

Anna Nasierowska-Guttmejer¹, Wiesława Grajkowska²,
Krzysztof Bardadin³

Received: 14.08.2009

Accepted: 15.09.2009

Published: 30.10.2009

Diagnostyka histopatologiczna rozrostów błony śluzowej trzonu macicy. Część I

Histopathological diagnosis of endometrial hyperplasia. Part I

Гистологическая диагностика гиперплазии эндометрия. Часть I

¹ Zakład Patomorfologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA, Centrum Onkologii, Warszawa

² Zakład Patologii Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa

³ Zakład Patomorfologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Correspondence to: Anna Nasierowska-Guttmejer, Zakład Patomorfologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa, e-mail: anna.nasierowska@cskmswia.pl

Tezy pracy przedstawiono w środowisku Warszawskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Patologów.

Wykłady na temat rozrostów błony śluzowej trzonu macicy wygłoszono podczas Warszawskich Spotkań w Ginekologii Onkologicznej 24 kwietnia 2009 roku.

Podziękowania

Autorzy składają podziękowania Panu Prof. Wenancjuszowi Domagale, Przewodniczącemu Polskiego Towarzystwa Patologów, za zapoznanie się z pracą i jej przychylną ocenę.

Theses included the paper have been presented to the members of Warsaw Division of Polish Society of Pathologists.

Lectures concerning endometrial hyperplasia were presented during Warsaw Meeting of Oncological Gynecology on April 24, 2009.

Acknowledgements

The authors would like to express their gratitude to professor Wenancjusz Domagała, President of Polish Society of Pathologists, for review of the paper and favorable comments thereof.

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Krwawienie z jamy macicy u kobiet w okresie okołomenopauzalnym lub pomenopauzalnym jest najczęściej pierwszym objawem rozrostu błony śluzowej trzonu macicy. Komórki nabłonka *endometrium* cechuje duża wrażliwość na estrogeny. Stymulacja estrogenowa (endo- lub egzogenna) prowadzi do rozrostu prostego *endometrium* bez atypii, przez rozrost z atypią (stan przedrakowy) do raka endometrioidalnego. Punktem krytycznym w diagnostyce histopatologicznej rozrostów *endometrium* jest odróżnienie hiperplazji od stanu przedrakowego i raka. Ponieważ powszechnie stosowana klasyfikacja WHO rozrostów błony śluzowej trzonu macicy nie zawsze dzieli pacjentki na jednorodne grupy o tym samym rokowaniu, powstała alternatywna klasyfikacja przydatna klinicznie, wyróżniająca łagodny rozrost *endometrium*, upoważniający do leczenia hormonalnego, i śród nabłonkową neoplazję *endometrium* (EIN), która jest stanem przedrakowym i może być leczona hormonalnie i operacyjnie. Biomarkerem klonu komórek o charakterze przedrakowym może być produkt genu supresorowego *PTEN*. W części przypadków, celem obiektywizacji interpretacji obrazu mikroskopowego, badanie histopatologiczne można poszerzyć o immunohistochemiczną ekspresję *PTEN*. Z klinicznego punktu widzenia istotne jest, iż podział EIN ma implikacje kliniczne. Dzieli on chorych na grupy w zależności od rokowania i ryzyka rozwoju raka oraz determinuje metodę leczenia. Nieodzowny warunek prawidłowej diagnostyki histopatologicznej rozrostów błony śluzowej trzonu macicy stanowi współpraca między patologiem i ginekologiem. Dane kliniczne dotyczące wieku pacjentki, daty ostatniej miesiączki i stanu hormonalnego mają istotny wpływ na interpretację obrazu mikroskopowego biopsji endometrialnej.

Słowa kluczowe: rozrost *endometrium*, stany przedrakowe *endometrium*, krwawienia z jamy macicy, wewnątrz nabłonkowa neoplazja *endometrium* (EIN), wewnątrz nabłonkowy rak *endometrium* (EIC)

