

Nowe poglądy na temat klasyfikacji rozrostów błony śluzowej trzonu macicy – endometrialna śródnabłonkowa neoplazja (EIN)

New views on hyperplastic endometrial lesions classification – endometrial intraepithelial neoplasia (EIN)

Sobczuk Anna, Wrona Marcin, Pertyński Tomasz

Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Streszczenie

Uznawana dotąd za złoty standard, powszechnie stosowana klasyfikacja rozrostów błony śluzowej macicy WHO z 1994 roku charakteryzuje się niską powtarzalnością rozpoznania histopatologicznych, brakiem precyzyjnych architektonicznych kryteriów dla poszczególnych typów rozrostu, a w związku z tym mnogością interpretacji wyników badań histopatologicznych. Dlatego stosowanie jej w praktyce klinicznej jest coraz częściej kwestionowane. W pracy przedstawiono nowy, oparty na wielośrodkowych zintegrowanych badaniach histopatologicznych, klinicznych, morfometrycznych i genetycznych, uproszczony podział zmian błony śluzowej macicy wyróżniający zmiany łagodne, endometrialną śródnabłonkową neoplazję i raka.

Słowa kluczowe: **endometrialna śródnabłonkowa neoplazja** / **endometrioidalna neoplazja** / **rozrost endometrium** /

Abstract

The aim of the study was to present a new EIN classification of premalignant endometrial lesions. The diagnosis of precancerous disease of the endometrium remains non-standardized because the most widely used World Health Organisation classification is a poorly reproducible system, which does not specify objective architectural criteria for each category of hyperplasia and does not correspond to an appropriate clinical management (undertreatment, overtreatment of the lesions).

The new proposed EIN diagnostic schema, based on integrated morphological, genetic molecular, objective histomorphometric (D-score) and clinical outcome studies, divides endometrial lesions into three categories: benign hyperplasia, endometrial intraepithelial neoplasia, and cancer.

Key words: **endometrial intraepithelial neoplasia (EIN)** / **endometrioid neoplasia (EN)** / **endometrial hyperplasia** /

Adres do korespondencji:

Anna Sobczuk
Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki,
ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź,
e-mail: ansob@interia.pl

Otrzymano: 10.10.2007

Zaakceptowano do druku: 15.11.2007

Rozrosty błony śluzowej trzonu macicy są wynikiem nadmiernej, przedłużonej stymulacji estrogenowej przy obniżeniu aktywności progestagenowej [1].

Rozrosty *endometrium* są jedną z najczęstszych przyczyn krwawień z żeńskich narządów płciowych, a odkąd wykazano ich związek z powstawaniem raka trzonu macicy, stały się one przedmiotem szczególnego zainteresowania wielu naukowców. Liczne badania dowiodły, że większość raków *endometrium* jest poprzedzona jego rozrostem [2]. Im bardziej nasilone zmiany rozrostowe, tym większe prawdopodobieństwo powstania raka. Ryzyko progresji rozrostu prostego bez atypii do raka wynosi 1-5%, a dla rozrostu złożonego atypowego 29%-54% [3, 4, 5].

We wszystkich rodzajach rozrostu stwierdza się pogrubienie *endometrium* (widoczne w badaniu USG) oraz zwiększenie liczby gruczołów (stłoczenie gruczołów) w porównaniu do fazy proliferacyjnej. Najważniejszym czynnikiem prognostycznym są zmiany cytologiczne (atypia). Mimo wielu prób klasyfikacji rozrostów, do tej pory nie udało się stworzyć uniwersalnej, obowiązującej na całym świecie klasyfikacji rozrostów. Jest to mało komfortowa sytuacja dla lekarzy praktyków. Niejednoznaczne rozpoznanie typu rozrostu pociąga za sobą nieprawidłowe leczenie: niedoleczenie zmian wysokiego ryzyka (*undertreatment*) lub nadmiernie leczenie zmian łagodnych (*overtreatment*) [7].

