

# Folge 6 – „Gynäkologische Tumoren I“

Endometrium- und Ovarialkarzinom

Durch  blick

Dr. med. Julia Müller

Dr. med. Florian Lutz

Eine Fortbildung von AstraZeneca

19.06.2024

DE-71694

# Vorstellung der Referierenden



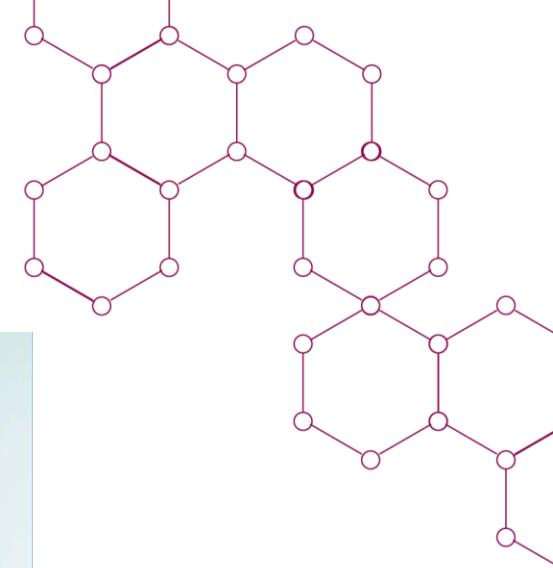
**Dr. med. Julia Müller**

Assistenzärztin für Pathologie  
UKL Leipzig



**Dr. med. Florian Lutz**

Facharzt für Pathologie  
UKE Hamburg



# Housekeeping



Bitte beachten Sie, dass  
