

Endometriose – aktuelle Aspekte der histo-pathologischen und molekularpathologischen Diagnostik

Beate Richter und Klaus Richter

Institut für Pathologie, Molekularpathologie
und Neuropathologie

Hannover - Berliner Allee 48

MEDIZIN UND FORSCHUNG

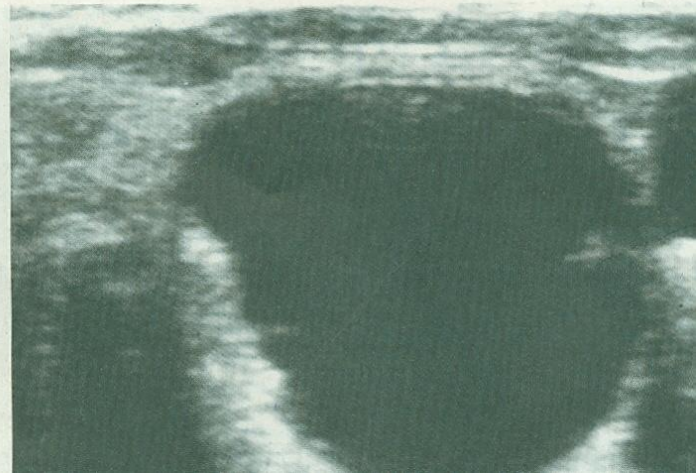
Phytos: Von der Menarche bis zur Menopause

NEUMARKT (eb). Ursachen für prämenstruelle Beschwerden (PMS) können Östrogen-Gestagen-Dysbalancen und eine erhöhte Prolaktinsekretion sein.

Mit dem Spezialextrakt BNO 1095 aus Früchten des Mönchspfeffers (Agnucaston®) können die Prolaktinausschüttung reduziert und die Östrogen- und Gestagenspiegel normalisiert werden. Verglichen mit chemisch-synthetischen Behandlungsalternativen senkt die Therapie mit dem Phytotherapeutikum prämenstruelle Beschwerden (COPE-Score) um 50 Prozent innerhalb von drei Monaten (Onaran Y et al., Kadin Dogum Dergisi 2003,

Endometriose wird oft erst viel zu spät erkannt!

Viele Patientinnen haben einen langen Leidensweg hinter sich, bis ihre Endometriose diagnostiziert wird. In Deutschland und Österreich dauert es durchschnittlich mehr als zehn Jahre.

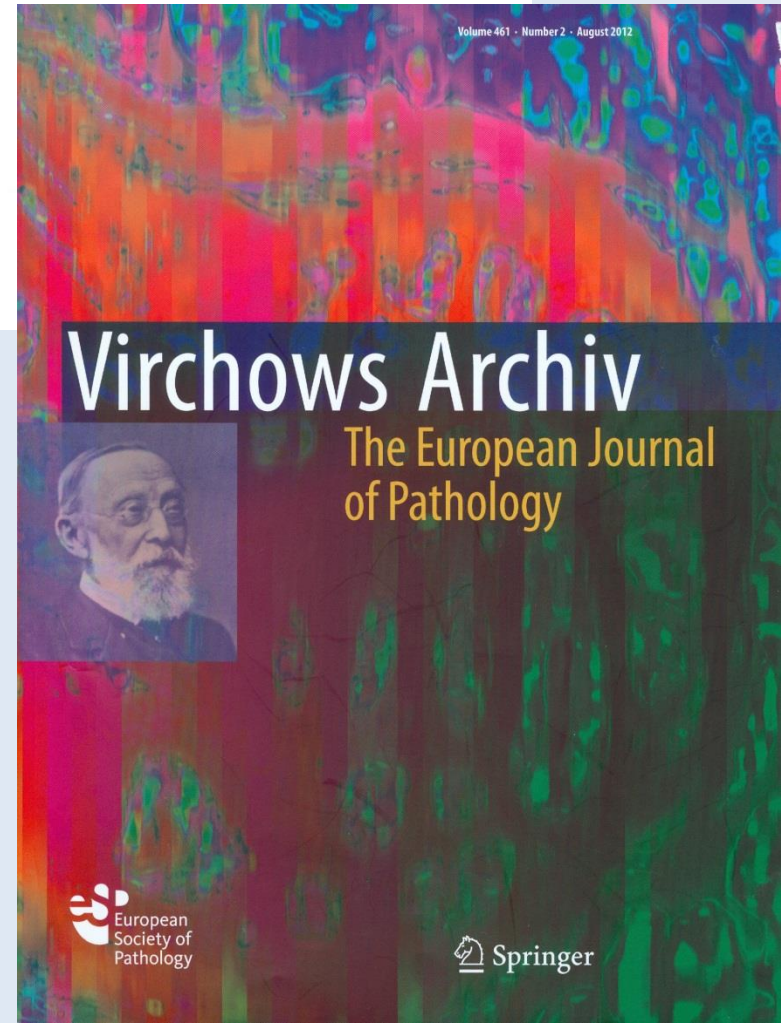


Intestinal metaplasia and colonization of endometriosis in a case of an appendiceal mucinous neoplasm

Louis Libbrecht · Christophe Snauwaert · Martine De Vos ·
Karel Geboes · Claude Cuvelier · Liesbeth Ferdinande

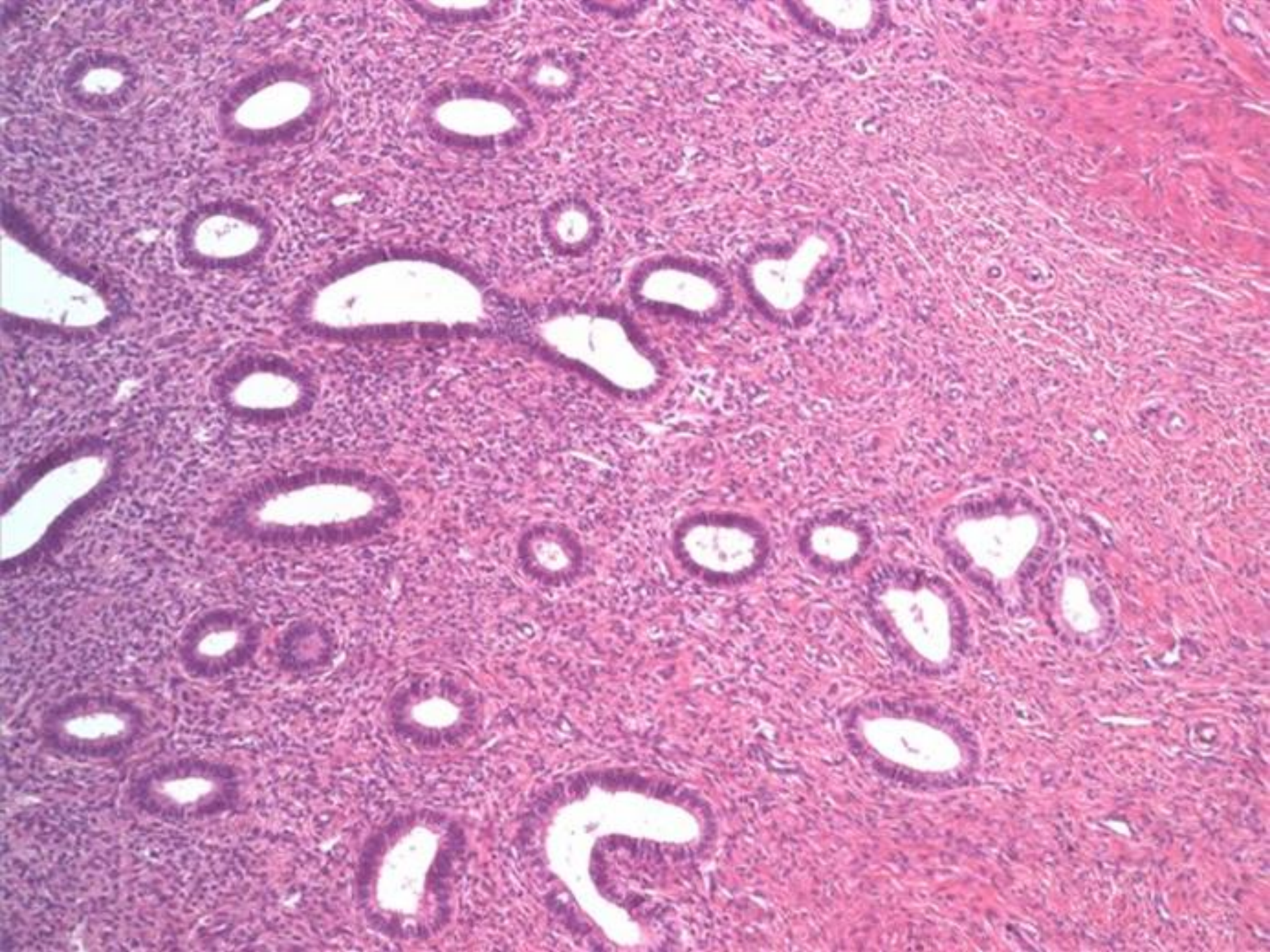
Received: 1 June 2012 / Accepted: 13 June 2012 / Published online: 27 June 2012

© Springer-Verlag 2012



Was ist eine Endometriose ?

- Eine Gewebestruktur nach dem feingeweblichen Vorbild des Endometrium des Uterus an anderer Stelle
- Endometriose ist eine häufige, gutartige, aber oft schmerzhaft chronische Erkrankung von Frauen, bei der Gebärmutter Schleimhaut außerhalb der Gebärmutterhöhle vorkommt

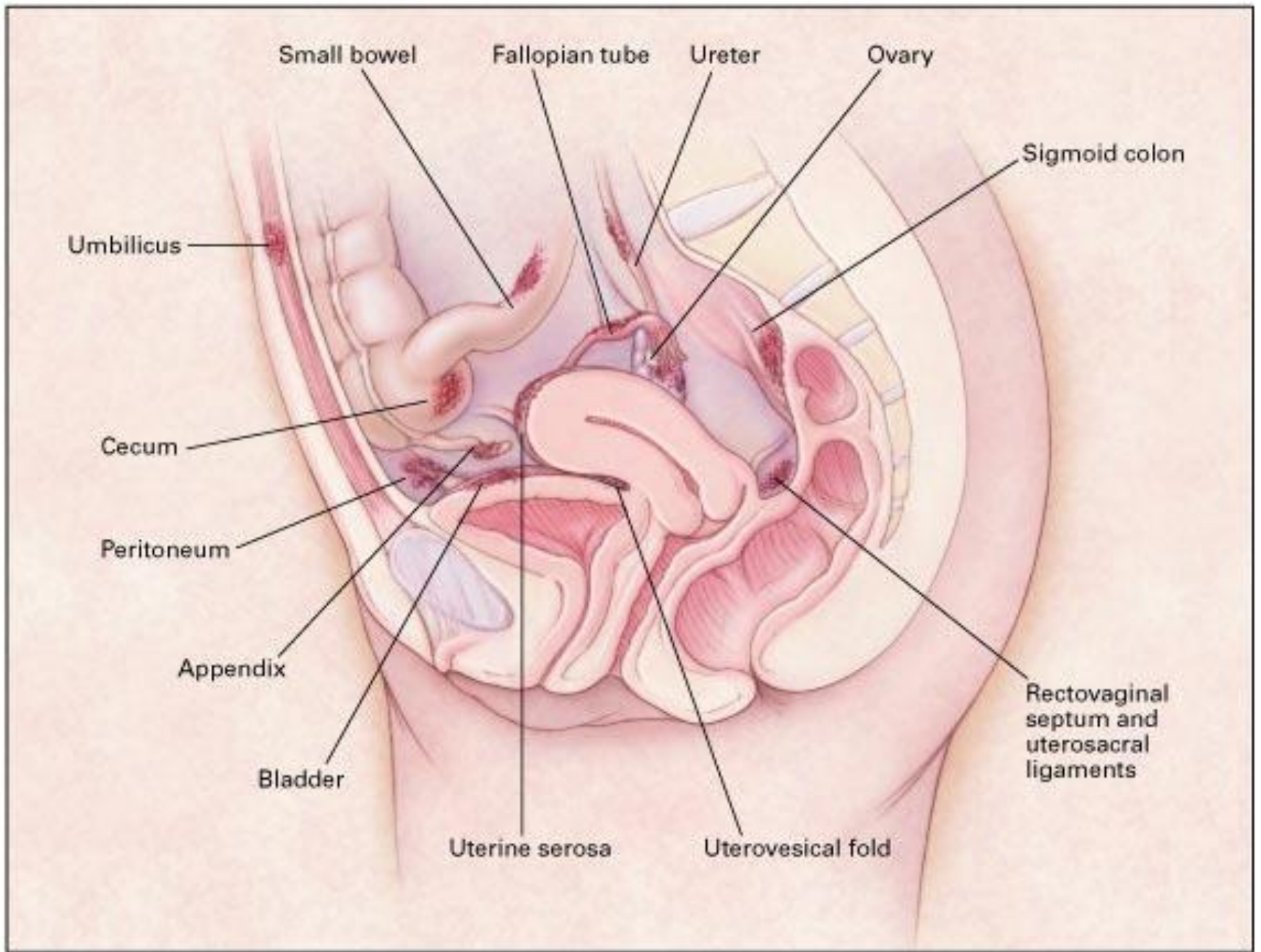


Entstehungstheorien

- Transplantationstheorie nach Sampson (1925)
- Metaplasie-Theorie (Meyer 1919)
- Induktionstheorie (Transplantations- und Metaplasie-Theorie)
- Lymphogene bzw. vaskuläre Theorie
- Archimetral-Theorie
- Genetische Faktoren
- Hormonelle Einflüsse
- Immunologische Faktoren (Urdl 2006)
- Umweltfaktoren

Einteilung der Endometriose

- Endometriosis interna - auf Uterus beschränkte Lokalisation
- Endometriosis externa - extrauterine Lokalisation
- Klinische Klassifikationen (rAFS=revised American Fertility and Sterility Score und ENZIAN-Score)



(Aus: Olive et al. 2001)

Häufigkeit verschiedener Endometrioselokalisierungen

befallene Struktur	Häufigkeit des Befalls in Prozent
Ligamentum sacrouterinum	60
Eierstöcke	52
Douglas-Raum	28
Harnblase	15
Ligamentum latum	16
Mastdarm	12
Mesosalpinx	10
Ligamentum rotundum	5
Eileiter	2 - 8
Appendix vermiformis	2
(in ICD-10 online - WHO-Version 2011)	

(Schindler 2007)

Endometriosis externa – mögliche Lokalisationen

- ZNS
- Lunge (Lindenberg et al. 1975; Suginama 1991)
- Thorax und Pleura (Yeh 1967; Labay und Feiner 1971)
- Ureter
- Harnblase
- Nabelgegend
- Dünn- und Dickdarm (u.a. Rektosigmoid) (Slavin et al. 2000; Yantiss et al. 2001; Petersen et al. 2001)
- Appendix vermiformis
- Laparotomie-Narben
- Inguinalgegend (Slomovitz et al. 2001)
- Organe des kleinen Beckens bzw. weibliche Geschlechtsorgane (Tuben, Vagina, Ligamentum sacrouterinum etc.)
- Peritoneum (z.B. Douglas)
- Skelettmuskulatur (Saberri et al. 2009)
- Wirbelsäule bzw. Knochen (Richter 1977)

Mögliche Komplikationen einer Endometriose

1. zumeist lokale Sekundärveränderungen
2. zyklussabhängige Beschwerden,
3. durch hormonell bedingte Sekretionsleistung des Drüsenepithels (Mukozelen) und Einblutungen (Blutungs- bzw. Schokoladenzysten)
4. Entzündung
Faustregel: wo Retention - dort Infektion
5. Verdrängung von Organstrukturen
6. Verlegung / Einengung von lumenführenden Organen (z.B. Tuben, Ureteren)
7. Malignisierungspotential der Endometriose

Mögliche Beschwerden bei Endometriose in abnehmender Häufigkeit

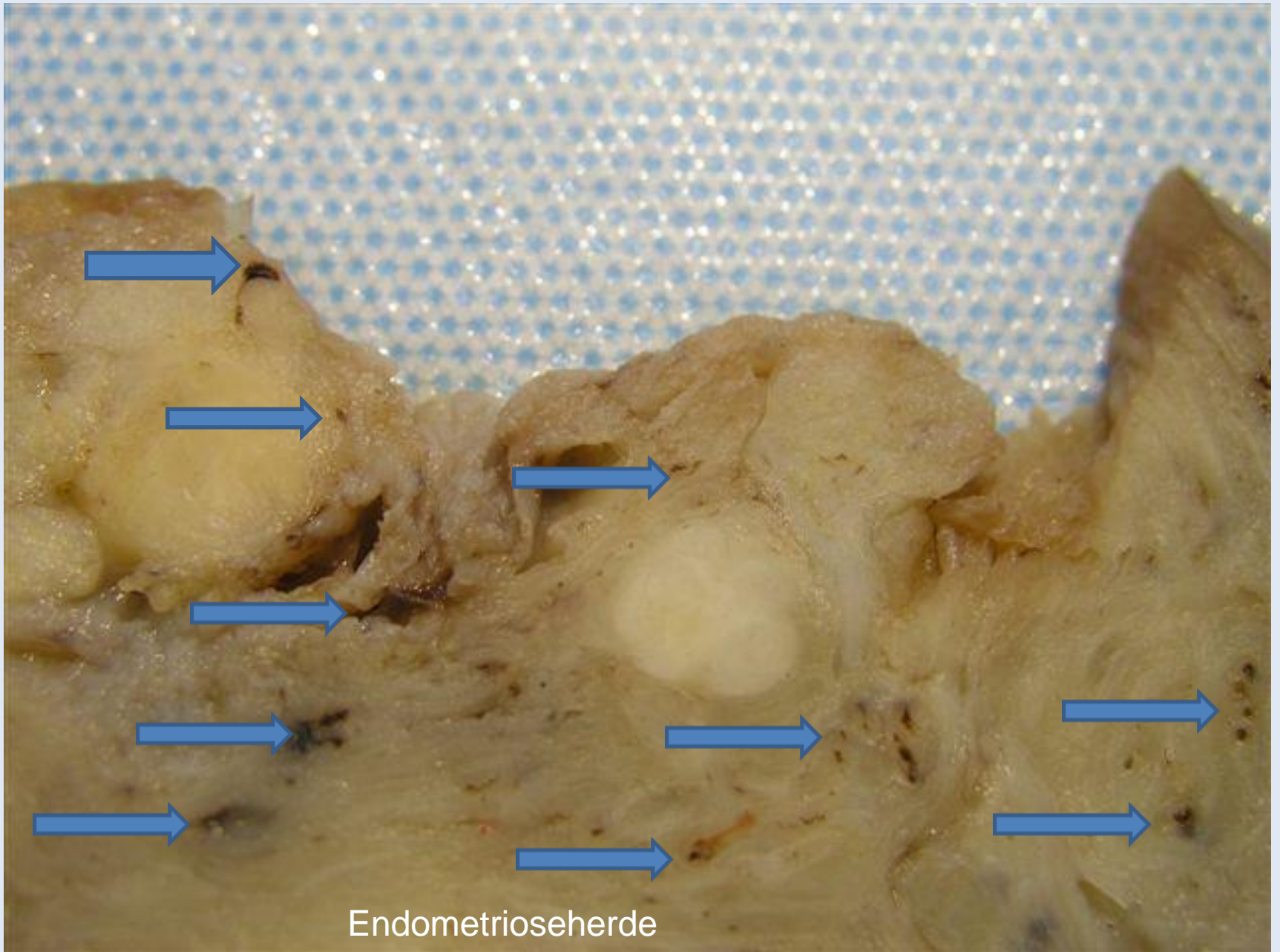
Symptome	Häufigkeit in Prozent
Dysmenorrhoe	ca. 95
Unterbauchschmerzen	ca. 85
Übelkeit	ca. 82
Darmsymptome	ca. 78
verlängerte und verstärkte Menstruation	ca. 65
Beschwerden beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie)	ca. 60
Kopfschmerz, Schwindel	n/a
Magenbeschwerden	n/a
Kinderlosigkeit	n/a
häufige Infekte	n/a
subfebrile Temperaturen	n/a