Od początku badań nad rozrostami, zainteresowania i obserwacje badaczy skupiały się na związku tych stanów z ryzykiem transformacji nowotworowej. Pojęcie rozrostu błony śluzowej trzonu macicy i możliwość powstawania na jego podłożu raka błony śluzowej macicy pierwszy opisał Cullen w 1900 roku [6, 7]. Hipotezę tę potwierdzili Taylor i wsp. (1932) oraz Novak i wsp. (1936), nie uwzględniając jednak występowania różnych typów rozrostów i nie podejmując próby ich klasyfikacji [8, 9].

W roku 1947 Gusberg i wsp. wprowadzili termin *hyperplasia adenomatosa* dla przednowotworowych zmian cytologicznych i architektonicznych *endometrium* [10]. Ci sami badacze kilkanaście lat później (1963) podzielili ten typ rozrostu na słaby, umiarkowany i ciężki, wskazując na hiperestrogenizm jako przyczynę jego powstawania. Rozrost gruczolakowaty znacznego stopnia traktowali już jako stopień 0 gruczolakoraka *endometrium* [11].

W 1949 roku próbę usystematyzowania rozrostów błony śluzowej trzonu macicy podjęli Hertig i Sommers dzieląc je na torbielowaty, gruczolakowaty i nieodróżnicowany oraz wprowadzając po raz pierwszy kategorię *carcinoma in situ* [12].

Pojęcie rozrostu atypowego wprowadzili Novak i Rutledge w 1948 roku, jednak określenie atypii, nie odnosiło się do atypii komórkowej lecz charakteryzowało *endometrium* proliferacyjne ze zwiększonym stosunkiem gruczoły-podścielisko [13].

Podobnie atypię definiowali Campbell i Barter odnosząc ją do zaburzeń architektоники *endometrium* (atypia tkankowa), a nie do zmian w strukturze komórki. Rozrost atypowy podzielili na trzy stopnie, zależnie od ryzyka progresji do raka, analogicznie do podziału Gusberga [14].

Beutler i Dockerty oraz wsp. (1963) podzielili rozrost gruczolowy na dwie podgrupy: rozrost z atypią gruczolową i rozrost z atypią komórkową [15].

Vellios i wsp. (1972) w miejsce dotąd stosowanego pojęcia rozrost atypowy wprowadzili termin anaplazja, pozostawiając kategorię rozrost torbielowaty i gruczolowy [16]. Dwa lata później ci sami badacze zaproponowali zastąpienie pojęcia rozrost terminem dysplazja, analogicznie do zmian przednowotworowych w szyjce macicy [14].

Rozwijając tę koncepcję Ruffolo i wsp. w 1983 roku zaproponowali terminologię GIN (*glandular intraepithelial neoplasia*), gdzie zmiany GIN-I miały obejmować rozrost torbielowaty i gruczolakowaty bez atypii, GIN-II rozrost gruczolakowaty umiarkowany i rozrost atypowy, GIN-III rozrost atypowy znacznego stopnia lub *carcinoma in situ* [18].

W 1975 roku Światowa Organizacja Zdrowia zaproponowała system klasyfikacji rozrostów *endometrium* uwzględniający różnice w budowie komórek jak i architektonice cew gruczolowych, dzieląc rozrosty na 3 kategorie: rozrost torbielowaty, gruczolakowaty i atypowy [19].

Dwa lata później Welch i Scully zaproponowali zastąpienie rozpoznania rozrost gruczolakowaty terminem rozrost atypowy, podkreślając podobnie jak Beutler i Dockerty istnienie zarówno atypii komórkowej, jak i tkankowej [20].

Spśród wielu zaproponowanych klasyfikacji rozrostów *endometrium* w praktyce najczęściej stosowany jest podział Kurmana i Norrisa (1985); usankcjonowany przez WHO (World Health Organisation) i ISGP (*International Society of Gynecologic Pathology*). Podział ten oparty jest na dwóch kryteriach: zaburzeniu architektоники gruczołów oraz obecności lub braku atypii komórkowej.

