

Pathologie der
weiblichen
Geschlechtsorgane
II.

Pathologie des Uterus

*Semmelweis Universität
II. Institut für Pathologie*



*2017/2018 - Frühjahrssemester
Dr. med. Tibor Glasz*



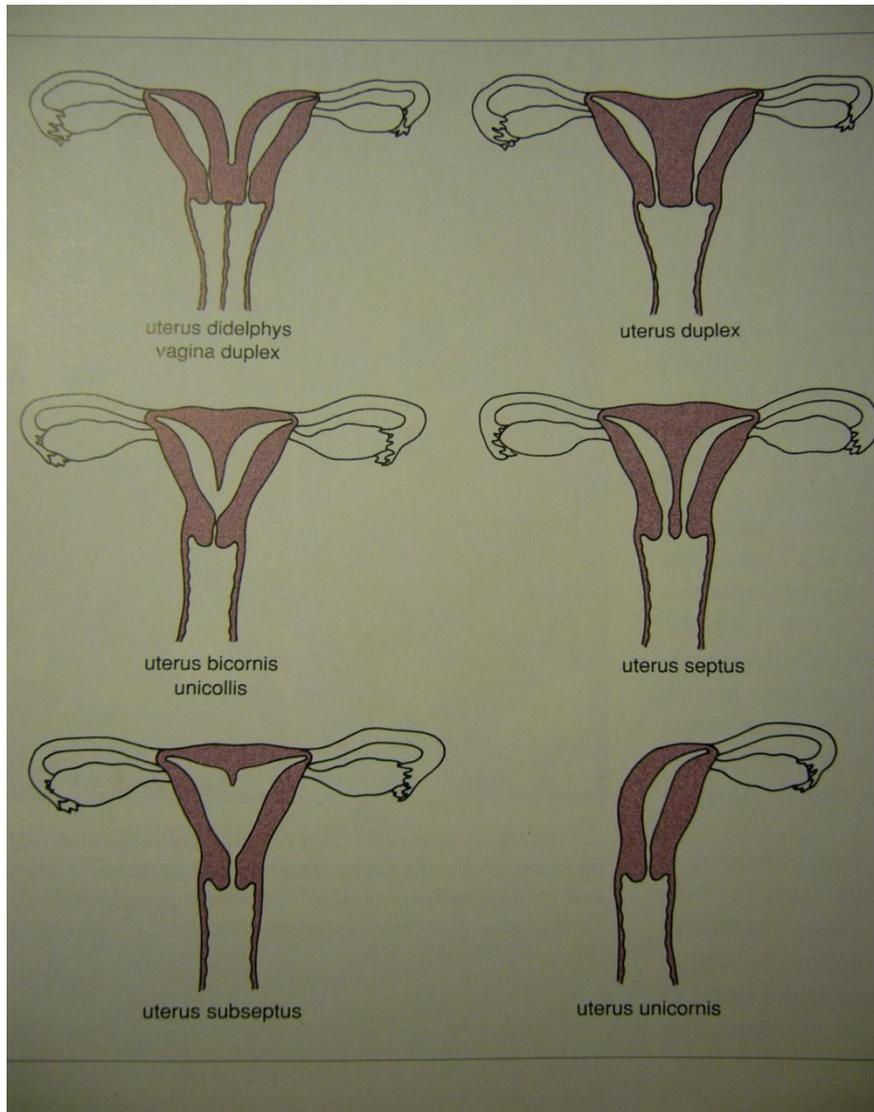
Allgemeine Bemerkungen

- Anatomische und funktionelle Regionen des Uterus:
 - Hals (*Cervix uteri*)
 - Isthmus (Teil zwischen den sog. *Ostium anatomicum internum* und *Ostium anatomicum histologicum*, Länge 7-8 mm)
 - Körper (*Corpus uteri*)
 - Anhangsgebilde (*Adnexa uteri*)
- Verhältnis zwischen Cervix und Corpus uteri
 - beim Geburt: 2:1 (mit einer Organgesamtlänge von 4 cm)
 - im Erwachsenenalter: 1:2
- Grösse und Gewicht des Uterus im Erwachsenenalter ist von den ausgetragenen Schwangerschaften abhängig
 - bei einer Nullipara – Gewicht 40-100 g; Länge 7,5-8,5 cm (die innere, sog. Sondenlänge: 6,5-7,5 cm), Breite 5 cm, Dicke 2,5 cm
 - bei einer Multipara – Gewicht: bis 250 g; Länge bis 12 cm, Breite bis 7 cm, Dicke bis 3,5 cm

Allgemeine Bemerkungen

- Endo- und Myometrium sind mesodermaler Herkunft
- Corpus uteri entsteht durch die Konfluierung der beiden Müller'schen-Röhren i.d. 8-9. Schwangerschaftswoche (Ssw.)
- histologisch ist das Neugeborenenendometrium dem Postmenopausalen ähnlich, und ist 0,5 mm breit. Bis zur Pubertät bleibt das Endometrium inaktiv, im geschlechtsreifen Alter zeigt es zyklische morphologische und funktionelle Veränderungen
- im Zyklus ist typischerweise die Sekretionsphase ziemlich konstant; Gesamtlänge des Zyklus zeigt jedoch Schwankungen zwischen 21-34 Tage. Durchschnittlicher Eintritt der Ovulation ist am 14 ± 2 Tag
- während der Schwangerschaft gesonderte Veränderungen dienen das Auferhalten und Entwicklung des Foeten
- nach der Menopause bleibt das Endometrium in einem an die Proliferationsphase erinnernden Zustand 'eingefroren' >> im späten Lebensalter entwickelt sich eine Endometriumsatrophie (*kleine, parallele, jedoch nicht an die Schleimhautoberfläche orientierte Drüsen teilweise mit zystischer Erweiterung, keine mitotische Aktivität, spindelzelliges Stroma*) >> mit Östrogengabe das 'stille' Endom. ist jeder Zeit 'aufzuwecken' (Vorsicht bei Östrogen-Langzeittherapie > siehe östrogenbedingte Malignitäten!).