dieses Meeting  
aufgezeichnet wird

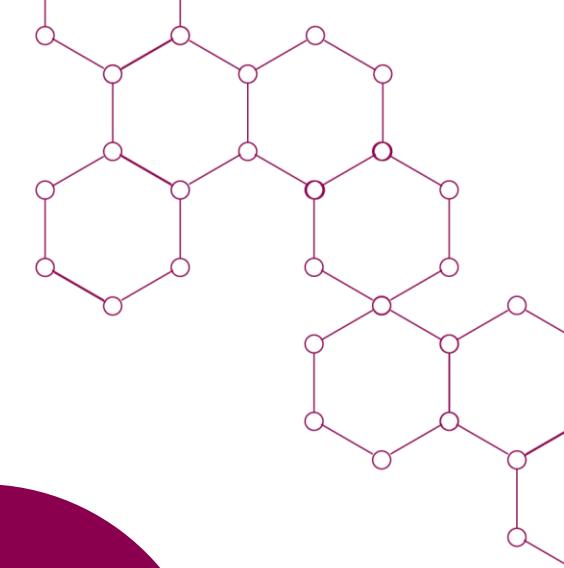


Wir betrachten Schnitte LIVE



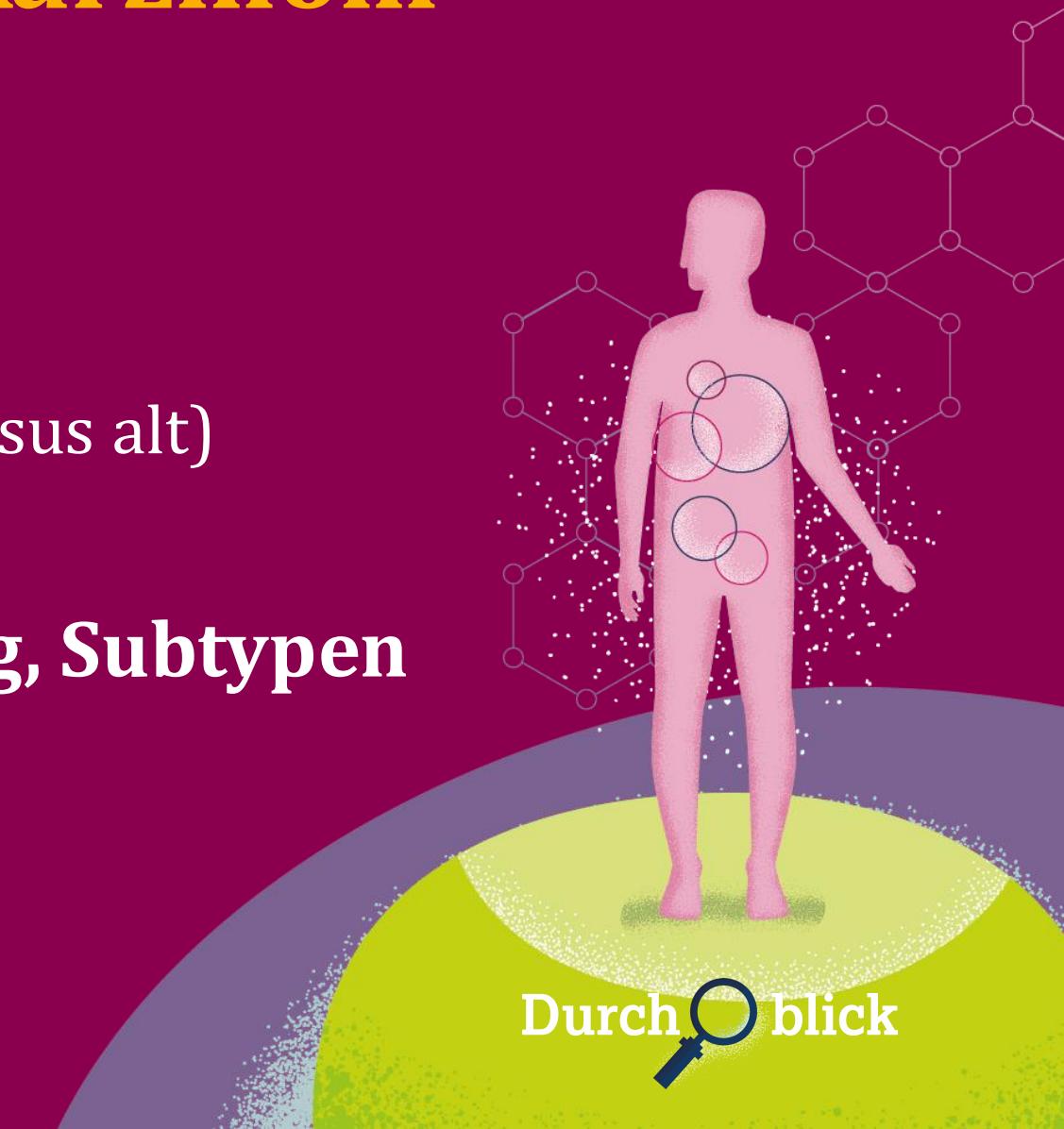
Stellen Sie Ihre Fragen  
gern jederzeit im Q/A Chat

Durch  blick

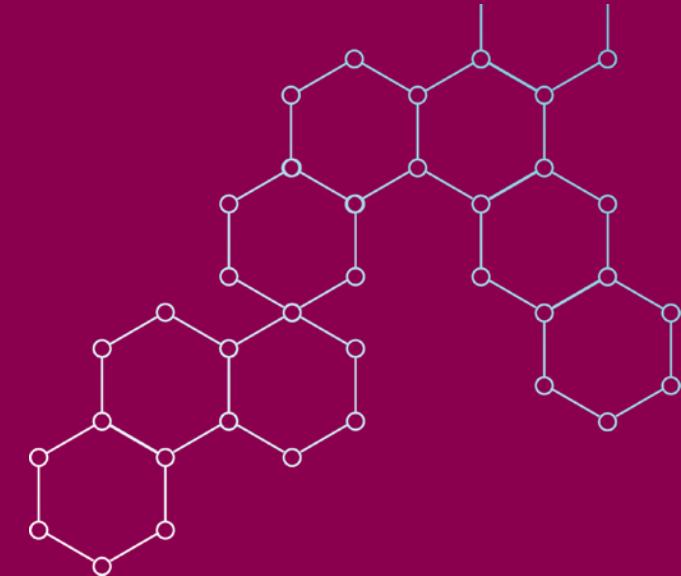


# Agenda Endometriumkarzinom

1. Übersicht
2. Epidemiologie
3. Klinik
4. Pathogenetische Einteilung (neu versus alt)
5. Fallbesprechung: EIN, Grading, Subtypen



