

# Ewolucja systemów klasyfikacyjnych rozrostów błony śluzowej macicy

## *The evolution of hyperplastic endometrial lesions classification*

Anna Sobczuk<sup>1</sup>, Marcin Wrona<sup>1</sup>, Hanna Romanowicz-Makowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

<sup>2</sup>Zakład Patomorfologii Klinicznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi; kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Andrzej Kulig

Przeгляд Menopauzalny 2007; 3: 134–139

### Streszczenie

Uznawana obecnie za *złoty standard*, powszechnie stosowana klasyfikacja rozrostów błony śluzowej macicy wg WHO z 1994 r. charakteryzuje się niską powtarzalnością rozpoznań wśród histopatologów, brakiem precyzyjnych architektonicznych kryteriów dla poszczególnych typów rozrostu, a w związku z tym mnogością interpretacji wyników badań histopatologicznych. Dlatego jej zastosowanie w praktyce klinicznej jest często kwestionowane. W niniejszej pracy przedstawiano nowy, oparty na wielośrodkowych zintegrowanych badaniach morfometrycznych, genetycznych, histopatologicznych i klinicznych, uproszczony podział zmian błony śluzowej macicy, wyróżniający zmiany łagodne, endometrialną śródnabłonkową neoplazję i raka.

**Słowa kluczowe:** endometrialna śródnabłonkowa neoplazja (EIN), endometrialna neoplazja (EN), Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), rozrost złożony atypowy, rozrost prosty atypowy, wskaźnik *D-score*

### Summary

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 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), World Health Organisation (WHO), complex atypical hyperplasia (CAH), simplex atypical hyperplasia (SAH), D-score

Pojęcie rozrostu błony śluzowej macicy i możliwość powstawania na jego podłożu raka błony śluzowej macicy po raz pierwszy opisał Cullen w 1900 r. [1, 2]. Hipotezę tę potwierdzili Taylor i wsp. (1932 r.) oraz Novak i wsp. (1936 r.), nie uwzględniając jednak występowania różnych typów rozrostów i nie podejmując próby ich klasyfikacji [3].

Próby usystematyzowania rozrostów błony śluzowej macicy po raz pierwszy podjęli Hernig i Sommers w 1947 r., dzieląc je na torbielowaty, gruczolakowaty i niezróżnicowany oraz wprowadzając kategorię *carcinoma in situ* [4]. Pojęcie rozrostu atypowego wprowadzili po raz pierwszy w 1948 r. Novak i Rutledge [4], jednak

określenie *atypowy* charakteryzowało endometrium proliferacyjne ze zwiększonym stosunkiem gruczoły-podścielisko, nie odnosiło się bynajmniej do atypii komórkowej. Podobną terminologię stosowali Cambell i Barter, dzieląc rozrost atypowy na słaby, umiarkowany i ciężki, zależnie od ryzyka progresji do raka [5]. Pojęcie atypii nie odnosiło się do zmian w strukturze komórki, lecz do zaburzeń architektониki endometrium (atypia tkankowa). W 1963 r. Gusberg i Kaplan podzielili rozrost gruczolakowaty endometrium na słaby, umiarkowany i ciężki, nie uwzględnili jednak rozrostu torbielowatego [6]. W roku 1974 Vellios zaproponował zastąpienie *pojęcia rozrost*

Adres do korespondencji:

dr med. **Anna Sobczuk**, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź

błony śluzowej macicy terminem *dysplazja*, analogicznie do zmian przednowotworowych w szyjce macicy [7]. Rozwijając tę koncepcję Ruffolo w 1983 r. wprowadził pojęcie 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 natomiast stanowił rozrost atypowy znacznego stopnia lub *carcinoma in situ* [8].

Do 1994 r. nomenklatura zmian błony śluzowej macicy była nieuporządkowana.

Rozrost łagodny (*hyperplasia benigna*) określano jako prosty (*simplex*), torbielowaty (*cystica*), gruczolowy (*glandularis*), łagodny gruczolakowaty (*adenomatosa benigna*) lub rozrost bez atypii (*hyperplasia sine atypia*).

Rozrost umiarkowany zwano gruczolowym (*hyperplasia glandularis*), gruczolakowatym lub umiarkowanym (*adenomatosa moderata*) lub tylko gruczolakowatym (*adenomatosa*). W innych podziałach rozrost dzielono tylko na łagodny i ciężki.

