

Pathologie des Endometriums

Cornelius Kuhnen
Institut für Pathologie am Clemenshospital
Münster
Medical-Center
Düesbergweg 128
48153 Münster
www.patho-muenster.de

Pathologie des Endometriums

- **Funktionelle Störungen**
- **Hyperplasie**
- **Endometriose**
- **Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen**

Häufige Ursachen für *anormale uterine Blutungen* (nach Mazur / Kurman) :

- Dysfunktionell (z.B. anovulatorische Zyklen)
- Organische Läsionen:
 - *Polypen*
 - Leiomyome
 - *Adenomyose*
 - *Hyperplasie*
 - Neoplasie
- Atrophie (postmenopausal)
- Komplikationen bei Schwangerschaft:
 - *Abort*
 - *Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen*

Dysfunktionelle Blutungen

- “ Störungen der Proliferationsphase
 - . Östrogenmangel (präpubertär, Senium, Funktionsausfall des Ovars): ruhendes oder atrophes Endometrium
 - . Östrogenüberschuss (Follikelpersistenz, polyzyklische Ovarien, Tumoren, exogen): unregelmäßige Proliferation und Hyperplasie
- “ Störungen der Sekretionsphase
 - . Progesteronmangel (Corpus-luteum-Insuffizienz): Unterwertige Sekretion, vorzeitige Abstoßung
 - . Progesteronüberschuss (Corpus luteum Persistenz): verzögerte Abstoßung

Endometrium:

Dysfunktionelle uterine Blutungen (DUB) / abnorme Blutung:

Definitionsgemäß Ausschluß einer postmenopausalen Blutung oder Blutung *durch spezifische pathologische Prozesse* (d.h. insbesondere *organische Läsionen*) wie:

Entzündung, Polypen, Hyperplasie, Karzinom, exogene Hormone, schwangerschaftsassoziert.

Anovulatorische Zyklen: häufigste Ursache der DUB.

Atrophie:

Häufige Ursache einer Blutung bei postmenopausalen Patientinnen, nachweisbar bei ca. 25% dieser Patientinnen nach Biopsie.

Endometriale Hyperplasie

- “ Diffuse oder fokale Proliferation des Endometriums bei anhaltender Östrogenstimulation
 - . anovulatorische Zyklen
 - . Langzeit-Östrogentherapie ohne kompensatorische Gestagengabe
 - . Adipositas (Aromataseaktivität im Fettgewebe)
 - . Östrogenproduzierende Tumoren (z.B. Granulosazelltumoren)
- “ Verbreiterung des Endometriums

Endometriale Hyperplasie

Einteilung gemäß **Architektur** und **Kernatypien**

Einfache (glandulär-zystische) Hyperplasie

Geringe Vermehrung der oft zystisch aufgeweiteten Drüsen

Komplexe (adenomatöse) Hyperplasie mit/ohne
Atypie

verzweigte DrüsenSchläuche, kribriiformes Muster

obligate Präkanzerose

Endometriale Hyperplasie

“ Prognostische Bedeutung :

Einfache Hyperplasie: 1% →
Endometriumkarzinom

Komplexe Hyperplasie: 3%

Aber : Mit Atypien: 30%!

Endometriale Polypen

- “ meist postmenopausal
- “ meist im Fundus
- “ stromale Proliferation
- “ dickwandige Blutgefäße
- “ Drüsen zystisch, atrophisches Epithel

Endometriose

- “ Endometriumektopie, die an den zyklischen Veränderungen teilnimmt
- “ Vitale endometriale Drüsen und Stroma außerhalb des Cavum uteri
- “ Häufig: >1 Million Frauen im reproduktionsfähigen Alter
- “ Leitsymptom
 - . Infertilität
 - . Blutungsstörungen
 - . Schmerzen

- “ **Endometriosis genitalis interna (= Adenomyosis):**
Verlagerung von Endometrium in das Myometrium
- “ **Endometriosis genitalis externa:**
Verlagerung von Endometrium in extrauterines Gewebe des inneren Genitale z.B. Ovar oder Scheide
- “ **Endometriosis extragenitalis:** Verlagerung von Endometrium in extragenitales Gewebe z.B. Peritoneum, Kolon, Appendix, Harnblase, **Ureter**, Lunge, Leber, **Sectionarben**

“ Ätiologie

- . **Tissue Injury and Repair (TIAR) –Konzept: Mikrotraumen im Rahmen der Peristaltik – Desquamation und Dislokation von basalem Endometrium**
- . **Transplantationstheorie: retrograde Menstruation (Blutung in Bauchhöhle)**
- . **Direkte Infiltration des Myometriums durch Endometriumverbände**
- . **Stammzelltheorie: Differentielle Entwicklung von angelegten Stammzellen**

