

Endometrial Karsinomlarda Mikrosatellit İnstabilitesinin Morfolojik Bulgular ile Korelasyonu

Correlation of Microsatellit Instability with Morphological Findings in Endometrial Carcinomas

© Cevriye Cansız Ersöz, © Elif Kardelen Koltuk, © Nermin Aras, © Duygu Kankaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Endometrial karsinomların prognozunu anlayabilmek ve tedavilerini belirleyebilmek için endometrium karsinomlarında mikrosatellit instabiliteyi (MSI) değerlendirmek ve tümörün moleküler profilini anlayabilmek her geçen gün daha önemli bir hal almaktadır. Biz de çalışmamızda son iki yıl içerisinde MSI durumu immünohistokimyasal ve moleküler olarak araştırılan hastalarda morfolojik parametreleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Mikrosatellit stabilize durumu araştırılan 43 endometrium karsinomu hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta yaşı, tümör boyutu ve tümör lokalizasyonu, gönderilen materyalin tipi ve rezeksiyon materyali ise TNM evresi, immünohistokimyasal boyama sonuçları ve yapıldı ise sekanslama analiz sonuçları patoloji raporlarından elde edilmiş ve kaydedilmiştir. Hastalara ait H&E boyalı camlar arşivden çıkarılarak retrospektif olarak tekrar değerlendirilmiş; intratümöral ve peritümöral iltihabi hücre infiltrasyonu varlığı, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı incelenerek kaydedilmiştir.

Bulgular: MSS olguların hepsinde peritümöral ve intratümöral enflamatuvar hücre yanıtı hafif düzeyde (+1) saptanmış, MSI grupta ise peritümöral enflamatuvar yanıt 5 (%28) tümörde hafif (+1), 11 (%61) tümörde orta (+2) ve 2 (%11) tümörde şiddetli (+3) olarak tespit edilmiştir. İntratümöral enflamasyon 3 (%17) tümörde hafif (+1) düzeyde iken 8 (%44) tümörde orta (+2) ve 7 (%39) tümörde de şiddetli (+3) düzeyde saptanmıştır. Hem peritümöral enflamasyon hem de intratümöral enflamasyon açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir ($p<0,05$ ve $p<0,001$).

Sonuç: MSI grupta hem intratümöral hem de peritümöral iltihabi hücre yoğunluğu, literatür ile benzer olacak şekilde, MSS gruba oranla yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,05$). Literatürdeki birçok çalışma göstermiştir ki d-MMR veya MSI-H grup tümörler PD-1 inhibisyonu tedavilerine çok daha iyi yanıt vermektedir. Bu durum, MSS ve d-MMR grubu tümörlere göre daha kötü prognozlu olduğu bilinen bu grup tümörler için bir tedavi umudu oluşturmaktadır. Histomorfolojik değerlendirme ile saptanan intratümöral ve peritümöral iltihabi hücre yoğunluğu, bu grup hastayı mikrosatellit inceleme yapma endikasyonu açısından uyarıcı nitelikte kabul edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Endometrial Karsinom, Mikrosatellit İnstabilite, MSI, MSS

Abstract

Objectives: To understand the prognosis of endometrial carcinomas and determine their treatment, it is becoming increasingly important to evaluate microsatellite instability (MSI) in endometrial carcinomas and to understand the molecular profile of the tumors. So, in our study, we aimed to determine morphological parameters in patients whose MSI status was investigated immunohistochemically and molecularly in the last two years.