Zgodnie twierdzono, że rozrost zaawansowany to taki, w którym stwierdzono współistnienie atypii komórkowej. Używano zatem określeń rozrost atypowy (*hyperplasia atypica*), rozrost gruczolowy z atypią (*hyperplasia glandularis cum atypia*), anaplazja lub rozrost gruczolakowaty atypowy (*hyperplasia adenomatosa atypica*) [1–8].

W 1989 r. Międzynarodowa Federacja Ginekologów i Położników wprowadziła powszechnie przyjętą klasyfikację zmian rozrostowych błony śluzowej macicy:

- I rozrost prosty (*hyperplasia simplex*),
- II rozrost gruczolowy (*hyperplasia glandularis*),
  - torbielowaty (*cystica*),
  - gruczolakowaty (*adenomatosa*),
- III rozrost gruczolowy atypowy (*hyperplasia glandularis atypica*),
  - małego stopnia,
  - średniego stopnia,
  - dużego stopnia,
- IV rak śródnałtkowy (*carcinoma in situ*).

Celem dalszego uporządkowania nazewnictwa w 1994 r. Światowa Organizacja Zdrowia wprowadziła nowy podział guzów żeńskich narządów płciowych, w tym również rozrostów błony śluzowej macicy, opracowany przez Scully'ego, Kurmana i Norrisa [9, 10]. Dzielono rozrosty błony śluzowej trzonu macicy na:

- prosty bez atypii (*hyperplasia simplex sine atypia*),
- złożony bez atypii (*hyperplasia complex sine atypia*),
- prosty atypowy (*hyperplasia simplex atypica*),
- złożony atypowy (*hyperplasia complex atypica*).

Według podziału WHO, rozrost obejmujący równomiernie gruczoły i podścielisko określa się mianem prostego. Stanowi on fizjologiczną odpowiedź prawidłowej błony śluzowej macicy na nadmierny bodziec estrogenowy. Charakterystyczną cechą jest proliferacja gruczołów i podścieliska przy niewielkim przesunięciu stosunku objętości

gruczołów do podścieliska na korzyść tych pierwszych. W porównaniu do prawidłowego endometrium w rozroście prostym cewy gruczolowe układają się w sposób bardziej przypadkowy i są torbielowato rozdęte.

W rozroście złożonym stwierdza się większe zaburzenia w architektonice błony śluzowej – gruczoły są stłoczone, a podścielisko skąpe [30].

Określenie atypowy odnosi się do zaburzeń struktury komórek i może oznaczać:

- powiększenie jądra komórkowego,
- wzmożoną jego barwność,
- nieregularny kształt,
- różnorodność wielkości i kształtu komórek,
- liczne figury mitotyczne.

Terminologia rozrostów endometrium została odzwierciedlona w *Słowniku morfologicznym usystematyzowanej nomenklatury medycznej* (SNOMED®), zmodyfikowanym zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia i Międzynarodowego Towarzystwa Patologów Ginekologicznych (ISGP) [30].

W 1999 r. Europejska Grupa Ekspertów (*The European Group of Experts in Gynaecological Pathology*) zaproponowała nową, uproszczoną klasyfikację rozrostów błony śluzowej trzonu macicy, dzieląc rozrosty na dwie grupy [11]:

- *endometrial hyperplasia* (EH),
- *endometrioid neoplasia* (EN).

W tym samym czasie Mutter i *The Endometrial Collaborative Group* (grupa histopatologów, klinicystów, genetyków i biologów) zaproponowali podział na trzy grupy oparty na kryteriach EIN [12–17].

- łagodny rozrost błony śluzowej macicy,
- endometrialna śródnałtkowa neoplazja EIN,
- rak.

Mutter i wsp. uważają, że rozrost prosty jest morfologiczną reakcją błony śluzowej macicy na wzmożone działanie estrogenów i brak owulacji, a termin EIN rezerwują dla rzeczywistych stanów przedrakowych.

Porównanie klasyfikacji rozrostów błony śluzowej macicy wg WHO z nowymi uproszczonymi klasyfikacjami (EIN, EN) przedstawia tab. I. Ewolucję systemów klasyfikacyjnych zmian rozrostowych błony śluzowej macicy przedstawiono w tab. II.

