Tidsskriftet Tidsskrift for Den norske legeforening

Databasert morfometrisk bildeanalyse ved endometriehyperplasi

TEMA

ANNE ØRBO

Patologisk anatomisk avdeling
Regionsykehuset i Tromsø
9038 Tromsø

JAN P.A. BAAK

Department of Pathology
Free University Hospital
P.O. Box 7057, NL-1007, MB Amsterdam
Nederland

Tidligere studier har vist at bare ca. 20 % av endometriehyperplasier utvikler seg til endometriecancer dersom tilstanden forblir ubehandlet. Fordi behandlingen av hyperplasi ofte har vært hysterektomi for å unngå malignitetsutvikling, har man i virkeligheten overbehandlet et stort antall kvinner. Objektive kriterier som kan forutsi prognose for den enkelte pasient, har ikke vært tilgjengelig. Et spesialtilpasset databasert morfometrisk bildeanalyseprogram har vist seg å kunne selektere de pasientene som ikke utvikler kreft. Systemet er basert på ti kjernekriterier og 12 arkitektoniske kriterier. De tre kriteriene som hadde høyest statistisk forutsigbarhet for å skille mellom kvinner som utvikler malignitet og de som forblir friske, ble kombinert i en klassifiseringsformel, D-skåre (discriminant score). I denne artikkelen gir vi en kort beskrivelse av metoden og praktisk prosedyre for gjennomføring av denne.

Endometriehyperplasi er en samlebetegnelse for en stor gruppe av forandringer i livmorslimhinnen der både kjertler og stroma proliferer. Diagnosen dekker et vidt spektrum som ligger mellom proliferativt endometrium og høyt differensiert karsinom. Ca. 20 % av hyperplasiene utvikler seg til

endometriekarsinom dersom de forblir ubehandlet (1, 2). Rutinediagnostikken av hyperplasier har alltid vært komplisert, dels på grunn av ulik nomenklatur og dels på grunn av usikkerhet med henblikk på lesjonens natur (3- 5).

I 1987 foreslo International Society of Gynecological Pathology (ISGYP) en inndeling av endometriehyperplasier i fire grupper; dels etter arkitektur og dels etter cytologisk atypi. Denne inndelingen (tab 1) ble senere akseptert av WHO (6, 7). Overgangen mellom de ulike gruppene er imidlertid flytende, og forskjellen mellom kompleks atypisk hyperplasi og høyt differensiert karsinom er uklar. Det finnes få langtidsstudier av ubehandlede hyperplasier, og de publiserte studiene som foreligger, er basert på få tilfeller. Både Kurman og medarbeidere og Baak og medarbeidere viser at de fleste krefttilfeller utvikles i gruppene med cytologisk atypi, men at man også finner kreft i gruppene med arkitektoniske forandringer (1, 2). Tradisjonelt har det vært vanlig å anbefale hysterektomi når cytologisk atypi er til stede, mens lesjonene med arkitektoniske forandringer uten cytologisk atypi har vært behandlet med hormoner eller ekspektans med etterfølgende kontroll. Dette betyr i praksis at vi antakelig overbehandler kvinner med cytologisk atypi, mens kvinner med arkitektoniske forandringer underbehandles. Dersom bare 20 % av lesjonene blir maligne, er det en vesentlig andel av kvinner med hyperplasi som hysterektomeres uten grunn. WHOs nomenklatur har vist seg komplisert å benytte i rutinediagnostikken, idet kriteriene er subjektive, og det er vanskelig å gi kliniske anbefalinger på bakgrunn av disse (2, 5, 8 – 10). Regionsykehuset i Tromsø har etablert databasert morfometrisk bildeanalyseteknikk som undersøkelsesmetode ved endometriehyperplasi. I denne artikkelen vil vi gi en kort oversikt og beskrivelse av metoden.

