

УДК: 618.14-065.819.8

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-13\(31\)-783-790](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-13(31)-783-790)

**Полякова Євгенія Миколаївна** заочний аспірант Харківський Національний Медичний Університет, кафедра акушерства та гінекології №1, м. Харків, заступник медичного директора КНП «Пологовий будинок №3» ЗМР, вул. Бочарова 11, м. Запоріжжя, <https://orcid.org/0000-0002-1257-1543>

**Щербина Микола Олександрович** доктор медичних наук, проф. зав. кафедри акушерства та гінекології №1 Харківський Національний Медичний Університет, пр. Науки 4, м. Харків

## **МОРФОЛОГІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ЕНДОМЕТРІЯ В КОНТЕКСТІ НОВИХ КЛАСИФІКАЦІЙНИХ КРИТЕРІЇВ**

**Антоація.** Гістологічне дослідження ендометріальної тканини вважається основним та авторитетним методом виявлення гіперпластичних змін. Через велику інформативність цього методу він став основним у виявленні патологічних станів ендометрія.

На сьогоднішній день проблема полягає в невідповідності між класифікаціями, що не забезпечують точних критеріїв для діагностування гіперплазії ендометрія, враховуючи її морфологічні характеристики. Така координована класифікація допоможе як патоморфологам, так і лікарям, оскільки від неї може залежати результат лікування та долю пацієнта.

Аналіз джерел показує, що гіперплазія ендометрія без атипії зазвичай не має генетичних відхилень і рідко переходить у ракову патологію, особливо при взаємодії з аномальними гормональними впливами. Проте, гіперплазія ендометрія з атипією може бути предиктором раку у чверти випадків.

Категорія залозистої гіперплазії ендометрія, що включає активні та пасивні форми, добре відома у патології. Цей поділ важливий при аналізі морфології ендометрія. Але, незважаючи на її значущість, вона часом ігнорується в сучасних класифікаціях. Особливо це стосується пацієнтів з метаболічними проблемами, такими як розлади обміну жирів.

Сучасний класифікатор має певні недоліки. Наявні розбіжності призводять до ускладнень у діагностиці та виборі лікування. Більше того, класифікація ВООЗ опирається на морфологічні характеристики, оцінка яких може бути об'єктивною, що веде до неточностей в діагностуванні.

Так, різні спеціалісти можуть приходити до різних висновків, вивчаючи однакові проби, через труднощі у відтворенні морфологічного діагнозу. Тому потрібна нова класифікація для гіперпластичних процесів ендометрія.

**Ключові слова.** гіперплазія ендометрія, морфологічні зміни, класифікація

**Poliakova Yevheniia Mykolaivna** Interim medical director, Municipal Non-Commercial Enterprise “Maternity Hospital #3” of the Zaporizhzhia City Council, Bocharova St.11, Zaporizhzhia, <https://orcid.org/0000-0002-1257-1543>

**Shcherbina Mykola Oleksandrovych** Doctor of Medicine Professor, Kharkiv National Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology #1, Head of department, Nauky Ave. 4, Kharkiv

## MORPHOLOGICAL TRANSFORMATIONS OF THE ENDOMETRIUM IN THE CONTEXT OF NEW CLASSIFICATION CRITERIA

**Abstract.** Histological examination of endometrial tissue is considered the primary and authoritative method for detecting hyperplastic changes. Due to the high informativeness of this method, it has become the main tool for identifying pathological conditions of the endometrium.

As of today, the issue lies in the discrepancies between classifications that do not provide precise criteria for diagnosing endometrial hyperplasia, taking into account its morphological features. Such a coordinated classification would benefit both pathomorphologists and doctors, as the outcome of treatment and the fate of the patient may depend on it.

Reviewing the literature indicates that endometrial hyperplasia without atypia typically lacks genetic anomalies and seldom transitions into cancer, especially when influenced by abnormal hormonal interactions. However, endometrial hyperplasia with atypia can predict cancer in a quarter of cases.

The category of glandular hyperplasia of the endometrium, which includes active and passive forms, is well-known in pathology. This division is crucial in analyzing the morphology of the endometrium. However, despite its significance, it is sometimes overlooked in modern classifications. This is particularly relevant for patients with metabolic issues, such as lipid metabolism disorders.

