

Aus der Universitätsfrauen- und Poliklinik der Universität Rostock  
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Gerber

**Nichtneoplastische und neoplastische  
Endometriumproliferationen  
und  
korrespondierende Blutungsstörungen,  
Vergleich klinischer und histopathologischer Befunde**

(Glandulär-zystische und adenomatöse Hyperplasie,  
glandulär-zystischer Polyp und Karzinom des Endometriums)

retrospektive Analyse  
(zwischen 1996 – 2000)

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von  
Anja Fernow  
aus Rostock

Rostock, 2008

[urn:nbn:de:gbv:28-diss2009-0064-2](http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn:nbn:de:gbv:28-diss2009-0064-2)

Dekan: Prof. Dr. med. Emil C. Reisinger  
1. Gutachter: PD Dr. med. J. Makovitzky  
2. Gutachter: PD Dr. med. F. Prall  
3. Gutachter: Prof. Dr. med. habil. Dr. h.c. W.Straube  
4. Gutachter: Prof. Dr. med. Ch. Wittekind

verteidigt am 11.03.2009

# **Inhaltsverzeichnis**

## **Abkürzungsverzeichnis**

## **Zusammenfassung**

<b>1. Einleitung .....</b>	1
1.1 Ziel der Arbeit.....	1
1.2 Theoretischer Hintergrund .....	2
1.2.1 Der physiologische Menstruationszyklus .....	2
1.2.2 Blutungsstörungen .....	3
1.2.2.1 Arten von Blutungsanomalien.....	3
1.2.2.2 Klinik und Ursachen der Blutungsstörung.....	3
1.2.3 Hormontherapie.....	5
1.2.4 Veränderungen der Endometriumschleimhaut.....	7
1.2.4.1 Endometriumhyperplasie.....	7
1.2.4.2 Endometriumkarzinom .....	11
1.2.4.3 Endometriumpolypen .....	16
<b>2. Material und Methoden .....</b>	18
2.1 Einschlusskriterien.....	18
2.2 Gewebematerialien .....	18
2.3 Statistische Auswertungen.....	19
<b>3. Ergebnisse .....</b>	20
3.1. Altersverteilung .....	20
3.2 Blutungsstörungen .....	23
3.2.1 Verteilung der Blutungsstörungen über die Altersgruppen .....	24
3.2.2 Art der Blutungsstörungen .....	25
3.2.3 Zusammenhang zwischen den Blutungsstörungen und Diagnosen.....	27
3.3 Diagnosen.....	28
3.3.1 Hyperplasie .....	28
3.3.2 Polypen .....	30

<b>3.3.3 Karzinome .....</b>	33
<b>3.4 Menopausenstatus.....</b>	35
<b>3.5 Hormontherapie .....</b>	37
<b>4. Fallbeschreibungen .....</b>	42
<b>4.1 Patientin 1 .....</b>	42
<b>4.2 Patientin 2 .....</b>	45
<b>4.3 Patientin 3 .....</b>	48
<b>4.4 Patientin 4 .....</b>	51
<b>4.5 Patientin 5 .....</b>	56
<b>4.6 Patientin 6 .....</b>	60
<b>4.7 Patientin 7 .....</b>	61
<b>4.8 Patientin 8 .....</b>	63
<b>4.9 Patientin 9 .....</b>	65
<b>4.10 Patientin 10 .....</b>	68
<b>5. Diskussion.....</b>	70
<b>5.1 Altersverteilung .....</b>	71
<b>5.2 Blutungsstörungen .....</b>	72
<b>5.3 Hyperplasie.....</b>	74
<b>5.4 Polyp.....</b>	76
<b>5.5 Karzinom.....</b>	77
<b>5.6 Hormontherapie .....</b>	80
<b>6. Thesen .....</b>	83
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	85

**Anhang:**     Tabellenverzeichnis  
                  Abbildungsverzeichnis

Lebenslauf  
Danksagung  
Selbstständigkeitserklärung

## **Abkürzungsverzeichnis**

HSK	Hysteroskopie
ER	Östrogenrezeptor
PR	Progesteronrezeptor
PAS	Perjodsäure-Schiff-Reaktion
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
PMP	postmenopausal
Azykl.	azyklisch
Gl.	glandulär
Gl.-zyst.	glandulär-zystisch
ADH	adenomatöse Hyperplasie (nach alter Nomenklatur)
Adenoid-zyst.	adenoid-zystisch
Fibr.-zyst.	fibrös-zystisch
MMT	Müller-Misch-Tumor
PE-CA	Plattenepithelkarzinom
CIS	carcinoma in situ
Adenosquam.	adenosquamös
Serös-papill.	serös-papillär
LAVH	laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie
Adeno-CA	endometrioides Adenokarzinom

## **Zusammenfassung**

In dieser Arbeit wurden die Daten von insgesamt 1307 Patientinnen statistisch erfasst und ausgewertet, die im Zeitraum zwischen 1996 und 2000 in der Universitäts-Frauenklinik Rostock wegen einer Endometriumhyperplasie, eines Endometriumpolypen oder eines Endometriumkarzinom abradiert oder operiert wurden.

Das umfangreiche Datenmaterial erlaubte es, die Häufigkeit der unterschiedlichen Endometriummorphologien, ihre makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen in Abhängigkeit vom Alter der Patientinnen, aufgetretenen Blutungsstörungen und durchgeführter Hormontherapie und weitere Aspekte einer detaillierten Analyse zu unterziehen. Dazu wurden jeweils sieben Alters- und Diagnosegruppen gebildet. Dabei wurde der aktuelle Stand der Forschung über diese Endometriummorphologien aufgegriffen.

Es ließen sich statistische Zusammenhänge zwischen Alter der Patientinnen, Art der Blutungsstörungen und einzelnen Diagnosegruppen finden. Allerdings stellte sich ein direkter Zusammenhang zwischen den einzelnen Hyperplasie- bzw. Polyparten und Alter der Patientinnen nicht dar.

Über Fallbeschreibungen wurde angestrebt, die individuellen Krankheitsverläufe und Symptomatik der beschriebenen Endometriumveränderungen (insbesondere glandulär-zystische Hyperplasie, glandulär-zystischer Polyp und Karzinome des Endometriums) darzustellen.

Die Untersuchungen führten zu einem hohen Maß an Übereinstimmungen mit vergleichbaren Resultaten und Angaben aus der Literatur. Dies traf hauptsächlich auf das Endometriumkarzinom, das Auftreten von Blutungsstörungen und das Alter der Patientinnen zu.

Darüber hinaus konnte eine Reihe von weiterführenden Resultaten durch eine differenzierte Betrachtungsweise erzielt werden.

## 1. Einleitung

### 1.1 Ziel der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit sollen insbesondere die glandulär-zystische und adenomatöse Hyperplasie sowie der glandulär-zystische Polyp untersucht werden. Seit 2003 werden diese Erkrankungen neu eingeteilt in einfache Hyperplasie, komplexe Hyperplasie, komplexe Hyperplasie mit Atypien und glandulär-zystischer Polyp mit oder ohne Atypien.

In den nächsten Kapiteln soll auf die folgenden Fragen eingegangen werden:

- Welche makroskopischen und mikroskopischen Eigenschaften zeichnen Polypen aus?
- Welche makroskopischen und mikroskopischen Eigenschaften zeichnen Hyperplasien aus?
- Mit welchen relativen Häufigkeiten treten die Arten der Hyperplasie (einfache und komplexe Hyperplasie mit oder ohne Atypien) und die Polyp-Arten in Abhängigkeiten von Alter und Vorerkrankungen auf?
- Welche Blutungsstörungen werden am häufigsten in Verbindung mit den oben genannten Diagnosen beobachtet?
- Welche Rolle spielt die Hormontherapie in der Genese der Polypen, der einfachen sowie der komplexen Hyperplasien mit oder ohne Atypien (alte Nomenklatur glandulär-zystische und adenomatöse Hyperplasie) und der Endometriumkarzinome (carcinoma in situ und invasives Endometriumkarzinom)?
- Wie oft war bei den oben genannten Diagnosen eine Tamoxifentherapie in der Anamnese vertreten?
- Welche Endometrium-Veränderungen finden sich unter der Behandlung mit Tamoxifen?

Hierzu wurden histopathologische Befunde der Gyn-Pathologie der Universitäts-Frauenklinik Rostock ausgewertet und typische Fallbeispiele angeführt.

## 1.2 Theoretischer Hintergrund

### 1.2.1 Der physiologische Menstruationszyklus

Der Menstruationszyklus ist ein komplexes Geschehen und soll an dieser Stelle nicht in jeder Einzelheit beschrieben werden, sondern nur auf Teilespekte eingegangen werden. Es wird lediglich Bezug auf Auswirkungen auf das Endometrium genommen. Das Endometrium ist ständigen Auf-, Um- sowie Abbauprozessen unterworfen. Es werden die Proliferationsphase, die Sekretionsphase sowie die Regenerationsphase unterschieden.

Der weibliche Zyklus kann in die Follikel- und in die Corpus-luteum-Phase eingeteilt werden. Mit dem ersten Tag der Menstruation beginnt die erste Zyklushälfte. In der Follikelphase herrschen die Östrogene vor, da die Zellen des heranreifenden Follikels Östradiol synthetisieren. Unter diesem Einfluss kommt es im Endometrium zu einer Proliferation, so dass es sichtbar an Dicke zunimmt. Die zweite Zyklushälfte beginnt mit der Ovulation. In der Gelbkörperphase (Corpus luteum) werden in den Granulosazellen Gestagene, insbesondere Progesteron synthetisiert. Unter dem Einfluss des Progesterons in dieser Phase kommt es zur sekretorischen Umwandlung des Endometriums. Es bilden sich die charakteristischen Spiral-Arterien. Bleibt die Befruchtung der Eizelle aus, sinkt die Corpus-luteum-Funktion. In Folge dessen bildet sich das Endometrium zurück, die Spiral-Arterien kontrahieren und die obersten Schichten des Endometriums werden abgestoßen. Dies ist die Desquamationsphase. Danach setzt die Regenerationsphase des Endometriums ein. Bereits eine geringfügige Änderung im Ablauf des Menstruationszyklusses kann eine Blutungsstörung zur Folge haben (Pfleiderer et al. 2000).

## 1.2.2 Blutungsstörungen

### 1.2.2.1 Arten von Blutungsanomalien

Blutungsunregelmäßigkeiten umfassen die Änderungen der Frequenz und/oder Dauer der Menstrualperiode, aber auch die Änderung der Blutmenge. Es werden prä-, peri- und postmenopausale Blutungsstörungen unterschieden. Zu ihnen zählen die Menorrhagie, die Metrorrhagie, rezidivierende Schmierblutungen, die Dauerblutung, Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe sowie die azyklische Blutung (Albers 2004).

Bei der Amenorrhoe unterscheidet man zwischen der primären, noch nie stattgehabten menstruellen Blutung und der sekundären Amenorrhoe, hier bleibt bei vorher normalem Zyklus die Regelblutung über mindestens sechs Monate aus.

Die Oligomenorrhoe zeichnet sich durch eine seltene Blutung in sechs- bis zwölfwöchigen Abständen aus. Bei der Polymenorrhoe sind es weniger als 25 Tage zwischen den einzelnen menstruellen Blutungen.

Die Hypermenorrhoe bezeichnet eine starke Uterusblutung, wobei Koagelabgang möglich ist. Bei der Menorrhagie dauert die Menstrualblutung länger als sieben Tage und kürzer als 14 Tage oder hat ein Volumen von über 80 ml vom normalen sekretorischen Endometrium (60 – 80 ml) nach der normalen Ovulation (Chen 1998, Buchweitz 2000).

Die Dysmenorrhoe ist per sé keine Blutungsstörung im eigentlichen Sinne. Sie geht mit krampfartigen Schmerzen während der Menstruation einher.

### 1.2.2.2 Klinik und Ursachen der Blutungsstörung

Allgemeine Symptome einer Blutungsanomalie können die sekundäre Anämie, der Gewichtsverlust und die Verschlechterung des Allgemeinzustandes sein (Buchweitz 2000). Als Ursache können in Frage kommen eine Schwangerschaft,

Schwangerschaftskomplikationen, iatrogene Eingriffe, systemische Erkrankungen sowie Erkrankungen im Genitaltrakt.

In der Schwangerschaft können Blutungen durch eine *placenta previa*, ektopische Schwangerschaft, Trophoblast-Erkrankung und Fehlgeburt hervorgerufen werden.

Zu den iatrogen verursachten Blutungsstörungen zählen jene infolge von Medikamenten hervorgerufenen, z.B. Antikoagulantien, Psychopharmaka (Selectiv-Serotonin-Reuptake-Inhibitor), Hormonpräparate wie z.B. Tamoxifen, Phytopharmaka wie Ginseng oder Ginkgo und Kortisontherapie (Albers 2004, Schrager 2002, Buchweitz 2000, Sherman et al. 2002).

Endokrine Erkrankungen wie Hypo- oder Hyperthyreoidose und Hyperprolaktinämie, Diabetes mellitus, erbliche Koagulopathien wie das von Willebrand-Jürgens-Syndrom, Syndrom der polyzystischen Ovarien, Leberzirrhose und Nierenerkrankungen können ebenfalls zum Auftreten von Blutungsstörungen führen (Reslova 1998, Parrazini et al. 1999, Sukhikh 2003, Buchweitz 2000).

Erkrankungen des Genitaltrakts können Blutungsstörungen zur Folge haben, dazu zählen anatomische Atypien wie Myome mit und ohne Atypien, Myogensarkome, zervikale und endometriale Polypen, Endometriumhyperplasien mit und ohne Atypien, Endometrium-, Zervix- und Ovarialkarzinome, Endometriose, unspezifische Entzündungen wie Zervizitis und Endometritis, spezifische Entzündung im Rahmen einer urogenitalen Tuberkulose (tuberkulotische Endometritis) und Boeck-Sarkoidose (Chen 1998, Buchweitz 2000). Selten finden sich als Ursache Choriokarzinome.

### 1.2.3 Hormontherapie

Für den endogenen Hormonhaushalt der Frau spielt der Menopausenstatus eine entscheidende Rolle. Es werden prämenopausal - vor der Menopause, perimenopausal - in der Menopause und postmenopausal - nach der Menopause (der letzten Regelblutung) unterschieden. Davon sind die Entscheidungen, ob eine Hormontherapie erforderlich ist oder nicht und die Auswahl des Medikamentes abhängig. Hormone kommen in der Medizin vielfältig zum Einsatz.

Junge Frauen nehmen häufig Hormonpräparate zur Kontrazeption ein. Es handelt sich in der Regel um Kombinationspräparate, die Östrogen und Gestagen enthalten. Östrogene und Gestagene sind Steroidhormone, die über einen Steroidhormonrezeptor ihre organspezifische Funktion vermitteln. Diese Rezeptoren werden ubiquitär in der Mamma und dem Endometrium gebildet. Nach Bindung des Hormons am Ligand-Rezeptor-Komplex kommt es zu einer gesteigerten Proliferations- und Mitose-Rate sowie zur Stimulierung steroidhormonabhängiger Gene (Beckmann et al 1997).

Östrogene bewirken eine Proliferation des Endometriums und eine vermehrte Sekretion der Zervixdrüsen. Zu den extragenitalen Wirkungen des Östrogens zählen die Verminderung des Knochenabbaus, Wassereinlagerungen durch gesteigerte Natrium- und Wasserretention, verminderte Glukosetoleranz und eine gesteigerte Gerinnungs- und Thromboseneigung. Gestagene transformieren das Endometrium in die Sekretionsphase (zweite Zyklushälfte). Es finden sich dann ein viskoses Vaginalsekret und eine herabgesetzte Tubenmotilität.

In Abhängigkeit ob die Gestagen- oder Östrogenwirkung des Hormonpräparates überwiegt, kann es am Endometrium zu einer entsprechenden Reaktion, wie die östrogeninduzierte Hyperplasie und die gestageninduzierte Atrophie kommen. Die Reaktion auf synthetische Östrogene ist individuell und hängt vom Alter der Patientin ab (Hempel et al 1977).

Von großer Bedeutung ist die Hormontherapie mit Östrogenen und Gestagenen im Klimakterium und in der Postmenopause. Während des Klimakteriums kommt es zu einer Verminderung der ovariellen Östrogensynthese, was zum sogenannten klimakterischen Syndrom mit Symptomen wie Hitzewallungen, Schweißausbrüchen, Abgeschlagenheit, Depressivität und Schlafstörungen führen kann. „Etwa zwei Drittel bis drei Viertel aller Frauen in den Wechseljahren leiden unter klimakterischen Beschwerden“ (Ortmann und König 2005). Wegen der möglichen auftretenden Nebenwirkungen einer Hormontherapie ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis gut abzuwägen (Greendale et al. 1999). Von einer Expertengruppe wurden 2003 Empfehlungen zur Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause herausgegeben (Beckmann et al. 2003).

Zur Therapie des Mammakarzinoms wird das Hormonpräparat Tamoxifen, ein nichtsteroidales Antiöstrogen, eingesetzt (Kaufmann et al. 2006, Gerber et al. 2000). Tamoxifen wirkt im Mammagewebe wie ein starker Östrogenantagonist und hat gleichzeitig eine östrogene Partialwirkung auf das Endometrium. Daher führen längere Einnahmen (über Jahre) des Tamoxifens zum gehäuften Auftreten von Endometriumpolypen und –karzinomen. Die Rate von Endometriumkarzinomen unter Tamoxifen ist um das Zwei- bis Dreifache erhöht (Gerber et al. 2000). Gerber et al. (2000) berichten, dass 10 % der Patientinnen, die mit Tamoxifen behandelt sind, eine Endometriumpathologie in fünf Jahren aufweisen. Die östrogene Restaktivität des Tamoxifens hat auch positive Effekte, unter anderem auf den Knochenstoffwechsel und das Herzkreislaufsystem (Gerber et al. 2000).

## 1.2.4 Veränderungen der Endometriumschleimhaut

### 1.2.4.1 Endometriumhyperplasie

Die Endometriumhyperplasie entsteht durch eine endogen oder exogen vermittelte Östrogendominanz. Daher sind häufig Frauen in der Perimenopause (in der natürlichen Umstellungsphase) bei pathologischen Östrogenquellen oder durch eine iatrogenbedingte Substitutionsbehandlung betroffen (Löning et al. 1999). Eine gesteigerte Östrogenproduktion kann als Folge einer Stromahyperplasie des Ovars, eines östrogenproduzierenden Ovarialtumors wie z. B. einem Granulosathekazelltumor, oder durch die Nebenniere verursacht, auftreten (Löning et al. 1999, Parrazini et al. 1999, Creasman 1987, Deligdisch 1993, Fukuda et al. 1998). Durch eine verstärkte Stimulation des Endometriums kommt es zu einer Vermehrung von Drüsen und Stroma des Endometriums, was als hyperplastische Reaktion zu sehen ist. Aus dieser Hyperplasie des Endometriums konnte eine neoplastische Läsion entstehen.

Die Hyperplasie kann sich spontan oder unter Gestagengegensteuerung zurückbilden. Meistens entwickelt sich zunächst ein Zwischenstadium der Hyperplasie mit einer sogenannten aufgepropften Sekretion, bevor es unter der Gestagentherapie zu einer vollständigen Rückbildung der einfachen oder komplexen Endometriumhyperplasie kommt (Löning 2001).

Die diffuse Basalishyperplasie wird als Vorstufe der glandulär-zystischen Hyperplasie gesehen. Bei der glandulär-zystischen Hyperplasie (einfachen Hyperplasie) können die endometrialen Drüsen zystisch aufgeweitet sein und sind mit einem hochproliferierenden Epithel ausgekleidet, das mehrreihig bis mehrschichtig sein kann. Im Epithel findet man vergrößerte, längliche chromatinreiche Kerne in spärlichem basophilen Zytoplasma. Spiralarterien sind kaum, oberflächliche Kapillaren und Venulen hingegen zahlreich ausgebildet. Mit Voranschreiten der Hyperplasie nimmt die Drüsendichte zu und es lässt sich eine Mehrreihigkeit des Drüsenepithels erkennen. Die einfache Hyperplasie zeichnet sich durch eine nahezu gleichmäßige Vermehrung von Drüsen und Stroma aus.

Die Zelllinien sind pseudogeschichtet und säulenartig mit einem amphophilen Zytoplasma, wobei die Mitoserate variiert (Silver und Sherman 1998).

Bei anhaltender Östrogen-Stimulierung kann sich auf der Basis der glandulär-zystischen Hyperplasie eine adenomatöse Hyperplasie (komplexe Hyperplasie) entwickeln (Tab. 1). Anders als bei der einfachen Hyperplasie sind die Drüsen der komplexen Hyperplasie verzweigt und unregelmäßig angeordnet. Häufig finden sich die „Rücken-an-Rücken“-Drüsen mit großen Drüsen und wenig Stroma in den Zwischenräumen, der sogenannte Stromaschwund.

Die traditionelle Klassifikation der Endometriumhyperplasie nach Dallenbach-Hellweg und Poulsen (1996) unterscheidet die Varianten der glandulär-zystischen Hyperplasie (einfache Hyperplasie) und der adenomatösen Hyperplasie (komplexe Hyperplasie) mit folgenden drei Schweregraden:

- Grad I: leichte adenomatöse Hyperplasie,
- Grad II: mittelschwere adenomatöse Hyperplasie und
- Grad III: schwere adenomatöse Hyperplasie mit Atypien oder Plattenepithelmetaplasien.

Die leichte adenomatöse Hyperplasie (Grad I) kann umschrieben oder diffus sein. Zystische Drüsen sind neben beginnenden intraluminalen Epithelpapillenbildungen, mäßigen Drüsenschlängelungen und dem spindelzelligen Stroma teilweise noch reichlich vorhanden.

Die mittelschwere adenomatöse Hyperplasie (Grad II) zeichnet sich durch eine zunehmende Verdichtung und Mehrreihigkeit bis Mehrschichtigkeit des Drüseneipithels aus. Es finden sich herdförmig beginnende kleinalveolare Aufgliederungen und das Stroma schwindet.

Die mäßiggradige adenomatöse Hyperplasie kann in die schwere Form (Grad III) übergehen. Die diffuse adenomatöse Wucherung weist Herde mit atypischem Drüseneipithel auf. Mc Kay et al. fanden 1956 heraus, dass diese Drüsen runde

depolarisierte verschieden chromatindichte Kerne in hellem eosinophilen Zytoplasma bei reduzierten RNS-Gehalt enthalten (Dallenbach-Hellweg und Poulsen 1985).

Bei der adenomatösen Hyperplasie kann das Drüsenepithel durch Plattenepithelmetaplasien, die die Lumina ganz ausfüllen können, ersetzt sein. Diese Plattenepithelmetaplasien, die regelmäßige Kerne und ein eosinophiles Zytoplasma besitzen, sind meist gutartig.

Sogenannte endometriale Schaumzellen sind in geringer Zahl bei der glandulärzystischen, bei über 50 % aller adenomatösen Hyperplasien und auch noch im Adenokarzinom zu finden. Diese Schaumzellen enthalten gespeicherte Lipide, die Cholesterolestern oder Östrogenabbauprodukten entsprechen. So bieten sie Hinweise für einen stark erhöhten Östrogenspiegel. Je höher die Zahl der Schaumzellen, desto schlechter ist die Prognose der adenomatösen Hyperplasie (Dallenbach-Hellweg und Poulsen 1996).

Eine Sonderform ist die jugendliche adenomatöse Hyperplasie, die bei Frauen unter 40 Jahren auftritt. Es handelt sich um eine umschriebene oder diffuse adenomatöse Hyperplasie Grad III mit unregelmäßigen Drüsennägeln und hoher Mitoserate, hellem Zytoplasma und totalem Stomaschwund zwischen den Drüsen. Diese Veränderungen sind auf das Endometrium beschränkt und daher gutartig. Sie bilden sich in der Regel unter Progesterongabe zurück. (Dallenbach-Hellweg et al. 1971)

Die WHO-Klassifikationen aus den Jahren 1994 und 2003 grenzen die einfache von der komplexen, wie bereits oben erläutert, sowie zusätzlich die typische von der atypischen Hyperplasie ab. (Scully et al. 1994) Ein wesentlicher Unterscheidungspunkt zwischen der typischen und atypischen Hyperplasie ist die zelluläre Atypie. Hier sind die Kerne unregelmäßig, vergrößert, rund bis oval mit prominenter Kernmembran und oft vesikulärem, z. T. vergrößertem Chromatin (Lax 2005). Weiterhin sind prominente Nukleolen und eine unregelmäßig strukturierte Kernmembran möglich. Das Zytoplasma kann eine leichte bis mäßige

Eosinophilie aufweisen (Lax 2005). Das atypische Epithel fällt durch eine Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zu Gunsten der Kerne auf (Löning und Riethdorf 2002).

Neben der Abgrenzung zum Frühkarzinom ist die Abgrenzung zur sekretorischen Umwandlung innerhalb einer adenomatösen Hyperplasie notwendig. Für die histopathologische Differentialdiagnostik steht die Perjodsäure-Schiff- (PAS) Reaktion zur Verfügung. In der PAS-Reaktion reagiert das Zytoplasma bei der sekretorischen Umwandlung positiv, dagegen bei der schweren adenomatösen Hyperplasie nicht.

Zellkernatypien variieren qualitativ und quantitativ. Nicht jede Drüse enthält atypische Zellen. In einzelnen Drüsen können atypische Zellen neben nichtatypischen sein. Die atypische Hyperplasie (adenomatöse Hyperplasie Grad III) ist eine Präkanzerose. Bei der adenomatösen Hyperplasie sollte in jedem Fall in drei Monaten eine Kontrollabrasio durchgeführt werden.

Da sich die neue Nomenklatur noch nicht überall durchgesetzt hat und das Untersuchungsgut aus den Jahren 1996 bis 2000 stammt, wird in dieser Arbeit weiterhin die alte Nomenklatur nach Dallenbach-Hellweg verwendet (Tab. 1).

Klassifikation nach Dallenbach-Hellweg	WHO-Klassifikation 2003
Glandulär-zystische Hyperplasie	Einfache Hyperplasie - Drüsen zystenartig oder minimal erweitert
Leichte ADH (Grad I) - Zystische Drüsen neben beginnender intraluminalen Epithelpapillenbildungen, mäßigen Drüsenschlängelungen	Komplexe Hyperplasie - Drüsen verzweigt und unregelmäßig angeordnet
Mittelschwere ADH (Grad II) - zunehmende Verdichtung, Stromaschwund, kleinalveolare Aufgliederung	
Schwere ADH (Grad III) - diffus, Herde mit atypischen Drüsenepithe	Atypische Hyperplasie - reichlich eosinophiles Zytoplasma

**Tab. 1:** Hyperplasie-Klassifikationen nach Dallenbach-Hellweg und Poulsen (1996) und WHO (2003)

#### 1.2.4.2 Endometriumkarzinom

Das Endometriumkarzinom ist das häufigste Genitalkarzinom und das vierhäufigste Karzinom der Frau in der Bundesrepublik mit circa 11 370 Neuerkrankungen und 2700 Todesfällen jährlich (Kurzeder et al. 2007). Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr.

Die Krebsentstehung ist ein multifaktorielles Zusammenspiel umweltbedingter und endogener Faktoren. Die wichtigsten bisher bekannten Risikofaktoren für das Entstehen des Endometriumkarzinoms sind:

- höheres Alter, mit steigendem Risiko bei zunehmendem Alter
- langandauernde postmenopausale exogene Östrogenzufuhr bei fehlender Gestageneinwirkung
- bei jüngeren Patientinnen frühe Menarche, Nulliparität und Zyklusstörungen
- langzeitige endogene Östrogeneinwirkung (z. B. Granulosazelltumor oder Polyzystische Ovarien) und
- Adipositas, insbesondere zwischen 20 – 50 Jahren.

Das Vorhandensein eines Uterus myomatosus gilt als positiver Risikofaktor für das Vorliegen eines Endometriumkarzinoms. Hier werden für beide Erkrankungen gemeinsame Risikofaktoren angenommen.

Das Erkrankungsrisiko wird durch eine hohe Partität, Einnahme kombinierter (gestagenbetonter) Kontrazeptiva, Alkoholkonsum, allerdings auch langjähriger Nikotingenuss gesenkt (Kurzeder 2007).

Wichtige Einteilungskriterien sind der histologische Typ, der Differenzierungsgrad und das Stadium eines Karzinoms (Poulsen et al. 1975). In den letzten Jahren gab es Bestrebungen, die histologische Einteilung des Endometriumkarzinoms zu vereinheitlichen.

Die histologische Klassifikation des Endometriumkarzinoms nach WHO 2003 unterscheidet zwischen dem endometrioiden und dem serösen Adenokarzinom mit den jeweiligen Subtypen:

I. Endometroid (75 % - 80 %)

1) Endometrioides Adenokarzinom:

Das endometriale Frühkarzinom ist stets auf das Endometrium begrenzt. Es findet sich fokal oder multizentrisch innerhalb einer adenomatösen Hyperplasie.

2) Sekretorisches endometrioides Adenokarzinom:

3) Papillares oder villoglandulares Endometriumkarzinom

4) Adenokarzinom mit squamouser Differenzierung

4.1) Adenoakanthom

4.2) Adenosquamous

II. Papillär seröses Karzinom (Uterus) (< 10 %) Seröses Adenokarzinom:

III. Muzinöses Adenokarzinom (1 %)

IV. Klarzelliges Adenokarzinom (4 %)

V. Squamous zelliges Karzinom (<1 %)

VI. Gemischtes Karzinom (10 %):

VII. Undifferenziertes Karzinom:

VIII. Plattenepithelkarzinom:

IX. Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom:

X. Adenoid-zystisches Karzinom

(Löning und Riethdorf 2002)

Es werden zwei Entstehungswege des Endometriumkarzinoms beschrieben. Dieses dualistische Modell geht auf Bokham (1983) zurück (Kurman und Sherman 1995). Die Typ I Karzinome sind östrogenabhängig und machen ca. 80% der Endometriumkarzinome aus. Der Häufigkeitsgipfel des Auftretens liegt zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr. Als Ursache wird eine atypische Endometriumhyperplasie diskutiert. Die Prognose der Typ I Karzinome ist günstiger als die der Typ II Karzinome, da die Tumore in der Regel gut differenziert sind und ein niedriges Tumorstadium aufweisen (Lax 2005, Löning und Riethdorf 2002).