Udoskonalony w 1994 roku przez Scully'ego, Kurmana i Norrisa podział WHO wyróżnia cztery grupy rozrostów [21, 22, 23]:

1. rozrost prosty bez atypii,
2. rozrost złożony bez atypii,
3. rozrost prosty atypowy,
4. rozrost złożony atypowy.

Rozrost prosty stanowi fizjologiczną odpowiedź prawidłowej błony śluzowej macicy na nadmierny bodziec estrogenowy. Jego charakterystyczną cechą jest proliferacja gruczołów i podścieliska, z niewielkim przesunięciem stosunku objętości gruczołów do podścieliska na korzyść tych pierwszych. W porównaniu do *endometrium* proliferacyjnego cewy gruczolowe układają się w sposób bardziej przypadkowy i często są torbielowato rozdęte, mitozy są nieliczne, a nabłonek nie wykazuje cech polimorfizmu.

W rozroście złożonym stwierdza się większe zaburzenia w architektonice błony śluzowej, gruczoły są stłoczone, a podścielisko skąpe, ale nadal polimorfizm komórek (atypia) jest niewielki.

Rozrost atypowy najczęściej występuje w formie rozrostu złożonego. Cechą charakterystyczną rozrostu atypowego jest duży polimorfizm (atypia) komórek nabłonkowych, większe stłoczenie gruczołów. Jądra często są większe w stosunku do cytoplazmy, wykazują nieregularny kształt (*anisonukleosis*), wzmożoną barwliwość (*hyperchromasia*), zawierają wyraźne jąderka.

Układ komórek w cewkach gruczolowych jest chaotyczny, występuje duża różnorodność wielkości i kształtu komórek, pojawiają się liczne figury mitotyczne [24, 25].

Nowe poglądy na temat klasyfikacji rozrostów błony śluzowej trzonu macicy...

Mimo uproszczenia, licznych poprawek klasyfikacja rozrostów WHO, ISGO i FIGO z 1994 roku nie jest satysfakcjonująca. Jej wadą jest niska powtarzalność rozpoznań histopatologicznych. Stopień zgodności wyników badań histopatologicznych tego samego materiału tkankowego, oceniany przez różnych patologów stosujących klasyfikację WHO jest niezadowalający [26, 27].

Klasyfikacja z 1994 roku nie precyzuje obiektywnych architektonicznych kryteriów charakterystycznych dla poszczególnych typów rozrostu. Trudno odróżnić rozrost prosty od złożonego, ponieważ w obu przypadkach pojawiają się często identyczne zmiany mikroskopowe, dotyczące struktur gruczołów i wyglądu komórek.

Czy zatem konieczny jest podział rozrostów bez atypii na dwie oddzielne podgrupy? Jedynym uzasadnieniem takiego podziału byłyby różnice w postępowaniu terapeutycznym. Jednak praktyka kliniczna wskazuje, że rozrosty bez atypii komórkowej wiążą się z małym ryzykiem progresji do raka trzonu macicy (1-5%) i nie wymagają radykalnego leczenia. Dlatego wielu klinicystów proponuje połączenie obu tych podgrup w jedną kategorię nozologiczną [24-29].

Z kolei brak stałej i precyzyjnej definicji atypii komórkowej utrudnia rozgraniczenie atypowych rozrostów prostego i złożonego, obydwie grupy należy więc traktować jako wczesny etap nowotworzenia i zastosować podobne postępowanie lecznicze [27].

Połączenie rozrostów atypowych i gruczolakoraka endometrium w jedną grupę, nazwaną *endometrioid neoplasia* (EN) zwiększa powtarzalność i zgodność rozpoznań wśród histopatologów [23]. Trimble i wsp. stwierdzili współwystępowanie raka z rozrostem złożonym atypowym w 42,6% badanych przypadków [28].