The current classifier has certain flaws. Existing discrepancies lead to complications in diagnosis and treatment selection. Furthermore, the WHO classification relies on morphological features, the assessment of which can be subjective, resulting in diagnostic inaccuracies.

Thus, different experts might arrive at varied conclusions when studying the same samples due to challenges in replicating the morphological diagnosis. Hence, a new classification for hyperplastic processes of the endometrium is needed.

**Keywords.** endometrial hyperplasia, morphological changes, classification

**Постановка проблеми.** Гістологічний аналіз тканини ендометрія є визнаним і основоположним методом діагностики гіперпластичних змін [1,2]. Завдяки його високій інформативності, цей метод зараз є головним стандартом

у визначенні патологій ендометрія [3,4]. При цьому патоморфологічний аналіз і відповідний висновок мають ключове значення, оскільки дозволяють точно визначити напрямок лікування, стратегії спостереження та профілактичних заходів.

Однак сьогодні існує певна проблема у відсутності уніфікованої класифікації, яка б надавала б максимально точні діагностичні критерії гіперплазії ендометрія, враховуючи всі її морфологічні особливості. Така узгоджена класифікація була б корисною як для спеціалістів у сфері патоморфології, так і для практичних лікарів, оскільки від неї може залежати не лише успішність лікування, а й життя пацієнта.

**Аналіз основних досліджень і публікацій.** На сьогоднішній день актуальною залишається "Класифікація пухлин жіночої репродуктивної системи", розроблена під керівництвом Р. Дж. Курмана, затверджена у 2013 році та представлена ВООЗ у 2014 році [5]. Згідно з цією класифікацією розрізняють:

- гіперплазію без атипії,
- гіперплазію з атипією / ендометріюїдну інтраепітеліальну гіперплазію
- рак ендометрія.

Ця класифікація чітка та зручна для практичного застосування, оскільки вона надає чіткі рекомендації для лікування. Проте не варто забувати про раніше існуючі класифікації, які також мали свої переваги і допомагали в діагностиці. Ці раніші версії дозволяли глибше розуміти патологічні зміни ендометрія, хоча і могли бути дещо складнішими для практичних лікарів. Зокрема, версії ВООЗ 1994 та 2003 років пропонували:

- гіперплазію без атипії, а в її складі просту та комплексну (аденоматозну) гіперплазію;
- гіперплазію з атипією, яку також підрозділяли на просту та комплексну.

**Мета статті.** Основною ціллю статті є – аналіз діючих класифікацій.

**Виклад основного матеріалу.** Не можна заперечувати того, що присутність атипії часто слугує індикатором підвищеного ризику, а іноді – і початковою стадією онкологічного процесу. Це явище потребує докладного діагностування, стеження і своєчасного лікування. Втім, у старіших класифікаціях поділ гіперплазії на просту та комплексну часто призводив до діагностичних помилок, які впливали на результати лікування [6–8]. Це стало стимулом до розробки нової, більш узагальненої класифікації, яка б спростила процес ідентифікації потенційно небезпечних випадків онкопатології і сприяла вибору ефективної тактики лікування.

Попередні методики класифікації базувалися головним чином на аналізі епітеліального і стромального компонентів ендометрія. Однак сучасний класифікатор 2014 року інтегрує результати генетичних досліджень [9–11]. Ці

дані не лише підтверджують можливість переходу у злоякісний стан, але й допомагають оцінити ймовірність такого переходу. Головна інновація – це врахування генетичних аномалій у структурі ДНК клітин, що дозволило поділити стани ендометрія на дві категорії: з генетичними пошкодженнями та без них.

Вивчення літературних джерел свідчить, що гіперплазія ендометрія без атипії, як правило, не має генетичних змін і переходить у ракову форму в менш ніж 2% випадків, особливо при наявності аномальних гормональних впливів. З іншого боку, гіперплазія ендометрія з атипією може виявитися передвісником раку в 23% випадків.