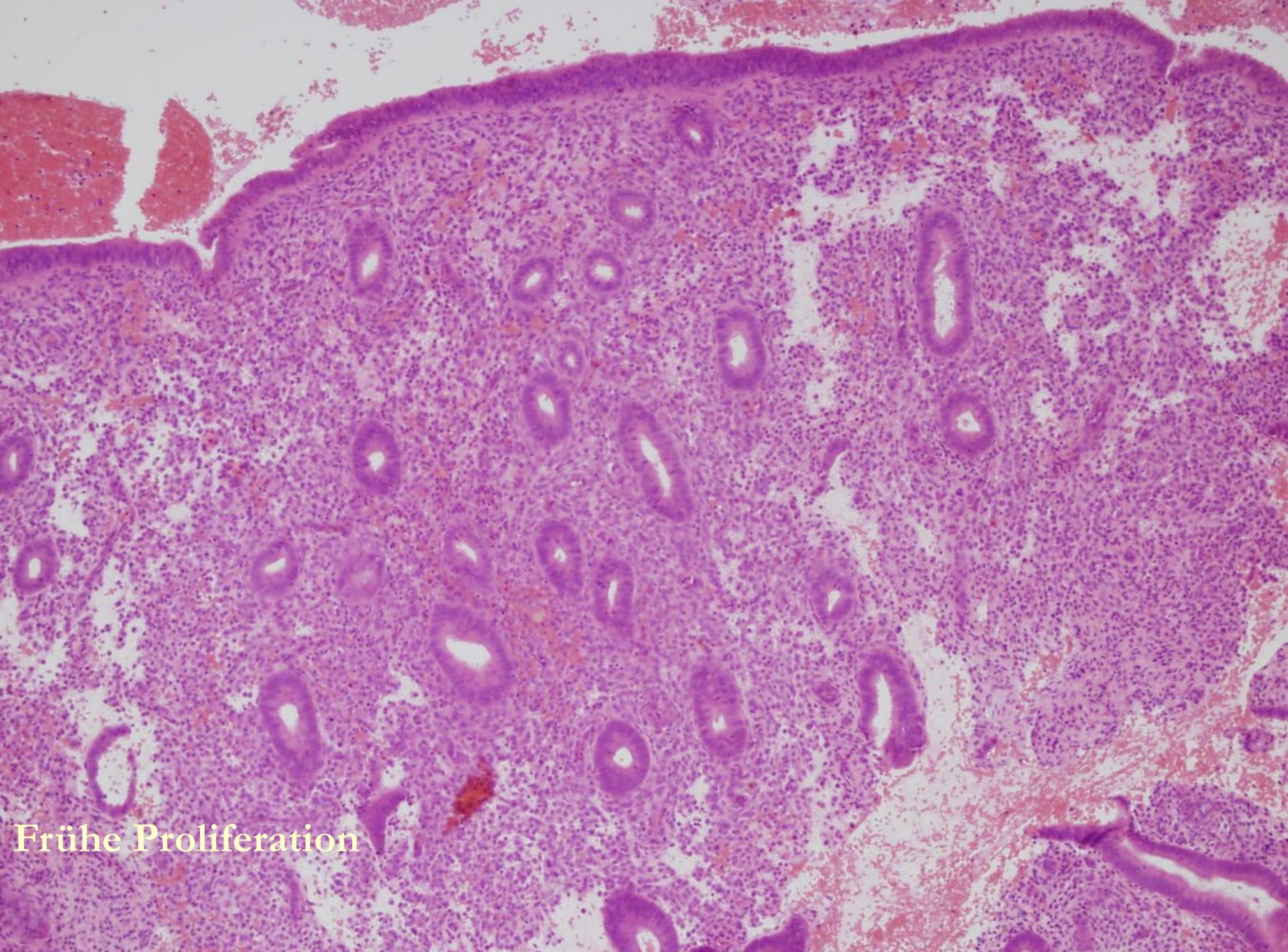
Allgemeine Bemerkungen



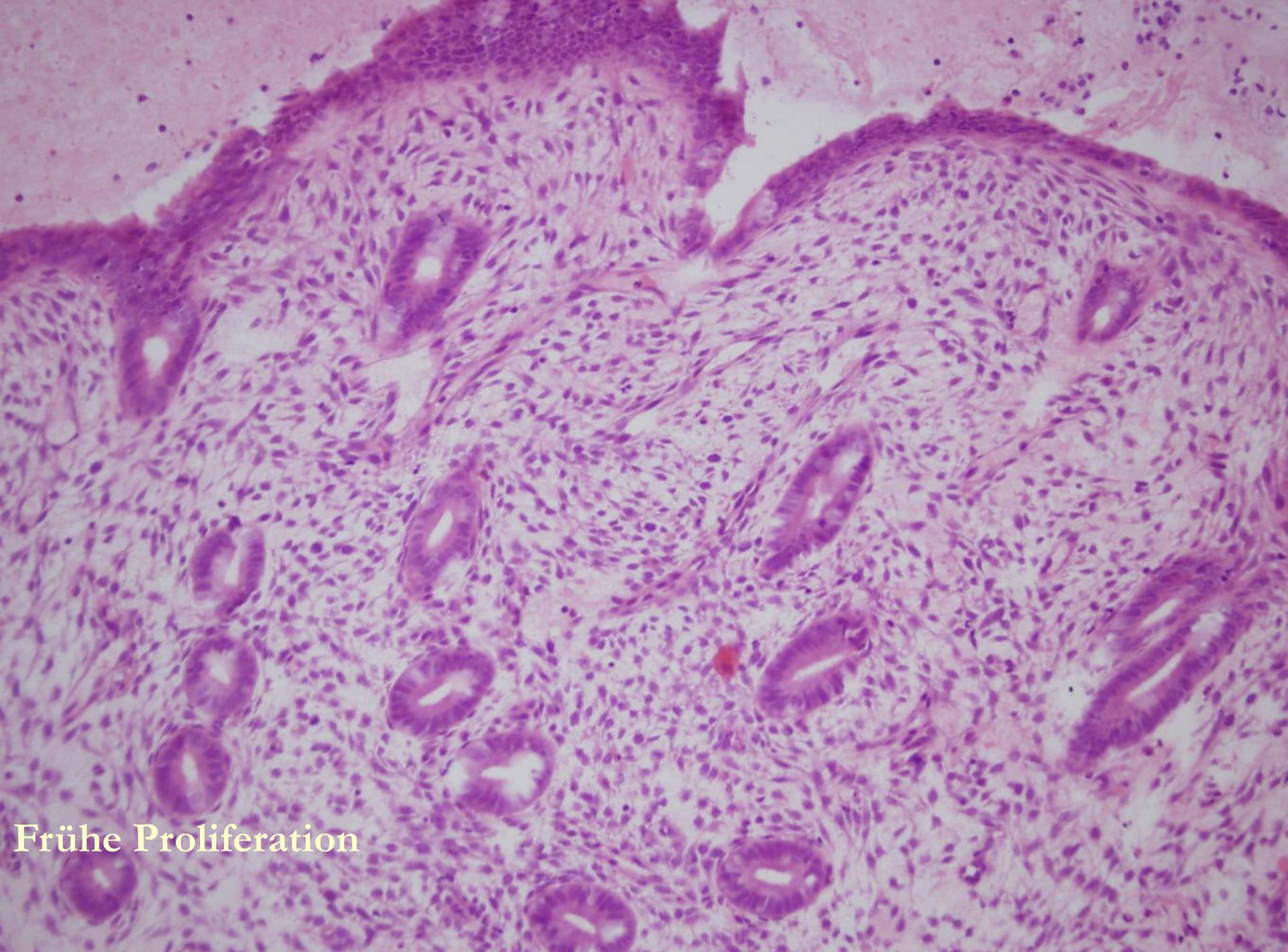
- angeborene morphologische Fehlbildungsvarianten des Uterus stammen aus gestörte Fusion der Müller'schen Röhre (Häufigkeitsrate 0,2-1/1000) und führen zu Infertilität, spontanen u/o. habitualen Aborten, pathologischen Schwangerschaften, sodaß eine operative Behandlung anzustreben ist