Materials and Methods: Forty-three patients with endometrial carcinoma, whose microsatellite stability was investigated, were included in the study. Patient age, tumor size and tumor localization, type of material sent and resection material, TNM stage, immunohistochemical staining results and sequencing analysis results, if performed, were obtained from pathology reports and recorded. The H&E stained glasses of the patients were removed from the archive and reevaluated retrospectively. The presence of intratumoral and peritumoral inflammatory cell infiltration, lymphovascular and perineural invasion were examined and recorded.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Cevriye Cansız Ersöz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 688 77 11 E-posta: cevriye80@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4961-6159

Geliş Tarihi/Received: 24.06.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 21.07.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Results: Peritumoral and intratumoral inflammatory cell response was found to be mild (+1) in all MSS cases. In the MSI group, the peritumoral inflammatory response was mild (+1) in 5 (28%) tumors, moderate (+2) in 11 (61%) tumors, and severe (+3) in 2 (11%) tumors. Intratumoral inflammation was mild (+1) in 3 (17%) tumors, moderate (+2) in 8 (44%) tumors, and severe (+3) in 7 (39%) tumors. There was a statistically significant difference between the two groups in terms of both peritumoral and intratumoral inflammation ($p<0.05$ and $p<0.001$).

Conclusion: In the MSI group, both intratumoral and peritumoral inflammatory cell densities were found to be higher than in the MSS group, similar to the literature ($p<0.001$ and $p<0.05$, respectively). Many studies in the literature have shown that d-MMR or MSI-H group tumors respond much better to PD-1 inhibition treatments. This creates a treatment choice for this group of tumors, which are known to have a worse prognosis than MSS and d-MMR group tumors.

Key Words: Endometrial Carcinoma, Microsatellite Instability, MSI, MSS

Giriş

Endometrium karsinomları dünya popülasyonunun yaşlanması ve obezite sıklığının artışı ile insidansı artan bir karsinom türüdür. Bu karsinomlar patogenetik, histopatolojik ve moleküler açıdan birbiriyle örtüşen çeşitli gruplara ayrılır (1). Histopatolojik sınıflama 2021 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre endometrioid adenokarsinoma, seröz karsinoma, clear hücreli adenokarsinoma, karsinosarkoma, andiferansiye karsinoma, nöroendokrin karsinoma, küçük hücreli karsinoma, yassı hücreli karsinoma ve diğerleri şeklinde yapılırken moleküler sınıflama, the Cancer Genome Atlas'a (TCGA) göre polimeraz epsilon (POLE) (ultramutated) mutant, mikrosatellit instabilite (MSI) (hypermuted), düşük kopya sayılı (endometrioid) ve yüksek kopya sayılı (seröz-benzeri) olarak dört gruba ayrılır (1). Endometrioid karsinomlar bu moleküler grupların dördünde de yer alabilirken seröz karsinomlar neredeyse her zaman yüksek kopya sayılı grupta bulunurlar (1).

Endometrium karsinomları kalıtsal olduklarında en sık Lynch sendromunun ekstraintestinal komponenti olarak izlenirler ve %40-60 hastada ilk gözlenen tümör türüdür (2). Endometrial karsinomlar Lynch sendromunun komponenti olarak ortaya çıktığında sporadik formlardan farklı olarak daha genç yaşta, vücut kitle indeksi düşük hastalarda ve daha çok alt uterin segmentte izlenir ve histopatolojik olarak en sık karşılaşılan form endometrioid tiptir (2).

Tümörde mutasyon yükü arttıkça neoantijenlerin de artması nedeniyle MSI/DNA mismatch repair deficiency (MSI/dMMR) grubundaki endometrium karsinomları mikrosatellit stabilite/ DNA mismatch repair proficiency (MSS/pMMR) grubundaki karsinoma göre tümörü infiltre eden lenfositleri daha fazla bulundururlar. Bu lenfositlerin bulunması her ne kadar iyi prognoza işaret ediyor gibi görüne de lenfositlerdeki upregüle PD-1 ve PD-L1 kötü prognoza işaret etmektedir. Kliniklerde son zamanlarda kullanımı artan immün checkpoint inhibitörlerinin bu hastalarda kullanımı ile kötü prognostik olduğu bilinen bu grup tümörlerde tümörün PD-1 aksını anlamak, tedavi planı açısından önem arz etmektedir (2-4).

