

# AZ ENDOMETRIUM RÁKMEGELŐZŐ ÁLLAPOTA: ENDOMETRIALIS INTRAEPITHELIALIS NEOPLASIA

Francz Mónika

Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Önkormányzat Jósza András Oktató Kórháza, Patológiai Osztály, Nyíregyháza

Az endometrialis hyperplasiák 1994-es WHO felosztása citológiailag atípusos és típusos hyperplasiát és ezeken belül a mirigyek komplexitása szerint simplex és complex hyperplasiát különböztet meg. A felosztás legnagyobb hibája, hogy gyenge a reprodukálhatósága, és a klinikummal sincs teljesen összhangban. Az azóta elvégzett molekuláris és számítógépes morfológiai vizsgálatokkal sikerült azonosítani azt az elváltozást, mely az endometrium I. típusú carcinomájának prekursora lehet. Az elváltozást endometrialis intraepithelialis neoplasiának (EIN) nevezték el. Definíció szerint az EIN olyan monoklonális, a környezettől szerkezetileg és citológiailag is eltérő mirigyszaporulat, mely endometrioid adenocarcinoma kialakulására hajlamosít. Az EIN diagnózis morfológiai alapját a D-érték képezi (DS), mely három morfológiai tényező logikai kombinációja. Ezek a jegyek a mirigyek szerkezeti komplexitását, a mirigy és a stroma arányát és a sejtmagok változatosságát reprezentálják. A léziókban már igen korán kimutatható genetikai eltérés a PTEN-inaktiváció és K-ras-mutáció. Az EIN-be nem sorolható hyperplasiás eseteket benignus endometrialis hyperplasiának tartják. Ezzel az endometrium rákmegelőző állapotának egy új szemléletű felosztását valósították meg. A retrospektív vizsgálatok bebizonyították, hogy az új szisztéma sokkal jobban korrelál a klinikummal, így megbízhatóbban lehet terápiát alapozni rá. A WHO a 2003-ban kiadott „Kék könyv”-ben részletezi az elváltozást, annak diagnosztikus kritériumait, és a jelenleg legelterjedtebb 94-es felosztás mellett ajánlja a rendszer bevezetését. Magyar Onkológia 52:35–40, 2008

**Kulcsszavak:** endometrialis hyperplasia, endometrialis intraepithelialis neoplasia, rákmegelőző állapot, klasszifikáció, PTEN-protein, D-score

The WHO 1994 classification for endometrial hyperplasias is based on the morphologic features of the lesions. This system characterizes the nuclear cytologic morphology as typical or atypical and describes the glandular architectural pattern as simple or complex. The main problem of this classification is the poor reproducibility. Although the predictive value of the atypical category is high, there are many typical hyperplasia cases with cancer progression. Modern molecular data related to endometrial tumorigenesis and precise computerized morphometric analysis have identified the lesion that may be considered as a precursor of endometrioid adenocarcinoma. By definition, this endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) is a clonal proliferation of architecturally and cytologically altered endometrial glands which are prone to malignant transformation to endometrioid (type I) endometrial adenocarcinoma. The morphometric basis of EIN diagnosis is the D-score (DS), which is a logical combination of three morphometric features that represent the glandular complexity, glandular volume and cytological alterations. PTEN inactivation and K-ras mutation are the earliest genetic changes that can be revealed in these lesions. Hyperplasia cases that do not fit into the EIN categories are considered as benign or hormonal endometrial hyperplasia. This is the theoretical basis of a new classification system in premalignant endometrial diseases. Retrospective clinical data proved the high predictive value of the EIN scheme, so the decision on therapy can be more established. The reproducibility is excellent with application of precise definitions and PTEN immunohistochemistry. In the „Blue book” published in 2003 the WHO introduces the new morphometric- and molecular-based EIN system, and recommends it as an alternative classification method. Francz M. The premalignant disease of the endometrium: endometrial intraepithelial neoplasia. Hungarian Oncology 52:35–40, 2008

**Keywords:** endometrial hyperplasia, endometrial intraepithelial neoplasia, premalignant disease, classification, PTEN protein, D-score

Közlésre érkezett:  
2007. december 18.