Normalzyklus des Endometriums

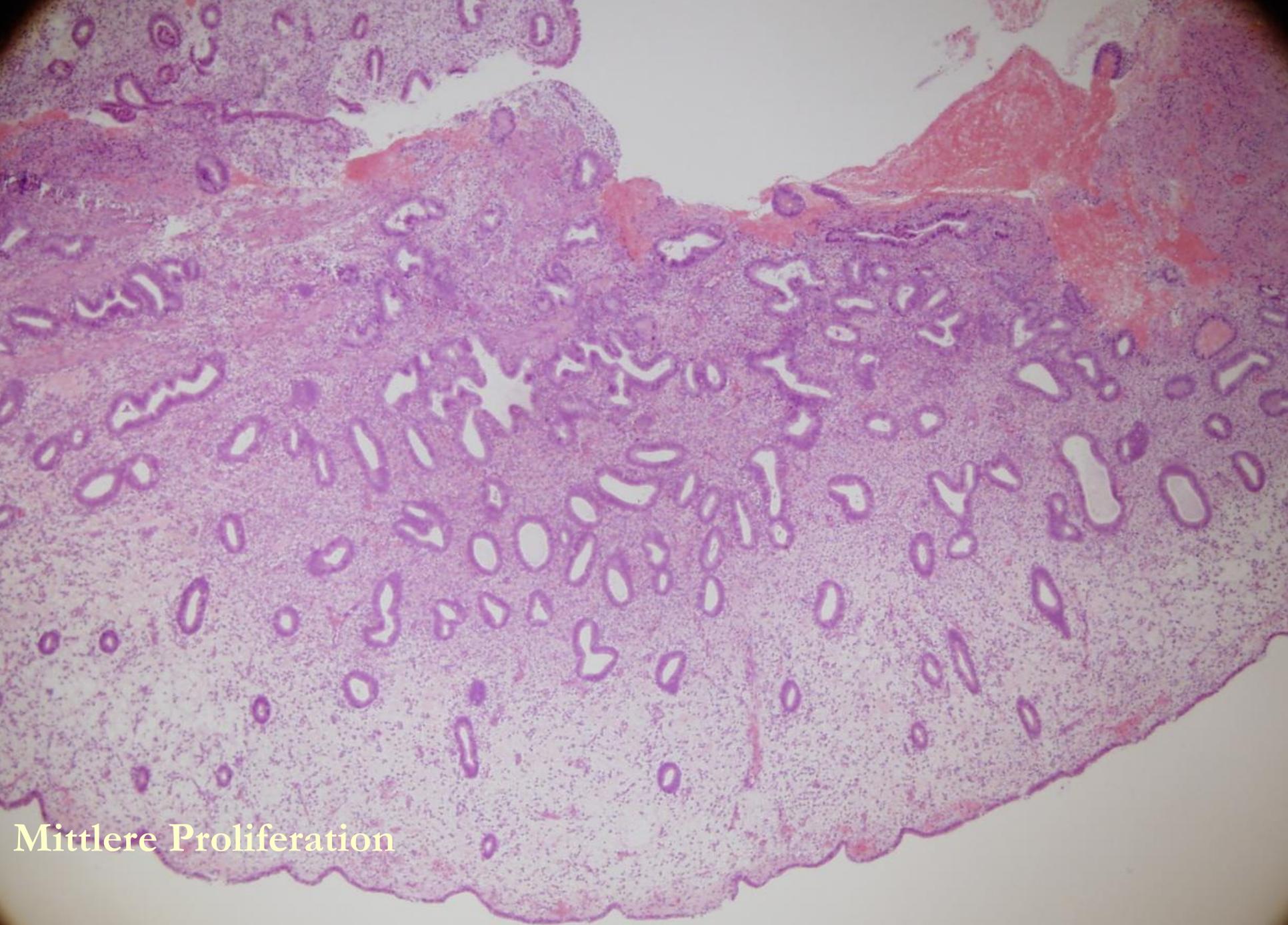




Frühe Proliferation



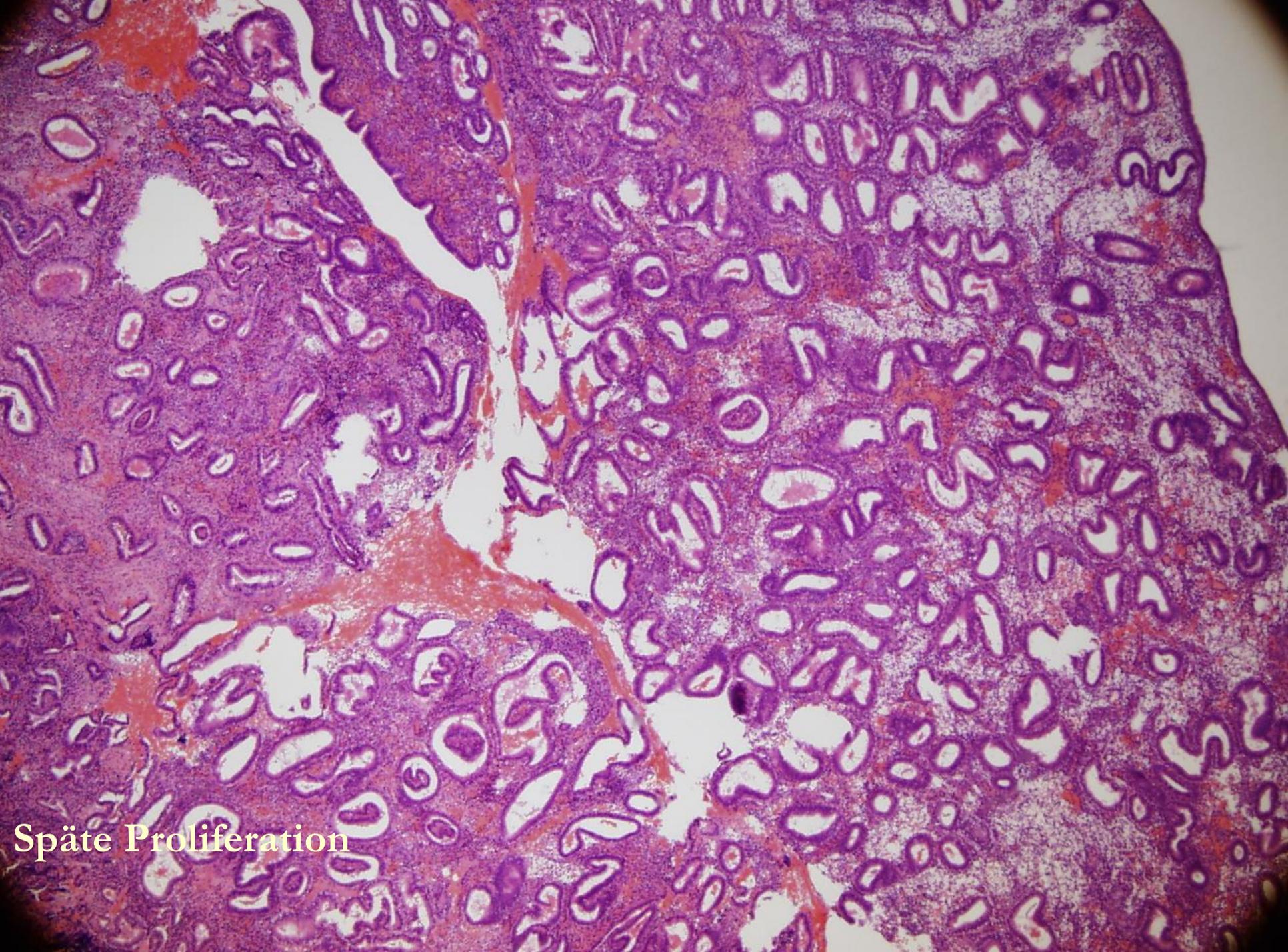
Frühe Proliferation



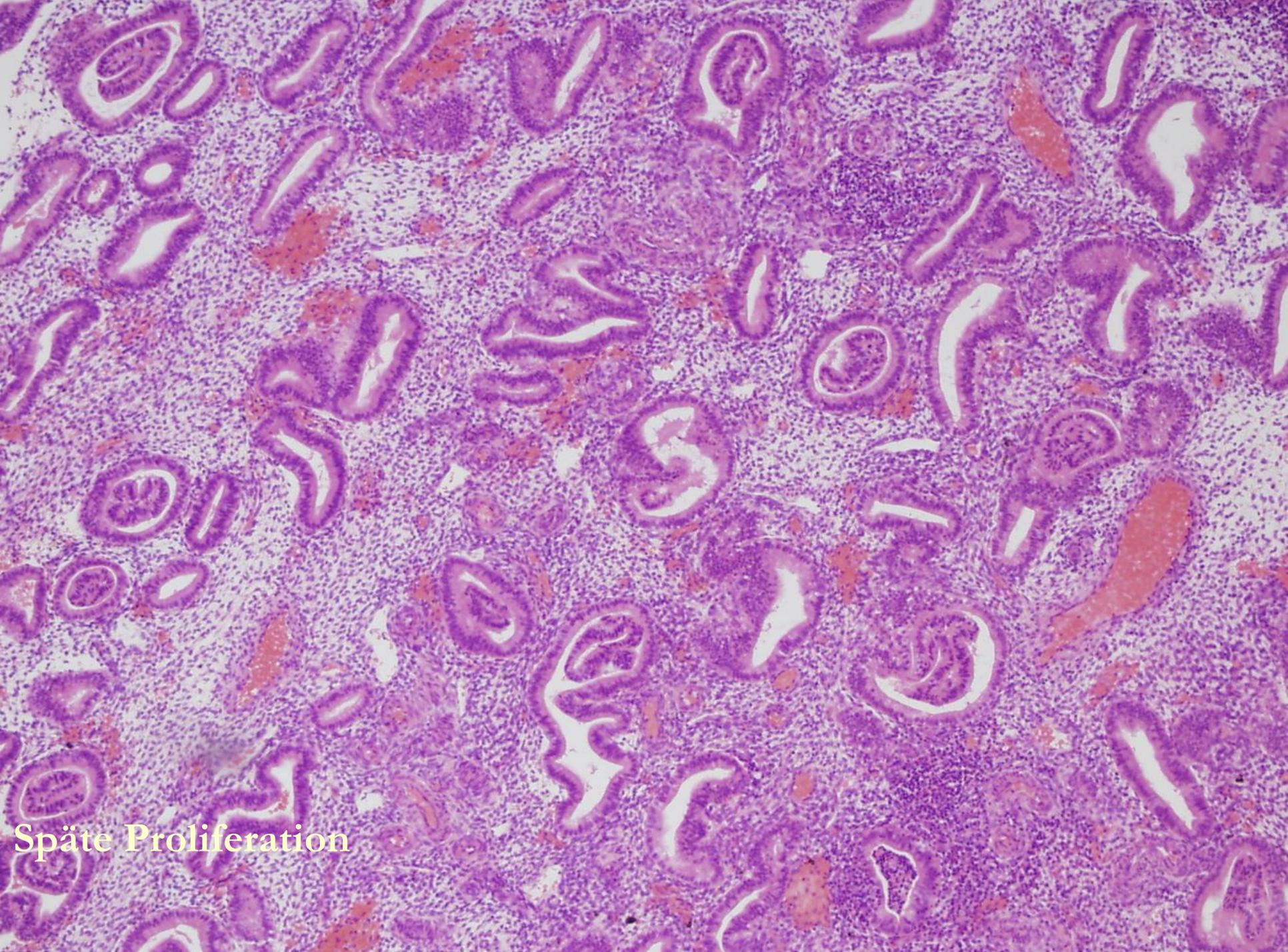
Mittlere Proliferation