Die Typ II Karzinome sind östrogenunabhängig und umfassen ca. 10 bis 20 % der Endometriumkarzinome. Anders als das Typ I-Karzinom entsteht das Typ II-Endometriumkarzinom auf dem Boden einer Endometriumatrophie. Am häufigsten treten sie zwischen dem 65. bis 75. Lebensjahr auf. Sie haben eine schlechte Prognose (Lax 2005). Bei Typ II-Endometriumkarzinome wird als Vorläsion das endometrial-intraepitheliale Karzinom diskutiert.

Bei dem Endometriumkarzinom werden uterine und extrauterine Prognosefaktoren unterschieden. Die uterinen Prognosefaktoren umfassen den histologischen Typ, den Differenzierungsgrad, die Myometriuminfiltration, die Zervixinfiltration, Gefäßeinbrüche, die atypische Endometriumhyperplasie, den Hormonrezeptorstatus sowie DNA-Ploidie und S-Phase (Lax 2005, Finas 2007, Creasman et al. 1987). Die extrauterinen Prognosefaktoren beziehen sich auf die Infiltration der Adnexe sowie auf intraperitoneal Metastasen und Metastasen in den pelvinen sowie paraaortalen Lymphknoten (Lax 2005, Finas 2007).

Der wichtigste Prognosefaktor ist das Tumorstadium. Nach wie vor findet in der Praxis die Stadieneinteilung der Féderation Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) Verwendung und wird von den Gynäkologen bevorzugt. Zusätzlich kommt die chirurgisch-pathologische Klassifikation nach TNM zur Anwendung (Gospodarowicz et al. 2004, Wittekind et al. 2002). Beide Klassifikationen sind weitestgehend einander angeglichen worden (Tab. 2). Sie setzen sich aus dem Operationsbefund, der histopathologischen Untersuchung des operativ gewonnenen Gewebes sowie den klinischen Befunden zusammen. Hier spielen die Myometriuminfiltration, der Befall der Zervix und Adnexe sowie der Serosadurchbruch eine wesentliche Rolle (Hornemann 2007).

In der neuen Klassifikation nach FIGO werden prognostisch signifikante histologische und zytologische Parameter der intra- und postoperativen Klassifikation eingesetzt.

FIGO-Stadium	TNM-Klassifikation	Beschreibung
	<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
	<b>T0</b>	Kein Anhalt für einen Primärtumor
<b>0</b>	<b>Tis</b>	<b>Carcinoma in situ</b>
<b>I</b>	<b>T1</b>	<b>Tumor begrenzt auf Corpus uteri</b>
Ia	T1a	Tumor auf das Endometrium begrenzt
Ib	T1b	Tumor infiltriert die innere Hälfte des Myometriums
Ic	T1c	Tumor infiltriert die äußere Hälfte des Myometriums
<b>II</b>	<b>T2</b>	<b>Tumor infiltriert die Zervix, breitet sich jedoch nicht jenseits des Uterus aus</b>
IIa	T2a	Endozervikaler Drüsenebefall
IIb	T2b	Invasion in das Stroma der Zervix
<b>III</b>	<b>T3</b>	<b>Lokale und/oder regionale Ausbreitung über den Uterus hinaus</b>
IIIa	T3a	Tumor befällt Serosa und/oder Adnexe (durch direkte Ausbreitung oder Metastasierung) und/oder Tumorzellen in Aszites oder Peritoneallavage
IIIb	T3b	Befall der Vagina (durch direkte Ausbreitung oder Metastasierung)
IIIc	N1	Metastasen in Becken- und /oder paraaortalen Lymphknoten
<b>IV</b>	<b>T4</b>	<b>Tumor über das kleine Becken ausgedehnt oder in angrenzendes Organ eingebrochen</b>
IVa		Tumor infiltriert die Blasen- und /oder Darmschleimhaut
IVb	M1	Fernmetastasen (ausgenommen Metastasen in Vagina, Beckenserosa oder Adnexen, einschließlich Metastasen in anderen intraabdominalen Lymphknoten als paraaortalen und/oder Beckenlymphknoten)
<b>pN – Regionäre Lymphknoten</b>		
pNx		Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0		Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1		regionären Lymphknotenmetastasen
<b>pM – Fernmetastasen</b>		
pMx		Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
pM0		keine Fernmetastasen
pM1		Fernmetastasen

**Tab. 2:** - Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms gemäß den Kriterien der FIGO1988/ pTNM-Klassifikation (Wittekind et al. 2002)

Eine Hysterektomie stellt den häufigsten operativen Eingriff bei Frauen dar (Cosson et al. 1998). So werden jährlich in den USA circa 600 000, in Großbritanien circa 73 000 und in Deutschland circa 200 000 Hysterektomien vorgenommen (Helmberger et al. 2003).

Das Endometriumkarzinom wird, wie andere Tumore, durch den Differenzierungsgrad, das sogenannte „Grading“ genauer beschrieben. Es werden drei Schweregrade in Abhängigkeit vom Anteil der drüsigen Strukturen bzw. der soliden Anteile im Tumor unterschieden (Tab. 3).

Ein Rezidiv des Endometriumkarzinoms ist selten, die Wahrscheinlichkeit für alle Tumorstadien wird mit 11 % angegeben. Das Rezidivrisiko ist abhängig vom Tumorstadium. Bei fortgeschrittener Tumormanifestation liegt das Risiko bei 50 % (Böing und Kimmig 2007). (Vergl. mit Tab. 2)

Histologischer Differenzierungsgrad	Prozentsatz solider nicht-plattenepithelialer Anteile
G1	Weniger als 5 %
G2	5 – 50 %
G3	Mehr als 50 %

**Tab. 3:** Zusammenhang Metaplasieanteil und histologischer Differenzierungsgrad (modifiziert nach Remmele 1997)

Wenn das Tumorgewebe keine Hormonrezeptoren exprimiert, dann ist der Hormonrezeptorstatus negativ. Im Gegensatz dazu werden bei einem positiven Hormonrezeptorstatus Östrogen- und/oder Progesteronrezeptoren exprimiert. Beispiele wären Mammakarzinome mit Östrogen und Progesteron positiven oder Östrogen positiven und Progesteron negativen oder Östrogen und Progesteron negativen Hormonrezeptorstatus. Dies kann entscheidend für die Therapie sein.

### 1.2.4.3 Endometriumpolypen

Über die Pathogenese der Polyp-Entstehung ist wenig bekannt, obwohl es eines der häufigsten pathologischen Reaktionen der endometrialen Mukosa ist. Die Polypbildung basiert auf einem lokalen umschriebenen Wachstumsvorteil durch Östrogenrezeptor-Persistenz oder einem Rückbildungsmangel durch inadäquate Induktion von Progesteronrezeptoren. Begünstigt wird dieser Effekt durch die physiologische Antwort der Basalis auf Steroide (Löning 2003).

Endometriale Polypen sind also zunächst als eine umschriebene Hyperplasie anzusehen und haben zu Beginn eine breite Basis. Das umgebende Endometrium wird regelmäßig abgestoßen, so bildet sich der charakteristische schlanke Polypenstiel mit einem Polypenkopf. Die Größe kann variieren. Die Mukosaüberkleidung ist rötlich, glatt und glänzend. Große Polypen können mechanische Alterationen oder Ischämiereaktionen aufweisen.

„Im Spätstadium kommt es fast obligat zu zystischen Transformationen, so dass glandulär-zystische oder – bei fortgeschrittener Atrophie – fibrös-zystische Polypen entstehen (grobzystische Variante: sog. Matronenpolyp bzw. –adenom)“ (Löning 2005).

Rückbildungsformen der glandulärer Polypen sind die fibrösen Polypen und finden sich meist nach der Menopause. Sie können atrophische oder zystisch-atrophische Drüsen enthalten (Dallenbach-Hellweg und Poulsen 1985).

Daher sind folgende Endometrium-Polypen zu unterscheiden:

1. Glandulär-zystischer Polyp ohne Atypien
2. Glandulär-zystischer Polyp mit Atypien
3. Glandulär-zystischer Polyp mit Übergang in adenomatöser Hyperplasie
4. Glandulär-zystischer Polyp mit Adenokarzinom
5. Glandulärer Polyp

6. Glandulärer Polyp mit Übergang in carcinoma in situ
7. Adenomyomatöser Polyp ohne Atypien
8. Adenomyomatöser Polyp mit Atypien
9. Glandulär-zystischer Polyp mit corpora amylacea
10. Glandulär-zystischer Polyp mit Xanthomzellen
11. „Matronenpolyp“ und atrophes Endometrium

Differentialdiagnostisch von einem Endometriumpolypen histologisch abzugrenzen sind:

- „Polypoides“ Endometrium der Reproduktionsphase
- „Polypoides“ Endometrium intra und post graviditatem
- Fokale Endometriumhyperplasie
- Fokal-polypöse diffuse Endometriumhyperplasie
- „Polypoide“ zystische Atrophie der Postmenopause
- Atypische polypoide Adenomyome
- Isthmuspolypen
- ins Cavum eingedrungene Leiomyome
- Adenofibrome/benignes seröspapilläres Adenofibrom
- Klarzelliges Karzinom als Endometriumpolyp
- Im Polyp metastatische Absiedlung oder Sarkoidose

Bei den Polypen unterscheidet man ebenfalls Polypen mit und ohne Atypien.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Einschlusskriterien

In diese Studie eingeschlossen sind alle Patientinnen, bei denen in der Frauenklinik der Universität Rostock in den Jahren 1996 bis 2000 eine Hyperplasie (glandulär, glandulär-zystisch, adenomatös), ein Polyp (glandulär, glandulär-zystisch, fibrös-zystisch, zystisch) oder ein Karzinom des Endometriums diagnostiziert wurde. Die Befunde sind nach Durchführung einer fraktionierten Abrasio oder einer Hysterektomie von dem Gynäkopathologen der Universitäts-Frauenklinik erstellt worden.

Informationen bezüglich Erkrankungsalter, Veränderungen des Endometriums, Tumorgröße, Tumordifferenzierung, Menopausenstatus, Hormonrezeptorstatus und Hormontherapie wurden aus den Krankenakten, den Anforderungsscheinen für den histologischen Befund und aus den histopathologischen Befunden entnommen. Zusätzlich zu den histologischen Befunden wurden vorhandene Angaben zur klinischen Symptomatik vor allem in Hinblick auf Blutungsstörungen (u. a. Hypermenorrhoe, azyklische Blutung, Dauerblutung, postmenopausale Blutung) berücksichtigt.

Patientinnen die im Laufe der fünf Jahre mehrfach untersucht worden sind, sind nur einmal berücksichtigt. Bei Diagnoseänderung (zum Beispiel wenn in der ersten Untersuchung eine Endometriumhyperplasie, jedoch in der zweiten Untersuchung bereits ein Endometriumkarzinom festgestellt worden ist) sind die Frauen mit der schwereren Diagnosegruppe in die Statistik eingegangen.

### 2.2 Untersuchungsmaterialien

Untersucht wurde das Eingangsmaterial des gynäkopathologischen Labors der Universitätsfrauenklinik Rostock. Es handelte sich um 1405 archivierte mit Hämatoxylin-Eosin (HE) gefärbte Schnittpräparate sowie in einigen Fällen Spezial-Reaktionen, zum Beispiel Perjodsäure-Schiff-Reaktion (PAS-Reaktion). In

bestimmten Fällen wurde das Material erneut zugeschnitten, aufgearbeitet, standardisiert lichtmikroskopisch nachbegutachtet und bewertet.

Parallel zu den histologischen Präparaten konnten in einigen Fällen auch makroskopische Präparate, makroskopische und mikroskopische Aufnahmen in die Auswertung einbezogen werden.

Zur weiteren Übersicht sind sieben Diagnosengruppen (Polyp, Hyperplasie und Karzinom des Endometriums, Übergang eines Polypen in ein Karzinom, Übergang einer Hyperplasie in ein Karzinom, Polyp und Hyperplasie sowie Sonstiges) erstellt worden. Die Patientinnen wurden Altersgruppen zugeordnet.

Zur Beurteilung der Hyperplasien wurden 324 Patientinnen einbezogen. Es werden die adenomatöse Hyperplasie (ADH), die glandulär-zystische Hyperplasie, die glanduläre Hyperplasie sowie das polypös-hyperplastische Endometrium unterschieden.

Für die Beurteilung der Endometriumpolypen kamen 701 Patientinnen in Frage. Dazu wurden die Endometriumpolypen u. a. in glandulär-zystische, glanduläre, fibrös-zystische, adenomatöse Polypen unterteilt.

### **2.3 Statistische Auswertungen**

Für die Verwaltung der Daten wurde Microsoft-Excel® verwendet.

Zur statistischen Auswertung und Erstellen der Grafiken wurde SPSS student version® und GraphPadPrism® genutzt.

Handelte es sich um numerische Daten, konnte eine deskriptive Statistik zur Berechnung von Mittelwerten vorgenommen werden. Die Suche nach bestehenden Korrelationen erfolgte mittels Crosstabs in SPSS.

Zur Fotodarstellung kam CorelDraw® zum Einsatz.

### 3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 1307 Patientinnen berücksichtigt, bei denen die Diagnose eines Polypen, einer Hyperplasie, eines Endometriumkarzinoms, eines Polyps in Kombination mit einer Hyperplasie, eines Polyps in Kombination mit einem Karzinom sowie einer Hyperplasie in Kombination mit einem Karzinom des Endometriums gestellt wurde. Es zeigte sich eine Zunahme der Fälle mit Endometriumveränderungen in den Jahren 1996 bis 2000 (Tab. 4).

Jahre	1996	1997	1998	1999	2000
Relevante Fälle mit Endometriumveränderungen	199	228	299	308	373

**Tab. 4:** Allgemeine Häufigkeit der Endometriumveränderungen über den Beobachtungszeitraum.

#### 3.1. Altersverteilung

Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag bei 57,2 Jahren (Median bei 60,5 Jahren) (Tab. 5). Wobei die jüngste Patientin 21 Jahre und die älteste 100 Jahre alt war.

Die Patientinnen wurden in sieben Altersgruppen eingeteilt: *jünger als 30*, *30 – 39*, *40 – 49*, *50 – 59*, *60 – 69*, *70 – 79* und *älter als 80*. Der Hauptanteil der Patientinnen liegt in der Altersgruppe 50-59 Jahren; die Standardabweichung beträgt 1,31.

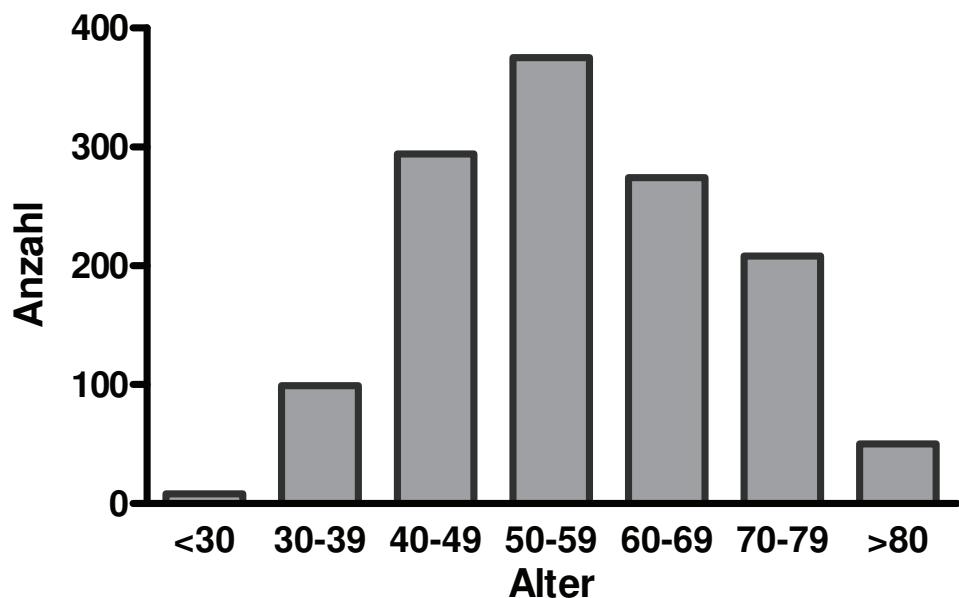
In der Altersgruppe *jünger als 30 Jahre* sind lediglich acht Patientinnen (0,6 %) vertreten, dem gegenüber stehen 294 der *40- bis 49-jährigen* Patientinnen (22,5 %), 375 (28,6%) der *50- bis 59-jährigen* Patientinnen, 274 (21 %) der *60- bis 69-jährigen* sowie 208 (15,9%) der *70- bis 79-jährigen* Patientinnen, 92 (7,6 %) der *30- bis 39-jährigen* und 57 (3,8 %) der *älter als 80-jährigen* Patientinnen. Ein

deutliches Maximum der Erkrankungen (n=375) findet sich (Abb. 1) in der Altersgruppe *50 bis 59 Jahren*.

Betrachtet man die Altersverteilung in den sieben Diagnosengruppen, kann man feststellen, dass Polypen (n= 701) und Hyperplasien (n= 324) am häufigsten diagnostiziert wurden (Tab. 5). Das heißt auch innerhalb der Altersgruppen steigt der prozentuale Anteil an einem Karzinom des Endometriums (Abb. 2). Polypen sind bei der jungen als auch bei der älteren Frau zu finden. Das Durchschnittsalter der Frauen an einer Form der Endometriumhyperplasie zu erkranken, liegt bei ca. 50 Jahren, das bei einem Endometriumkarzinom bei ca. 70 Jahren (Tab. 5).

	Alle Patientinnen	Hyperplasie	Polyp	Karzinom	Polyp/ Hyperplasie	Polyp/ Karzinom	Hyperplasie/ Karzinom	sonstiges
Anzahl	1307	324	701	140	41	51	17	33
Durchschnittsalter (J)	57,2	50	57,6	66,9	58	66,7	58,6	63,2
Altersbereich (J)	21 - 100	21 - 80	23 - 100	31 - 96	30 - 77	38 - 84	38 - 75	33 - 81
Median (J)	60,5	50,5	61,5	63,5	53,5	61	58,6	57
< 60 J.	951 (72,8%)	276 (85,2%)	402 (57,3%)	40 (28,6%)	22 (53,7%)	13 (25,5%)	9 (52,9%)	13 (39,4%)
≥ 60 J	356 (27,2%)	48 (14,8%)	299 (42,7%)	100 (71,4%)	19 (46,3%)	38 (74,5%)	8 (47,1%)	20 (60,6%)

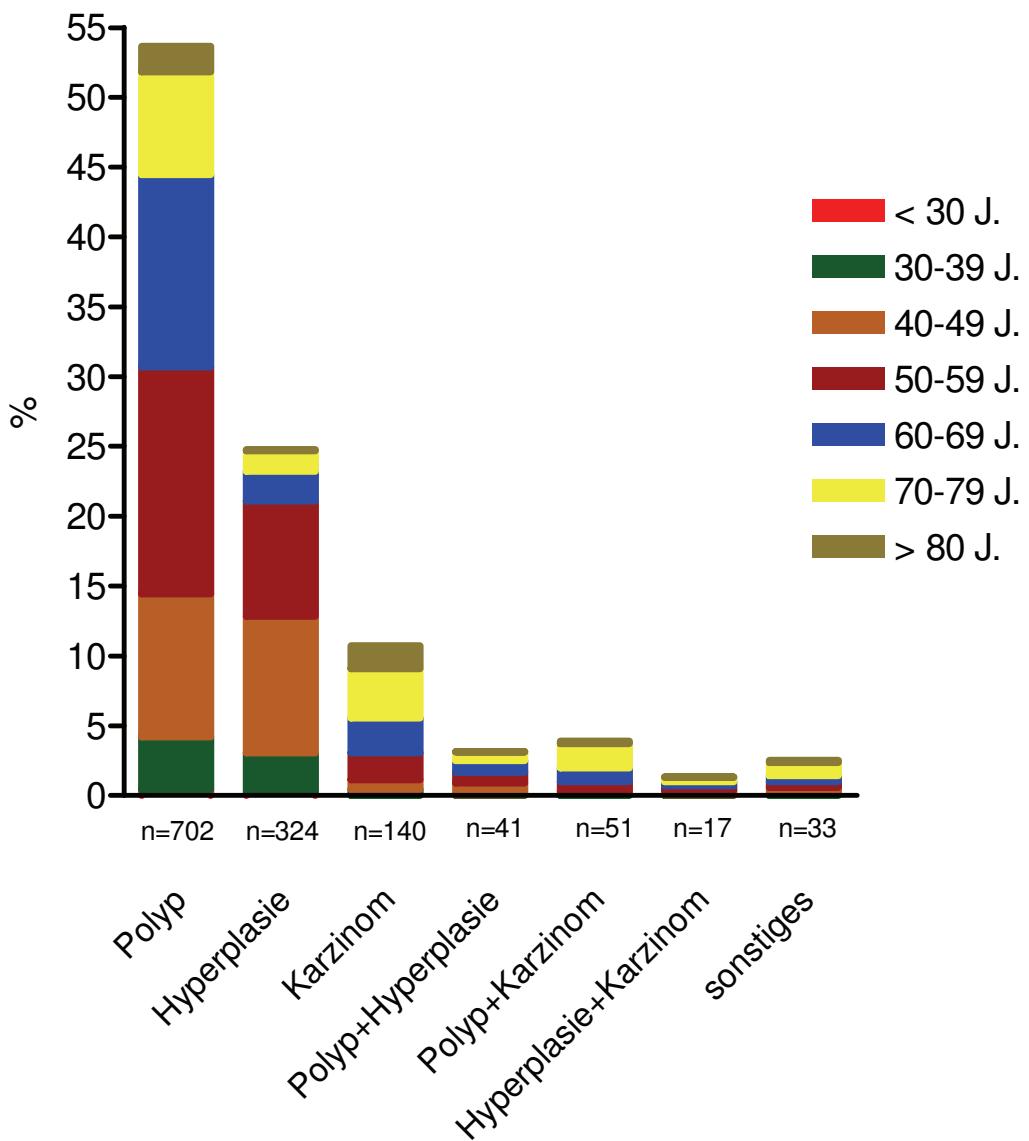
**Tab. 5:** Alterscharakteristika der untersuchten Patientinnen in Gesamtgruppe und in den Diagnosengruppen (Hyperplasie, Polyp, Karzinom, Polyp/Hyperplasie, Polyp/Karzinom, Hyperplasie/Karzinom des Endometriums)



**Abb. 1:** Altersverteilung: Anzahl der Patientinnen über die Altersgruppen

Gruppe	Alter	Poly	Hyperplasie	Karzinom	Polyp/Karzinom	Hyperplasie/Karzinom	Polyp/Hyperplasie	Sonstiges	Total
1	<30	6	2						8
2	30-39	49	38	6	2	1	1	2	99
3	40-49	134	128	9	2	4	11	6	294
4	50-59	213	108	25	9	4	10	5	374
5	60-69	179	28	33	13	4	11	6	274
6	70-79	96	19	46	23	4	8	12	208
7	>80	24	1	21	2			2	50
<b>Total</b>		702	324	140	51	17	41	33	<b>1307</b>

**Tab. 6:** Verteilung der einzelnen Diagnosengruppen über die Altersgruppen



**Abb. 2:** Auftreten der Diagnosen in den Altersgruppen

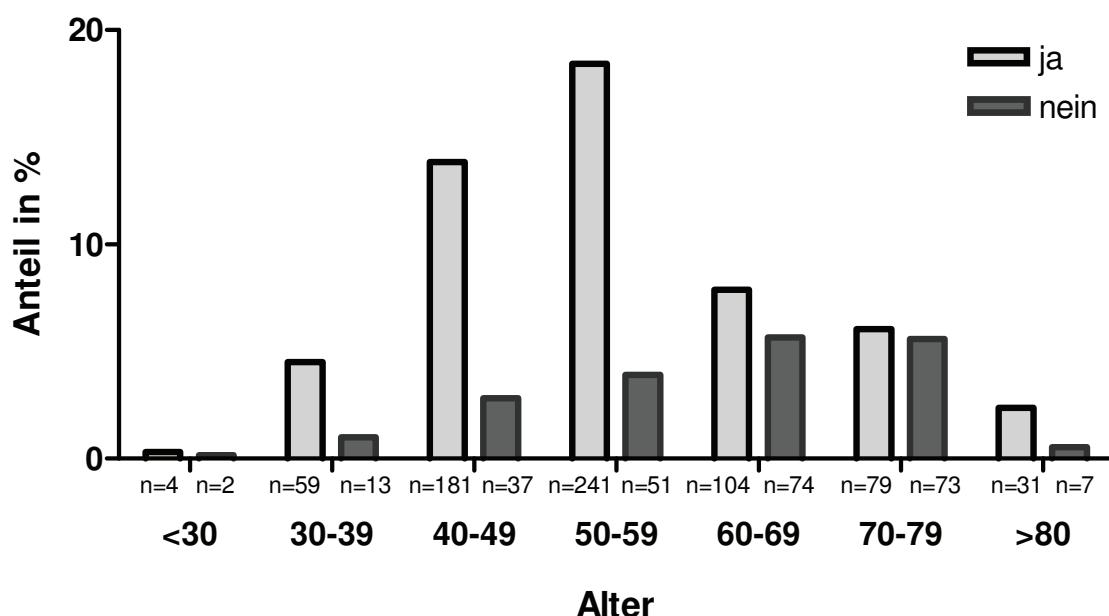
### 3.2 Blutungsstörungen

In der Studie wurden die Angaben über die Regelblutung berücksichtigt. In 53 % der Fälle (699 Patientinnen) führte eine Blutungsstörung die Frauen zum Gynäkologen. Dagegen traten in 20 % der Fälle (257 Patientinnen) keine Blutungsstörungen auf, in 27 % der Fälle (352 Patientinnen) wurden keine Angaben gemacht.

### 3.2.1 Verteilung der Blutungsstörungen über die Altersgruppen

In den 53 % der Fälle, in denen eine Blutungsstörung aufgetreten ist, sind die Altersgruppen 40 – 49 Jahren mit 26 % (n=181 von 699) sowie 50 – 59 Jahren mit 35 % (n=241 von 699) am häufigsten vertreten. Dagegen liegen die Altersgruppe 60 – 69 Jahre mit 15 % (n=104 von 699), Altersgruppe 70 – 79 Jahre mit 11 % (n=79 von 699), die Altersgruppen *jünger als 30 Jahre*, 30 – 39 Jahre und *älter als 80 Jahre* unter 10 %.

In der Altersgruppe *jünger als 30 Jahre* finden sich lediglich vier Patientinnen (0,3 %) mit Blutungsstörungen in der Anamnese, dagegen stehen die *30- bis 39-jährigen* Patientinnen mit 59 (4,5 %), die *40- bis 49-jährigen* Patientinnen mit 181 (13,8 %), die *50- bis 59-jährigen* Patientinnen mit 241 (18,4 %), die *60- bis 69-jährigen* Patientinnen mit 104 (8 %), die *70- bis 79-jährigen* Patientinnen mit 79 (6 %) sowie die *älter als 80-jährigen* Patientinnen mit 31 (2,4 %), bei denen Blutungsanomalien angegeben worden sind (Abb. 3).



**Abb. 3:** Prozentuale Verteilung von Blutungsstörungen in den Altersgruppen (n<sub>ges</sub>=956)

Im Alter zwischen 30 bis 59 Jahren (Altersgruppen 2, 3, 4) und 70 bis 79 Jahren (Altersgruppe 7) aller untersuchten Frauen finden sich Blutungsstörungen bei über 60 % (vergl. Tab 7).

Blutungsstörungen/ Alter	ja	nein	Keine Angaben	Total
<30	50% (n=4)	25% (n=2)	25% (n=2)	<b>8</b>
<b>30-39</b>	60% (n=59)	13% (n=13)	27% (n=27)	<b>99</b>
<b>40-49</b>	62% (n=181)	13% (n=37)	26% (n=76)	<b>294</b>
<b>50-59</b>	64% (n=241)	14% (n=51)	22% (n=82)	<b>374</b>
<b>60-69</b>	38% (n=104)	27% (n=74)	35% (n=97)	<b>274</b>
<b>70-79</b>	38% (n=79)	35% (n=73)	27% (n=56)	<b>208</b>
<b>&gt;80</b>	62% (n=31)	14% (n=7)	24% (n=12)	<b>50</b>

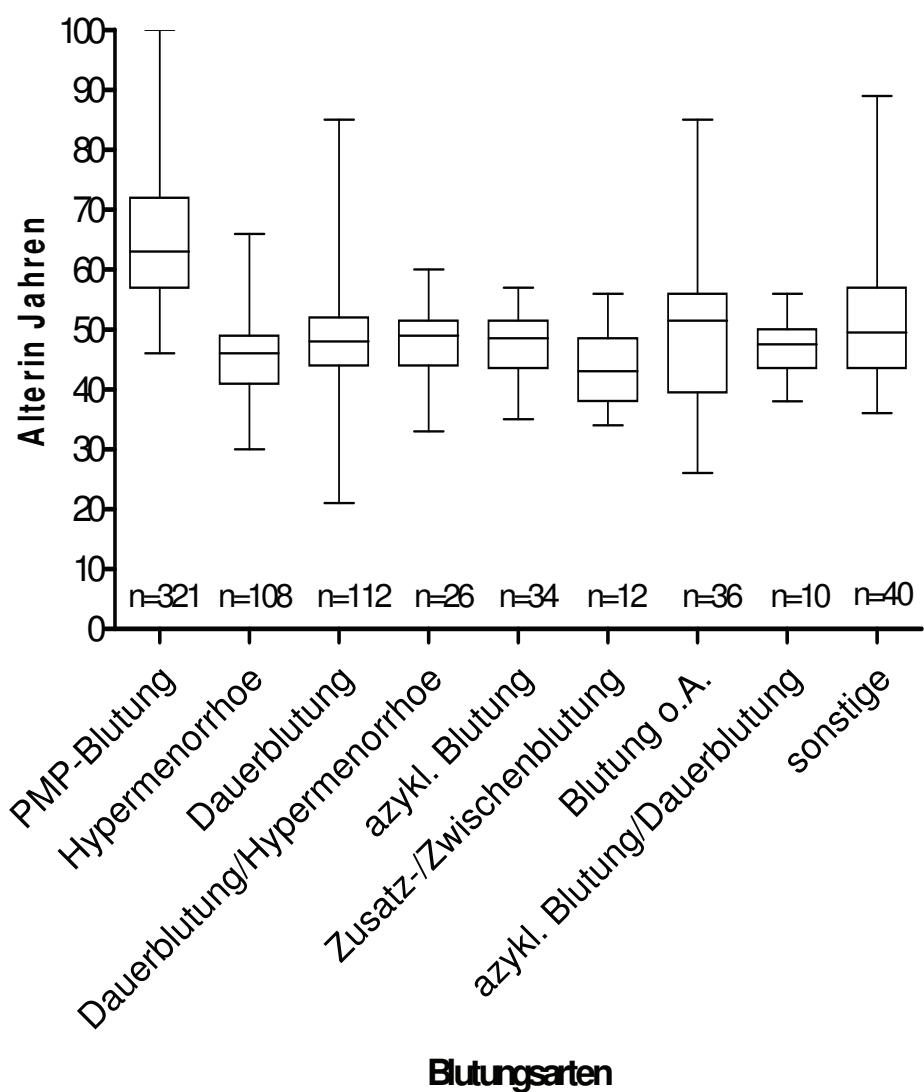
**Tab. 7:** Auftreten von Blutungsstörungen in den Altersgruppen

### 3.2.2 Art der Blutungsstörungen

Die häufigsten angegebenen Blutungsanomalien sind die Hypermenorrhoe, die Dauerblutung und die postmenopausale Blutung (PMP-Blutung) (Abb. 4). Unter sonstiges sind u. a. die azyklische Blutung, die Schmierblutung und die Dysmenorrhoe erfasst.