Summary

Bleeding from uterine cavity in peri- or postmenopausal women is usually the first symptom of endometrial hyperplasia. Endometrial cells are very sensitive to estrogen stimulation. Endo- or exogenous estrogen stimulation results in simple endometrial hyperplasia without atypia, hyperplasia with atypia (precancerous condition) to endometrial cancer. The key issue in histopathological diagnosis of endometrial hyperplasia is differentiation between hyperplasia and precancerous condition and frank cancer. Widely used WHO classification of endometrial hyperplasia not always enables selection of relatively homogenous groups of patients with a similar prognosis. Therefore, an alternative clinically useful classification has been developed, distinguishing between benign endometrial hyperplasia justifying hormonal therapy and endometrial intraepithelial neoplasia (EIN), which is a precancerous condition warranting both hormonal and surgical treatment. The product of suppressor gene *PTEN* is considered a biological marker of precancerous cellular clone. In some cases, to improve objectivism of interpretation of microscopic images, histopathological study may be supplemented by immunohistochemical assay of *PTEN* expression. From the clinical point of view, an important point is that subdivision of EIN has significant practical implications. It enables sorting out of groups of patients depending on prognosis and risk of development of cancer, and also helps to determine the best treatment modality. An indispensable prerequisite for a correct histopathological diagnosis of endometrial hyperplasia is a close cooperation between pathologists and gynecologists. Clinical data concerning the patient's age, date of last menses and hormonal status have a significant influence on interpretation of microscopic image of endometrial biopsy.

Key words: endometrial hyperplasia, endometrial precancerous condition, uterine bleeding, endometrial intraepithelial neoplasia (EIN), endometrial intraepithelial cancer (EIC)

Содержание

Кровотечение из полости матки у женщин в перименопаузе или в постменопаузе, как правило является первым симптомом гиперплазии эндометрия. Эпителиальные клетки эндометрия весьма чувствительны к эстрогенам. Стимуляция эстрогенами (эндо- или экзогенными) может привести к простой гиперплазии эндометрия без атипии, через гиперплазию с атипией (предраковое состояние) до рака эндометрия. Критическим моментом в гистопатологической диагностике является отличие гиперплазии эндометрия от предракового состояния и рака. Поскольку широко используемая классификация WHO гиперплазии эндометрия не всегда разделяет пациентов на однородные группы с похожим прогнозом, появилась альтернативная, клинически полезная классификация отличающая доброкачественную гиперплазию эндометрия, которую можно лечить с помощью гормональной терапии, и интраэпителиальную неоплазию эндометрия (EIN), которая представляет собой предраковое состояние и может лечиться с помощью гормональной терапии и хирургии. Биомаркером клона предраковых клеток может быть продукт гена *PTEN*. В некоторых случаях, для того чтобы объективировать интерпретацию микроскопических изображений, к гистопатологическому экспертизу можно добавить иммуногистохимическую оценку *PTEN*. С клинической точки зрения важно, что разделение EIN имеет клинические последствия. Она делит больных на группы в зависимости от прогноза и риска развития рака и определяет метод лечения. Условием для правильного диагноза гистопатологической гиперплазии эндометрия является сотрудничество между патологоанатомом и гинекологом. Клинические данные о возрасте пациента, дате последнего менструального цикла и гормонального статуса имеют значительное влияние на интерпретацию микроскопического изображения биопсии эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, предраковые состояния эндометрия, кровотечения из полости матки, интраэпителиальная неоплазия эндометрия (EIN), интраэпителиальный рак эндометрия (EIC)

WPROWADZENIE

Krwawienie z jamy macicy u kobiet w okresie okołomenopauzalnym lub pomenopauzalnym stanowi pierwszy objaw rozrostu błony śluzowej trzonu macicy. Objaw ten jest wskazaniem do badania histopatologicznego – biopsji *endometrium* i/lub badania ultrasonograficznego. Niepodważalnym warunkiem prawidłowej oceny mikroskopowej jest współpraca patologa z ginekologiem. Dane dotyczące wieku chorej i jej stanu hormonalnego, data ostatniej miesiączki oraz wywiad w kierunku nowotworów uwarunkowanych

INTRODUCTION

Uterine cavity bleeding in perimenopausal or postmenopausal women is the first manifestation of endometrial hyperplasia. This symptom is considered an indication for histopathological study of endometrial biopsy and/or sonographic examination. Good cooperation between pathologist and gynecologist is necessary for a correct histopathological diagnosis. Data concerning the patient's age and hormonal status, last menses and history of genetically determined malignancies greatly facilitate

dziedzicznie ułatwiają patologowi ustalenie rozpoznania przydatnego klinicznie.