Tabell 2

Tabell 1 Inndelingen av hyperplasier (International Society of Gynecologic Pathology 1987, WHO) bygger på cellulære og arkitektoniske forandringer

Enkel hyperplasi
Økt mengde stroma og kjertler, men forhold mellom dem er ikke endret. Ofte dilaterte kjertler av varierende størrelse. Kjertelepitelet kan være fortykket, men cellulær atypi mangler
Kompleks hyperplasi
Tettliggende kjertler, ofte høyt kjertel epitel med økt mitosetall, men ikke cellulær atypi
Enkel hyperplasi med atypi
Ofte dilaterte papillære kjertler med atypisk epitel. Rikelig stroma mellom kjertlene. Kjertelepitelet er ofte hyperplastisk med store kjerner, tydelig nukleol, atypisk kromatinmønster og tap av polaritet
Kompleks hyperplasi med atypi
Tettliggende, ofte papillære kjertler med lite mellomliggende stroma. Varierende grad av cellulær atypi

Metode

Bakgrunn

Metoden for databasert morfometrisk bildeanalyse av endometriehyperplasi er utviklet gjennom de siste 15 årene av en av forfatterne og hans gruppe (2, 8 – 10). Intensjonen var å utvikle et system der objektive målinger av kjerneatypi og arkitektoniske forandringer kunne inkluderes og bearbeides statistisk. Ved hjelp av disse målingene ble det laget en reproduserbar, objektiv metode som gjør det mulig å gi en bedre prognostisk vurdering og gi individuelle kliniske anbefalinger. Flere medisinske miljøer i Nederland og USA har nå tatt i bruk denne metoden i klinisk diagnostikk.

Prinsipp for metoden

Denne metoden bygger på kjente prinsipper for morfometri og stereologi. Prinsippene er ikke av ny dato, men er blitt mer tilgjengelige på grunn av moderne datateknikk. På bakgrunn av todimensjonale parametere i det histologiske bildet kan tredimensjonale vevsparametere beregnes. Under utvikling av metoden registrerte en av forfatterne og hans medarbeidere et utvalg av morfometriske parametere hos pasienter med hyperplasidiagnose. Den gjennomsnittlige oppfølgingstiden var 17 måneder. Både arkitektoniske parametere og egenskaper ved cellekjernene ble undersøkt (tab 2). For å finne de parametrene som best skilte pasientene med og uten malignitetsutvikling, ble statistiske metoder benyttet, slik som lineær trinnvis regresjonsanalyse og diskriminansanalyse. De tre kriteriene som til sammen viste seg å ha størst forutsigbarhet for kreftutvikling var:

- – Volumprosent stroma
- – Standardavvik (SD) av korteste kjerneakse
- – Overflatetetthet av kjertlene

Tabell

Under utviklingen av metoden ble det brukt ti kjerneparametere og 12 parametere for kjertelarkitektur

Kjernekriterier
Perimeter (middelverdi)
Perimeter (standarddeviasjon)
Areal (middelverdi)
Areal (standarddeviasjon)
Korteste akse (middelverdi)
Korteste akse (standarddeviasjon)
Formfaktor for kjernen (middelverdi)

Formfaktor for kjernen (standarddeviasjon)
Stereologiske kriterier
Volumprosent stroma
Volumprosent epitel
Volumprosent lumen
Volumprosent kjertler
Ytre overflatetetthet av kjertler
Indre overflatetetthet av kjertler
Lengdetetthet av kjertler
Diameter av kjertler
Diameter av lumina
Tykkelse av epitel
Formfaktor
Krumning av kjertler (middelverdi)

Volumprosent stroma var den sterkeste prognostiske enkeltfaktoren og har også vist seg meget reproduserbar. Selv om flere av parametrene enkeltvis kunne skille mellom potensielt benigne og maligne lesjoner, ville en kombinasjon av parametere ha en bedre prognostisk styrke. D-skåre (discriminant score) ble etablert ved å kombinere de tre sterkeste faktorene.

D-skåre = 0,6229 + 0,0439 · (volum prosent stroma) – 3,9934 · Ln (standardavvik av korteste kjerneakse) – 0,1592 · (ytre overflatetetthet av kjertler)

D-skåre-metoden gir tilleggsinformasjon som kan bidra til å forutsi kreftutvikling hos den enkelte pasient (2, 8, 10 – 12).