aus: <http://de.wikipedia.org/wiki/Endometriose>

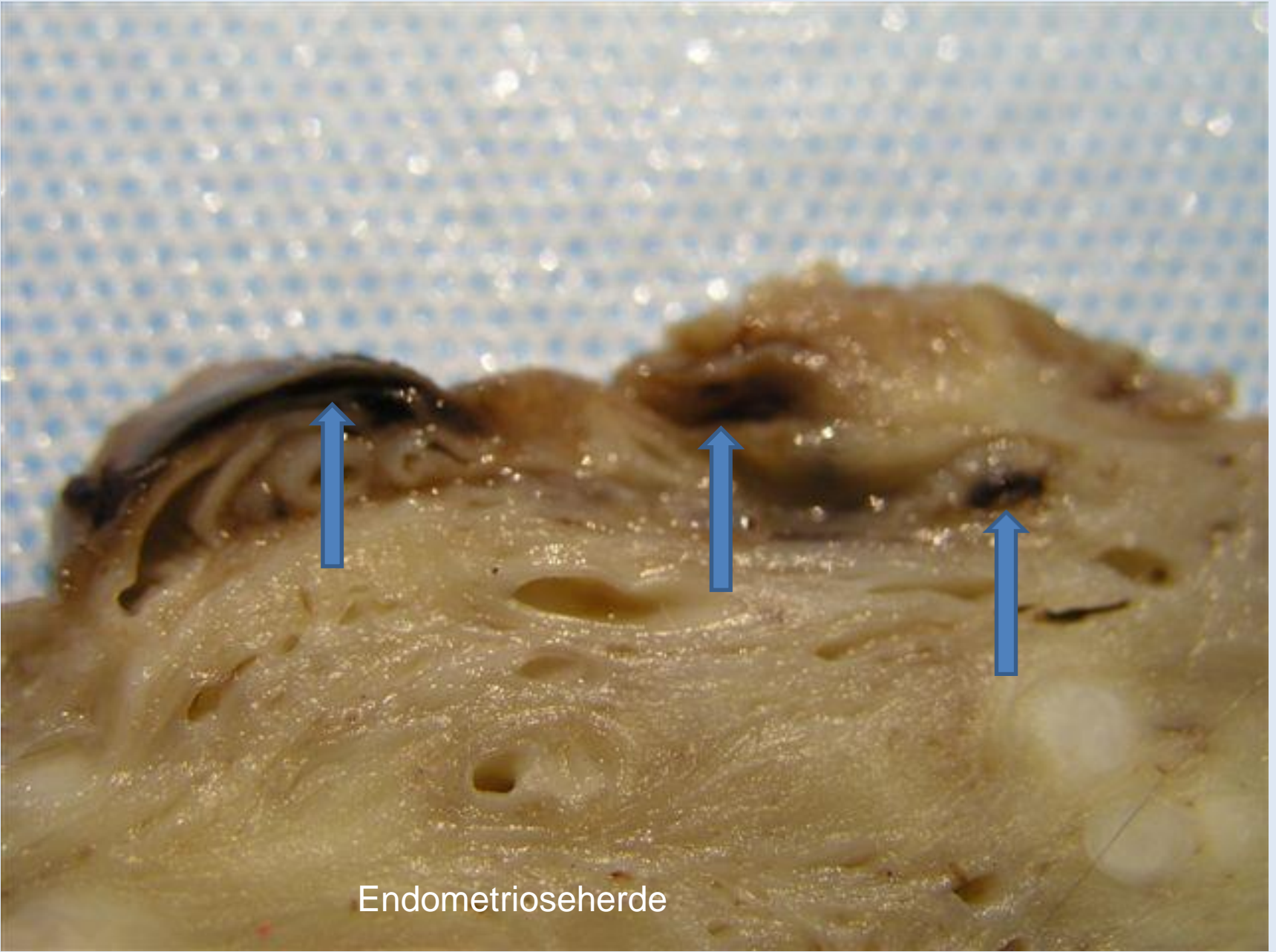
Medianes Zeitintervall bis zur Diagnosestellung

	Dauer bis zur Diagnose
Frauen < 19 Jahre	12,1 Jahre
Frauen > 30 Jahre	3,0 Jahre
Patientinnen mit Kinderwunsch	4,0 Jahre
Patientinnen mit Unterbauchbeschwerden	7,0 Jahre

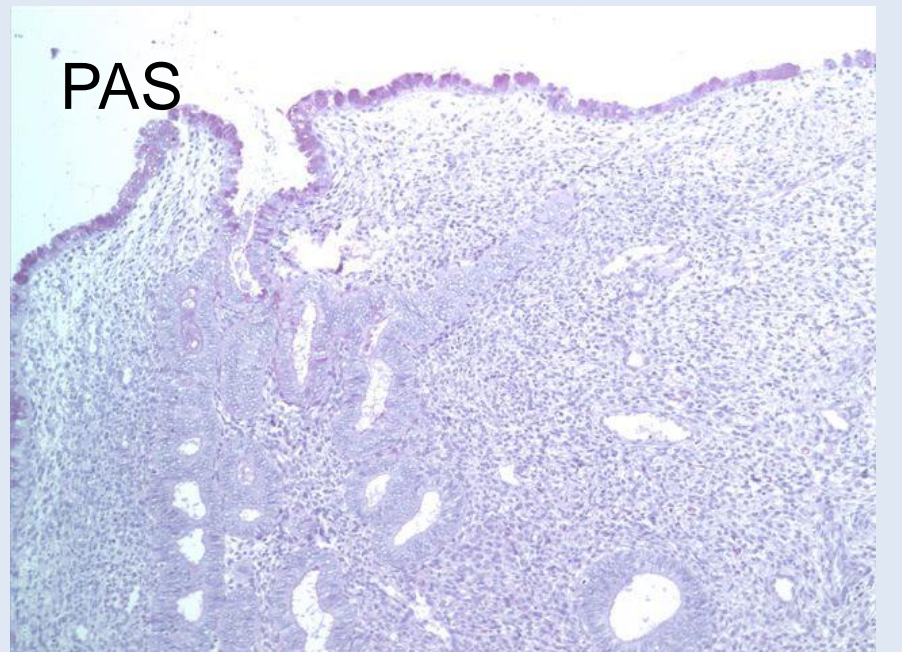
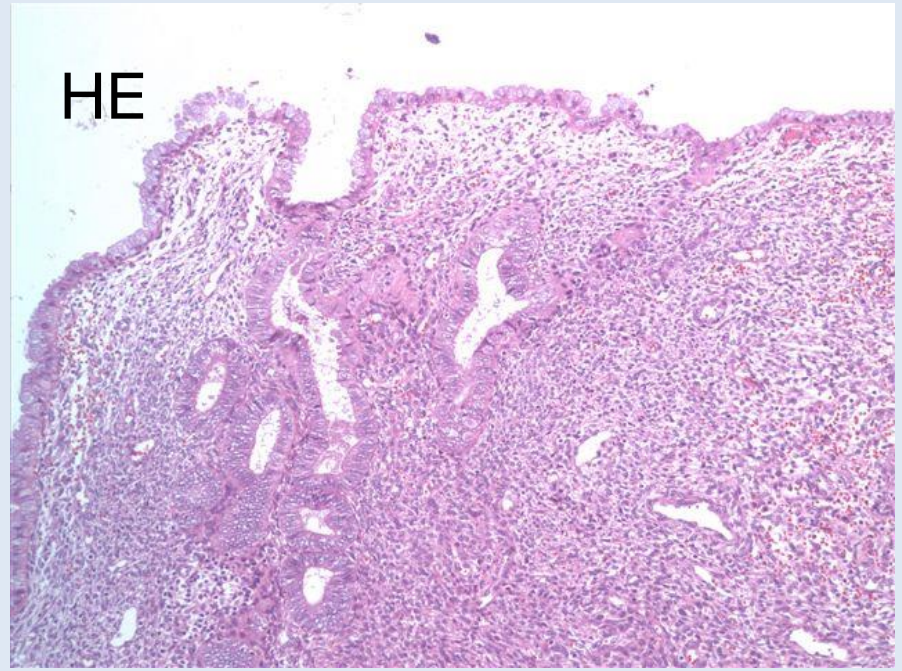
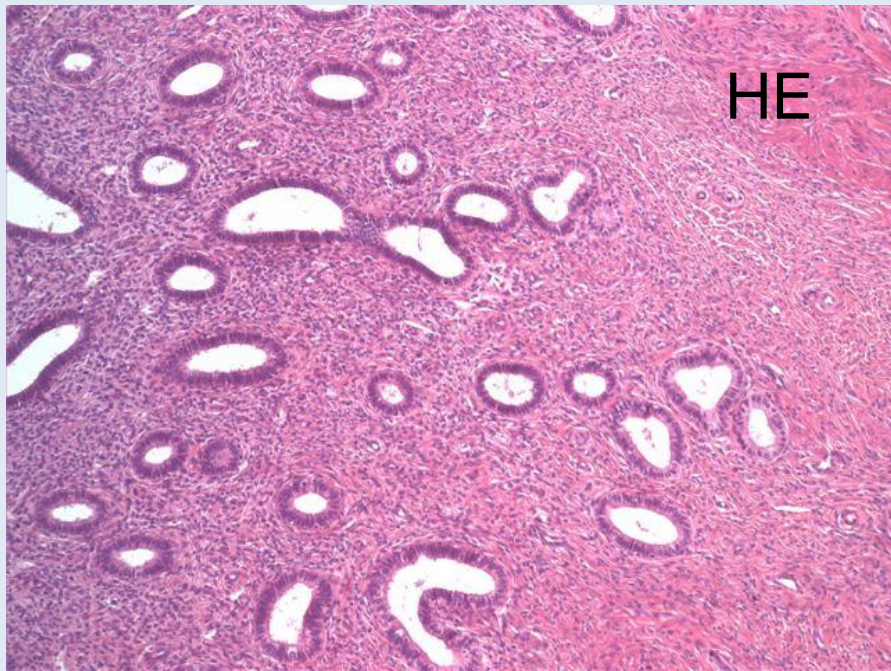
(Schindler 2007)

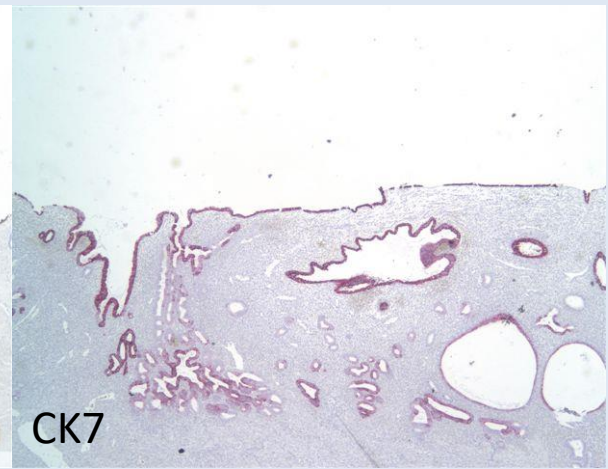
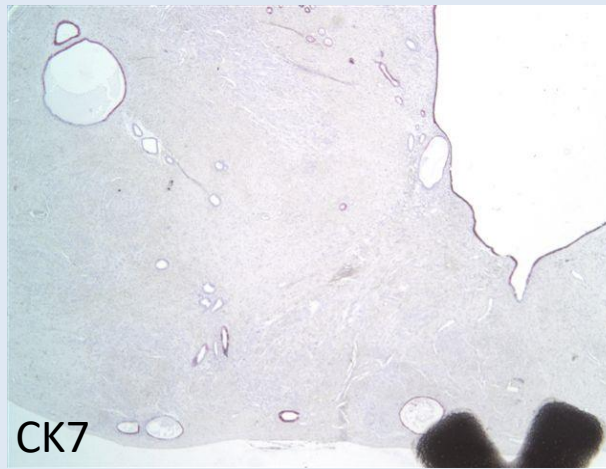
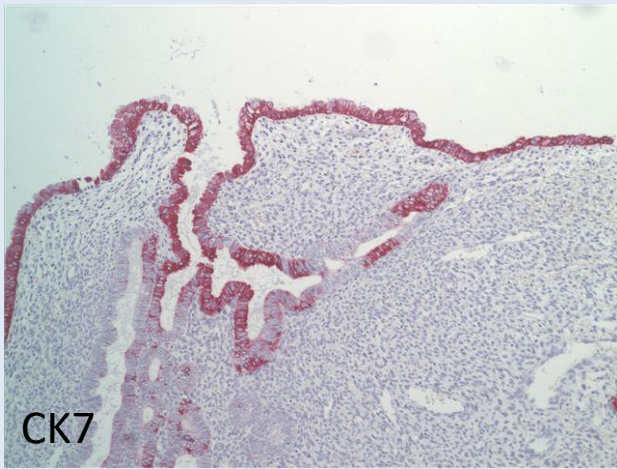


Endometrioseherde



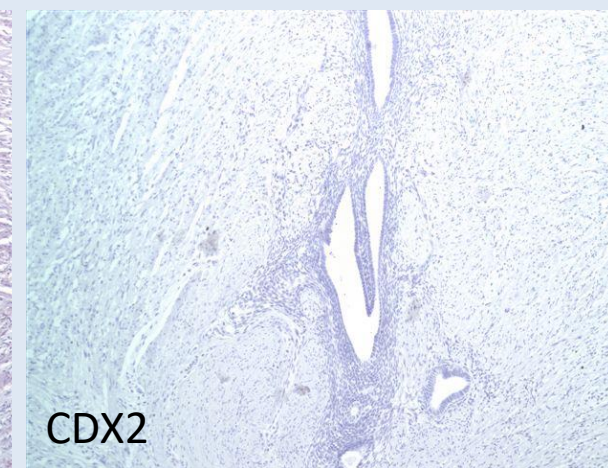
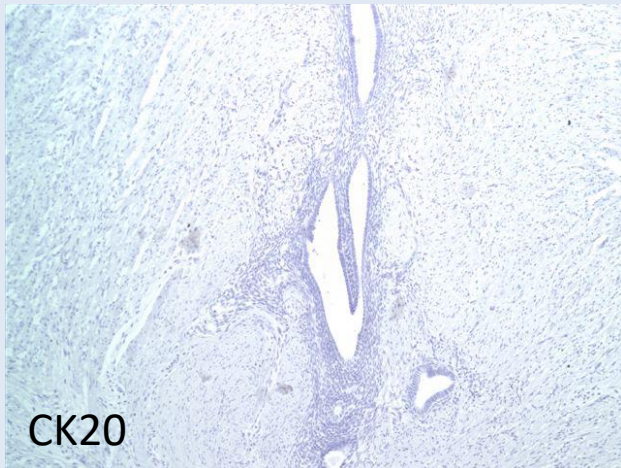
Endometrioseherde





Immunhistologische Darstellung von Endometrioseherden mit verschiedenen epithelialen Antikörpern

- CK7 – epithelialer Antikörper u.a. für Drüsenepithel
- CK20 - epithelialer Antikörper für u.a. für Drüsenepithel
- CDX2 –epithelialer Antikörper für gastrointestinales Epithel



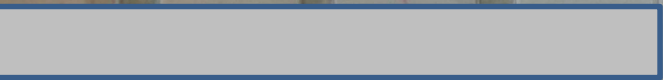
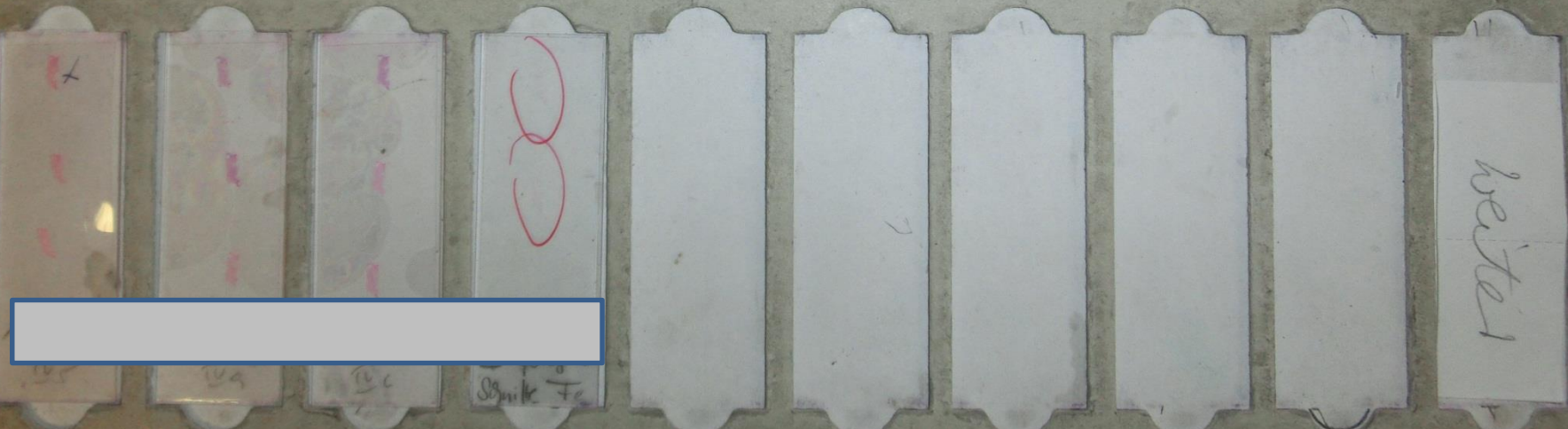
Fallbeispiel 0

30 Jahre alte Frau mit Zustand nach Intervall-Appendektomie wegen rezidivierender rechtsseitiger Unterbauchschmerzen

- **Appendektomie-Präparat:** geringgradig aktive chronisch-rezidivierende Appendizitis
- **„peritoneales Exzidat aus dem kleinen Becken“:** Endometriosis externa im Peritoneum des kleinen Beckens



Handwritten labels and numbers below the first row of slides, including '1/1', '1/2', '1/3', '1/4', '1/5', '1/6', '1/7', '1/8', '1/9', and '1/10'.

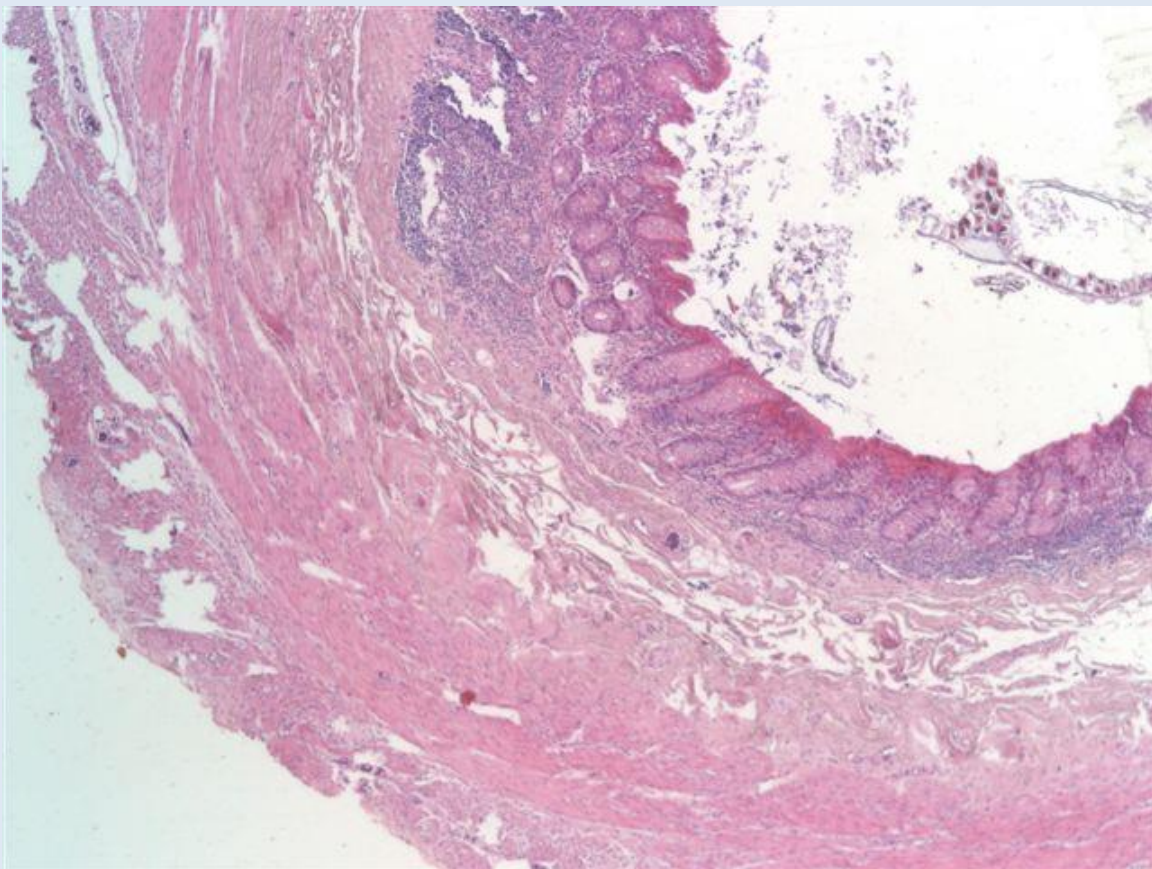


Handwritten labels and numbers below the second row of slides, including '1/11', '1/12', '1/13', '1/14', '1/15', '1/16', '1/17', '1/18', '1/19', and '1/20'.

