

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA

ȘCOALA DOCTORALĂ

TEZA DE DOCTORAT

REZUMAT

**POTENȚIALUL MALIGN AL PATOLOGIEI
EDOMETRIALE ÎN PRE ȘI POST MENOPAUZĂ**

COORDONATOR DE DOCTORAT

Profesor Univ. dr. NOVAC LILIANA

DOCTORAND,

VICTOR E. STOENESCU

CRAIOVA – 2017

CONȚINUT

INTRODUCERE	2
I. STADIUL CUNOAȘTERII	2
CAPITOLUL I. Date epidemiologice ale hiperplaziei endometriale	2
CAPITOLUL II. Consecințele alterării acțiunii steroizilor la nivel endometrial	3
CAPITOLUL III. Evaluarea diagnostică endometrială pentru patologia premalignă și malignă	3
CAPITOLUL IV. Biomarkeri în cancerul endometrial - posibile aplicații clinice	4
II. CONTRIBUȚII PERSONALE	5
CAPITOLUL V. REZULTATELE STUDIULUI CLINIC ȘI A ANALIZEI STATISTICE	5
CAPITOLUL VI. EVALUAREA ECOGRAFICĂ A ENDOMETRULUI	6
CAPITOLUL VII. ANALIZA HISTOLOGICĂ ȘI IMUNOHISTOCHEMICĂ. MARKERI IMUNOHISTOCHEMICI	7
Concluzii generale	8
Bibliografie selectivă	9

Cuvinte cheie: hiperplazia endometrială, carcinomul endometrial, histologie, markeri imunohistochimici

INTRODUCERE

Clasificarea hiperplaziei endometriale în funcție de modificările glandulare (hiperplazie simplă vs hiperplazie complexă) și a atipiilor nucleare (HE simplă cu atipii vs HE complexă cu atipii) trebuie să ofere o perspectivă asupra riscului ulterior de carcinom endometrial (CE). Chiar dacă avem o evoluție a tehnicilor non-invazive pentru depistarea coexistenței cancerului endometrial sau a riscului de progresie a CE, studiile efectuate până în prezent nu au reușit să prezinte rezultate concludente. Riscul global de progresie a hiperplaziei endometriale în cancer endometrial este de 5-10%, dar aceste procente pot varia conform tiparului histologic.

STADUL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL I

DATE EPIDEMIOLOGICE ALE HIPERPLAZIEI ENDOMETRIALE

Hiperplazia endometrială (HE), care poate fi leziunea precursoră a cancerelor de endometru, este de obicei diagnosticată atunci când se evaluează femeile care se prezintă cu sângerări anormale uterine, prin biopsie de endometru.

Sistemul de clasificare cel mai frecvent utilizat pentru HE este cel al OMS din 1994, în care modificările arhitecturale glandulare și atipiile citologice sunt utilizate pentru a identifica patru tipuri de HE și anume hiperplazia simplă sau complexă, cu sau fără atipii (26). În mod special, atipiile citologice prezintă o mare importanță, nu numai pentru progresia către cancerul endometrial, dar și pentru riscul de a avea o coexistență a CE la femeile cu HE (27). Majoritatea diagnosticelor de HE sunt HE simple sau complexe fără atipii, iar în acest context nu există un consens cu privire la gestionarea acestora, dar aceste leziuni sunt considerate ca ar prezenta un risc moderat de progresie spre carcinom endometrial. Pentru femeile cu HE simplă sau complexă cu atipii, din contră, histerectomia este recomandată în general, din cauza unei probabilități ridicate de carcinom asociat, în momentul diagnosticării atipiei (1). Femeile diagnosticate cu HE cu atipii au de 10 ori mai multe șanse de a dezvolta CE în comparație cu femeile diagnosticate cu HE fără atipii (17). Incidența globală a hiperplaziei endometriale la femeile cu vârsta cuprinsă între 18 și 90 ani a fost estimată la 133/100.000 de femei în general, cu hiperplazie simplă la 58/100.000 de femei, cu hiperplazie complexă, la 63/100.000 de femei și cu hiperplazie cu atipii estimată la 17/100.000 de femei. Este posibil ca ratele de hiperplazie endometrială să fie

subestimate, deoarece majoritatea studiilor efectuate asupra incidenței hiperplaziei endometriale, s-au referit doar la femeile simptomatice, existând puține studii privind incidența hiperplaziei endometriale la femeile asimptomatice, deoarece prelevarea de probe endometriale nu se efectuează la aceste categorii de paciente (20).