Komórki nabłonka błony śluzowej trzonu macicy (*endometrium*) cechuje duża wrażliwość na działanie hormonów. Stymulacja estrogenowa prowadzi do ich rozrostu pod postacią heterogenicznej grupy zaburzeń pod względem etiologii, patogenez, zaburzeń molekularnych, obrazu morfologicznego, przebiegu klinicznego oraz metod leczenia. Kaskadę zmian w gruczołach błony śluzowej trzonu macicy, rozpoczynającą się rozrostem prostym bez atypii, następnie przez rozrost z atypią (zmiany przedrakowe), prowadzącą do raka endometrioidalnego wywołują zaburzenia hormonalne związane z nadmierną ekspozycją na estrogeny (endo- lub egzogenne). Towarzyszą im zmiany genetyczne, polegające na akumulacji mutacji w genach odpowiedzialnych za proliferację, apoptozę, angiogenezę czy adhezję komórek. Powszechnie wiadomo, iż w procesie nowotworzenia biorą udział trzy podstawowe grupy genów: onkogeny, geny supresorowe oraz geny mutatorowe (naprawcze). Najwcześniejsze zaburzenia molekularne w raku endometrioidalnym dotyczą genu supresorowego *PTEN* (*phosphatase and tensin homologue*).

Rozrost (hiperplazja) *endometrium* w wyniku przedłużonego działania estrogenów prowadzi do rozwoju raka endometrioidalnego, I typu raka *endometrium*. Punktem krytycznym w diagnostyce histopatologicznej rozrostów błony śluzowej trzonu macicy jest odróżnienie łagodnej hormonozależnej hiperplazji od stanu przedrakowego i raka. Nie zawsze jednak obraz mikroskopowy zmian w błonie śluzowej trzonu macicy jest jednoznaczny dla patologów.

Powszechnie stosowana na świecie terapia hormonalna wywołuje zmiany morfologiczne w błonie śluzowej trzonu macicy, często trudne do interpretacji. Powoduje to w części przypadków brak powtarzalności wyników badań histopatologicznych rozrostów *endometrium*. Obraz mikroskopowy hiperplazji może imitować raka i odwrotnie, wysoko dojrzały rak może przypominać łagodny rozrost *endometrium*. Tylko wczesna i prawidłowa diagnostyka rozrostów błony śluzowej trzonu macicy wiąże się z dobrym rokowaniem chorych z rakiem endometrioidalnym.

Celem niniejszej pracy przeglądowej jest przedstawienie podstawowych terminów i cech mikroskopowych oraz markerów immunohistochemicznych przydatnych w diagnostyce i rokowaniu chorych z rozrostami błony śluzowej trzonu macicy.

PREKURSORY RAKA *ENDOMETRIUM*

Prekursorami I typu raka *endometrium*, zwanego rakiem endometrioidalnym, są rozrosty błony śluzowej u kobiet, na ogół w wieku okołomenopauzalnym, pod wpływem przedłużonego działania estrogenów. Zmiany te dzielą się na przeważnie łagodne z niewielką możliwością nowotworzenia, zwane hiperplazją prostą lub złożoną bez atypii, oraz przedrakowe, określane jako hiperplazja z atypią lub wewnątrz nabłonkowa neoplazja *endometrium* (*endometrial intraepithelial neoplasia*, EIN).

Prekursorem raka surowiczego należącego do II typu raka błony śluzowej trzonu macicy, niezwiązanego z działaniem estrogenów, zwanego rakiem nieendometrioidalnym, jest rak *in situ* (*endometrial in situ carcinoma*, EIC).

the making of a clinically meaningful histopathological diagnosis.

Endometrial cells are highly hormone-sensitive. Estrogen stimulation results in their hyperplasia in the form of a heterogeneous group of conditions in terms of etiology, pathogenesis, molecular disorders, morphological appearance, clinical course and treatment options available. The cascade of events in endometrial glands is initiated by simple hyperplasia, without any atypia. The next step is hyperplasia with atypia (precancerous lesions) leading to endometrioid cancer, is a result of hormonal disorders associated with an excessive exposure to endo- or exogenous estrogens. This coexists with genetic alterations, consisting in accumulation of mutations in genes responsible for proliferation, apoptosis, angiogenesis and intercellular adhesion. A generally known fact is that the process of oncogenesis involves three main groups of genes: oncogenes, suppressor genes and mutator (repair) genes. Most frequent molecular alterations in endometrioid cancer concern the suppressor gene *PTEN* (*phosphatase and tensin homologue*).

Endometrial hyperplasia resulting from prolonged exposure to estrogens leads to the development of endometrioid cancer (type I endometrial cancer). The key issue in histopathological diagnosis of endometrial hyperplasia is differentiation between benign hormone-dependent hyperplasia, precancerous state and frank cancer. Nevertheless, microscopic appearance of endometrial lesions is not always clear-cut from the pathologist's point of view.