Elfogadva:  
2008. február 18.

Levelezési cím:  
Dr. Francz Mónika  
Jósza András Kórház,  
Patológiai Osztály  
4400 Nyíregyháza  
Szent István u. 68.  
Telefon: (06-30) 278-4891  
Fax: (06-42) 465-666/1436  
E-mail:  
mfrancz@josa.hu

## AZ ENDOMETRIALIS HYPERPLASIÁK

Az endometrium a legváltozékonyabb humán szövet-típus, gondoljunk a proliferációs és szekréciós fázisú endometrium szöveti képére, vagy a terhességi decíduára, az atrophias endometriumra. A ciklusos átalakulást hormonok bonyolult összjátéka vezérli, melynek felborulása vezet a kóros szöveti jelenségek, a különböző metaplasiák és hyperplasiák kialakulásához.

Az endometrialis hyperplasiák kimutatottan ösztrogéntúlsúly, egész pontosan progeszteronnal nem kiegyensúlyozott ösztrogénhatás következtében jönnek létre többnyire anovulációs ciklus, perzisztáló tüsző, perimenopauzális hormonális zavarok, esetleg ösztrogéntermelő daganat mellett. A hormonális egyensúly helyreálltával általában rendeződnek a strukturális eltérések. Viszont súlyosságuktól függően a hyperplasiák 1–28%-a I. típusú endometrialis carcinomává alakul át (2).

A hyperplasiák önmagukban is változatos szöveti képet mutatnak és nyilvánvalóan vannak olyan morfológiai és egyéb jegyek, melyek összefüggésbe hozhatók a rosszabb kimenetellel. Valamennyi felosztásnak az a célja, hogy ezeket a jellemzőket megragadva minél pontosabban jósolja meg a kimenetelt, és segítse a klinikusokat a megfelelő terápia kiválasztásában.

## AZ 1994-ES WHO BEOSZTÁS

Az endometrialis hyperplasiák ma leginkább elterjedt beosztását 1994-ben fogadta el a WHO az akkor használatban lévő számos beosztás közül. Eszerint a mirigyek citológiai képét figyelembe véve beszélünk típusos hyperplasiáról és atípusos hyperplasiáról, és mindegyikben megkülönböztetünk a mirigyek architektúrális eltérései alapján simplex és complex (adenomatosus) variációt (19).

A klasszifikáció egyszerű, részben ezért is népszerű, viszont gyenge pontjai hamar kiderültek. A legnagyobb hibájának az alacsony reprodukálhatóságot tartják, mely a meghatározások egyszerűségéből fakadó nagyfokú szubjektivitásra vezethető vissza (6, 10). Szintén egyértelmű hiányossága, hogy semmilyen molekuláris háttérrel nem rendelkezik, hiszen létrehozása idején még nem álltak rendelkezésre az endometrialis tumorkialakulást magyarázó genetikai adatok.

## MORFOMETRIAI VIZSGÁLATOK

A típusos vs. atípusos hyperplasia beosztás szubjektív definíció elemeinek pontosítása és így a reprodukálhatóság javítása érdekében Baak J. és munkatársai a korábban diagnosztizált endometrialis hyperplasiás esetek metszeteit részletes számítógépes morfometriai analízisnek vetették alá. A vizsgálatok éveken át több lépcsőben zajlottak, számos jellemzőt vizsgáltak (3, 5).

Ezek közül a következő morfológiai jegyek bizonyultak a leginkább reprezentatívnak (4):

1. Az endometriumszövetből a stroma által elfoglalt hányad, angolul „volumen percentage stroma” (VPS). Ez az endometrium mirigydússágáról ad felvilágosítást.
2. A bazális membrán hossza az endometrialis mirigyek körül, mely a mirigyek komplexitását vizsgálja. Ez az „outer surface density” (OSD).
3. A sejtmag legrövidebb tengelyének standard deviációja (SD-SNA: standard deviation of shortest nuclear axis), mely a mag polimorfizmusát reprezentálja.