Vertical text on the left margin: 'REC'D Ophthalm. Abteilung, Gmünd', 'Bit', 'Auc', 'erl'.

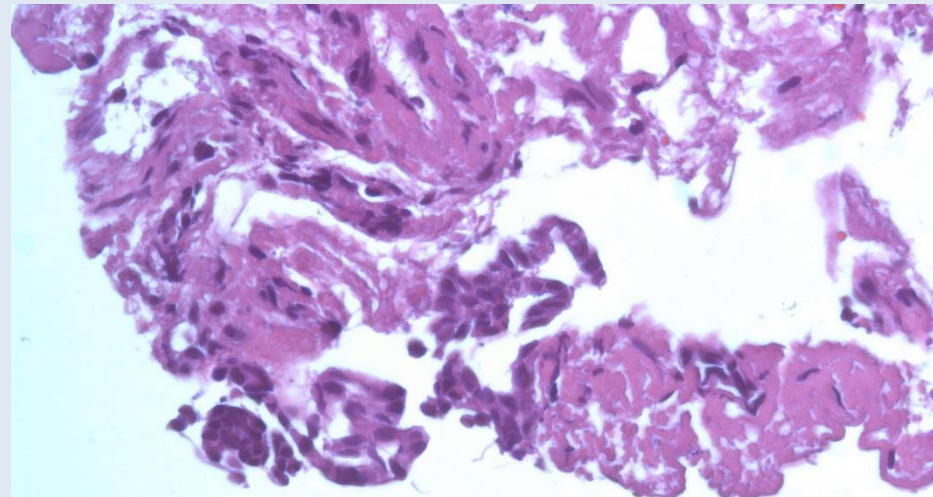
Brunner Allee 48 • 30175 Hannover • Telefon 0511 / 30 77 77 • Fax 0511 / 32 30 41 • info@hannover-pathologie.de

Unterschnitt: _____ Befunder: _____ Sonstiges: _____
 z.Z. gravide? ja nein
 Menopause seit: _____



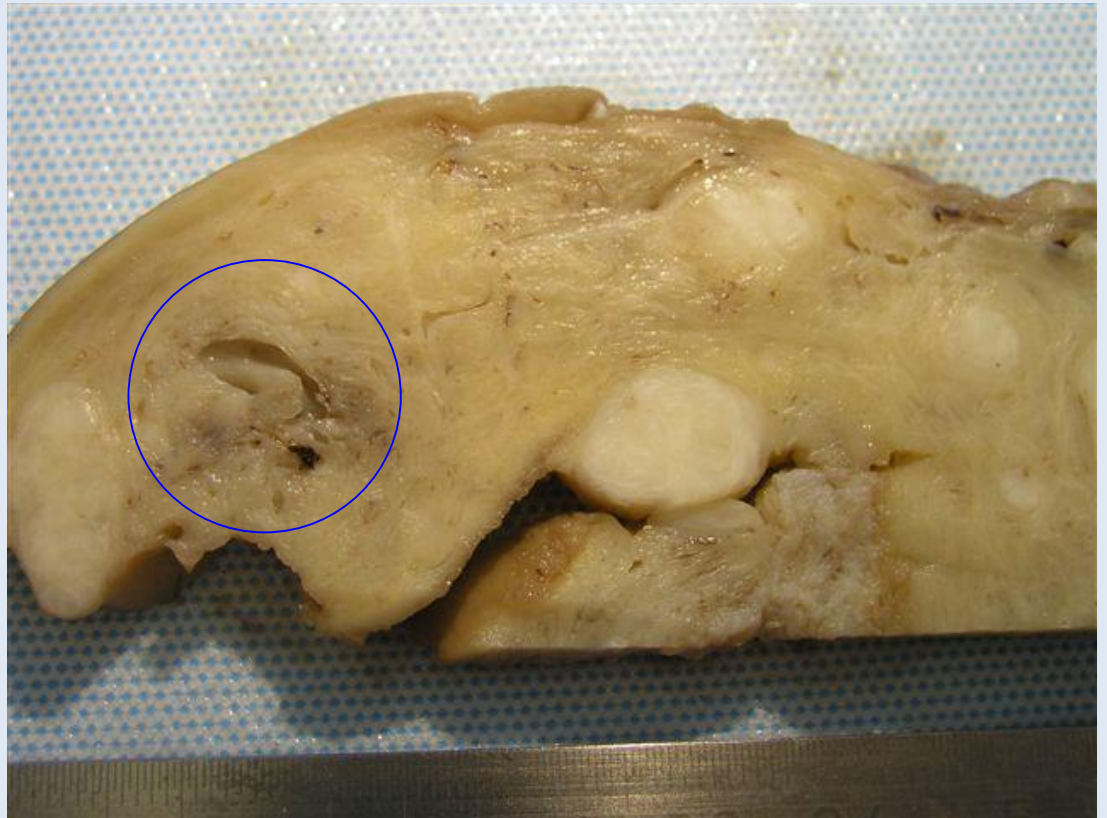
Appendix vermiformis
10cm x 0,8cm x 0,8cm
mit gering gering injizierten
Serosagefäßen

Isoliert eingesandtes **Exzidat**
grau-weiß, derb, 7 x 3 x 3mm
aus dem kleinen Becken.
Keine weiteren klinischen
Angaben



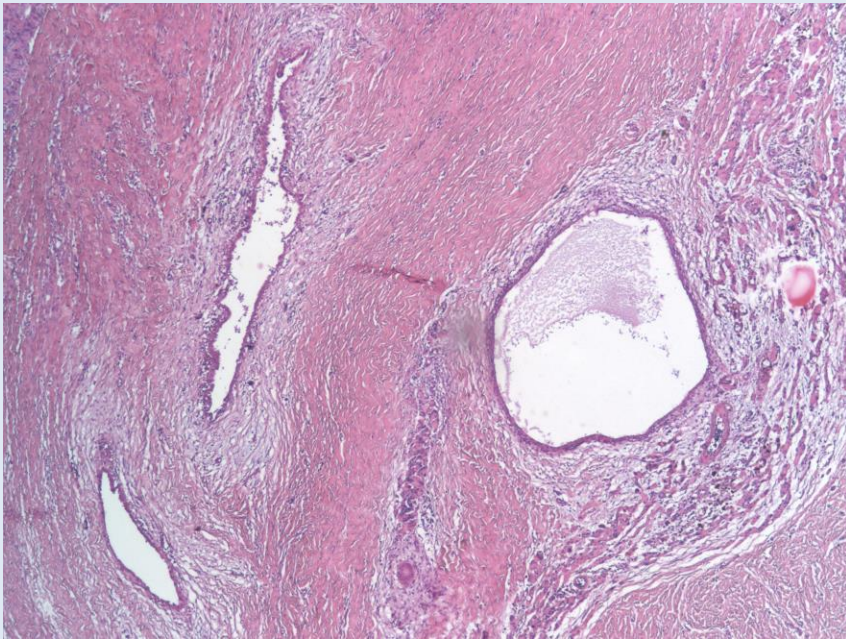
Fallbeispiel 1

47-jährige Frau
mit rezidierten
Unterbauch-
schmerzen bei
Uterus
myomatosus

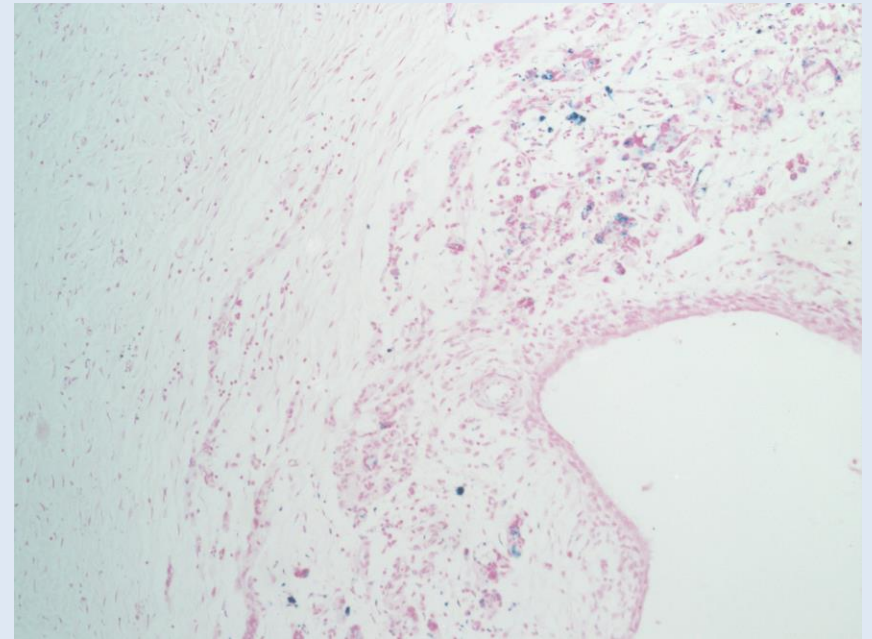


Uterus myomatosus

Fallbeispiel 1



HE



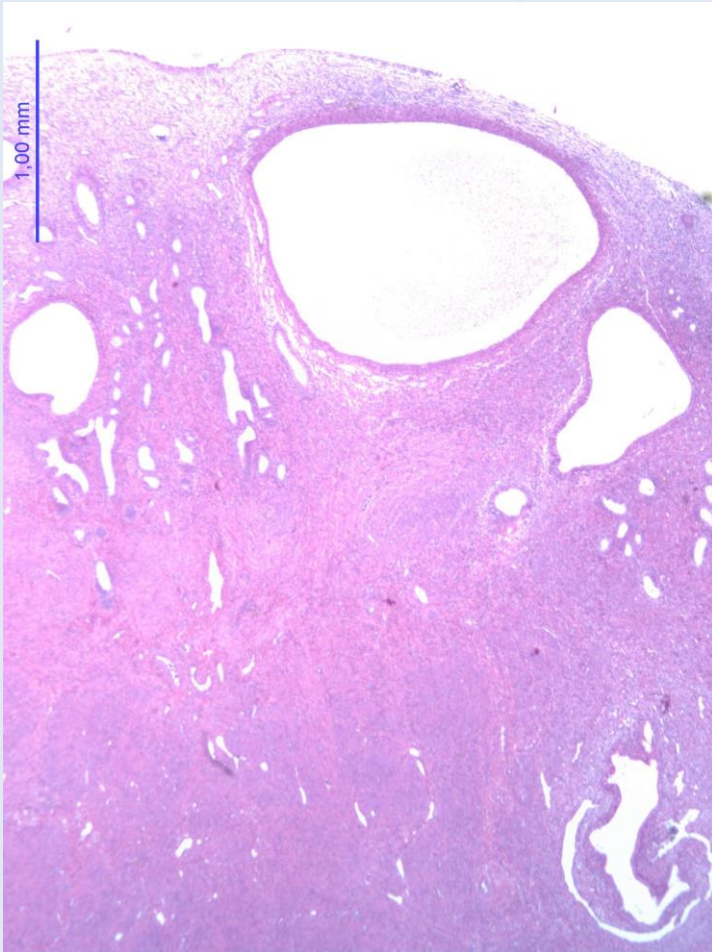
Eisenfärbung

Fallbeispiel 2

47-jährige Frau mit Menometrorrhagien.
Klinisch Verdacht auf Uterus myomatosus.
Minimal invasive operative supracervicale
Hysterektomie.

Pathologisch-anatomisch Uterusmorcellment
von insgesamt 207g mit grob faszikuliertem
Myometrium ohne makroskopisch sicher
abgrenzbarer Herdbildung.

Fallbeispiel 2



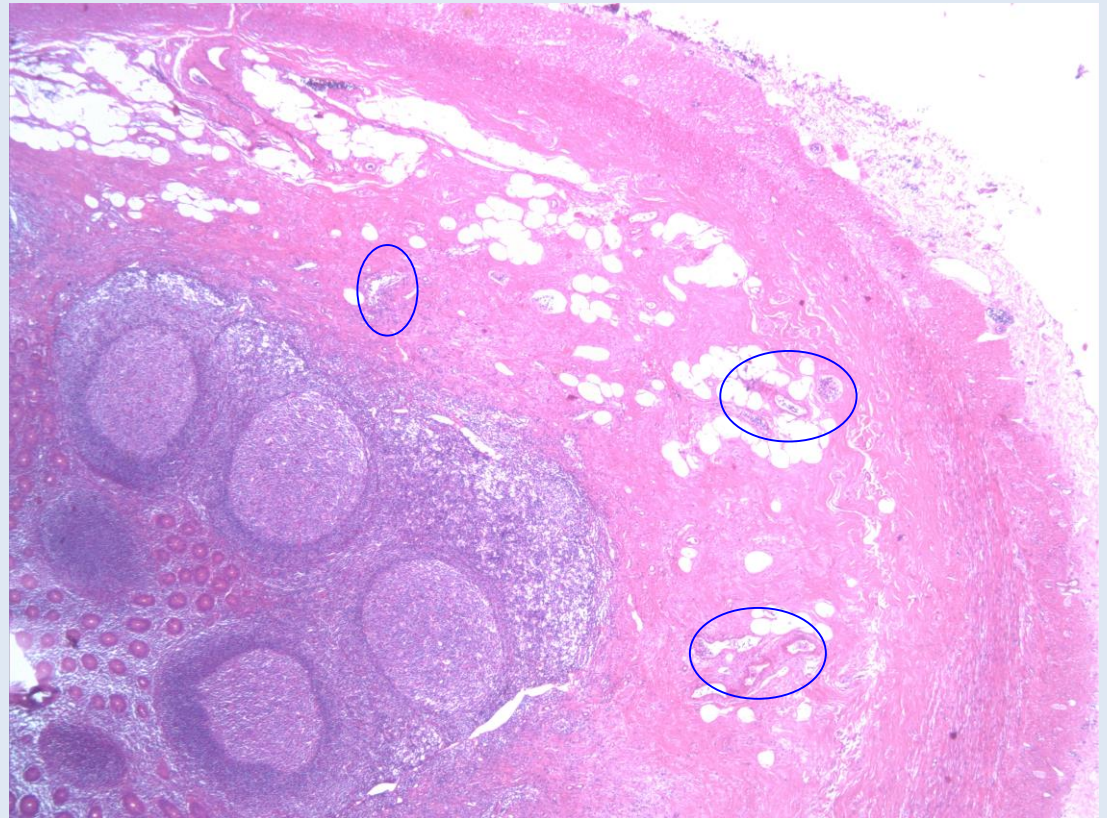
HE



Uterusmorcellement

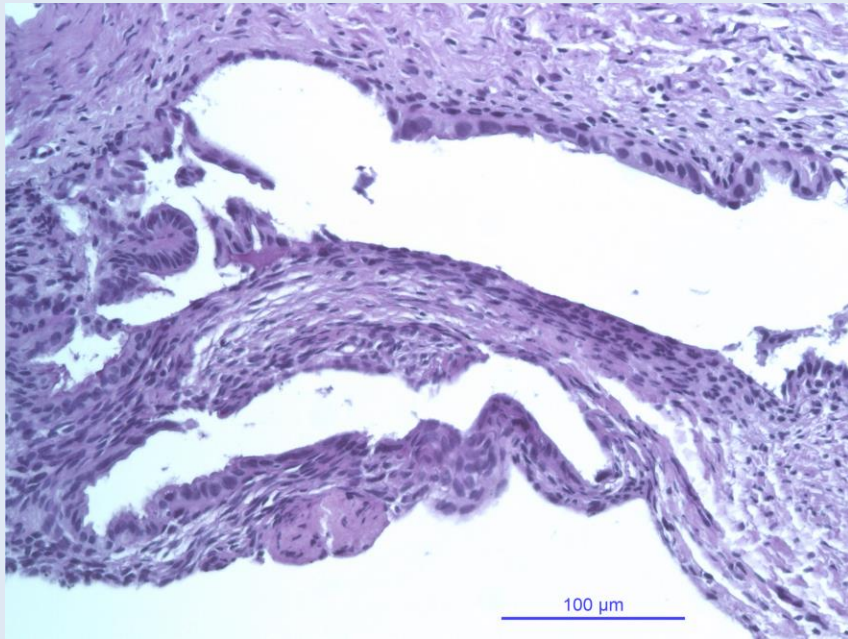
Fallbeispiel 3

18-jährige
Patientin ohne
klinische
Angaben

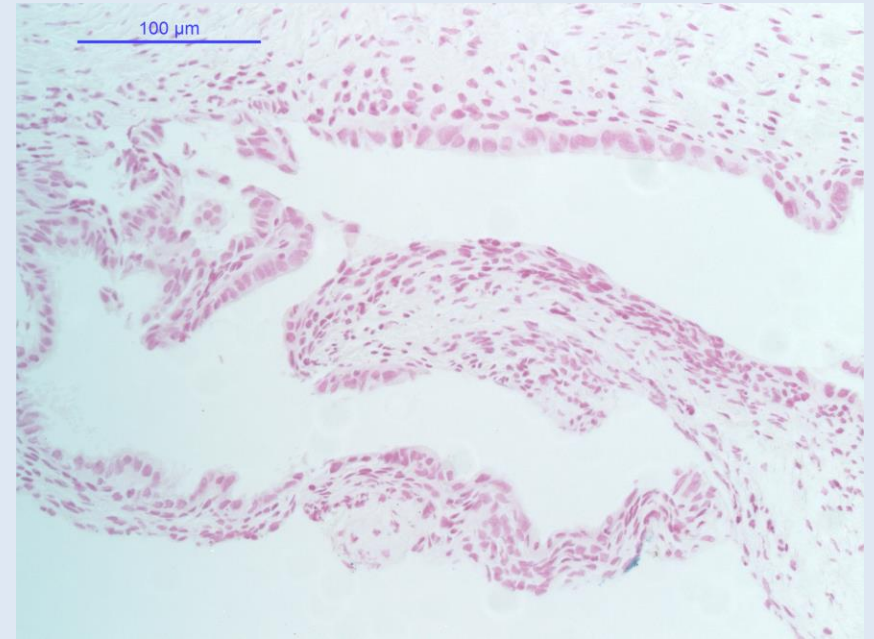


Appendixspitze, HE

Fallbeispiel 3



PAS

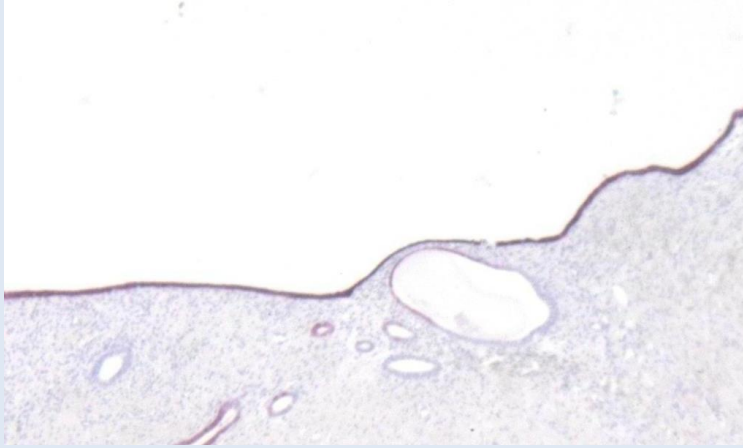


Eisenfärbung

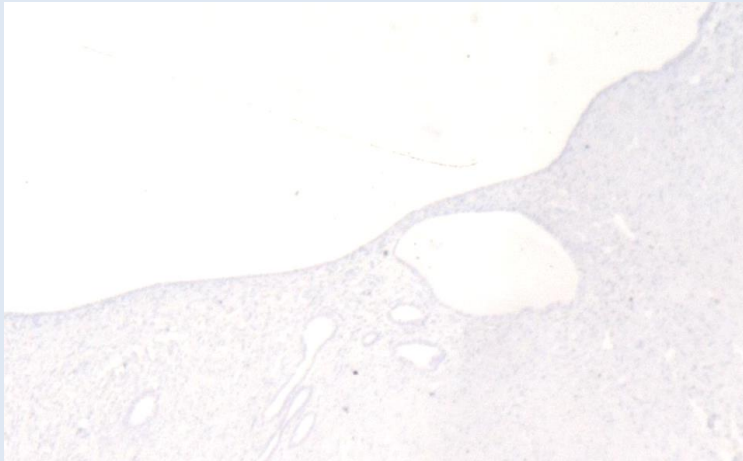
Fallbeispiel 4

42-jährige Patientin mit
Menometrorrhagien bei
Uterus myomatosus
und Parovarialzyste
rechts