Widespread use of hormone replacement therapy (HRT) may induce morphological alterations in the endometrium, which are often difficult to interpret. In some cases, this may cause lack of consistency of results of histopathological studies in endometrial proliferation. Microscopic appearance of hyperplasia may mimic cancer and vice versa, highly-differentiated cancer may mimic benign endometrial hyperplasia. Early and correct diagnosis of endometrial hyperplasia is a favorable prognostic factor in patients with endometrioid cancer.

The aim of this paper is to review basic notions and microscopic features, as well as immunohistochemical markers, which are used in the diagnostic process and may influence prognosis in patients with endometrial hyperplasia.

PRECURSORS OF ENDOMETRIAL CANCER

Precursors of type I endometrial cancer, called also endometrioid cancer, are endometrial hyperplasias in women, usually of perimenopausal age, developing as a result of prolonged stimulation by estrogens. These conditions are subdivided into predominantly benign lesions with small potential for malignant transformation, called simple or complex hyperplasia without atypia, and precancerous states, defined as hyperplasia with atypia or endometrial intraepithelial neoplasia (EIN). The precursor of serous cancer, classified as type II endometrial cancer not estrogen-dependent, also called non-endometrioid cancer, is the endometrial *in situ* carcinoma (EIC).

ROZROST BŁONY ŚLUZOWEJ TRZONU MACICY

Rozrost błony śluzowej trzonu (*endometrial hyperplasia*) macicy jest częstym schorzeniem (w krajach zachodnich notuje się 150 000-200 000 nowych przypadków rocznie), dotyczącym zwykle kobiet w okresie okołomenopauzalnym lub po menopauzie. Może pojawić się również u kobiet młodszych – bywa wówczas efektem cykli bezowulacyjnych, otyłości, choroby policystycznych jajników i, rzadziej, guzów podścieliskowych jajnika typu sznurów płciowych. Rozrost błony śluzowej trzonu macicy według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2003 roku (*blue book*) stanowi spektrum zmian morfologicznych obejmujących stany łagodne i przednowotworowe⁽¹⁾. Rozpoznanie histopatologiczne rozrostów *endometrium* opiera się na kryteriach cytologicznych i architektonicznych tkanek nowotworu. Pierwszą, trzystopniową klasyfikację hiperplazji (*hyperplasia adenomatosa*) o małym, średnim i dużym nasileniu wprowadził w 1947 roku Gusberg. Następnie klasyfikacja WHO w 1994 roku grupę rozrostów błony śluzowej trzonu macicy podzieliła na proste i złożone bez atypii oraz proste i złożone z atypią. Podstawowe ich cechy morfologiczne przedstawiono w tabeli 1.

Rozrost *endometrium* często bywa przeddiagnozowany przez patologów⁽¹⁾. Najczęstsze zmiany błędnie rozpoznawane jako hiperplazja to: polipy błony śluzowej trzonu macicy, artefaktycznie uszkodzone fragmenty *endometrium* w fazie proliferacji, zmiany metaplastyczne wywołane hormonoterapią i zapalne *endometrium*.

Ostatnio zaproponowano nowy podział rozrostów *endometrium*. Wyróżnia on łagodną hiperplazję i potencjalnie złośliwą wewnątrz nabłonkową neoplazję *endometrium* (*endometrial intraepithelial neoplasia*, EIN). Klasyfikacja powyższa, alternatywna do podziału WHO, oparta została na zintegrowanych kryteriach morfologicznych, morfometrycznych, molekularnych i prognostycznych. Sekwencję hormonozależnych zmian *endometrium* przedstawiono w tabeli 2.

Wewnątrz nabłonkowa neoplazja *endometrium* (EIN) definiowana jest jako odrębna przednowotworowa zmiana o monoklonalnym charakterze, różniąca się od łagodnej poliklonalnej hiperplazji

ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

Hyperplasia of uterine mucosa is a frequent condition with 150 000-200 000 new cases diagnosed annually in the Western countries, usually affects perimenopausal or postmenopausal women. It may develop also in younger women as a result of anovulatory cycles, obesity, polycystic ovary syndrome and, rarely, stromal ovarian tumors of genital chord type. According to the WHO definition ("blue book" dating back to 2003), endometrial hyperplasia constitutes a spectrum of morphological conditions including both benign and precancerous states⁽¹⁾. Histopathological diagnosis of endometrial hyperplasia is based on cytological and architectonic criteria of tumor tissue. The first 3-tiered classification of hyperplasia, into mild, moderate and severe, has been introduced by Gusberg in 1947. Subsequently, in 1994 WHO subdivided endometrial hyperplasia into simple and complex without atypia, and simple and complex with atypia. Their basic morphological features are presented in table 1. Endometrial hyperplasia is often overdiagnosed by pathologists⁽¹⁾. Most common lesions erroneously diagnosed as hyperplasia include: endometrial polyps, casually damaged fragments of endometrium in proliferative phase, metaplastic lesions caused by hormonal therapy and inflammation of endometrium (endometritis).