A három értéket számítógépes morfometriai analízáló programmal mérték, és olyan összefüggéseket kerestek, melyek hasznosíthatók a klinikai kimenetel megjósolásában. Így találtak rá az alábbi bonyolult képletre, melynek segítségével kiszámolták az úgynevezett D-score-t (DS értéket):

$$D\text{-score} = 0,6229 + (0,0439VPS - 3,9934 \ln SD\text{-SNA} - 0,1592OSD)$$

A DS értéke -5 és +6 között változhat.

Azt találták, hogy azon betegeknek, akiknél ez a DS érték egyenlő, vagy nagyobb volt, mint 1, az I. típusú endometriumrák kialakulásának valószínűsége elenyésző. Azoknál viszont, akiknél a DS érték 1-nél kisebb volt, szignifikánsan nagyobb eséllyel alakult ki ilyen malignitás.

## MOLEKULÁRIS PATOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

Már a 90-es évek elején számos kutatás foglalkozott az endometrialis carcinoma kialakulásának genetikai hátterével. Ennek során több, egymásra épülő, a daganat kialakulása szempontjából különböző jelentőségű eltérést azonosítottak mind bizonyos hyperplasiákban, mind a már kialakult endometrioid adenocarcinomákban. A K-ras (18) és p53 (7) gén mutációja mellett az elváltozások egy részében mikroszatellita-instabilitást (14, 17) mutattak ki, és monoklonalitást (8, 13) találtak.

A kutatások szerint a legkorábban kimutatható genetikai hiba a PTEN inkativációja (11, 12). A PTEN gén egy olyan tumorszuppresszor gén a 10. kromoszómán, melynek terméke egy kettős működésű, részben proteínfoszfátáz, részben foszfolipid-foszfátáz enzim (PTEN=phosphatase és tensin homológ). A fehérje normálisan működve a sejtek osztódását leállítja és apoptózis felé tereli a sejtet. Ezen kívül szerepe van a sejtmigrációban és a sejt környező szöveti elemekhez való kitapadásában. PTEN-vesztő mutáció, vagy deléción ezek a funkciók sérülnek, mely kontrollálatlan sejtnövekedéshez és tumorpropagációhoz vezetnek. A PTEN igazán ösztrogéndús környezetben aktiválódik, ezzel magyarázható, hogy a PTEN-mutáció is leggyakrabban előzetes ösztrogéntúlsúly mellett alakul ki. Megjegyzendő, hogy a PTEN mutációját már nagyon sok daganatban

kimutatták, tehát nem specifikus az eltérés az endometrialis neoplasmákra!

A PTEN gén terméke immunhisztokémiailag kimutatható, mutáció esetén viszont hiányzik a hámsejtből. Az immunhisztokémiai reakció értékelésénél azonban fontos tudni, hogy a PTEN-expresszió jelentősen változik a normális ciklus során is, így nincs jelen az endometrialis mirigyekben a szekréció idején. A stroma viszont egyenletes PTEN-expressziót mutat a ciklus során.

A PTEN mutáció miatti hiánya kimutatható morfológiailag szabályos proliferációs fázisú endometrium egyes mirigyeiben is a nők 44%-ában (13)! Ez a látens génhiba évekig, évtizedekig meghúzódik a bazális endometrialis mirigyekben, és innen a menstruációs ciklus proliferációs szakában kerül a rendszeresen átalakuló rétegbe. A PTEN-inaktiváció önmagában nem elegendő a tumoros átalakuláshoz.

## ENDOMETRIALIS INTRAEPITHELIALIS NEOPLASIA (EIN)

A molekuláris patológiai és a morfológiai vonalon haladó vizsgálatok eredményeinek összevetésével arra jutottak, hogy az 1-nél kisebb DS-értékű elváltozásokban egyértelműen magas arányban mutathatók ki a tumorkialakulás útját képező molekuláris eltérések. Sikerült tehát két irányból is azonosítani azokat a jelenségeket, melyek valódi rákmegelőző állapotként neoplasztikus jegyeket mutatnak. Ezzel megszületett az endometrialis intraepithelialis neoplasia (EIN) fogalma (16).