CAPITOLUL II

CONSECINȚELE ALTERĂRII ACȚIUNII STEROIZILOR LA NIVEL ENDOMETRIAL

Hiperplazia endometrială este rezultatul unei stimulări estrogenice persistente, prelungite, a endometrului, cea mai comună cauză fiind repetarea ciclurilor anovulatorii. Hiperplazia poate rezulta, de asemenea, din producția endogenă excesivă sau administrarea exogenă de estrogeni.

Recamier în 1850 a recunoscut primul, starea de hiperplazie endometrială (23). Se consideră că hiperplazia endometrială apare atunci când estrogenul, fără efectele de contracarare ale progesteronului, stimulează dezvoltarea celulelor endometriale legând receptorii estrogenului din nucleii celulelor endometriale. Expunerea acestor celule proliferative estrogen – dependente la progesteron, indică îngustarea țesutului endometrial atât prin reducerea numărului de receptori ai estrogenului cât și prin creșterea ratei de conversie a estradiolului la estronă, un estrogen mai puțin eficient, printr-o creștere a activității de dehidrogenază a estradiolului (11).

Antagonismul selectiv al receptorilor de progesteron la femeile aflate în perioada de premenopauză, care produc în mod activ estrogeni, reprezintă o oarecare îngrijorare, deoarece stimularea estrogenică prelungită a endometrului a fost asociată cu un risc crescut de cancer endometrial de 2 până la 10ori mai mare, alături de doza și durata de administrare (22).

CAPITOLUL III

EVALUAREA DIAGNOSTICĂ ENDOMETRIALĂ PENTRU PATOLOGIA PREMALIGNĂ ȘI MALIGNĂ

Evaluarea endometrială la femeile cu risc de leziuni maligne se face prin biopsia endometrială care este o manevra minim invazivă. Evaluarea histeroscopică a sângerărilor uterine anormale prezintă avantajul vizualizării directe a patologiei endometriale și facilitează biopsia directă (9).

Ecografia transvaginală este o metoda ieftină, non-invazivă și convenabilă, de vizualizare indirectă a endometrului . Așadar, se recomandă să fie utilizată ca o primă metodă pentru evaluarea patologiei uterine la femeile aflate la premenopauza ce prezintă sângerări uterine anormale.

Mathew și colaboratorii, au descoperit că sensibilitatea ecografiei transvaginale în detectarea acestor anomalii a fost de 54%, pe când specificitatea a fost de 100%. Valorile predictiv pozitive au fost de 100%, iar valorile predictiv negative au fost de 81,1% (18). Cu toate acestea, examinarea ecografică transvaginală nu poate explica întreaga patologie endometrială, astfel că constatările ultrasonografice nu ghidează întotdeauna decizia asupra procedurilor invazive. Este foarte importantă clasificarea histologică a probelor trimise spre examinare, deoarece, în aceste situații, doar examenul histologic poate stabili diagnosticul. Kendall și colaboratorii au găsit modificări histologice de tipul „aglomerări glandulare”, asociate cu diagnosticul hiperplaziei complexe iar nucleolii au fost asociați cu patologii denumite cazuri cu atipii (16). Bergeron și colaboratorii au constatat prezența „aglomerării glandulare” asociate semnificativ mai ales cu diagnosticul hiperplaziei, în timp ce „pleomorfismul nuclear” a fost mai mult asociat cu clasificarea atipiilor (5).

Distincția dintre HE complexă cu atipii și adenocarcinomul endometrial este uneori problematică. Focare de glande aranjate spate-în-spate sau focare de glande aranjate cribriform, mai mici de 2,1 mm în diametru sunt considerate insuficiente pentru diagnosticarea adenocarcinomului endometrial de către anumiți cercetători și suficiente pentru a fi diagnosticate ca adenocarcinom endometrial de către alți cercetători (17).