Ostatnie dwa niezależne badania prowadzone przez Europejską Grupę Ekspertów na czele z Bergeron (1999) oraz Muttera i Grupę Ekspertów ds. Współpracy w Rozrostach Endometrium (2000) [2,3,24-26] są efektem wieloletniej współpracy histopatologów, klinicystów, genetyków i biologów. Klasyfikacja zaproponowana w 1999 r. przez grupę Bergeron proponuje połączenie *atypical hyperplasia* i *well-differentiated adenocarcinoma* w jedną kategorię, nazywając tę grupę rozpoznań *endometrioid neoplasia* (EN), a grupę rozrostów prostych i złożonych bez atypii (*simple, complex hyperplasia*) w kategorię *endometrial hyperplasia* (EH). W tym podziale cechą histologiczną dobrze różnicującą zmiany cykliczne od rozrostu *endometrium* (EH) jest zagęszczenie gruczołów, natomiast cechą cytologiczną dobrze różnicującą kategorię *endometrial hyperplasia* (EH) od *endometrioid neoplasia* (EN) jest pleomorfizm jądrowy [23].

Zaproponowany rok później przez Muttera i jego grupę podział rozrostów dzieli zmiany w *endometrium* na trzy grupy [3, 4, 24-26]:

- łagodny rozrost błony śluzowej macicy (*endometrial hyperplasia*),
- endometrialną śródnabłonkową neoplazję (*endometrial intraepithelial neoplasia*),
- raka *endometrium* (*endometrial cancer*).

Endometrialną śródnabłonkową neoplazję *endometrium* (EIN) rozpoznaje się przez analogię do CIN (w szyjce macicy), VIN (srom), PIN (prostata) lub PanIN (trzustka)

i traktuje się jako stan przedrakowy.

W roku 2003 Światowa Organizacja Zdrowia przyjęła podział zaproponowany przez grupę Muttera jako alternatywny dla klasyfikacji WHO z 1994 roku.

Endometrialna śródnabłonkowa neoplazja (*endometrial intraepithelial neoplasia* – EIN) jest klonalną proliferacją zmienionych architektonicznie i cytologicznie gruczołów, które mają skłonność do przemiany złośliwej w raka trzonu macicy typu endometrialnego. Przemiana w EIN wymaga odpowiednich czynników hormonalnych i kumulacji dodatkowych genetycznych uszkodzeń w przynajmniej jednej latentnej komórce przednowotworowej, której monoklonalny rozrost powoduje powstanie grup ciasno upakowanych i cytologicznie zmienionych gruczołów znanych jako EIN.

Szacuje się, że 39% pacjentek ze zmianami typu EIN rozwinię raka w ciągu jednego roku, a całkowite ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego jest 45 razy wyższe niż w przypadku zmian łagodnych [32]. Dlatego zmiany te powinny być wcześniej rozpoznawane i odpowiednio leczone.

W diagnostyce endometrialnej śródnabłonkowej neoplazji stosowane są 2 metody:

Ocena subiektywna (jakościowa) – zmiana może być rozpoznana jako EIN po spełnieniu wszystkich pięciu wymaganych kryteriów diagnostycznych.

Metoda ta wymaga doświadczonego, odpowiednio przeszkolonego histopatologa, nie jest konieczna natomiast wysoko specjalistyczna aparatura.

Ocena obiektywna – polega na wyliczeniu wskaźnika *D-score* w oparciu o komputerową analizę morfometryczną zmiany podejrzanej.

Subiektywne kryteria diagnostyczne zmian typu EIN obejmują ocenę architektury gruczołów jak i zmian w komórkach gruczołowych. Podstawową cechą architektoniczną zmian przednowotworowych EIN jest zatłoczenie gruczołów. Objętość podścieliska w stosunku do gruczołów (*Volume Percentage Stroma* – VPS) powinna być niższa niż 55% całej badanej próbki tkanki [33].