Definíció szerint az EIN olyan architektúráisan és citológiai eltérő mirigyek monoklonális proliferációja, mely I. típusú endometriumcarcinoma kialakulására hajlamosít. Az EIN nem tagoldódik tovább, és nem tartozik bele a bizonyíthatóan malignus elváltozás. Azon elváltozásokat, melyek feltehetőleg csupán progeszteronnal nem ellensúlyozott ösztrogénhatás következtében alakultak ki, benignus endometrialis hyperplasiáknak nevezték el, a szakirodalomban sokszor egyszerűen no-EIN-ként emlegetve.

Az endometrialis intraepithelialis neoplasia jól beilleszkedik az endometrioid adenocarcinoma keletkezésének molekuláris vizsgálatokkal felállított modelljébe. Eszerint első lépésként a szövetszinten ép endometrium egyes mirigysejtjeiben – főleg ösztrogéntúlsúlyos környezetben – olyan mutációk keletkeznek, melyek önmagukban nem elegendők a daganatos átalakuláshoz (pl. PTEN-inaktiváció). E sejtek a bazális endometriumban megbújva, az aktuális hormonális hatásokra vagy eliminálódnak, vagy monoklonális szaporodásnak indulnak. A már látható méretű, architektúrális és citológiai elváltozásokat mutató monoklonális szaporulat az endometrialis intraepithelialis neoplasia, melyben további genetikai eltéréseknek kell bekövetkezni ahhoz, hogy valódi malignus tumor alakuljon ki.

## AZ EIN SZÖVETI DIAGNOSZTIKÁJA

Az EIN-t tehát az úgynevezett D-score meghatározásával morfológiai úton, és molekuláris vizsgálatokkal lehet biztonságosan diagnosztizálni. Ez a módszer bonyolult, és nehezen hozzáférhető eszközöket – motoros mikroszkópot, digitális képrögzítést, speciális képelemző, morfológiai vizsgálatokra alkalmas szoftvert, molekuláris patológiai jártasságot – igényel.

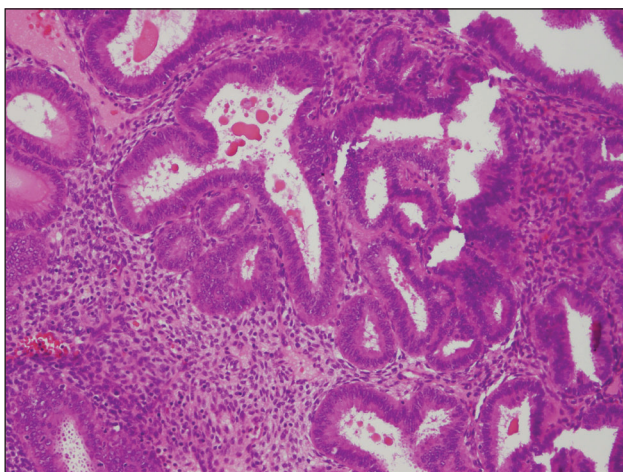
Az eljárást kidolgozó munkacsoport tagjai azonban igen hamar megtanulták a képelemző technika nélkül is azonosítani azokat az elváltozásokat, melyeket a computer később EIN-nek minősített (9). Ez azt jelentette, hogy ha sikerül jól meghatározni a kritériumokat, és lehetőség van ezek felismerésének begyakorlására, akkor a fenti eszközös háttér nélkül is azonosítható az elváltozás, így beépülhet a mindennapi diagnosztikus rutinba.

A megfigyelések alapján összegezték a morfológiai diagnosztikus kritériumokat (1. táblázat). Ezek szerint legalább 1 mm átmérőjű területen a környező mirigyektől citológiai jelentősen eltérő, általában fokozottan tagolt szerkezetű mirigyeket kell látni. Ezek a mirigyek fokálisan felszaporodtak, és nagyobb területet foglalnak el, mint a stroma (lásd: VPS). Az 1. ábra egy ilyen mirigy csoportot mutat egy perimenopauzális vérzészavar miatt vizsgált 51 éves nő endometriumából vett mintában (a szerző saját anyaga). A fokozottan tagolt szerkezet jól azonosítható, ha követjük egy-egy mirigy külső kontúrját, azaz a mirigy körülvevő bazális membránt (lásd: OSD).