In insgesamt 699 Fällen ist eine Blutungsstörung angegeben worden. In 321 Fällen (46 %) ist eine PMP-Blutung, in 112 Fällen (16 %) eine Dauerblutung, in 108 Fällen (15 %) eine Hypermenorrhoe, in 26 Fällen (4 %) eine Dauerblutung/Hypermenorrhoe, in 34 Fällen (5 %) eine azyklische Blutung, in zwölf Fällen (2 %) eine Zusatz-/Zwischenblutung, in zehn Fällen (1 %) eine azyklische Blutung/Dauerblutung und in 36 Fällen (5 %) Blutungen ohne nähere Angaben beschrieben. Sieben Fälle (1 %) mit azyklische

Blutung/Hypermenorrhoe, vier Fälle (< 1 %) mit Blutung im Senium, neun Fälle (1 %) mit Perimenopausenblutung, drei Fälle (< 1 %) mit Blutung nach Pause, sechs Fälle (1 %) mit Hyper-/Dysmenorrhoe, zwei Fälle (< 1 %) mit Poly-/Hypermenorrhoe, vier Fälle (< 1 %) mit Schmierblutung und jeweils ein Fall (< 1 %) mit Dysmenorrhoe, Hämatometra, Kontaktblutung, Regeltempostörung und Dauer-/Zwischenblutung wurden unter sonstige Blutungsarten erfasst (Abb. 4). Es findet sich eine statistische hohe Signifikanz ( $p<0,0001$ ) zwischen Blutungsarten und Alter der Patientinnen (Abb.4).

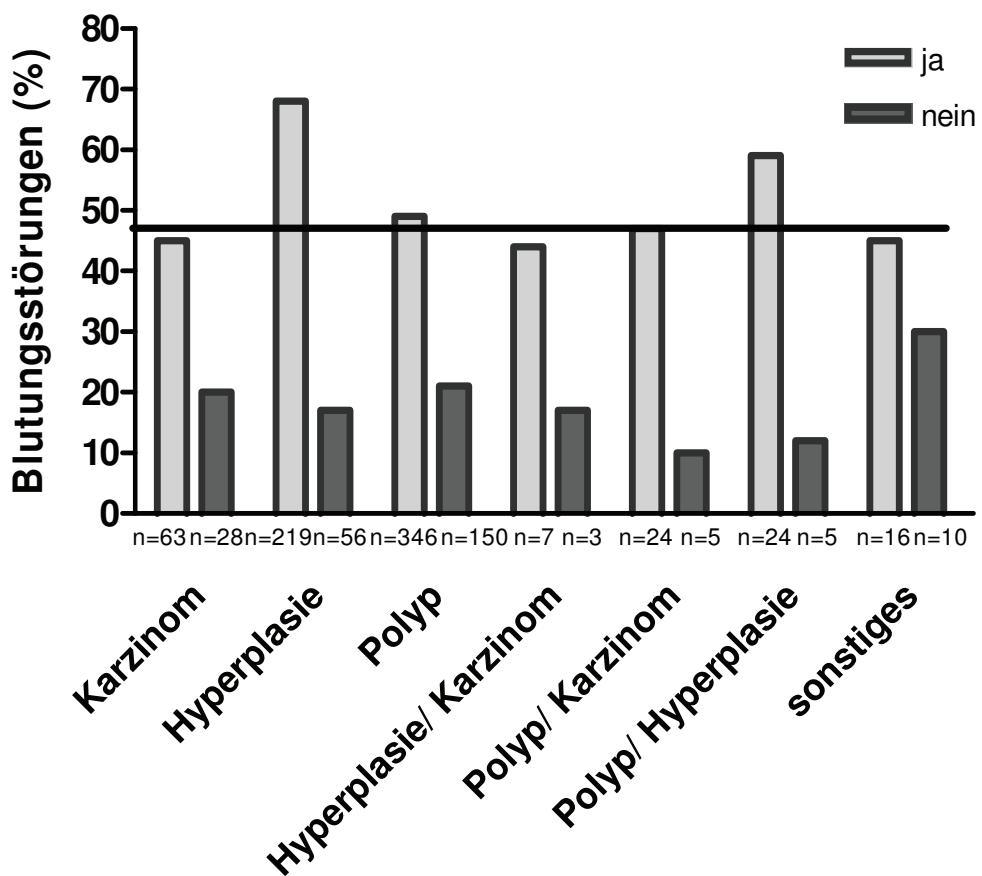


**Abb. 4:** Häufigkeit der Blutungsarten in Abhängigkeit des Lebensalters

### 3.2.3 Zusammenhang zwischen den Blutungsstörungen und Diagnosen

Die Blutungsstörungen finden sich am häufigsten bei Frauen, bei denen ein Polyp (49 % der Fälle) oder eine Hyperplasie (31 % der Fälle) diagnostiziert worden ist.

Eine Endometrium-Tuberkulose trat im Zeitraum von 1996 bis 2000 als Ursache einer Blutungsstörung nicht auf. Nach 2000 bis 2004 traten diese dreimal als Blutungsursache auf.



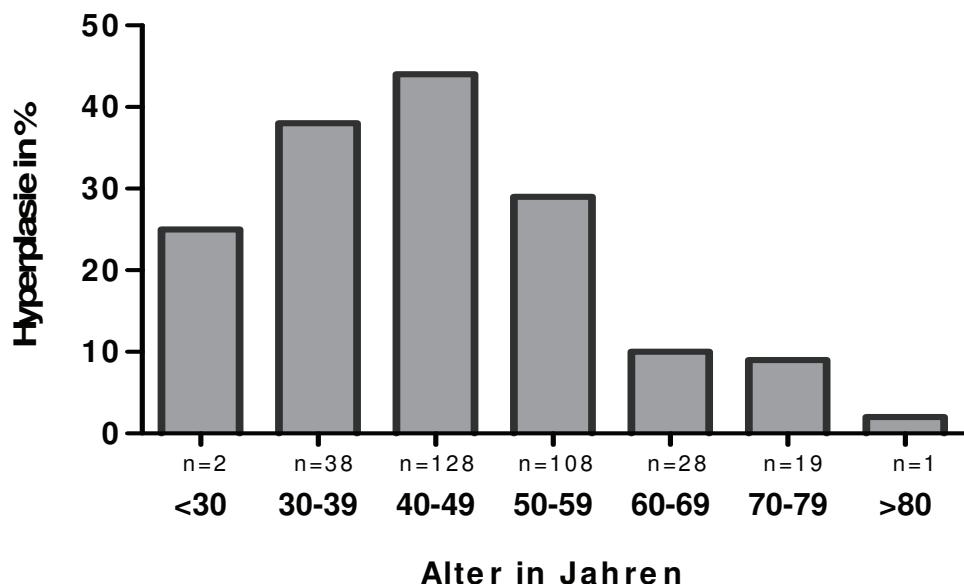
**Abb. 5:** Häufigkeit der Blutungsstörungen innerhalb der aufgestellten Diagnosegruppen

### 3.3 Diagnosen

Im Untersuchungsmaterial von 1307 untersuchten Patientinnen wurde 702 mal (54 %) ein Polyp und 324 mal (25 %) eine Hyperplasie des Endometriums diagnostiziert. Bei 140 (11 %) Frauen wurde ein Endometriumkarzinom, bei 51 Frauen (4 %) ein Übergang vom Polypen in ein Karzinom, bei 17 (1%) ein Übergang von einer Hyperplasie in ein Karzinom, bei 41 (3 %) der Fälle eine Kombination aus Polyp und Hyperplasie sowie bei 33 Frauen (3 %) eine sonstige Erkrankung diagnostiziert.

#### 3.3.1 Hyperplasien

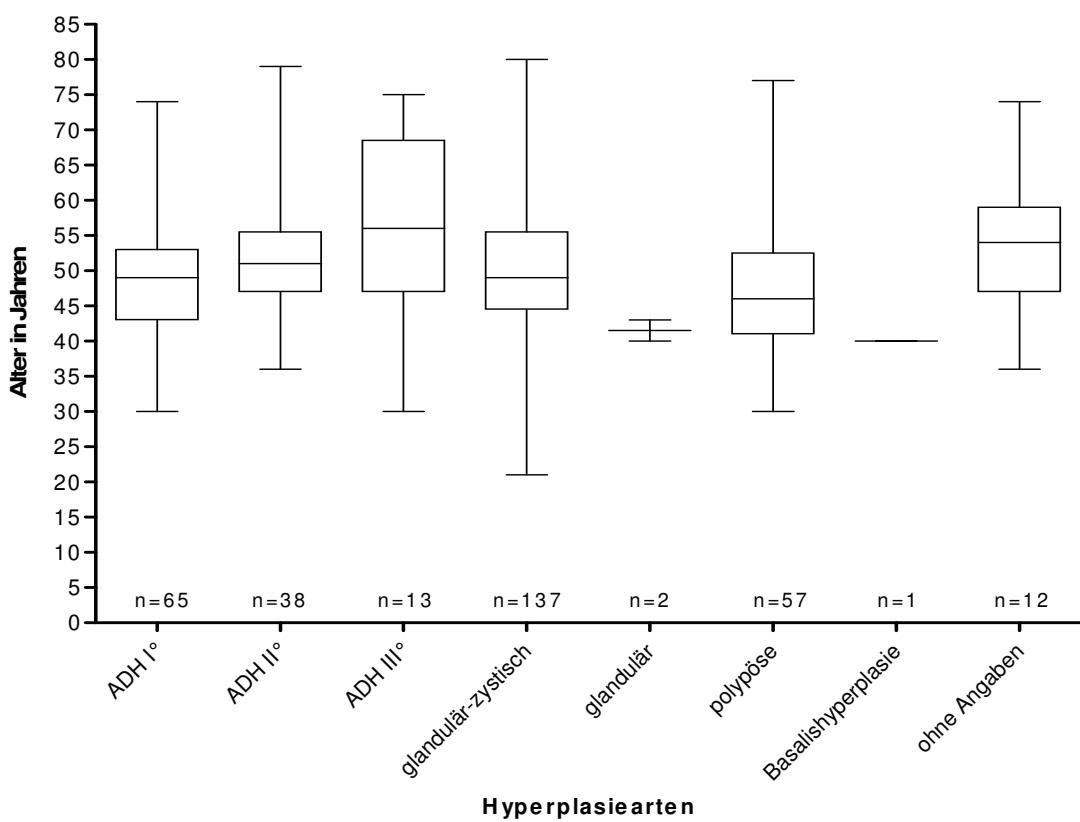
Am häufigsten treten Hyperplasien in den Altersgruppen zwischen 30 und 49 Jahre auf (Abb. 6). Ab dem 60. Lebensjahr sind diffuse Endometriumhyperplasien mit weniger als 10 % aller Fälle eine seltene Erkrankung.



**Abb. 6:** Prozentualer Anteil der Hyperplasie in den Altersgruppen

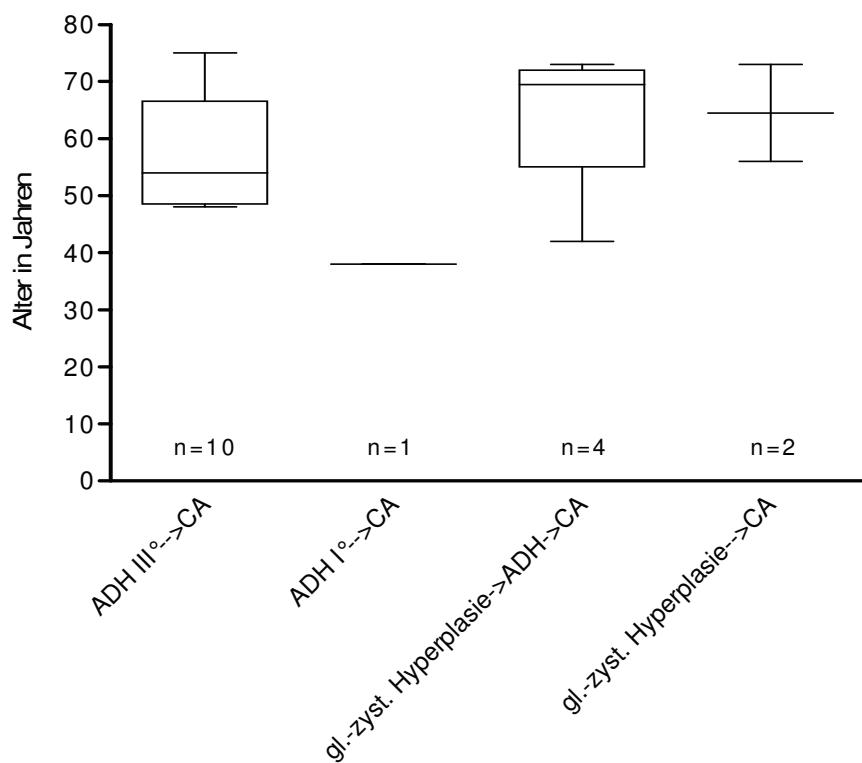
Zur Beurteilung der Hyperplasien wurden 324 Patientinnen einbezogen. Es werden die adenomatöse Hyperplasie (ADH), die glandulär-zystische Hyperplasie, die glanduläre Hyperplasie sowie das polypös-hyperplastische Endometrium unterschieden.

Die 324 diagnostizierten Endometriumhyperplasien teilen sich wie folgt auf, ADH I° in 65 Fällen (20 %), ADH II° in 38 Fällen (12 %), ADH III° in 13 Fällen (4 %), glandulär-zystische Hyperplasie in 137 Fällen (42 %), glanduläre Hyperplasie in zwei Fällen (1 %), polypös-hyperplastisches Endometrium in 57 Fällen (18 %). In 12 Fällen (4 %) wurde keine Angaben über die Art der Hyperplasie gemacht. Es fand sich eine statistisch signifikante Abhängigkeit ( $p=0,0154$ ) zwischen Alter und Hyperplasie-Subtypen (Abb. 7).



**Abb. 7:** Häufigkeiten der Hyperplasiearten in Abhängigkeit des Alters. Die glandulär-zystische war neben der adenomatösen Hyperplasie (ADH I° + ADH II° + ADH III°) die häufigste.

In 17 Fällen (1%) ist ein Übergang von einer Hyperplasie in ein Karzinom beschrieben, dabei ist die adematöse Hyperplasie III° (atypische Hyperplasie) mit 59 % (n=10) vertreten. In vier Fällen (24 %) wird eine glandulär-zystische Hyperplasie mit Übergang in eine adenomatöse Hyperplasie und im weiteren in ein Endometriumkarzinom dargestellt. In zwei Fällen traten eine glandulär-zystische Endometriumhyperplasie in ein Endometriumkarzinom und in einem Fall eine adenomatöse Hyperplasie I° in ein Endometriumkarzinom über. Eine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen Alter und Diagnose ergab sich nicht (Abb. 8).



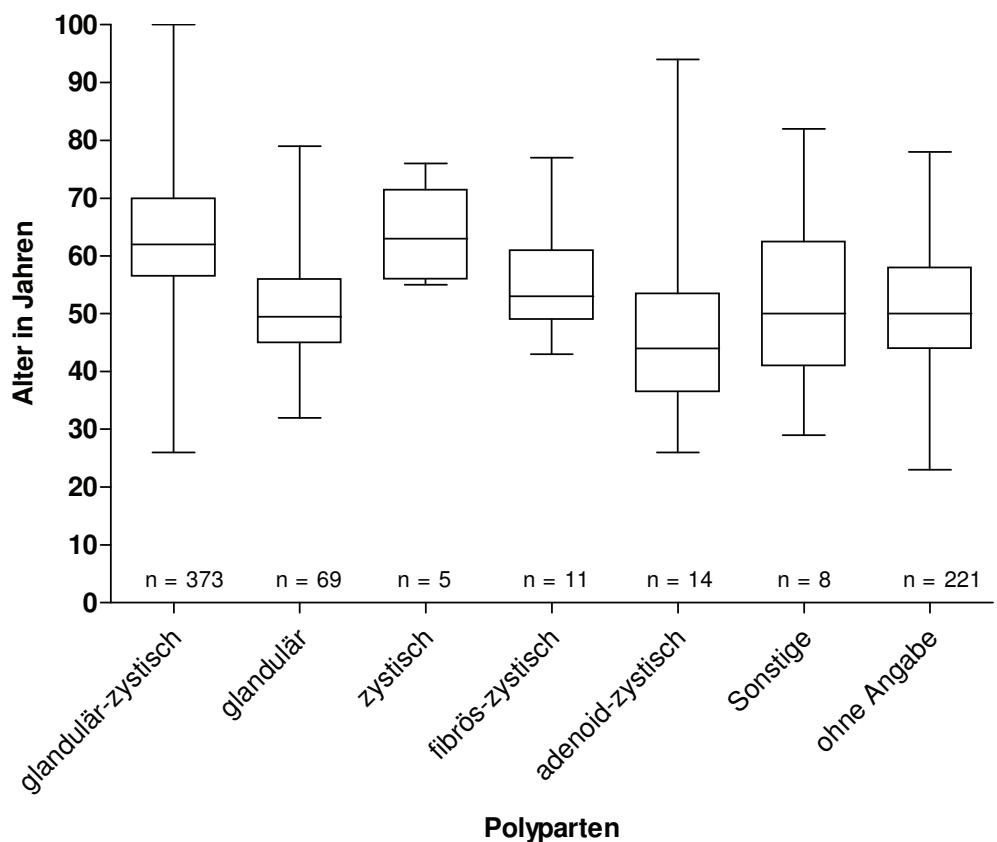
**Abb. 8:** Häufigkeiten der Hyperplasiearten in Übergang in ein Adenokarzinom des Endometriums

### 3.3.2 Polypen

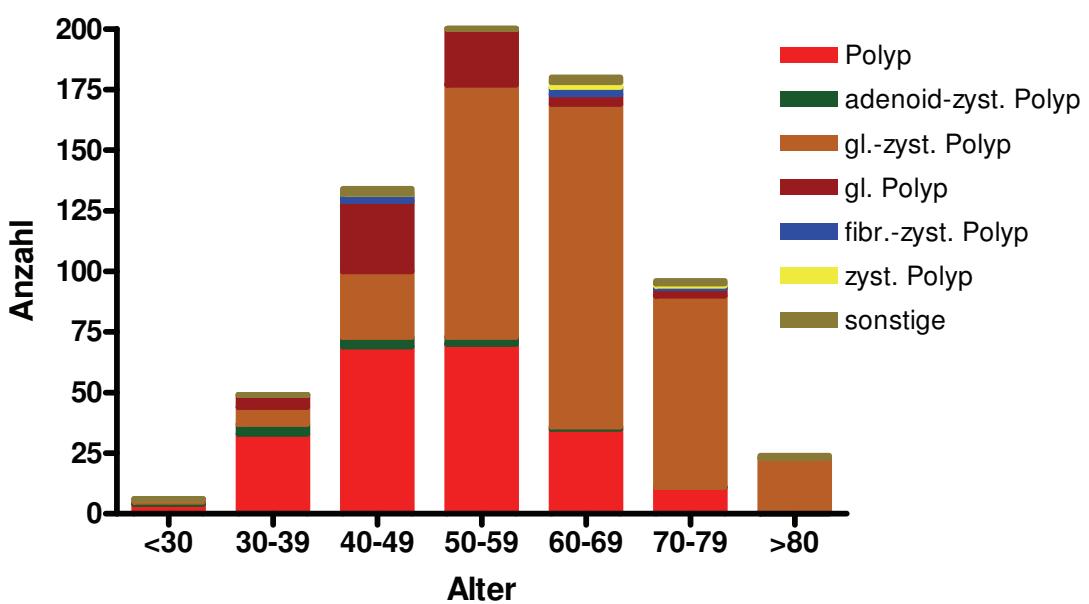
Die 701 Fälle, in denen ein Polyp beschrieben worden ist, verteilen sich wie folgt: in den Altersgruppen 50 – 59 Lebensjahre (n=213) sowie 60 – 69 Lebensjahre (n=179) war ein Peak mit jeweils 30,3 % und 25,6 % zu verzeichnen. Die anderen Altersgruppen sind mit weniger als 20 % (jünger 30 Jahre 1 %, 30 – 39 Jahre 7 %, 40 – 49 Jahre 19 %, 70 – 79 Jahre 14 %, älter 80 Jahre 3 %) vertreten. Innerhalb der Altersgruppen treten die Polypen überdurchschnittlich bei der jungen Frau (jünger als 30 Jahre) mit 75 % (n=6 von 8) und bei Frauen zwischen dem 50. bis 69. Lebensjahr mit 57 bis 65 % auf (Vergl. Abb.10).

Innerhalb der 701 untersuchten Fälle wurden folgende Polyparten des Endometriums festgestellt (Abb. 9): Es fanden sich der glandulär-zystische Polyp in 373 Fällen (53 %), der glanduläre Polyp in 69 Fällen (12 %), der zystische Polyp in fünf Fällen (1 %), der fibrös-zystische Polyp in 11 Fällen (2 %), der adenoid-zystische Polyp in 14 Fällen (2 %), adenomatöse Polypen in zwei Fällen (< 0,1 %), der adenofibromatöser Polyp in zwei Fällen (< 0,1 %), der adenomatös-zystische Polyp in einem Fall (< 0,1 %) und der adenomatös-glanduläre Polyp in einem Fall (< 0,1 %). In jeweils einem Fall werden ein Pseudopolyp sowie ein Polyp mit einer dezidualen Umwandlung beschrieben. In weiteren 221 Fällen (31 %) wurden keine Angaben über die Art der Polypen gemacht.

Wie in Abb. 9 dargestellt, ist der glandulär-zystische Polyp hauptsächlich im Alter zwischen 50 bis 59 Jahren (n=104) und 60 bis 69 Jahren (n=133) vertreten. Der glanduläre Polyp findet sich in der Altersstufe von 40 bis 59 Jahren, Gruppe 3 (n=29) und Gruppe 4 (n=28) am häufigsten. Es findet sich eine statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Alter der Patientinnen und dem Auftreten der Endometriumpolyparten ( $p<0,0001$ )

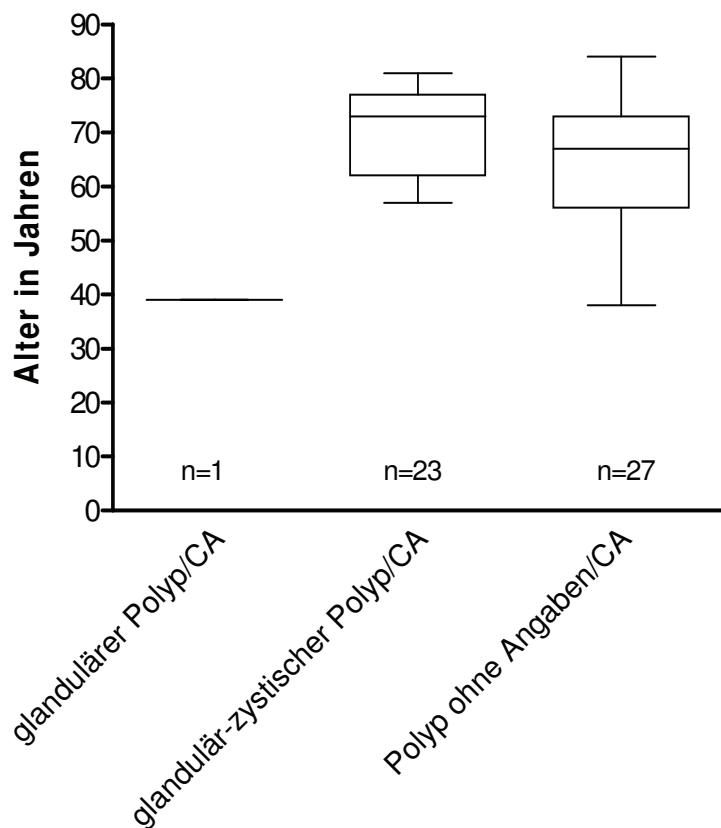


**Abb. 9:** Häufigkeiten der Polyparten



**Abb. 10:** Verteilung der Polyparten über die Altersgruppen

In 51 Fällen (4 % der Gesamtfälle) wurde der Übergang von einem Polypen in ein Karzinom bzw. Polypen mit Karzinomanteil beschrieben. Davon waren ein glandulärer (0,1 %), 23 glandulär-zystische (1,8 %) und 27 (2,1 %) Polypen ohne Angaben. Es sind häufiger die älteren Patientinnen zwischen 60 und 70 Jahren betroffen, die jüngeren Patientinnen um das 40. Lebensjahr eher selten (Abb. 11).

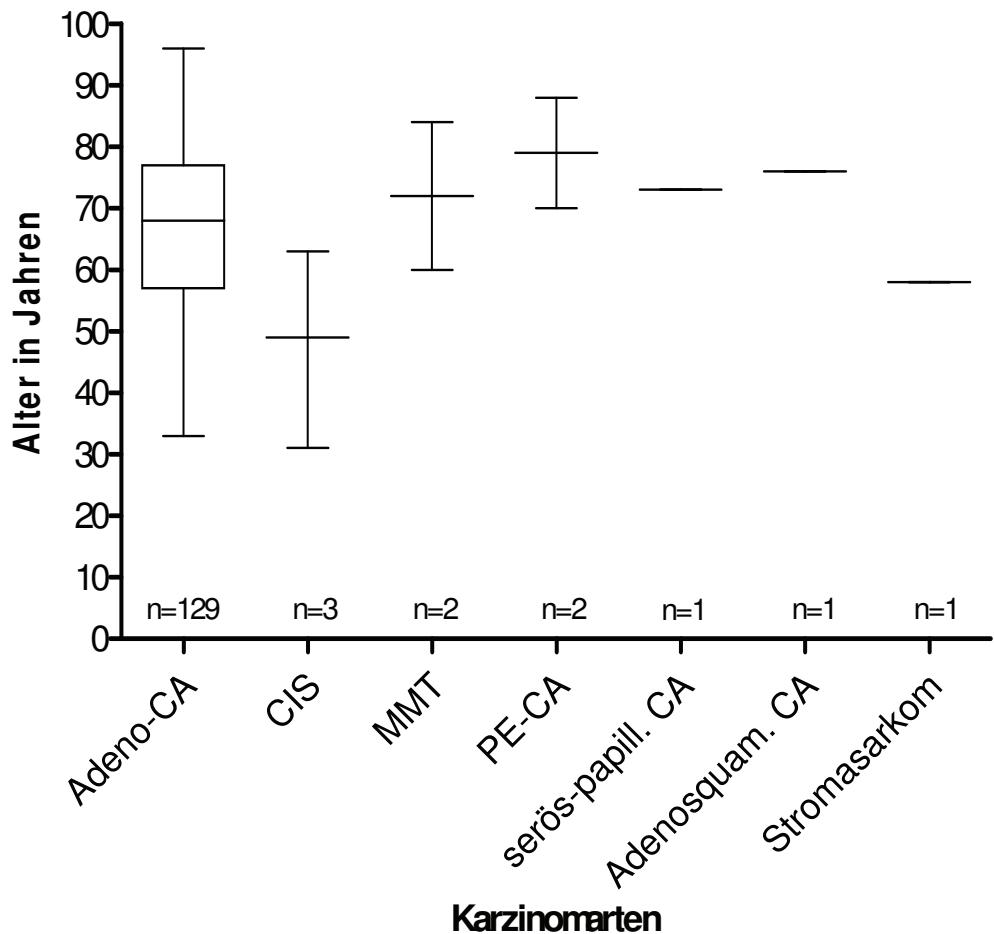


**Abb. 11:** Häufigkeiten der Endometriumpolypen mit Karzinomanteilen

### 3.3.3 Karzinome

Die 140 diagnostizierten Karzinom-Fälle setzen sich aus 129 Fällen (92 %) mit Adeno-Karzinom (endometroides) des Endometriums und der Zervix, drei Fällen (2 %) mit einem Carcinoma *in situ*, zwei Fällen mit einem Müller-Mischtumor (1 %), zwei Fällen (1 %) mit einem Plattenepithelkarzinom und jeweils ein Fall (< 1 %) mit

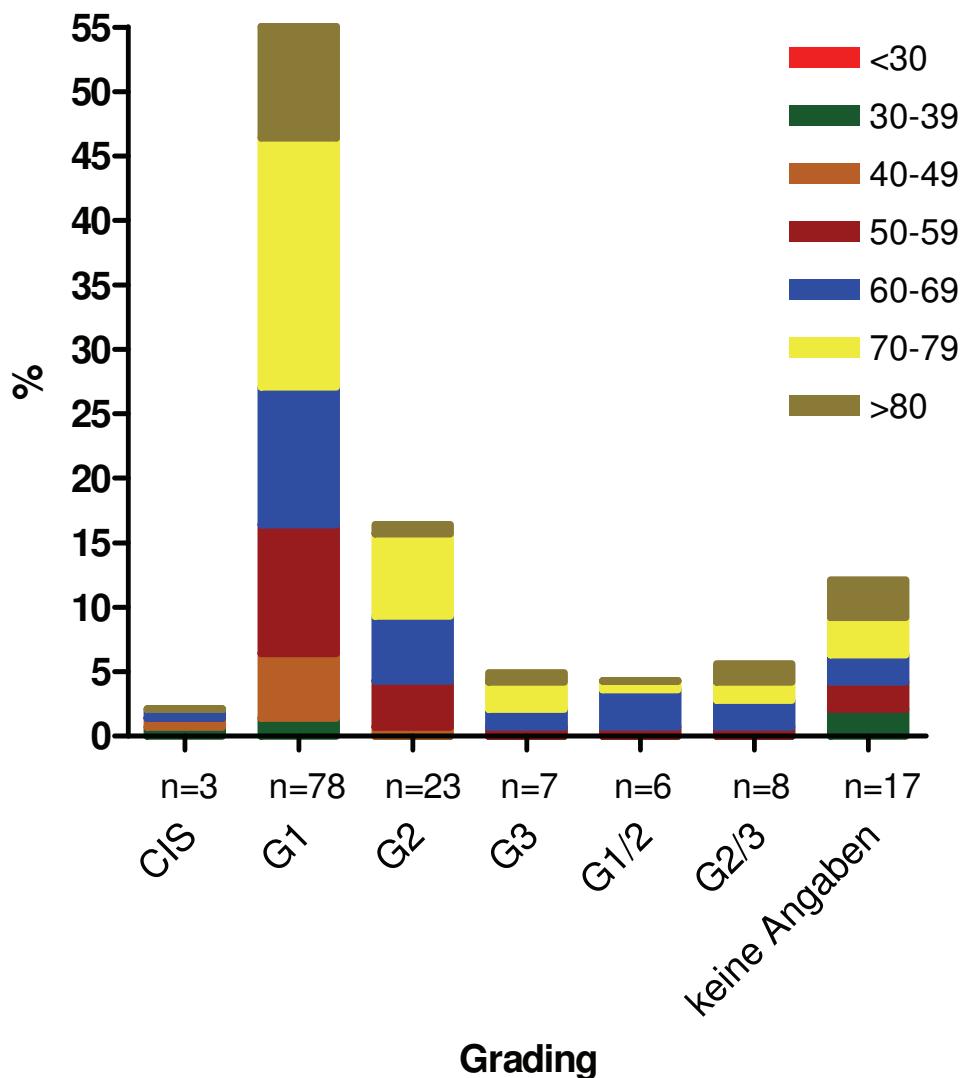
einem serös-papillären Karzinom, einem adenosquamösen Kazinom und einem Stromasarkom zusammen (Abb.12). Ein Karzinosarkom trat in den Jahren 1996 bis 2000 nicht auf. Eine signifikante Abhängigkeit zwischen Alter und Karzinomart fand sich nicht.