### Wady klasyfikacji rozrostów błony śluzowej macicy wg WHO z 1994 r.

Najbardziej rozpowszechniona obecnie klasyfikacja rozrostów błony śluzowej macicy wg WHO z 1994 r., uznawana za *złoty standard*, wykazuje wiele wad. Jedną z najczęściej zgłaszanych w literaturze fachowej jest niska powtarzalność rozpoznań histopatologicznych. Stopień zgodności wyników badań histopatologicznych tego samego materiału tkankowego, wykonywanych

**Tab. I.** Podział rozrostów błony śluzowej macicy wg WHO oraz przy użyciu kryteriów EN i EIN

Klasyfikacja WHO	System EIN	System Europejskiej Grupy Ekspertów
(Scully i wsp. 1994 r.)	(Mutter i wsp. 2000 r.)	(Bergeron i wsp. 1999 r.)
rozrost prosty bez atypii	rozrost błony śluzowej trzonu macicy ( <i>endometrial hyperplasia</i> – EH)	rozrost błony śluzowej trzonu macicy ( <i>endometrial hyperplasia</i> –EH)
rozrost złożony bez atypii		
rozrost prosty atypowy	endometrialna śródnabłonkowa neoplazja ( <i>endometrial intraepithelial neoplasia</i> – EIN)	endometrialna neoplazja ( <i>endometrioid neoplasia</i> – EN)
rozrost złożony		

**Tab. II.** Ewolucja systemów klasyfikacyjnych rozrostów błony śluzowej macicy

Badacze	Charakterystyka klasyfikacji			
Beutler i Dockerty	torbielowaty	gruczolowy		gruczolowy z atypią
Cambell i Barter	łagodny	atypowy typ I	atypowy typ II	atypowy typ III
Gusberg i Kaplan	łagodny gruczolakowaty	umiarkowany gruczolakowaty		znaczny gruczolakowaty
Gore i Hertig	torbielowaty	gruczolakowaty	niezróżnicowany	<i>carcinoma in situ</i>
Vellios	torbielowaty	gruczolakowaty	atypowy	<i>carcinoma in situ</i>
Hendrickson i Kernpson	bez atypii	łagodna atypia	umiarkowana atypia	znaczna atypia
Tavassoll i Kraus	torbielowaty		gruczolakowaty	atypowy
Kurman i Norris	prosty bez atypii		złożony bez atypii	prosty atypowy    złożony atypowy

przez różnych patologów stosujących klasyfikację WHO, ciągle jednak nie jest satysfakcjonujący.

Bergeron i wsp., badając zgodność rozpoznań histopatologicznych tego samego materiału tkankowego wśród 5 europejskich ekspertów w dziedzinie patomorfologii żeńskiego narządu rodowego wykazali, że zależy ona w dużym stopniu od liczby użytych kategorii diagnostycznych. Jeśli wyróżniono 7 kategorii diagnostycznych (rozrost prosty, złożony, atypowy, dobrze zróżnicowany gruczolakorak, endometrium proliferacyjne, endometrium wydzielnicze, inna zmiana), to zgodność między badaczami wynosiła średnio 56% (43–67%). Jeśli liczbę możliwych rozpoznań histopatologicznych zmniejszono do 4 (rozrost prosty i złożony połączono w jedną grupę, endometrium proliferacyjne, wydzielnicze i grupę określoną jako inne zmiany zaliczono do kategorii cykliczne zmiany endometrium), to zgodność wyników badania histopatologicznego była wyższa i wynosiła średnio 64% (54–73%). Jeśli natomiast wyróżniono tylko 3 kategorie diagnostyczne – rozrost, zmiany cykliczne endometrium oraz endometrialną neoplazję – *endometrioid neoplasia* (powstała z połączenia grup rozrostu atypowego i gruczolakoraka), to zgodność ta była najwyższa i wynosiła 70–82% (średnio 76%). Wśród wymienionych kategorii największy problem stanowiło rozpoznawanie rozrostu złożonego i atypowego [11]. Ba-

dając powtarzalność histopatologicznych rozpoznań rozrostów endometrium podobne wyniki uzyskali Kendall i wsp. [18].

Kolejną wadą klasyfikacji rozrostów endometrium z 1994 r. jest brak precyzyjnych obiektywnych architektonicznych kryteriów dla poszczególnych typów rozrostu. Trudne jest zatem odróżnienie rozrostu prostego nieatypowego od złożonego nieatypowego, ponieważ w obu przypadkach pojawiają się często identyczne zmiany mikroskopowe, dotyczące struktur gruczołów i wyglądu komórek, pomijając już fakt, że w badanej próbce materiału mogą występować jednocześnie zmiany typowe dla obu typów rozrostów.

