in the prediction of coexistent cancer*. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 174:1518–21.
27. Baak JP, Ørbo A, van Diest PJ, Jiwa M, de Bruin P, Broeckaert M, Snijders W, Boodt PJ, Fons G, Burger C, Verheijen RH, Houben PW, The HS, Kenemans P. *Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias*. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25:930–5.
28. Mutter GL, Baak JP, Crum CP, Richart RM, Ferenczy A, Faquin WC. *Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry*. *J Pathol*. 2000; 190:462–9.
29. Hecht JL, Ince TA, Baak JP, Baker HE, Ogden MW, Mutter GL. *Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis*. *Mod Pathol*. 2005; 18:324–30.
30. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uyterlinde AM, Orbo A, Palazzo J, Fiane B, Løvslett K, Burger C, Voorhorst F, Verheijen RH. *The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression*

in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. Cancer. 2005; 103(11):2304–12.

31. Mutter GL, Kauderer J, Baak JPA, Alberts DA. *Biopsy histomorphometry predicts uterine myoinvasion by endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study.* Hum Pathol. 2008; 39:866–74.

32. Carlson JW, Mutter GL. *Endometrial intraepithelial neoplasia is associated with polyps and frequently has metaplastic change.* Histopathology 2008; 53:325–32.

33. Baak JP, Kurver PH, Overdiep SH, Delemarre JF, Boon ME, Lindeman J and Diegenbach PC. *Quantitative, microscopical, computer-aided diagnosis of endometrial hyperplasia or carcinoma in individual patients.* Histopathology. 1981; 5:689-695.

34. Orbo A, Baak JP, Kleivan I, Lysne S, Prytz PS, Broeckaert MA, Slappendel A, Tichelaar HJ. *Computerised morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of cancer development. A long-term retrospective study from northern Norway.* J Clin Pathol. 2000; 53:697-703.

35. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uyterlinde AM, Orbo A, Palazzo J, Fiane B, Lovslett K, Burger C, Voorhorst F, Verheijen RH. *The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system.* Cancer. 2005; 103:2304-2312.