Mittlere Proliferation



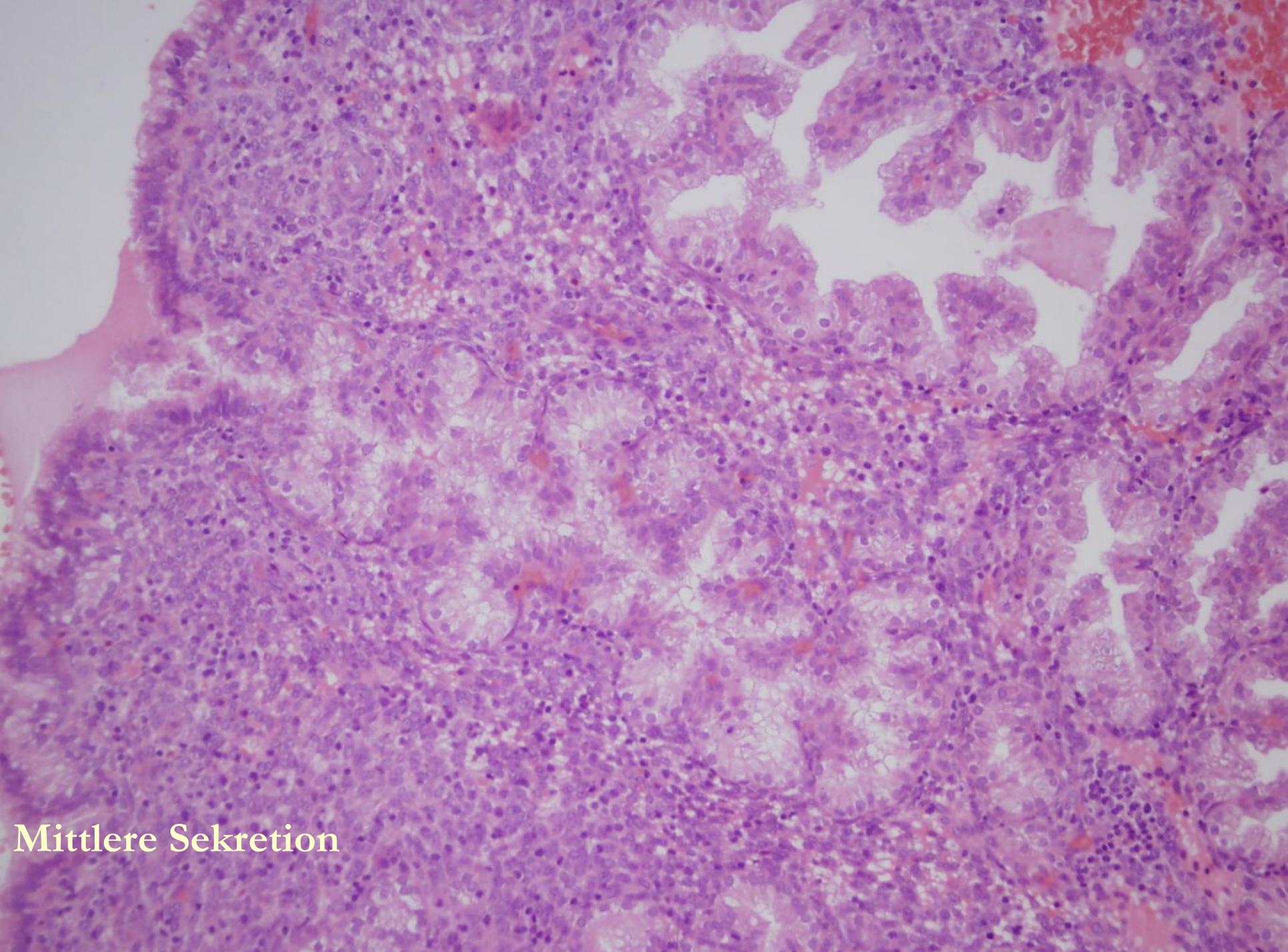
Späte Proliferation



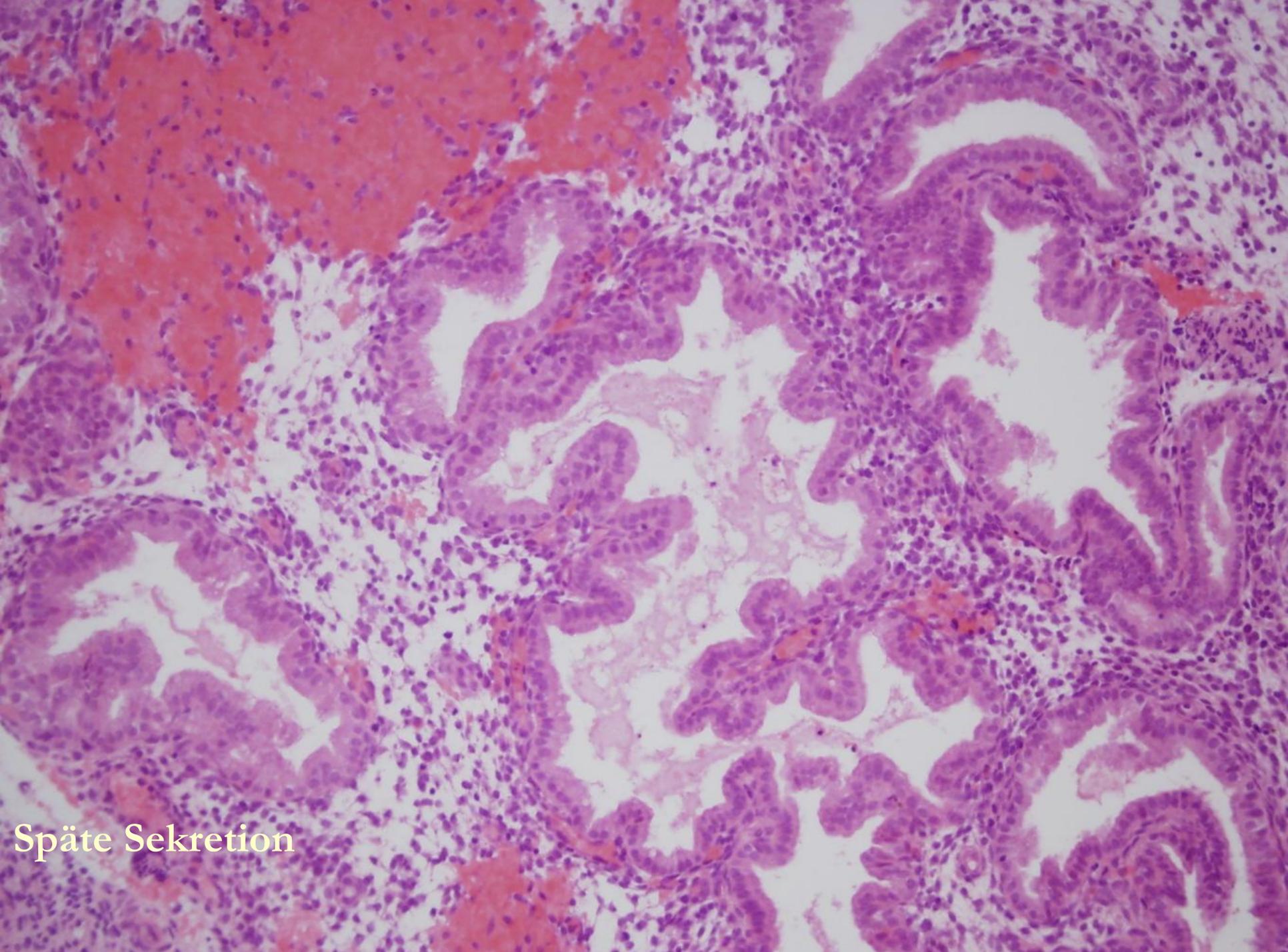
Späte Proliferation



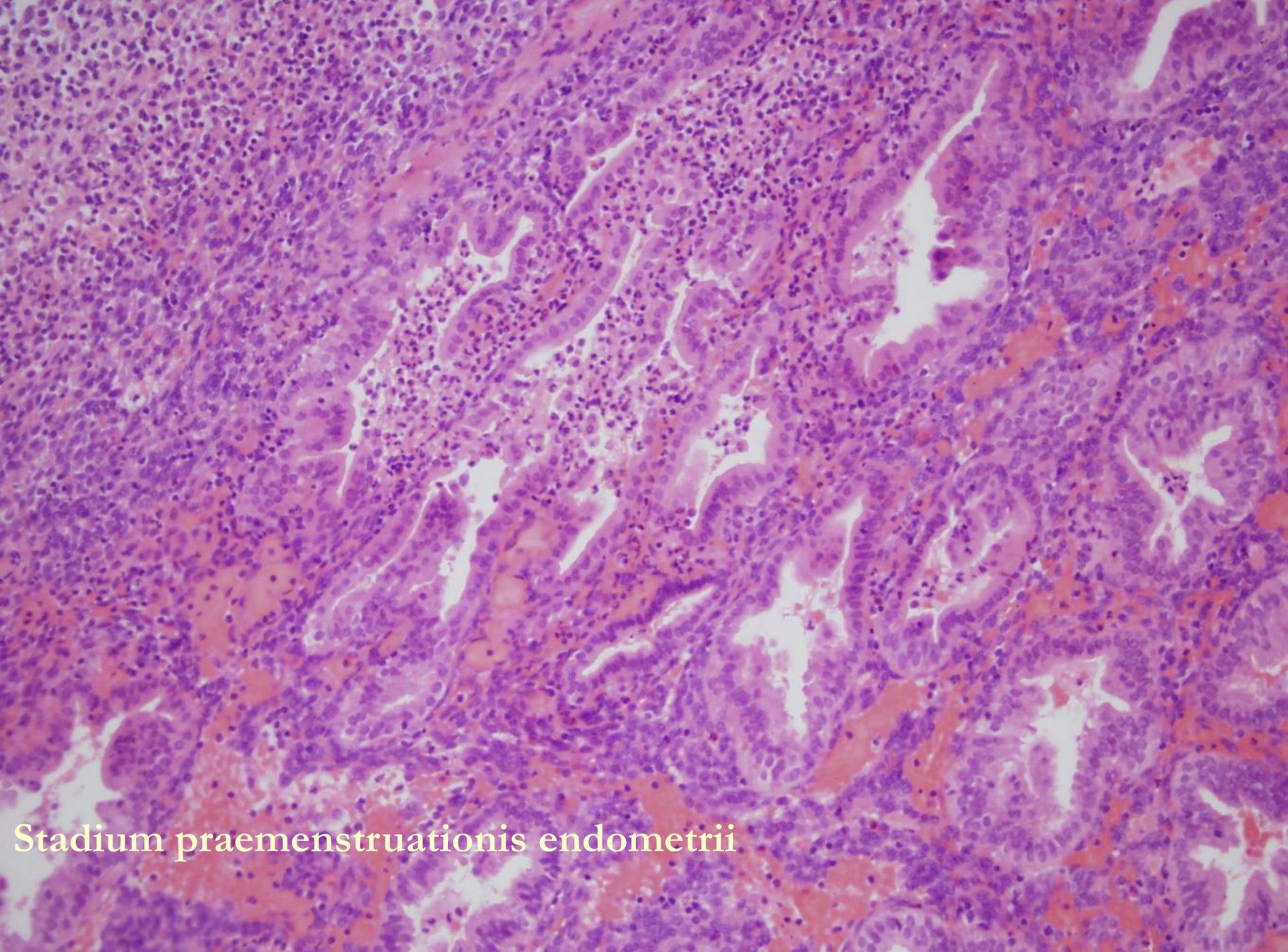
Frühe Sekretion: sog. subnukleäre Vakuolen