Fallbeispiel 4



CK7



CK20

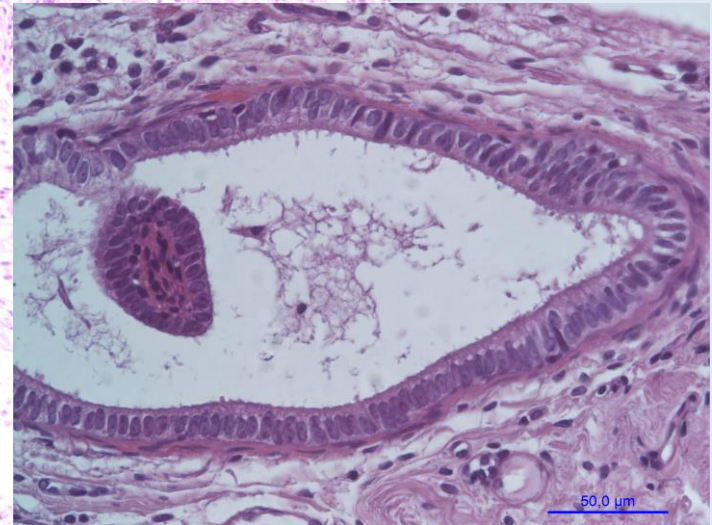
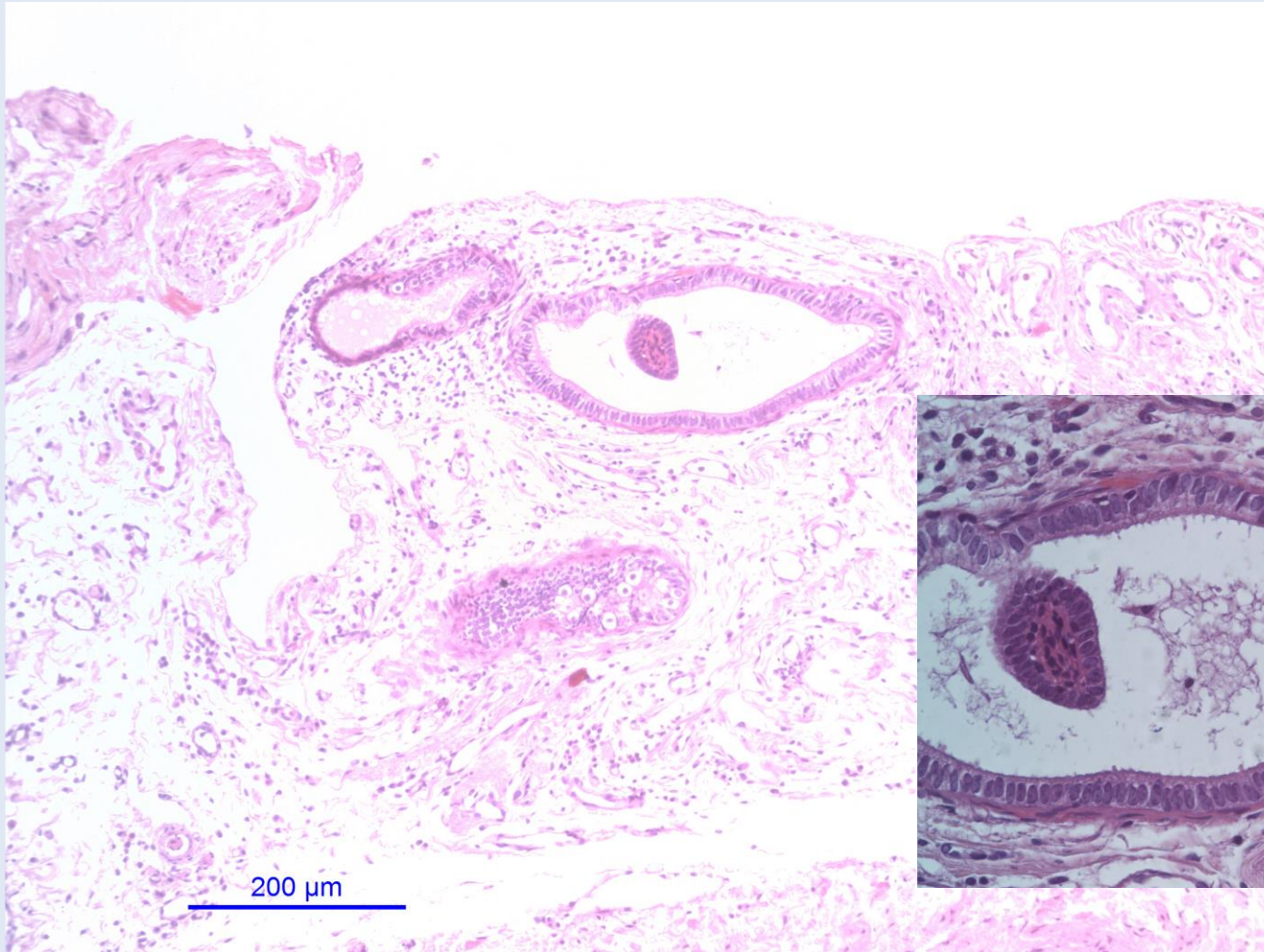


Ovar mit Zyste

Fallbeispiel 5

27-jährige Patientin mit
Kinderwunsch, klinisch
Verdacht auf
Endometriose,
Sterilität Grad II

Fallbeispiel 5



HE

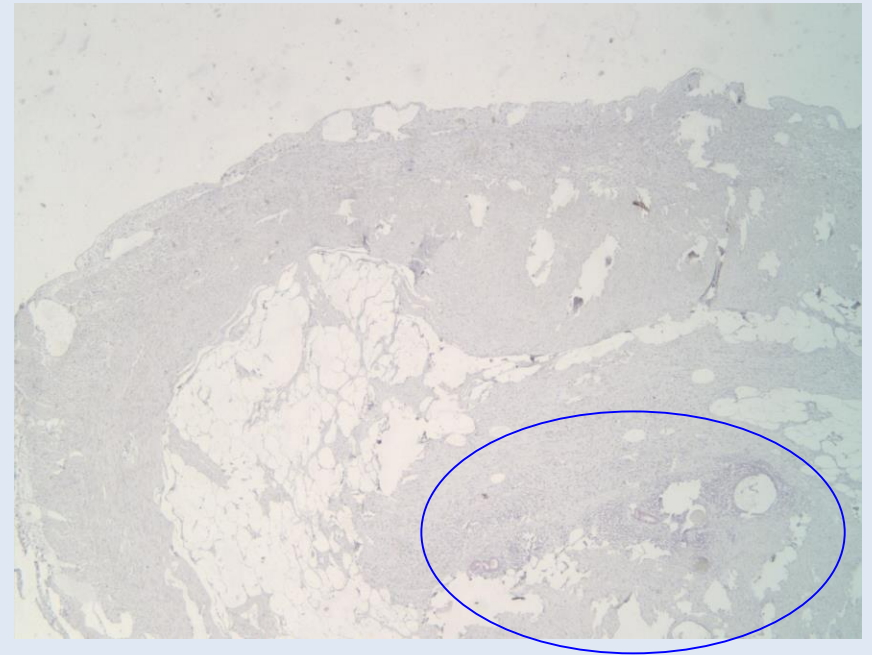
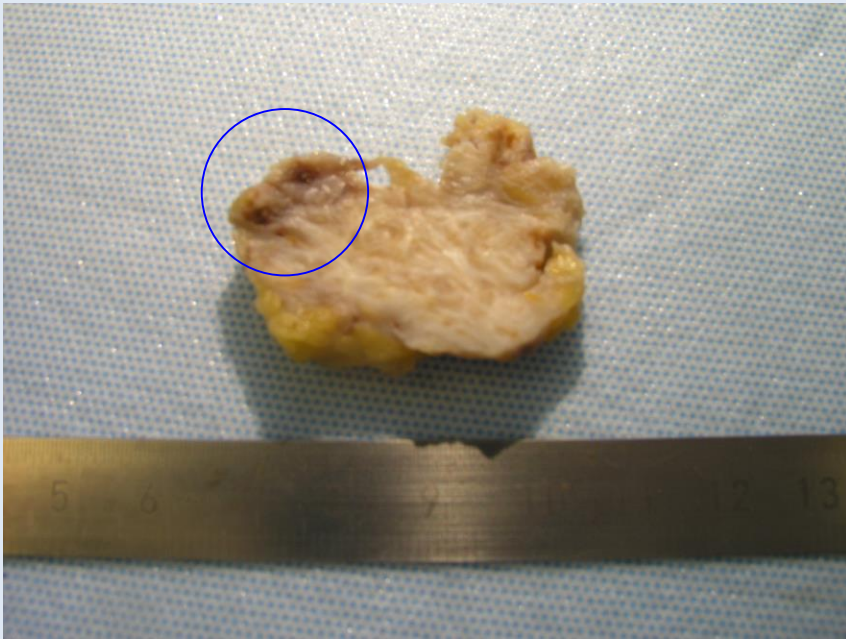
Endosalpingiose

PAS

Fallbeispiel 6

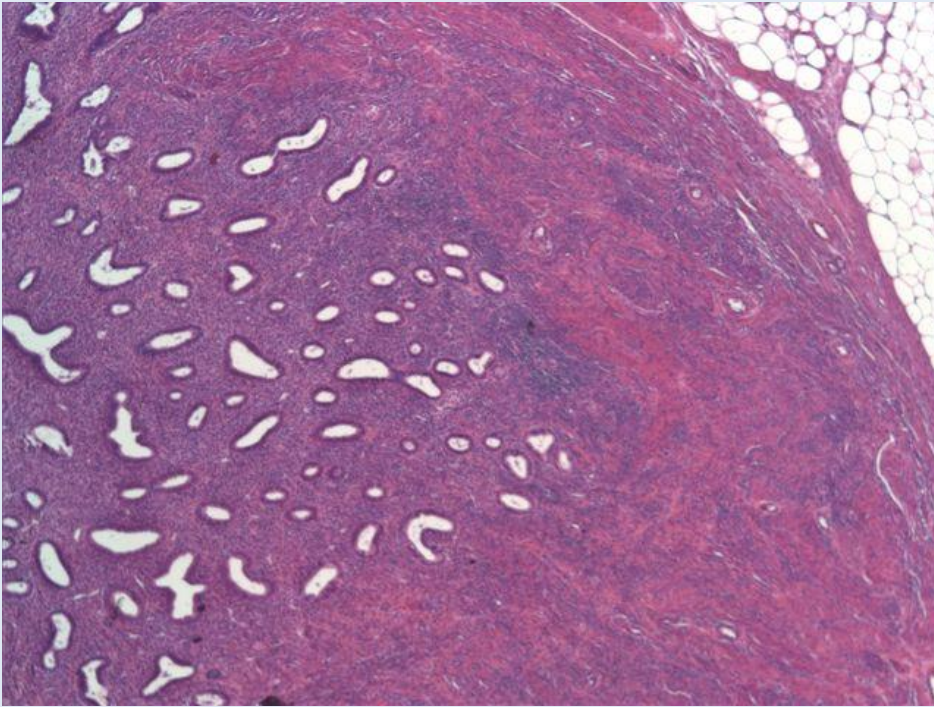
37-jährige Frau bei
Zustand nach Sektio
und klinisch Verdacht
auf Endometriose