“ Therapie

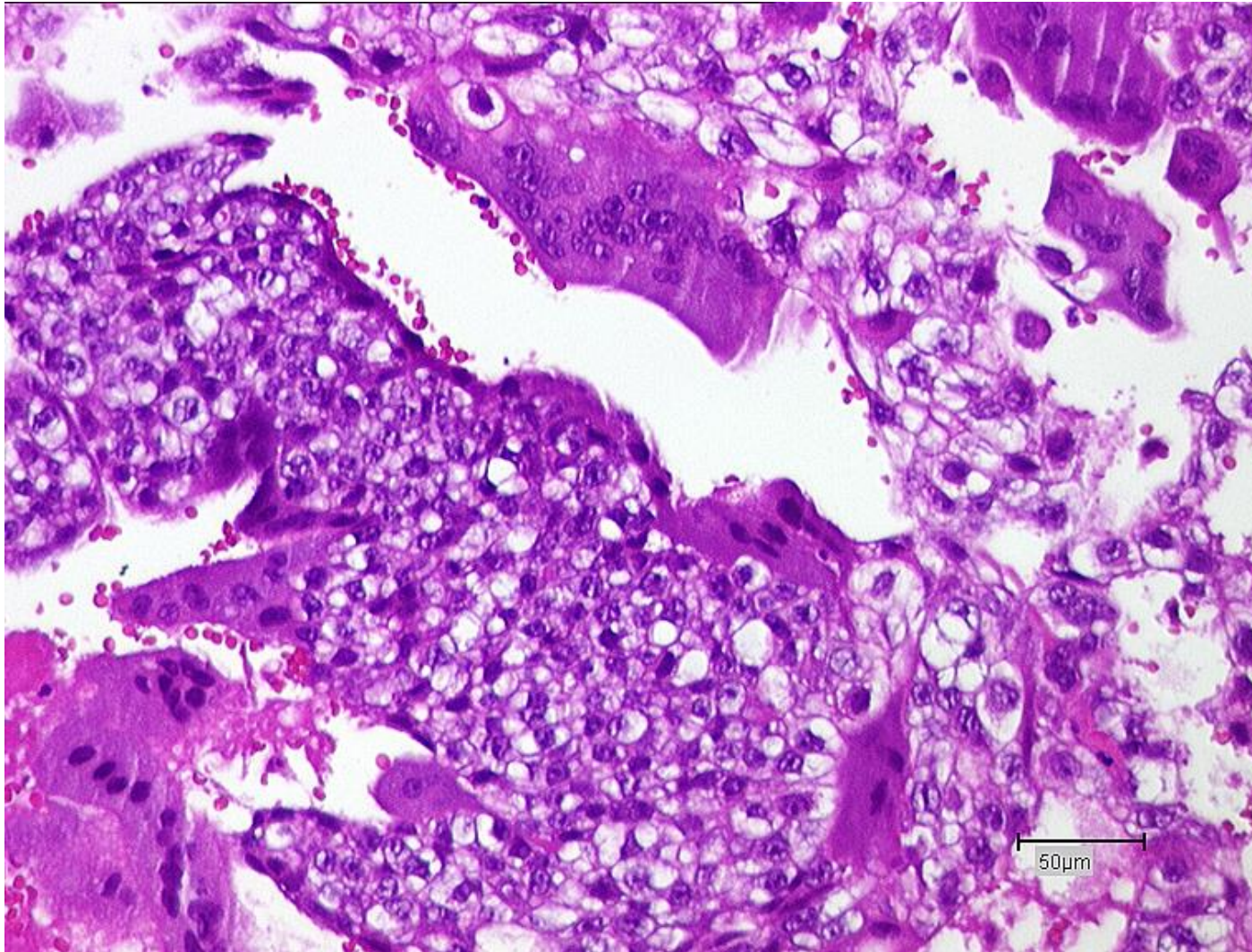
- . **OP**
- . **Medikamente**
 - “ **Endokrin – antiöstrogen**
 - “ **Analgetika**
- . **Individuelle Kombination**

Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen

Trophoblast:

Erste sich entwickelnde Zelllinie des Embryos;

Funktion: orthologe Implantation.