CAPITOLUL IV

BIOMARKERI ÎN CANCERUL ENDOMETRIAL – POSIBILE APLICAȚII CLINICE

Carcinomul endometrial endometroid reprezintă trei pătrimi din totalul formelor de cancer endometrial, ce pot apărea în urma progresiei leziunilor premaligne, dar aceste leziuni pot varia de la hiperplazie endometrială fără atipii către hiperplazie atipică apropiindu-se de carcinomul bine diferențiat (2). Studiile au demonstrat că citologia atipică reprezintă cel mai important criteriu în diagnosticarea leziunilor premaligne (hiperplazia endometrială cu atipii) și are o reproductibilitate scăzută (22).

Biomarkerii cancerului endometrial, dintre care momentan s-au evidențiat: K-ras, HER2/neu, receptorul factorului de creștere epitelial, subunitatea catalitică 3-kinază fosfatidilinozitol (PI3KCA), receptorul 2 al factorului de creștere (FGFR2), omologul fosfatază și tensină (PTEN), p53, p21, Ki-67, un index de proliferare celulară, proteina X (BAX) asociată cu BCL2, un promotor al genei pentru apoptoză, Bcl-2 un supresor al apoptozei, expresia receptorilor pentru estrogen și progesteron, și factorul de creștere endothelial vascular A, cunoscut ca VEGF-A (4). Interacțiunea între evenimentele genetice și hormonale în durata progresiei leziunilor maligne este legată de numărul ipotezelor, dar această interacțiune nu a fost pe deplin înțeleasă până acum. (18).

CONTRIBUȚII PERSONALE

CAPITOLUL V

REZULTATELE STUDIULUI CLINIC ȘI A ANALIZEI STATISTICE

Am condus un studiu prospectiv ce a implicat un grup de 106 paciente, paciente aflate în perioada de pre și post menopauză ce au efectuat cel puțin o ecografie transvaginală (TUV) pentru evaluarea endometrială, ce ne-a permis să le clasificăm cazurile

Pe durata acestei perioade, pacientele care au fost introduse în studiu prin completarea unui formular de evaluare inițială și a unui consimțământ, urmând un protocol de investigație ce impune setul de parametrii specifici, cuantificabili pentru urmărirea cazurilor. Datele clinice au colectat date de rutină despre informațiile clinice esențiale și prezența factorilor de risc ale cancerului endometrial.

Studiul nostru a confirmat că femeile cu menopauză instalată de mai puțin de 10 ani prezintă leziuni ale hiperplaziei endometriale cu sau fără atipii. Femeile aflate la menopauză de mai bine de 10 ani, cu leziuni histologice relativ bine distribuite, dar cu prezența a doua cazuri (9,52%) de cancer endometrial. La femeile aflate în perioada de premenopauză, hiperplazia endometrială a fost predominant non-atipică, dar cu 7 cazuri (10,77%) de cancer endometrial.

Corelările statistice dintre vârstă și carcinomul endometrial au demonstrat că nu există semnificație statistică, $p > 0,005$, așadar cancerul endometrial poate apărea la femeile aflate în ambele etape de pre și post menopauză.

Episoadele de sângerare recurente sunt semnificative pentru leziunile endometriale maligne și premaligne.

Corelările statistice dintre BMI și tipul hiperplaziei endometriale cu sau fără atipii demonstrează semnificație statistică, $p < 0.005$. Interpretarea rezultatelor a demonstrat că datorită creșterii indicelui BMI, procentajul de hiperplazie endometrială atipică a crescut.

Corelările statistice dintre paritate și cancer endometrial a demonstrat semnificație statistică, $p < 0.005$. Așadar, putem spune că în urma studiului efectuat, paritatea și în special nul paritatea reprezintă un factor de risc pentru cancerul endometrial.