Bu nedenle endometrial karsinomların prognozunu anlayabilmek, hastalara erken tanı ve tedavi şansı verebilmek, immün checkpoint tedavilerinden göreceği faydayı öngörebilmek için endometrium karsinomlarında MSI'yi değerlendirmek ve tümörün moleküler profilini anlayabilmek her geçen gün daha önemli bir hal almaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, bölümümüzde MSS durumu incelenmiş endometrial karsinomlarının morfolojik özelliklerini değerlendirmek ve enflamatuvar hücre yoğunluğunun MSS durumu ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

2021-2022 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde immünohistokimyasal olarak MSS durumu araştırılan, bölümümüzde tanı almış 46 endometrium karsinomu hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta yaşı, tümör boyutu ve tümör lokalizasyonu, gönderilen materyalinin tipi ve rezeksiyon materyali ise TNM evresi, immünohistokimyasal boyama sonuçları ve yapıldı ise sekanslama analiz sonuçları patoloji raporlarından elde edilmiş ve kaydedilmiştir. Hastalara ait H&E boyalı camlar arşivden çıkarılarak retrospektif olarak tekrar değerlendirilmiş; intratümöral ve peritümöral iltihabi hücre infiltrasyonu varlığı histomorfolojik olarak hafif: +1 [1 büyük büyütme alanında (BBA) 1-10 arası lenfosit], orta: +2 (1 BBA'da 10-25 arası lenfosit), şiddetli: +3 (1 BBA'da >25 lenfosit) olacak şekilde skorlanmıştır. Lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı yeniden incelenerek kaydedilmiştir. İmmünohistokimyasal olarak MSI olan hastalarda sekanslama analizi ile teyit için hastaya ait normal tümörsüz doku ile karşılaştırma yapılması gerektiği ve küretaj materyallerinde tümörsüz doku bulunmadığı için küretaj materyali özelliğindeki materyaller çalışmadan çıkartılmış istatistiksel değerlendirmelere dahil edilmemiştir.

İstatistiksel Analiz

Grup karşılaştırmaları için t-test ve ki-kare testleri kullanılarak tanısall performans analizi yapılmış, $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