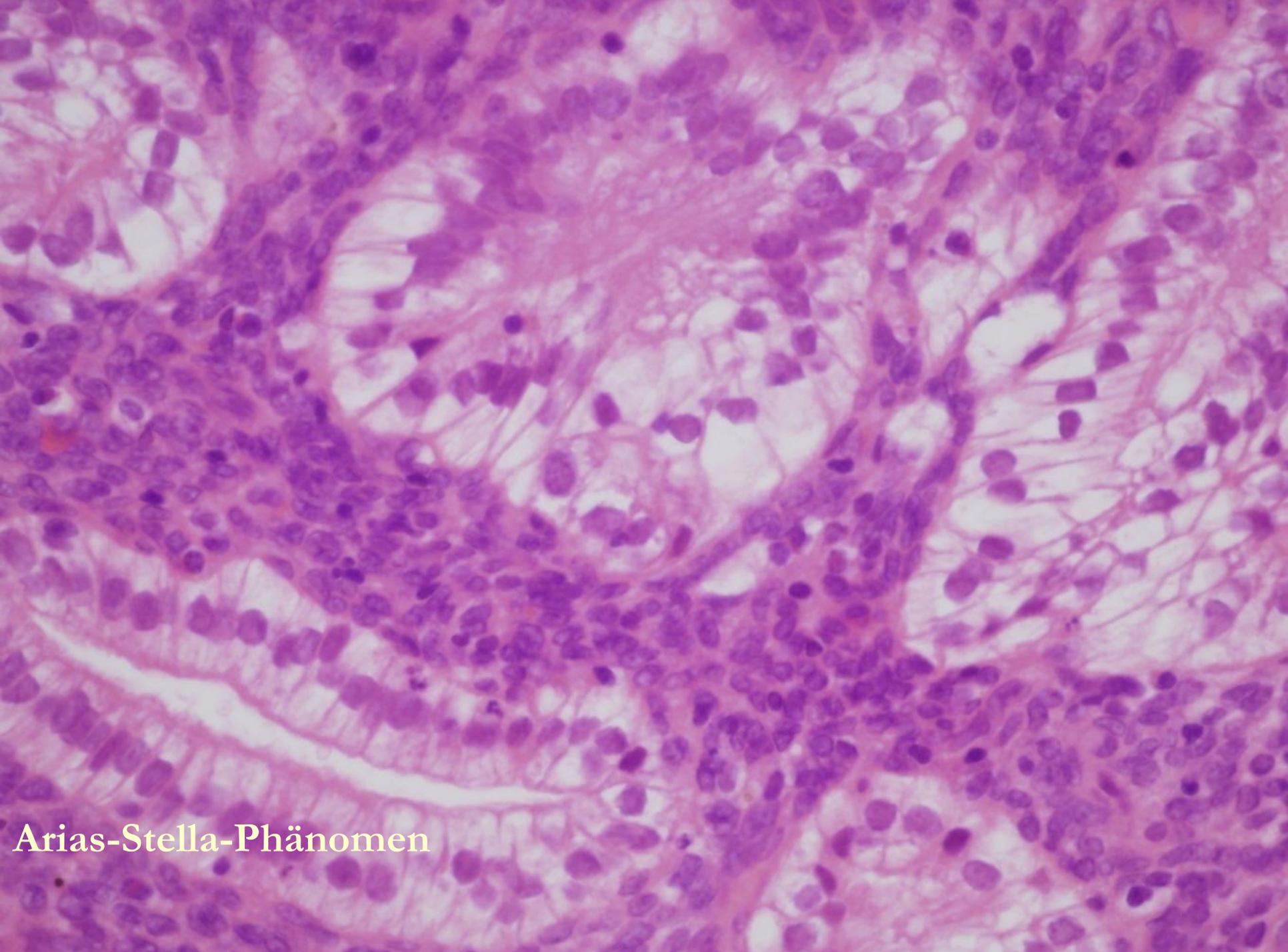
Mittlere Sekretion



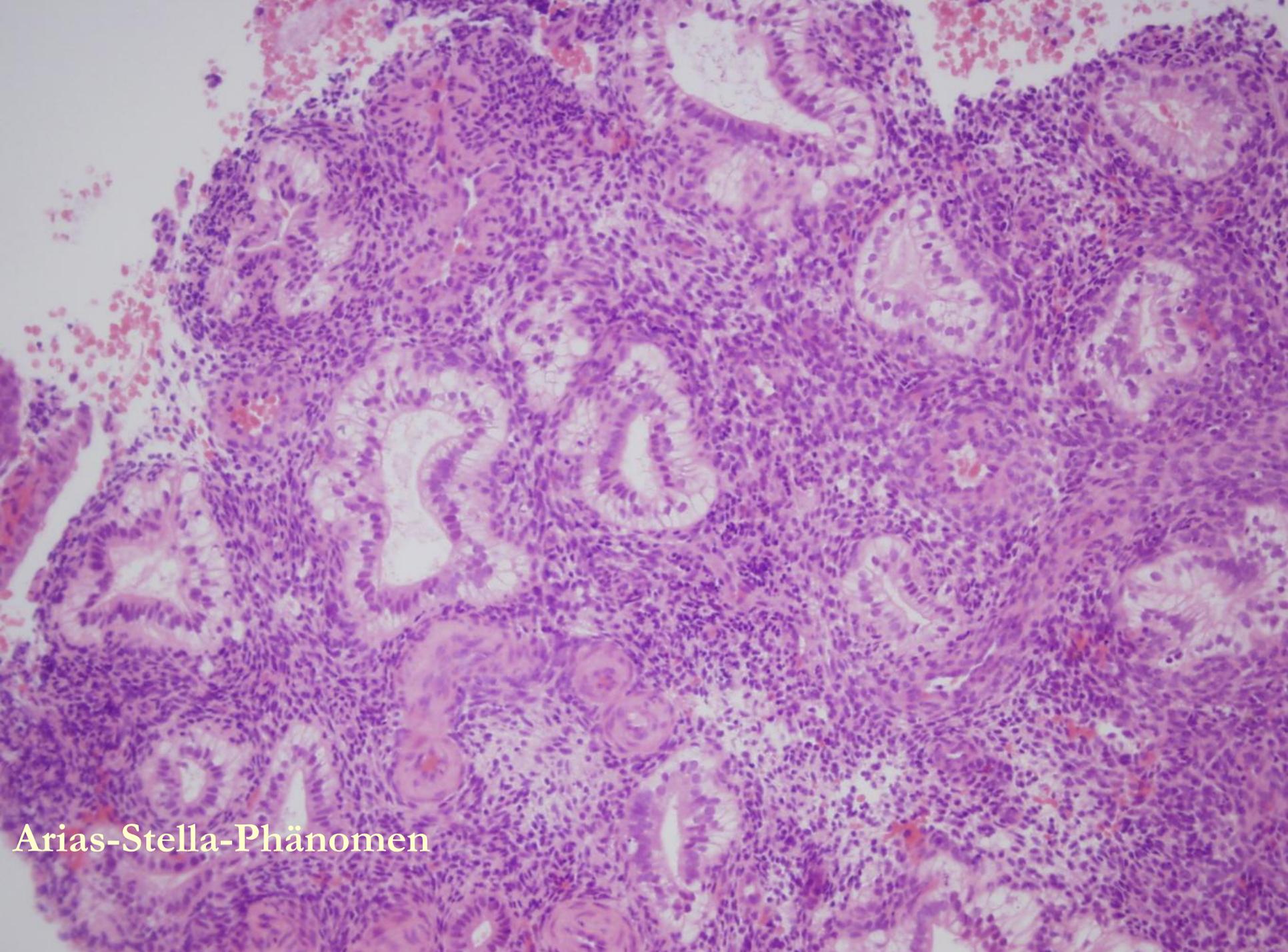
Späte Sekretion



Stadium praemenstruationis endometrii



Arias-Stella-Phänomen



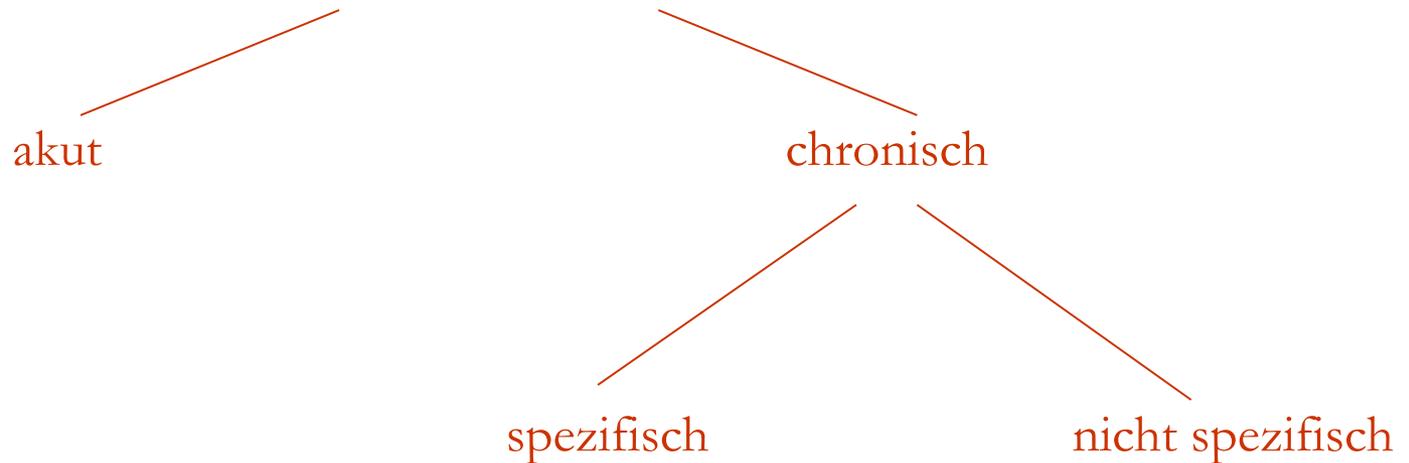
Arias-Stella-Phänomen

Endometritis



Endometritiden

- die meisten Endometritiden sind durch die *Cervix uteri* aufsteigende Entzündungen (eine hämatogene Streuung bzw. ein durch die Tuben deszendierender Vorgang ist sehr selten)
- eine aszendierende Endometritis ermöglicht Schwäche der zervikalen Barrierfunktion (wie bei Menses, Abort, Geburt, mechanisch-instrumentärem Eingriff / Abtragung, Hysteroskopie, usw./)
- Endometritiden sind nach Eigenschaften der entzündlichen Zellinfiltration zu klassifizieren



Akute Endometritis

- die meisten akuten Endometritiden kommen in Zusammenhang von obstetrischen Eingriffen bzw. Schwangerschaften vor (schwerste Form der a. E. ist das sog. *Febris/Sepsis puerperalis* – Kinderbettfieber /siehe **I. Semmelweis** – **Erarbeitung der Grundprinzipien der Antisepsis in einer Zeit (1847) wo über Mikroben noch nichts bekannt gewesen ist!**/)
- Erreger sind i.d. Regel *Streptococcus haemolyticus*, Staphylokokken, *Neisseria gonorrhoeae*, *Clostridium welchii*
- klinisch heilt sich eine Entzündung nach obstetrischen Eingriffen i.d. Regel mit dem ersten Menses spontan
- bei Zustand nach Schwangerschaft oder Abort retinierte Gewebsfragmente können die Heilung verzögern >> überinfizierte nekrotische Plazentaresten werden durch Abrasio unter Antibiotikungabe entfernt >> ohne zielgerichtete Behandlung kann die eitrige Entzündung durch das Myometrium (*Myometritis acuta phlegmonosa*) auf die benachbarten Kleinbeckenorgane übergreifen (*Perimetritis acuta, Parametriumphlegmone*) >> retrograde Ausdehnung kann eine V. femoralis-Thrombose verursachen mit dem schweren Bild eines *Phlegmasia alba dolens* (schmerzhafte Schwellung der befallenen unteren Extremität)
- histomorphologisch eine nicht hämorrhagische, fokal nekrotisierende Entzündung mit massenhaft Leukozyten, Ausbildung von Mikroabszessen im Stroma sowie in den Drüsenlichtungen

Chronische nicht spezifische Endometritis

- heute viel häufiger als die akute Endometritis
- mikrobiologisch ist eine Mischflora, insbes. *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoeae* nachweisbar. Ausgesprochen prädisponierend ist eine bakterielle Vaginose.
- klinisch kommt neben einer chronischen Endometritis oft auch eine mukopurulente Zervizitis bzw. Salpingitis vor, letztere schwerstenfalls von einem sog. *tubo-ovariellen Abszess* gefolgt. Dieses ganze Komplex von Entzündungen wird oft im Rahmen der sog. *PID (pelvic inflammatory disease)* zusammengefasst
- eine chronische nicht spezifische Endometritis auch ohne begleitende Salpingitis stört die Umgebung einer Schwangerschaft und verursacht eine gehinderte Fertilität

Chronische nicht spezifische Endometritis

- intrauterine Spirale (IUD – *intrauterine device*) verursacht häufig eine chronische Endometritis

- in 25-40% der Dauerträger von IUD haben relevante Entzündung
- geht häufig mit einer Aktinomykose einher (*Actinomyces israeli* – ein saprophytes, Gram–, anaerobes Bakterium, das keine normale Komponente der Zervix- und Vaginaflora ist, ist aber auch normal im Mund und Gastrointestinaltrakt vorhanden /s. Lacunae der Rachentonsillen/). *Actinomyces* ist wahrscheinlich durch Geschlechtsverkehr übertragen. Das Bakterium ist unfähig die Normalmukosa durchzuwandern, es braucht Nekrostellen bzw. Fremdkörperverletzungen um in die anaerobe Submukosa zu gelangen >> daher IUD-Träger bevorzugt befallen
- histologisch ein spindelzelliges Stroma mit wechselndem Drüsenbild (Hormonempfindlichkeit der Drüsen durch Entzündung ungleichmäßig gestört). Gemischtzelliges entzündliches Infiltrat mit typischerweise Plasmazellen. Selten Fremdkörperreaktion. Wegen mechanischen Drucks, Stroma der Umgebung prädezidualisiert. Gelegentlich *Actinomyces*drüsen (sog. *Sulphurgranula*) mit radiär angeordneten Bakteriumfäden umsäumt von Neutrophilen, Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen

Chronische spezifische Endometritis

- wichtigstes Beispiel: *Endometritis tuberculosa*
 - selten in Europa und den USA
 - z.B. in Ungarn werden cca. 4000 neue Tbc-Fälle im Jahr registriert, davon etwa 500 betreffen Frauen im Alter von 15-49 Jahre
 - entsteht im Stadium der postprimären Tuberkulose (Organ-Tbc) >> durch kanalikuläres Übergreifen aus den Ovarien
 - da die Entwicklung von Granulomen braucht etwa 2 Wochen, und die Schleimhaut wird zyklisch monatlich abgestoßen, diagnostische Gewebsentnahme (Kürettage) soll empfehlungsgemäß am Ende der Sekretionsphase erfolgen
 - späte Komplikation der tuberkulotischen Endometritis ist wegen ausgedehnter Schleimhautnekrose und Verwachsungen im *Cavum uteri*, Sterilität (*Asherman-Syndrom*)
-

Adenomyose – Endometriose



Adenomyose (- Endometriose)

- Definition: endometriale Schleimhautinseln in der Tiefe des Myometriums
- Entität mit umstrittener Pathogenese: (a) es entstehe wie die Endometriose (s. dort), daher früher auch als *Endometriosis interna* bezeichnet (der *Endometriosis externa* von extragenitalen Organen gegenüberstellt); (b) es sei eine Art *Divertikulose* der endometrialen Schleimhautdrüsen
- klinisch zeigen sich Blutungsstörungen, Dysmenorrhoea
- makromorphologisch Uteruskörper vergrößert, auf d. Schnittfläche Myometrium mit verstärkt wirbeligen Faserbündeln und eingelagerten, kleinen, gelblich bis hämorrhagischen, z.T. feinzystischen Schleimhautinseln
- Endo- und Myometrium sind in einer zwar etwas unregelmäßigen, jedoch scharfen Grenzlinie voneinander getrennt. Morphologisches Kriterium für eine Adenomyose sind Schleimhautinseln im Myometrium 3 mm o. mehr von der Schleimhautbasis
- adenomyotische Schleimhautinseln sind zwar weniger aktiv als das Oberflächenendometrium, jedoch zeigt sich auch hier eine Zyklizität (kleine hämorrhagische /'schokoladen-'/ Zysten), die auch zu Beschwerden führen und somit den Grund für eine Operation (i.d. Regel Hysterektomie) machen kann

(Adenomyose -) Endometriose

- Definition: endometriale Schleimhautinseln ausserhalb des Uteruskörpers
- am häufigsten sind Ovarien sowie das Kleinbeckenperitoneum befallen. Auch keine seltene Stellen sind weitere, v.a. abdominelle Topographien: Darmwand, Harnblase, Haut, Nabel, Vulva, Perineum, Netz, Kleinbeckenlymphknoten, Gebärmutterhals, Scheide, Eileiter. Nicht abdominelle Erscheinungstellen sind eher die Ausnahme: Lunge, Pleura, Gehirn
- Erkrankung des reproduktiven Lebensalters
- Ätiologie unbekannt. Pathogenese umstritten und vielleicht auch nicht einheitlich: es wird (a) eine metastatische und (b) eine metaplastische Theorie vorgeschlagen
- der *metastatischen* Theorie gemäß Schleimhautinseln gelangen während der Menstruation durch die Tuben auf das Peritoneum, (sog. *retrograde Menstruation*) wo sie sich implantieren. Implantation erfolge ebenfalls nach Bauchoperationen (*abdominelle Hysterektomie, Kaiserschnitt*) o. in eine Episiotomienarbe. Lymphe-tische/vaskuläre Ausdehnung erklärt Endometriose i.d. Lunge o. Gehirn.
- der *metaplastischen* Theorie entsprechend ist das Kleinbeckenperitoneum als eine sekundäre Müller'sche Röhre anzusehen, sodass eine Endometriose durch Metaplasie ist in Fällen zu bedenken, wo es kein normales Endometrium im Hintergrund stehen kann (z.B. Endometriose in Männern, Pat. mit Turner-Syndrom, usw.)