Fallbeispiel 6

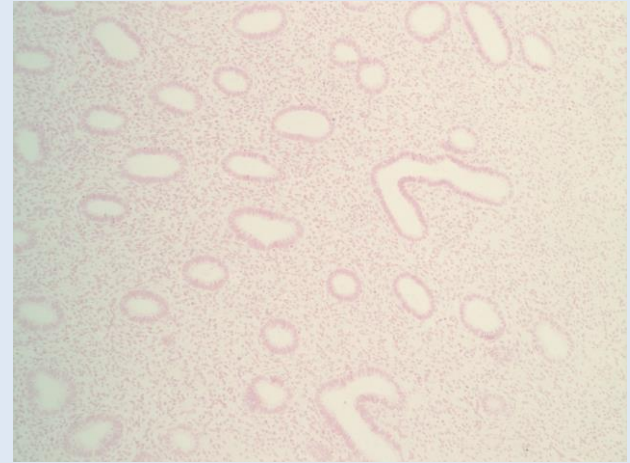


CK 20

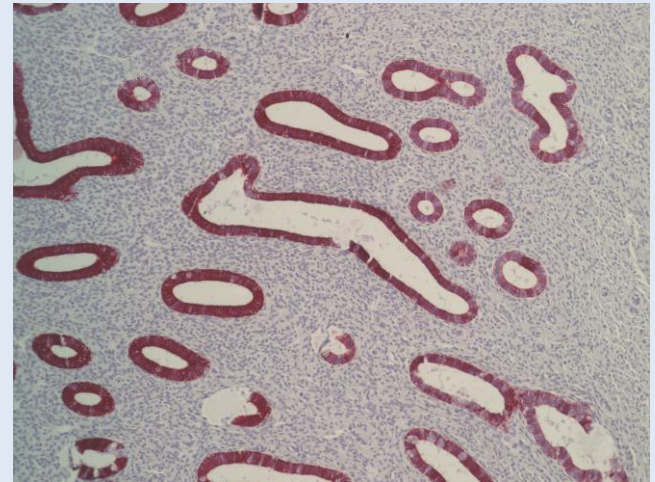
Fallbeispiel 6



HE



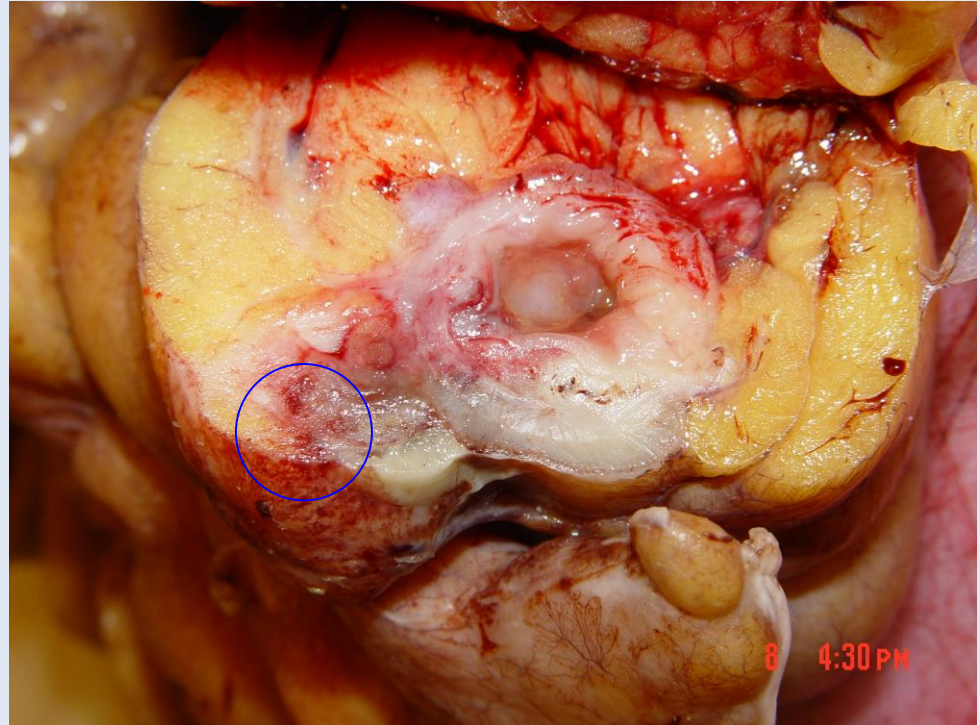
Eisenschnitten



CK7

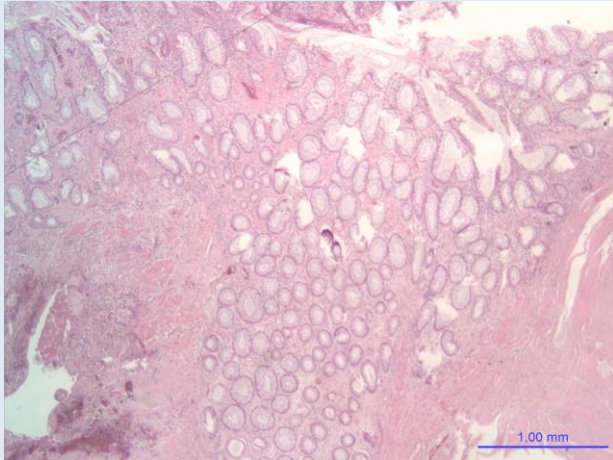
Fallbeispiel 7

66-jährige
Patientin mit
rezidivierender
Sigmadivertikulose

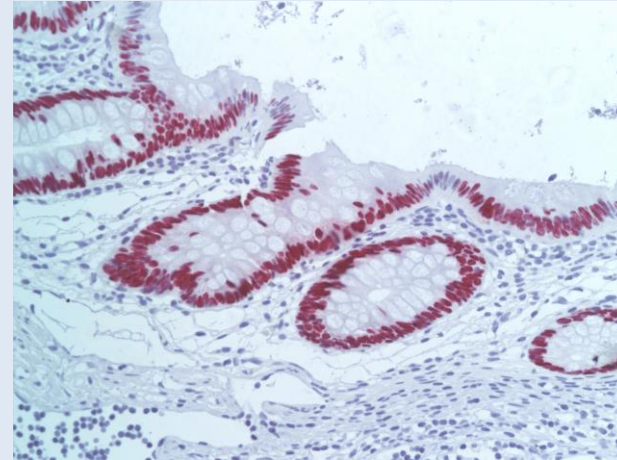


Colon sigmiodeum und
Endometrioses externa

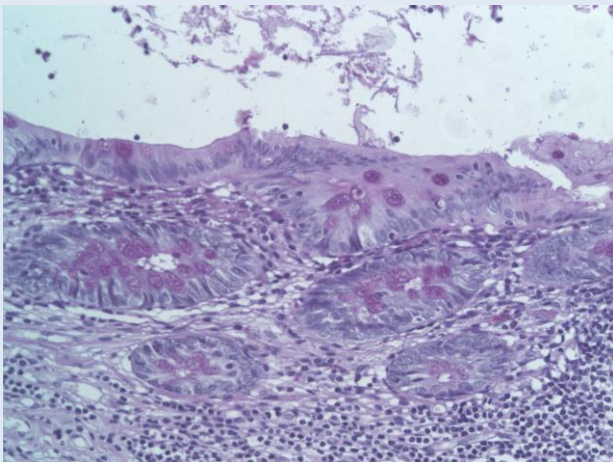
Fallbeispiel 7



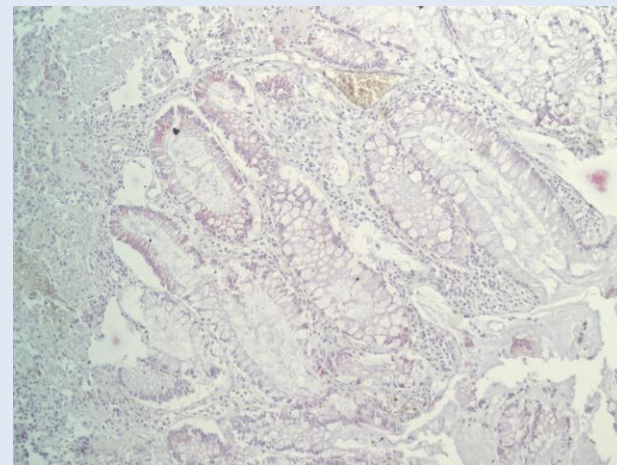
Sigmadivertikulose u.
HE



Colon, CDX2

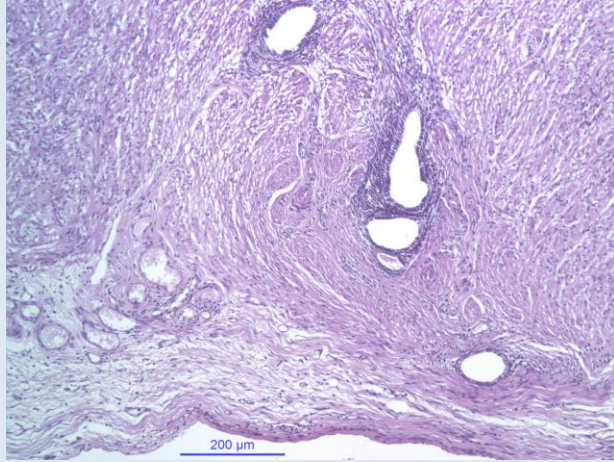


Colon, PAS

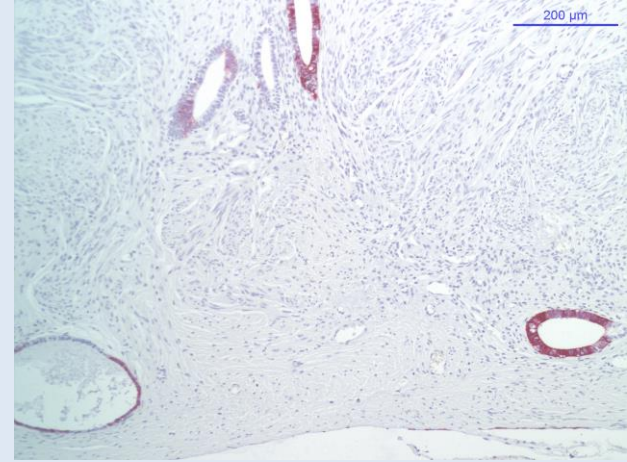


Colon, Oestrogen

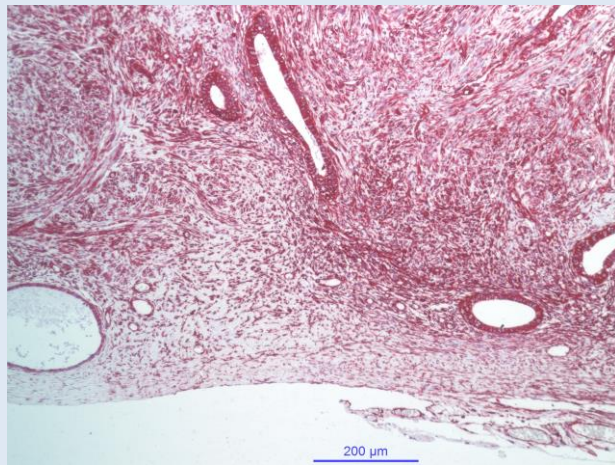
Fallbeispiel 7



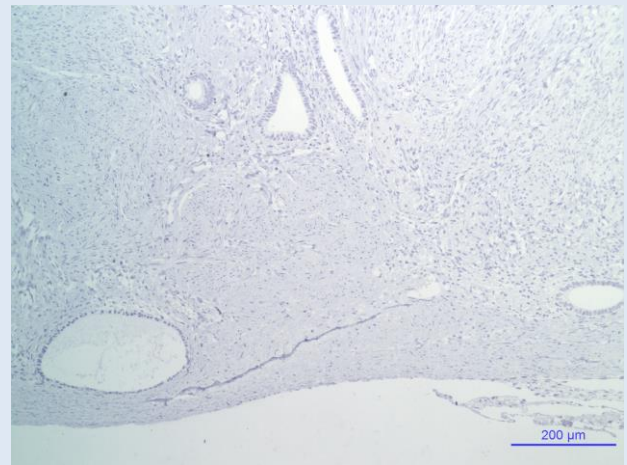
HE



CK7



VIM



CK20

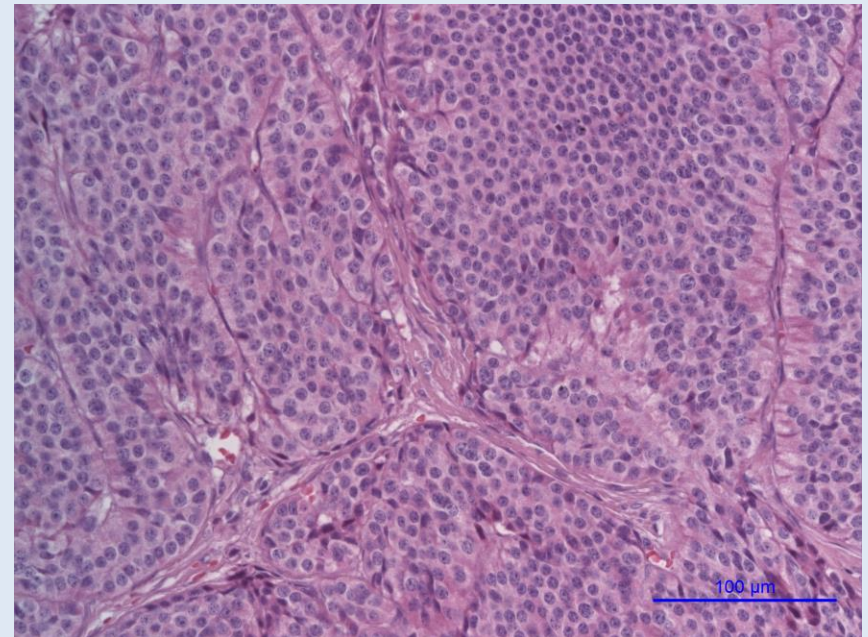
Fallbeispiel 8

28 Jahre alte Patientin
mit Kinderwunsch.

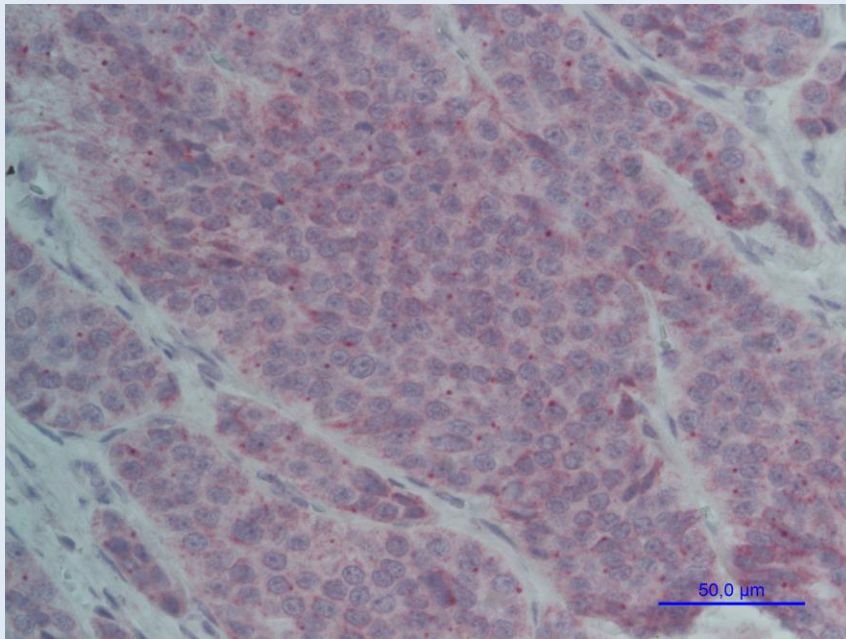
Klinisch sicherer Verdacht
auf inaktiven
Endometrioseherd in der
rechten Vaginalwand von
ca. 1,2 cm Größe.

Chirurgische Enukleation
der Läsion.

Histologisch solider
Tumorherd, randbildend.



Fallbeispiel 8

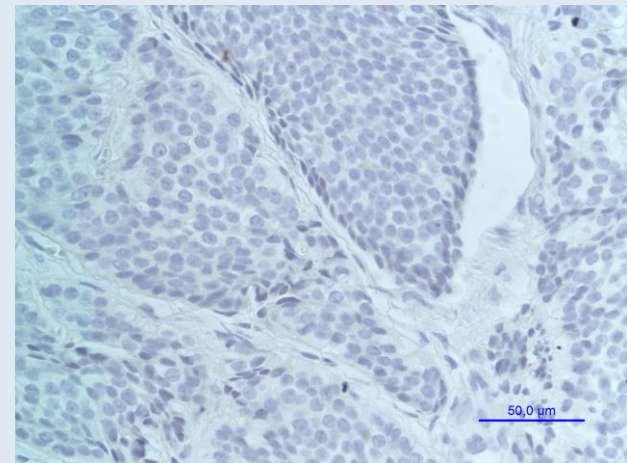


CK5/6

Table 16.5 Small cell cervical tumors

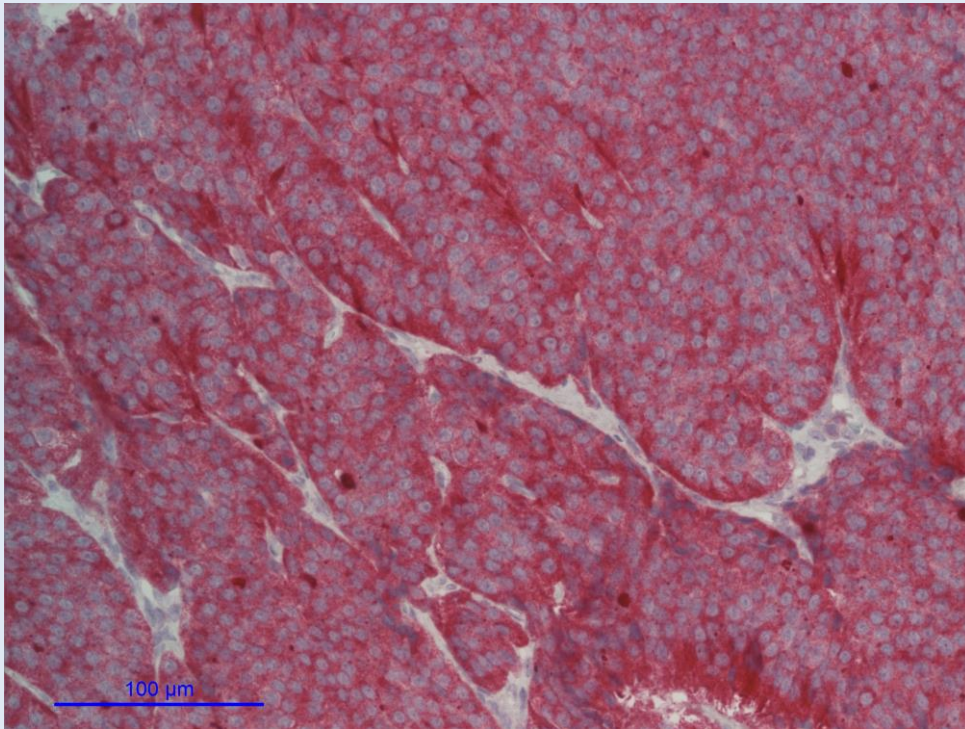
Disease type	Chromogranin**	CD56	hMW cytokeratin	LCA
Neuroendocrine carcinoma*	+	+	N	N
Squamous carcinoma	N	N	+	N
Lymphoma	N	S	N	+

* Including small cell carcinoma.
** And/or synaptophysin.
N, negative; +, positive; S, sometimes positive; hMW, high molecular weight (p63 can also be used); LCA, leukocyte common antigen.

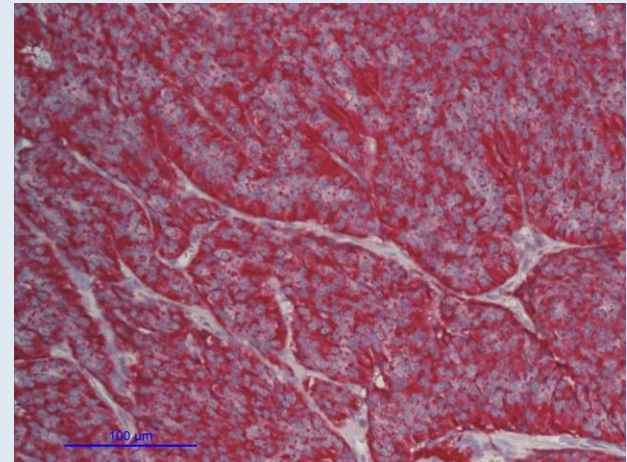


LCA

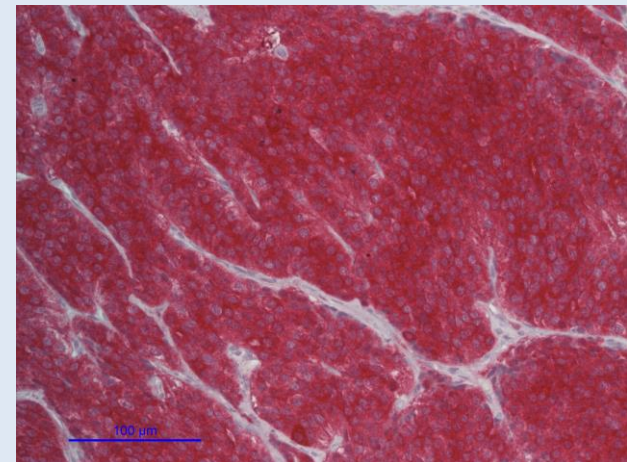
Fallbeispiel 8



Synatophysin



Chromogranin A



NSE

Die bislang vorliegenden histopathologischen und immunhistologischen Untersuchungen erfüllen den Sachverhalt eines kleinzelligen neuroendokrinen Tumors.

Die weitere klinische Exploration mittels diagnostischer Laparoskopie ergab multiple „inaktive Endometrioseherde“ peritoneal im kleinen Becken.

Aber histologisch waren diese Herde ebenfalls neuroendokrin differenzierte Tumorherde, so daß es sich nicht nur um einen „kleinzelligen neuroendokrinen Tumor“ handelte, sondern um ein

gut differenziertes neuroendokrines Karzinom

Mögliche Komplikationen einer Endometriose

1. zumeist lokale Sekundärveränderungen
2. zyklussabhängige Beschwerden,
3. durch hormonell bedingte Sekretionsleistung des Drüsenepithels (Mukozelen) und Einblutungen (Blutungs- bzw. Schokoladenzysten)
4. Entzündung
Faustregel: wo Retention - dort Infektion
5. Verdrängung von Organstrukturen
6. Verlegung / Einengung von lumenführenden Organen (z.B. Tuben, Ureteren)
7. **Malignisierungspotential der Endometriose**

Sampson'sche Kriterien für eine „verkrebste“ Endometriose des Ovars (1925)

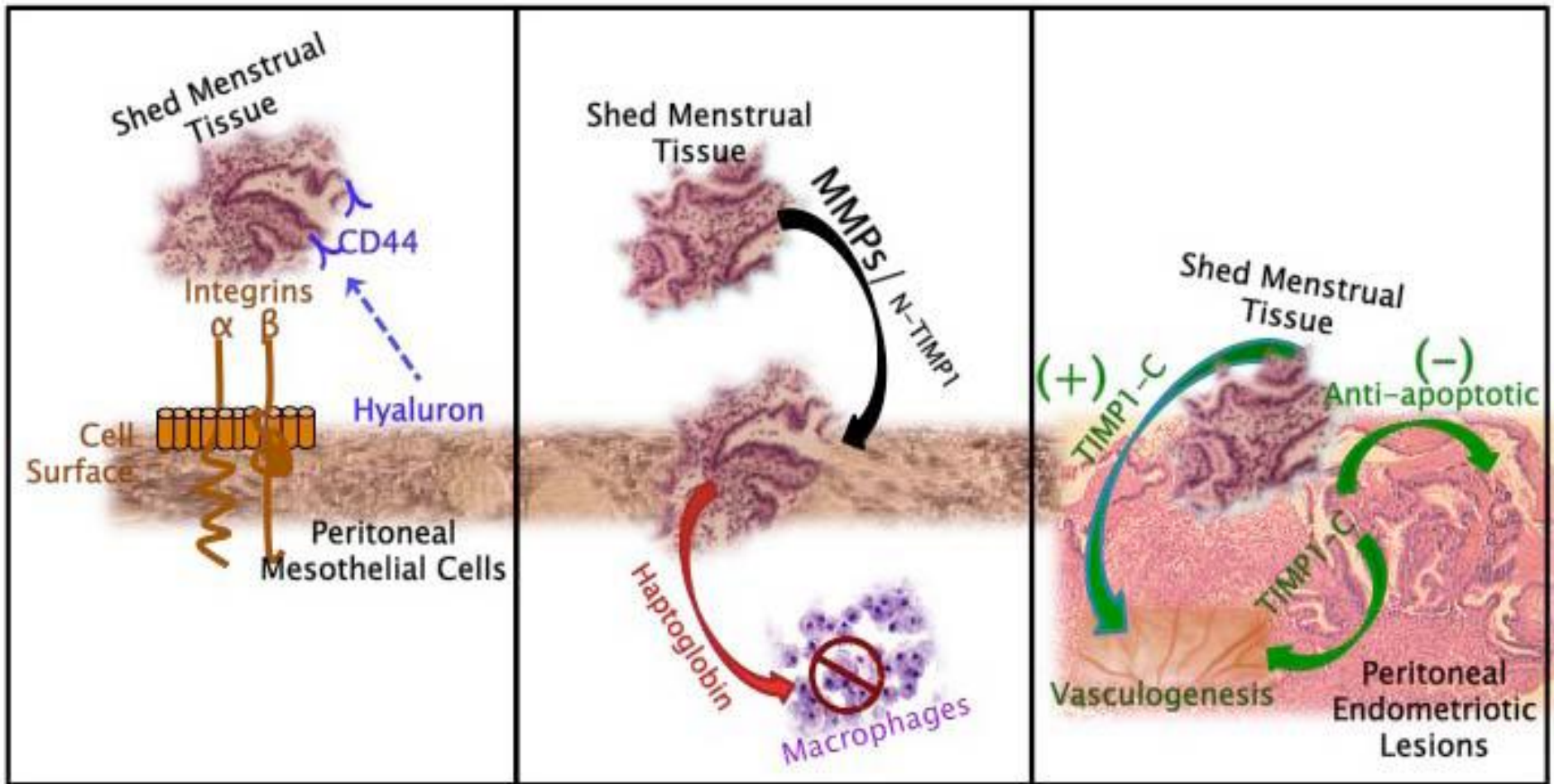
- Benigne und maligne Gewebebestandteile in ein- und demselben Ovar und histologische Verwandtschaft zu Endometriumkarzinomen des Corpus uteri
- Nachweis des Übergangs von Endometriose zu Karzinom. Keine Infiltration eines Karzinoms anderer Herkunft
- Nachweis endometrialen Stromas und älterer Blutungsherde im Ovar