Тим не менш, жодна з нині існуючих класифікацій не враховує ступінь активності гіперплазії ендометрія [12]. Відомо, що активність змін у ендометрії може бути різною, включаючи активні і менш активні форми гіперплазії. Ці форми відрізняються за характером, інтенсивністю та тривалістю патологічних змін у слизовій оболонці матки. Ці особливості можуть вказувати на різний рівень естрогенів у жінки. Звісно, що комплексна форма гіперплазії проявляється активніше, ніж проста, так само як і форма з атипією – активніше, ніж без неї.

Підрозділ залозистої гіперплазії ендометрія, що включає активну та спокійну форми, давно є відомим у сфері патологічної анатомії. Цей поділ активно використовується при аналізі та детальному вивченні морфологічних особливостей ендометрія. При формулюванні патоморфологічних висновків ця класифікація відіграє ключову роль.

Але, незважаючи на її важливість, вона часто залишається підзабутою в контексті сучасних класифікацій. Особливо актуальним є врахування цього підрозділу у пацієнтів з додатковими метаболічними викликами, зокрема, з порушеннями жирового і ліпідного обміну. Важливо розуміти, що активна форма гіперплазії свідчить про гострий стан гіперестрогенії, тоді як спокійна форма вказує на хронічний. Ця інформація може бути критичною для лікаря при визначенні найбільш ефективного підходу до лікування, так як відповідна тактика може відрізнитися в залежності від стадії гіперестрогенії.

Деякі наукові джерела навіть пропонують розширений підхід до класифікації, виокремлюючи гіперплазію на три форми: спокійну, помірно активну та активну. Різниця в активності може мати серйозний вплив на вибір клінічної тактики. Наприклад, при короткочасній гострій гіперестрогенії можливе більш збережливе лікування, тоді як тривалий процес гіперестрогенії на фоні метаболічних порушень вимагає більш радикального підходу.

Стосовно поліпів ендометрія, їх класифікація розвивалася з часом. У класифікації ВООЗ 1994 року поліпи ендометрія не виділялися окремо, але вже в 2004 році їх визнали як окремий елемент. В сучасних класифікаціях розглядаються різні форми поліпів ендометрія, що включають залозисті,



проліферуючі, аденоматозні та інші види. Це важливо для точної діагностики та адекватного лікування пацієнтів.

Отже, коли ми розглядаємо гіперпластичні захворювання ендометрія в рамках Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), можемо виділити декілька ключових пунктів: N 84.0 відноситься до поліпів тіла матки, N 85.0 – до залозистої гіперплазії ендометрія, а N 85.1 – до аденоматозної гіперплазії ендометрія.

Сучасна класифікація викликає декілька проблем. По-перше, існуючі розбіжності у класифікаціях призводять до ускладнення процесів, таких як шифрування медичного матеріалу, встановлення діагнозів, а також формування єдиного підходу до вибору лікувальної стратегії, діагностики та спостереження за пацієнтами.

Додатковим ускладнюючим чинником є те, що класифікація ВООЗ базується на морфологічних та цитологічних ознаках, оцінка яких може бути суб'єктивною. Це, в свою чергу, може призвести до невірної або надмірної діагнозу. Це підтверджується тим, що різні патологоанатоми можуть прийти до різних висновків, аналізуючи одні та ж мікропрепарати, через виклики, пов'язані з відтворюваністю морфологічного діагнозу.

З урахуванням цих проблем виникає насущна потреба у створенні єдиної термінології для гіперпластичних процесів і визначення чітких діагностичних та прогностичних критеріїв. Особливу увагу варто приділити біомолекулярним маркерам, які можуть надати високу точність у встановленні діагнозу, навіть якщо матеріал для дослідження є обмеженим.

В рамках проведеного дослідження було аналізовано 29 мікропрепаратів тканин ендометрія. При цьому було з'ясовано, що не завжди первинний діагноз, встановлений патологоанатомами, збігався з подальшими висновками. Зокрема, високий рівень розбіжностей спостерігався при діагностиці ендометріальної патології. Також не можна ігнорувати значущість встановлення правильного діагнозу, особливо у пацієнок з метаболічним синдромом.

Результати дослідження підтвердили, що патогістологічний метод є найбільш точним при діагностуванні поліпів тіла матки. При цьому правильний діагноз було встановлено лише у 37,5 % випадків, у 12,5 % була зафіксована гіпердіагностика, а в інших 50,0 % випадків була виявлена інша патологія, що має аналогічний ступінь важкості.