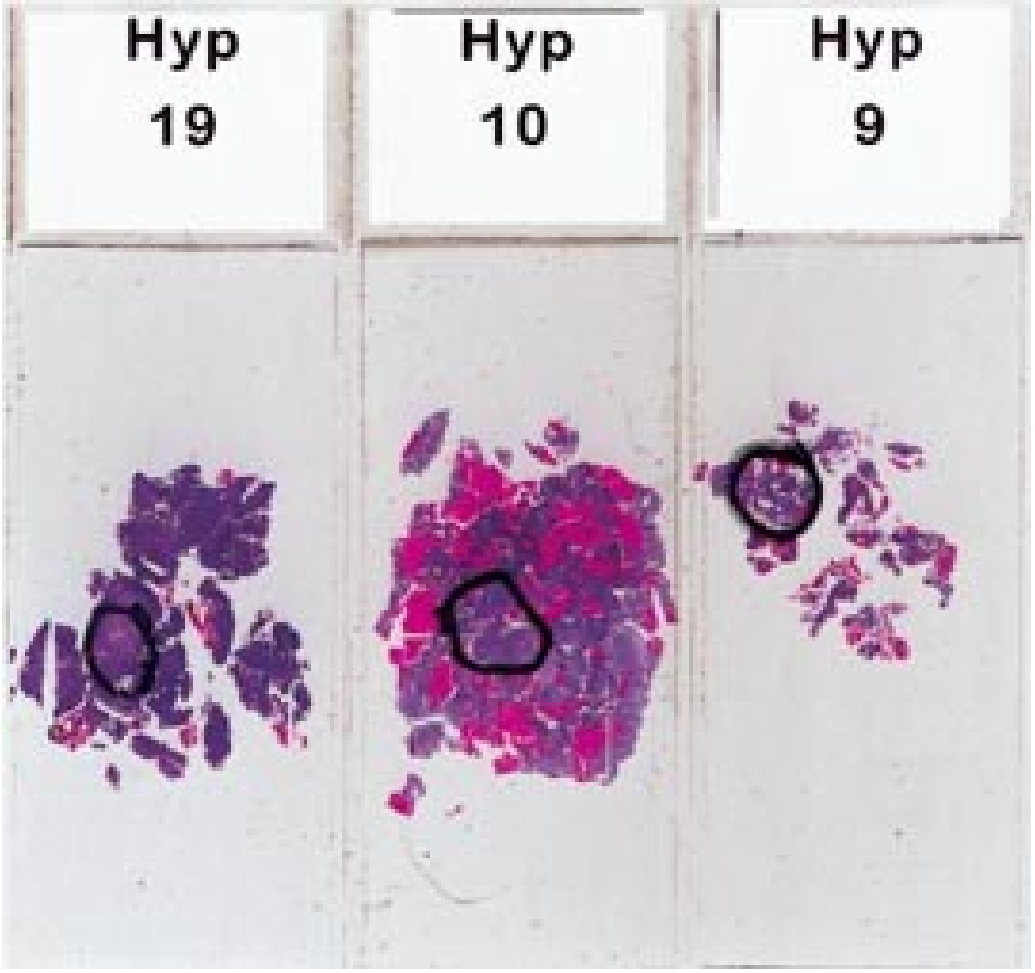
Utstyr

Utstyret vi benytter i Tromsø for å måle og beregne D-skåre er vist i figur 1.