Frau Professor
Kathy L Sharpe-Timms, PhD
Department of Obstetrics,
Gynaecology and Women's Health,
Division of Reproductive and Perinatal
Research
The University of Missouri, Columbia,
USA



(aus: World Endometriosis Society eJournal Volume 14 No 1, 4-9, 2012)

Die Sampson'sche Implantationstheorie (1925) „modern“ erklärt



A. Attachment

B. Invasion & Immune Avoidance

C. Vasculogenesis & Apoptosis

MMP: Matrix-Metalloproteasen (MMP)

TIMP: tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs)

(modifiziert nach: World Endometriosis Society eJournal Volume 14 No 1, 4-9, 2012)

EAOC versus primäre Ovarkarzinome

Patientenalter mit EAOC	45,9 +/- 8,9
Patientenalter mit primärem Ovarkarzinom	54,8 +/- 16,2
5-Jahre-Überleben EAOC ohne peritoneale Aussaat	82 – 100%
5-Jahre-Überleben EAOC mit peritoneale Aussaat	0 – 12%

Komiyama et al. 1999; Sainz et al. 2004)

Aberrante Expression von Genen im Endometrium von Frauen mit Endometriose

Gen	Expression
Aromatase=Enzyme des Steroidmetabolismus	erhöht
Endometrial Bleeding Factor	erhöht
17 β -Hydrosteroiddehydrogenase	erhöht
Early Growth Response (EGR)-1=Transkriptionsfaktor	erhöht
HoxA10	erhöht
HosA11	erhöht
ICAM-1	erhöht
Matrixmetalloproteinase (MMP 2,3,7+11)	erhöht
Matrixmetalloproteinase 9	erhöht
Leukemia Inhibitory Factor	erhöht
Matrixmetalloproteinase 7 und 1	erniedrigt
Progesteronrezeptor B (Isoform)	erniedrigt
Glycodelin	erniedrigt
Integrine	erhöht
(modifiziert nach Wiesner et al. 2004)	

Malignomrisiko einer Endometriose nach Literaturangaben

- Maligne Umwandlung einer Endometriose allgemein 0,7-1% und im Ovar 2,5% (u.a. van Gorb et al. 2004)
- Allgemein erhöhtes Malignomrisiko, besonders für Ovarkarzinome, Non-Hodgkin-Lymphome und Mammakarzinome und Zervixkarzinome (retrospektive Studie mit 20686 Patientinnen; Brinton et al. 1997)
- Erhöhtes Malignomrisiko für Ovarkarzinome, Non-Hodgkin-Lymphome, endokrine Tumore und Hirntumore (retrospektive Studie mit 64492 Patientinnen; u.a. Melin et al. 2006)
- Erhöhtes Malignomrisiko für Schilddrüsenkarzinome, Ovarkarzinome, Kolonkarzinome und maligne Melanome (retrospektive Studie mit 12193 Patientinnen; Brinton et al. 2005)
- Kein erhöhtes Krebsrisiko, lediglich deutliche Assoziation von Endometriose mit Non-Hodgkin-Lymphomen (retrospektive Studie über 37343 Patientinnen; Olson et al. 2002)

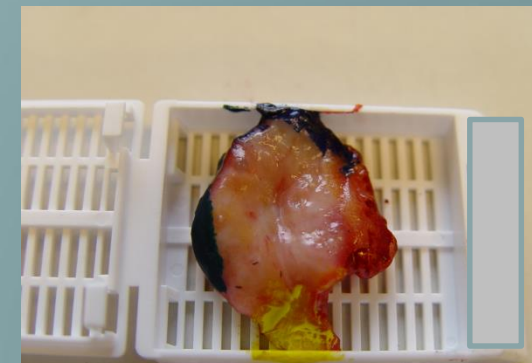
Dilemma:

„Eindeutig scheint der Zusammenhang zwischen Non-Hogkin-Lymphomen und Endometriose zu sein.

Beim Ovarialcarcinom berichten drei Studien über eine deutliche Assoziation, wohingegen eine Studie kein erhöhtes Karzinomrisiko verzeichnete“ –Zitatende- (Dogan et al. 2006)

Pathologisch-anatomische Bearbeitung von Gewebeproben (Workflow) I

1. Materialeingang und Registrierung von Stammdaten
(Patientendaten, klinische Angaben, Entnahmestelle des Operationspräparates ect. Sekretärin / MTA)
2. Makroskopische Beschreibung / Dokumentation (Facharzt)
3. Zuschnitt (abhängig von klinischer und path.-anatom. Fragestellung) mit Dokumentation (Facharzt)
4. „Einkapseln“ (Facharzt
+ MTA)



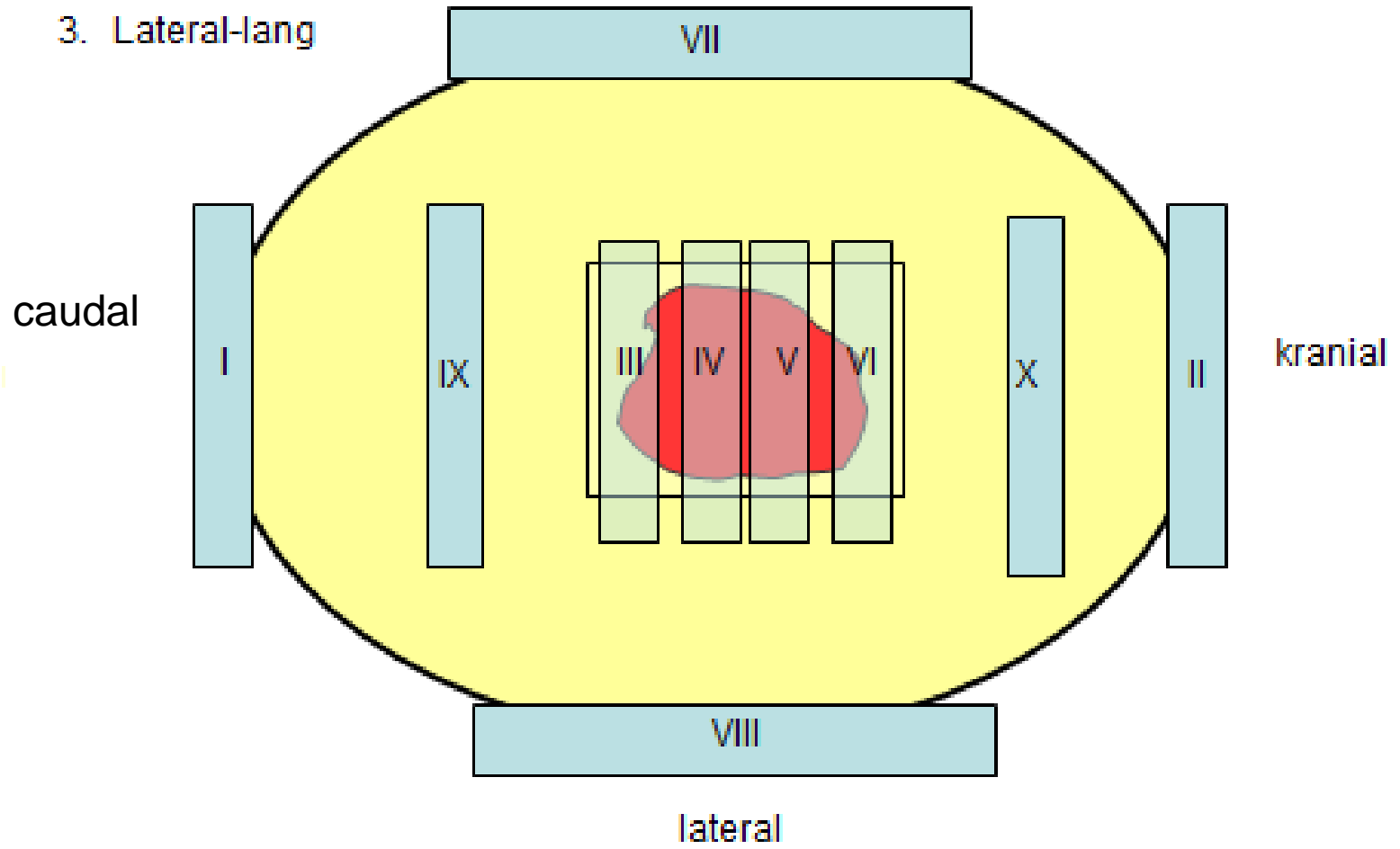
Pathologisch-anatomische Bearbeitung von Gewebeproben / Operationspräparaten

- Exzidate bis zu 3cm Größe werden i.d.R. in toto aufgearbeitet („eingebettet“)
- Operationspräparate > 3cm repräsentative Gewebentnahmen
- dabei erfolgt der Umfang der pathologisch-anatomischen Aufarbeitung immer in Abhängigkeit von klinischer und / oder zusätzlicher pathologischer Fragestellung

Fadenmarkierungen:

1. Kranial-kurz
2. Medial-mittel
3. Lateral-lang

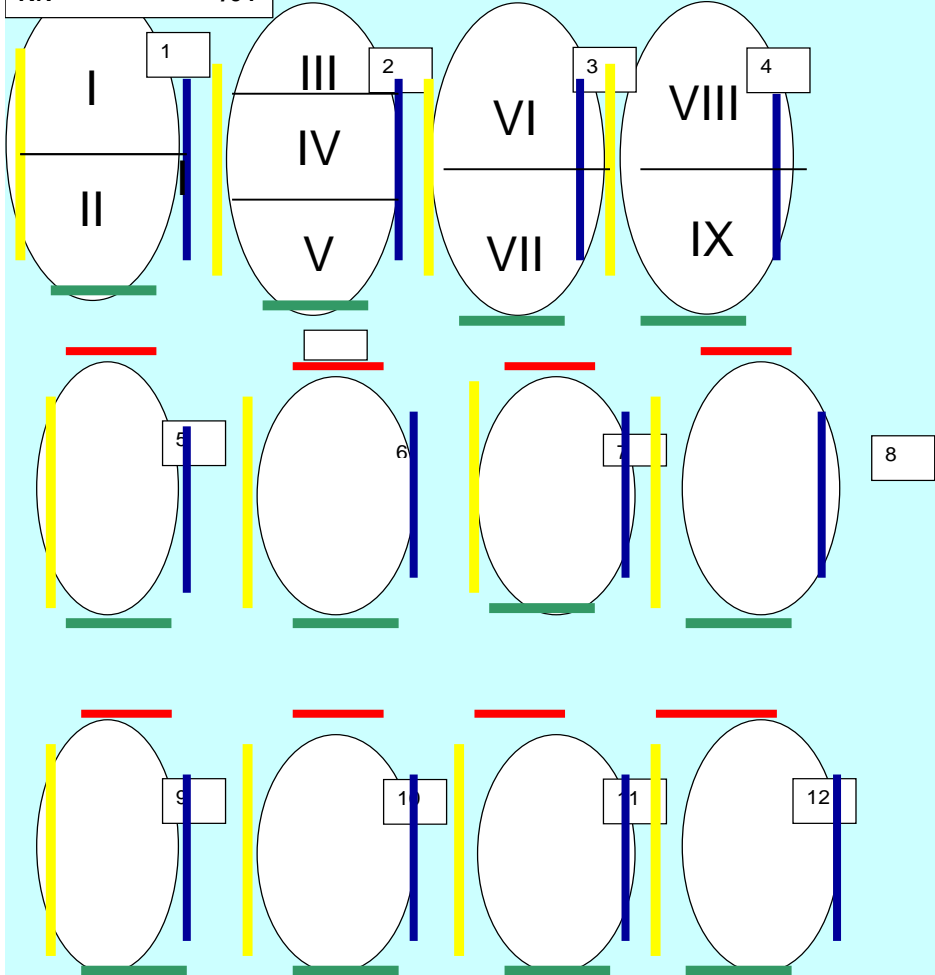
medial

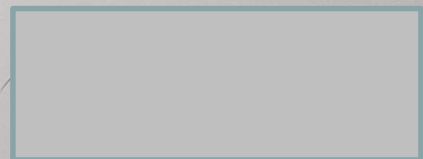
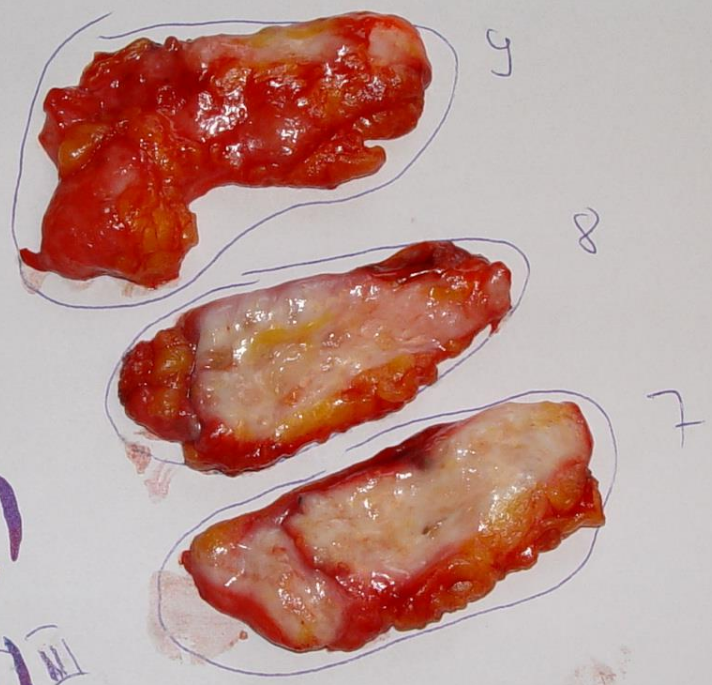




2004 2 25

Nr. _____ /04

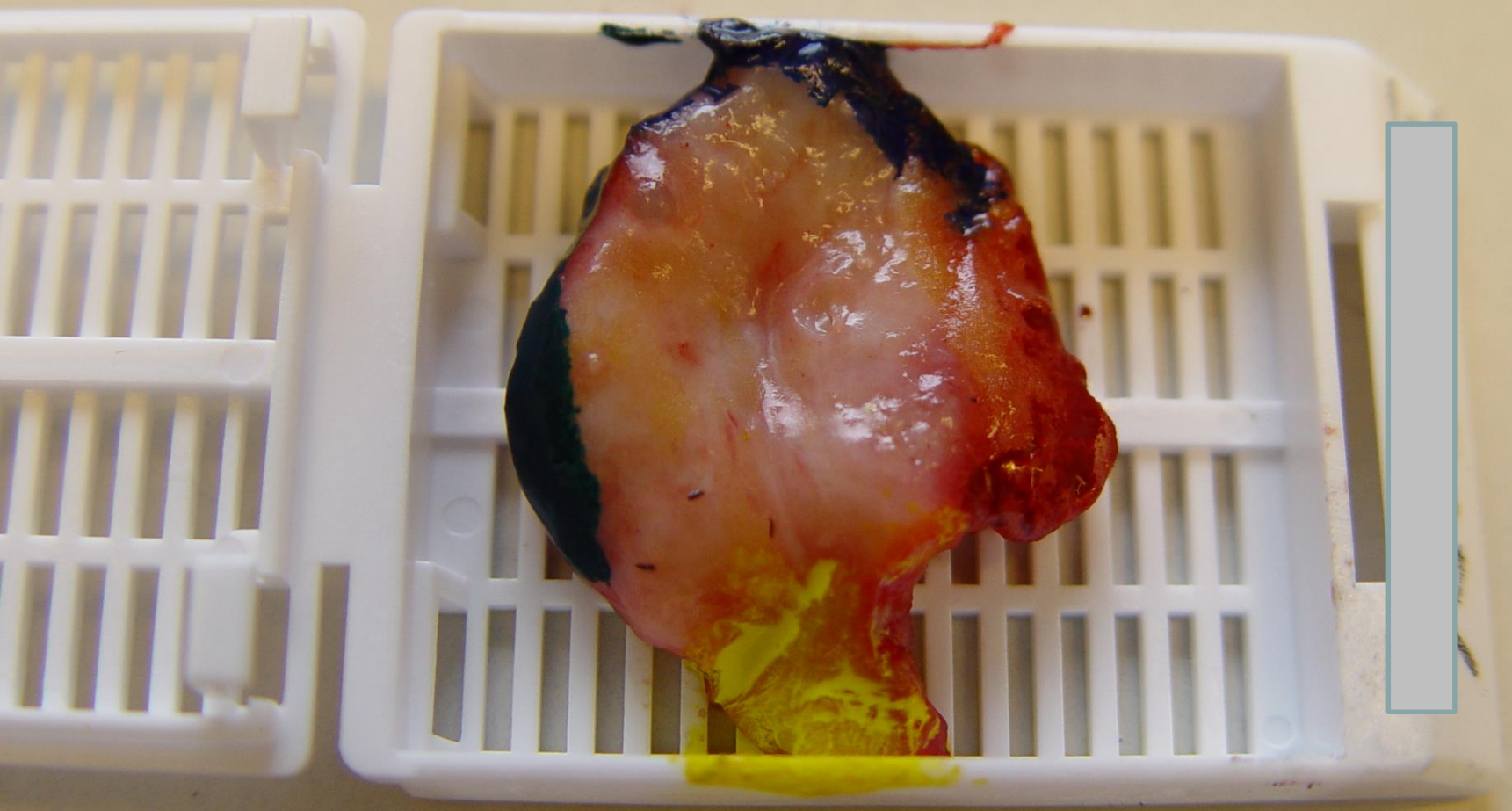




2004 2 25

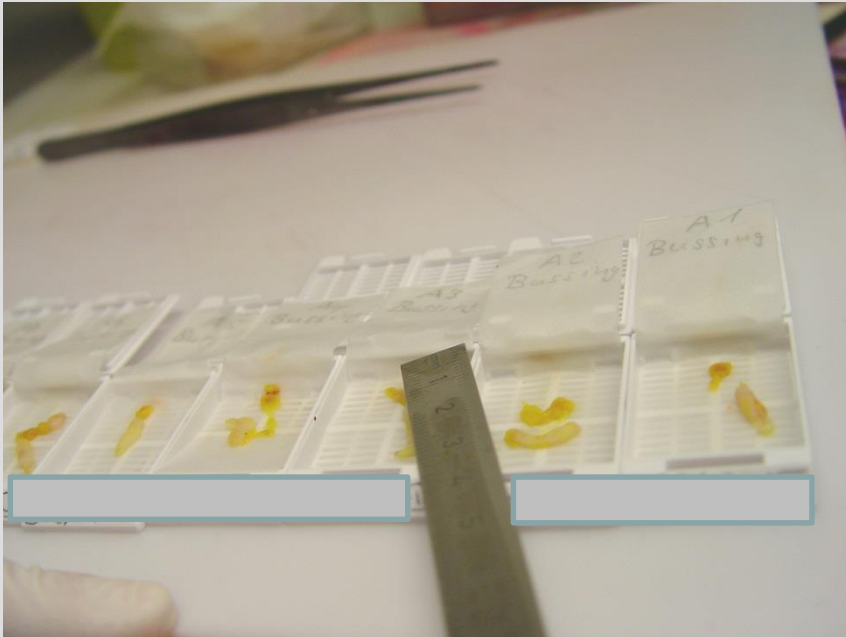


2004 2 25



2004 2 25

Farbmarkierung sehr kleiner Biopsate



Pathologisch-anatomische Bearbeitung von Gewebeproben (Workflow) II

Ziel: Anfertigung von transparenten mikroskopierfähigen gefärbten histologischen Schnittpräparaten