**Abb. 12:** Häufigkeiten der unterschiedlichen Karzinome

Ein Prognosekriterium der Endometriumkarzinome ist der Differenzierungsgrad, das so genannte Grading. In den 140 Karzinomfällen wurde bei 78 Patientinnen (56 %) ein gut differenziertes Adenokarzinom (G1), bei sechs Patientinnen (4 %) ein Übergang von einem gut in ein mäßig differenziertes Karzinom (G1/2), bei 23 Patientinnen (16 %) ein mäßig differenziertes (G2), bei acht Patientinnen (6 %) ein Übergang von einem mäßig in ein schlecht differenziertes Karzinom (G2/3) und bei

sieben Patientinnen (5 %) ein schlecht differenziertes Karzinom (G3) diagnostiziert. In 17 Fällen (12 %) wurde keine Angabe über das Grading gemacht (Abb. 13).



**Abb. 13:** Häufigkeiten der Differenzierungsgrade in den Altersgruppen

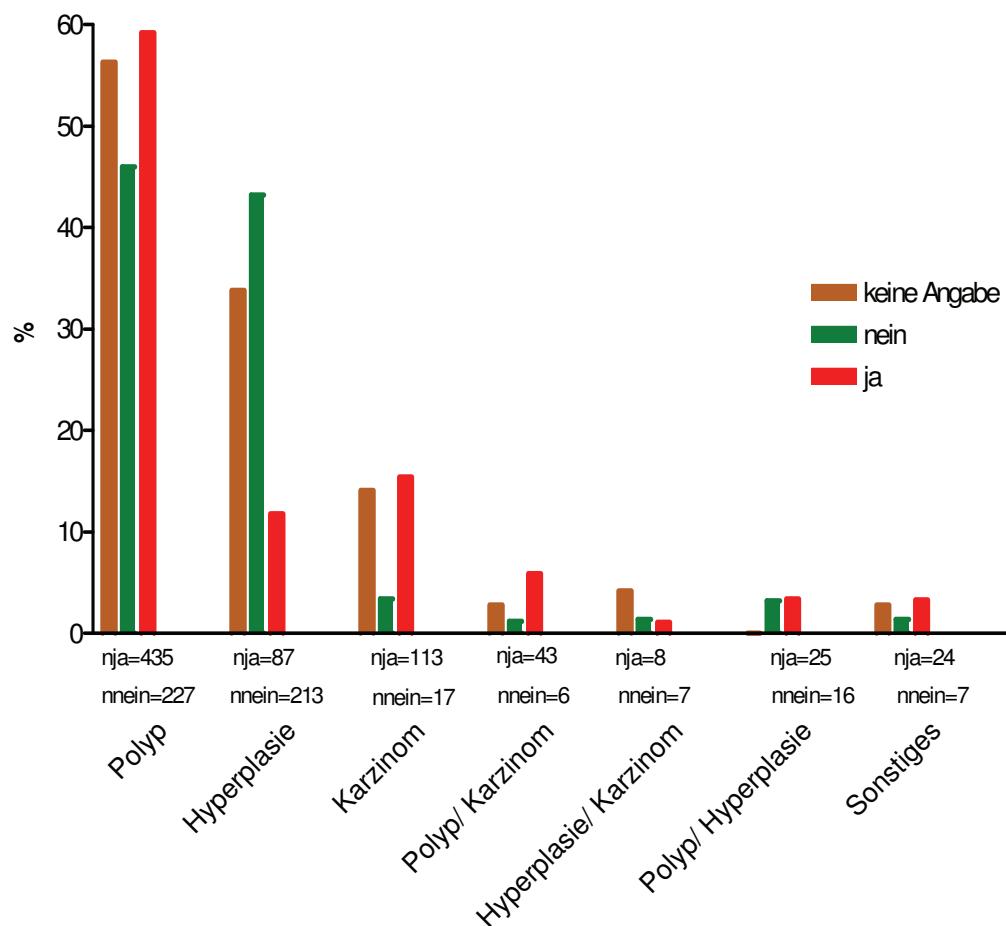
### 3.4 Menopausenstatus

Für den Hormonhaushalt ist von besonderer Bedeutung, ob sich eine Frau in der Prä-, Perimenopause bzw. in der Postmenopause befindet. In 37,7 % der Fälle (493 Patientinnen) befand sich die Patientin vor und in 56,2 % der Fälle (735

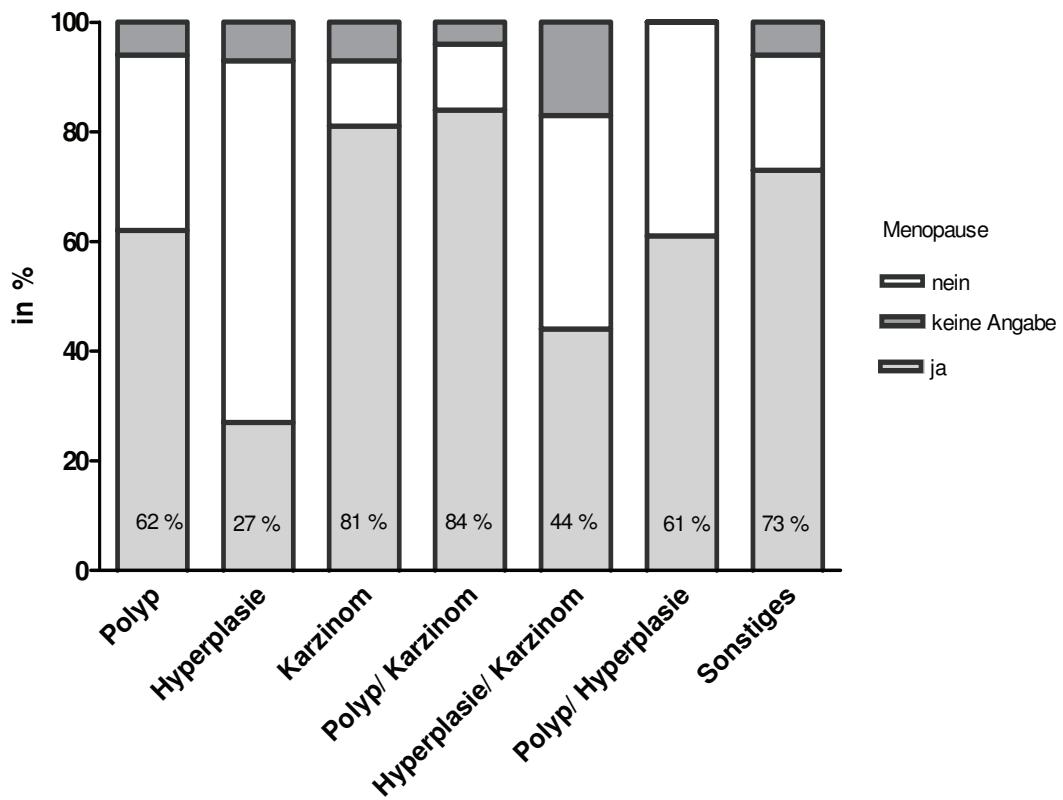
Patientinnen) in der Peri- bzw. Menopause, in weiteren 5,4 % (71 Patientinnen) waren keine Angaben hierzu verfügbar.

Die jüngste Patientin in der Perimeno- bzw. Menopause ist 44 Jahre, die älteste 100 Jahre alt (Median beträgt 66 Jahre). 2,6 % der Frauen (n= 19) sind 50 Jahre oder jünger und 66,3 % der Patientinnen (n= 487) sind älter als 60 Jahre alt.

Bei 547 (74,4 %) Patientinnen in der Menopause wurde ein Endometriumpolyp, eine Form der Endometriumhyperplasie oder beides diagnostiziert. Am häufigsten fanden sich die Endometriumpolypen mit 435 (60 %), die Endometriumhyperplasie mit 87 (12 %) und die Diagnose Endometriumhyperplasie/-polyp mit 25 (3 %). In 15,4 % der Patientinnen in der Menopause (n=113) ist ein Endometriumkarzinom vertreten. (Abb. 14 und 15)



**Abb. 14:** Häufigkeiten der Erkrankung in der Menopause/Perimenopause



**Abb. 15:** Übersicht über den Menopausenstatus bei den jeweiligen Diagnosengruppen

### 3.5 Hormontherapien

Die Hormontherapie bzw. die Hormoneinnahme der Frau spielen eine wesentliche Rolle für das Auftreten von Veränderungen der Endometriummorphologie. Leider liegen über 56 % keine Angaben hierzu vor (Tab. 8).

Von den 578 Fällen mit Angaben über eine Hormontherapie bzw. -einnahme haben 301 Patientinnen eine Hormontherapie in der Anamnese.

In 87 von den 301 Fällen (28,9 %) erhielten die Patientinnen Tamoxifen, in 8 von 301 Fällen (3 %) Fareston (ein Antiöstrogen), in 25 von 301 Fällen (8 %) Gestagene, in 32 von 301 Fällen (11 %) Östrogene, in 63 von 301 Fällen (21 %) ein Kombinationspräparat mit Gestagenen, in 18 von 301 Fällen (6 %) ein anderes

Hormonpräparat. In 68 von 301 Fällen (23 %) wurde keine Angabe über die Art der Hormontherapie gemacht (Tab. 9).

Eine Medikation mit dem Antiöstrogen Tamoxifen fand sich in den Altersgruppen 4 bis 6 (Patientinnen zwischen 50 bis 79 Jahre) am häufigsten. Es handelte sich um 56 Patientinnen. Das Durchschnittsalter lag bei 62,7 Jahren (Median 61 Jahre), die jüngste Patientin, die Tamoxifen erhielt, war 35 Jahre, die älteste 84 Jahre alt. Circa 59 % sind älter als 60 Jahre alt (Tab. 9 und Abb. 9).

Die Einnahme des Antiöstrogens Fareston war am dagegen am häufigsten in der Altersgruppe 6 (Patientinnen zwischen 70 bis 79 Jahre). Das Durchschnittsalter betrug 63,8 Jahre. 75 % der Patientinnen waren älter als 60 Jahre. Die jüngste Patientin war 45 Jahre, die älteste 77 Jahre alt, damit betrug der Medianwert 64,5 Jahre (Tab. 9 und Abb.9).

Die jüngste Patientin, die Gestagene einnahm, war 33 Jahre, die älteste 78 Jahre alt. Hier war eher die jüngere Patientin betroffen (Durchschnittsalter 52,9 Jahre, Median 51 Jahre). 76 % der Patientinnen waren jünger und 36 % der Patientinnen älter als 60 Jahre alt.

Eine Medikation mit Östrogenen fand sich bei Frauen im mittleren Alter (Durchschnittsalter 58,6 Jahre, Median 57 Jahre). In dieser Studie war die jüngste Patientin mit einer Östrogentherapie 46 Jahre, die älteste 77 Jahre alt. 72 % der Patientinnen waren jünger als 60 Jahre alt.

Bei jüngeren Patientinnen waren in dieser Arbeit häufiger Kombinationspräparate zu finden. Die jüngste Patientin in dieser Gruppe war 23 Jahre, die älteste 72 Jahre alt (Durchschnittsalter 49,7 Jahre, Median 51 Jahre). 81 % der Patientinnen waren jünger, 19 % älter als 60 Jahre alt.

Eine andere Hormontherapie als die aufgeschlüsselten erhielten 18 Frauen in dieser Studie. In dieser Gruppe betrugen das Durchschnittsalter 51,4 Jahre und der Medianwert 49,5 Jahre.

Eine statistisch signifikante Abhängigkeit zwischen Alter der Patientin und Art der Hormontherapie findet sich in dieser Studie nicht.

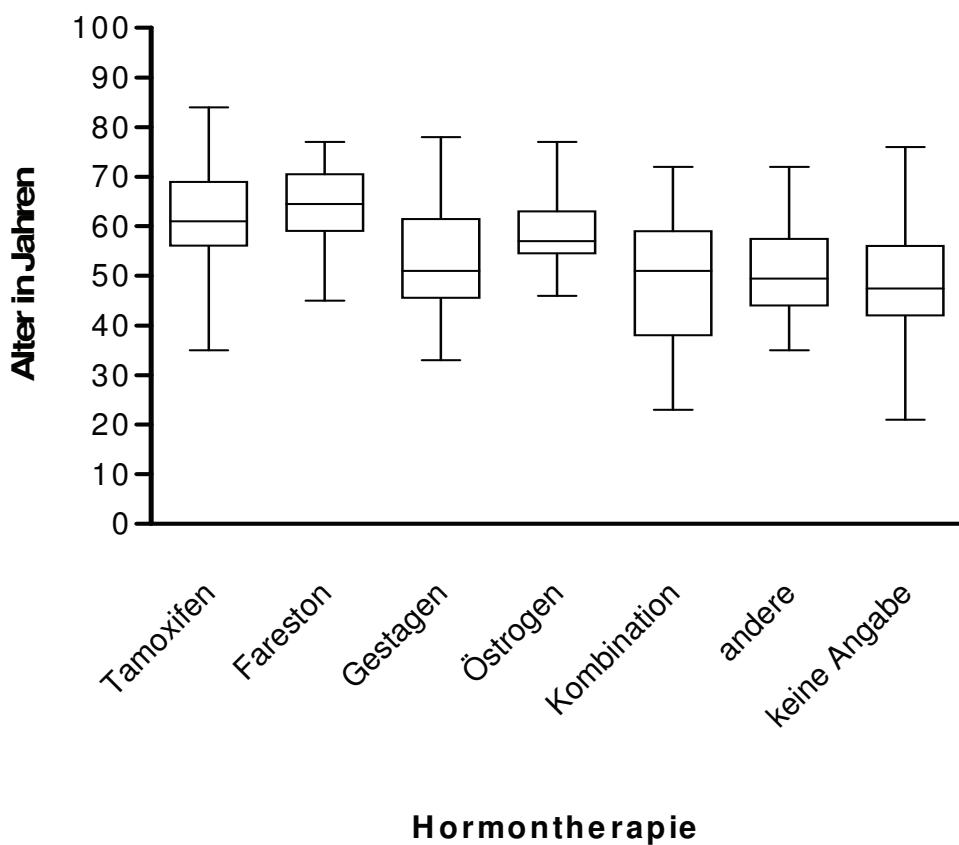
Es findet sich ein Zusammenhang ( $p<0,001$ ) zwischen der Art der Hormontherapie (welches Preparat die Patientin erhalten hat) und der gestellten Diagnose. So sind bei den Frauen, die ein Hormonpreparat eingenommen haben, die benignen Endometriumveränderungen (Hyperplasie und Polyp) mit ca. 85 % am häufigsten vertreten (Tab. 8 und Tab. 9).

Hormontherapie	<b>ja</b>	<b>nein</b>	<b>Keine Angaben</b>	<b>Total</b>
Karzinom	11	21	108	<b>140</b>
Hyperplasie	68	84	172	<b>324</b>
Polyp	182	154	365	<b>701</b>
Hyperplasie/ Karzinom	4	3	10	<b>17</b>
Polyp/ Karzinom	4	4	43	<b>51</b>
Polyp/ Hyperplasie	6	9	26	<b>41</b>
sonstiges	26	2	5	<b>33</b>
<b>Total</b>	<b>301</b>	<b>277</b>	<b>729</b>	<b>1307</b>

**Tab. 8:** Allgemeine Angaben über Hormontherapie und gestellter Diagnosegruppe

Diagnosegruppe	Hormontherapie	Altersgruppen (Alter in Jahren)							Total
		<30	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	≥80	
Karzinom	ja	Tamoxifen				1			1
		Östrogen			1				1
		Kombi	2	1	1	1			5
		keine Angaben		4					4
	Nein / keine Angabe		4	4	23	31	46	21	129
	Total			6	9	25	33	46	21
									140
Karzinom/Hyperplasie	ja	Tamoxifen			1		1		2
		Östrogen			1				1
		keine Angaben		1					1
	Nein /keine Angabe		1	2	3	3	4		13
	Total			1	4	4	4	4	17
Hyperplasie	ja	Tamoxifen		1	1	3	5	2	12
		Fareston			1		1		2
		Gestagen	2	3	2	1			8
		Östrogen			4		1		5
		Kombi	1	4	5	7	1		18
		keine Angaben	1	4	9	6			20
		andere		1		2			3
	Nein / keine Angabe		26	109	84	20	16	1	256
	Total		2	38	128	108	28	19	1
									324
Polyp	ja	Tamoxifen			4	18	20	8	2
		Fareston					3	1	4
		Gestagen	1	2	6	3	2		14
		Östrogen		3	14	6	1		24
		Kombi	2	7	5	12	11	1	38
		keine Angaben		5	10	12	9	2	38
		andere		1	4	4	1	2	12
	Nein / keine Angabe		4	35	106	147	126	79	22
	Total		6	49	134	213	179	96	24
									701
Polyp/Karzinom	ja	Tamoxifen			1			2	3
		Östrogen					1		1
	Nein / keine Angabe		2	1	9	12	21	2	47
	Total			2	2	9	13	23	2
Polyp/Hyperplasie	ja	Tamoxifen				2			2
		Kombi			1				1
		keine Angaben	1	1					2
		andere		1					1
	Nein / keine Angabe			9	9	9	8		35
	Total			1	11	10	11	8	41
sonstiges	ja	Tamoxifen			2	1	5	5	2
		Fareston				1		1	2
		Gestagen		1	2				3
		Kombi			1				1
		keine Angaben		1	2				3
		andere		1	1				2
	Nein / keine Angabe					1	6		7
	Total			2	6	5	6	12	2
									33

**Tab. 9:** Zusammenhang zwischen Art der Hormontherapie, gestellter Diagnose, der Übersicht halber in Diagnosengruppen zusammengefasst, und Altersgruppe



**Abb. 16:** Zusammenhang zwischen Art der Hormontherapie und Alter der Patientin

## 4. Fallbeschreibungen

### 4.1 Patientin 1

#### a) Anamnese:

Die Aufnahme der 64-jährigen Patientin erfolgte, bei mäßigem Allgemein- und gutem Ernährungszustand, aufgrund einer postmenopausalen Blutung. Sie war 1982 an einem Mammakarzinom linksseitig erkrankt, daher wurde eine Mastektomie links durchgeführt. In der Menopause befindet sich die Patientin seit 1981. Seit Mai 1999 nimmt die Patientin Tamoxifen, hierunter trat eine postmenopausale Blutung auf. Erwähnenswert aus der Vorgeschichte sind drei spontane Geburten, ein Karzinom der Mundspeicheldrüse 1994, ein sklerosierendes Basaliom infraorbital links sowie eine Lungen-Oberlappen-Resektion bei pulmonalen Metastasen des Mammakarzinoms 1999.

#### b) Klinischer Befund:

Sonographisch zeigte sich ein Endometrium mit einer zystischen Hyperplasie, im Bereich der Vorderwand mit scheinbarer Infiltration, das Myometrium ist 2,5 mm dick mit unscharfer Begrenzung. Die Sondenlänge (SL) betrug 9,5 cm. Es bestand der Verdacht auf ein Endometriumkarzinom, daher erfolgte eine Hysteroskopie (HSK) sowie eine fraktionierten Abrasio.

#### c) Histologie:

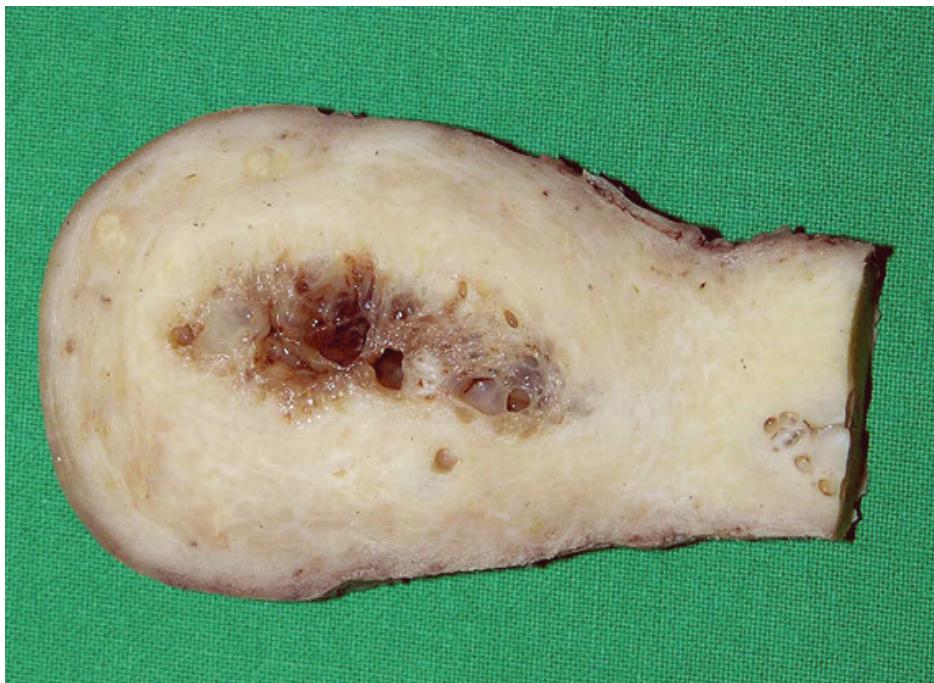
In der Zervixabrasio sah man ein unauffälliges Plattenepithel der Portio sowie eine zystisch erweiterte Zervixdrüse ohne Auffälligkeiten. In der Korpusabrasio sah man ein schmales Endometrium sowie atrophe endometriale Drüsen, zusätzlich reichlich Blut. Es bestand kein Anhalt für Malignität.

#### d) Diagnose:

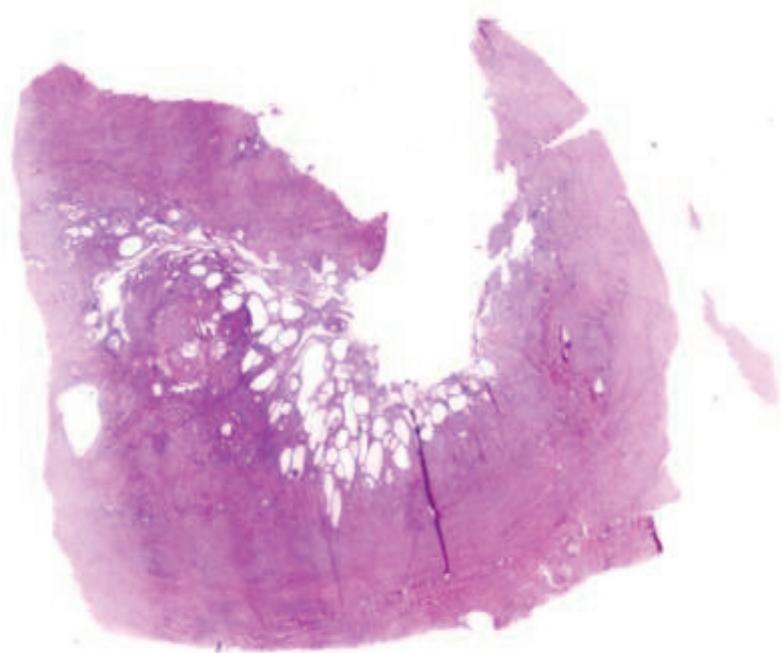
Atrophes Endometrium unter Tamoxifen-Therapie bei Mammakarzinom

e) Kontrolluntersuchungen:

Im Juni 2000 zeigte sich in der Sonographie ein Endometrium mit 20 mm, glatt begrenzt aber unregelmäßig strukturiert; im Querschnitt mehrere uterine echofreie „Stellen“ (Polypen?). Es erfolgte erneut eine HSK und eine fraktionierte Abrasio. In der Histologie war nun eine glandulär-zystische Endometriumhyperplasie, kein Stromaschwund unter Tamoxifentherapie zu sehen.



**Abb. 17:** Hysterektomiepräparat von Patientin 1, Z. n. Tamoxifen-therapie mit postmenopausaler Blutung, in der Histologie glandulär-zystische Hyperplasie ohne Atypien (einfache Hyperplasie)



**Abb. 18:** Mikroskopischer Befund von Patientin 1: Übersichtsaufnahme, glandulär-zystische Hyperplasie (einfache Hyperplasie) nach Tamoxifen-therapie, HE-Färbung

## 4.2 Patientin 2

### a) Anamnese:

Die 76jährige Patientin im guten Allgemeinzustand stellte sich wegen seit acht Wochen bestehendem bräunlich aussehendem und übel riechendem Ausfluss vor. Die Patientin ist seit 1970 in der Menopause. Sie hatte zwei spontane Geburten. Weiterhin berichtete sie von einer Gallen-OP 1970. 2000 sei bei ihr eine „Kuchenniere“ diagnostiziert worden.

### b) Klinischer Befund:

Sonographisch stellte sich ein retroflektierter Uterus mit einem aufgetriebenen Cavum dar, das mit einem inhomogenen Material gänzlich ausgefüllt war. Die Dicke betrug 42 mm mit relativ scharfer Begrenzung zum Myometrium, welches mit 6 mm sehr dünn war. Die Uterusgröße betrug 79 x 45 x 50 mm, die Ovarien waren nicht darstellbar. Das Endometrium wurde sonographisch als hochsuspekt bezeichnet. Es bestand der Verdacht auf ein Endometriumkarzinom, daher erfolgte im November 1999 die HSK sowie fraktionierte Abrasio. In der HSK fand sich ein plumper, derber, mäßig mobiler und reflektierter Uterus. Die Adnexen und Parametrien waren frei. Die SL betrug 8 cm. In der fraktionierten Abrasio vom November 1999: In der Zervixabasio sah man nur Blutkoagel. In der Korpusabasio zeigte sich ein gutartiger Tumor, ein papilläres Adenofibrom. Histologisch sah man stark fingerförmig verzweigte, polypöse Wucherungen, die aus dicht gelagerten Fibroblasten und Stromazellen mit einem Überzug aus kubisch-zylindrischer Zelllage bestehen, kein schleimbildendes Epithel, keine erhöhte Mitoserate. In der Re-Abrasio vom April 2000 sah man die Reste des zuvor beschriebenen papillären Adenofibroms mit regressiven Veränderungen ohne Anhalt für Malignität.