Scorul DEFAB este un parametru cu o acuratețe relativ ridicată în cazul hiperplaziilor endometriale simple cu atipii, hiperplaziilor endometriale complexe cu și fără atipii în riscul dezvoltării cancerului endometrial. Scorul RHEA este un parametru cu o acuratețe ridicată în cazul hiperplaziei endometriale atipice complexe cu riscul dezvoltării cancerului endometrial.

CAPITOLUL VI

EVALUAREA ECOGRAFICĂ A ENDOMETRULUI

Măsurătorile îngroșării endometrului s-a efectuat prospectiv, prin aceste investigații imagistice, ecografia transvaginală, selectându-se astfel cazurile ce au fost studiate. Câteva din aceste cazuri au fost selectate în urma evaluării endometriale cu ecografie transvaginală efectuată pentru o altă indicație.

În prezența sângerării postmenstruale, îngroșarea endometrului mai mare de 5 mm a fost considerată anormală și în amănunt investigată. În cazurile în care nu s-a prezentat nici un risc la începutul studiului, la femeile asimptomatice cu o îngroșare endometrială anormală mai mare de 10 mm, s-au recomandat investigații ulterioare. Un cut-off de 8mm a fost folosit în cazul femeilor aflate la premenopauză, excepție făcând femeile ce au prezentat sângerări uterine de alte cauze.

Femeile aflate la postmenopauză asimptomatice prezintă un risc scăzut de leziuni histologice maligne sau premaligne. Îngroșările endometriale au variat între 8,2 și 13,5 mm. Din aceste 13 cazuri, unul singur a prezentat carcinom endometrial în stadiu incipient. La femeile aflate în postmenopauză cu sângerare uterină, media îngroșării endometriale a fost $8,5 \pm 3,64$ mm, așadar mai mare decât cut-off stabilit. Media îngroșării endometriale în cazul femeilor la premenopauză a fost $12,3 \pm 3,84$ mm, mult peste cut-off stabilit, corelat cu diagnosticul

histopatologic al hiperplaziei endometriale și carcinomul endometrial a fost prezent în două cazuri. O grosime medie a endometrului la femeile aflate la premenopauză a fost de 12.3 ± 3.84 mm, cu mult peste valoarea cut-off stabilită, corelată cu un diagnostic histopatologic de hiperplazie cu atipii și carcinom endometrial a fost prezent în 2 cazuri.

Am observat o creștere a îngroșării endometriale în cazurile ce au prezentat un indice BMI crescut (supraponderal, obez), dar nu la cele cu diabet.

CAPITOLUL VII

ANALIZA HISTOLOGICĂ ȘI IMUNOHISTOCHEMICĂ. MARKERI IMUNOHISTOCHEMICI

S-a folosit un panel de biomarkeri IHC, respectiv:

1. Receptori de progesteron
2. Receptori de estrogen
3. P14 ARF
4. p53
5. PTEN
6. Ki 67

Expresia imunohistochimică a receptorilor de progesteron la nivel nuclear s-a detectat la toate cazurile analizate. La cazurile studiate, am experimentat o expresie imunohistochimică ridicată, ceea ce ne-a permis pentru anumite cazuri un tratament initial cu progesteron.

Expresia imunohistochimică a receptorilor de estrogen la nivel nuclear a fost ridicată în cazurile cu hiperplazie endometrială simplă și scăzută în cazurile de hiperplazie endometrială complexă și carcinom endometrial endometroid. Rezultatele noastre au indicat că pierderea de ER și PR din celulele endometriale poate reprezenta un marker important pentru forma evoluției hiperplaziei fără atipii în hiperplazie atipică și de la hiperplazia cu atipii la carcinom endometrial.

Expresia imunohistochimică a anticorpului p14 ARF, deși slab reprezentat, arată că în prezența atipiilor, acest marker este exprimat în majoritatea cazurilor.

Expresia imunohistochimică a proteinei nucleare p53 a fost negativă în hiperplazia endometrială fără atipii și pozitivă în 27,77% din cazurile cu hiperplazie endometrială cu atipii.