Recently, a new classification of endometrial hyperplasia has been proposed. It singles out benign hyperplasia and potentially malignant endometrial intraepithelial neoplasia (EIN). This classification, an alternative for WHO classification, is based on integrated morphological, morphometric, molecular and prognostic criteria. Sequence of hormone-dependent alterations in the endometrium is presented in table 2.

Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) is defined as a separate precancerous condition of monoclonal character, differing from benign polyclonal endometrial hyperplasia⁽²⁾. Noteworthy is that both types of hyperplasia may coexist. EIN is associated with a 45-fold greater risk of malignant transformation as compared with a 2- to 10-fold higher risk of cancer developing from benign hyperplasia⁽³⁾.

Correlation between particular types of endometrial hyperplasia and their progression to endometrioid cancer was confirmed

Klasyfikacja WHO (1994) rozrostów <i>endometrium</i> WHO classification (1994) of endometrial hyperplasia
Rozrost <i>endometrium</i> bez atypii <i>Hyperplasia without atypia</i>
I. PROSTY: rozrost gruczołów i podścieliska, różnorodna wielkość gruczołów, czasem gruczoły torbielowato poszerzone I. SIMPLE: glandular and stromal hyperplasia, variable gland size, sporadic cystic enlargement of glands
II. ZŁOŻONY: natłok przylegających do siebie gruczołów, redukcja podścieliska II. COMPLEX: crowding of closely adjacent glands, reduction of stroma
Rozrost <i>endometrium</i> z atypią <i>Hyperplasia with atypia</i>
III. PROSTY: cechy I + powiększenie jąder komórkowych, obecność jąderek, pleomorfizm jądrowy III. SIMPLE: features of I, additionally: enlargement of cell nuclei, presence of nucleoli, nuclear pleomorphism
IV. ZŁOŻONY: cechy II + powiększenie jąder komórkowych, obecność jąderek, pleomorfizm jądrowy, mitozy IV. COMPLEX: features of II, additionally: enlargement nuclei, presence of nucleoli, nuclear pleomorphism, mitoses

Tabela 1. Klasyfikacja rozrostów błony śluzowej macicy wg WHO (2003)
Table 1. WHO classification (2003) of endometrial hyperplasia

Koncepcja podziału zmian <i>endometrium</i> oparta na zaburzeniach molekularnych, obrazie histologicznym i wytycznych klinicznych <i>Classification concept based on molecular alterations, microscopic appearance and clinical guidelines</i>
Łagodny rozrost <i>endometrium</i> w odpowiedzi na przedłużone działanie estrogenów <i>Benign endometrial hyperplasia resulting from prolonged exposure to estrogens</i>
Wewnątrz nabłonkowa neoplazja <i>endometrium</i> – stan przedrakowy (<i>endometrial intraepithelial neoplasia, EIN</i>) <i>Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) – precancerous state</i>
Wysoko dojrzały rak endometrioidalny <i>Highly differentiated endometrial cancer</i>

Tabela 2. Podział rozrostów *endometrium*

Table 2. Classification of endometrial hyperplasia

blony śluzowej trzonu macicy⁽²⁾. Co istotne, oba typy rozrostów mogą występować obok siebie. EIN wiąże się z 45-krotnym ryzykiem rozwoju raka, w porównaniu z 2- lub 10-krotnym ryzykiem wystąpienia raka na podłożu łagodnej hiperplazji⁽³⁾.