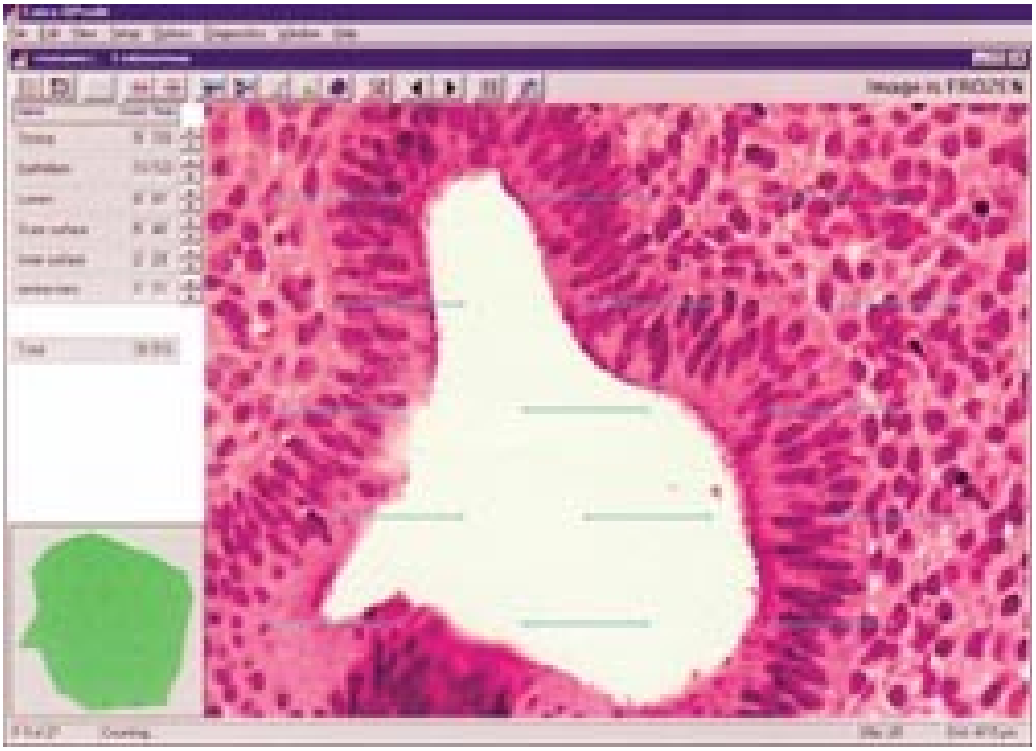
Figur 1 Et videokamera er koblet på et mikroskop og overfører bilder til en datamaskin som viser histologiske bilder og gjør beregninger ved hjelp av et dataprogram

Praktisk prosedyre

Bildeanalysemålingene foretas på fire mikrometer tykke snitt farget med hematoksylin og eosin. Patologen velger ut og merker det mest atypiske området i materialet (fig 2). Analysen omfatter kjertelarkitekturmåling og kjernemåling. I kjertelarkitekturmålinger beregnes volumprosent stroma og ytre overflatetetthet av kjertler ut fra målinger gjort ved 20 gangers forstørrelse. Målepunktene velges ved hjelp av et automatisk rutenettsystem (grid system) i dataprogrammet. Det registreres om endepunktene på hver linje befinner seg i stroma, i kjertelepitel eller i kjertelhulrom. Videre registreres når linjene krysser overgangen mellom stroma og epitel eller epitel og kjertelhulrom, samt antall kjertelhulrom i bildet (fig 3). Kjernemålinger foretas med 100 · oljeimmersjonsobjektiv. Ved hjelp av dataprogrammet bestemmes korteste kjerneakse på mellom 100 og 150 kjerner i kjertelepitelet (fig 4).