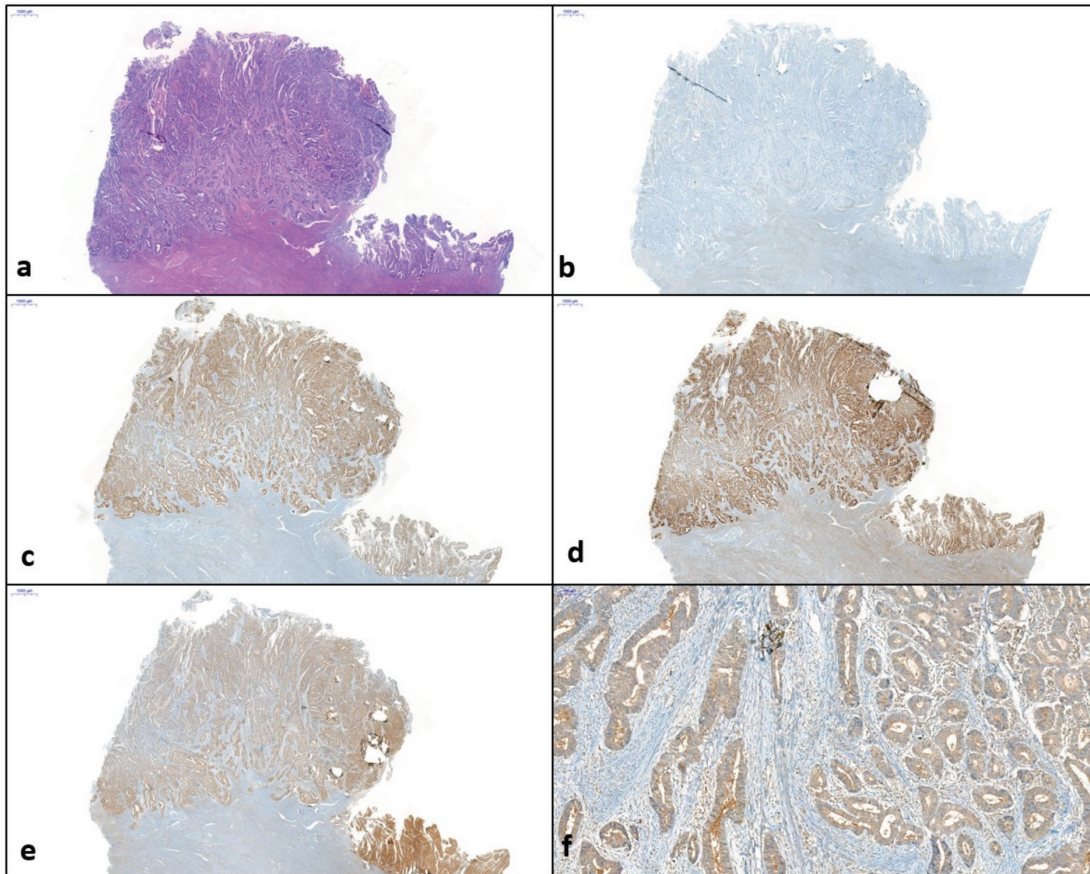
Dokuzu probe küretaj, 37'si rezeksiyon materyali olmak üzere toplam 46 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. MSS'ye yönelik yapılan immünohistokimyasal incelemede 20 (%43) hastaya ait tümörün 4 immünohistokimyasal belirtici (MSH-2, MSH-6, MLH-1, PMS-2) de eksprese ettiği yani MSS olduğu anlaşılmıştır. Geri kalan 26 (%57) hastada ise tümör immünohistokimyasal olarak ekspresyon kaybı göstermekteydi. Yirmi dört (%52) hastada PMS-2 ve MLH-1 birlikte ekspresyon kaybı gösterirken 2 (%4) olguda, izole PMS-2 kaybı saptanmıştır (Resim 1). İmmünohistokimyasal olarak MSI saptanan olgulardan 5'inin sekanslama analizi ile MSS olduğu saptanmıştır. Böylelikle 25 hastadan oluşan MSS grubu oluşturulmuştur. Geri kalan 21 olgudan 3 tanesi küretaj materyali özelliğinde olduğu ve tümörsüz normal doku alanı bulunmadığı için moleküler inceleme yapılamaması nedeniyle çalışmaya dahil edilmeyerek hem immünohistokimyasal hem de moleküler sekanslama analizi ile MSI olduğu saptanan 18 olgu da MSI grubu olarak kabul edilmiştir. Sonraki tüm klinik ve patolojik değerlendirmeler bu iki grup ve toplam 43 tümör üzerinden yapılmıştır.

MSI olguların yaş ortalaması 66,7, MSS olguların yaş ortalaması ise 58,3 olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Moleküler olarak sekanslama analizi ile teyit edilen MSI olguların 5'inin (%28) tek bölgede instabil olduğu diğer 13 (%72) olguda ise iki ve daha üzeri bölgede instabilite bulunduğu ve yüksek MSI olan olgular olduğu tespit edilmiştir (Resim 2).

MSS grubunda tümör lokalizasyonlarına bakıldığında 2 (%8) olguda fundus posteriorda, 3 (%12) olguda fundus anteriorda, kalan 20 (%80) olguda ise her iki duvarda da tümör saptanmıştır. MSI olguların ise 1 (%5) tanesi alt uterin segmentte, 1 (%5) tanesi posterior duvar ve 1 (%5) olguda da anterior duvarda tümör varlığı saptanmış, kalan olgularda tümörün iki duvarda da yerleştiği saptanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Gruplar arası dağılım göz önüne alındığında 18 MSI olgudan 5'i (%28) evre 3, 8'i (%44) evre 2 ve 5'inin (%28) evre 1 endometrioid tip karsinom özelliğinde olduğu saptanmış, MSS grupta ise 12 (%48) evre 1, 7 (%28) evre 2 ve 3 (%12) tane de evre 3 endometrioid tip karsinom bulunduğu saptanmış, 2