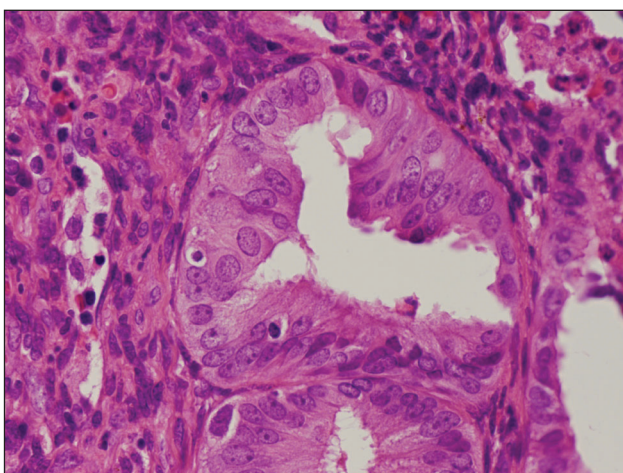
1. táblázat. Az EIN morfológiai diagnosztikus kritériumai (19)

EIN kritérium	Meghatározás
Architektúra	A mirigyek nagyobb területet foglalnak el, mint a stroma (VPS<55%)
Citológia	A gyanús góc citológiai egyértelműen és jelentősen eltér a környező ép területtől
Méret >1 mm	A góc legnagyobb átmérője nagyobb mint 1 mm
Differenciáldiagnosztika	Az EIN-t utánzó metaplasiák, polypok és hormonális hatások kizárása  Az endometrialis in situ és invazív carcinoma kizárása

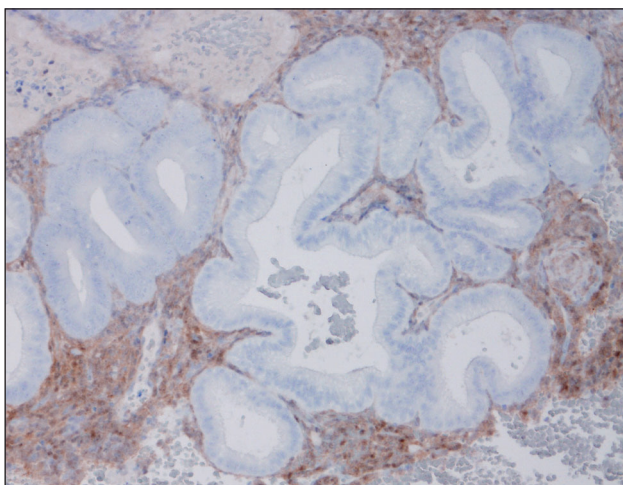
A citológiai eltérések értékelésénél érdemes a magátmérőkre koncentrálni. Ha a szabályos esetre gondolunk, a megnyúlt magok rendelkeznek egy hosszú, és egy erre merőleges, lényegesen rövidebb átmérővel. Kóros esetben a mag kromatinszerkezetén túl ezek az átmérők is megváltoznak, a kisebb átmérő jelentősen megnövekszik, azaz a mag megnagyobbodik, és leke-



1. ábra. Összetett, szabálytalan szerkezetű mirigyek felszaporodása. HE-festés, eredeti nagyítás: 10× (a szerző saját anyagából)



2. ábra. A szabályostól citológiailag jelentősen eltérő sejtekből álló mirigyek. A magok megnagyobbodtak, kerekék, kifejezett alaki és nagyságbeli változatosságot mutatnak, a hám többmagorossá vált. HE-festés, eredeti nagyítás: 40× (a szerző saját anyagából)



3. ábra. PTEN immunhisztokémiai reakció: A kóros morfológiájú mirigyecsoport hámsejtjei negatívok, a stroma pozitív. A kritériumok alapján megfelel EIN-nek. PTEN IHK, eredeti nagyítás: 10× (a szerző saját anyagából)

rekedik (lásd: SD-SNA). A fenti esetből származó 2. ábra szemlélteti a lekerekedett, változatos alakú és nagyságú magokat.