# Einführung: Endometriumkarzinome



# Tumore des Uterus

## Tumours of the uterine corpus

### Tumours of the uterine corpus: Introduction

### Endometrial epithelial tumours and precursors

#### Precursor lesions

Endometrial hyperplasia without atypia

Endometrial atypical hyperplasia / endometrioid intraepithelial neoplasia

#### Endometrial carcinomas

Endometrioid carcinoma of the uterine corpus

Serous carcinoma of the uterine corpus

Clear cell carcinoma of the uterine corpus

Undifferentiated and dedifferentiated carcinomas of the uterine corpus

Mixed carcinoma of the uterine corpus

Other endometrial carcinomas

Carcinosarcoma of the uterine corpus

#### Tumour-like lesions

##### Tumour-like lesions

Endometrial polyp

Endometrial metaplasia

Arias-Stella reaction of the uterine corpus

Bildquelle: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>

## Mesenchymal tumours of the uterus

### Smooth muscle tumours

Uterine leiomyoma

Intravenous leiomyomatosis

Smooth muscle tumour of uncertain malignant potential of the uterine corpus

Metastasizing leiomyoma

Uterine leiomyosarcoma

### Endometrial stromal and related tumours

Endometrial stromal nodule

Low-grade endometrial stromal sarcoma

High-grade endometrial stromal sarcoma

Undifferentiated uterine sarcoma

### Miscellaneous mesenchymal tumours

Uterine tumour resembling ovarian sex cord tumour

Perivascular epithelioid cell tumour (PEComa)