Trophoblast: Zytotrophoblast und Synzytiotrophoblast

Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen

Schwangerschaftsassozierte Tumoren oder tumorähnliche Läsionen mit trophoblastärer Differenzierung:

1. Villöse Trophoblasterkrankungen (Molenschwangerschaften)

Mola = entwicklungsgestörtes Ei

- Partialmole
- Blasenmole
- Invasive Mole (destruierende Mole)

2. Nichtvillöse Trophoblasterkrankungen

- Chorionkarzinom
- Plazentabetttumor (Placental site trophoblastic tumor / PSTT)
- Epitheloider Trophoblasttumor (Epithelioid trophoblastic tumor)
- Plazentabettknötchen (Placental site nodule / PSN)
- Hyperplastische Implantationsstelle des Plazentabettes (Exaggerated placental site / EPS)

Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen

Schwangerschaftsassozierte Tumoren oder tumorähnliche Läsionen mit trophoblastärer Differenzierung:

Unterteilung der nichtvillösen Trophoblasterkrankungen:

Trophoblastäre Neoplasien:

- Chorionkarzinom
- Plazentabettumor (Placental site trophoblastic tumor / PSTT)
- Epitheloider Trophoblasttumor (Epithelioid trophoblastic tumor)

Benigne Läsionen:

- Plazentabettknötchen (Placental site nodule / PSN)
- Hyperplastische Implantationsstelle des Plazentabettes (Exaggerated placental site / EPS)

Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen

Trophoblasttumoren und tumorartige Läsionen

1. Villöse Trophoblasterkrankungen (Molenschwangerschaften)

Partialmole und Blasenmole:

Abnorme Schwangerschaftsprodukte mit besonderen chromosomalen Charakteristika infolge einer Befruchtungsstörung.

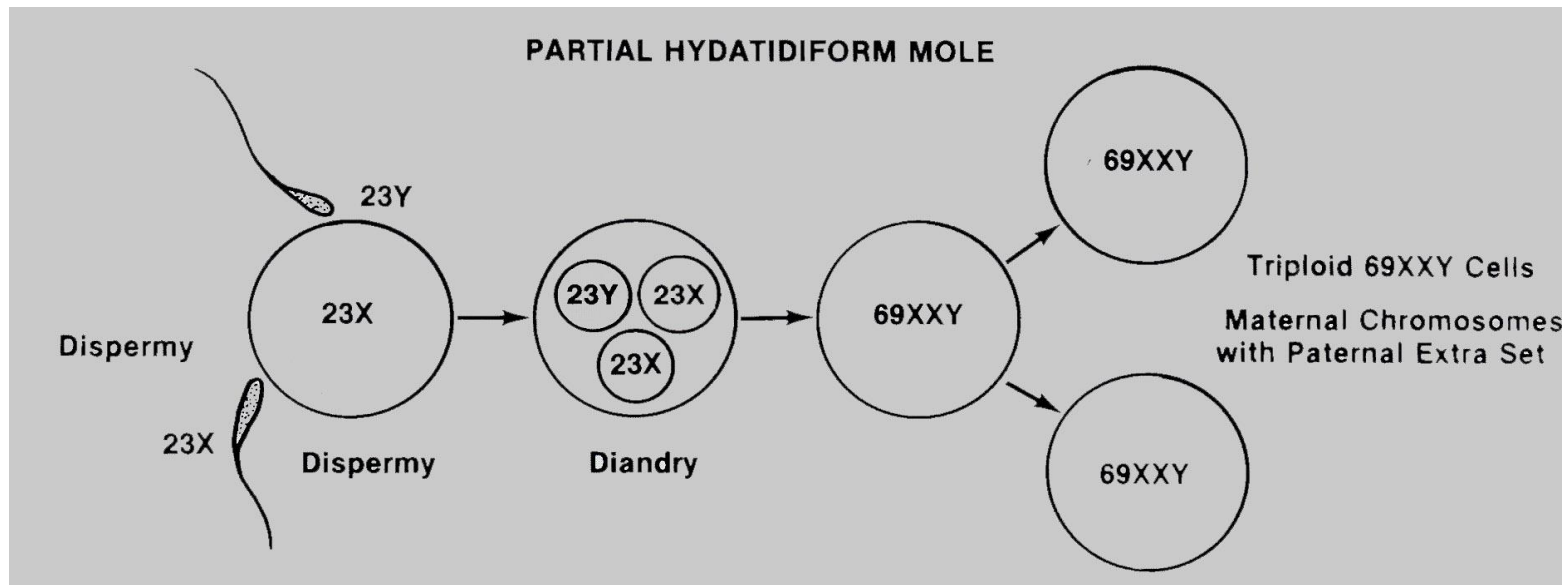
Entwicklung aus dem villösen Trophoblasten.