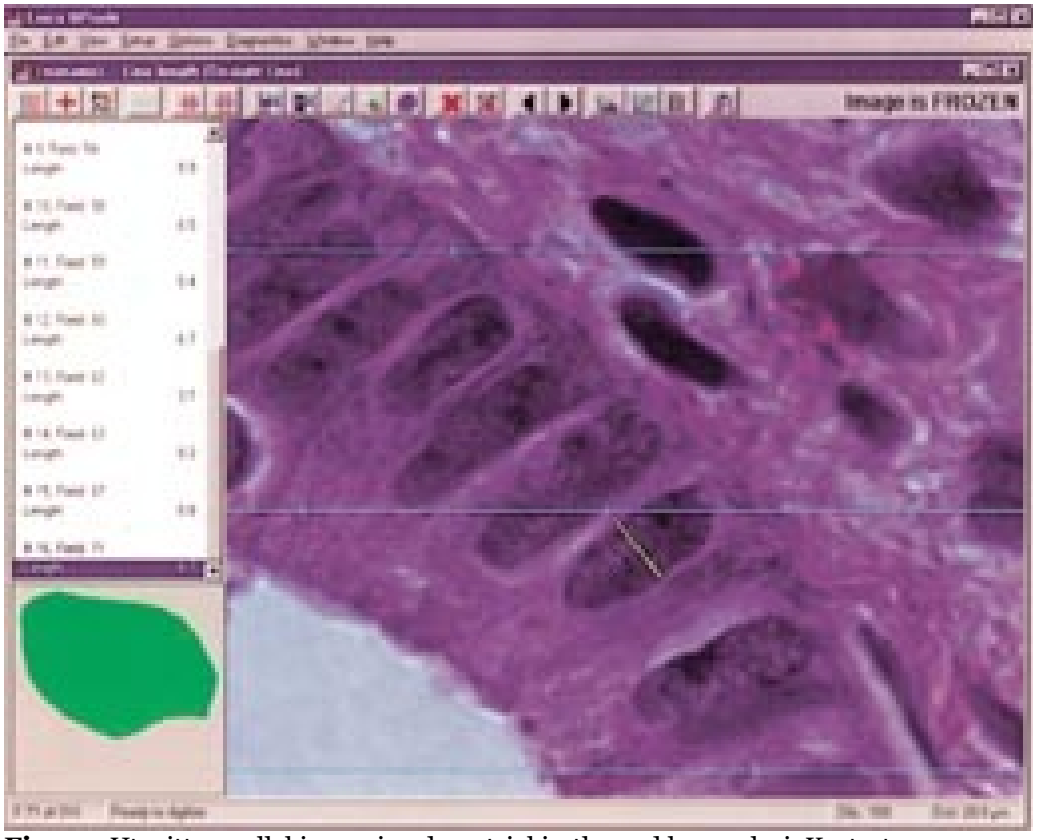


Figur 2 Patologen merker det mest atypiske området i det histologiske snittet før bildeanalysen utføres



Figur 3 Utsnitt av endometriekjertel ved hyperplasi til venstre i bildet, stroma til høyre. Man registrerer hvor endepunktene av hver linje i det automatiske linjesystemet befinner seg og hvilke vevsstrukturer linjene krysser. Det grønne feltet til venstre svarer

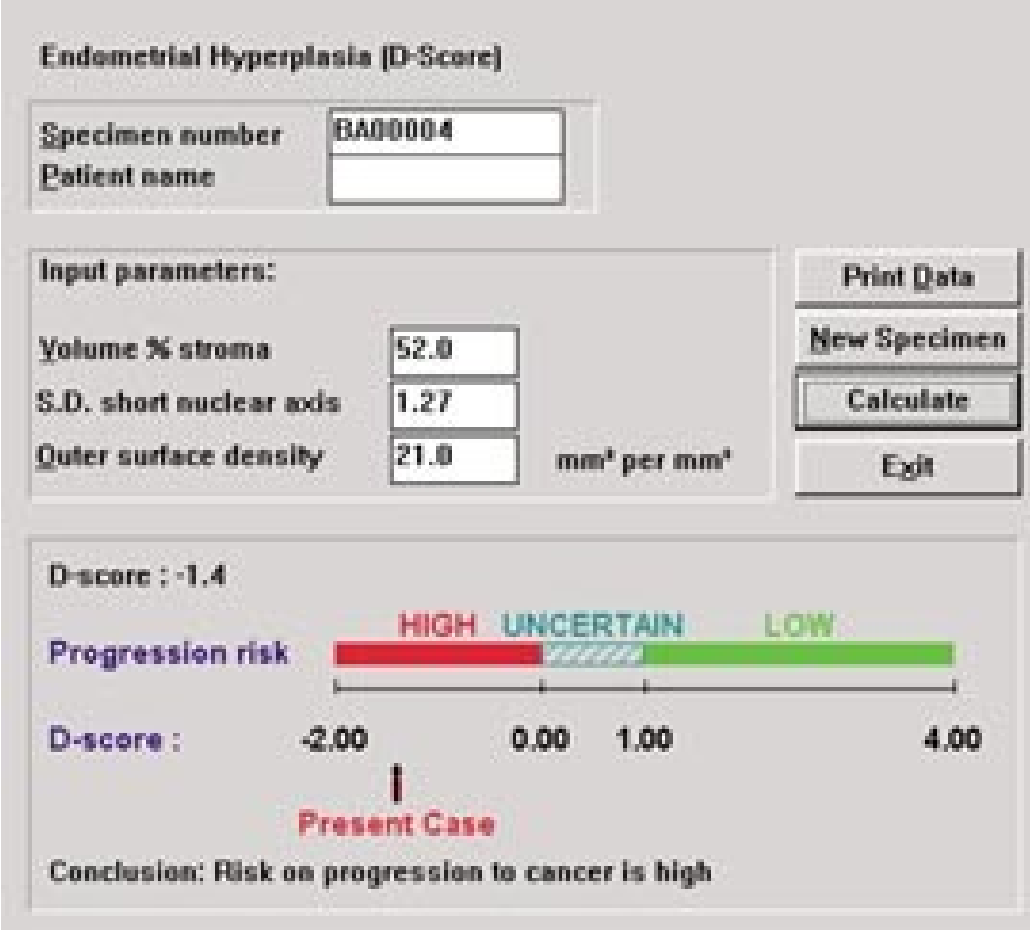
til det området patologen har avmerket i det histologiske snittet, punktene representerer de områdene som blir undersøkt med bildeanalyse