Zależność między rozrostami blony śluzowej trzonu a ich progresją do raka endometrioidalnego potwierdzają badania molekularne. Wykazały one częstą (65%) inaktywację supresorowego genu *PTEN* zarówno we wczesnym etapie karcinogenezy, jak i w raku *endometrium*⁽⁴⁾. Istnieje hipoteza zakładająca, że *PTEN* jest biomarkerem klonu komórek o charakterze przedrakowym, który może ulec progresji od hiperplazji do raka. Brak immunohistochemicznej ekspresji *PTEN*, stwierdzany przez cały okres nowotworzenia, może być pomocny w wykryciu wczesnych zmian przedrakowych w biopsji *endometrium*. Badania dotyczące molekularnych dróg rozwoju raka trzonu macicy prowadzone są w różnych ośrodkach klinicznych na świecie. Lacey i wsp. wykazali, iż mutacji *PTEN* nie można jednak uznać za jedyny swoisty i czuły marker raka endometrioidalnego⁽⁴⁾. Badaniami prowadzonymi przez tych autorów objęto chore z brakiem ekspresji *PTEN* w biopsji endometrialnej. U części z nich (138 osób) najszybciej po roku (mediana 6 lat) rozwinął się rak, natomiast u pozostałych 241 pacjentek nie zaobserwowano progresji do raka w okresie obserwacji. Tak więc badanie statusu genu *PTEN* w materiale biopsyjnym z blony śluzowej trzonu macicy może być przydatne w określeniu ryzyka przemiany nowotworowej od hiperplazji do raka u niektórych kobiet. Zaburzenia te powstają wczesnie w komórkach gruczołowych blony śluzowej trzonu macicy, niekiedy wyprzedzają zmiany morfologiczne rozpoznawane jako ich rozrost i pozostają przez cały czas karcinogenezy.

Mikroskopowe kryteria diagnostyczne EIN podano w tabeli 3. Najważniejsze z nich to natłok gruczołów z redukcją podścieliska (>55%) i atypia jądrowa. Wszelkie zmiany *endometrium* niespełniające podanych kryteriów powinny być traktowane jako łagodny rozrost *endometrium* (*endometrial hyperplasia*). Szczególnej uwagi patologa wymaga ocena biopsji endometrialnej u chorych z EIN leczonych progestagenami. Zmiany architektoniki gruczołów wykazujących cechy sekrecji oraz zmiany pseudoczesne podścieliska mogą być trudne do interpretacji. Do innych zaburzeń histofornatycznych występujących w wyniku stymulacji estrogenowej i progesteronowej zalicza się metaplastę o różnym stopniu nasilenia (jasnokomórkową, śluzową oraz kwasochłonną). W podścielisku z kolei można stwierdzić obecność komórek histiocytarnych o piankowatej cytoplazmie, tzw. *foamy cells*, często towarzyszących

by molekular studies. They revealed a frequent (65%) inactivation of suppressor gene *PTEN*, both at an early phase of carcinogenesis and in endometrial cancer⁽⁴⁾. One of the hypotheses assumes that *PTEN* may be a biological marker of precancerous cellular clone, which may progress from hyperplasia to frank cancer. Lack of immunohistochemical expression of *PTEN*, detected throughout the entire process of carcinogenesis, may be helpful in the detection of early precancerous lesions in endometrial biopsy. Studies of molecular pathways of development of uterine cancer are currently underway in several clinical centers worldwide. The paper by Lacey et al. indicates that *PTEN* mutation can not be accepted as a sensitive and specific marker of endometrioid cancer⁽⁴⁾. Results obtained by these authors revealed some patients with no *PTEN* expression in their endometrial biopsy. Some of them (138 persons) developed cancer after a median of 6 years (most rapidly after 1 year), while the remaining (241 patients) did not show any progression to cancer throughout the follow-up period. So, assessment of *PTEN* status in endometrial biopsy may be useful in the assessment of risk of malignant transformation from hyperplasia to cancer in some women. Such alterations develop early in glandular cells of endometrium, sometimes preceding morphological lesions, are diagnosed as their hyperplasia and remain present throughout the entire process of carcinogenesis.

Microscopic diagnostic criteria of EIN are summarized in table 3. The most important thereof is glandular crowding with stromal reduction (>55%) and nuclear atypia. Any endometrial lesions not fulfilling the above-mentioned criteria should be considered benign endometrial hyperplasia. Particular care on the part of a pathologist requires assessment of endometrial biopsy in patients with EIN treated with progestagens. Altered architecture of glands featuring secretory activity, as well as pseudo-adventitial alteration of the stroma, may be difficult to interpret. Other histofornative disorders developing as a result of stimulation by estrogen and progesterone include metaplasia of varying severity (clear-cell, mucous and eosinophilic). In the stroma, present are histiocytic cells featuring spongiform cytoplasm (the so-called “foamy cells”), often coexisting with severe hyperplasia and endometrioid cancer⁽⁵⁾. Thus, metaplastic alterations of endometrial cells and/or presence of foamy cells in the stroma may suggest precancerous transformation of endometrium.