A differenciáldiagnosztika során fontos elkülöníteni az egyes metaplasiákat (pl. tuba típusú), hormonális hatásokat (pl.: Arias-Stella jelenség), mirigyszaporulatót nem tartalmazó endometrialis polypot. Nem szabad ide sorolni az in situ carcinomákat és a valódi endometriumcarcinoma részleteit sem (19).

Főleg a differenciáldiagnosztikai szempontokkal együtt igen körültekintő mérlegelést igénylő, nehéz diagnózisról van szó tehát. Ígéretes segítőeszköz a PTEN immunhisztokémiai vizsgálata. Mivel a PTEN a karcinogenezis korai fázisában inaktiválódik, a morfológiailag EIN-nek megfelelő körülírt góciókban a mirigyek általában negatívak lesznek. A 3. ábrán jól megfigyelhető, hogy a normálisan pozitív endometrialis stroma háttéréből „kivilágítanak” a teljesen negatív, kóros morfológiájú mirigyek (a fenti esetből származó ábra).

A jelenség azonban nem teljesen konzekvens, sőt néhány esetben kifejezett endometriumcarcinómában is megmarad a pozitívitas, ezért önmagában nem ajánlják diagnosztikus eszközként. Mindenesetre a PTEN-negativitas további diagnózist erősítő jel akkor, ha morfológiailag már gyanús az elváltozás.

## AZ EIN ÉS A '94-ES WHO BEOSZTÁS ÖSSZEVETÉSE

Számos olyan cikk jelent meg az irodalomban, mely összeveti a két felosztást (2, 9). Módszerük az volt, hogy az eredetileg a '94-es WHO beosztással diagnosztizált egyes eseteket újraértékelték az EIN rendszer alkalmazásával. Azt találták, hogy az atípusos hyperplasiák 78%-a, a nem atípusos complex hyperplasiás esetek 44%-a EIN-nek felel meg, de még a nem atípusos simplex hyperplasiák 4%-a is ide sorolható. Ugyanezek a vizsgálatok foglalkoztak azzal a kérdéssel is, hogy melyik beosztás jósolja meg megbízhatóbban a daganat kifejlődését. A 2. táblázat ezeket az adatokat összegzi. A vizsgált 477 esetet eredetileg a WHO '94-es rendszerével sorolták be a hyperplasiák különböző altípusaiba. Ezeket reklasszifikálták az EIN rendszer szerint. A követési idő 13–216 hónap között változott (átlag 68 hónap) azokban az esetekben, ahol nem találtak progressziót, és 13–120 hónap (átlag 48 hónap) volt a daganatos progressziót mutató betegeknél. Kizárták a feldolgozásból azokat az eseteket, melyeknél 1 éven belül jelentkezett endometrialis carcinoma, mert valószínűleg a mintavétel hibájából eredően fel nem tárt konkurens daganatokról lehetett szó. Láthatjuk, hogy az atípusos hyperplasiának minősített esetekben igen magas a daganatos átalakulás aránya: az atípusos simplex hyperplasiás esetek 7,5%-ában, az atípusos complex hyperplasiás esetek 20%-ában jelentkezett 1 éven túl endometriumcarcinoma. Érdeemes azonban megfigyelni, hogy a típu-

szos hyperplasiák között is nem elhanyagolható arányban akadt tumoros progresszió (a simplex hyperplasiák 0,7%-a, a complex hyperplasiák 9%-a). Az EIN rendszer alkalmazásával a kép letisztult, és minimális (0,6%) a nem EIN-nek minősített esetek daganatos progressziója, míg az EIN esetek 19%-ában volt progresszió egy éven túl. Erre nyilvánvalóan megbízhatóbban lehet alapozni a további terápiát.