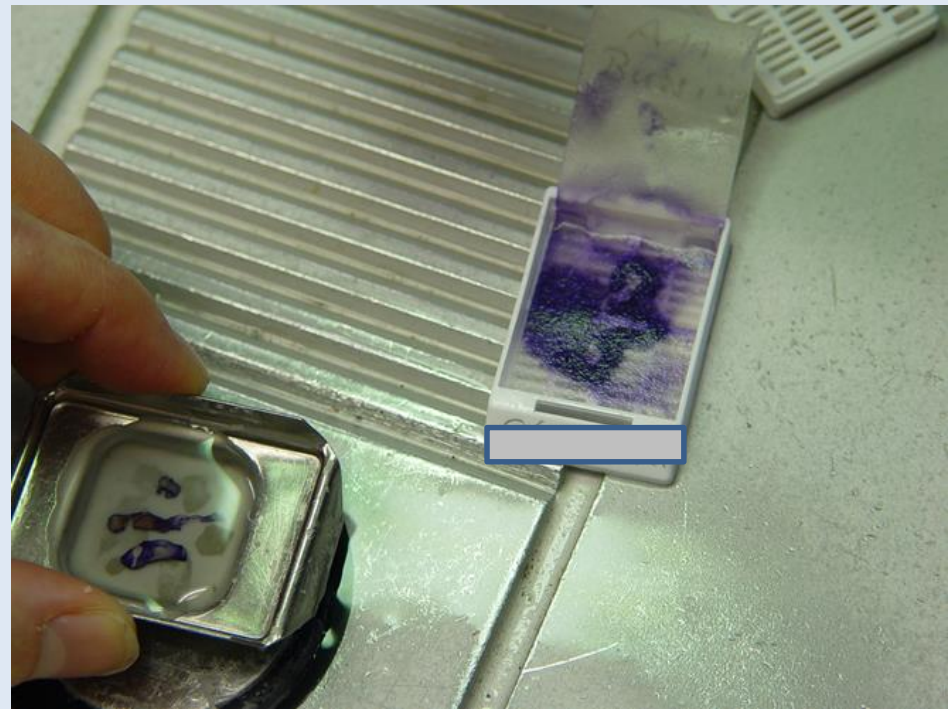
5. Labor-technischer Arbeitsgang

1. Entwässerung
 - a. des Gewebes in aufsteigender Alkoholreihe
 - b. Ent-Alkoholisierung durch Xylolreihe
2. Paraffinierung („Ent-Xylolisierung / aufsteigende Paraffinreihe)
jetzt ist das Gewebe „schneidbar“
3. Anfertigung von 3 my dünnen Gewebeschnitten (3/1000 mm dünnen durchsichtigen Gewebeschnitten)
4. Arbeitsgänge 3-1 rückgängig bis 50% Alkohol (Ent-Paraffinierung durch absteigende Xylolreihe – Ent-Xylolisierung durch absteigende Alkoholreihe)
5. Schnittfärbung (Hämatoxylin-Eosin; Spezialfärbungen) (1–5 MTA)
6. Weiterführende Diagnostik (z.B. Immunhistologie, Molekularpathologie, DNA-Zytometrie Morphometrie u.a.) (FA für Pathologie)

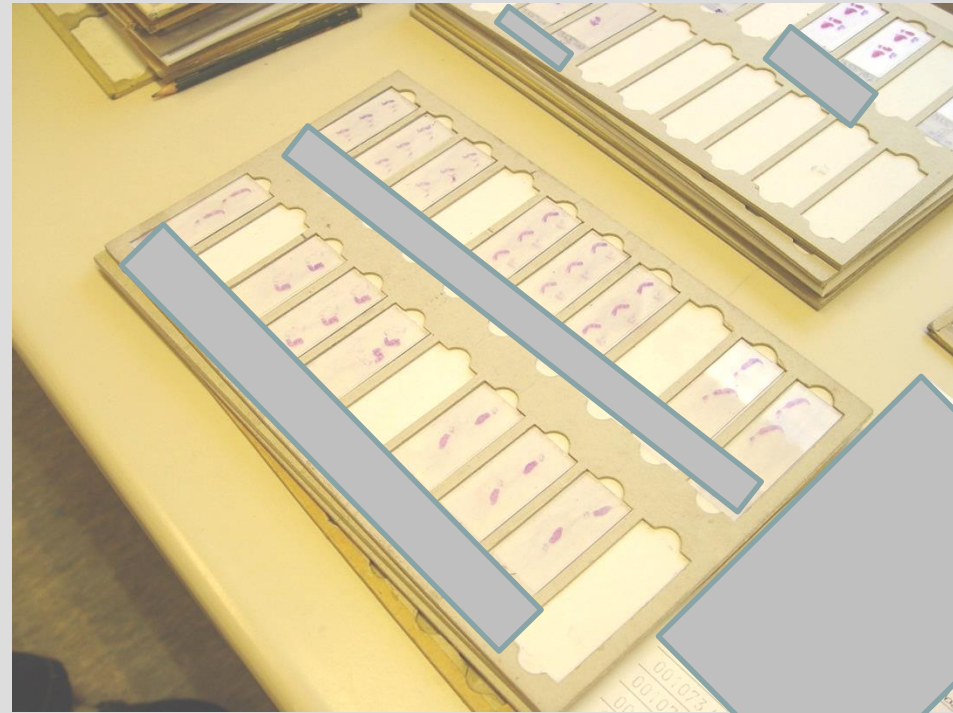
Anfertigung von 3my dünnen
Schnittserien vom Paraffinblock
mittels Rotationsmikrotom



Eingekapselte Gewebeprobe
werden in Paraplast
eingeschlossen,
um Gewebeprobe
„schneidbar“ zu machen und
3my dünne Gewebeschnitte
herstellen zu können



Probenaufarbeitung



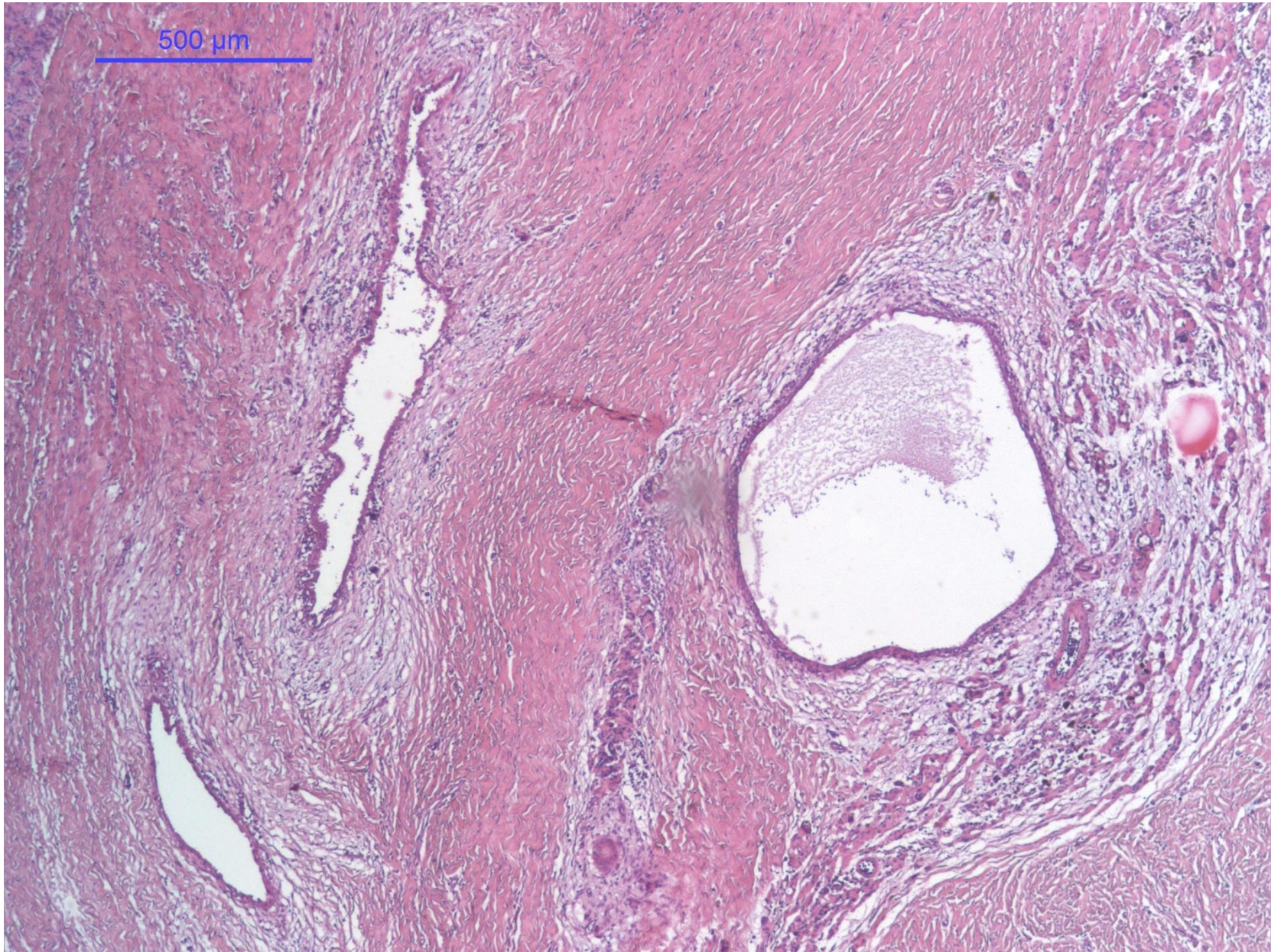
Pathologisch-anatomische Bearbeitung von Gewebeproben (Workflow) II

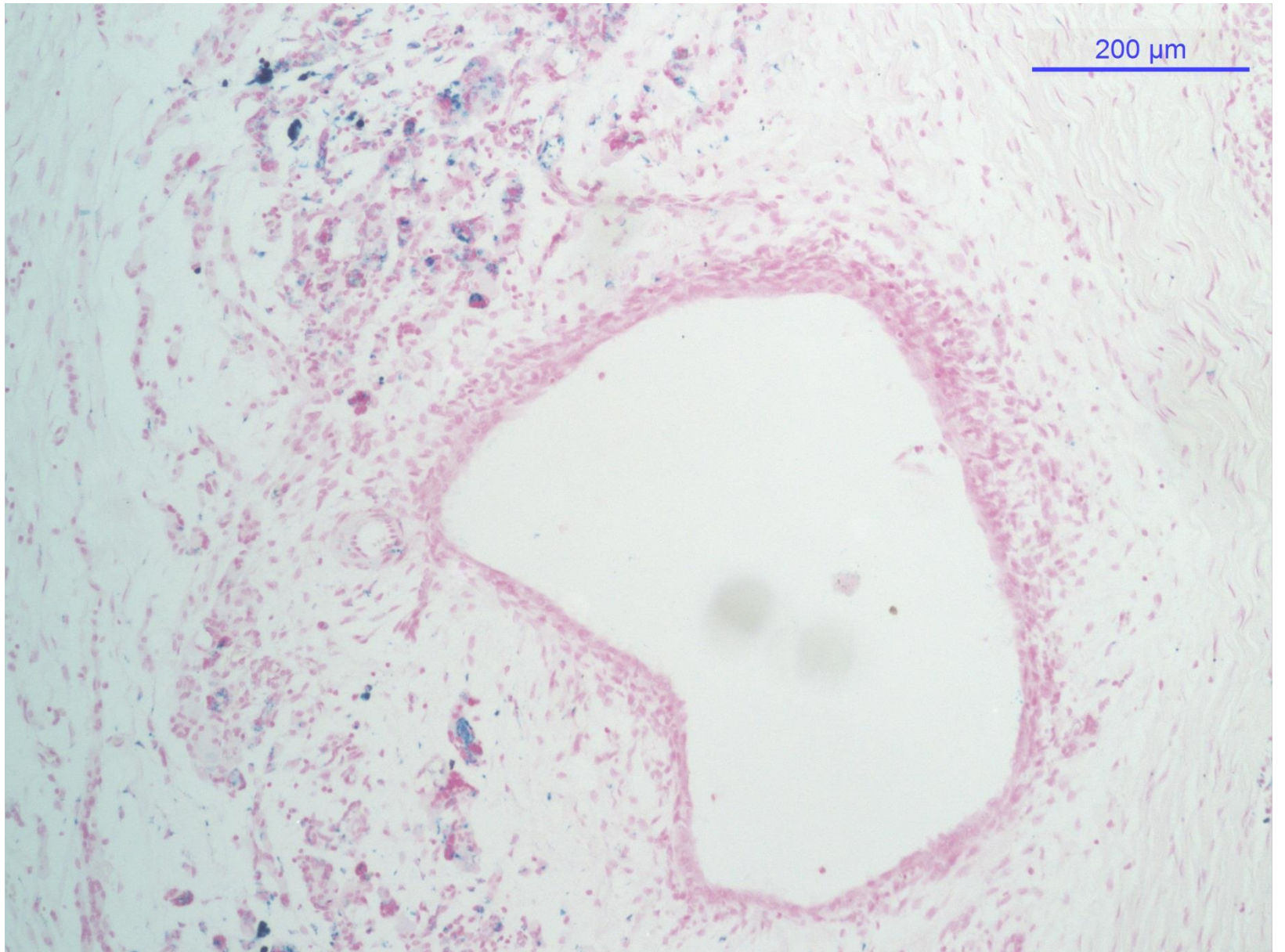
Ziel: Anfertigung von transparenten mikroskopierfähigen gefärbten histologischen Schnittpräparaten

5. Labor-technischer Arbeitsgang

1. Entwässerung
 - a. des Gewebes in aufsteigender Alkoholreihe
 - b. Ent-Alkoholisierung in aufsteigender Xylolreihe
2. Paraffinierung („Ent-Xylolisierung / aufsteigende Paraffinreihe)
jetzt ist das Gewebe „schneidbar“
3. Anfertigung von 3 my dünnen Gewebeschnitten (3/1000 mm dünnen durchsichtigen Gewebeschnitten)
4. Arbeitsgänge 3-1 rückgängig bis 50% Alkohol (Ent-Paraffinierung durch absteigende Xylolreihe – Ent-Xylolisierung durch absteigende Alkoholreihe)
5. Schnittfärbung (Hämatoxylin-Eosin; Spezialfärbungen) (1–5 MTA)
6. Weiterführende Diagnostik (Molekularpathologie, DNA-Zytometrie Morphometrie u.a.) (FA für Pathologie)

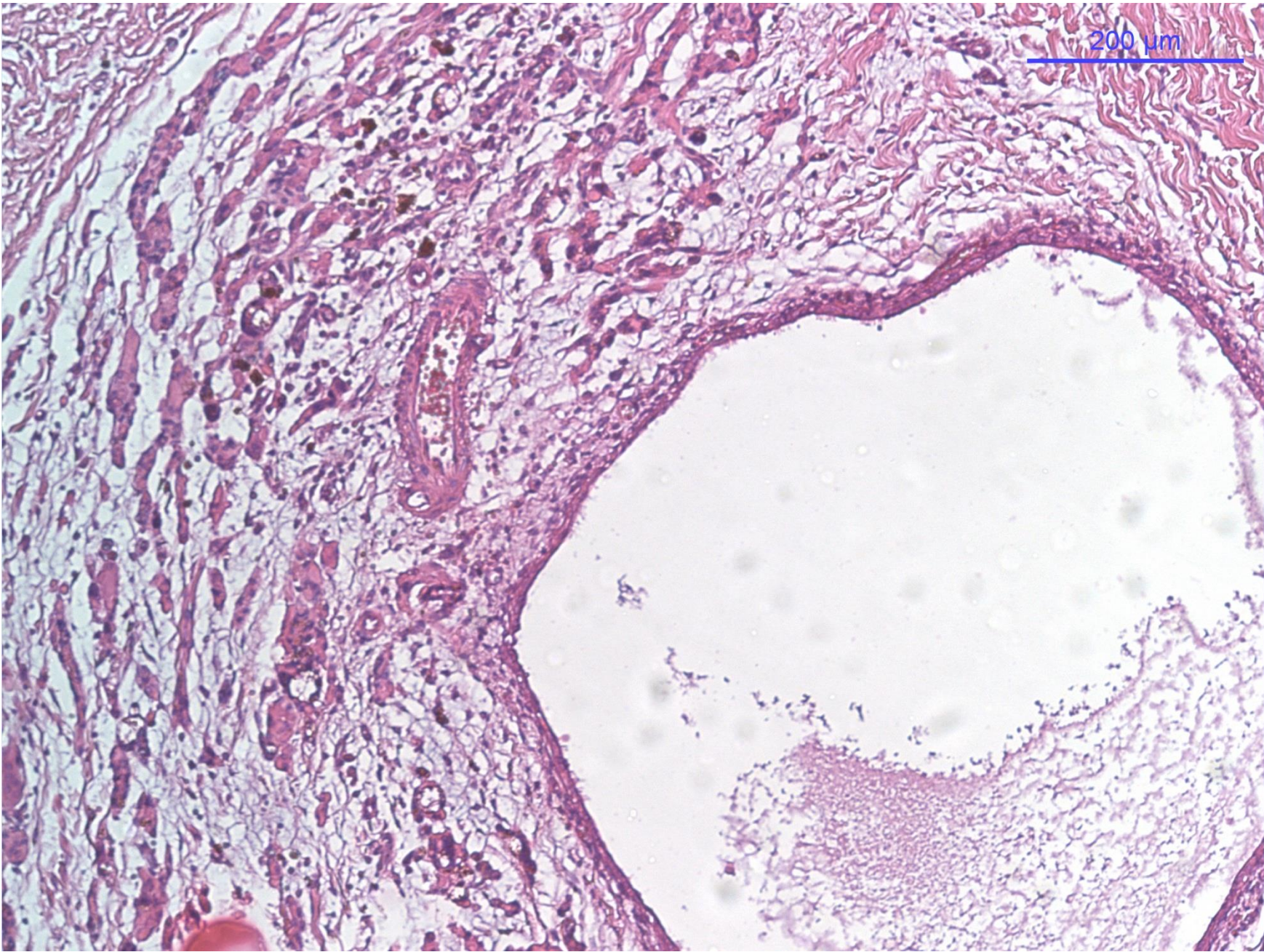
500 μ m





200 μ m

200 μ m



Mikroskopieren mit histo-pathologischer Beurteilung bzw. histo-pathologischer Diagnostik

Diktat des Arztbriefes mit

- Einbinden des Befundes in
- makroskopischen Befund
- klinische Fragestellung
- Differentialdiagnostik
- Therapie-relevante epikritische Aussagen
- bei Malignomen :
Klassifikationen
nach TNM und WHO
u.a.