Średnia objętość podścieliska w zmianach typu EIN wynosi zwykle 40%, a w zmianach łagodnych 75%. W komórkach wyściełających zatłoczone cewy gruczołowe dochodzi do zmian kształtu i wielkości jąder komórkowych, zagęszczenia struktury chromatyny jąderkowej, występowania ziarnistości, zmian stosunku jądro/cytoplazma na korzyść jądra, nieprawidłowości wyglądu jąderek, zmian w cytoplazmie komórek nabłonka. Rozmiar zmiany w jej najszerszym miejscu – powinien wynosić nie mniej niż 1mm, a badany fragment powinien obejmować przynajmniej 5-10 gruczołów.

Należy wykluczyć zmiany, które mogą naśladować EIN (polipy, *endometrium* wydzielnicze itp.) oraz raka.

Komputerowa analiza morfometryczna oparta jest na wyliczeniu wskaźnika *D-score*.

Formuła *D-score* obejmuje dwie cechy ilościowe dotyczące architektury gruczołów:

- objętość podścieliska (VPS), gęstość gruczołów zewnętrznej powierzchni (OUTSD) oraz
- jedną cechą jakościową dotyczącą różnic w wielkości jądra komórkowego (odchylenie standardowe najkrótszej osi jądra komórkowego (SDSNA)).

Sobczuk A, et al.

Badania wykazały, że kombinacja właśnie tych, a nie innych cech histologicznych i cytologicznych, ma najwyższą wartość w przewidywaniu progresji do raka [33, 34]

Wskaźnik *D-score* >1 oznacza zmianę niskiego ryzyka (nie- EIN, zmiana łagodna). Wskaźnik *D-score* <0 oznacza zmianę EIN (zmiana wysokiego ryzyka).

Wynik *D-score* między 0 i ≤1 uznawano do niedawna za niepewny. Niektórzy badacze sugerują, by zmiany te traktować jako EIN, ze względu na ich skłonność do osiągnięcia złośliwego fenotypu i monoklonalny charakter [7, 35, 36].

Oznaczanie wskaźnika *D-score* w porównaniu z klasyfikacją WHO skraca czas diagnozy do 15-30 minut, daje wyższą czułość i specyficzność, lepiej koreluje z genetyczną klonalnością zmian przednowotworowych [33, 34].

Podsumowanie

1. Klasyfikacja rozrostów błony śluzowej macicy WHO z 1994 roku wykazuje zbyt małą powtarzalność rozpoznań.
2. Podział rozrostów bez atypii na prosty i złożony oraz rozrostów atypowych na dwie podgrupy wydaje się być zbędny ze względu na brak implikacji klinicznych.
3. Uproszczenie klasyfikacji zmian rozrostowych błony śluzowej macicy i wyższa wartość w przewidywaniu progresji do raka trzonu macicy powinny mieć odzwierciedlenie w postępowaniu klinicznym.