Inflammatory myofibroblastic tumour

Other mesenchymal tumours of the uterus

### Mixed epithelial and mesenchymal tumours

#### Mixed epithelial and mesenchymal tumours

Adenomyoma of the uterine corpus

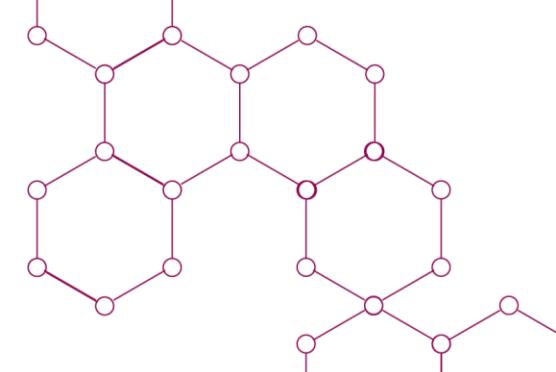
Atypical polypoid adenomyoma

Adenosarcoma of the uterine corpus

### Miscellaneous tumours

Central primitive neuroectodermal tumour / CNS embryonal tumour

Germ cell tumours of the uterine corpus



# Tumore des Uterus

## Tumours of the uterine corpus

Tumours of the uterine corpus: Introduction

Endometrial epithelial tumours and precursors

*Precursor lesions*

Endometrial hyperplasia without atypia

Endometrial atypical hyperplasia / endometrioid intraepithelial neoplasia

*Endometrial carcinomas*

Endometrioid carcinoma of the uterine corpus

Serous carcinoma of the uterine corpus

Clear cell carcinoma of the uterine corpus

Undifferentiated and dedifferentiated carcinomas of the uterine corpus

Mixed carcinoma of the uterine corpus

Other endometrial carcinomas

Carcinosarcoma of the uterine corpus

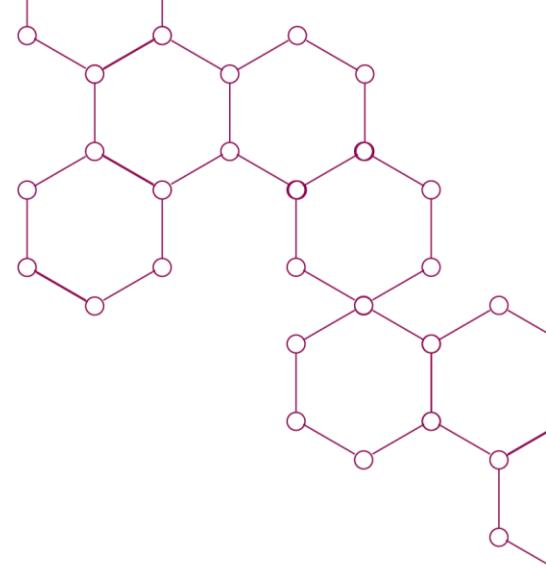
*Tumour-like lesions*

*Tumour-like lesions*

Endometrial polyp

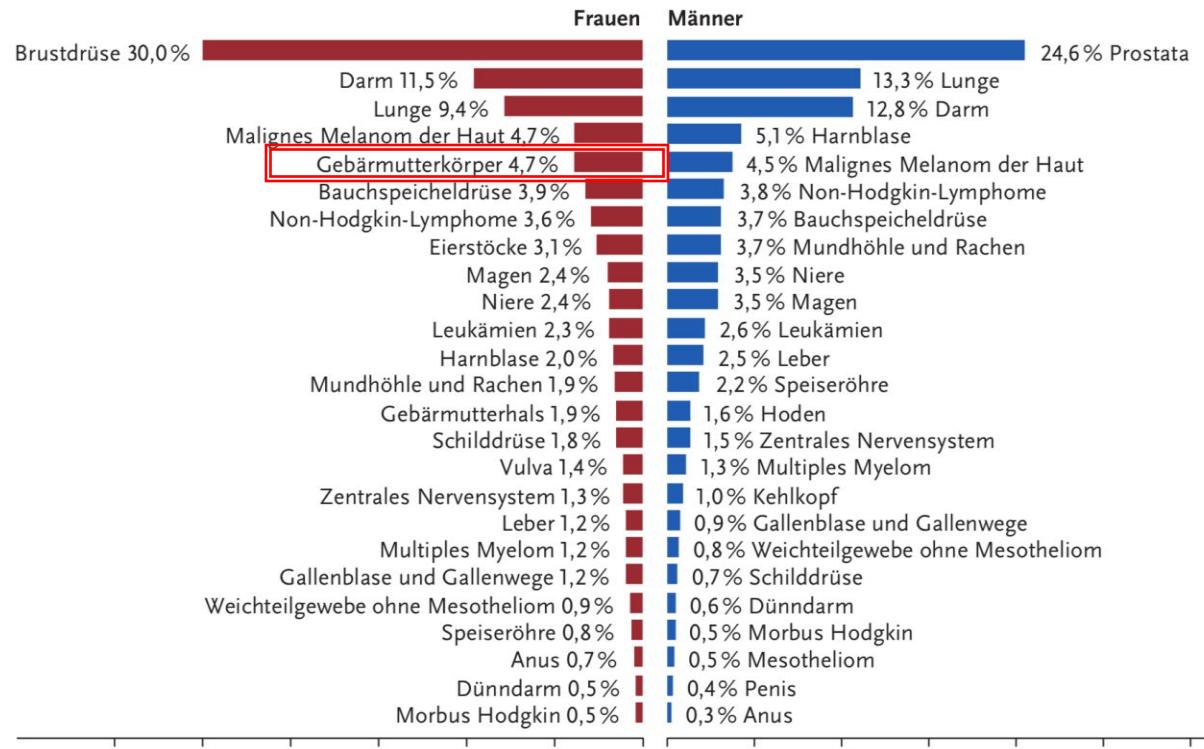
Endometrial metaplasia

Arias-Stella reaction of the uterine corpus

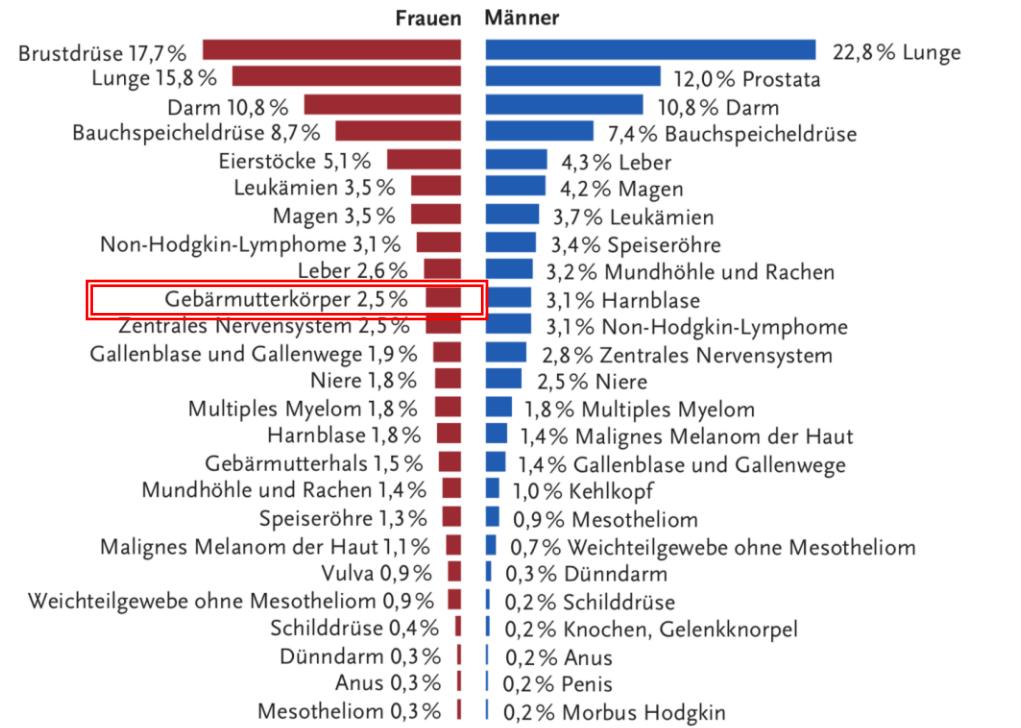


# Epidemiologie

Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisierungen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2018  
ohne nicht-melanotischen Hautkrebs (C44)



Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisierungen an allen Krebssterbefällen in Deutschland 2018



Bildquelle: Erdmann et al. (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018. Robert Koch-Institut

# Klinik

- Maligne Neoplasien des Endometriums präsentieren sich häufig im Frühstadium mit vaginalen Blutungen
  - Postmenopausale Blutung
  - Prämenopausale atypische Blutung
  - Im Spätstadium: Ggf. vaginaler (blutiger) Ausfluss, Obstipation, Harnstau, Fistelbildung etc.
- Histologische Sicherung: Abradat
  - Präoperative Bestimmung der prognostischen/prädiktiven Marker bzw. des molekularen Subtyps

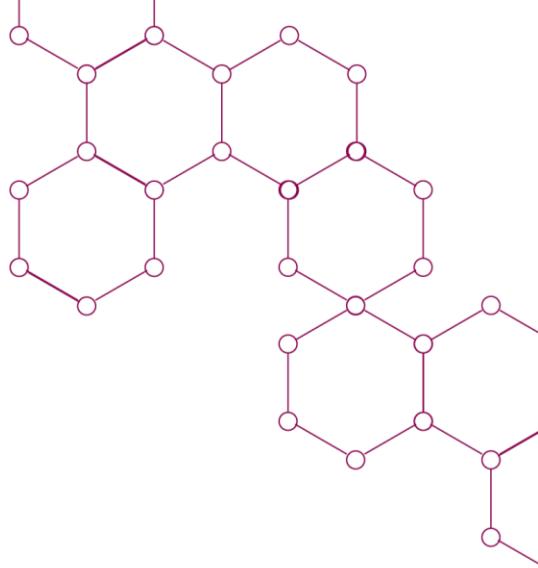
## TNM Clinical Classification

### T – Primary Tumour

TNM Categories	FIGO Stages	
TX		Primary tumour cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumour
T1	I <sup>a</sup>	Tumour confined to the corpus uteri <sup>a</sup>
T1a	IA <sup>a</sup>	Tumour limited to endometrium or invading less than half of myometrium
T1b	IB	Tumour invades one half or more of myometrium
T2	II	Tumour invades cervical stroma, but does not extend beyond the uterus
T3	III	Local and/or regional spread as specified here:
T3a	IIIA	Tumour invades the serosa of the corpus uteri or adnexae (direct extension or metastasis)
T3b	IIIB	Vaginal or parametrial involvement (direct extension or metastasis)
N1,N2	IIIC	Metastasis to pelvic or para-aortic lymph nodes <sup>b</sup>
N1	IIIC1	Metastasis to pelvic lymph nodes
N2	IIIC2	Metastasis to para-aortic lymph nodes with or without metastasis to pelvic lymph nodes
T4 <sup>c</sup>	IV	Tumour invades bladder/bowel mucosa