From the clinical point of view, noteworthy is that subdivision of EIN has significant clinical implications. It sorts-out

Kryteria EIN <i>Criterion</i>	Komentarz <i>Comment</i>
Układ architektoniczny <i>Architectural pattern</i>	Obszar gruczołów dominuje nad podścieliskiem <i>Glandular area dominates over stroma</i>
Cechy cytologiczne <i>Cytological features</i>	Brak standardu do oceny cech cytologicznych EIN <i>Lack of standards for assessment of cytological features in EIN</i> Różnice między polami w porównaniu z prawidłowymi strukturami lub nowotworowymi <i>Interfield differences as compared with normal and neoplastic structures</i> Atypia komórek: stosunek cytoplazma/jądro, kształt i wielkość jądra, zaburzone dojrzewanie komórek <i>Cell atypia: cytoplasm/nucleus ratio, shape and size of nuclei, disturbed cell maturation</i>
Wielkość zmiany <i>Size of lesion</i>	Minimalna zmiana 1 mm = 5 do 10 gruczołów. W większości biopsji fragmenty tkankowe 1,5-2 mm <i>Minimal size: 1 mm = 5-10 glands. Most biopsies yield tissue segments measuring 1.5-2 mm</i>
Wykluczenie łagodnych zmian imitujących EIN <i>Exclusion of benign lesions mimicking EIN</i>	Zmiany reaktywne <i>Reactive lesions</i> Artefakcyjna dezorganizacja gruczołów <i>Casual disorganization of glands</i> Zaburzenia hormonalne <i>Endocrine disorders</i> Polip endometrialny (ok. 10% EIN w polipie) <i>Endometrial polyp (about 10% of EIN in polyp)</i>
Wykluczenie wysoko dojrzałego raka <i>Exclusion of highly differentiated cancer</i>	Nieregularne, labiryntopodobne światła gruczołów <i>Irregular, labyrinth-shaped glandular lumen</i> Lite pola nabłonka <i>Solid epithelial fields</i> Struktury sitowate <i>Cribiform structures</i> Inwazja mięśniówki <i>Invasion of muscular layer</i>

Tabela 3. Kryteria diagnostyczne EIN

Table 3. Diagnostic criteria of EIN

nasilonej hiperplazji i rakowi endometrioidnemu⁽⁵⁾. Tak więc zmiany metaplastyczne komórek *endometrium* i/lub obecność komórek piankowatych w podścielisku może sugerować zmiany przedrakowe *endometrium*.

Z klinicznego punktu widzenia istotne jest, że podział EIN ma implikacje kliniczne. Dzieli on chorych na grupy w zależności od rokowania i ryzyka rozwoju raka oraz determinuje metodę leczenia. Zależność między metodą leczenia a typem rozrostu błony śluzowej trzonu macicy przedstawiono w tabeli 4.

WEWNĄTRZNAŁONKOWY RAK ENDOMETRIUM (*ENDOMETRIAL INTRAEPITHELIAL CARCINOMA, EIC*)

Inną niż EIN zmianą jest wewnątrznałonkowy rak *endometrium*, prekursor nieendometrioidnego, brodawkowatego surowiczego raka *endometrium*. Zmiana ta charakteryzuje się obecnością atypowych komórek w gruczołach, niekiedy tworzących

subgroups of patients depending on prognosis and risk of malignant transformation and is useful in selecting optimal treatment option. Correlation between type of endometrial hyperplasia and optimal treatment option is presented in table 4.

ENDOMETRIAL INTRAEPITHELIAL CARCINOMA (EIC)

Other than EIN endometrial lesion is the endometrial intraepithelial cancer (EIC), precursor of non-endometrioid papillary serous endometrial cancer. It is characterized by the presence of atypical cells inside endometrial glands, sometimes forming papilliform structures in their lumen. Important features of EIC are: lack of infiltration, development within the atrophic endometrium or in an endometrial polyp. It is not associated with endometrial hyperplasia. Immunohistochemical exam reveals accumulation of TP53 protein, i.e. a different molecular profile than EIN. Clinical course and morphological

Stopniowanie rozrostów <i>endometrium</i> <i>Type of endometrial hyperplasia</i>	Stan chorobowy <i>Condition</i>	Leczenie <i>Treatment</i>
Łagodny rozrost <i>endometrium</i> <i>Benign endometrial hyperplasia</i>	Stymulacja estrogenowa <i>Estrogen stimulation</i>	Terapia hormonalna <i>Hormonal therapy</i>
Wewnątrznałonkowa neoplazja <i>endometrium</i> (EIN) <i>Endometrial intraepithelial neoplasia</i>	Stan przedrakowy <i>Precancerous state</i>	Leczenie hormonalne lub operacyjne <i>Hormonal or surgical treatment</i>
Gruczolakorak <i>Adenocarcinoma</i>	Rak <i>Cancer</i>	Zależy od stopnia zaawansowania <i>Depending on clinical stage</i>