2. táblázat. Daganatprogresszió a hyperplasia diagnózisát követő 1 éven túl. A WHO '94 és az EIN séma eredményeinek összevetése (2)

Esetszám	Progresszió	Arány (%)
SH	2	0,7
CH	6	9,0
A-SH	5	7,5
A-CH	11	20,0
No-EIN	2	0,6
EIN	22	19,0
Összes eset	24	5,0

SH – simplex hyperplasia; CH – complex hyperplasia; A-SH – atípusos simplex hyperplasia, A-CH – atípusos complex hyperplasia; No-EIN – benignus hormonális hyperplasia; EIN – endometrialis intraepithelialis neoplasia

## AZ EIN ÉS A BENIGNUS HYPERPLASIÁK JAVASOLT TERÁPIÁJA

A javasolt kezelés lényegében megegyezik a WHO 1994-es klasszifikációja szerinti hyperplasiák terápiájával (1). A különbség csupán annyi, hogy várhatóan bátrabban lehet hormonális terápiát javasolni a nem EIN-es, benignus endometrialis hyperplasiás esetekben, mint a régi beosztással típusos hyperplasiának minősített esetekben. A progeszteronnal történő tüneti terápia eredményességét UH-vizsgálattal, vagy ismételt mintavétellel kell ellenőrizni.

A diagnosztizált EIN esetekben a magas rákrizikónak megfelelően elsősorban a hysterectomia a választandó eljárás. Ezt indokolja az is, hogy az ilyen elváltozások általában szövettani spektrumot képeznek az endometriumban, így nem zárható ki annak lehetősége sem, hogy az óhatatlan mintavételi hiba folytán az előzetes szövettani anyagba nem került bele a már esetleg jelenlévő carcinomát reprezentáló terület. Fiatalabb nőknél, akik még gyermeket szeretnének vállalni, vagy akiknél a műtét egyéb kontraindikációja áll fenn, szintén hormonális kezeléssel kell próbálkozni. Ilyenkor a kezelés megkezdése előtt ismételt igen alapos curettage javasolt a fentebb említett mintavételi hiba lehető legbiztosabb kizárására. Az ezek után elindított erőteljes

hormonterápiával megfelelő időt kell biztosítani arra, hogy a kóros endometriumméreg biztosan leváljon. Csak több hét elteltével kell megismételni a szöveti mintavételt a terápia hatékonyságának lemerésére. Az EIN jelenléte esetén újra meg kell kísérelni a hormonkezelést. Megjegyzendő, hogy a progeszteron-kezelés jelentősen módosíthatja az EIN morfológiáját, és megnehezítheti a szöveti diagnózist.

Mindezekből látható, hogy a terápia igen szoros konzultációs kapcsolatot igényel a patológus és a nőgyógyász között.

## A WHO 2003-AS AJÁNLÁSA

A nemzetközi szaktekintélynek örvendő nőgyógyászati patológusokat tömörítő Endometrial Collaborative Group is részt vett a 2003-as kiadású, a nőgyógyászati- és emlőtumorok WHO klasszifikációját tagláló kiadvány szerkesztésében (19). A népszerű nevén „kék könyv”-ként ismert publikációban az EIN-séma, mint másodlagosan ajánlott beosztás szerepel. A kiadványban a szerzők részletezik a '94-es WHO klasszifikáció hiányosságait, de elismerik, hogy napjainkban ez a legelterjedtebb beosztás. Ismertetik az EIN klasszifikáció molekuláris és morfometriai alapjait, diagnosztikus kritériumait és a számos eddigi pozitív tapasztalatra hivatkozva javasolják az új metódus minél szélesebb körben való alkalmazását. George L. Mutter professzor, valamint a csoport számos tagja igen aktívan publikálja az eredményeket, és az ő szerkesztése alatt áll a bárki által szabadon látogatható [www.endometrium.org](http://www.endometrium.org), a kiváló elméleti és gyakorlati ismeretanyag mellett nagyszámú, jól fotódokumentált esetet bemutató honlap, melyek átnézésével, elemzésével mindenki elsajátíthatja az EIN diagnosztikájának legfontosabb elemeit.