Bildquelle:

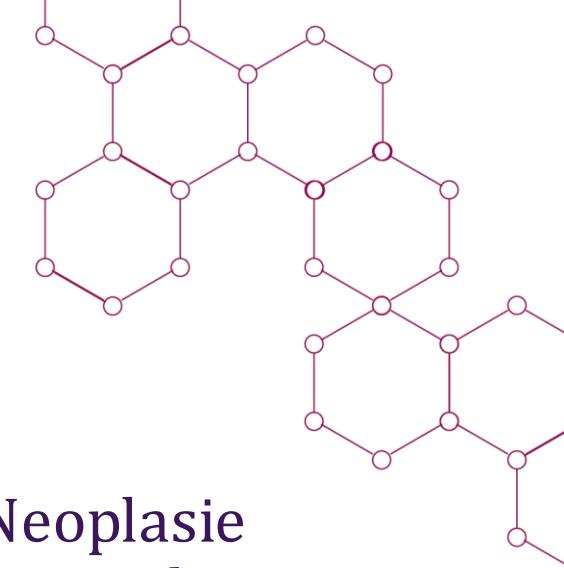
TNM Classification of Malignant Tumours, Wiley, 2016, Brierley, J. D. and Gospodarowicz, M. K. and Wittekind, C., ISBN 9781119263548



# Älteres dualistisches Pathogenesemodell

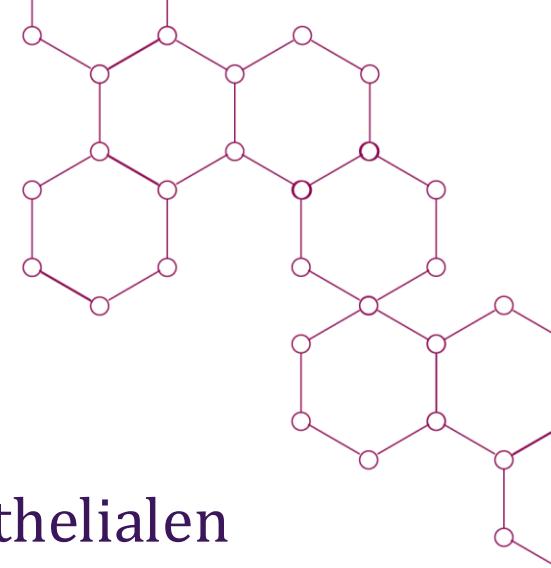
- Typ-1-Endometriumkarzinome

- Meist auf dem Boden einer endometrialen intraepithelialen Neoplasie (EIN) durch Hyperöstrogenismus (z.B. höheres Alter, frühe Menarche, späte Menopause, Östrogenproduzierende Tumore wie Granulosazelltumor, etc.)
- Häufig niedriges Stadium und günstiger Verlauf
- Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus: Positiv
- Histomorphologie: I.d.R. endometrioides Endometriumkarzinom (G1-3)
- Molekularer Subtyp: I.d.R. NSMP, MMR-defizient, POLE-mutiert