В дослідженні з гіперплазією ендометрія було виявлено, що якість діагностики залишається не ідеальною. Повне відповідання первинних та післядослідницьких діагнозів спостерігалось лише в 33,3% випадках. Щодо гіпердіагностики гіперплазії, такий розвиток подій було виявлено в 19,0% діагнозів. З іншого боку, в 47,7% випадках була виявлена помилкова оцінка ступеня серйозності патологічного стану. Зокрема, в порівнянні з первинними діагнозами, менш серйозна гіперплазія виявилася у 19,0% випадків. Тоді як в

інших 23,8% була виявлена інша патологія зі схожим ступенем серйозності або поєднана патологія. У 4,8% випадках післядослідницькі діагнози вказували на більш важкий стан хвороби.

Ці дані яскраво демонструють, що в більшості випадків післядослідницькі діагнози не збігалися з первинними. Особливу увагу варто звернути на неспівпадіння діагнозів у випадках з поєднаними патологіями, такими як залозисто-(мікро)поліпозна гіперплазія ендометрія. Після детального аналізу матеріалів з попередніми патогістологічними діагнозами в більшості випадків не було підтверджено або поліпоз, або наявність гіперплазії.

Важливо зрозуміти, що ці дані не обов'язково вказують на помилковість попередніх діагнозів. Це свідчить про певний ступінь суб'єктивізму в оцінці біоптатів ендометрія при використанні традиційних методів дослідження. Ця проблема акцентує на необхідності застосування більш об'єктивних методів, таких як імуноморфологія.

Точність діагностики також залежить від часу отримання біопсійного матеріалу. Невідповідність між клінічними та патогістологічними даними може бути зумовлена збором матеріалу в невідповідний період жіночого циклу.

Діагностика окремих патологій, наприклад, поліпів ендометрія, виявилася дещо точнішею. Було зафіксовано лише деяке незбігання діагнозів, зокрема, щодо супутньої залозистої гіперплазії.

Отримані результати дослідження мають велике клінічне значення, оскільки вони можуть впливати на вибір методу лікування пацієнтки. Так, тактика лікування пацієток з гіперплазією відличається від тактики лікування поліпів. З урахуванням особливостей пацієток з метаболічним синдромом, актуальність розробки нової класифікації патологій є беззаперечною.

На закінчення слід підкреслити, що хоча були розбіжності в діагнозах менш серйозних форм гіперплазії, думка дослідників щодо найбільш важких форм, таких як комплексна гіперплазія, зазвичай збігалася.

При аналізі гістологічного матеріалу було виявлено патологічні зміни більш високого ступеня важкості у випадках, коли первинний діагноз був залозиста гіперплазія ендометрія. Головним чином ці розбіжності стосувались характеристик процесу, а не самого діагнозу. Тобто, при повторному аналізі біоптатів, де було вказано наявність простої гіперплазії, виявлено ознаки її комплексної форми.

В цілому, розглядаючи випадки неспівпадіння діагнозів, можна підкреслити, що більшість з них належить до категорії гіперпластичних змін (за винятком ситуацій, коли патологічні зміни у ендометрії не були підтверджені). Зазвичай розбіжності в діагнозах обмежуються не тільки сферою гіперпластичних процесів, але й в межах їх важкості.

**Висновки.** Розбіжності у поглядах та формулюваннях патоморфологічних висновків акцентують на терміновість розробки нової

класифікації гіперпластичних процесів ендометрія. Альтернативно може бути оптимізована існуюча класифікація, вдосконалюючи критерії діагностики та враховуючи гормональні фази менструального циклу при визначенні оптимального часу для взяття біопсійного матеріалу.