(Adenomyose -) Endometriose

- genaue Ätiologie unbekannt
 - in der Mehrheit der Frauen ist eine sog. *retrograde Menstruation* durch die Tuben nachzuweisen, jedoch ein Bruchteil von ihnen entwickelt Endometriose
 - es wurden manche familiäre Anhäufungen beschrieben – *poligener/ multifaktorieller Erbgang?*
- in Endometriose sind tumorartige Eigenschaften mit veränderten Gewebefunktionen nachzuweisen
 - Östrogenproduktion ist höher als im norm. Endometrium
 - es kann auf dem Peritoneum aggressiv wachsen (Invasionsvermögen)
 - herabgesetzte Apoptoserate
 - gesteigerte HSP (heat shock protein) Produktion
 - erhöhte angiogenetische Aktivität
 - manche endometrische Herde zeigen eine Monoklonalität, zytogene Alterationen, 'loss of heterozygosity' (LOH)
 - in den Ovarien kommen atypische Endometriosen vor
 - manche endometrioide Ovarialtumoren zeigen molekulargenetische Alterationen wie in Endometriose



*Ovarielle Endometriose –
Ausbildung von ‘Schokoladenzysten’*

(Adenomyose -) Endometriose

- makromorphologisch Verwachsungen; braünliche Punktierung; Zysten mit zähem, blutigem Inhalt (*'Schokoladenzysten'*)

- mikromorphologisch 3 Komponente sind zu beachten:

(a) endometriale Drüsen,

(b) endometriales Stroma,

(c) Blutungsresiduen (*frische* Blutungen in Form von erythrozytären Extravasaten, *alte* Blutungen in Form von Hämosiderinablagerungen)



2 aus 3 begründen die histologische Diagnose

- histologische Grunderscheinungen oft mit steriler Entzündung, Granulationsgewebe, Fibrose alteriert, die die Diagnosestellung erschweren. Weitere feingewebliche Variationsmöglichkeiten: Endometrioseherde folgen in wechselnder Ausprägung die zyklischen und schwangerschaftsbedingten Änderungen des Normalendometriums, daneben Metaplasien (Plattenepithelmeta-plasie!), regeneratorsche/degenerative Veränderungen, sogar Atypien/Dysplasien möglich

- klinisch Unterbauchbeschwerden (Schmerzen öfters in das Perineum projizierend), Dysmenorrhoea, in 30% Infertilität. Endometrioseherde können typischerweise, aber nicht obligatorisch während der Mensesstage vergrößern und schmerzhaft werden (*katameniale Beschwerden*). Diagnosesicherung durch laparoskopischer Gewebesentnahme. Therapie ist komplex – chirurgisch und medikamentös

Blutungsstörungen



Blutungsstörungen

- im geschlechtsreifen Alter folgt das Endometrium eng die hormonellen Änderungen: die folliculäre Phase ist wechselnd lang (10-20 Tage), die luteale Phase relativ konstant (14 Tage)
- Zykluslänge
 - in der Menarche lang und irregulär
 - in den 5-7 Jahren nach dem ersten Eiersprung stabilisiert: kürzer und regulär
 - perimenopausal (etwa im 5. Lebensjahrzehnt) erneut verlängert, dann stellt sich ein
- Zykluslänge wird von mehreren Faktoren beeinflusst
 - primäre Regulation erfolgt durch die *FSH* vs. *inhibin* Kontrolle (Follikelentwicklung)
 - sekundäre Regulation ist im Rahmen d. ganzen Hypothalamus-Hypophyse-Ovarien Systems
 - weitere beeinflussende Faktoren sind Nebennieren- u. Schilddrüsenerkrankungen, pathologische Obesität/Abmagerung, emotioneller Stress, physikalische Belastung
- Blutungsstörung ist eine klinische Entität für zyklische, jedoch unregelmäßige Menstruationen ohne nachweisbare morphologische Hintergrundveränderung
 - zu häufig
 - *Polymenorrhoea*
 - zu selten
 - *Raromenorrhoea*
 - zu wenig
 - *Oligomenorrhoea*
 - zu stark und verlängert
 - *Menorrhagia*
 - unerwartet
 - *Metrorrhagia*

Blutungsstörungen

Altersgruppe

Ursachen

Präpubertät

Pubertas praecox, Pseudopubertät
(*endokrine Ursachen*)

Pubertät

anovulatorischer Zyklus

geschlechtsreifes/
reproduktives
Alter

Schwangerschaftsbedingte Komplikationen
(*Abort, extrauterine Gravidität*); organische
Ursachen (*Endometriumhyperplasie, Polypus
endometrii, submuköses Leiomyom, Adenomyose,
Karzinom*); anovulatorischer Zyklus und
sonstige dysfunktionelle Blutungen

Menopause

anovulatorischer Zyklus und sonstige
dysfunktionelle Blutungen; organische
Ursachen (*Endometriumhyperplasie, Polypus
endometrii, Karzinom*)

Postmenopause

organische Ursachen (*Karzinom, Endomet-
riumhyperplasie, Polypus endometrii*)

Blutungsstörungen – *Cyclus anovulatoricus*

- im Hintergrund steht eine Follikelpersistenz >> verlängerter Östrogenstimulus >> je länger, desto dicker das Endometrium >> über eine bestimmte Dicke hinaus (meist nach 3 Monaten ungehemmter Proliferation), relativer Östrogenmangel und zirkulatorische Ernährungsinsuffizienz des E. >> herdförmige hämorrhagische Nekrosen und Thrombenbildung >> Schleimhautabstoßung mit starker und unregelmäßig verlängerter Blutung (*Abbruchblutung*)
 - im histologischen Bild keine sekretorische Transformation, Drüsenstruktur der Proliferationsphase entsprechend. Es herrscht der hämorrhagische Zerfall von Drüsen und Stroma. In den Drüsen apoptotische Kerntrümmer. Ohne Progesteroneffekt auch die Gefäßstruktur unterentwickelt: schwache spirale Arteriolen, thrombotische dünnwandig-ektatische Kleinvenen
-

Blutungsstörungen – *Corpus-luteum-Insuffizienz*

- unregelmäßige Entwicklung o. frühzeitiger Abbruch des Corpus luteum nach der Ovulation
- geringer Progesteronstimulus >> zugunsten des Östrogens verschobenes hormonelles Gleichgewicht >> keine normale Sekretionsphase
- das klinische Bild variabel: Metrorrhagie, Amenorrhoea, Infertilität
- (a) *unterwertige Sekretionsphase mit koordinierter Reifungsverzögerung*: eine zwischen Drüsen und Stroma ausgeglichene sekretorische Transformation ist zwar vorhanden, die Ausreifung des E. bleibt jedoch hinter der mit alternativen Methoden (z.B. Basaltemperaturkurve) definierten Zyklusphase. Aus dem histologischen Präparat allein ohne Zyklusangaben nicht zu diagnostizieren
- (b) *unterwertige Sekretionsphase mit dissoziierter Reifungsverzögerung*: ein buntes Nebeneinander von zyklusgerechten und unterentwickelten Drüsen, Stroma fleckig ödematös

Blutungsstörungen –

Corpus-luteum-Persistenz, Endometrium in verzögerter Abstoßung

- physiologische Ursache der Weiterproduktion von Progesteron aus dem Corpus luteum über den 14. Tag hinaus ist ein *Corpus luteum graviditatis*
- pathophysiologische Ursachen sind ein Corpus-luteum-Zyste o. eine zentrale Regulationsstörung
- in den letzteren Fällen zeigt sich klinisch eine verlängerte Menstruation mit irregulärer und verzögerter Schleimhautabstoßung. Die regelrecht entwickelte Schleimhaut kann wegen Relaxinmangel am Zyklusende nicht rechtzeitig Zerfallen
- histologisch ein pathognomonisches, buntes Bild: neben noch gut erhaltenen Schleimhautstücken bereits stark geschrumpfte und hämorrhagisch zerfallene Fragmente. Desweiteren gleichzeitiger Nachweis von sekretorischen und frühproliferatorischen Schleimhautdrüsen über den 4. Postmenstruationstag hinaus. Stroma stark geschrumpft und zelldicht.
- bei einem *Corpus luteum graviditatis* entwickelt sich ein *Arias-Stella Phänomen*: im hypersekretorischen Endometrium Epithelien mit grotesken hyperchromatischen Kernen und hellen Zytoplasmasäumen >> im Hintergrund ein intra- o. extreuterine Gravidität

Blutungsstörungen – *exogene Hormongaben*

- therapeutische o. antikonzipiente Hormontherapien >> Blutungsstörungen möglich
- alleinige Zufuhr von Östrogenen (zur Unterdrückung d. Ovulation) >> zunehmende Proliferation ohne Differenzierung >> zunächst eine unregelmäßige Proliferation >> glandulär-zystische ('simplexe') Hyperplasie >> adenomatöse ('komplexe') Hyperplasie >> sogar Endometriumkarzinom. Art und Ausmaß der Veränderungen ist von den angewandten Östrogenderivaten abhängig. Histologisch ein Proliferationsbild mit Hyperplasiezeichen und Plattenepithelmetaplasien. Nach Absetzen des Östrogens sogar adenomatöse Hyperplasien reversibel.
- alleinige Zufuhr von Gestagenen (zur frühzeitigen Proliferationshemmung und Verhinderung d. Ovulation) >> starre Proliferation und starre Sekretion (spärliche, eng-atrophische Drüsen mit prädezidual umgewandeltem Stroma) >> fibröse Atrophie (vollständiger Drüsenschwund)
- dieser gestagener Langzeiteffekt wird zur Therapie der Endometriose, präkanzerösen adenomatösen Hyperplasien sowie inoperablen Endometriumkarzinome ausgenutzt

Blutungsstörungen – *exogene Hormongaben*

Kombinierte Hormongaben

- *Kombinationspräparate* beinhalten meist überwiegende Gestagenkomponente >> vorzeitig dem noch nicht ausproliferierten Endometrium zugeführt >> frühzeitige Sekretion an unterproliferierten Drüsen >> abortive Sekretion (gerade Drüsen von niedrigem einreihigem Epithel mit kleinen rundlichen Kernen u. spärlichem Zytoplasma ausgekleidet; Stroma spindelzellig, fleckig ödematös) >> längere Einnahme erzeugt eine Endometriumatrophie mit Drüsen erinnernd an Kapillaren und weitgehend verschwundenem Stroma
- bei *Sequentialpräparaten* kommt es zu verzögerter Sekretion von kräftig proliferierten Drüsen, welche noch am Zyklusende Frühsekretionserscheinungen (subnukleäre Vakuolen) zeigen >> bei Langzeitanwendung wegen Östrogenüberstimulierung unregelmäßige Proliferation, Endometriumhyperplasien

Blutungsstörungen – *weitere Beispiele*

- *Apoplexia uteri* ist frische flächenhafte Blutung in die lumennahe Endometrium-schicht mit scharfer Abgrenzung zur Schleimhautbasis bzw. zum Isthmus uteri
 - ursächlich sind uterine Kreislaufunregelmäßigkeiten zu bedenken: im Hintergrund öfters eine schwere allgemeine Atherosklerose bzw. Herz- und Kreislaufkrankung. Bei jungen Frauen im Rahmen von abdominellen Operationen mit langen Abklemmzeiten i.B. versorgender Gefäße
 - unter *Hämatometra* versteht man frisches Blut im *Cavum uteri*. Bei Verschuß des Zervikalkanals (wegen seniler Afunktion o. chronischer Zervizitis) Blutmenge kann i.d. Uterushöhle gestaut und mit längerer Zeit den endometriotischen Zysten ähnlich ‘schokoladenartig’ umgewandelt werden
 - *submuköses Leiomyom* kann allein aufgrund seines mechanischen Wirkungen zu Blutungsströrung führen. Die benachbarten, wegen der Raumforderung unter Druck stehenden Endometriumareale erleiden eine sog. *Druckatrophie*
-

Endometriumhyperplasien



Allgemeines

- es handelt sich um eine heterogene Gruppe von Schleimhautüberschüssen des Gebärmutterkörpers, welcher ein unausgeglichener, langer Östrogenstimulus als wichtiger pathogenetischer Faktor zugrunde liegt, und welche unter Umständen als Vorstufe von maligner Entartung anzusehen ist
- auf einseitiger Dauerstimulus von Östrogen verbreitet das Endometrium unregelmäßig (per Ultraschall eine Dicke ≥ 3 mm diagnostisch).
- mikroskopisch unregelmäßig, stark proliferierende Drüsen, das Drüsen-Stroma-Verhältniss meistens zugunsten der Drüsen verschoben. Variierende Zytoplasmaerscheinungen, v.a. Metaplasien: plattenepithel-, muzinöse-, tubäre- (flimmerepithel-), sekretorische-, klarzellige Metaplasien möglich
- *Hyperplasien mit Kernatypien* tragen unabhängig von den architekturellen Eigenschaften ein erhöhtes Entartungsrisiko
- die derzeitige Klassifikation nimmt die Ab-/Anwesenheit von architekturellen Anomalien (*hyperplasia simplex/complex*) sowie die Ab-/Anwesenheit von Kernatypien (*Hyperplasie ohne/mit Atypien*) in Betracht

Einfache Hyperplasie –

hyperplasia simplex endometrii, hyperplasia glandularis cystica endometrii

Einfache/glandular-zystische Hyperplasie ohne Atypien

- eine Hyperplasieform wo neben einer unterschiedlich starken Drüsenproliferation das Drüsen-Stroma-Verhältniss im Großen und Ganzen erhalten bleibt mit vermehrt zystischer Erweiterung und winkeliger Ausstülpung (sog. *Angulierung*) der Drüsen. Drüsen mit an die Proliferationsphase erinnerndem Epithel ausgekleidet. Stroma dicht mit leicht vergrößerten Zellkernen.