Resim 1 a-f: MSI gösteren bir olgunun immünohistokimyasal boyanma paterni. a. Endometriuma sınırlı evre 1 endometrioid tipte adenokarsinom (H.E.x10), b. MLH1 negatif (MLH1x10), c. MSH2 nükleer pozitif (MSH2x10), d. MSH6 nükleer pozitif (MSH6x10), e. PMS2 negatif (PMS2x10), f. PMS2 non-spesifik sitoplazmik boyanma göstermiş nükleer boyanma bulunmadığı için negatif olarak kabul edilmiştir (PMS2x100)

MSI: Mikrosatellit instabilite

(%8) seröz karsinom ve 1'de (%4) karsinosarkom olgusunun bulunduğu saptanmıştır. Gruplar ve tümör tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her gruptaki olguların TNM evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Beş (%28) MSI olguda ve 6 (%24) MSS olguda lenfovasküler invazyon saptanmış, yalnızca 1 (%5) MSI olguda perinöral invazyon gözlenmiştir ($p>0,05$).

MSS olguların hepsinde peritümöral ve intratümöral enflamatuvar hücre yanıtı hafif düzeyde (+1) saptanmış, MSI grupta ise peritümöral enflamatuvar yanıt 5 (%28) tümörde hafif (+1), 11 (%61) tümörde orta (+2) ve 2 (%11) tümörde şiddetli (+3) olarak tespit edilmiştir. İntratümöral enflamasyon 3 (%17) tümörde hafif (+1) düzeyde iken 8 (%44) tümörde orta (+2) ve 7 (%39) tümörde de şiddetli (+3) düzeyde saptanmıştır. Hem peritümöral enflamasyon hem de intratümöral enflamasyon açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir ($p<0,05$ ve $p<0,001$) (Resim 3).