Pojawia się zatem pytanie, czy konieczny jest podział rozrostów bez atypii na 2 oddzielne podgrupy? Jedynym uzasadnieniem takiego podziału byłyby różnice w postępowaniu terapeutycznym. Jednak w literaturze istnieje zgodność, że rozrosty bez atypii komórkowej wiążą się z minimalnym ryzykiem progresji do raka trzonu macicy (1% – rozrost prosty, 3% – rozrost złożony) i nie wymagają radykalnego leczenia. Dlatego też logicznym i postulowanym przez wielu klinicystów pomysłem wydaje się połączenie obu tych podgrup w jedną kategorię nozologiczną [11–18].

Kolejnym istotnym problemem w klasyfikacji rozrostów wg WHO jest brak stałej i precyzyjnej definicji aty-

pii komórkowej. Również podział rozrostów atypowych na prosty i złożony wydaje się zbędny, ze względu na znaczne trudności w odróżnianiu obu typów zmian w mikroskopie świetlnym, jak również podobne postępowanie lecznicze (ze względu na ryzyko progresji atypowej hiperplazji do raka wynoszące 15–45% obie grupy zmian należy traktować jako wczesny etap nowotworzenia). Należy przy tym podkreślić, że rozrost prosty atypowy, charakteryzujący się małym zaburzeniem architektury endometrium z obecnością atypii komórkowej w praktyce występuje bardzo rzadko i rzadko rozpoznawany jest przez patomorfologów.

Bergeron sugeruje nawet połączenie rozrostów atypowych i gruczolakoraka endometrium w jedną grupę, nazwaną *endometrioid neoplasia* (EN). Zwiększa to znacznie powtarzalność i zgodność rozpoznań wśród histopatologów [11].

Klasyfikacja WHO nie uwzględnia ogniskowego początku zmian przednowotworowych. Materiał, na podstawie którego stawia się rozpoznanie, często nie jest reprezentatywny i może nie zawierać najbardziej zaawansowanej zmiany. W ramach tego samego endometrium jego wygląd może być różny, odmienny w różnych polach widzenia mikroskopu, a więc niejednorodny. Obszary o prawidłowej budowie często przylegają do prostych zmian torbielowatych lub złożonych procesów rozrostowych, ogniska rozrostu atypowego z kolei często współistnieją z rakiem – Trimble i wsp. stwierdzili współwystępowanie raka z rozrostem złożonym atypowym w 42,6% badanych przypadków [19]. Problemem staje się zatem odpowiedź na pytanie, który z obserwowanych obszarów ma rzeczywiście znaczenie diagnostyczne.

Inne wady omawianej klasyfikacji, to nieuwzględnianie aktualnego stanu hormonalnego kobiety, mogącego mieć wpływ na architekturę błony śluzowej macicy (cykle bezowulacyjne, stosowanie hormonalnej terapii).

Brak sztywnych kryteriów diagnostycznych dla poszczególnych typów rozrostu sprawia, że występują liczne modyfikacje ich klasyfikacji. Niektórzy patolodzy łączą rozrost prosty i złożony atypowy w jedną kategorię rozrostów atypowych, inni dzielą każdą z 4 grup rozrostów na 3 podgrupy, wyróżniając ich charakter – łagodny, umiarkowany i ciężki. Rezultatem tego jest mnogość histopatologicznych rozpoznań.

Kolejnym ważnym problemem, wynikającym z stosowanej obecnie klasyfikacji rozrostów błony śluzowej macicy wg WHO jest problem niedoszacowania, czyli rozpoznawania w badaniu histopatologicznym materiału z jamy macicy zmiany o mniejszym zaawansowaniu niż wykazała późniejsza histerektomia, oraz przeszacowania, czyli rozpoznania zmiany bardziej zaawansowanej niż wykazała badanie pooperacyjne.