Im Mai 2000 erfolgte die Hysterektomie wegen einer Dauerblutung. Die Patientin war dann beschwerdefrei.

b) Hysterektomiepräparat:

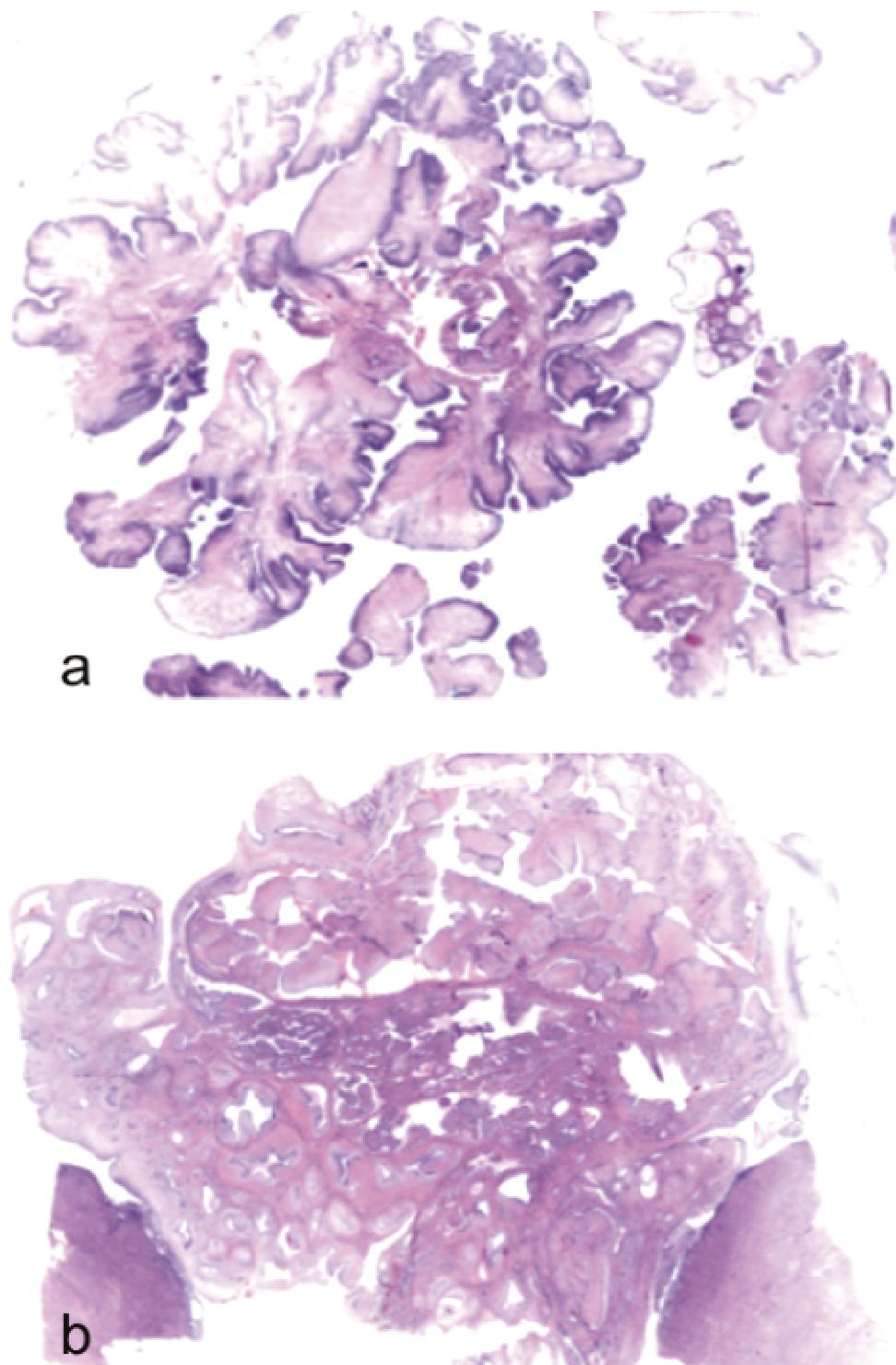
Im 8 x 5,5 x 6 cm großen Uterus fand sich ein Cavum ausfüllender im Durchmesser 4,5 cm großer Tumor. Der Tumor erreichte die Zervix-Isthmusgrenze, basal blutig. Das Myometrium war 0,5 cm dick, der Portiodurchmesser betrug 2,5 cm.

c) Histologie:

Histologisch sah man im Schnellschnittverfahren sowie in den paraffineingegebetteten Präparaten Anteile eines benignen Tumors, ein sogenanntes Adenofibrom mit zum Teil zystisch erweiterten Drüsen. Dem makroskopischen Bild entsprechend fand man basal einzelne ektatische, prall mit Erythrozyten gefüllte Gefäße sowie an der Oberfläche eine synzytiale Metaplasie.

d) Diagnose:

Total extripterter Uterus mit einem 4,6 x 4 x 4 cm Durchmesser großen Adenomyofibrom (herdförmig, besonders basal gefäßreich). Zusätzlich im Bereich des Tumors sekundäre Knorpel- und Knochenmetaplasie. Atrophes Endometrium und altersentsprechendes Myometrium. Portio, Zervix, Adnexe rechts und links sind altersentsprechend.



**Abb. 19:** Mikroskopischer Befund von Patientin 2: Papilläres Adenofibrom mit atrophen Endometrium, HE-Färbung. Übersichtsaufnahme (a), zum Teil zystisch erweiterte Drüsen (b)

### 4.3 Patientin 3

#### a) Anamnese:

Die stationäre Aufnahme der 42jährigen Patientin erfolgte zur fraktionierten Abrasio bei Zwischenblutungen. Sie habe eine Hormontherapie mit Gestagen wegen Myomknoten erhalten.

#### b) Klinischer Befund:

Klinisch wurde der Verdacht auf eine Endometriose geäußert.

#### c) Makroskopie:

Makroskopisch besteht kein Anhalt für eine Endometriose. Die Sondenlänge beträgt 8 cm.

#### d) Histologie:

Zervixabrasio: Histologisch sieht man in mehreren Stufenschnitten ein schleimiges Material, vereinzelt vom Verband gelöste unauffällige Zervixdrüsen sowie Anteile des Endometriums mit dem Bild einer Adenomatösen Hyperplasie III°. An einer Stelle zeigt sich ein eindeutiger Stromaschwund, Rücken an Rücken stehende atypische Drüsen, mit ausgeprägter Zell- und Kernpolymorphie. Im Zentrum findet sich ein angedeutetes atypisches Plattenepithel.

Korpusabrasio: Histologisch zeigt sich das Bild einer glandulär-zystischen Hyperplasie mit eindeutigem Übergang in eine schwere adenomatöse Hyperplasie. Stromaschwund, mehrschichtiges bis mehrreihiges Epithel, zentral mit Plattenepitheliien, herdförmig mit atypischen Plattenepitheliien mit Verhornung. In mehreren Gewebsstückchen eindeutig ein hoch differenziertes endometroides Karzinom mit dos-á-dos liegenden atypischen Drüsen.

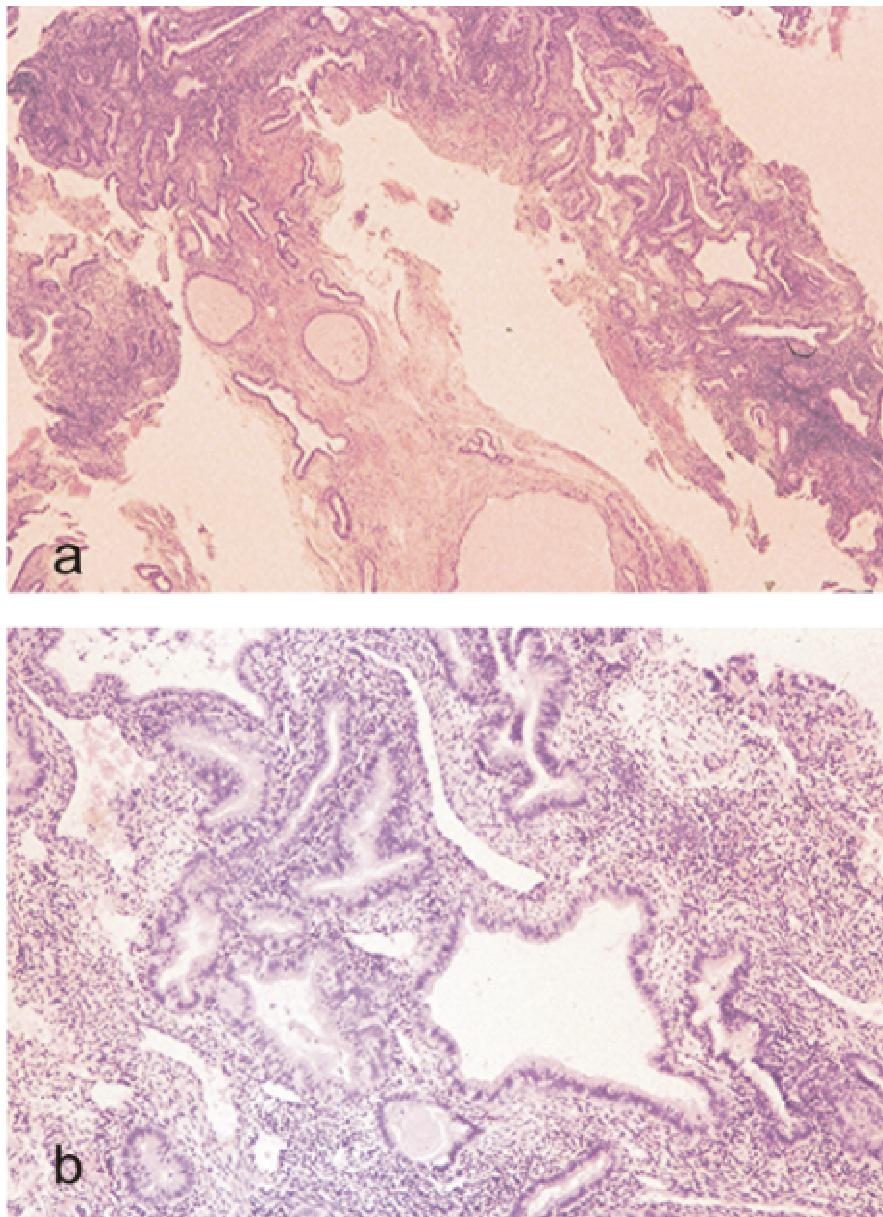
In den Stufenschnitten sind Anteile eines Fibroleiomyomknotens mit wirbelartig angeordneten glatten Muskelfasern.

#### e) Diagnose:

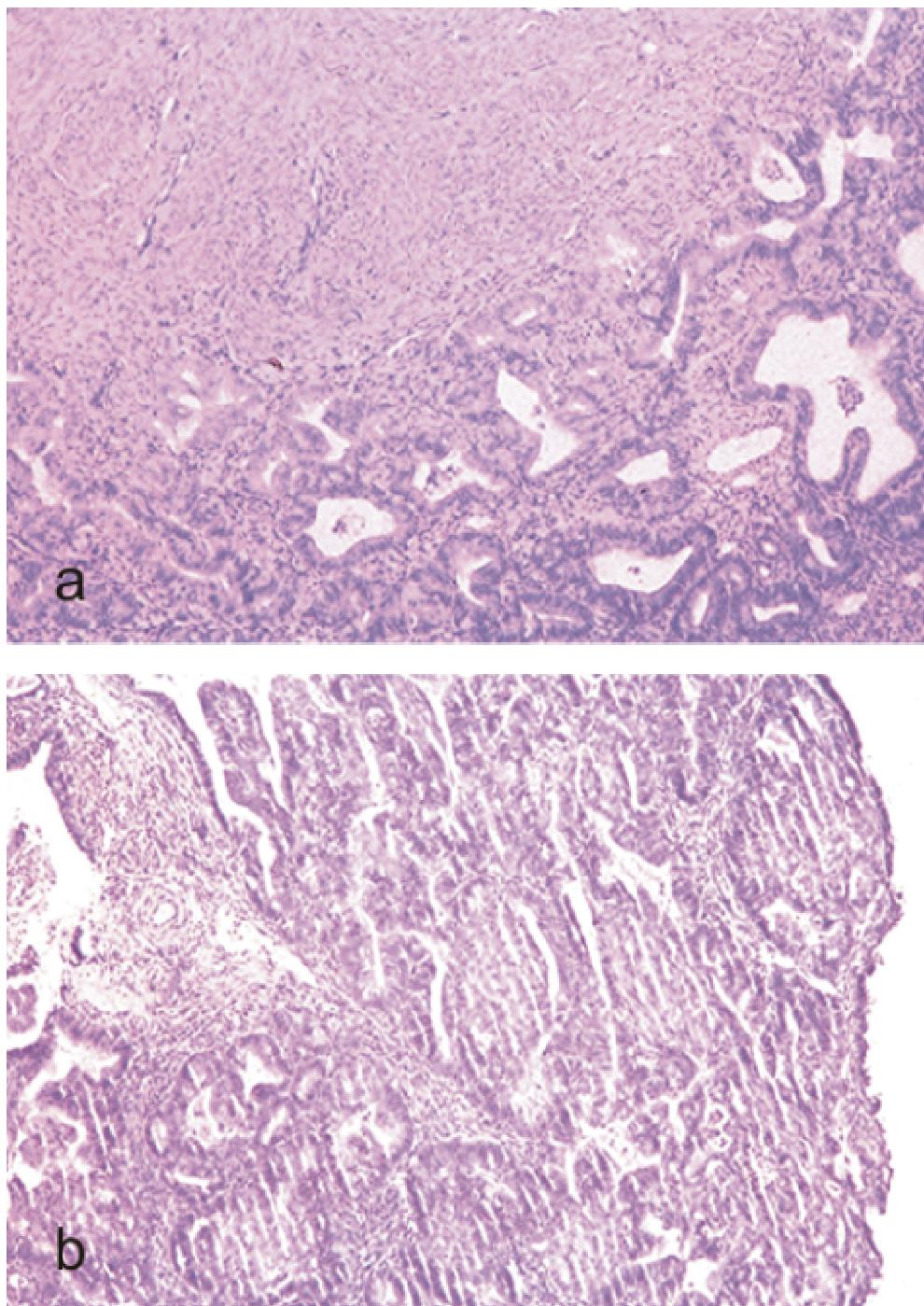
Adenokarzinom mit plattenepithelialer Metaplasie, ein sogenanntes Adenokankroid G1. Nebenbefundlich Anteile eines Fibroleiomyomknotens.

## f) Nachtrag:

Die Patientin wurde kurzfristig zur Hysterektomie einbestellt. In der Histologie bestätigte sich das gutdifferenzierte endometrioides Adenokarzinom (G1) des Endometriums.



**Abb. 20:** Mikroskopischer Befund von Patientin 3: Übersichtsaufnahme einer glandulär-zystischen (einfachen) Hyperplasie (**20a**) mit Übergang in eine komplexe (adenomatöse) Hyperplasie, komplexe Hyperplasie mit Atypien (**20b**) in HE-Färbung, Vergrößerung



**Abb. 21:** Mikroskopischer Befund von Patientin 3:**(a)** hochdifferenziertes endometroides Karzinom rechts unten, das aus einer komplexen Hyperplasie mit Atypien hervorgeht, links oben finden sich Anteilen eines Fibroleiomyomknotens. **(b)** zeigt die Plattenepithelmetaplasien mit herdförmigen Atypien.

#### 4.4 Patientin 4

##### a) Anamnese:

Mit rezidivierenden Blutungsstörungen stellte sich die 50jährige Patientin, die sich seit 1999 in der Menopause befand in der Klinik vor. Bei der Vorstellung klagte die Patientin über rechtsseitige Oberbauch-Beschwerden. Seit einem ¾ Jahr wurde sie wegen eines Uterus myomatosus mit einem Gestagenpräparat therapiert. Weiters berichtete die Patientin von einem B-Zell-Lymphom mit cerebralen Rezidiv in der Vorgesichte, welches mit einer Polychemotherapie (CHOEP Februar bis April 1999, Stammzellsepporation) und bei zerebralem Rezidiv mit Radiatio und intrathekaler Zytostatikagabe (August 1999) therapiert wurde.

##### b) Klinischer Befund:

Palpatorisch fand sich ein kindskopfgroßer Uterus myomatosus.

##### c) Hysterektomiepräparat:

Die Zervix war 4,5 x 3 x 3 cm groß. Der 15 x 14 x 12 cm messende Uterus enthielt einen großen Myomknoten, der eingeblutet und hämorrhagisch infarziert war. Die Sondenlänge betrug 10 cm.

##### d) Histologie:

In mehreren Stufenschnitten sah man im Bereich der Portio ein oberflächlich abgeflachtes Plattenepithel mit scharfer Abgrenzung zum Subepithelium. Neben einzelnen Zysten befanden sich mit schleimigem Material ausgefüllte Zervixdrüsen, die mit regelrechten Epithelien ausgekleidet waren. An mehreren Stellen konnte man kleine Dezidualzellnester erkennen.

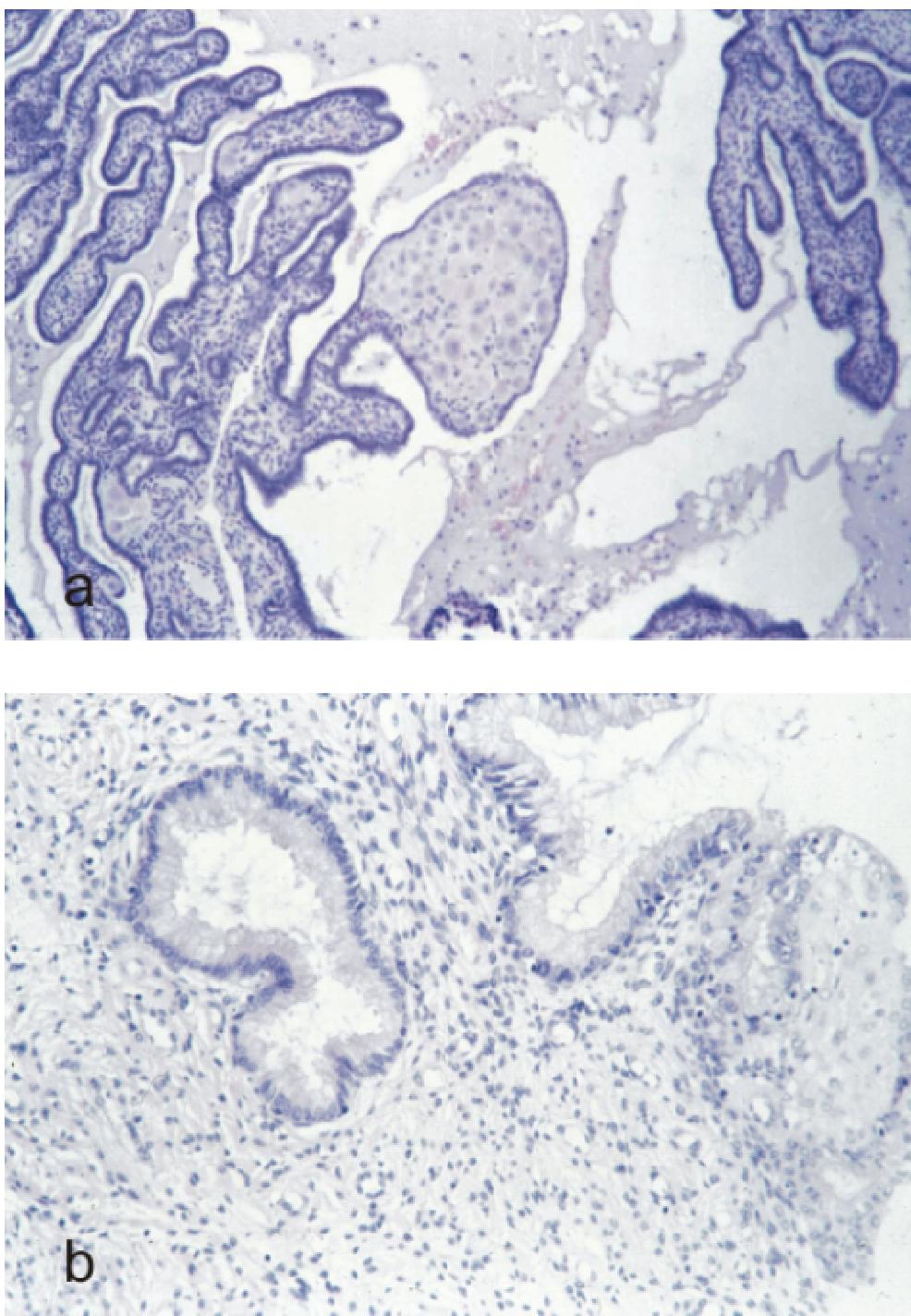
Die Zervix im Querschnitt enthielt regelrechte Zervixschleimhaut ohne plattenepithiale Metaplasien. Oberflächlich sowie subepithelial fanden sich auch hier mehrere kleine Inseln, die aus Dezidualzellen bestanden.

Das Endometrium wies in mehreren Stufenschnitten und in erneut zugeschnittenen Präparaten ein flächenförmiges dezidualisiertes Stroma auf, das reich an endometrialen Körnchenzellen war. Die spärlichen Drüsen waren eng und von einem atrophen Epithel ausgekleidet. Zusätzlich sah man im Stroma basal und

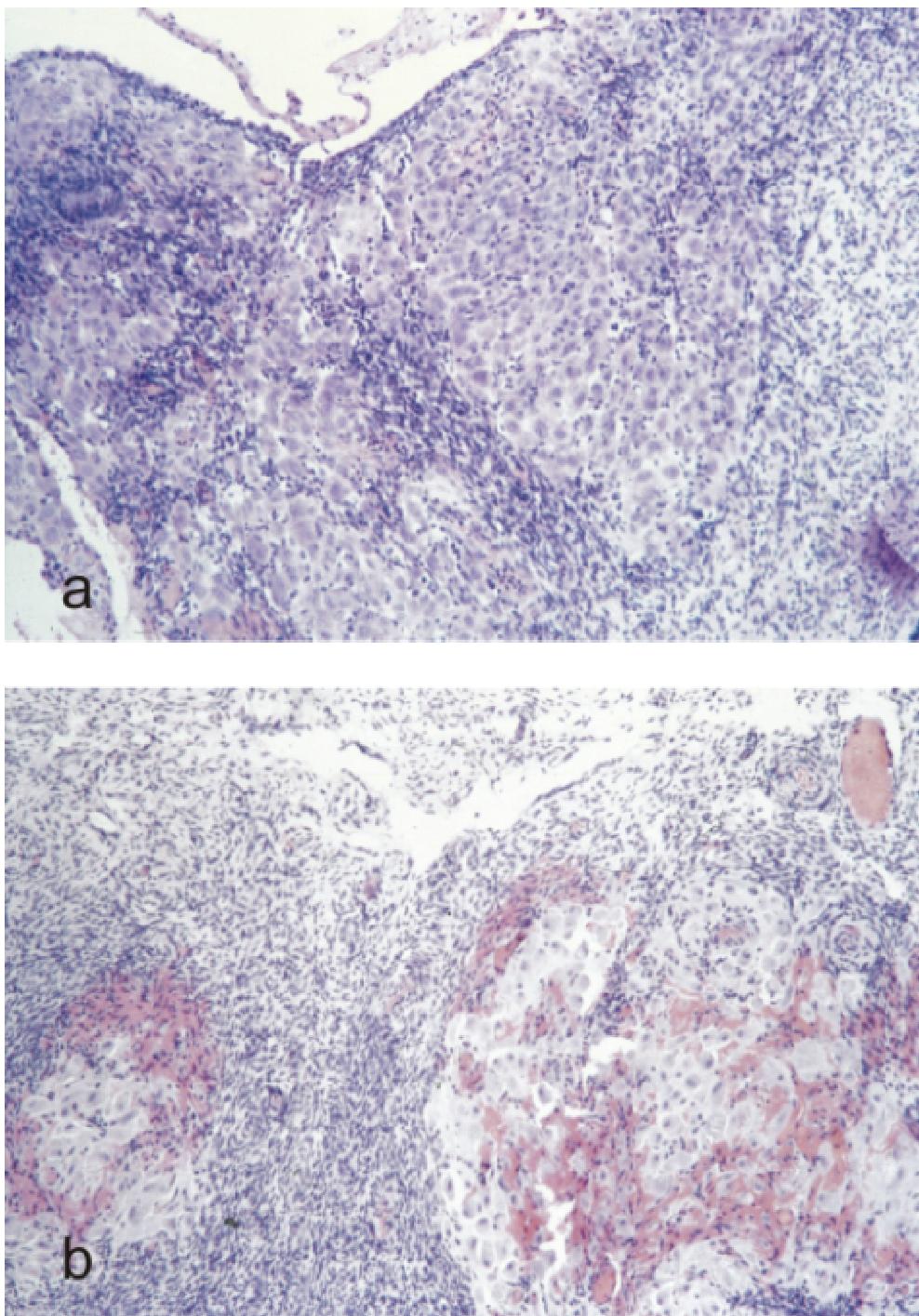
auch z. T. oberflächlich im Myometrium reichlich mit bräunlichem Pigment beladene Makrophagen. Im Myometrium fanden sich einzelne endometriale Drüsen, die vom zytogenen Stroma umgeben waren. Darüber hinaus, entsprechend dem makroskopischen Bild, war ein größerer teils hämorrhagisch infarzierter Leiomyomknoten mit nur schattenhaften Strukturen zu erkennen. Zur angrenzenden Muskulatur bestand eine scharfe Begrenzung. Amyloidablagerung, bizarren Kerne und Atypien waren nicht nachweisbar.

e) Diagnose:

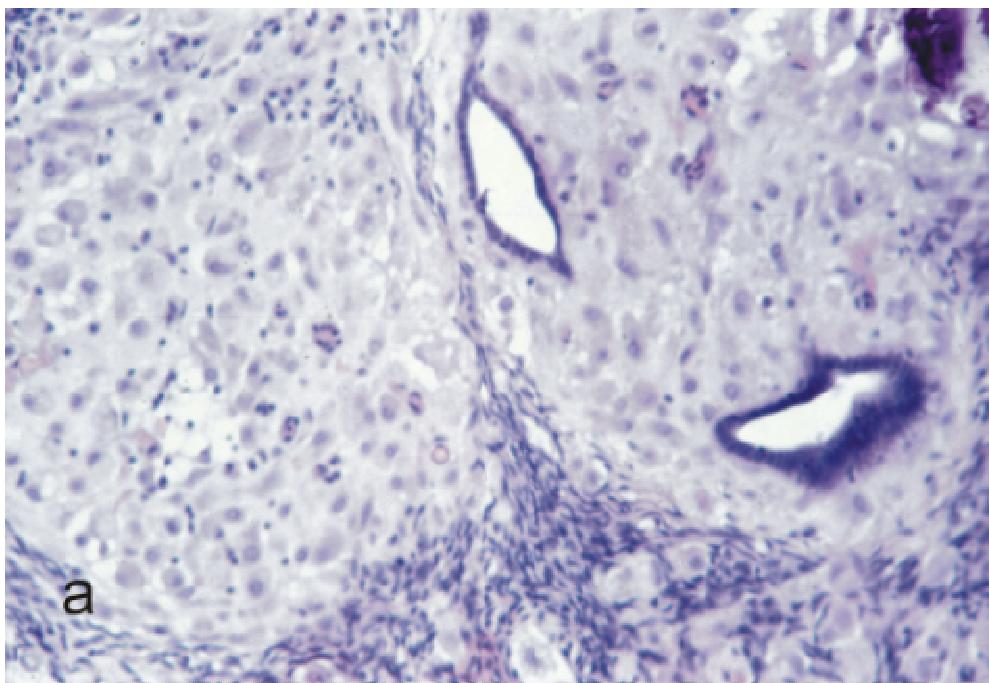
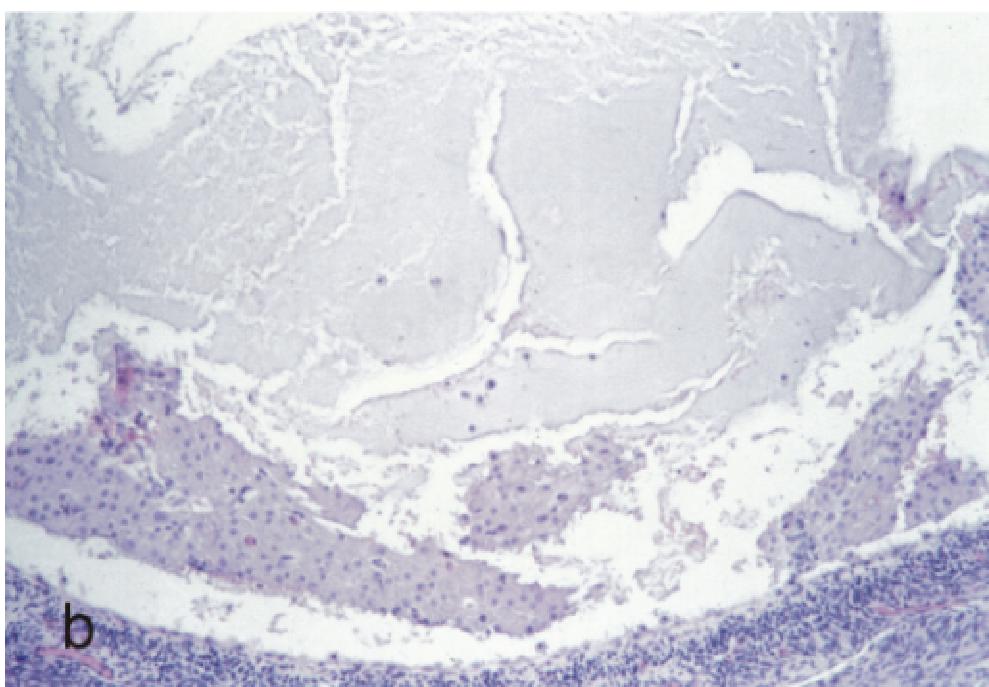
Total exstirpierter Uterus myomatosus. Endometrium mit dem Bild einer starren Sekretion. Zusätzlich im Bereich der Portio, Zervix und auch im Bereich der beiden Adnexen mehrere aus Dezidualzellen bestehende kleine Inseln. Dem makroskopischen Bild entsprechend größere, regressiv veränderte, infarzierte Leiomyomknoten. Auf Grund der hier vorliegenden Präparate keine Infiltrate des in der Anamnese bekannten B-Zell-Lymphoms.



**Abb. 22:** Mikroskopischer Befund von Patientin 4: (a) deziduale Umwandlung im Bereich der Tube, (b) Drüsen der Zervix-Schleimhaut, HE-Färbung



**Abb. 23:** Mikroskopischer Befund von Patientin 4: Endometrium mit dezidualer Umwandlung und Einblutungen, HE-Färbung

**a****b**

**Abb. 24:** Mikroskopischer Befund von Patientin 4: Endometrium mit atrophen Drüsen und dezidualer Umwandlung (a), Nekrosen des Endometriums (b), HE-Färbung

## Patientin 5

### a) Anamnese:

Die Patientin beklagte Unterbauchbeschwerden. Sie erhielt eine Hormontherapie wegen Myomknoten. Ambulant wurde bei der 78jährigen Patientin der dringende Verdacht auf ein Endometriumkarzinom geäußert. Daher stellte sie sich in der Frauenklinik zur Hysterektomie und Adnexexstipation vor. Seit 1976 war die Patientin in der Menopause. Zwei Monate nach der vaginalen Hysterektomie stellte sich die Patientin wegen erneuter unklarer Unterbauchbeschwerden vor. In der laparoskopisch gewonnenen Biopsie des Netzes zeigte sich eine carcinosis peritonei.