Partialmole:

In über 90% **Triploidie** biparentaler Herkunft mit 2 väterlichen Chromosomensätzen:

1. 69, XXY (in mehr als 66%)
2. 69, XXX
3. 69, XYY

69, YYY ist nicht entwicklungsfähig.



Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen

Trophoblasttumoren und tumorartige Läsionen

Partialmole:

- in über 90% der Fälle **Triploidie:**
- Plazenta durchsetzt von wechselnd vielen Zottenblasen, v.a. 14.-15. SSW.
- Großkalibrige und schmale Zottendurchmesser nebeneinander
- Teils fibrosiertes, teils hydropisch degeneriertes Zottenstroma
- Trophoblasthyperplasie, v.a. des Synzytiotrophoblasten (Epithelzungen, Epithelgirlanden)
- Partialmole: Bezeichnung als **partielle Mole** obsolet, um Verwechslungen mit der Blasenmole zu vermeiden (zytogenetische und prognostische Unterschiede !)

Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen

Trophoblasttumoren und tumorartige Läsionen

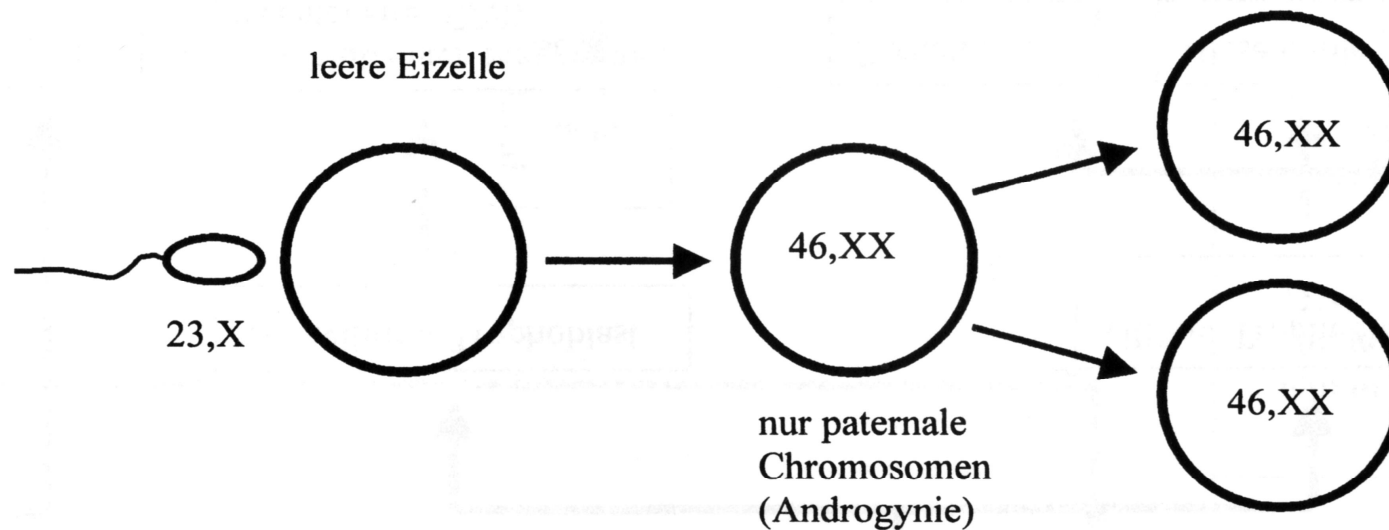
Partialmole:

- HCG-Spiegel meist nicht erhöht
- Risiko einer persistierenden gestationsbedingten Trophoblasterkrankung nach einer Partialmole sehr gering: ca. 0,02% - 0,5 %

Blasenmole (syn.: komplette Mole):

Ursache der Blasenmole:

diploider Chromosomensatz mit
androgenetischem Ursprung:
ausschließlich nukleäre DNA vom Vater,
meist 46,XX-Chromosomensatz.



Blasenmole (syn.: komplette Mole):

Sogenanntes **paternal imprinting** :

- **Väterliche** Kern-DNA
- Mütterliche mitochondriale DNA

Differente Expression bestimmter Genprodukte (v.a. p57):

p57 wird vorwiegend vom **mütterlichen** Allel exprimiert:

Blasenmole ausschließlich mit väterlicher DNA

fehlende nukleäre p57-Expression in Blasenmole

Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen

Trophoblasttumoren und tumorartige Läsionen

Blasenmole:

- **diploider Chromosomensatz** mit **androgenetischem** Ursprung:
ausschließlich nukleäre DNA vom Vater,
meist 46,XX-Chromosomensatz
- **Übergroße Plazenta, traubenförmig angeordnete Zottenblasen**
(teils apfelsinenfleischähnlich), v.a. 16.-18. SSW.
- **Embryo bzw. Fetus fehlt**
- **Blasig aufgetriebene Chorionzotten**
- **Stark ausgeprägte Trophoblasthyperplasie**
des Zyto- und Synzytiotrophoblasten (starke Polymorphie)

Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen

Trophoblasttumoren und tumorartige Läsionen

Blasenmole:

- HCG-Spiegel meist deutlich erhöht
- Risiko einer persistierenden gestationsbedingten Trophoblasterkrankung (z.B. eines Chorionkarzinoms) nach einer Blasenmole erhöht: ca. 25%

Windmole (PWindeif):

Ursache:

in ca. 60% Chromosomenaberration

(autosomale Trisomie und Tetraploidie)

- Fehlender Embryo
- Keine Stammzotten
- Hypoplastisches Zottenepithel
- Meist hydropisch oder mukoid degeneriertes Zottenstroma

MERKE:

- 1. Jedes Abortmaterial muß histologisch untersucht werden.**
- 2. Bei Nachweis einer Blasenmole: klinisch in jedem Fall *sequenzielle ÆHCG-Kontrolle*.
Diagnose umgehend telefonisch mitteilen !**
- 3. Partialmole ist nicht eine partielle Blasenmole, sondern eine genetisch und prognostisch völlig differente und eigenständige Erkrankung.**

Obwohl das Risiko einer persistierenden Trophoblasterkrankung hierbei gering ist, sollte auch eine ÆHCG-Kontrolle empfohlen werden.

Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen

Trophoblasttumoren und tumorartige Läsionen

Nichtvillöse Trophoblasterkrankungen

Trophoblastäre Neoplasien:

Chorionkarzinom (früher: Chorionepitheliom)

- Eine der aggressivsten Neoplasien des Menschen, unbehandelt in über 90% der Fälle tödlich
- In mehr als 50% vorausgehende Blasenmole, in 25% ein nichtmolarer Abort, in 22,5% eine normale Schwangerschaft, in 2.5 % eine ektope Tubenschwangerschaft
- Ausgedehnte Angioinvasion: Hämorrhagien und Nekrosen (hierdurch ausgeprägte respiratorische Insuffizienz bei pulmonaler Metastasierung möglich !)

Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen

Trophoblasttumoren und tumorartige Läsionen

Nichtvillöse Trophoblasterkrankungen

Trophoblastäre Neoplasien:

Chorionkarzinom (früher: Chorionepitheliom)

- **Histologie: biphasisches Wachstum: Tumorkomplexe aus Zytotrophoblasten und kappenartig aufgelagerten Synzytiotrophoblasten**
- **-HCG-Produktion des Synzytiotrophoblasten: Exzessiv erhöhte HCG-Werte in Serum und Urin: i.d.R. über 100.000 IU/L**

Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen

Trophoblasttumoren und tumorartige Läsionen

Nichtvillöse Trophoblasterkrankungen

Trophoblastäre Neoplasien:

Chorionkarzinom

**Primitivste / am wenigsten differenzierte Form des Trophoblasten
diese relative Unreife u.a. verantwortlich für die i.d.R. gute
Chemotherapiesensitivität des Chorionkarzinoms**

**Primäre (unverzögliche !) Chemotherapie beim
Chorionkarzinom und bei der persistierenden
Blasenmole**

Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen

Trophoblasttumoren und tumorartige Läsionen

Nichtvillöse Trophoblasterkrankungen

Trophoblastäre Neoplasien:

Chorionkarzinom

Vorsicht !:

Ungewöhnliches / undifferenziertes Plattenepithelkarzinom im Cervixabradat:

**Möglichkeit eines postpartalen
Chorionkarzinoms (nach unauffälliger
Schwangerschaft) - insbesondere bei prämenopausalen
Frauen !**

MERKE:

Chorionkarzinom:

- 1. Die Diagnose eines Trophoblasttumors, insbesondere eines Chorionkarzinoms ist dem Kliniker umgehend telefonisch mitzuteilen.**
- 2. Ein ggf. unverzüglicher Beginn der Chemotherapie kann lebensrettend sein !**

Geographisch bezogene Inzidenz der **Blasenmole und des **Chorionkarzinoms** pro 100.000 Schwangerschaften:**

Region	Blasenmole	Chorionkarzinom
Europa	66-100	2-3
Nordamerika	83-220	3-7
Lateinamerika	23-465	ca. 2
Asien	8-1299	5-202

Aus: Horn LC et al. (2009) Gestationsbedingte Trophoblasterkrankungen . aktuelle Aspekte. Der Pathologe 30:313-323