Expresia imunohistochimică a PTEN a fost de grad negativ, grad 0 (-) în toate cazurile de hiperplazie endometrială cu și fără atipii. Această observație se poate datora diferenței

senzitivității metodelor imunohistochimice de asimilare a rezultatelor colorării și a anticorpilor folosiți.

Expresia imunohistochimică a indexului de proliferare Ki 67 a fost pozitiv în majoritatea cazurilor, crescând succesiv în țesutul endometrial cu hiperplazie endometrială fără atipii, în țesutul endometrial cu hiperplazie atipică și în țesutul carcinomului endometrial, acest fenomen fiind legat de creșterea proliferării celulare.

CONCLUZII GENERALE

Printre factorii de risc, simplul scurs de la instalarea menopauzei a fost relevant, cu multiple cazuri de carcinom endometrial cu menopauza instalată de mai bine de 10 ani.

Episoadele de sângerări recurente sunt asociate cu leziuni endometriale severe, hiperplazie endometrială cu atipii și cancer endometrial.

Prezența unui indice BMI crescut statistic corelat, $p < 0,005$, cu tipul hiperplaziei endometriale și în special cu hiperplazia endometrială cu atipii și a cancerului endometrial.

În studiul nostru, paritatea și în special nul paritatea pot reprezenta un factor de risc pentru cancerul endometrial, corelarea statistică dintre paritate și cancer endometrial, având statistical significance, $p < 0.005$.

Scorul DEFAB reprezintă un parametru cu o acuratețe ridicată în cazul hiperplaziilor endometriale simple cu atipii, hiperplaziei endometriale complexe cu și fără atipii pentru riscul de cancer endometrial. Scorul RHEA este un parametru cu precizie ridicată în hiperplazia endometrială complexă cu atipii pentru riscul dezvoltării cancerului endometrial.

La femeile asimptomatice aflate în postmenopauză cu o îngroșare endometrială extinsă, între 8,2 și 13,5 mm, riscul de a avea o patologie endometrială semnificativă este scăzut.

La femeile aflate în postmenopauză ce prezintă sângerare uterină, cu o grosime medie a endometrului de 8.5 ± 3.64 mm, deci mai mare decât valoarea cut-off și la femeile aflate în premenopauză cu o grosime medie a endometrului de 12.3 ± 3.84 mm, aceste valori corelate cu un diagnostic histopatologic de hiperplazie endometrială cu atipii și carcinom endometrial a fost prezent în 2 cazuri.

Concluziile noastre indică faptul ca pierderile de ER și PR în celulele endometriale reprezintă un marker important în evoluția hiperplaziei fără atipii către hiperplazie cu atipii și mai apoi în cancer endometrial.

Expresia imunohistochimică a anticorpului p14 ARF a fost invers proporțională cu gradul leziunilor endometriale histologice.

Expresia imunohistochimică a proteinei nucleare p53 a fost negativă în hiperplazia endometrială fără atipii și de grad pozitiv scăzut 1 (+), în mai mult de 25% din cazurile de hiperplazie endometrială cu atipii.

Expresia imunohistochimică a PTEN a fost de grad negativ, grad 0 (-) în toate cazurile de hiperplazie endometrială cu sau fără atipii.

Consideram că indicele de proliferare Ki 67 poate fi un indice important pentru evaluarea proliferării și diferențierii carcinomului endometrial având o semnificație biologică și clinică esențială în ceea ce privește apariția, progresia și diagnosticarea acestuia.

BIBLIOGRAFIE SELCTIVA

1. ACOG, ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005;106:413–425
2. Albertini AF, Devouassoux-Shesheboran M, Genesite C. Pathology of endometrioid carcinoma. *Bull Cancer.* 2012;99: 7–12.
3. Arem H, Park Y, Pelsler C, Ballard-Barbash R, Irwin ML, Hollenbeck A, Gierach GL, Brinton LA, Pfeiffer RM, Matthews CE. Prediagnosis body mass index, physical activity, and mortality in endometrial cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(5):342-349
4. Banno K, Kisu I, Yanokura M, Tsuji K, Masuda K, Ueki A, Kobayashi Y, Yamagami W, Nomura H, Tominaga E, Susumu N, Aoki D. Biomarkers in endometrial cancer: Possible clinical applications. *Oncol Lett.* 2012;3(6):1175-1180
5. 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;23:1102–8
6. Binder PS, Mutch DG. Update on prognostic markers for endometrial cancer. *Womens Health.* 2014;10(3):277-288
7. Chen YL, Wang KL, Chen MY, Yu MH, Wu CH, Ke YM, Chen YJ, Chang YY, Hsu KF, Yen MS. Risk factor analysis of coexisting endometrial carcinoma in patients with