#### **Література:**

1. Vellios F. Endometrial hyperplasias, precursors of endometrial carcinoma. *Pathol Annu* 1972; 7: 201–229.
2. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology* 2022; 140(6): 1061–1075. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004989.
3. Landrum LM, Zuna RE, Walker JL. Endometrial Hyperplasia, Estrogen Therapy, and the Prevention of Endometrial Cancer. *Clinical Gynecologic Oncology*, Elsevier; 2018. DOI: 10.1016/B978-0-323-40067-1.00004-8.
4. Montgomery BE, Daum GGS, Dunton CCJ, Montgomery B, Daum GGS, Dunton CCJ. *Endometrial Hyperplasia: A Review*. vol. 59. 2004. DOI: 10.1097/00006254-200405000-00025.
5. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P, Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO) for the U commission of the GOWG, Endometriumhyperplasien NW klassifikation Der. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde* 2015; 75(2): 135–136. DOI: 10.1055/s-0034-1396256.
6. Hannemann MM, Alexander HM, Cope NJ, Acheson N, Phillips A. Endometrial hyperplasia: a clinician's review. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* 2010; 20(4): 116–120. DOI: 10.1016/j.ogrm.2010.01.002.
7. Linkov F, Edwards R, Balk J, Yurkovetsky Z, Stadterman B, Lokshin A, *et al.* Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: Gaps in existing research of modifiable risk factors. *European Journal of Cancer* 2008; 44(12): 1632–1644. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.05.001.
8. Lacey J V, Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA, *et al.* Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(5): 788–792. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1315.
9. Giordano G, Gnetti L, Merisio C, Melpignano M. Postmenopausal status, hypertension and obesity as risk factors for malignant transformation in endometrial polyps. *Maturitas* 2007; 56(2): 190–197. DOI: 10.1016/j.maturitas.2006.08.002.
10. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, *et al.* Incidence of endometrial hyperplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009; 200(6). DOI: 10.1016/j.ajog.2009.02.032.
11. Horn LC, Meinel A, Handzel R, Einkenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Annals of Diagnostic Pathology* 2007; 11(4): 297–311. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2007.05.002.
12. Reed SD, Urban RR. Classification and diagnosis of endometrial hyperplasia. *UpToDate* 2019: 1–21.

#### **References:**

1. Vellios F. Endometrial hyperplasias, precursors of endometrial carcinoma. *Pathol Annu* 1972; 7: 201–229.
2. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology* 2022; 140(6): 1061–1075. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004989.

3. Landrum LM, Zuna RE, Walker JL. Endometrial Hyperplasia, Estrogen Therapy, and the Prevention of Endometrial Cancer. *Clinical Gynecologic Oncology*, Elsevier; 2018. DOI: 10.1016/B978-0-323-40067-1.00004-8.
4. Montgomery BE, Daum GGS, Dunton CCJ, Montgomery B, Daum GGS, Dunton CCJ. *Endometrial Hyperplasia: A Review*. vol. 59. 2004. DOI: 10.1097/00006254-200405000-00025.
5. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P, Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO) for the U commission of the GOWG, Endometriumhyperplasien NW klassifikation Der. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde* 2015; 75(2): 135–136. DOI: 10.1055/s-0034-1396256.
6. Hannemann MM, Alexander HM, Cope NJ, Acheson N, Phillips A. Endometrial hyperplasia: a clinician's review. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine* 2010; 20(4): 116–120. DOI: 10.1016/j.ogrm.2010.01.002.
7. Linkov F, Edwards R, Balk J, Yurkovetsky Z, Stadterman B, Lokshin A, *et al.* Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: Gaps in existing research of modifiable risk factors. *European Journal of Cancer* 2008; 44(12): 1632–1644. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.05.001.
8. Lacey J V, Sherman ME, Rush BB, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA, *et al.* Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(5): 788–792. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1315.
9. Giordano G, Gnetti L, Merisio C, Melpignano M. Postmenopausal status, hypertension and obesity as risk factors for malignant transformation in endometrial polyps. *Maturitas* 2007; 56(2): 190–197. DOI: 10.1016/j.maturitas.2006.08.002.
10. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, *et al.* Incidence of endometrial hyperplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009; 200(6). DOI: 10.1016/j.ajog.2009.02.032.
11. Horn LC, Meinel A, Handzel R, Einkenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Annals of Diagnostic Pathology* 2007; 11(4): 297–311. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2007.05.002.
12. Reed SD, Urban RR. Classification and diagnosis of endometrial hyperplasia. *UpToDate* 2019: 1–21.