- Keine wahre architekturellen Unregelmäßigkeiten der Schleimhaut (z.B. keine Rücken-am-Rücken Lage der Drüsen). Wegen zystisch proliferierender Drüsen ein sog. *Schweizer-Käse-Aspekt*.

Einfache/glandular-zystische Hyperplasie mit Atypien

- mit erhaltener Drüsen-Stroma-Relation erinnert an sein Korrelat *ohne* Zellatypien. In manchen Drüsen jedoch eine verlorene Kernpolarität sowie vergrößerte, an Form und Größe irregulär gewordene Kerne, eine grobschollige Kromatinstruktur, prominente Nukleoli nachweisbar >> durch Atypien ein *erhöhtes Entartungsrisiko!*

Komplexe Hyperplasie –

hyperplasia complex endometrii, hyperplasia adenomatosa endometrii

Komplexe/adenomatöse Hyperplasie ohne Atypien

- eine Hyperplasieform wo wahre architekturellen Unregelmäßigkeiten der Schleimhaut nachweisbar sind: zugunsten der Drüsen verschobene Drüsen-Stroma-Relation, immer wieder Rücken-am-Rücken (*back-to-back*) Lage der Drüsen, das zwischengelagerte Stroma verringert. Die einzelnen Drüsen mit unregelmäßiger Kontur und verdicktem (2-4 reihigem) auskleidendem Epithel stellenweise mit kleinpapillären intraluminären Einstülpungen.

Einfache/glandular-zystische Hyperplasie mit Atypien

- hier die Drüsen-Stroma-Relation deutlich zugunsten der Drüsen verschoben mit einer ausgesprochenen architekturellen Komplexität sowie Kernatypien >> *erhöhtes Entartungsrisiko!* Abgrenzung einem gut differenzierten Karzinom gegenüber manchmal äußerst schwierig, da die Beurteilung einer Stromainvasion im Abradatmaterial kann nur begrenzt möglich sein

Klinik – Prognose – Therapie

- das klinische Bild durch Blutungsstörung, Metrorrhagie, Infertilität geprägt
 - die Höhe des Entartungsrisikos in Hyperplasien mit Atypien ist nicht ganz geklärt, es wird bei manchen Autoren um 25% geschätzt.
 - in Studien mit längerem Follow-up der Zeitraum in einer Hyperplasie Atypien zu entwickeln beträgt etwa 5-6 Jahre, die nachfolgende Entartungsdauer in ein Karzinom noch weitere 4-5 Jahre. Das entstehende endometrioides Karzinom sei i.d. Regel nur begrenzt aggressiv (Grad I.)
 - daher nach heutiger Auffassung Therapie der Wahl komplexer und konservativer als die frühere *‘Kein Karzinom, aber besser heraus’*.
-

Geschwülste des Endometriums



Polypen

- Polyp: ein makroskopischer Begriff für ein aus seiner Umgebung herausragendes Gebilde unabhängig von seiner feingeweblichen Struktur. Zwei Hauptformen sind: (a) gestielte (*pedunkuläre*) und (b) breitbasige (*sessile*) Polypen
- **Endometriumpolypen** (*polypus endometrialis*) sind Gebilde, die sich durch Hochwachsen von Drüsen und Stroma aus ihrer Umgebung erheben
- in der Pathogenese wird eine lokale Überempfindlichkeit an Östrogen u./o. Unempfindlichkeit an Progesteron vermutet, sodass keine Schleimhautregression erfolgt während der Menstruation, und der Polyp wird mit jedem Zyklus größer
- größere Polypen können in den Zervixkanal hinabreichen oder sogar aus dem Muttermund hervorwölben >> oberflächliche Plattenepithelmetaplasie, Exulzeration. Bei Drehung erfolgt eine hämorrhagische Infarzierung.
- histologisch im Stroma dickwandige Gefäße. Die Drüsen zeigen eine schwache Proliferation mit i.d. Regel keiner o. nur fokaler sekretorischen Transformation.
- nach der Menopause zystische Umwandlung (*senile zystische Atrophie*) möglich
- Endometriumpolypen sind keine Karzinomvorstufen

Polypen

- **andere Polypen der Uterushöhle** sind seltener
 - submuköse Leiomyome
 - Adenokarzinome
 - Mülleriane-Tumoren
 - endometriale Stromatumoren
 - uterale Leiomyosarkom
 - klinische Erscheinung ist durch Blutungsstörung, v.a. perimenopausal mit Metrorrhagie. Keine endometriale Polypen kommen vor der Menarche vor
-

Endometriales Adenokarzinom

- mit Verdrängen des invasiven Zervixkarzinoms mittels effektiver Krebsvorsorgemaßnahmen in der westlichen Hemisphäre, endometriales Karzinom wurde zum häufigsten invasiven Karzinom des weiblichen Genitaltraktes. Heute noch keine effektive Methode bekannt, die die dreifachen Voraussetzungen einer erfolgreich anwendbaren Vorsorgemethode (*a./ Reproduzierbarkeit, b./ minimale Invasivität bzw. Simplizität, c./ Billigkeit*) ausfüllen würde
 - jährlich weltweit 150 000 neue Fälle, damit der fünfthäufigste Tumor der Frau
 - primäres Endometriumkarzinom ist unter 40 J selten; Häufigkeitsgipfel liegt zwischen 55-65 J. Ausgetragene Schwangerschaften scheinen Schutzfaktor zu sein.
 - nach heutigen Kenntnissen besteht ein kräftiger Zusammenhang zwischen unausgeglichenem Langzeitstimulus von Östrogen (*Hyperöstrogenismus*) und Karzinogenese
 - Kontrazeptiva mit Östrogendominanz
 - *Tamoxifen*-Therapie gegen Mammakarzinom [ein non-steroider Östrogenantagonist im Mammagewebe, aber Östrogenagonist im Endometrium]
 - östrogenproduzierende Ovarialtumoren (z.B. *Granulosazell-Tumor*)
 - *Obesität* (gesteigerte periphere Östrogenproduktion und -Speicherung im Fettgewebe)
-
- *Infertilität* (statistische Häufigkeit von anovulatorischen Zyklen?)

Endometriales Adenokarzinom

	<u>Typ I.</u>	<u>Typ II.</u>
Hyperöstrogenismus	typisch	nicht typisch
Alter	perimenopausal	postmenopausal
begleitende Endometriumhyperplasie	ja	nein
Tumorgrade	niedrig	hoch
myometriale Invasion	oberflächlich	tief
histologische Typen	endometrioid muzinös	serös klarzellig
klinischer Verlauf	indolent	progressiv
molekularbiologischer Hintegrund	selektive Hypermethylierung des Mismatch-Repair-Gens; Mikrosatelliteninstabilität; β -Katenin-Mutation; K-RAS-Mutation	LOH; p53-Mutation

Endometriales Adenokarzinom

- makromorphologisch fast immer ein primär exophytisches Wachstum (auch in tief invasiven Tumoren) >> tumoröses polypoides Gebilde im *Cavum uteri* >> Nekrose und Ulzeration eher in niedrig differenzierten Tumoren >> Invasivität ins Myometrium bis Serosa und Nachbarorgane möglich
- häufigster histologischer Typ ist das sog. **endometrioides Adenokarzinom**. Tumordrüsen an das proliferierende Endometrium erinnernd, mit komplexen glandulären, mikroglandulären, feinpapillären Strukturen
- die meisten endometrioiden Adenokarzinome sind gut differenziert (Grad I). Mit zunehmendem Vorwiegen von soliden Tumorfeldern nimmt die Differenzierung ab (Grad II und III). Typisches Merkmal ist eine Plattenepithelmetaplasie (ist die Metaplasie selbst kein Tumor – *Adenoakanthom*; ist sie Teil des Tumors – *adenosquamöses Karzinom*). Da diese Aussage manchmal problematisch sein kann, es wurde der Begriff ‘*endometrioides Adenokarzinom mit Plattenepithelmetaplasie*’ vorgeschlagen. Wichtige Regel: Bestimmung des Differenzierungsgrades erfolgt nach den drüsigen Tumorarealen:
 - G1 – solide Tumorareale < 5%
 - G2 – solide Tumorareale 6-50%
 - G3 – solide Tumorareale > 50%

(Bemerkung: bei deutlichen Zellatypien in G1 u. G2 Tumoren steigt der Grad um 1)

Endometriales Adenokarzinom – *weitere histologische Typen*

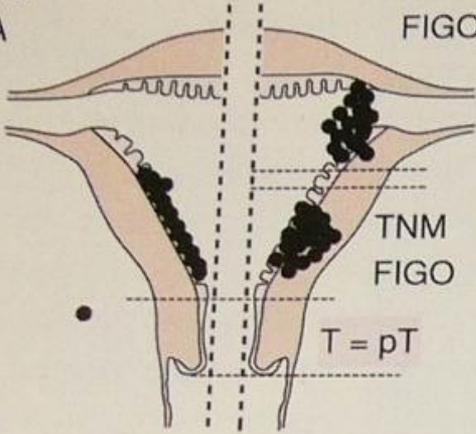
- **muzinöses Adenokarzinom** – im Hintergrund ebenfalls ein Hyperöstrogenismus
 - **serös-papilläres Adenokarzinom** – macht eine tubäre Differenziation mit Flimmerepithel nach. Makroskopisch feinwarzige Oberfläche. Mikroskopisch an das ovarielle seröse Zystadenokarzinom erinnernd (auch hier gelegentlich eingelagerte *Psammomkörperchen* nachweisbar), jedoch spricht eine Chemotherapie weniger an. Wegen starker Zell- und Kernatypien immer als hochmalignes (Grad III) Karzinom auszuwerten.
 - **klarzelliges Adenokarzinom** – einseltener Form, immer als hochmalignes (Grad III) Karzinom auszuwerten
-

Endometriales Adenokarzinom

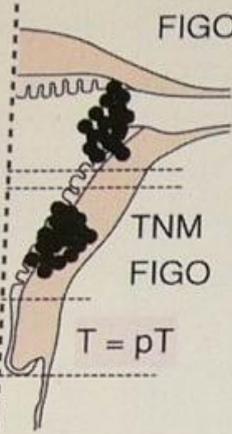
klinischer Verlauf – Therapie – Prognose