- endometrial hyperplasia: a retrospective observational study of Taiwanese Gynecologic Oncology Group. *J Gynecol Oncol.* 2013;24(1):14–20
8. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(1):16-41.
 9. de Wit AC, Vleugels MP, de Kruif JH. Diagnostic hysteroscopy: a valuable diagnostic tool in the diagnosis of structural intra-cavitary pathology and endometrial hyperplasia or carcinoma? Six years of experience with non-clinical diagnostic hysteroscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 110: 79-82
 10. Dreisler E, Poulsen LG, Antonsen SL. Assessment of the endometrium in peri and postmenopausal women. *Maturitas.* 2013;75: 181-190.
 11. Epplein M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol.* 2008;168(6):563-570
 12. Giannella L, Mfuta K, Setti T, Cerami LB, Bergamini E, Boselli F, A Risk-Scoring Model for the Prediction of Endometrial Cancer among Symptomatic Postmenopausal Women with Endometrial Thickness > 4 mm, *BioMed Research International,* 2014;2014:1-7. Article ID 130569
 13. Gupta H, Chavda R, Saini HB, Tarraiya A, Patel SK, Patel H. Evaluation of endometrium in perimenopausal women in case of abnormal uterine bleeding. *IAIM,* 2016; 3(3):48-51
 14. Kadirogullari P, Atalay CR, Ozdemir O, Sari ME. Prevalence of Co-existing Endometrial Carcinoma in Patients with Preoperative Diagnosis of Endometrial Hyperplasia. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(10):QC10-4.
 15. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, Diener-West M, Kurman RJ. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:1012–1019
 16. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, Diener-West M, Kurman RJ. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:1012–1019

17. 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;98:45–53
18. Mathew M, Gupta R, Krolikowski A. Role of transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with abnormal uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;71:251–253
19. Mittal K, Sebenik M, Irwin C, Yan Z, Popiolek D, Curtin J, Palazzo J. Presence of endometrial adenocarcinoma in situ in complex atypical endometrial hyperplasia is associated with increased incidence of endometrial carcinoma in subsequent hysterectomy. *Mod Pathol*. 2009;22(1):37-42.
20. Moore E, Shaf M. Endometrial hyperplasia. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, 2013; 23:88-93
21. 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;190:462–469
22. Mutter GL, Ince TA, Baak JP, Kust GA, Zhou XP, Eng C. Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium. *Cancer Res* *Cancer Res*. 2001;6:4311–4314
23. Rao S, Sundaram S, Narasimhan R. Biological behavior of preneoplastic conditions of the endometrium: A retrospective 16-year study in south India. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2009;30(4):131-135
24. Sarmadi S, Izadi-Mood N, Sotoudeh K, Tavangar SM. Altered PTEN expression; a diagnostic marker for differentiating normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Diagn Pathol*. 2009;4:41.
25. Sarmadi S, Izadi-Mood N, Sotoudeh K, Tavangar SM. Altered PTEN expression; a diagnostic marker for differentiating normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Diagn Pathol*. 2009;4:41
26. Silverberg SG, Mutter GL, Kurman RJ, Kubik-Huch RA, Nogales F, Tavassoli FA. Tumors of the uterine corpus: epithelial tumors and related lesions. In: Tavassoli FA,

Stratton MR, editors. WHO classification of tumors: pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003:221–232

27. Widra EA, Dunton CJ, McHugh M, Palazzo JP. Endometrial hyperplasia and the risk of carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 1995;5:233–235