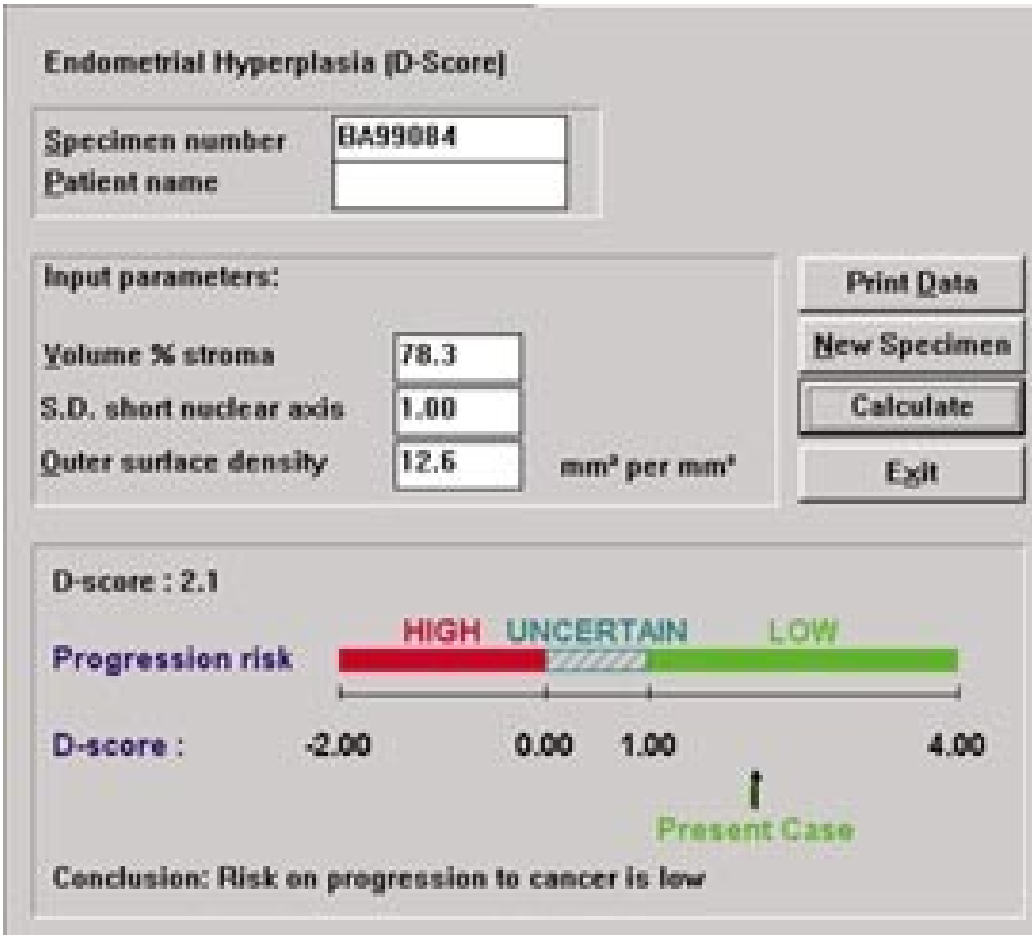
Figur 4 Utsnitt av cellekjerner i endometriekjertler ved hyperplasi. Korteste kjerneakse er vist merket i en kjerne i epitelet. Stroma sees til høyre i bildet, kjertelhulrom til venstre. Kjerneaksen måles i 100 til 150 kjerner. Det grønne feltet til venstre svarer til det området patologen har avmerket i det histologiske snittet, punktene representerer de områdene som blir undersøkt med bildeanalyse