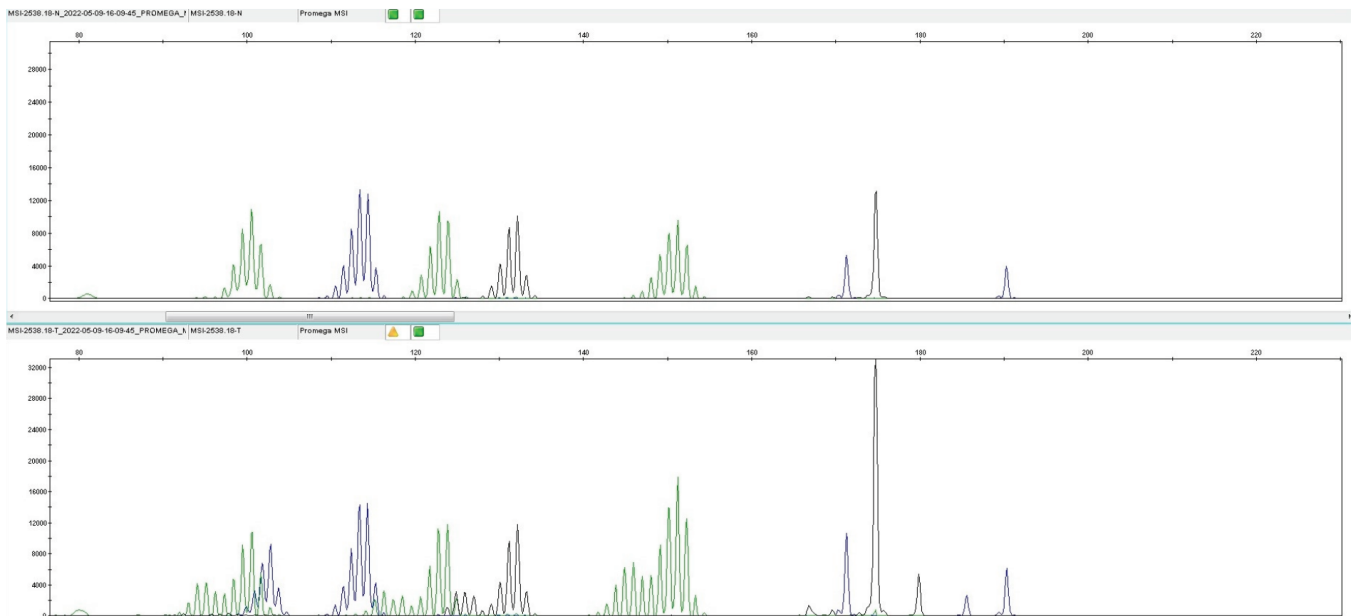
Tartışma

1983'te Borkhman (5), endometrium karsinomlarının iki gruba ayrılması gerektiğini öne sürmüştür. Buna göre birinci grup, daha genç yaşta hastalardan oluşan, obezite, hiperlipidemi ve hiperöstrojenizm ile karakterli düşük dereceli, sıklıkla endometrioid tipte ve daha iyi prognozluken ikinci grup tümörler, ileri yaşta gözlenen, daha yüksek dereceli, sıklıkla non-endometrioid tipte ve daha kötü prognoz ile karakterlidir.

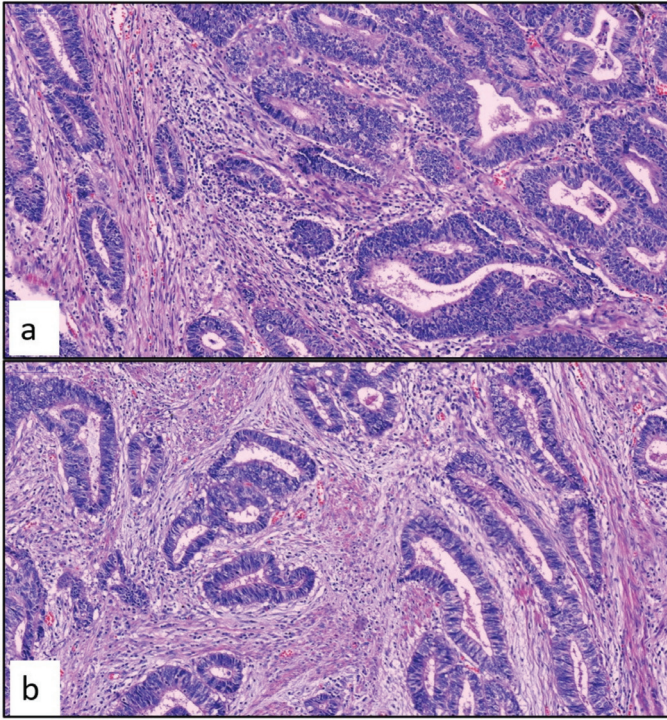
2013 yılında TCGA tümör mutasyon yükü ve somatik kopya sayısı değişiklikleri ile karakterli, i. POLE mutant/ultramutant

grup; ii. MSI-yüksek derece (MSI-H)/Hipermutant; iii. Düşük kopya sayılı/MSS grup ve son olarak iv. Yüksek kopya sayılı/(p53 mutant) seröz benzeri grup olmak üzere prognostik olarak da farklılık gösteren dört grup olduğunu ortaya koymuştur (6). TCGA moleküler olarak farklı endometrial karsinomların, örtüşen histolojik özellikler sergilediğini ve biyolojik olarak benzer endometrial karsinomların çeşitli morfolojik görünümlere sahip olabileceğini ortaya çıkarmıştır.