Tabela 4. Korelacja między typem rozrostu błony śluzowej trzonu macicy a leczeniem

Table 4. Correlation between type of endometrial hyperplasia and treatment modality

struktury brodawkowe w ich świetle. Istotnymi cechami EIC są brak cech naciekania, rozwój w terenie zanikowego *endometrium* lub polipie *endometrium*. Nie towarzyszy mu hiperplazja błony śluzowej trzonu macicy. W badaniu immunohistochemicznym stwierdza się obecność akumulacji białka TP53, a więc odmienny profil niż w EIN. Przebiegiem klinicznym i obrazem morfologicznym EIC przypomina raka surowiczego brodawkowego jajnika i otrzewnej.

PODSUMOWANIE

Ponieważ powszechnie stosowana klasyfikacja WHO rozrostów błony śluzowej trzonu macicy nie zawsze dzieli pacjentki na jednorodne grupy o tym samym rokowaniu, powstała alternatywna klasyfikacja przydatna klinicznie, wyróżniająca łagodną hiperplazję *endometrium*, upoważniającą do leczenia hormonalnego, i śród nabłonkową neoplazję *endometrium*, która jest stanem przedrakowym i może być leczona hormonalnie i operacyjnie⁽⁶⁾. Przydatna do różnicowania obu wymienionych zaburzeń morfologicznych jest ocena mutacji genu supresorowego *PTEN*. Immunohistochemiczny brak ekspresji *PTEN* obiektywizuje badanie histopatologiczne i typuje chore z wczesną przemianą nowotworową błony śluzowej trzonu macicy. Nie jest to jednak swoisty i czuły marker raka endometrioidalnego. Prowadzone są dalsze badania na temat zaburzeń molekularnych w rozrostach *endometrium* przydatnych do wykrywania wczesnych zmian w genach.

Tak czy inaczej nieodzownym warunkiem poprawy rozpoznawalności rozrostów *endometrium*, niezależnym od badań naukowych, jest współpraca patologa z ginekologiem.

PIŚMIENICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Tavassoli F.A., Devilee P.: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press, Lyon 2003: 217-257.
2. Mutter G.L., Zaino R.J., Baak J.P. i wsp.: Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2007; 26: 103-114.

appearance of EIC is similar to that of serous papillary ovarian cancer and peritoneal cancer.

SUMMATION

Widely used WHO classification of endometrial hyperplasias not always enables a reliable subdivision of patients into homogenous groups with the same prognosis. Therefore, an alternative and clinically useful classification has been developed, which singles-out benign endometrial hyperplasia justifying further hormonal therapy and intraepithelial endometrial neoplasia, which is a precancerous condition, which may be subjected to either hormonal or surgical therapy⁽⁶⁾. Differentiation of both morphological disorders is assessment of mutation of suppressor *PTEN* gene. Immunohistochemical proof of lack of expression of *PTEN* is an objective histopathological marker used to define a group of patients with early malignant transformation of endometrium. However, it is neither specific nor sensitive marker of endometrioid cancer. Further studies are underway, concerning molecular alterations in endometrial hyperplasia, which might prove useful in the detection of early genetic mutations.

However, independent of scientific research, an indispensable precondition for improvement of detection rate of endometrial hyperplasia, is close cooperation between pathologists and gynecologists.

3. Lacey J.V. Jr, Mutter G.L., Nucci M.R. i wsp.: Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intraepithelial neoplasia classification of endometrial biopsies. *Cancer* 2008; 113: 2073-2081.
4. Lacey J.V. Jr, Mutter G.L., Ronnett B.M. i wsp.: *PTEN* expression in endometrial biopsies as a marker of progression to endometrial carcinoma. *Cancer Res.* 2008; 68: 6014-6020.
5. Carlson J.W., Mutter G.L.: Endometrial intraepithelial neoplasia is associated with polyps and frequently has metaplastic change. *Histopathology* 2008; 53: 325-332.
6. Sobczuk A., Wrona M., Pertyński T.: New views on hyperplastic endometrial lesions classification – endometrial intraepithelial neoplasia (EIN). *Ginekol. Pol.* 2007; 78: 986-989.