### b) Klinischer Befund:

Uterus myomatosus

### c) Hysterektomiepräparat:

Der Uterus war aufgeschnitten und maß 6 x 5 x 4 cm. Ihm hing eine 1 – 2 cm messende zirkuläre Vaginalmanschette an. Im Cavum fand sich ein 3 cm großer aufgelockerter Bezirk. Das Myometrium schien makroskopisch nicht infiltriert. Weiterhin zeigte sich ein 8 mm großer Myomknoten.

Die beiden Adnexe waren ohne makroskopische Auffälligkeiten.

### d) Histologie:

In mehreren Stufenschnitten sah man im Bereich der Portio oberflächlich regelrecht geschichtetes Plattenepithel. In der Übergangszone fanden sich reife/unreife plattenepithiale Metaplasien. Die zugeschnittene Vaginalmanschette und Zervix enthielten kein Tumorgewebe.

Das ebenfalls über zahlreiche Stufen aufgearbeitete Endometrium wies Anteile eines mäßiggradig differenzierten, tubulo-papillären Adenokarzinoms auf, das exophytisch wuchs. Im Endometrium, als auch im Myometrium sah man oberflächlich einzelne tumoröse Drüsen. Zur Tiefe waren die endometrialen Drüsen vom zytogenen Stroma umgeben. Die Eindringtiefe betrug etwa 2 bis 3 mm bei einer Myometriumbreite von 12 bis 13 mm. In einem weiteren Präparat fanden

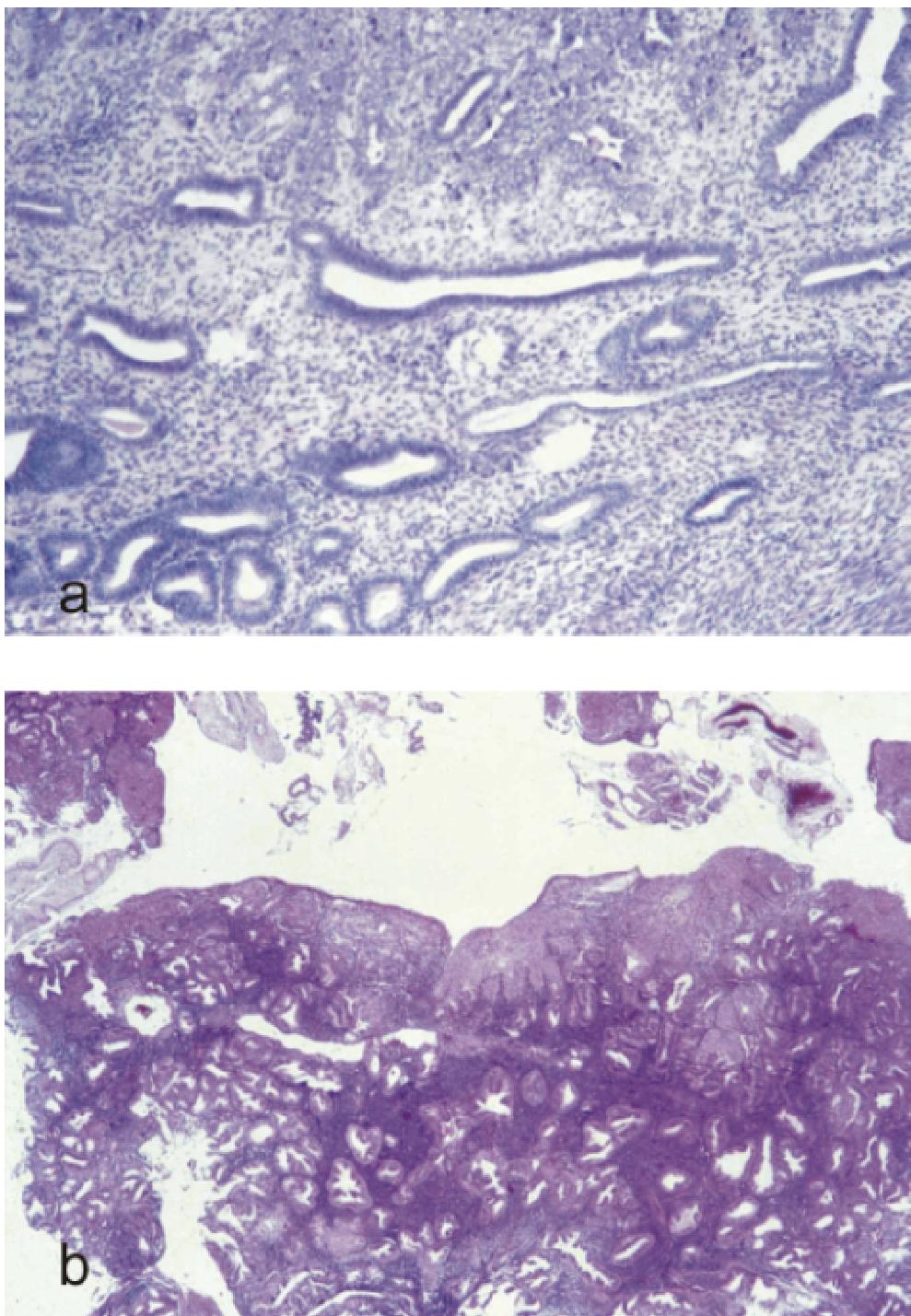
sich neben dem Adenokarzinom des Endometriums Anteile eines glandulär-zystischen Polyps. Dem makroskopischen Bild entsprechend zeigte sich ein kleiner Fibroleiomyomknoten. Zeichen einer Hämangiosis oder Lymphangiosis carcinomatosa waren nicht nachweisbar. Die Tubenecken rechts und links waren tumorfrei.

e) Diagnose:

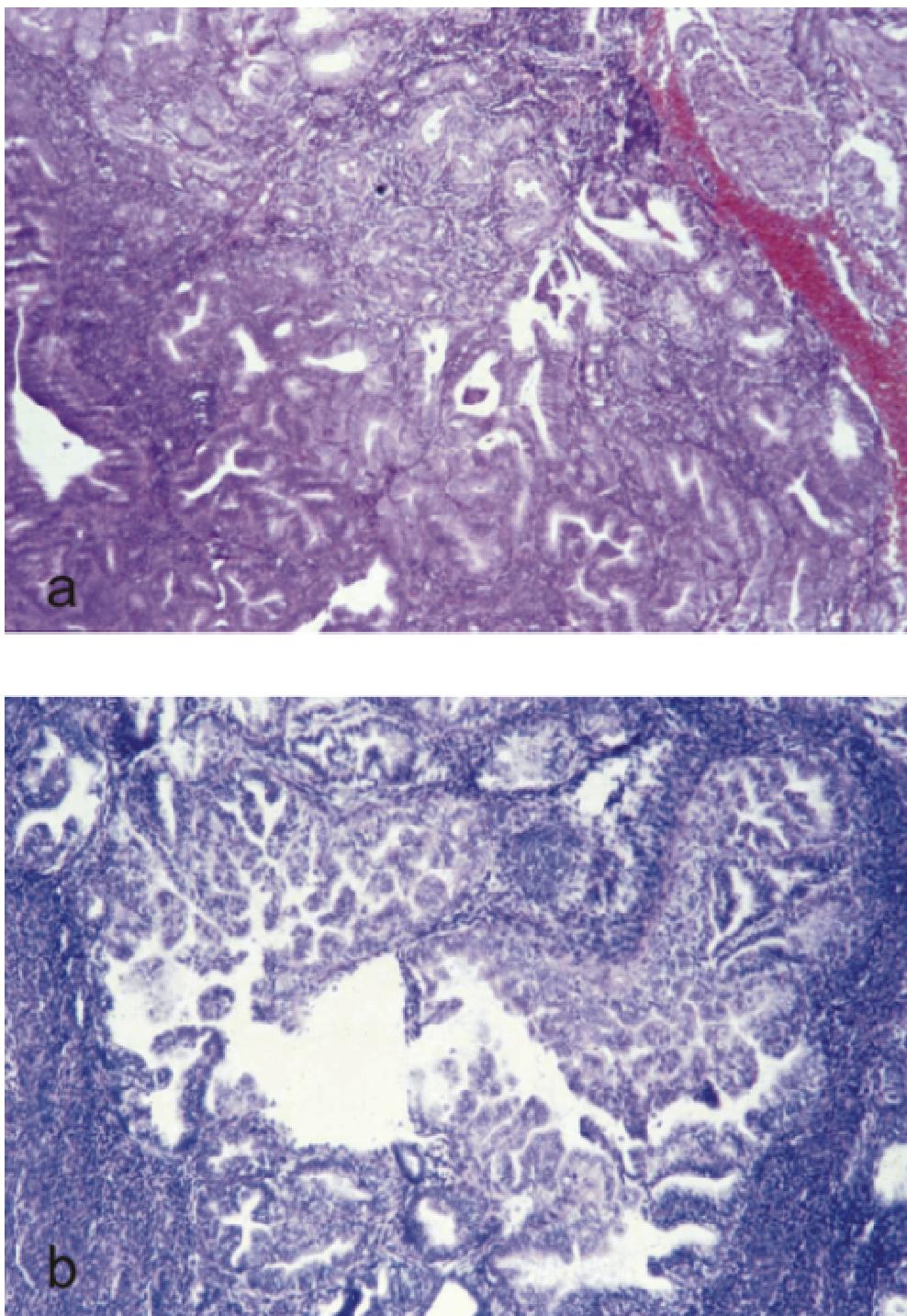
Adematöse Hyperplasie III° mit Übergang in ein Karzinom  
Total exstripter Uterus mit einem im Bereich des Endometriums exophytischen Tumor, der einem mäßiggradig differenzierten, tubulo-papillären Adenokarzinom entspricht. Zervix, Portio, Vaginalmanschette und beide Tubenecken sind karzinomfrei. TNM: pT1b(FIGO Ib)pNxpMxL0V0R0, Grading G2

f) zweite Begutachtung:

Im Korpusabradat findet sich ein mäßig differenziertes tubulo-papilläres Adenokarzinom (G2). Die Tumorphänen bestehen aus atypischen tubulo-papillären Formationen mit einer deutlich verschobenen Kernplasmarelation, Kernpolymorphie und prominenten Nukleolen. Es könnte sich um ein primäres Endometriumkarzinom handeln. Weiterhin findet sich ein fibrös-zystischer Endometriumpolyp mit weiten, zystisch-ektatischen endometrialen Drüsen und einem faserhaltigem Stroma. Anzeichen für Malignität im Endometriumpolypen bestehen nicht.



**Abb. 25:** Mikroskopischer Befund von Patientin 5: Adenomatöse Hyperplasie III° (atypische Hyperplasie) (a) des Endometriums mit Übergang in ein Endometriumkarzinom (b).



**Abb. 26:** Mikroskopischer Befund von Patientin 5: Atypische Endometriumhyperplasie mit Arealen eines serös-papillären Endometriumkarzinoms, HE-Färbung.

## Patientin 6

### a) Anamnese:

Die stationäre Aufnahme der 58jährigen Patientin wegen einer postmenopausalen Blutung bei einem schnellwachsenden Uterus myomatosus erfolgte zur Hysterektomie. In der zuvor durchgeführten fraktionierten Abrasio war das histomorphologische Bild passend zu einem schnellwachsenden Stromasarkom zu sehen. Die Menopause bestand seit 1995. Eine Hormontherapie wurde nicht durchgeführt.

### b) Klinischer Befund:

Palpatorisch zeigte sich ein mäßig beweglicher Uterus myomatosus.

### c) Hysterektomiepräparat:

Der Uterus war 13 x 8 x 4 cm groß und lag in mehreren Teilen vor. Die Portio hatte einen Durchmesser von 2,5 cm. Das Endometrium war herdförmig blutig, in ihm lag eine nekrotische, grau-weiße etwa 15 x 10 x 4 cm messende Masse. Das Myometrium war makroskopisch tumorös infiltriert. Es zeigte sich zusätzlich ein Einbruch in die Gefäße mit Hämangiosis carcinomatosa.

### d) Histologie:

Im HE-Schnitt zeigte sich mikroskopisch ein zellreicher, solider und stark polymorpfer Tumor aus rundlichen bis ovalen mittelgroßen und hyperchromatischen Tumorzellen. Es sind Tumorriesenzellen nachweisbar, die zum Teil einkernig bzw. mehrkernig erscheinen. Im Tumorgewebe sind kleine Gefäßquerschnitte mit teilweise ektatischem Lumen. Herdförmig sind stärkere Nekrosen zu finden. Die Mitoserate ist mit 48 ausgezählten Mitosen auf 10 high power fields stark gesteigert.

### e) Immunhistochemie:

In der immunhistochemischen Untersuchung reagierte das Tumorgewebe mit den Markern Vimentin und Desmin positiv, LCA negativ. Der Proliferationsmarker MIB1 markiert etwa 40 – 50 % der Tumorzellen.

### f) Diagnose:

Hochmalignes Stromasarkom des Uterus

## Patientin 7

### a) Anamnese:

Die Einweisung der 52jährigen Patienten erfolgte via Notarzt wegen einer akuten vaginalen Blutung mit Kreislaufkollaps. Die Patientin berichtete von einem Druck auf der Blase bei bekannten uterus myomatosus. 2 Spontangeburten. Menopause seit 1998. Keine Hormontherapie. Z. n. Laparaskopie wegen V. a. extrauterine Gravidität 1988, die sich nicht bestätigte. Z. n. fraktionierte Abrasio 1990 wegen Hypermenorrhoe.

### b) Klinischer Befund:

frauengroß, retroflektierter mobiler Uterus, Adnexe bds. frei, Vulva et vagina unauffällig.

### c) Therapie:

LAVH (laparoskopisch assistierte vaginale Hysterektomie). Der Situs stellt sich wie folgt dar, manngroß, mobiler retroflektierter uterus myomatosus. Am linken Ovar ca. 3 cm großer glattwandiger, zystischer Tumor, rechtes Ovar sehr klein, atrophiert. Tuben unauffällig.

### d) Hysterektomiepräparat:

10,5 x 7 x 4,5 cm messender Uterus, 3,2 cm Durchmesser große Portio, Muttermund quer und glatt. Zervix mit einem Polypanteil. Im Isthmus/Zervix 3,5 cm messender Polyp, Myometriumdicke 2 cm. Im Cavum liegt ein 3 x 1 cm messender Polyp. Im Myometrium finden sich mehrere bis 1 cm Durchmesser große intramurale und auch zum Teil subserös liegende Fibroleiomyomknoten.

### e) Histologie:

In mehreren Stufenschnitten sieht man oberflächlich im Bereich der Portio regelrecht geschichtetes, jedoch abgeflachtes Plattenepithel, in der Transformationszone eine unreife/reife plattenepitheliale Metaplasie. Es finden sich Anteile eines größeren Endometriumpolyps vom glandulär-zystischen Typ ohne Atypien. Im Zervixquerschnitt zeigt sich einerseits eine aufsteigende

plattenepitheliale Metaplasie, andererseits Anteile des schon beschriebenen Polyps mit herdförmig an der Oberfläche aufweisender reifer/unreifer plattenepithelialer Metaplasie. An einer anderen Stelle ist die Polypoberfläche erodiert eingeblutet. Im Cavum liegt ein weiterer Anteil des 3 x 1 cm messenden Polyps vom glandulär-zystischen Typ mit erodierter Oberfläche.

Im Querschnitt eindeutig glandulär-zystischer Polyp. Endometrium proliferierend. Im Myometrium finden sich reichlich endometriale Drüsen, die vom zytogenen Stroma umgeben sind. Dem makroskopischen Bild entsprechend finden sich intramural, teils auch subserös mehrere regressiv veränderte, herdförmig relativ zellreiche Fibroleiomyomknoten.

f) Diagnosen:

Glandulär-zystischer Korpuschleimhautpolyp mit oberflächlich plattenepithelialer Metaplasie und erodierte Areale, bis zur Portio reichend, cavum- und zervixausfüllend. Weiterhin findet sich ein seröses Zystadenom (Synonym: Kystom) des linken Ovars

## Patientin 8

### a) Anamnese:

Die 78jährige Patientin stellt sich wegen einer postmenopausalen Blutung seit Anfang März 2000 vor. In der Menopause ist sie seit 1970. Sie hat 6 Kinder geboren. Eine Hormontherapie ist nicht erfolgt. Sonographisch ist der V. a. eine Endometriumhyperplasie geäußert worden.

Nebendiagnosen: arterielle Hypertonie, Asthma bronchiale, Gonarthrose beider Knie, Belastungsdyspnoe.

### b) Klinischer Befund:

In der Untersuchung lässt sich ein plumper und gestreckter Uterus derb tasten. Die Adnexe rechts ist frei, links ist parauterin ein derber, pflaumengroßer und dolenter Tumor tastbar. Vagina und Vulva sind unauffällig.

### c) Makroskopisch:

SL ist 8,0 cm. In der Hysteroskopie sieht das Endometrium glatt und weißlich aus. Am Fundus befindet sich ein großer Schleimhautpolyp mit einer glatten Gefäßzeichnung. Ein Anhalt für Malignität besteht makroskopisch nicht.

### d) Histologie:

In der Zervixabrasio finden sich mehrere Plattenepithelstreifen der Portio, vom Verband gelöste Zervixdrüsen sowie spärlich schleimiges Material.

In der Korpusabrasio sieht man histologisch ein polypös aufgebautes Endometrium mit englumigen gerade verlaufenden und mehreren zystisch erweiterten Drüsen mit eingedicktem Sekretmaterial im Lumen. Die Drüsen sind mit mäßig, teilweise herdförmig stärkergradig dysplastischen Epithelien (mehrreihig, mehrschichtig) ausgekleidet. Hier auch ein Stromaschwund erkennbar.

### e) Diagnose:

glandulär-zystischer Polyp mit herdförmig auftretenden mäßig bis stärkergradig dysplastischen Drüsen, der vollständig abgetragen worden ist.

In der Kontrolluntersuchung vom Dezember 2000 zeigte sich sonographisch erneut der V. a. eine Endometriumhyperplasie, wobei sich das Endometrium mit einer Dicke von 12 mm, echoreich und zum Myometrium hin unscharf begrenzt, darstellt. Der gesamt Uterus ist gestreckt und misst 63 x 45 x 40 mm. Blutungen sind keine erneuten aufgetreten.

Es erfolgte eine erneute HSK sowie eine fraktionierte Abrasio. Hysteroskopisch sieht man wenige Schleimhautfetzen mit besonderer Gefäßzeichnung an der Uterus-Vorderwand. Der Fundusbereich ist vernarbt. Es sind keine Polypen zu sehen. V. a. intramurale Myome. Histologisch sieht man eine pseudopolypös aufgebaute Zervixschleimhaut und einzelne unauffällige endometriale Drüsen.

Bei den nächsten Patientinnen sind die Diagnosen erst nach Ablauf des Untersuchungszeitraums gestellt worden.

### Patientin 9

#### a) Anamnese:

28jährige Patientin mit Adipositas stellt sich wegen Blutungsstörungen (Dysmenorrhoe und Schmierblutungen) vor. Sechs Monate zuvor wurde ein Magenband implantiert. Seitdem habe sie ihr Gewicht von 184 kg auf 160 kg reduziert. Weitere Diagnosen waren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, COPD, Hirsutismus, Z. n. Schilddrüsen-OP bei Hashimoto-Thyreoiditis. Während einer Operation im 16. Lebensjahr erlitt sie ein Kammerflimmern und wurde reanimiert. Die Patientin habe eine Allergie gegen Musaril und Paracetamol.

#### b) Klinischer Befund:

Korpuspolyp

#### c) Makroskopisch:

Im Zervixabradat finden sich mehrere bis 1 cm große Blutkoagel. Ein 4 x 3 x 1,5 cm messender Polyp im Korpusabradat.

#### d) Histologie:

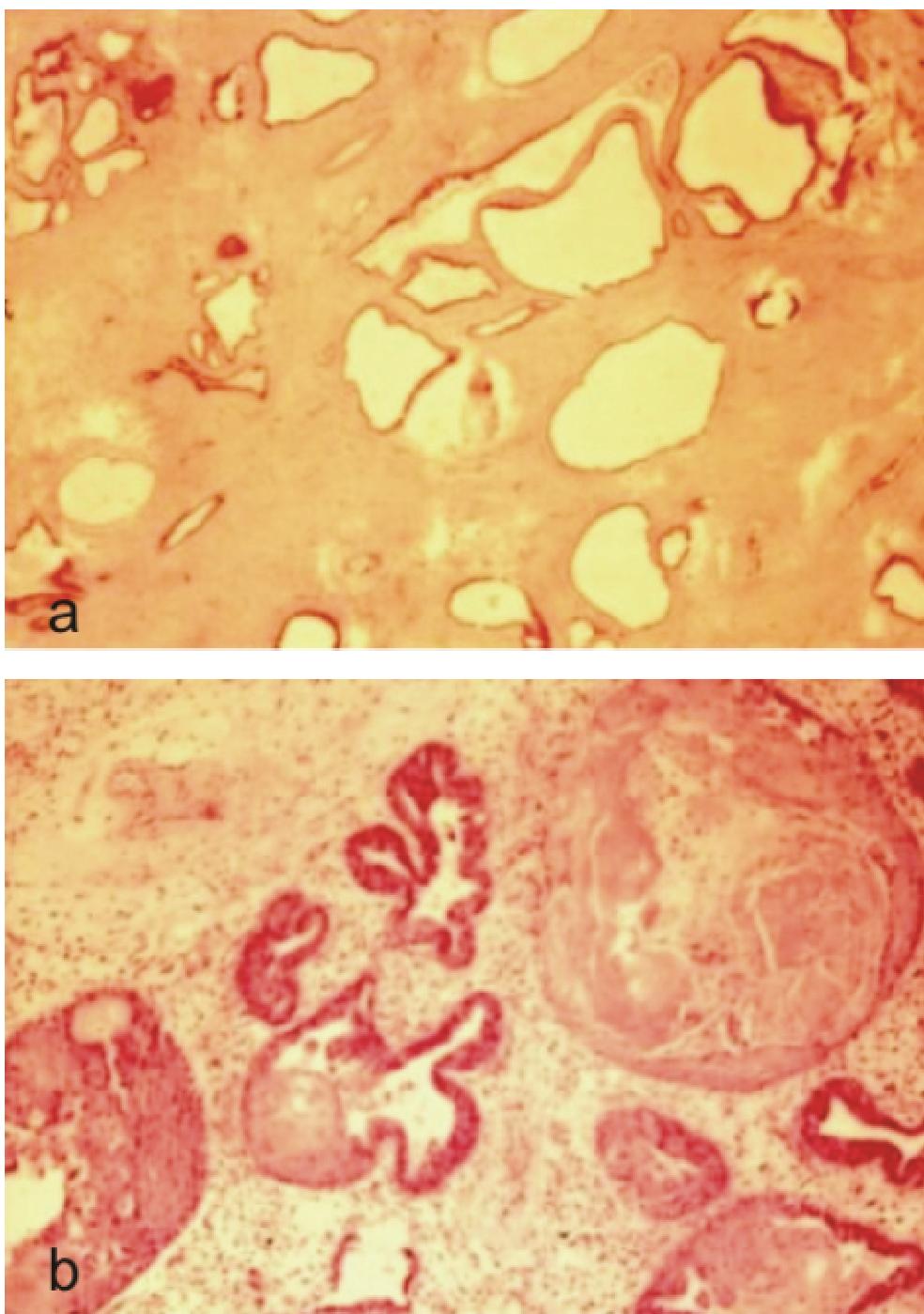
In mehreren Stufenschnitten der Zervix zeigen sich Blut, Blutkoagel, vom Verband gelöste Zervixdrüsen und ebenfalls endometriale Drüsen. Im Korpusabradat sieht man in mehreren Stufenschnitten Anteile des Polypens mit eindeutigem Stromaschwund. Die englumigen Endometriumdrüsen sind mit einem mehrreihigen bis mehrschichtigen Epithel ausgekleidet. Im Drüsenumlumen liegen Plattenepithelien. In einem umschriebenen Bereich zeigt sich ein Frühkarzinom.

#### e) Diagnose:

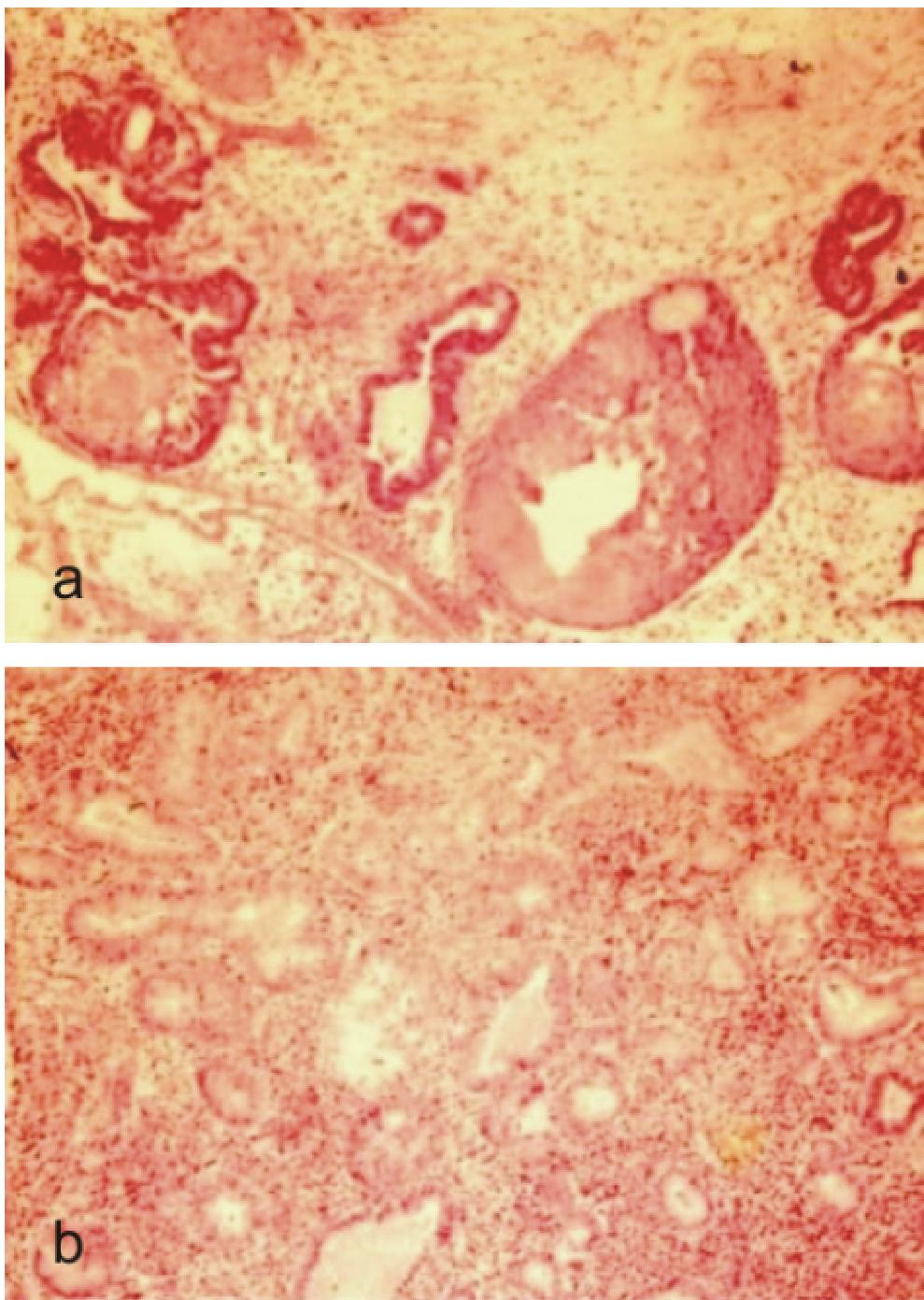
CIS des Corpus uteri (G1), ein Frühkarzinom pT1a, Plattenepithelmetaplasie, zystischer Endometriumpolyp

f) Therapie und Verlauf:

Bei Kinderwunsch erfolgte zunächst keine Hysterektomie, sondern eine Gestagen-therapie und Kontroll-HSK und –abrasio nach drei Monaten. Wegen eines gut differenzierten endometroiden Adenokarzinom des Corpus uteri (pT1bcN0cM0L0 V0R0 G1) erfolgt nun die abdominelle Hysterektomie und Adnexexstirpation bds.



**Abb. 27:** Mikroskopischer Befund von Patientin 9: (a) glandulär-zystische (einfache) Hyperplasie, HE-Färbung. (b) adenomatöse Hyperplasie (komplexe Hyperplasie) mit plattenepithelialer Metaplasie, HE-Färbung



**Abb. 28:** Mikroskopischer Befund von Patientin 9: Adenomatöse (komplexe) Hyperplasie mit Atypien und epitheliale Plattenmetaplasie in den Drüsen, HE-Färbung (a). Anteile des endometrioides Frühkarzinoms (b).

## Patientin 10

### a) Anamnese:

Wegen eines Mammakarzinoms (pT1 mic pN0) erhielt die 68jährige Patientin seit einem Jahr Tamoxifen. Die stationäre Aufnahme erfolgte zur fraktionierten Abrasio.

### b) klinischer Befund:

Sonographisch zeigte sich ein suspektes Endometrium.