MSI-H hipermutasyonlu endometrium karsinomlarında MMR genlerinde mutasyon veya MLH-1 promoter metilasyonu saptanır. MMR sistemi MSH2-MSH6/MSH3 ve MLH1-PMS2/PMS1/MLH3 heterodimerlerinin önemli rol oynadığı DNA tamir mekanizmasıdır. MSH2-MSH6 heterodimeri DNA sarmalındaki hatayı görüp buraya bağlanırken MLH1-PMS2 heterodimerini de ortama çağırır. Bu ikili heterodimer sonradan replikasyon faktörü C, ekzonükleaz 1, DNA ligaz 1 ve replikasyon protein A gibi molekülleri de ortama çağırarak bir kompleks oluşturur. Bu kompleks hücre döngüsünün G2 aşamasında bir checkpoint oluşturarak DNA'da düzeltilemez bir hata varlığında hücreyi apoptoza yönlendirir (4,7). Mikrosatellitler genelde DNA'nın kodlanmayan bölgelerinde daha sık olarak yerleşen ve 1-5 nükleotidden oluşan tekrarlar alanlarıdır. Bu alanlar tekrarlardan ibaret olması nedeniyle mismatch hatalarının sık yapıldığı yerlerdir. Bu alanlarda bir hata yapıldığı zaman MMR sistemini inaktive eder ve MSI oluşur (4,7). Mikrosatellit durumunu değerlendirmede MSS, MSI-düşük derece (MSI-L) ve MSI-yüksek derece (MSI-H) terimlerini kullanılmaktadır. MSI MMR sisteminin bozulmuş olmasının bir sonucudur ve değerlendirilirken tekrarı bozulan nükleotid tek ise düşük dereceli, birden fazla nükleotid ise



Resim 2: Yüksek-MSI saptanan olgunun sekanslama analizi sonucu, üstte hastaya ait normal doku, altta ise tümörden alınan örnek. Araştırılan yedi bölgede de farklı patern ve yüksekliklerde pikler saptanmıştır



Resim 3: a. İntratümöral enflamasyonu şiddetli olarak izlenen evre 3 endometrioid karsinom (H.E.x20) b. İntratümöral enflamasyonu hafif şiddette izlenen evre 1 endometrioid karsinom (H.E.x20)

yüksek dereceli olarak adlandırılmaktadır. Bizim çalışmamızda iki yılda değerlendirilen toplam 43 olgudan 25'inin MSS, 18'inin ise MSI olduğu anlaşılmıştır. Bu 18 olgudan 5'inde tek lokalizasyonda 13 olguda ise birden fazla loküste MSI saptanmış ve MSI-H olarak değerlendirilmiştir. MMR sistemi klinikte immünohistokimyasal, konvansiyonel polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), gerçek-zamanlı PCR ve NGS sistemleri ile araştırılabilir. İmmünohistokimyasal yöntemin kolay ulaşılabilir olması, hızlı sonuç vermesi, sensitivite (%96) ve spesifite (%95) olarak diğer yöntemler ile neredeyse benzer olması nedeniyle bu yöntemler arasında en sık tercih edilen yöntemdir (8-10). Bizim çalışmamızda da ilk olarak immünohistokimyasal inceleme uygulanmış, nükleer ekspresyon kaybı saptanan olgularda instabilite, sekanslama analizi uygulanarak teyit edilmiştir. Bizim çalışmamızda immünohistokimyasal olarak pozitif olgularda sekanslama analizleri uygulanmadığı için net bir spesifite ve sensitivite tayini yapmak mümkün olamamıştır.

Tümör infiltre eden lenfositler, peritümöral lenfositler, tümör heterojenitesi, andiferansiye/dediferansiye karsinomalar, genç hastalarda endometrioid dışı morfolojik görünüm gibi çeşitli morfolojik ve topografik özelliklerin MSI tümörlerde izlendiğini bildirir çalışmalar mevcuttur (8-10). Bizim çalışmamızda MSI hasta grubunun, MSS grubuna göre daha ileri yaşta olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). MSI grubu hastaların küçük bir kısmı ailesel Lynch sendromu ile ilişkili olup daha erken yaşta saptanan tümörlerdir.

Çalışmamızda incelenen 18 MSI olgunun klinik verilerinde herhangi bir aile öyküsüne rastlanmamış olması, bu olguların sporadik olgular olabileceğini, o nedenle de daha ileri yaş grubu hastaları olduklarını düşündürmektedir.