## ÖSSZEFOGLALÁS

Az endometrialis hyperplasiák jelenleg is alkalmazott felosztása széles körben elterjedt ugyan, de nem nyújt teljesen megbízható támpontot a klinikusok számára a kezelés megválasztásához. Az 1994-ben a WHO által ajánlott beosztással szemben az EIN séma olyan morfometriai és molekuláris alapokon nyugvó klasszifikációs rendszer, mely helyes alkalmazása esetén jól elkülöníti a rákmegelőző állapotot a hormonális eredetű elváltozásoktól. Az egyre szélesebb körű pozitív eredmények alapján a WHO 2003-ban megjelentetett kiadványában már javasolja a klasszifikáció használatát.

Az eddigi eredmények meggyőzően bizonyítják az új szemléletű felosztás létjogosultságát. A hazai tapasztalatok azonban hiányoznak. Az első lépéseket morfometriai lehetőségekkel rendelkező intézményben lenne célszerű megtenni, mely tudományos alapot teremthetne a metódus hazai bevezetéséhez.

## IRODALOM

1. Baak JPA, Mutter GL. EIN and WHO94. Considering the classification of endometrial hyperplasia. *J Clin Pathol* 58:1–6, 2005
2. Baak JPA, Mutter GL, Robboy S, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer* 103:2304–2312, 2005
3. Baak JPA, Nauta JJP, Wisse-Brekelmans ECM, et al. Architectural and nuclear morphometrical features together are more important prognosticators in endometrial hyperplasia than nuclear features alone. *J Pathol* 154:335–341, 1988
4. Baak JPA, Orbo A, van Diest PJ, et al. Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 25:930–935, 2001
5. Baak JPA, Wisse-Brekelmans ECM, Fleege JC, et al. Assessment of the risk on endometrial cancer in hyperplasia, by means of morphological and morphometrical features. *Pathol Res Pract* 188:856–869, 1992
6. Bergeron C, Nogales FF, 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* 23:1102–1108, 1999
7. Enomoto T, Fujita M, Inoue M, et al. Alterations of the p53 tumor suppressor gene and its association with activation of the c-K-ras-2 protooncogene in premalignant and malignant lesions of the human uterine endometrium. *Cancer Res* 53:1883–1888, 1993
8. Esteller M, Garcia A, Martinez-Palones JM, et al. Detection of clonality and genetic alterations in endometrial pipelle biopsy and its surgical specimen counterpart. *Lab Invest* 76:109–116, 1997
9. Hecht JL, Ince TA, Baak JPA, et al. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod Pathol* 18:324–330, 2005
10. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, et al. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol* 22:1012–1019, 1998
11. Levine RL, Cargile CB, Blazes MS, et al. PTEN mutations and microsatellite instability in complex atypical hyperplasia, a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma. *Cancer Res* 58:3254–3258, 1998
12. Maxwell GL, Risinger JI, Gumbs C, et al. Mutation of the PTEN tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias. *Cancer Res* 58:2500–2503, 1998
13. Mutter GL, Boynton KA. X chromosome inactivation in the normal female genital tract: implications for identification of neoplasia. *Cancer Res* 55:5080–5084, 1995
14. Mutter GL, Boynton KA, Faquin WC, et al. Allelotype mapping of unstable microsatellites establishes direct lineage continuity between endometrial precancers and cancers. *Cancer Res* 56:4483–4486, 1996
15. Mutter GL, Ince TA, Baak JPA, et al. Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium in women under age 40. *Cancer Res* 61:4311–4314, 2001
16. Mutter GL. The Endometrial Collaborative Group. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): Will it bring order to chaos? *Gynecol Oncol* 76:287–290, 2000
17. Risinger JI, Berchuck A, Kohler MF, et al. Genetic instability of microsatellites in endometrial carcinoma. *Cancer Res* 53:5100–5103, 1993
18. Sasaki H, Nishi H, Takahashi H, et al. Mutation of the Ki-ras protooncogene in human endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer Res* 53:1906–1910, 1993
19. Silverberg SG, Mutter GL, Kurman RJ, et al. Endometrial Cancer. In: WHO Classification of Tumors: Pathology and Genetics, Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Ed. Tavassoli FA. IARC Press, Lyon-France 2003, pp. 221–234