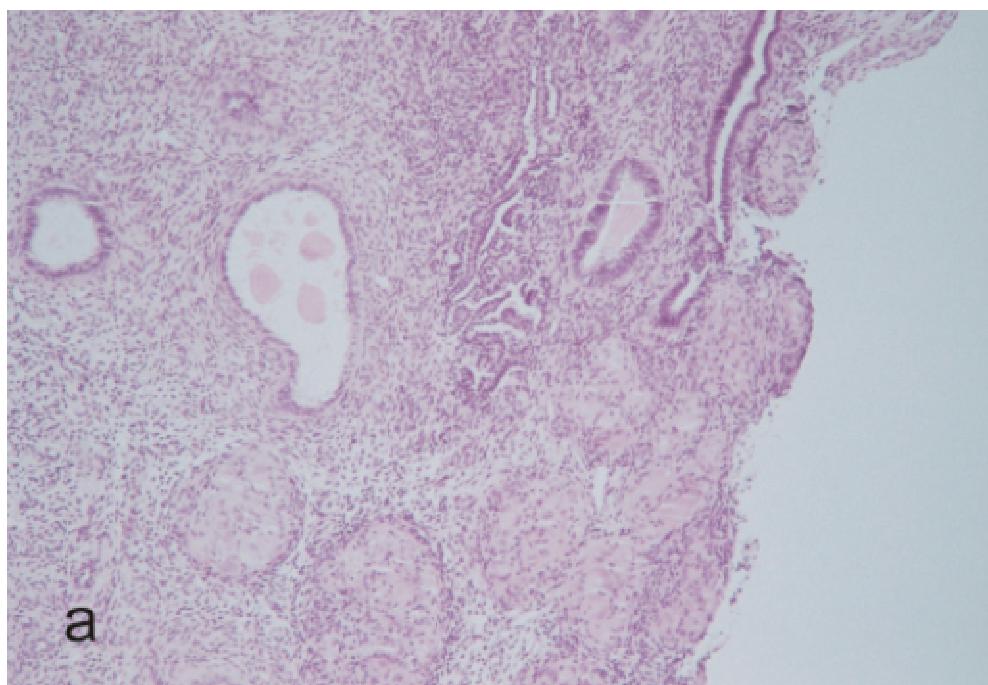
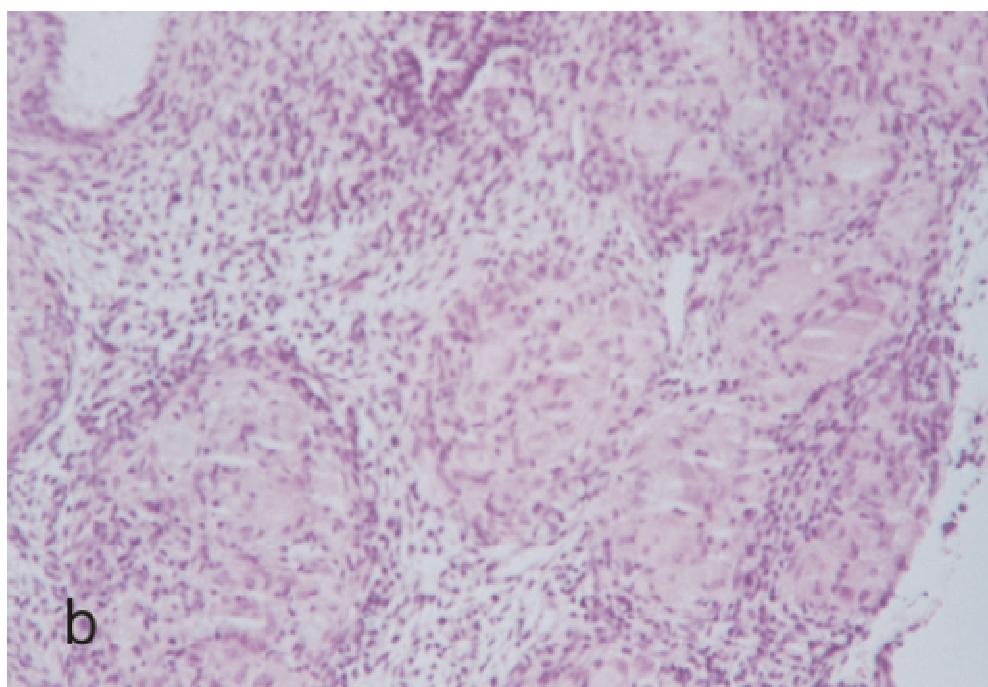
### c) Histologie:

Die Zervixschleimhaut weist kein dysplastisches Epithel auf.

Im Korpusabradat findet sich ein kleiner fibro-zystischer Endometriumpoly (2,5 mm) mit hyperplastischen, kleinzystisch transformierten Drüsen und spindelzelligem Stroma. Zusätzlich sieht man Granulome aus Epitheloidzellen und mehrkernigen Riesenzellen vom Langhans-Typ. Ein Anhalt für Malignität besteht nicht.

### d) Diagnose:

Kleiner fibro-zystischer Endometriumpoly mit fokaler granulomatöser Endometritis vom Sarkoidosetyp.

**a****b**

**Abb. 29:** Mikroskopischer Befund von Patientin 10: Fokale granulomatöse Endometritis vom Sarkoidosetyp, HE-Färbung

## 5. Diskussion

Für die vorliegende Arbeit sind Befunde von insgesamt 1307 Patientinnen herangezogen worden, bei denen zwischen 01.01.1996 und 31.12.2000 eine Endometriumhyperplasie (glanduläre, glandulär-zystische, adenomatöse), ein Endometriumpolyp (glandulärer, glandulär-zystischer, fibrös-zystische) oder ein Endometriumkarzinom diagnostiziert worden ist. Über den Beobachtungszeitraum zeigt sich eine Zunahme der Patientenzahlen, von 1996 bis 2000 nahezu die doppelte Anzahl der untersuchten Patientinnen. Hierbei handelt sich nicht um eine tatsächliche absolute Zunahme der Patientinnenzahl, sondern nur um eine relative. Die Änderung des Augenmerks zur Häufigkeit von Kontrolluntersuchungen spielt dabei eine wesentliche Rolle. Patientinnen unter der Hormontherapie (zum Beispiel Tamoxifenbehandlung bei Mammakarzinom) sind engmaschiger untersucht worden.

Informationen bezüglich Erkrankungsalter, Veränderungen des Endometriums, Tumorgröße, Tumordifferenzierung, Menopausenstatus, Hormonrezeptorstatus und Hormontherapie wurden aus den Krankenakten und aus den histopathologischen Befunden entnommen. Aufgrund der unvollständigen Aktenführung, kam es zu einigen Informationslücken und Diskrepanzen in den Tabellen. Daher sind nicht alle Ergebnisse statistisch auswertbar.

In acht Fällen musste die Diagnose nach erneuter Aufarbeitung und Beurteilung zum Teil revidiert werden. Im letzten Jahrzehnt hat es mehrere Bestrebungen gegeben, eine international einheitliche Klassifikation der Endometriumhyperplasien und der Korpuskarzinome einzuführen. Seit 2003 gibt es die neue WHO-Klassifikation. Innerhalb der fünf Jahre haben vier Pathologen das histopathologische Untersuchungsmaterial begutachtet. Jeder Pathologe hat seine eigene Gewichtung in der Beurteilung. Eine Studie von Gibson et al. (1991) zeigte, dass bei 65 % diagnostische Unstimmigkeiten unter den Beurteilern bestehen und dass bei 27 % der Untersuchungen der gleiche Pathologe zu einem anderen Zeitpunkt die gleichen Präparate (Biopsien) anders interpretiert. Für den Pathologen sind daher klinische Informationen, wie zum Beispiel Zeitpunkt der letzten Menstruation, welcher Zyklustag am Tag der Materialgewinnung war;

Durchführung, Art und Dauer einer Hormonbehandlung, welche Beschwerden die Patientin hat etc., sehr wichtig.

## 5.1 Altersverteilung

Insgesamt sind die Altersgruppen 3 (die *40- bis 49-jährigen* Patientinnen mit 22 %), 4 (die *50- bis 59-jährigen* Patientinnen mit 29 %) und 5 (die *60- bis 69-jährigen* Patientinnen mit 21 %) am stärksten vertreten. Ursache dafür ist die endogene Hormonumstellung im Klimakterium. Das Endometrium ist unterschiedlich mit Hormon-Rezeptoren ausgestattet und daher kommt es zu einer diffizilen Antwort (Hempel et al. 1977, Dallenbach-Hellweg et al. 1997, Beckmann et al. 1997, Löning et al. 1999, Ortmann 2005). In der Altersgruppe *jünger als 30 Jahre* sind lediglich 0,6 %, der *30- bis 39-jährigen* 7 %, der *70- bis 79-jährigen* Patientinnen rund 16 % und nur circa 4 % der *älter als 80-jährigen* Patientinnen. In der Literatur findet man ebenfalls selten junge Frauen (jünger als vierzig Jahren) mit einer glandulär-zystischen und adenomatösen Hyperplasie sowie einem Endometriumkarzinom (Crissman et al. 1981, Gallup et al. 1984).

Die Häufigkeit der Erkrankungen ist in den Altersgruppen unterschiedlich vertreten. So ist das Endometriumkarzinom in der Altersgruppe jünger als 30 Jahren in dieser Arbeit gar nicht vertreten. Es wurde bei Patientinnen im Alter zwischen 31 bis 96 Jahren erstmalig festgestellt. 71 % der Karzinome wurden erst ab der 7. Lebensdekade entdeckt. Dies entspricht auch den Angaben in der Literatur mit einem mittleren Erkrankungsalter von 67 Jahren (Kurzeder et al. 2007). Wie erwartet steigt das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Alter an, der Altersgipfel liegt bei 75 bis 80 Jahren (Rose 1996, Fortier 1986). In der Literatur finden sich Arbeiten, in denen bei 10 % der Fälle die Diagnosestellung des Endometriumkarzinoms vor dem 55 Lebensjahr erfolgt (Kurzeder et al. 2007, Crissman et al. 1981), Löning et al. 1999 kommen dagegen auf 5 %.

Dagegen sind die eher gutartigen Veränderungen des Endometriums wie die Endometriumhyperplasie (ca. 85% der Fälle) und Endometriumpolyp (ca. 57% der Fälle) eher bei den jüngeren Patientinnen (< 60 Jahre) zu finden.

## 5.2 Blutungsstörungen

Störung der Regelblutung bzw. postmenopausale Blutungen gehören mit zu den häufigsten gynäkologischen Indikationen für eine diagnostische Intervention (Müller 2003). Das häufigste Symptom in dieser Studie, das zu einer gynäkologischen Untersuchung führte, war ebenfalls eine Blutungsstörung (53,5%), die in Form einer Postmenopausenblutung oder einer Hypermenorrhoe in Erscheinung getreten war. Bei 49,5 % der Patientinnen mit einer Blutungsstörung wurde ein Endometriumpolyp diagnostiziert. In 31,3 % der Fälle lag eine Hyperplasie zu Grunde. Bei 9 % aller Patientinnen war die Blutungsstörung das erste Zeichen eines Endometriumkarzinoms. Andere Studien kommen auf ca. 85 % mit einer Blutungsstörung als Symptom eines Karzinoms (Burmucic 1998; Hoffmann 1995). Abweichend dazu gibt Bokhman (1983) Fallzahlen von 47 % an. Die abweichen den Werte können eventuell damit erklärt werden, dass nicht bei jeder Patientin Angaben über die Regelblutung bzw. etwaige Blutungsstörungen gemacht wurden und somit dieser Auswertung nur diejenigen Patientinnen zugrunde lagen, bei denen explizite Angaben zur Blutung vorlagen. Eine gewisse Unsicherheit gab es über die Befunde ohne explizite Angaben. Die postmenopausale Blutung ist in 10 bis 20 % der Fälle signifikant mit einem Endometriumkarzinom vergesellschaftet (Gemer 1998; Löning 1999). Auch in dieser Studie findet sich eine hohe Signifikanz zwischen aufgetretener Blutungsstörung und gestellter Diagnose. Jede Blutungsstörung, besonders die postmenopausale Blutung sollte daher insbesondere histologisch abgeklärt werden. Dabei ist zu beachten, dass nicht zwingend eine Abhängigkeit zwischen Blutung und Diagnose gegeben ist.

Eine Tuberkulose als Ursache einer Blutungsstörung trat in den Jahren 1996 bis 2000 nicht auf. Nach 2000 bis 2004 traten diese dreimal als Blutungsursache auf, d. h. differentialdiagnostisch muss an eine Genitaltuberkulose gedacht werden.

Zum einen stehen für die Diagnostik die Sonographie, zum anderen die Hysteroskopie und die fraktionierte Abrasio zur Verfügung. Das so gewonnene Material kann anschließend histologisch aufgearbeitet und beurteilt werden. Durch die transvaginale Sonographie lassen sich pathologische Veränderungen des Endometriums nachweisen. Bei einer Endometriumdicke von mehr als 5 mm liegen die kalkulierte Sensitivität bei 99 % und die Spezifität bei 89 % (Malinova, Pehlivanov 1996). Andere Autoren gehen von einer Sensitivität von 100 % aus (Goldstein et al. 1990, Granberg et al. 1991, Nasri et al. 1991). Dagegen kommen Haller et al. (1996) auf eine Sensitivität von 95,8 % und eine Spezifität von 45,5 %.

Müller (2003) berichtet von 580 Hysteroskopien, die aufgrund von Blutungsstörungen durchgeführt wurden. Dabei fand sich in 50 % der Fälle eine unauffällige Schleimhaut / Atrophie, in 20 % ein Polyp, in 15 % eine Hyperplasie, in 10 % ein submuköses Leiomyom, in 2 % ein Karzinom und in 3 % der Fälle eine sonstige Diagnose. Dagegen sind Nagele et al. (1996) bei der Auswertung von hysteroskopischen Befunden ambulanter Patientinnen zu folgenden Ergebnissen gekommen: Bei einer Menorrhagie ließen sich in 52,1 % der Fälle ein unauffälliger Schleimhautbefund, in 29,9 % Leiomyome und in 10 % der Fälle Polypen finden. Bei einer postmenopausalen Blutung zeigte sich in 19 % der Fälle ein unauffälliger Befund, in 14,5 % Leiomyome, in 21,2 % Polypen und in 33,5 % der Fälle eine Atrophie.

Die Qualität des Abrasio-Materials ist von der Geschicklichkeit des Operateurs abhängig, denn die Zervixabrasio und Korpusabrasio sollten getrennt voneinander durchgeführt werden, da sonst eine eindeutige Zuordnung des Ortes der Endometriumveränderung nicht möglich ist.

### 5.3 Hyperplasien

Der Gestageneffekt auf eine Endometriumhyperplasie ist davon abhängig, ob das Gestagen endogen wirkt oder exogen zugeführt wird, d.h. es ändert sich die Endometrium-Morphologie. Bei der atypischen Hyperplasie und beim Endometriumkarzinom ist die Sekretion irregulär, da in der Regel die physiologische Gestagenwirkung mit dem zunehmenden Differenzierungsverlust des Endometriums abnimmt (Weber et al. 1999, Novac et al. 2005).

Eine alleinige Östrogentherapie führt in 20 bis 40 % der Fälle zu einer Endometriumhyperplasie. Die Kombination von Östrogen und Progesteron führen zu einer Apoptose-Induktion und damit zu einer Reduzierung der endometrialen Hyperplasie (Beckmann et al. 1997). Die zur Wirkung gelangenden Östrogengrößen werden durch die Anzahl der Östrogenrezeptoren limitiert. Hier stellt die individuell verschieden sinkende Stimulierbarkeit des Endometriums in der Postmenopause durch Verminderung der Östrogenrezeptoren dar (Hempel et al. 1977).

Das polypös-hyperplastische Endometrium ist keine Hyperplasie im eigentlichen Sinne, sondern stellt die regulären Veränderungen des Endometriums im Menstruationszyklus dar.

Die Beurteilung der Hyperplasie ist vom Betrachter abhängig. Einzelne atypische Zellen sollten ignoriert werden. Sind allerdings Zellen mit Atypien ohne große Suche zu sehen, sollte die Diagnose einer atypischen Hyperplasie gestellt werden. Die Einteilung in milde, moderate oder schwere Atypie ist rein subjektiv und nicht reproduzierbar. Daher wird heute eine komplexe Hyperplasie des Endometriums mit oder ohne Atypien unterschieden. Die komplexe Hyperplasie mit Atypien stellt die Indikation für eine Hysterektomie dar, so das Procedere in der Universitäts-Frauenklinik Rostock.

Die Inzidenz für ein Adenokarzinom des Endometriums liegt laut einer Studie von Novac et al. (2005) bei 3,87 % in atypischen Hyperplasien und 0,81 % in den anderen Hyperplasieformen des Endometriums. Zu einem ähnlichen Ergebnis

kommt die vorliegende Arbeit. In 17 Fällen wurden eine Hyperplasie und ein Karzinom diagnostiziert, davon gehen 10 Fälle von einer adenomatösen Hyperplasie III° (atypische Hyperplasie) aus, das sind etwa 2,9 % (n=10 von 341). In 1,2 % (n=4 von 341) geht eine glandulär-zystische über eine adenomatöse Hyperplasie (einfache in komplexe Hyperplasie) in ein Endometriumkarzinom über. 0,6 % (n=2 von 341) der glandulär-zystischen Hyperplasie und 0,3 % (n=1 von 341) der adenomatösen Hyperplasie I° ohne Atypien sind in ein Adenokarzinom des Endometrium vorangeschritten. Ähnliche Angaben finden sich in der Literatur. So schreiten laut Jobo (1996) 2 % der Hyperplasien ohne Atypien und dagegen 23 % der Hyperplasien mit Atypien in ein Karzinom voran. Bei der komplexen Hyperplasie mit Atypien ist die Hysterektomie adäquat, da in zahlreichen Fällen im Hysterektomiepräparat ein *carcinoma in situ* oder ein Endometriumkarzinom gefunden wurde. Es kann auch der Fall eintreten, dass die Histologie negativ ist, weil mit der Polypektomie alles entfernt worden ist. In Problemfällen sollte daher immer Stufenschnitte angefertigt werden.

Die zystische Endometrium-Atrophie kann mikroskopisch eine Endometrium-hyperplasie vortäuschen. Die zystische Atrophie kann von der einfachen Hyperplasie durch ihr Verhalten während der Abrasio unterschieden werden. In der Kürettage kollabieren die Drüsen während der Prozedur. Im Präparat sind die atypischen Drüsen durch wenig dazwischenliegendem Stroma getrennt. Dagegen kollabieren die Drüsen in der Hysterektomie nicht, sind aber erweitert und die Linien einer Zellschicht oft abgeflacht (Dallenbach-Hellweg 1996, Löning 2003, Lax 2005). Als Problem mit der gegenwärtigen WHO-Klassifikation (2003) stellt sich die Unterscheidung zwischen der komplexen atypischen Hyperplasie und dem hoch differenziertem endometrioidem Adenokarzinom dar (Lax 2005).

Die Therapie der Hyperplasie ist von klinischen Faktoren, wie zum Beispiel Fertilität der jungen Frau und Operationsrisiko der älteren Frau, sowie dem Ergebnis der histologischen Untersuchung abhängig.

## 5.4 Polypen

In 54 % der Gesamtfälle wurde ein Polyp, hauptsächlich zwischen den 50. bis 70. Lebensjahr diagnostiziert. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Reslova et al. (1998) in einer klinischen Studie über Endometriumpolypen. So lagen 81 % (n=152) der Fälle in der Postmenopausen-Gruppe, bei denen ein Endometriumpolyp diagnostiziert wurde, in einem Alterspeak zwischen dem 51. bis 70. Lebensjahr. In der Prämenopausen-Gruppe war mit 61 % von n= 93 hauptsächlich das Alter zwischen 41 und 50 Jahren vertreten (Reslova et al. 1998). In dieser Arbeit sind in der 1. Altersgruppe (*jünger als 30 Jahre*) zwar 60 % angegeben, jedoch muss man hier die sehr kleine Fallzahl (n= 9) kritisch betrachten. Auch Löning et al. (2001) sehen die Endometriumpolypen als Rarität bei Frauen unter 35 Jahren. Sherman at al. geben die Prävalenz in der Gesamtpopulation der Frauen bei 24 % an, am häufigsten bei über 40jährigen und dagegen extrem selten vor der Menarche.

Beim Endometriumpolypen muss man eine fokale Endometriumhyperplasie differentialdiagnostisch in Betracht ziehen. Hier ist das handwerkliche Geschick des Operateurs gefragt. Oft bleibt kaum ein Kriterium zur Diagnosestellung, als nur der fibrovaskuläre Stromakern und das zum Teil vollständige Oberflächenepithel. Polypen können überall im Bereich des Endometriums auftreten.

Die Einteilung der Endometriumpolypen erfolgt nach hyperplastisch, atrophisch und funktional. 53% der Polypen in dieser Statistik wiesen ein glandulär-zystisches Bild auf, das ist ein typischer Befund für die Peri- und Postmenopause.

Der einfache Endometriumpolyp ist im Gegensatz zum adenomatös-atypischen Endometriumpolyp keine Präkanzerose. Differentialdiagnostisch muss eine Hyperplasie, ein polypoides Adenokarzinom, ein Adenofibrom und ein Adenosarkom unterschieden werden. In dieser Studie sind 6,8 % der Polypen mit einem Endometriumkarzinom beschrieben. Auch Peterson und Novak (1956) stellten fest, dass mehr als 5 % der Polypen in ein Karzinom übergehen können.

Darüber hinaus können 12 bis 34 % der Uteri mit Endometriumkarzinom auch Polypen bzw. polypoide Strukturen aufweisen (Peterson und Novak 1956, Salm 1972). Eine derartige explizite Trennung von Endometriumkarzinom mit polypoiden Strukturen und Polypen mit Karzinomanteilen erfolgte aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Arbeit nicht.

Besonders bei den Frauen über 60 Jahren bleiben viele Polypen unbemerkt. Meist ist ein cavumausfüllender Polyp ohne klinische Symptome.

In der Literatur findet sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Endometriumpolypen und einer Tamoxifentherapie. So fanden Deligdisch et al. (2000) bei 162 von 700 Patientinnen (23%) Korpusschleimhautpolypen. Dallenbach-Hellweg et al. (2000) konnten bei 55 % der Patientinnen mit einer Tamoxifen-Dosis von 20 mg/Tag und bei 70 % der Patientinnen mit einer Dosis von 30 mg/Tag Polypen nachweisen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Dosis des Tamoxifens die Häufigkeit des Auftretens von Endometriumpolypen beeinflusst. Neben den Endometriumpolypen werden zusätzlich Leiomyome mit Atypien bei Patientinnen mit einer Tamoxifentherapie bei Mammakazinom beschrieben (Kimya et al. 1994). Es ist nicht genau geklärt, ob die atypischen Veränderungen des Leiomyoms mit der Tamoxifentherapie zusammenhängen. Sicher ist die erhöhte Inzidenz von Polypen unter Tamoxifen, zweimal höher bei Endozervikalpolypen und dreimal höher bei Endometriumpolypen als ohne Tamoxifen (Lahti et al. 1993).

## 5.5 Karzinome

Beim Endometriumkarzinom scheint es sich, ähnlich wie beim Mamma- und Ovarialkarzinom, um ein hormonabhängiges Karzinom zu handeln, da Östrogen- bzw. Progesteronrezeptoren in den Tumorzellen nachweisbar sind. So ist es bei 60 bis 70 % der Karzinome (Beckmann et al. 1997). Laut Grady et al. (1992) erhöhen Östrogenmonotherapien in der Postmenopause signifikant das Endometrium-

karzinom-Risiko. In den letzten 20 Jahren liefen mehrere klinikopathologische, immunhistochemische und molekulargenetische Studien.

In der Literatur ist eine leicht erhöhte Endometriumkarzinomrate bei Frauen mit einer adjuvanten Tamoxifen-Therapie eines Mammakarzinoms zu finden. Das Verhältnis der Endometriumkarzinom-Entstehung ohne Tamoxifen versus Tamoxifen-Therapie liegt zwischen 1 : 3 (Beckmann et al. 1997). Das Auftreten eines Endometriumkarzinoms unter Tamoxifentherapie ist von der Tagesdosis unabhängig, aber steigt mit langanhaltender Tamoxifeneinnahme über Jahre (Bergman et al. 2000). Selten wurde eine Verdoppelung der Inzidenz von Endometriumkarzinomen nach ein- oder zweijähriger und Vervierfachung nach fünfjähriger Tamoxifeneinnahme beschrieben, wobei allerdings dieses Ereignis insgesamt selten war. Die absolute Verminderung der Inzidenz von kontralateralem Brustkrebs war ungefähr doppelt so hoch wie die absolute Zunahme der Endometriumkarzinome. Die Zunahme der Mortalität wegen Endometriumkarzinomen oder Lungenembolien betrug nach fünf Jahren adjuvanter Tamoxifentherapie etwa 0,2% pro Dekade (Scharl A 2002).

In der Literatur findet sich die „Gestagenhypothese“. Durch endogen oder exogen verursachte Gestagendominanz entstehen muzinöse Metaplasien im Endometrium. Es wird ein „Typenwandel zum muzinösen und klarzelligen Karzinom“ ausgelöst durch Gestagene und Tamoxifen diskutiert (Dallenbach-Hellweg).

Endometriumkarzinome treten häufig erst in der Postmenopause auf, wie auch diese Arbeit zeigt. Nur ein bis acht % des Endometriumkarzinoms treten bei Frauen unter 40 Jahren auf. In der Literatur werden einzelne Fälle von Frauen unter 30 Jahren mit Endometriumkarzinom berichtet, dabei ist die jüngste Patientin 15 Jahre alt (Crissman et al. 1981). Ein Viertel der betroffenen Frauen sind bei Diagnosestellung des Endometriumkarzinoms prämenopausal, circa 5 % sind jünger als 40 Jahre (Gallup und Stock 1984).

Die untersuchten Endometriumkarzinome gehörten histopathologisch mehrheitlich zu den endometrioiden Karzinomtypen. Ähnliche Ergebnisse berichtete Hoffman 1995. Kurman et al. nennen einen Anteil von 41 %.

In 17 Fällen ist ein Übergang von einer Endometriumhyperplasie in ein Karzinom beschrieben, was einer geringen Fallzahl entspricht. Die adenomatöse Hyperplasie III° (komplexe Hyperplasie mit Atypien nach der neuen WHO-Klassifikation) ist mit 61 % vertreten und gilt als Präkanzerose. Die atypische Endometriumhyperplasie wird als Ursache des Typ I Karzinoms diskutiert. Diese sind östrogenabhängig und machen ca. 80% der Endometrium-Karzinome aus. Der Häufigkeitsgipfel des Auftretens liegt zwischen dem 55. und 65. Lebensjahr (Lax 2005). In dieser Arbeit liegt der Häufigkeitsgipfel um das siebzigste Lebensjahr, allerdings muss berücksichtigt werden, dass eine strenge Einteilung nach den Entstehungstypen des Endometriumkarzinoms nicht erfolgte.

Regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen reduzieren die Endometriumkarzinom-Inzidenz. Diese Untersuchungen lassen ein Endometriumkarzinom frühzeitig erkennen. In dieser Arbeit war der Hauptanteil der Karzinome hochdifferenziert, bei 87 (circa 62 %) Patientinnen (CIS, G1 und G1 mit Übergang zu G2). Wohingegen Aberle 1991 Werte von G1 mit 29,9 %, G2 mit 43,2 % und G3 mit 26,8 % angeben. Laut den Daten des Münchener Tumorregister werden 75 % der Patientinnen im Stadium FIGO I diagnostiziert (Kurzeder et al. 2007). Zu ähnlichen Angaben kommen auch Creasman et al. (2003), so werden 72 % der Fälle das Endometriumkarzinom im Stadium I, in 12 % im Stadium II, in 13 % im Stadium III und 3 % im Stadium IV diagnostiziert.

## 5.6 Menopausenstatus

Entscheidend für diese Studie war, ob sich die Frau in der Prä-, Perimenopause bzw. in der Menopause befindet. In 38 % der Fälle hat sich die Patientin vor und in 56 % der Fälle in der Peri- bzw. Menopause befunden.

Bei ca. 60 % der Patientinnen in der Menopause sind ein Endometriumpolyp, bei ca. 16 % ein Endometriumkarzinom und bei ca. 12 % eine Endometriumhyperplasie diagnostiziert worden. Bei postmenopausalen Frauen sind häufig Endometriumpolypen auch ohne Hormontherapie zu finden (Bakour et al. 2002). Bei Löning et al. findet sich beim Endometriumkarzinom dagegen eine Verteilung: 70 - 80 % postmenopausale, 10 - 15 % perimenopausale und 5 % prämenopausale Patientinnen. Dagegen nennen Bokhman et al. (1983) Zahlen von 66 % postmenopausalen und 24 % prämenopausalen Patientinnen.

Die meisten Patientinnen mit einer Blutungsstörung unter einer Hormontherapie in der Anamnese haben eine Atrophie der Mukosa (Maia et al. 1996).

## 5.7 Hormontherapien

Mehr als 50 Millionen Frauen weltweit, davon etwa 10 Millionen in den USA, nehmen orale Kontrazeptiva ein (Deligdisch, 2000). Auch viele Frauen in Deutschland nehmen Hormone zur Antikonzeption ein, dafür werden in der Regel bi- und triphasische Präparate verwendet. Längerfristig kann es zu fokalen Anomalien im Endometrium kommen, welche aber reversibel sind. Circa. ein bis vier Monate nach Absetzen des Präparates bilden sich die „Normabweichungen“ zurück.

Die Endometriumreaktion ist nicht nur abhängig von Art (Kombi- oder Sequenztherapie), Dosis und Dauer der Hormongabe, sondern auch von intrinsischen Faktoren wie zum Beispiel Status des Endometriums vor Therapiebeginn und die endogene Hormonstimulation (Deligdisch, 1993). Eine ausschließliche Östrogensubstitution kann zu einer zeit- und dosisabhängigen Anstieg der Inzidenz vom Endometriumkarzinom bis auf das 10fache führen (Breckwoldt et al. 1998). Das Endometrium reagiert bereits auf geringe Konzentrationen von Östrogenen, bei höheren Dosen meist mit pathologischen Effekten. So führen in Kaninchen anhaltende hohe Dosen Östrogen zu einem Karzinom, beim Affen dagegen zu

einer Atrophie (Sherman et al. 2002). Beim Menschen finden sich eher eine Hyperplasie und ein endometroides Adenokarzinom (Sherman et al. 2002).