Çalışmamızda MSI grupta hem intratümöral hem de peritümöral iltihabi hücre yoğunluğu, literatür ile benzer olacak şekilde, MSS gruba oranla yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,05$) (10-12). Literatürdeki birçok çalışma göstermiştir ki d-MMR veya MSI-H grup tümörler PD-1 inhibisyonu tedavilerine çok daha iyi yanıt vermektedir. Bu durum, MSS ve d-MMR grubu tümörlere göre daha kötü prognozlu olduğu bilinen bu grup tümörler için bir tedavi umudu oluşturmaktadır (3,8-10).

Literatürde yüksek tümör evresi ve tümör lokalizasyonu ile MSI korelasyonunu bildirir çalışmalar mevcuttur (10-12). Bizim çalışmamızda tümör dereceleri ve lokalizasyonları ile mikrosatellit durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tümörlerin TNM evreleri arasında da yine benzer şekilde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız tek merkezin yaklaşık 2 yıllık olgularını içermektedir. Bu nedenle bu karşılaştırmanın daha geniş olgu serisinde yapılması gerekmektedir.

Sonuç

Endometrium karsinomlarında immün checkpoint tedavilerinden fayda görebilecek hasta grubunun saptanmasında ve olası ailesel riskin belirlenmesinde mikrosatellit stabilite durumunun belirlenmesi oldukça önemlidir. Histomorfolojik değerlendirme ile saptanan intratümöral ve peritümöral iltihabi hücre yoğunluğu, bu grup hastayı mikrosatellit inceleme yapma endikasyonu açısından uyarıcı nitelikte kabul edilebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğu için insan ve hayvan deneyi içermemektedir. Bu nedenle onay alınmamıştır.

Hasta Onayı: Hasta onamı rutin histopatolojik incelemeler için alınmış ancak çalışma için gerek bulunmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: C.C.E., Konsept: C.C.E., D.K., Dizayn: C.C.E., D.K., Veri Toplama veya İşleme: E.K.K., N.A., Analiz veya Yorumlama: C.C.E., D.K., Literatür Arama: E.K.K., N.A., Yazan: C.C.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Bell DW, Ellenson LH. Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. *Annu Rev Pathol.* 2019;14:339-367.
2. Zhao S, Chen L, Zang Y, et al. Endometrial cancer in Lynch syndrome. *Int J Cancer.* 2022;150:7-17.
3. Yang G, Zheng RY, Jin ZS. Correlations between microsatellite instability and the biological behaviour of tumours. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019;145:2891-2899.
4. Olave MC, Graham RP. Mismatch repair deficiency: The what, how and why it is important. *Genes Chromosomes Cancer.* 2022;61:314-321.
5. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15:10-17.
6. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology.* 2020;76:52-63.
7. Stinton C, Fraser H, Al-Khudairy L, et al. Testing for lynch syndrome in people with endometrial cancer using immunohistochemistry and microsatellite instability-based testing strategies - A systematic review of test accuracy. *Gynecol Oncol.* 2021;160:148-160.
8. Hussein YR, Soslow RA. Molecular insights into the classification of high-grade endometrial carcinoma. *Pathology.* 2018;50:151-161.
9. Wade R, Grayson W. A potpourri of pathogenetic pathways in endometrial carcinoma with a focus on Lynch Syndrome. *Ann Diagn Pathol.* 2019;39:92-104.
10. Kurnit KC, Westin SN, Coleman RL. Microsatellite instability in endometrial cancer: New purpose for an old test. *Cancer.* 2019;125:2154-2163.
11. Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA Cancer J Clin.* 2019;69:258-279.
12. Kahn RM, Gordhandas S, Maddy BP, et al. Universal endometrial cancer tumor typing: How much has immunohistochemistry, microsatellite instability, and MLH1 methylation improved the diagnosis of Lynch syndrome across the population? *Cancer.* 2019;125:3172-3183.