Pathologisch-anatomische Bearbeitung von Gewebeproben (Workflow) II

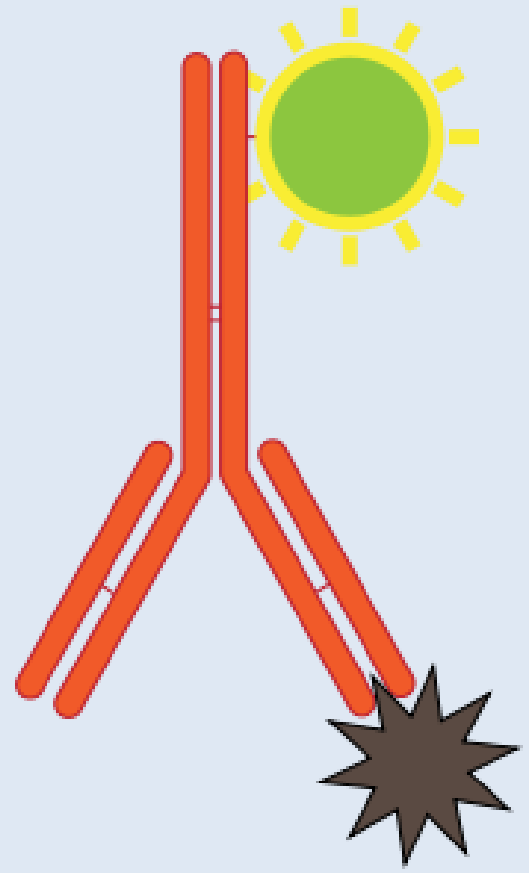
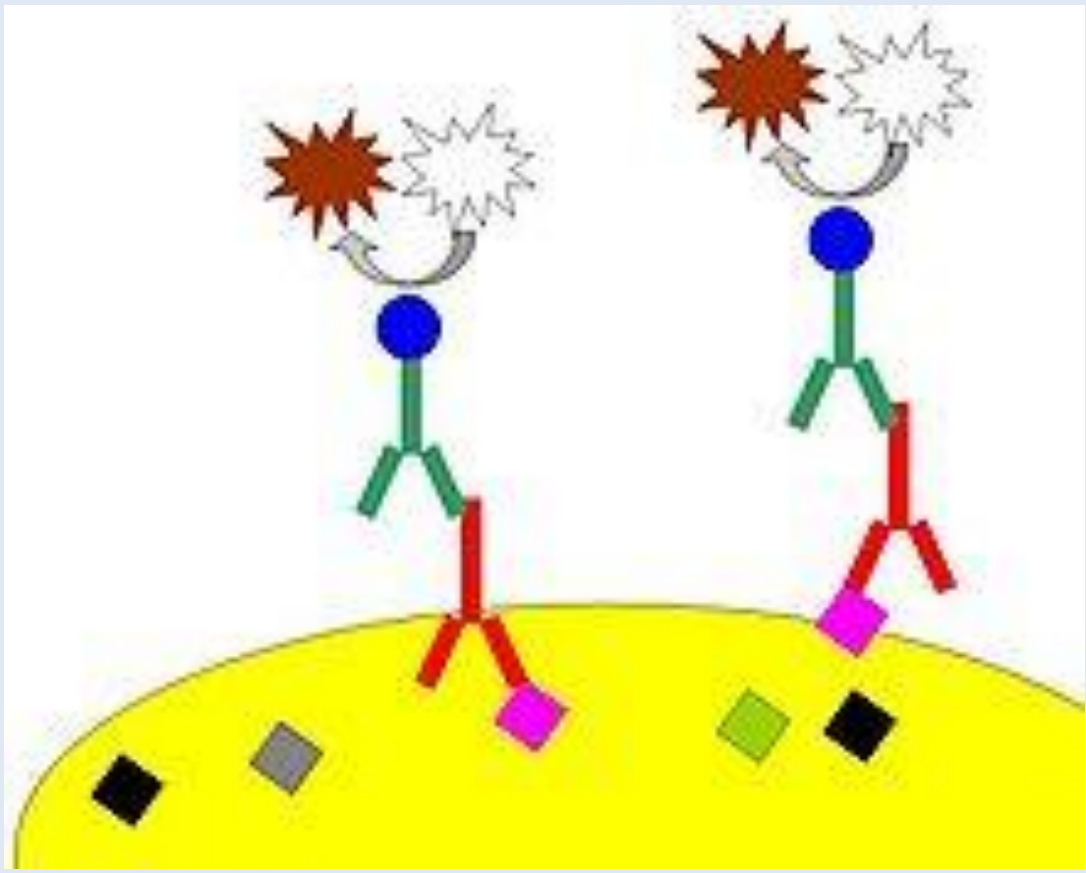
Ziel: Anfertigung von transparenten mikroskopierfähigen gefärbten histologischen Schnittpräparaten

5. Labor-technischer Arbeitsgang

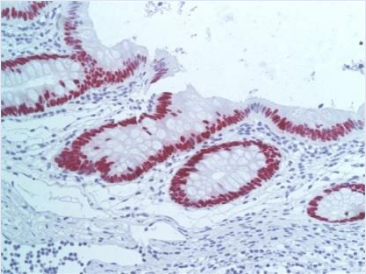
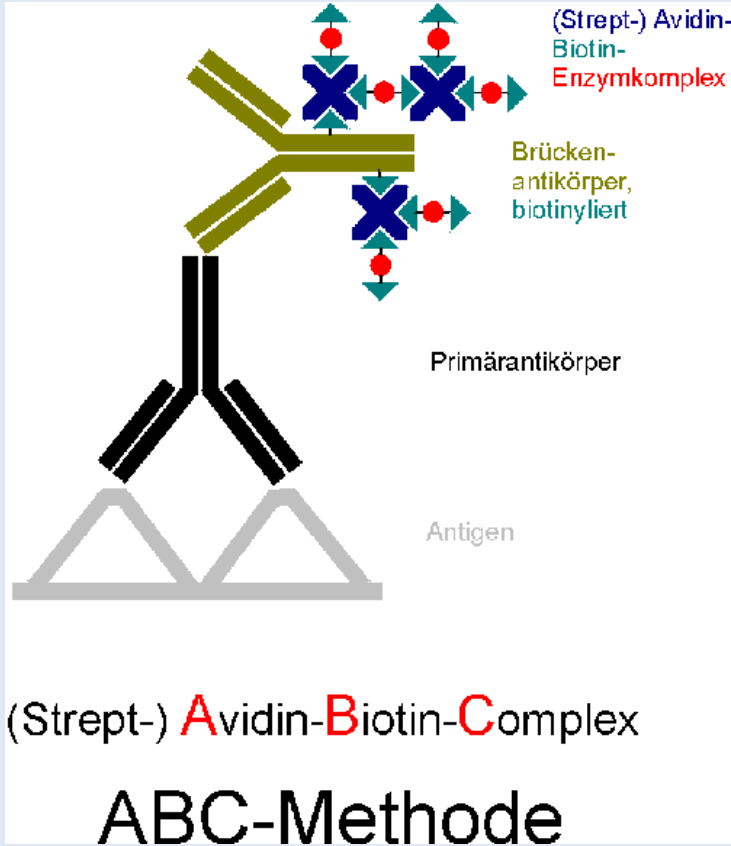
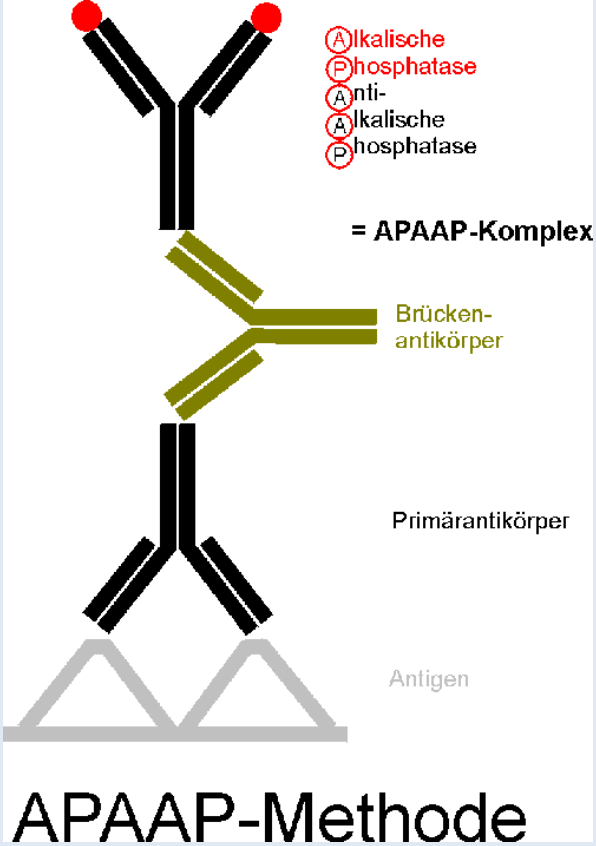
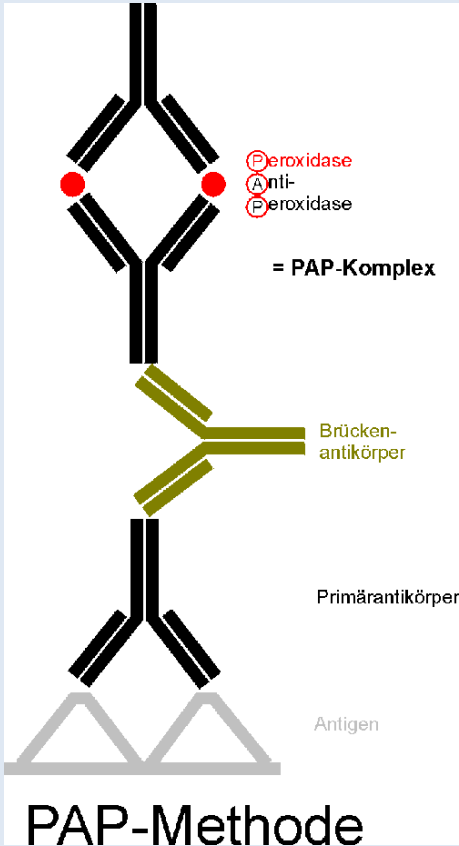
1. Entwässerung
 - a. des Gewebes in aufsteigender Alkoholreihe
 - b. Ent-Alkoholisierung in aufsteigender Xylolreihe
2. Paraffinierung („Ent-Xylolisierung / aufsteigende Paraffinreihe) jetzt ist das Gewebe „schneidbar“
3. Anfertigung von 3 my dünnen Gewebeschnitten (3/1000 mm dünnen durchsichtigen Gewebeschnitten)
4. Arbeitsgänge 3-1 rückgängig bis 50% Alkohol (Ent-Paraffinierung durch absteigende Xylolreihe – Ent-Xylolisierung durch absteigende Alkoholreihe)
5. Schnittfärbung (Hämatoxylin-Eosin; Spezialfärbungen) (1–5 MTA)
6. **Weiterführende Diagnostik (Molekularpathologie, DNA-Zytometrie Morphometrie u.a.)**
(FA für Pathologie)

Häufigste in der Pathologie angewandte weiterführende Untersuchungen:

1. Histochemie
2. Morphometrie
3. Immunhistologie
4. Molekularpathologie
 - a. Polymerase-Kettenreaktion
 - b. Sequenzierung

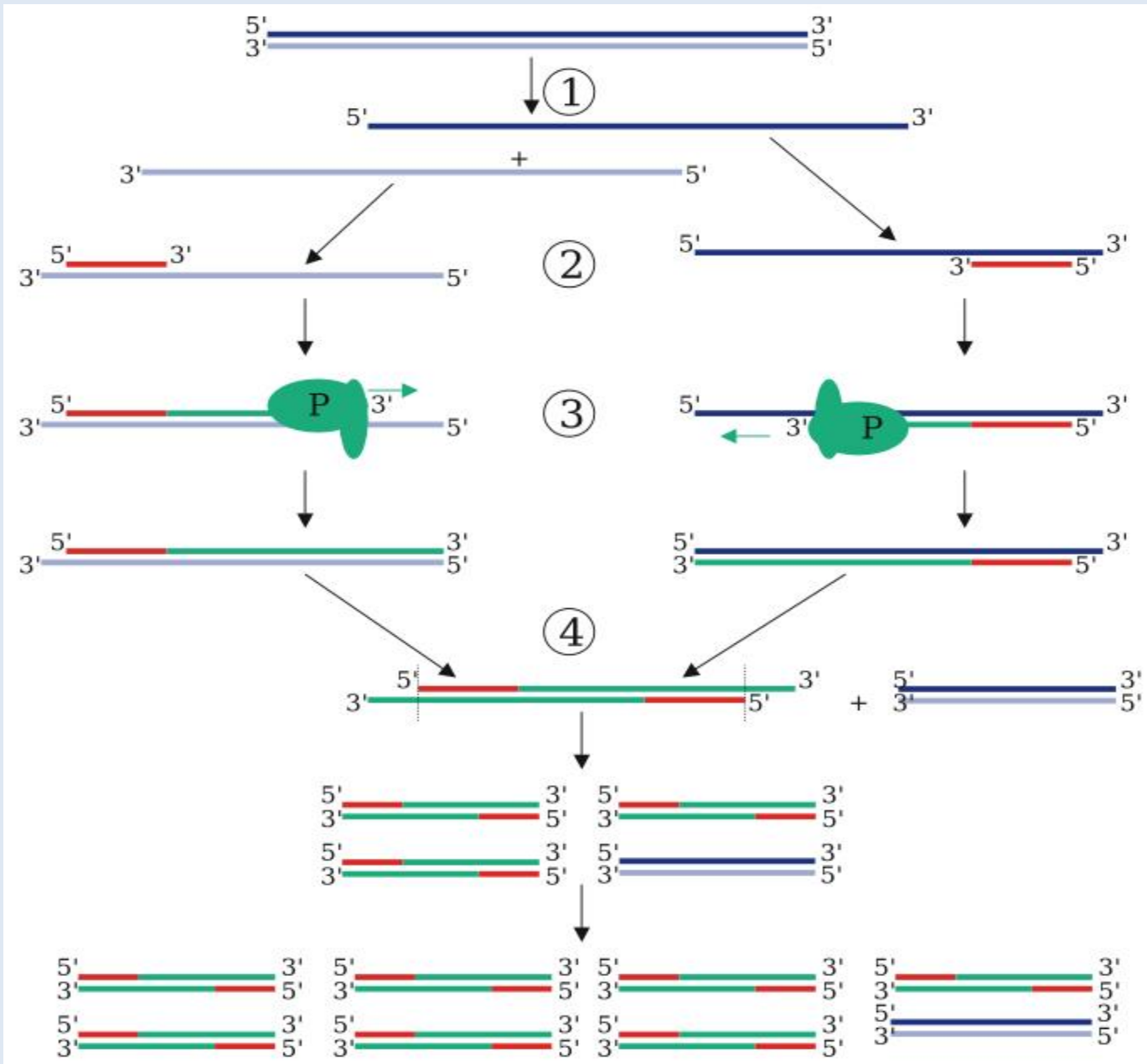


Methoden der Immunhistologie



Häufigste in der Pathologie angewandte weiterführende Untersuchungen:

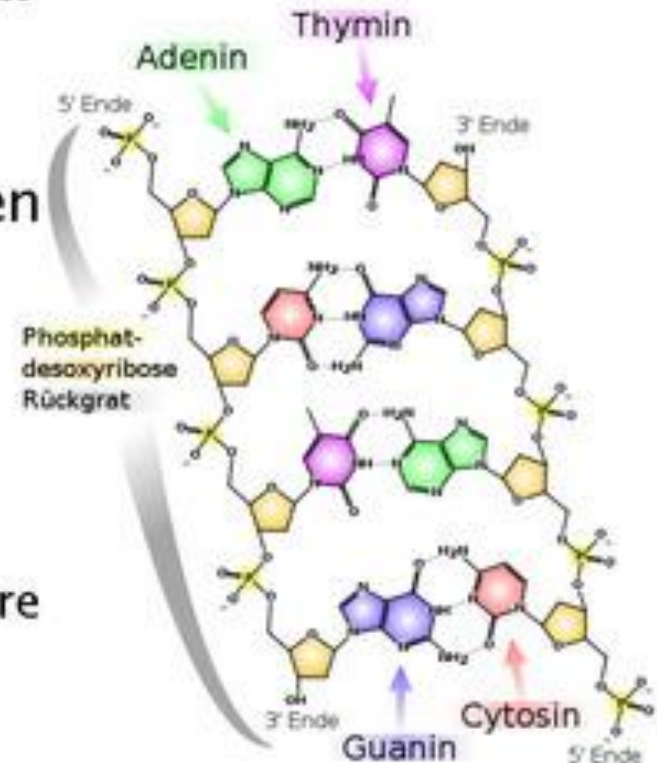
1. Histochemie
2. Morphometrie
3. Immunhistologie
4. **Molekularpathologie**
 - a. Polymerase-Kettenreaktion
 - b. Sequenzierung



Was ist DNA-Sequenzierung?

→ Die Analyse der DNA-Struktur auf Nucleotid-Ebene

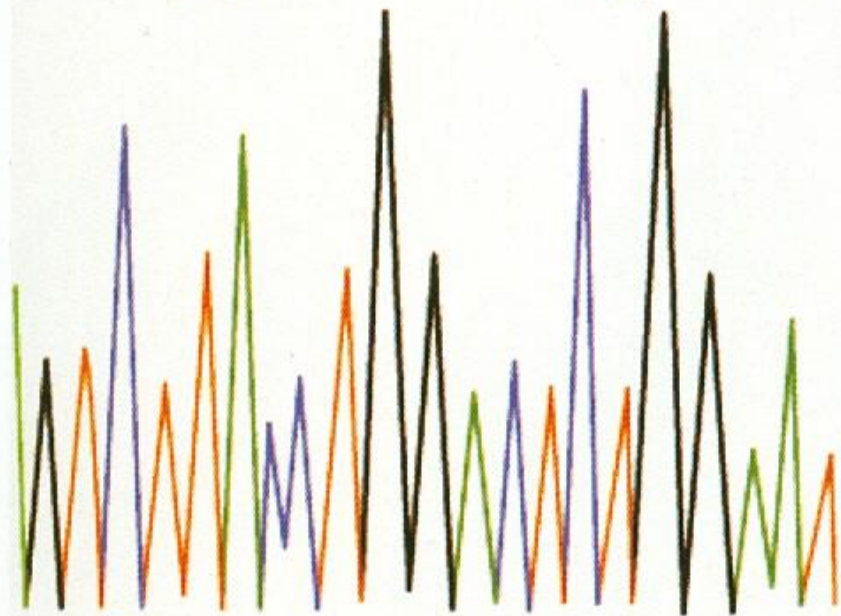
- ▶ Erste Sequenzierungstechniken seit 1977
- ▶ Hindernisse:
 - DNA in ausreichenden Mengen vervielfältigen
 - Fragmentierung in nachvollziehbare und handhabbare Bruchstücke



GTCTTACCTG GAC TC TGNGAAT

50

60

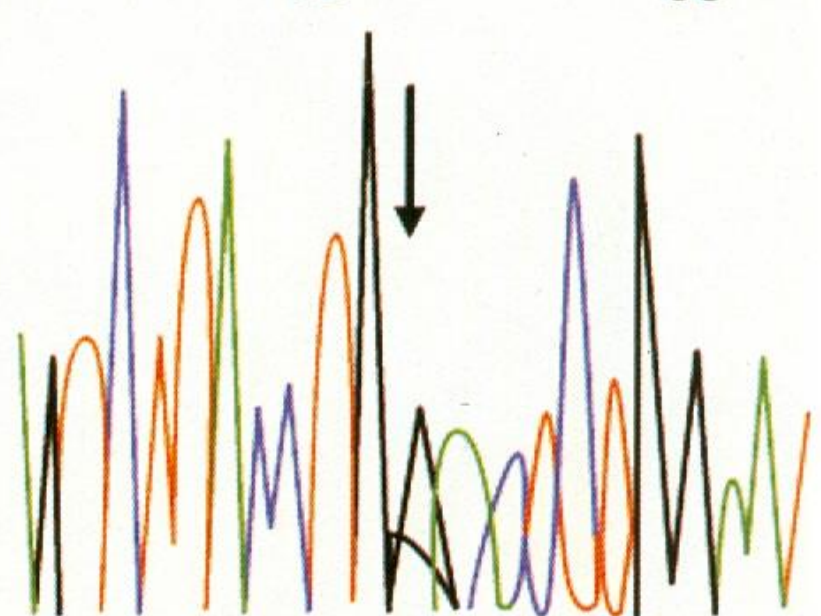


Endometrial carcinoma

GTCTTACCTGGACTCTGGAAT

50

60



Ovarian carcinoma

Übrigens wußten Sie schon ?

mehr als 90% aller Malignitätsdiagnosen
gehen „durch das Mikroskop“ des Pathologen

Ich danke für Ihre
Aufmerksamkeit und Geduld