Eine kombinierte Hormontherapie mit Östrogenen und Gestagenen sowie die kontinuierliche Einnahme eines Ovulationshemmers führen zu einer Atrophie des Endometriums, einer Amenorrhoe und einer Reduzierung des Endometriumkarzinom-Risikos (Kuhl 2002). Unter der Gestagentherapie, zum Beispiel wegen eines Uterus myomatous, kommt es zu einer diffusen Endometriumatrophie. Östrogensubstitution und zusätzliche Gabe von Gestagenen von mehr als 10 Tagen pro Zyklus normalisiert das Risiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken (Breckwoldt et al. 1998).

Postmenopausale Frauen erhalten oft eine Hormontherapie wegen klimakterischen Beschwerden, incl. Blutungsstörungen, Osteoporose zur Reduzierung des Frakturrisikos, Koronare Herzerkrankung und Hyperlipoproteinämie (Lux et al. 2007).

Leider sind in über 56 % keine Angaben über eine Hormongabe gemacht worden, so dass keine repräsentativen Ergebnisse zustande kommen.

Hier soll ein besonderes Augenmerk auf Tamoxifen und Fareston, die zur Therapie des Mammakarzinoms verabreicht werden, gelegt werden. Unter Tamoxifen kommt es überwiegend zu gutartigen Proliferationen (fokale Hyperplasien und Polypen). In einer Untersuchung von Schmidt aus dem Jahr 2004, die 125 Patientinnen während oder nach einer Tamoxifentherapie umfasst, finden sich 53,6 % Endometriumpolypen, 29,6 % Endometriumatrophien, 2,4 % Hyperplasien und nur 3,2 % Endometriumkarzinome (Schmidt 2006). 50 % der Patientinnen mit einem Mammakarzinom, die mit Tamoxifen über sechs bis 36 Monate behandelt wurden wiesen Veränderungen am Endometrium (Polypen, Hyperplasie oder Adenokarzinom) auf (De Muylder et al. 1991). In einer Studie von Gerber et al. (2006) wurden von 226 postmenopausalen Brustkrebs-Patientinnen mit 20 mg/d Tamoxifen für  $\geq 12$  und  $\leq 48$  Monate 173 (76,5%) untersucht. In einem Arm wurde Tamoxifen weitergegeben und im zweiten Arm erhielten die Patientinnen Anastrozol. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen

in der Inzidenz der vaginalen Blutung. Nach sechs Monaten Therapie zeigte sich eine signifikante Reduktion der Endometriumdicke bei Anastrozol.

Corley et al. (1992) berichten von vier Fällen mit Polypen unter Tamoxifentherapie, wovon alle Patientinnen zystischen Polypen und drei Patientinnen mit fokal adenomatöse Veränderungen aufwiesen. Tamoxifen-assoziierte Polypen haben häufig ein myxoides und ödenomatoses Stroma. Sie variieren in Größe und Gestalt. In einer randomisierten Studie von Kedar et al. erhielten 111 Frauen, die gesund waren und Brustkrebs in der Familienanamnese aufwiesen, Tamoxifen oder Placebo. Patientinnen mit Tamoxifen hatten eine höhere Endometriumdicke oder häufiger Pathologien. Endometriumhyperplasien traten in 16 % in der therapierten Gruppe, gegenüber keiner in der Kontrollgruppe auf. Dallenbach-Hellweg et al. 2000 untersuchten postmenopausale Frauen mit einem Mammakarzinom vor, während und nach einer Tamoxifentherapie, ca. die Hälfte der Endometriumveränderungen zeigten eine einfache oder zystische Atrophie, 55 – 76 % wiesen einen zystisch-atrophischen Polypen oder eine regressive Hyperplasie auf. Im Gegensatz dazu hatten lediglich zwei von 11 Patientinnen mit einem Mammakarzinom vor der Tamoxifentherapie eine Endometriumatrophie. Viele Patientinnen hatten mehr als nur eine Läsion (z.B. Polyp und Metaplasie) (Dallenbach-Hellweg et al. 2000). Hier zeigte sich eine Abhängigkeit von der Tamoxifendosis. Östrogene stimulieren das endometriale Drüsenwachstum und Antiöstrogene wie synthetisches Gestagen und Tamoxifen induzieren eine Atrophie des Endometriums. Die Stimulation der endozervikalen Drüsen und Reservezellen, kann die endozervikal-typische Metaplasie im restlichen oder atrophischen Endometrium induzieren, die eine Vorstufe zur atypischen Hyperplasie vom Endozervikaltyp oder Karzinoms bildet (Dallenbach-Hellweg et al. 2000).

## 6. Thesen

Das Alter der Frau ist entscheidend für das Auftreten einer glandulär-zystischen Hyperplasie bzw. eines glandulär-zystischen Polypens.

Beim Auftreten einer glandulär-zystischen Hyperplasie (einfache und komplexe Hyperplasie ohne Atypien) sollte eine Kontrollabrasio in drei Monaten erfolgen.

Die Hyperplasien des Endometriums treten im Alter zurück, dafür die Endometriumkarzinome verstärkt auf.

Das Auftreten eines Endometriumpolypens ist ein typischer Befund in der Menopause.

Mit zunehmender Größe des Endometriumpolypens steigt das Risiko ein Endometriumkarzinom zu entwickeln.

Es besteht eine Abhängigkeit zwischen der Hormoneinnahme (Kontrazeption oder therapeutisch) und dem Auftreten einer glandulär-zystischen Hyperplasie bzw. eines glandulär-zystischen Polypens.

Eine exakte Anamnese, die Erhebung der medikamentösen Vorgeschichte (zum Beispiel welches Hormonpräparat, wann, wie lange etc. eingenommen wurde) sind bei Veränderungen der Endometrium-Morphologie nicht nur für den Pathologen wichtig. Das Endometrium ist in den einzelnen Lebensphasen unterschiedlich mit Hormonrezeptoren besetzt, daher reagiert es diffizil. Dies hat wiederum Einfluss auf die weiterführende Therapie.

Bei Blutungen ist ebenfalls die Anamnese sehr wichtig.

Die Aromatasehemmer (z. B. Letrozol) werden zur Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt. Dieser Substanzgruppe ist bisher kein erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom wie für die Antiöstrogene (z. B. Tamoxifen) nachzuweisen.

Eine Endometriumhyperplasie schreitet eher in ein Endometriumkarzinom voran, wenn zytologische Atypien nachweisbar sind, was ein erhöhtes Risiko bedeutet. Dann sollte eine Hysterektomie wie in der Universitätsfrauenklinik Rostock erfolgen.

Matronenpolypen finden sich bei älteren Frauen (60 bis 80 Jahren), die keine Symptome haben. Diese Patientinnen kommen häufig wegen Harninkontinenz bei Prolaps und/oder descensus vaginae.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Akkad AA, Habiba MA, Ismail N, Abrams K, Al-Azzawi (1995): Abnormal bleeding on hormone replacement: the importance of intrauterine structural abnormalities. *Obstet Gynecol* 86: 330-334
2. Albers JR, Hull SK, Wesley RM (2004): Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Physician* 69: 1915-1926, 1931-1932
3. Bakour SH, Gupta JK, Khan KS (2002): Risk factors associated with endometrial polyps in abnormal uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 76: 165-168
4. Beckmann MW, Mohrmann T, Niederacher D (1997): Wirkungsmechanismen von Steroidhormonen und Steroidhormonantagonisten und ihre Bedeutung für die Tumorkarzinogenese. *Gynäkologe* 30: 617-623
5. Beckmann MW, Braendle W, Brucker C et al. (2003): Konsensus-Empfehlungen der DGGG zur Hormontherapie (HAT) im Klimakterium und in der Postmenopause. *Frauenarzt* 44: 138-141
6. Ben-Yehuda OM, KimYB, Leuchter RS (1998): Does hysteroscopy improve upon the sensitivity of dilatation and curettage in the diagnosis of endometrial hyperplasia or carcinoma? *Gynecol Oncol* 68: 4-7
7. Bergman L, Beelen MLR, Gallee MPW, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE, and the Comprehensive Cancer Centres'ALERT Group (2000): Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Lancet* 356: 881-887
8. Böing C, Kimmig R (2007): Therapieoptionen in der Rezidivsituation des Endometriumkarzinoms. *Gynäkologe* 40: 44-48

9. Bokhman JV (1983): Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 15: 10-17
10. Breckwoldt M, Keck C, Karck U (1998): Hormonelle Substitutionstherapie und Endometriumkarzinomrisiko. *Der Gynäkologe*, pp 877-884
11. Buchweitz O, Diedrich K, Malik E (2000): Diagnose uteriner Blutungen, *Gynäkologe* 33: 634-644
12. Burmucic R, Hofmann P, Schenk M, Pickel H (1998): Total hysteroscopic endometrium resection: a critical analysis of indications, technique and results. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 38: 119-130
13. Chen BH, Giudice LC (1998): Dysfunctional uterine bleeding. *West J Med* 169: 280-284
14. Cohen CJ, Rahaman J (1995): Endometrial cancer. Management of high risk and recurrence including the Tamoxifen controversy. *Cancer* 76: 2044-2052
15. Corley D, Rowe J, Curtis M, Hogan W, Noumoff JS, Livolsi VA (1992): Postmenopausal bleeding from unusual endometrial polyps in women on chronic tamoxifen therapy. *Obstet Gynecol* 79: 111
16. Cosson M, Dubreucq-Fossaert S, Querleu D, Leroy JL, Crépin G (1998): Adenomyosis and fertility. *Contracept Fertil Sex* 26(7-8): 605-607
17. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN et al. (1987): Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 60: 2035-2041
18. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P et al. (2003): Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 83: 79-118

19. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, Shellhas HF (1981): Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 57: 699-704
20. Dallenbach-Hellweg G, Weber J, Stoll P, Velten CH (1971): Zur Differentialdiagnose adenomatöser Endometrium-Hyperplasien junger Frauen. *Arch Gynäkol* 210: 303
21. Dallenbach-Hellweg G, Poulsen H (1996): *Atlas of endometrial histopathology* – 2., rev. and expanded ed. – Berlin Heidelberg New York: Springer
22. Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, Hellberg P, Bourne T, Kreuzwieser E, Dören M, Rydh W, Rudenstam G, Granberg S (2000): The endometrium in breast cancer patients on tamoxifen. *Arch Gynecol Obstet* 236: 170-177
23. Dallenbach-Hellweg G, Poulsen H (1985): *Atlas der Histopathologie des Endometriums*. Springer Berlin Heidelberg New York Tokyo
24. Deligdisch L (2000): Hormonal Pathology of the Endometrium. *Modern Pathology* 13: 285-294
25. Deligdisch L (1993): Effects of hormone therapy on the endometrium. *Modern Pathology* 6: 94
26. De Muylder X, Neven P, De Somer M, Van Belle Y, Vanderick G, De Muylder E (1991): Endometrial lesions in patients undergoing tamoxifen therapy. *Int J Gynecol Obstet* 36: 127-130
27. Finas D, Hornemann A, Diedrich K, Altgassen C (2007): Prognosefaktoren und Prognose des Endometriumkarzinom. *Gynäkologe* 40: 27-33

28. Fortier KJ (1986): Postmenopausal bleeding and the endometrium. Clin Obstet Gynecol 29(2): 440-445
29. Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, Iwai K, Iwasaka T, Sugimori H (1998): Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry in endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 69: 220-225
30. Gallup DG, Stock RJ (1984): Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. Obstet Gynecol 64: 417-420
31. Gerber B, Krause A, Küchenmeister I (2000): Präventive und adjuvante Hormontherapie des Mammakarzinoms. Nur Trends oder bereits Standards?. Deutsches Ärzteblatt, Jg.97, 44: 2947-2951
32. Gerber B, Krause A, Muller H, Reimer T, Kulz T, Makovitzky J, Kundt G, Friese K (2000): Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: A prospective long-term study using transvaginal ultrasound. J Clin Oncol: 3464-3470
33. Gerber B, Krause A, Reimer T, Mylonas I, Makovitzky J, Kundt G, Janni W (2006): Anastrozole versus Tamoxifen Treatment in Postmenopausal Women with Endocrine-Responsive Breast Cancer and Tamoxifen-Induced Endometrial Pathology. Clin Cancer Res 12: 1245-1250
34. Gerber B, Krause A, Kuelz T, Quasmeh A, Reimer T, Friese K (1999): Rating of transvaginal sonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. Zentralbl Gynakol 121: 143-148
35. Gibson M, Badger GJ, Byrn F, Lee KR, Korson R, Trainer TD (1991): Error in histologic dating of secretory endometrium: variance component analysis. Fertil Steril. 56 (2): 242-7.

36. Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR et al. (1990): Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. Am J Obstet Gynecol 163: 119
37. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA et al. (2004): The process for continuous improvement of the TNM classification. Cancer 100: 1-5
38. Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al. (1992): Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med 117: 1016-1037
39. Grady D, Ernster VL (1997): Hormone replacement therapy and endometrial cancer: are current regimes safe? J Natl Cancer Inst 89: 1088-1089
40. Granberg S, Wikland M, Karlsson B (1991): Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormalities. Am J Obstet Gynecol 164: 47
41. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER (1999): The Menopause. Lancet 353: 571-580
42. Grulich D, Hagen A, Morack A (1996): Prognosefaktoren und Behandlungsergebnisse beim Endometriumkarzinom. Zentralbl Gynakol 118: 154-163
43. Haller H, Matejcic N, Rukavina B, Krasevic M, Rupcic S, Mozetic D (1996): Transvaginal sonography and hysteroscopy in women with postmenopausal bleeding. Int J Gynecol Obstet 54: 155-159
44. Helmberger TK, Jakobs TF, Reiser MF (2003): Technik und Methodik der Uterusmyomembolisation. Radiologe 43: 634-640

45. Hempel E, Böhm W, Carol W, Klinger G (1977): Zur Problematik von Bestimmung und Beurteilung der Östrogen-Aufbaudosis am menschlichen Endometrium. Zentralbl Gynäkol 99: 1060
46. Hoffmann K, Neklyudov, Deligdisch L (1995): Endometrial carcinoma in elderly women. Gynecol Oncol 58: 198-201
47. Hornemann A, Finas D, Diedrich K, Altgassen C (2007): Operative Therapie des Endometriumkarzinoms. Gynäkologe 40: 21-26
48. Jobo T, Kazuhiro T, Kuramoto H (1996): Study on the Long-Term Follow-Up of Endometrial Hyperplasia. Int J Clin Oncol 1: 163-169
49. Jordan VC, Morrow M (1999): Tamoxifen, Raloxifene, and the Prevention of Breast Cancer. Endocrine Reviews 20: 253-278
50. Kaufmann M et al. (2006): Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie State of Art. W. Zuckerschwerdt Verlag München Wien New York
51. Kedar RP, Bourne TH, Powells TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO, Campbell S (1994): Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. Lancet 343: 1318-1321
52. Kimya Y, Cengiz C, Tolunay S (1994): Endometrial polyps, cystic glandular hyperplasia and atypical leiomyoma associated with tamoxifen therapy. Int J Gynaecol Obstet. 46: 69-70
53. Kuhl H (2002): Sind Estrogene Karzinogene? J für Menopause 9: 19-28

54. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ (1985): The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of untreated hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 56: 403-412
55. Kurzeder C, Sauer G, Kreienberg R (2007): Epidemiologie des Endometriumkarzinoms. *Gynäkologe* 40: 10-13
56. Lahti E, Blanco G, Kauppila A, Sarkkinen MA, Taskinen P, Laatikainen T (1993): Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 81: 660
57. Lax SF (2002): Molekulare Pathogenese des Endometriumkarzinoms auf Basis eines dualistischen Modells. *Zentralbl Gynakol* 124: 10-16
58. Lee KR, Scully RE (1989): Complex endometrial hyperplasia and carcinoma in adolescents and young women 15 to 20 years of age. A report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol* 8: 201-213
59. Lehrserie Nr. 116 Uteruspathologie von Lax, Graz 2005 (Internationale Akademie für Pathologie, Deutsche Abteilung e.V.)
60. Lehrserie Nr. 70: Pathologie der Portio, der Cervix und des Endometriums von Löning und Riethdorf, Hamburg 2002 (Internationale Akademie für Pathologie, Deutsche Abteilung e.V.)
61. Löning T (2001): Endokrinologie, Orthologie und Funktionsdiagnostik des Endometriums. In: Löning T, Riethdorf L (Hrsg.) *Pathologie der weiblichen Genitalorgane III. Pathologie des Uterus, der Vagina und Vulva*. Springer-Verlag, S. 487
62. Löning T, Reusch U, Thomsson C (1999): Algorithmus der Klinik und Pathologie des Endometriumkarzinoms. *Der Pathologe*: 63-71

63. Lux MP, Schrauder M, Beckmann MW, Müller A (2007): Hormonapplikation und gynäkologische Tumortherapie. Einfluss auf den Knochenstoffwechsel. *Gynäkologe* 40: 621-628
64. Maia H, Barbosa IC, Farias JP, Ladipo OA, Coutinho EM (1996): Evaluation of the endometrial cavity during menopause. *Int J Gynecol Obstet* 52: 61-66
65. Malinova M, Pehlivanov (1996): Transvaginal sonography and progesterone challenge for identifying endometrial pathology in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* 52: 49-53
66. Mc Kay DG, Hertig AT, Bardawil W, Velardio JT (1956): Histochemical observations on the endometrium: I. Normal endometrium. II. Abnormal endometrium. *Obstet Gynecol* 8: 22, 140
67. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ (2004): Endometrial hyperplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv* 59 (5): 368-378
68. Müller R (2003): Indikationen und Techniken der hysteroskopischen Myomresektion In: GAUWERKY JFH (Hrsg.): *Uterus myomatous*. Springer, Berlin: 117-125
69. Nagele F, O'Connor H, Davies A, Badawy A, Mohamed H, Magos A (1996): 2500 outpatient diagnostics hysteroscopies. *Obstet Gynecol* 88: 87-92
70. Nasri MN, Shepherd JH, Setchell ME, Lowe DG, Chard T (1991): The role of vaginal scan in measurement of endometrial thickness in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 98: 470
71. Novac L, Grigore T, Cernea N, Niculescu M, Cotarcea S (2005): Incidence of endometrial carcinoma in patients with endometrial hyperplasia. *Eur J Gynaecol Oncol.* 26(5): 561-563

72. Nordström B, Bergstrom R, Strang P (1998): Prognostic index models in stage I and II endometrial carcinoma. *Anticancer Res* 18: 3717-3724
73. Nyholm HCJ, Nielsen AL, Norup P (1993): Endometrial cancer in postmenopausal women with and without previous estrogen replacement treatment: Comparison of clinical and histopathological characteristics. *Gynecol Oncol* 49: 229-235
74. Ortmann O, König K (2005): Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause. *Dtsch Arztebl* 102: A 144-147 [Heft3])
75. Parazzini F, la Vecchia C, Negri E, Riboldi GL, Surace M, Benzi G, Maina A, Chiaffarino F (1999): Diabetes and endometrial cancer: an Italian case-control study. *Int J Cancer* 81: 539-542
76. Peterson WF, Novak ER (1956): Endometrial Polyps. *Obstet Gynecol* 8: 40
77. Pfleiderer A, Breckwoldt M, Martius G (2000): *Gynäkologie und Geburtshilfe*, 3. komplett überarbeitete und neu gestaltete Auflage, Thieme Verlag Stuttgart New York
78. Poulsen HE, Taylor CW, Sabin L (1975): *Histological typing of female genital tract tumors*. WHO, Genf
79. Rageth JC, Bronz L, Granberg S (1995): Tamoxifen und Endometrium: Überwachung und Abklärung endometrialer Veränderungen. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, pp 122-127
80. Remmeli W (1997): *Pathologie Band 4*, 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York
81. Reslova T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vavrova I (1999): Endometrial polyps, a clinical study of 245 cases. *Arch Gynecol Obstet* 262: 133-139

82. Rose PG (1996): Endometrial carcinoma. N Engl J Med 335: 640-649
83. Salm R (1972): The incidence and significance of early carcinomas in endometrial polyps. J Pathol 108: 47
84. Scharl A (2002) State of the Art Meeting Gravenbruch: Adjuvante hormonelle Therapie in der Prämenopause
85. Schmidt D (2006): Endometriumveränderungen nach Tamoxifen-Therapie. Pathologe 27: 27-32
86. Schmidt D, Horn LC (2002): Präkanzeröse Läsionen des Endometriums und Veränderungen unter Tamoxifen-Therapie. Zentralbl Gynakol 124: 3-9
87. Schrager S (2002): Abnormal Uterine Bleeding Associated with Hormonal Contraception. Am Fam Physician 65: 2073-2080, 2083
88. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ et al. (1994): Histological typing of female genital tract tumours, 2nd edn. World Health Organisation (WHO), Berlin Heidelberg New York
89. Sherman ME, Mazur MT, Kurman RJ (2002): Benign Diseases of the Endometrium aus Kurman RJ (Hrsg.): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5. Aufl., Springer-Verlag New York
90. Shoff SM, Newcomb PA (1998): Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer. Am J Epidemiol 148: 234-240
91. Silva EG, Tornos CS, Follen-Mitchell M (1994): Malignant neoplasms of the uterine corpus in patients treated for breast carcinoma: the effects of tamoxifen. International Journal of Gynecological Pathology 13(3): 248-258

92. Silver SA, Sherman ME (1998): Morphologic and endometrial lesions. *Int J Gynecol Pathol* 17: 140-145
93. Sivridis E, Giatromanolaki A (2001): Prognostic aspects on endometrial hyperplasia and neoplasia. *Virchows Arch* 439: 118-126
94. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, (for The Acs Prostate Cancer Advisory Committee), Levin B, Byers T, Rothenberger D, Brooks D, (for The Acs Colorectal Cancer Advisory Committee), Creasman W, Cohen C, Runowicz C, Saslow D, (for the ACS Endometrial Cancer Advisory Committee), Cokkinides V (2001): American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer: Update of Early Detection Guidelines for Prostate, Colorectal, and Endometrial Cancers. *CA Cancer J Clin* 51: 38-75
95. Spencer CP, Cooper AJ, Whitehead MI (1997): Fortnightly review: Management of abnormal bleeding in women receiving hormone replacement therapy. *BMJ* 315: 37-42
96. Stygar D, Muravitskaya N, Eriksson B, Eriksson H, Sahlin L (2003): Effects of SERM (selective estrogen receptor modulator) treatment on growth and proliferation in the rat uterus. *Reprod Biol Endocrinol*. 1: 40
97. Sukhikh GT, Zhdanov AV, Davydova MP, Slukina TV, Chernukha GE, Samoilova TE, Smelnik VP (2005): Disorders in cytokine gene expression in endometrial hyperplasia and effect on hormone therapy. *Bull Exp Biol Med* 139(2): 235-237
98. Terry P, Baron JA, Weiderpass E, Yuen J, Lichtenstein P, Nyren O: Lifestyle and endometrial cancer risk: a cohort study from the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer* 82 (1999) 38-42

99. Van Leeuwen FE, Benraadt J Coebergh JW, Kiemeney LA, Gimbrere CH, Otter R, Schouten LJ, Damhuis RA, Bontenbal M, Diepenhorst FW, et al. (1994): Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. Lancet 343 (8895): 448- 452
100. Vosse M, Renard F, Coibion M, Neven P, Nogaret JM, Hertens D (2002): Endometrial disorders in 406 breast cancer patients on tamoxifen: the case for less intensive monitoring. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 101: 58-63
101. Weber AM, Belinson JL, Piedmonte MR (1999): Risk factors for endometrial hyperplasia and cancer among women with abnormal bleeding. Obstet Gynecol 93: 594-598
102. WHO Classifikation of Tumours, Pathology & Genetics, Tumours of the Breast and Female Genital Organs, ed. By Tavassoli FA und Devilee P, IARC Press, Lyon 2003
103. Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz J (2002): TNM Klassifikation maligner Tumoren, 6. Auflage, Springer-Verlag

## Tabellenverzeichnis

Tabelle	Bezeichnung	Seite
1	Hyperplasie-Klassifikationen Dallenbach-Hellweg und Poulsen (1996) und WHO (2003)	10
2	Stadieneinteilung des Endometriumkarzinoms gemäß den Kriterien der FIGO1988/ pTNM-Klassifikation	14
3	Zusammenhang Metaplasieanteil und Differenzierungsgrad	16
4	Allgemeine Häufigkeit der Endometriumveränderungen über den Beobachtungszeitraum	20
5	Alterscharakteristika der untersuchten Patientinnen in Gesamtgruppe und in den Diagnosengruppen (Hyperplasie, Polyp, Karzinom, Polyp/Hyperplasie, Polyp/Karzinom, Hyperplasie/Karzinom des Endometriums)	21
6	Verteilung der einzelnen Diagnosengruppen über die Altersgruppen	22
7	Auftreten von Blutungstörungen in den Altersgruppen	25
8	Allgemeine Angaben über Hormontherapie und gestellter Diagnosegruppe	39
9	Zusammenhang zwischen Art der Hormontherapie, gestellter Diagnose und Altersgruppe	40

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	<b>Titel</b>	<b>Seite</b>
<b>1</b>	Altersverteilung: Anzahl der Patientinnen über die Altersgruppen	22
<b>2</b>	Auftreten der Diagnosen in den Altersgruppen	23
<b>3</b>	Prozentuale Verteilung von Blutungsstörungen in den Altersgruppen	24
<b>4</b>	Häufigkeit der Blutungsarten in Abhängigkeit des Lebensalters	26
<b>5</b>	Häufigkeit der Blutungsstörungen innerhalb der aufgestellten Diagnosegruppen	27
<b>6</b>	Prozentualer Anteil der Hyperplasie in den Altersgruppen	28
<b>7</b>	Häufigkeiten der Hyperplasiearten in Abhängigkeit des Alters	29
<b>8</b>	Häufigkeiten der Hyperplasiearten in Übergang in ein Adenokarzinom des Endometriums	30
<b>9</b>	Häufigkeiten der Polyparten	32
<b>10</b>	Verteilung der Polyparten über die Altersgruppen	32
<b>11</b>	Häufigkeiten der Endometriumpolypen mit Karzinomanteilen	33
<b>12</b>	Häufigkeiten der unterschiedlichen Karzinome	34
<b>13</b>	Häufigkeiten der Differenzierungsgrade in den Altersgruppen	35
<b>14</b>	Häufigkeiten der Erkrankung in der Menopause/Perimenopause	36
<b>15</b>	Übersicht über den Menopausenstatus bei den jeweiligen Diagnosengruppen	37

<b>Abb.</b>	<b>Titel</b>	<b>Seite</b>
<b>16</b>	Zusammenhang zwischen Art der Hormontherapie und Alter der Patientin	41
<b>17</b>	Hysterektomiepräparat von Patientin 1, Z. n. Tamoxifenthalerapie mit postmenopausaler Blutung	43
<b>18</b>	Mikroskopischer Befund von Patientin 1: Übersichtsaufnahme, glandulär-zystische Hyperplasie (einfache Hyperplasie) nach Tamoxifenthalerapie, HE-Färbung	44
<b>19</b>	Mikroskopischer Befund von Patientin 2: Papilläres Adenofibrom mit atrophen Endometrium, HE-Färbung. Übersichtsaufnahme (a), zum Teil zystisch erweiterte Drüsen (b)	47
<b>20</b>	Mikroskopischer Befund von Patientin 3: Übersichtsaufnahme einer glandulär-zystischen (einfachen) Hyperplasie (20a) mit Übergang in eine adenomatöse (komplexe) Hyperplasie, komplexe Hyperplasie mit Atypien (20b) in HE-Färbung	49
<b>21</b>	Mikroskopischer Befund von Patientin 3:(a) hochdifferenziertes endometroides Karzinom, das aus einer komplexen Hyperplasie mit Atypien hervorgeht, mit Anteilen eines Fibroleiomyomknotens. (b) Plattenepithelmetaplasien mit herdförmigen Atypien.	50
<b>22</b>	Mikroskopischer Befund von Patientin 4: (a) deziduale Umwandlung im Bereich der Tube, (b) Drüsen der Zervix-Schleimhaut, HE-Färbung	53
<b>23</b>	Mikroskopischer Befund von Patientin 4: Endometrium mit dezidualer Umwandlung und Einblutungen, HE-Färbung	54
<b>24</b>	Mikroskopischer Befund von Patientin 4: Endometrium mit atrophen Drüsen und dezidualer Umwandlung (a), Nekrosen des Endometriums (b), HE-Färbung	55

<b>Abb.</b>	<b>Titel</b>	<b>Seite</b>
<b>25</b>	Mikroskopischer Befund von Patientin 5: Adenomatöse Hyperplasie III° (atypische Hyperplasie) (a) des Endometriums mit Übergang in ein Endometriumkarzinom (b).	58
<b>26</b>	Mikroskopischer Befund von Patientin 5: Atypische Endometrium-Hyperplasie mit Arealen eines serös-papillären Endometriumkarzinoms, HE-Färbung.	59
<b>27</b>	Mikroskopischer Befund von Patientin 9: (a) glandulär-zystische (einfache) Hyperplasie, HE-Färbung. (b) adenomatöse (komplexe) Hyperplasie mit plattenepithelialer Metaplasie, HE-Färbung	66
<b>28</b>	Mikroskopischer Befund von Patientin 9: Adenomatöse (komplexe) Hyperplasie mit Atypien und epitheliale Plattenmetaplasie in den Drüsen, HE-Färbung (a). Anteile des endometroides Frühkarzinoms (b).	67
<b>29</b>	Mikroskopischer Befund von Patientin 10: Fokale granulomatöse Endometritis vom Sarkoidosetyp, HE-Färbung	69

## Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei all denen ganz herzlich bedanken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben:

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. J. Makovitzky für die Überlassung des Themas sowie seine engagierte Betreuung und wertvollen Anregungen in den Phasen der Entstehung der Arbeit.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Dr. H.-J. Kreutzer für seine Anregungen und kritische Durchsicht der Arbeit.

Bei Frau Susanne Höffer und Frauke Winzer bedanke ich mich für die große Unterstützung und Hilfsbereitschaft.

Der Universitäts-Frauenklinik Rostock danke ich für die Bereitstellung der Materialien.

Bei meiner Schwester Katja und meinen Freunden möchte ich mich besonders herzlich bedanken für die unermüdliche Unterstützung, aufmunternden Worte und Geduld sowie die Durchsicht der Skripts.

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich diese vorliegende Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Diese Dissertation wurde weder vorher noch gleichzeitig bei einer anderen Fakultät eingereicht.

Rostock, 01.01.2008

Anja Fernow