- die ersten klinischen Beschwerden zeigen sich als ein faulriechender, fleischig-hämorrhagischer Fluß o. geringe intermittierende Blutungen >> unerwartet wieder eintretende postmenopausale Blutungen sind *immer* histologisch zu klären!
 - bei einem Karzinom im höheren Alter kann das abgeschiedene nekrotische Material öfters wegen senilen Verschlusses des Endozervikalkanals nicht ausleeren, sodass es ein mit krampfartigen Schmerzen kompliziertes *Hämatometra*, bei Überinfektion, ein *Pyometra* entsteht
 - Metastasenbildung in erster Linie *lymphogen*, jedoch direktes Übergreifen (*metastasis per continuitatem*) auf Nachbarorgane o. transperitoneale Absiedlungen sind ebenfalls möglich. Die ersten (sog. regionären) Lymphknotenmetastasen befinden sich im Beckenbereich, später paraaortal. *Fernmetastasen* entwickeln in der Lunge, auf dem Peritoneum, im Ovar
 - primäre Standardtherapie des Endometriumkarzinoms ist eine Hysterektomie mit beidseitiger Salpingo-Oophorektomie, gelegentlich je nach Stadium mit Strahlentherapie ergänzt
 - das biologische Verhalten (Invasivität, Metastasierung) zeigt engen Zusammenhang mit dem histologischen Grad
 - 5-10 Jahre Überlebenschancen bei Stadium I – 80-70%; St. II – 70-60%; St. III – 40-34%
-

TNM T1a
FIGO IA



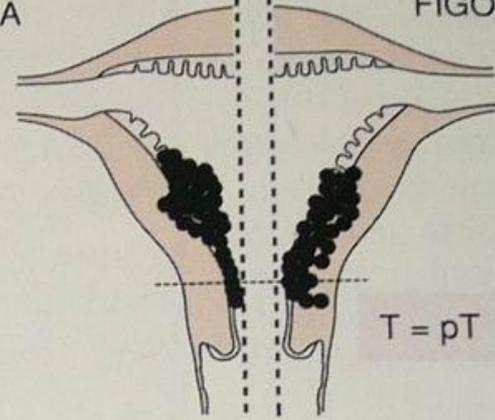
TNM T1b
FIGO IB



TNM T1c
FIGO IC

T = pT

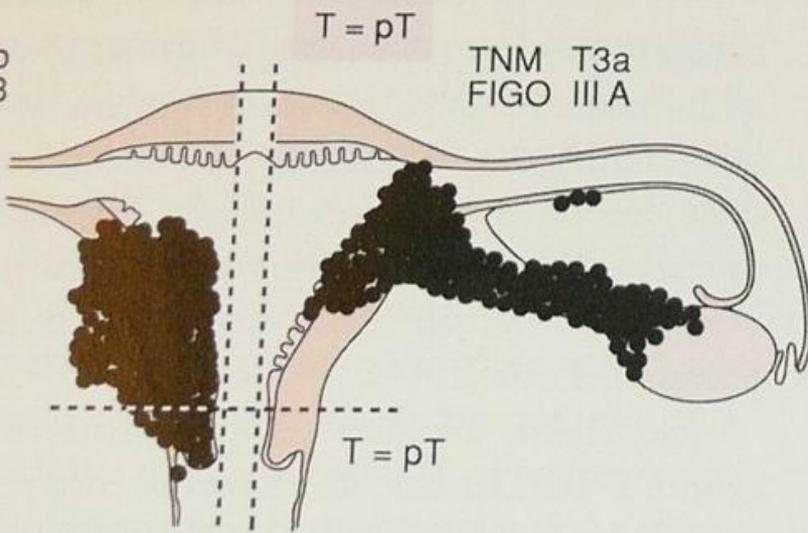
TNM T2a
FIGO IIA



T = pT TNM T2b
FIGO IIB

T = pT

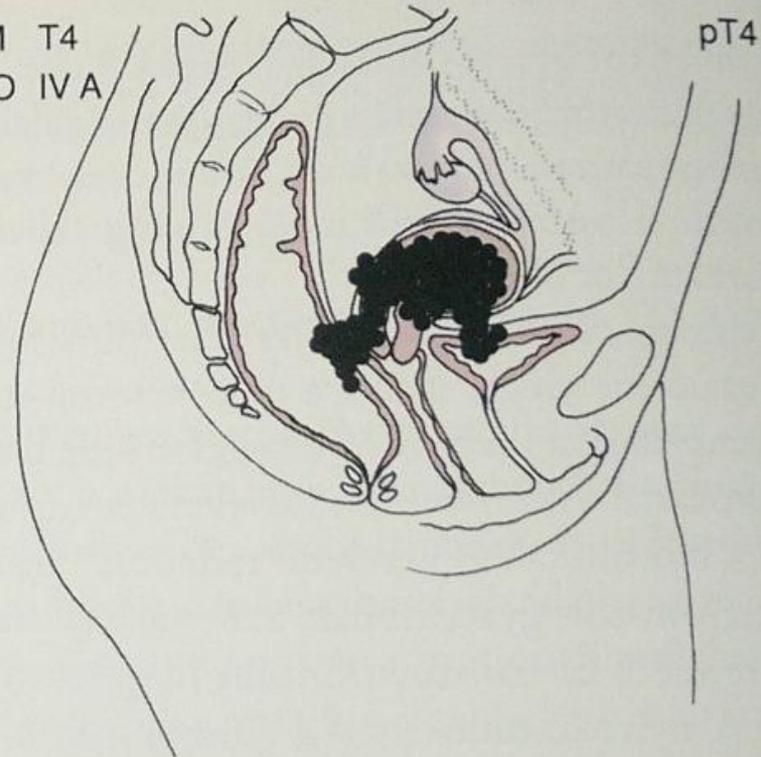
TNM T3b
FIGO IIIB



T = pT

TNM T3a
FIGO IIIA

TNM T4
FIGO IVA



pT4

Epitheliale-mesenchymale Mischtumoren

- Tumoren mit gleichwertigen Komponenten epithelialer und mesenchymaler Herkunft
- sie seien Abkömmlinge von Restzellen der Müller'schen Röhre mit der erhaltenen Fähigkeit der beidseitigen Differenzierung
- beide Tumorkomponente zeigen identische klonale zytogenetische Veränderungen
- Auftreten des Tumors in allen Lebensaltern möglich, typischerweise entsteht er im 7. Lebensjahrzehnt (sog. *Matronentumor*)
- histologische Typen:
 - *Adenofibrom* – sowohl die epitheliale als auch die mesenchymale Komponente benigne
 - *Adenosarkom* – die epitheliale Komponente benigne, die Mesenchymale maligne (mit dem *endometrialen Stromasarkom* identisch)
 - *maligner Müller'scher-Mischtumor (Karzinosarkom; MMT – mixed Mullerian tumor)* – sowohl die epitheliale als auch die mesenchymale Komponente maligne
- Subtypen in allen 3 Gruppen: Tumoren ausschließlich mit uterinen Komponenten – *homologer Tumor*; Tumoren auch mit extrauterinen Komponenten (Knochen, Knorpel, quergestreifte Muskulatur) – *heterologer Tumor*

Epitheliale-mesenchymale Mischtumoren

- klinische Erscheinung primär durch Blutungsstörung geprägt
- im Abradat beim malignen Müller-Mischtumor und Adenosarkom ein massives, fleischartiges, bröckliges Material
- das klinische Verhalten ist aggressiv, eher an die hochmalignen Karzinome erinnernd
- Therapie der Wahl ist die totale abdominelle Hysterektomie mit beidseitiger Salpingo-Oophorektomie. Von diesem kann nur im jungen Alter bei einem Adenofibrom abgesehen werden, wenn die vollständige Tumorentfernung durch Kurettage auch bildgebend sicherzustellen ist
- ein lokales Rezidiv beim Adenosarkom ist in 25-40% zu erwarten (Fernmetastasen sind selten)
- der maligne Müller-Mischtumor droht mit lokalem Rezidiv *und* Fernmetastasen, sodass eine 5 J-Überlebensrate sogar bei früh entdeckten Tumoren nicht 40-50% überschreitet

Pathologie des Myometriums



Mesenchymale Tumoren des Uteruskörpers

- Leiomyom
 - adenomatoider Tumor
 - Leiomyosarkom
-

Leiomyom

- häufigster Primärtumor des Uteruskörpers: in 25% der Frauen über 35 J
- nicht selten multifokal
- Entstehung auf Östrogenstimulus >> sie wachsen typischerweise im reproduktiven Lebensalter, stagnieren oder regredieren in der Postmenopause
- je nach topographischer Stelle sind sie (a) submukös, (b) intramural, (c) subserös
- submuköse Leiomyome können zu unterschiedlicher Masse in das *Cavum uteri* vorwölben >> Blutungsstörungen, habituale Aborten, Infertilität
- subseröse Leiomyome können sich mit der Zeit vom Uteruskörper allmählig entfernen, sodass sie langsam gestielt werden, später auch Abschnürung und peritoneale Anwachsen möglich >> mit Verlußt des Originalkontaktes zum Uterus und neuentwickelter Blutversorgung aus der Absiedlungsstelle entsteht das sog. *Parasitenleiomyom*

Leiomyom

- makroskopisch können sie von paar mm/g bis mehreren Kilos schwer sein
- Form typischerweise rundlich, Abgrenzung durch Pseudokapsel – wegen Raumforderung zusammengepresstes Nachbarschaftsmyometrium – glatt
- Schnittfläche wirbelartig faserig, in größeren Leiomyomen Hämorrhagien, Auflockerungen, myxoide Areale möglich
- histologisch Tumor von aus typischen glatten Muskelzellen bestehenden Faserbündeln aufgebaut. Tumorzellen mit typischerweise polar abgerundeten, zigarrenförmig spindeligen Kernen. Mitotische aktivität unerhöht (<5/10 HPF)
- degenerative Erscheinungen möglich wo Tumorwachstum und Blutversorgung unausgeglichen wird >> hyalinisierte, zystische, myxoide, nekrotisch aufgelöste, dystrophisch kalzifizierte Herde (Letzteres ergibt im Extremfall das sog. *leiomyoma petrificatum*)
- morphologische Varianten – zelluläres, mitotisch aktives, bizarres, epitheoides Leiomyom >> sie sind wichtig um das Verwechseln mit einem Leiomyosarkom zu vermeiden (Leiomyome sind keine Sarkomvorläufer!)



Leiomyoma petrificatum
– excessive Verkalkungen
und metaplastische Ossi-
fikationen geben dem My-
omknoten einen meteori-
tenähnlichen Aspekt



intramurales Leiomyom
– deutliche Organdefor-
mierung mit Verdrängung
der Uterushöhle

Weitere Stromatumoren des *Corpus uteri*

Leiomyosarkom

- 1% der bösartigen Tumoren des *Corpus uteri*
- Ausgangsstelle: Myometrium, Endometriumstroma
- keine glatte Abgrenzung vom Nachbarschaftsmyometrium
- erhöhte Zellularität, wechselnd starke zytologische Atypie und gesteigerte mitotische Aktivität (>10/10 HPF)
- klinisches Verhalten: ein schnell wachsender Uterustumor im postmenopausalen Alter. Lokale Aggressivität sowie eher hämatogene Fernmetastasen in die Lunge, Leber, Nieren. Die 5-Jahres-Überlebensrate niedrig.

Endometriale Stromatumoren

- zwei Hauptgruppen (a) *endometrialer Stromanodulus*, (b) *endometriales Stromasarkom*
- mehrheitlich prämenopausale Tumoren