Resultat

Volumprosent stroma er den beste parameteren for å skille pasienter med høy risiko for kreftutvikling fra dem som har lav risiko. Verdier under 55 % betyr høy risiko for kreftutvikling. I et materiale på 39 pasienter med hyperplasi fant det sted progrediering til cancer hos 18 % (2). Dette stemmer overens med sannsynligheten for malignitetsutvikling i andre materialer (1). Pasientene ble fordelt i grupper avhengig av om de hadde utviklet kreft eller ikke, og grenseverdien for D-skåre ble beregnet. D-skåreverdier lavere enn 0 var relatert til økt risiko for kreftutvikling (fig 5), mens D-skåreverdier høyere enn 1 var relatert til lav risiko (fig 6). Forutsigbarheten for krefutvikling ved verdier mellom 0 og 1 var lav. I Baak og medarbeideres materiale var sensitiviteten for metoden, dvs. metodens evne til å selektere pasienter som ikke utviklet kreftsykdom, beregnet til 100 %. Spesifisiteten derimot, dvs. si metodens evne til å selektere de pasientene som hadde økt risiko for kreftutvikling, var på ca. 60 %. Dette betyr igjen at alle pasienter som senere utvikler kreft, vil kunne gjenkjennes, mens man fortsatt overbehandler noen av dem som ville ha forblitt friske (2, 9).



Figur 5 ßDataprogrammet beregner verdien av D-skåre som angis på lineær skala. Dette eksemplet er fra en pasient med økt risiko for kreftutvikling



Figur 6 ßD-skåre hos en pasient med lav risiko for kreftutvikling

Konsekvenser

Resultatene av analysene samler seg i tre hovedgrupper: D-skåre> 1, 0< D-skåre< 1 og D-skåre< 0. Ved D-skåreverdi lavere enn 0, vil det være rimelig å anbefale hysterektomi, ev. hormonell oppfølging med kontrollabrasio dersom kvinnen er premenopausal. Ved verdier mellom 0 og 1 vil det være tilrådelig å anbefale kontroll. I gruppen med verdier høyere enn 1 vil man kunne unngå unødvendig behandling.

Diskusjon

Databasert bildedanalyse med D-skåre er et nyttig diagnostisk vertøy som kan bidra til å objektivisere og kvantitere de morfologiske funn ved endometriehyperplasi. Metoden vil også bedre reproduserbarheten i denne delen av diagnostikken. Intensjonen med den foreslåtte nomenklaturen fra ISGYP var forenkling og forbedring av diagnostikken. Denne inndelingen baseres på subjektive kriterier med lav reproduserbarhet og har vist seg vanskelig å bruke i rutinediagnostikken. Selv for erfarne patologer er reproduserbarheten dårlig (2, 5, 9). Mange forfattere hevder at objektiv bruk av kriteriene aldri har vært oppnådd og at kliniske implikasjoner i liten grad er tatt hensyn til i denne nomenklaturen (5). Individuelle prognostiske betraktninger er begrenset på bakgrunn av dette systemet. (4). Det er mulig at årsaken til dette ligger i at morfologien ved premaligne endometrielesjoner er langt mer heterogen og at inndelingen bare dekker enkelte histologiske kriterier (13). Tidligere har man lagt nesten ensidig vekt på cytologisk atypi som malignitetskriterium (1, 2). Dette har ført til overbehandling av kvinner med atypi, mens man har underbehandlet dem med arkitektoniske forstyrrelser. Databasert morfometrisk bildeanalyse har vist seg overlegen i forhold til flere nye teknikker og er også testet i oppfølgingsstudier (9, 12,). En rekke metoder har vært forsøkt for å identifisere hyperplasier som utvikler seg til kreft. DNA-analyse av hyperplasier har vist seg uegnet som prognostisk verktøy (14). Nylig publiserte data har vist at molekylærbiologiske metoder kan selektere hyperplasier med malignitetspotesial (5, 13, 15, 16). Mens normalt endometrium er polyklonalt, er monoklonalitet typisk for de hyperplasiene som utvikles til endometriekarsinomer (13),

men monoklonale hyperplasier viste seg å være morfologisk svært ulike (5). I en nylig avsluttet studie fant Mutter og medarbeidere at automatisk bildeanalyse med D-skåre var en bedre metode enn monoklonalitetsundersøkelse og langt bedre enn patologisk rutineundersøkelse, for å selektere de tilfellene som utviklet seg til kreft (5).