Kimuro i wsp., badając przypadki 33 pacjentek poddanych histerektomii z powodu rozrostu atypowego, potwierdzili w badaniu pooperacyjnym to rozpoznanie tylko u 27,2%. U kolejnych 27,2% rozpoznano raka błony ślu-

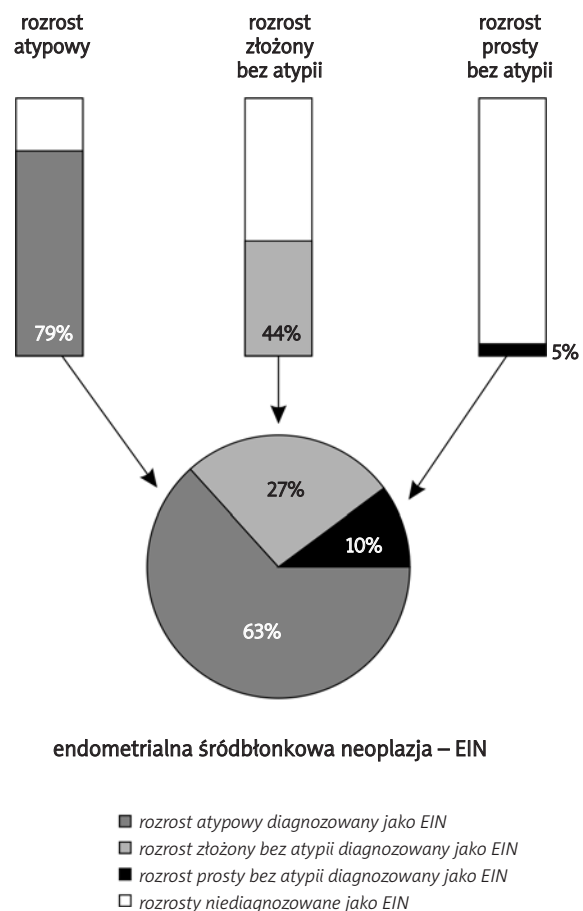
zowej macicy (niedoszacowanie), a u kolejnych 45,6% rozrosty bez atypii (przeszacowanie, nadmierne leczenie) [20]. Winkler i wsp. dowiedli, że pomyłki polegające na rozpoznaniu nieistniejącego w istocie rozrostu sięgają nawet 69% przypadków klinicznych [21].

Z kolei Trimble i wsp. stwierdzili występowanie raka u 42,6% pacjentek poddanych histerektomii z powodu rozrostu złożonego atypowego [19]. Podobne wyniki (43%) podają w badaniach Merisio i wsp. [22].

Nieprawidłowe diagnozowanie rozrostów błony śluzowej macicy wiąże się z nieodpowiednim, zbyt radykalnym lub zbyt łagodnym i zbyt późno podjętym leczeniem, zbędnymi kosztami zabiegów operacyjnych.

### Pojęcie endometrialnej śródnabłonkowej neoplazji – EIN

Endometrialna śródnabłonkowa neoplazja jest klonalną proliferacją architektonicznie i cytologicznie zmienionych gruczołów, które mają skłonność do przemiany złośliwej w raka trzonu macicy typu endometrialnego. EIN to nieinwazyjne zmiany, które rozwijają



Ryc. 1. Zgodność rozpoznań histopatologicznych wg WHO z klasyfikacją EIN [1]



się początkowo ogniskowo i przy współistnieniu dodatkowych uszkodzeń DNA mogą rozwinąć złośliwy fenotyp.

U prawie połowy zdrowych kobiet histologicznie prawidłowe endometrium proliferacyjne zawiera małą frakcję zmutowanych komórek gruczolowych (inaktywacja PTEN). Faza ta może być określona jako latentna, ponieważ gruczoloty zmienione genetycznie wyglądają prawidłowo pod mikroskopem świetlnym. Ta uśpiona faza cytologicznie i architektonicznie prawidłowych, ale genetycznie zmienionych komórek może przetrwać latami u prawidłowo miesiączkujących kobiet. Przemiana w EIN wymaga odpowiednich czynników hormonalnych i kumulacji dodatkowych uszkodzeń genetycznych w przynajmniej jednej latentnej komórce przednowotworowej, której monoklonalny rozrost powoduje powstanie grup ciasno upakowanych i cytologicznie zmienionych gruczolów znanych jako EIN.

## EIN a WHO

Porównując klasyfikacje zmian błony śluzowej macicy wg WHO i przy użyciu kryteriów EIN należy zauważyć, że nie istnieje między nimi prosta korelacja. Mutter, Baak i Hecht stosując kryteria EIN dla zmian wcześniej sklasyfikowanych przy użyciu podziału WHO stwierdzili, że tylko 79% rozrostów atypowych, aż 44% rozrostów złożonych bez atypii, i aż 5% rozrostów prostych bez atypii to endometrialna śródnabłonkowa neoplazja (ryc. 1.).