Piśmiennictwo

1. Kurman R. Bleustein's Pathology of the Female Genital Tract. Springer Verlag: New York, 2002.
2. Mounsey A. Postmenopausal bleeding evaluation and management. *Clinics in Family Practice*. 2002, 1, 173-192.
3. Mutter G. Diagnosis of premalignant endometrial disease. *J Clin Pathol*. 2002, 55, 326-331.
4. Mutter G, Baak J, Crum C, [et al.]. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *J Pathol*. 2000, 190, 462-469.
5. Vellios F. Endometrial hyperplasia, precursors of endometrial carcinoma. *Pathol Annu*. 1972, 7, 201-229.
6. Cullen T. Cancer of the uterus; Its Pathology, Symptomatology, Diagnosis and Treatment. New York: D. Appleton and Co. 1900.
7. Baak J, Mutter G. EIN and WHO 94. *J Clin Pat*. 2005, 58, 1-6.
8. Taylor H. Endometrial hyperplasia and carcinoma of the body of the uterus. *Am J Obstet Gynecol*. 1932, 23, 309-332.
9. Novak E, Yui E. Relationship of endometrial hyperplasia to adenocarcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol*. 1936, 32, 674-698.
10. Gusberg S. Precursors of corpus carcinoma estrogens and adenomatous hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1947, 54, 905-927.
11. Gusberg S, Kaplan A. Precursors of corpus cancer. *Am J Obstet Gynaecol*. 1963, 87, 662-674.
12. Hertig A, Sommers S. Genesis of endometrial carcinoma. I. study of prior biopsies. *Cancer*. 1949, 2, 946-956.
13. Novak E, Rutledge F. Atypical endometrial hyperplasia simulating adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1948, 55, 46-63.
14. Campbell P, Barter R. The significance of atypical hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Br Common*. 1961, 68, 668-672.
15. Beutler H, Dockerty M, Randall L. Precancerous lesions of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 1963, 86, 433-443.
16. Vellios F. Endometrial hyperplasia, precursors of endometrial carcinoma. *Pathol Annu*. 1972, 7, 201229.
17. Vellios F. Endometrial hyperplasia and carcinoma in situ. *Gynecol Oncol*. 1974, 2, 152-161.
18. Ruffolo E, Cavanagh D, Marsden D. Glandular intraepithelial neoplasia (GIN): a unifying concept of the precursors of endometrial carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1983, 23, 220-225.
19. Poulson H, Taylor C, Sobin L. Histological typing of female genital tract tumours. Geneva: World Health Organisation, 1975. (International histological classification of tumours; No13).
20. Welch W, Scully R. Precancerous lesions of the endometrium. *Hum Pathol*. 1977, 8, 503-512.
21. Kurman R, Norris H. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer*. 1982, 49, 2547- 2559.
22. Kurman R, Kaminski P, Norris H. The behavior of endometrial hyperplasia. A long term study of 'untreated' hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985, 56, 403-412.
23. Bergeron C, Nogales F, Masseroli M, [et al.]. 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, 1102-1108.
24. Mutter G. The Endometrial Collaborative Group. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? *Gynecol Oncol*. 2000, 76, 287-290.
25. Mutter G. Histopathology of genetically defined endometrial precancers. *Int J Gynecol Pathol*. 2000, 19, 301-309.
26. Mutter G, Ince T, Baak J, [et al.]. Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium. *Cancer Res*. 2001, 6, 4311-4314.
27. Kendall B, Ronnett B, Isacson C, [et al.]. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1998, 22, 1012-1019.
28. Trimble C, Zaino R, Silverberg S. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a gynecologic oncology group (GOG) study. *Lab Invest*. 2004, 84, Suppl. 1), 218A.
29. Kimura T, Kamiura S, Komoto T, [et al.]. Clinical over- under- estimation in patients who underwent hysterectomy for atypical endometrial hyperplasia diagnosed by endometrial biopsy: the predictive value of clinical parameters and diagnostic imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003, 108, 213-216.
30. Winkler B, Alvarez S, Richart M. Pitfalls in the diagnosis of endometrial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1984, 64, 185-194.
31. Merisio C, Beretta R, De Ioris A. Endometrial cancer in patients with preoperative diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005, 122, 107-111.
32. Hecht J, Ince T, Baak J, [et al.]. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod Pat*. 2005, 18, 324-330.
33. Orbo A, Baak J, Kleivan I, [et al.]. 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.
34. Dunton C, Baak J, Palazzo J, [et al.]. Use of computerized morphometric analyses of endometrial hyperplasias in the prediction of coexistent cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1996, 174, 1518-1521.
35. Baak J, Orbo A, van Diest P. Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. *Am J Surg Pat*. 2001, 7, 930- 935.
36. Baak J, Mutter G, Robboy S. 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, 11, 2304-2312.