Konklusjon

Automatisk databasert bildeanalyse er et verdifullt verktøy i diagnostikken av hyperplasier og kan selektere pasientene med høy risiko for cancer som derfor bør hysterektomeres. Dermed kan man langt på vei unngå overbehandling og samtidig fange opp tilfeller som er premaligne uten å uttrykke cellulær atypi.

LITTERATUR

1. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behaviour of endometrial hyperplasia. Cancer 1985; 56: 403 – 12.

2. Baak JPA, Wisse-Brekelmans ECM, Fleege JC, van der Putten HWHM, Bezemer PD. Assessment of risk of endometrial cancer in hyperplasia, by means of morphological and morphometrical features. Pathol Res Pract 1992; 188: 856 – 9.

3. Winkler B, Alvarez S, Richart R, Crum C. Pitfalls in the diagnosis of endometrial neoplasia. Obstet Gynecol 1984; 64: 185 – 94.

4. Kendall BS, Ronett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, Diener-West M et al. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma. Am J Surg Pathol 1998; 22: 1012 – 9.

5. Mutter GL, Baak JPA, Faquin WC, Boynton KA. Computerized morphometry accurately predicts monoclonal endometrial precancers. Mod Pathol 1998; 11: A 109.

6. Kurman RJ, Norris HJ. Endometrial carcinoma. I: Blaustein A, red. Pathology of the female genital tract. New York: Springer Verlag, 1987: 324 – 51.

7. Norris HJ, Connor MP, Kurman RJ. Preinvasive lesions of the endometrium. Clin Obstet Gynecol 1986; 13: 725 – 38.

8. Baak JPA, Further evaluation of the practical applicability of nuclear morphometry for the prediction of the outcome of atypical endometrial hyperplasia. Anal Quant Cytol Histol 1986; 8: 46 – 8.

9. Baak JPA, Nauta JJP, Wisse-Brekelmans ECM, Bezemer PD. Architectural and nuclear morphometrical features together are more important prognosticators in endometrial hyperplasias than nuclear features alone. J Pathol 1988; 154: 335 – 41.

10. Baak JPA. The role of computerized morphometric and cytometric feature analysis in endometrial hyperplasia and cancer prognosis. J Cell Biochem 1995; 59 (suppl 23): 137 – 46.

11. Ausems EW, van der Kamp JK, Baak JPA. Nuclear morphometry in the determination of the prognosis of marked atypical endometrial hyperplasia. Int J Gynecol Pathol 1985; 4: 180 – 5.

12. Dunton C, Baak J, Palazzo J, van Diest P, Mc Hugh M, Widra E. Use of computerized morphometric analysis of endometrial hyperplasias in the prediction of coexistent cancer. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1518 – 21.

13. Jovanovic AS, Boynton KA, Mutter GL. Uteri of women with endometrial carcinoma contain a histopathologic spectrum of monoclonal putative precancers, some with microsatellite instability. Cancer Res 1996; 56: 1917 – 21.

14. Michael H, Kotylo PK, Mohr M, Roth LM. DNA ploidy, cell cycle kinetics, and low versus high grade atypa in endometrial hyperplasia. Am J Clin Pathol 1996; 106: 22 – 8.

15. Mutter GL, Boynton KA. X chromosome inactivation in the normal female genital tract: implications for the identification of neoplasia. Cancer Res 1995; 55: 5080 – 4.

16. Mutter GL, Boynton KA, Faquin WC, Ruiz RE, Jovanovic AS. Allelotype mapping of unstable microsatellites establishes direct lineage continuity between endometrial precancers and cancer. Cancer Res 1996; 56: 4483 – 6.

Publisert: 20. februar 2000. Tidsskr Nor Legeforen.
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 24. juni 2026.