## Subiektywne kryteria diagnostyczne EIN

Rozpoznawanie endometrialnej śródnabłonkowej neoplazji możliwe jest przez odpowiednio przeszkolonych i doświadczonych histopatologów przy użyciu zwykłego mikroskopu świetlnego i w rutynowym barwieniu badanego preparatu hematoksyliną i eozyną.

## Diagnostyka immunohistochemiczna zmian typu EIN

Zmiany przednowotworowe błony śluzowej macicy, z molekularnego punktu widzenia charakteryzują się inaktywacją genu PTEN (gen supresji guza). Mutacja ta jest pierwszym etapem wielostopniowego procesu kancerogenezy, poprzedza rozwój atypii komórkowej, dezintegracji i zatłoczenia gruczolów, a więc zmian widocznych w mikroskopie świetlnym [12–17]. Inaktywacja PTEN warunkuje większą skłonność nabłonka gruczolów endometrium do proliferacji, jak również zmniejsza podatność na apoptozę. Utratę funkcji PTEN stwierdza się w ok. 50% przypadków raka błony śluzowej macicy typu endometrialnego oraz w ok. 83% zmian typu EIN [17, 23].

## Wnioski

1. Powszechnie stosowana klasyfikacja rozrostów błony śluzowej macicy wg WHO z 1994 r. wykazuje zbyt małą powtarzalność rozpoznania.
2. Ze względu na brak implikacji klinicznych, podział rozrostów bez atypii na prosty i złożony, jak również rozrostów atypowych na 2 podgrupy wydaje się być zbędny.
3. Konieczne jest uproszczenie klasyfikacji zmian rozrostowych błony śluzowej macicy, opracowanie podziału, mającego odzwierciedlenie w postępowaniu klinicznym oraz precyzyjnych kryteriów rozpoznawania poszczególnych typów zmian.
4. Nowy podział zmian rozrostów błony śluzowej macicy na zmiany łagodne i endometrialną śródnabłonkową neoplazję wydaje się być satysfakcjonujący ze względu na wysoką powtarzalność, wyższą wartość w przewidywaniu progresji do raka trzonu macicy.

## Piśmiennictwo

1. Baak J, Mutter G, et al. EIN and WHO 94. *J Clin Pat* 2005; 58: 1-6.
2. Cullen T. *Cancer of the uterus; Its Pathology, Symptomatology, Diagnosis and Treatment*. NY: D Appleton and Co; New York, 1900.
3. Novak E, Yui E, et al. Relationship of endometrial hyperplasia to adenocarcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1936; 32: 674-98.
4. Hertig A, Sommers S. Genesis of endometrial carcinoma. I study of prior biopsies. *Cancer* 1949; 2: 946-56.
5. Campbell P, Barter R. The significance of atypical hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Br Common* 1961; 68: 668.
6. Gusberg S, Kaplan A. Precursors of corpus cancer. *Am J Obstet Gynaecol* 1963; 87: 662-74.
7. Vellios F. *Endometrial hyperplasia, precursors of endometrial carcinoma*. Pathology Annual. NY: Appleton-Century-Crofts, New York 1972; 201.
8. 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: 220-5.
9. Kurman R, Norris H. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer* 1982; 49: 2547-59.
10. Kurman R, Kaminski P, Norris H. The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403-12.
11. 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: 1102-8.
12. Mutter G. Diagnosis of premalignant endometrial disease. *J Clin Pathol* 2002; 55: 326-31.
13. Mutter G, Baak J, Crum C, et al. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *J Pathol* 2000; 190: 462-9.
14. Mutter G, The Endometrial Collaborative Group. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? *Gynecol Oncol* 2000; 76: 287-90.
15. Mutter G, EIN Central [On Line]. Available at: URL: <http://www.endometrium.org>, 2006.
16. Mutter G. Histopathology of genetically defined endometrial precancers. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19: 301-9.
17. Mutter G, Ince T, Baak J, et al. Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium. *Cancer Res* 2001; 6: 4311-4.
18. 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: 1012-9.
19. 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.

20. 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- 6.
21. Winkler B, Alvarez S, Richart M. Pitfalls in the diagnosis of endometrial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 185-94.
22. 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: 107-11.
23. Maia H, Maltez A, Athayde C. Detection of endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) in postmenopausal endometrium. *Maturitas* 2003; 46: 153-61.