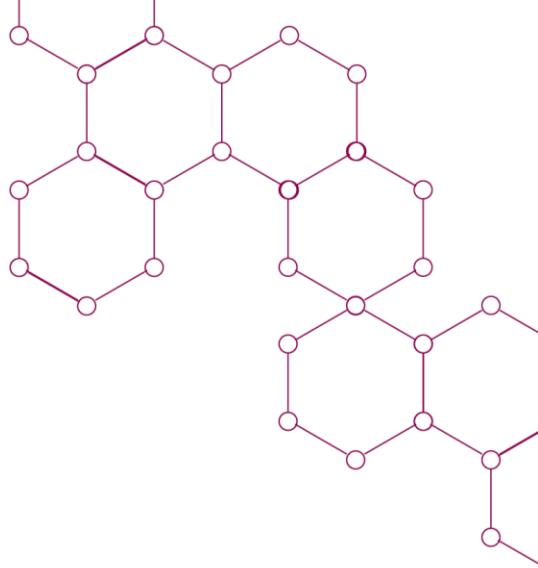
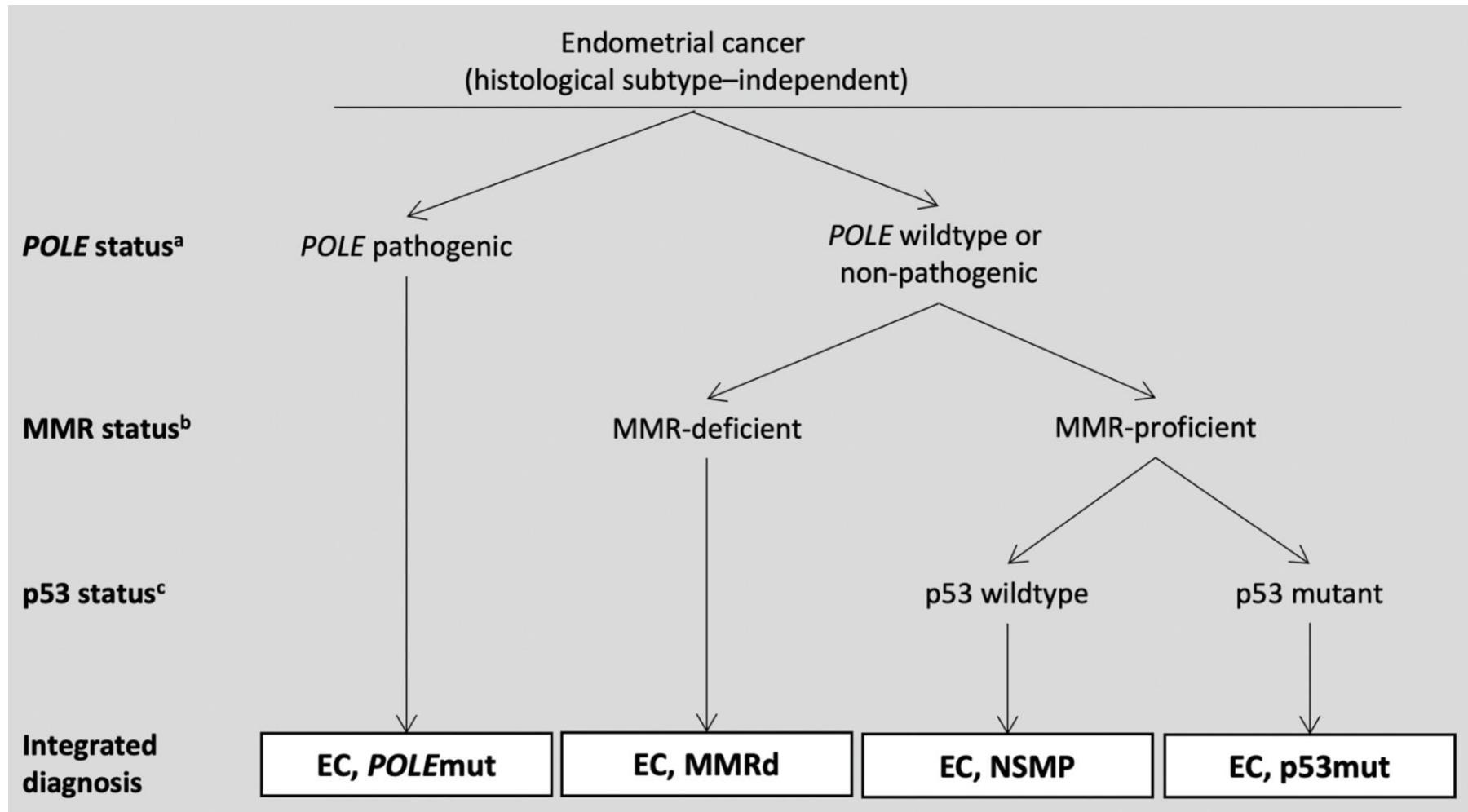
# Älteres dualistisches Pathogenesemodell

- Typ-2-Endometriumkarzinome
  - **Keine Vorläuferläsion** im Sinne einer endometriale intraepithelialen Neoplasie (EIN), sondern i.d.R. ein atrophes Endometrium
  - Häufig höheres Stadium ( $\geq$  FIGO II) und schlechtere Prognose
  - Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus: Meist negativ
  - Histomorphologie: I.d.R. serös oder klarzellig, stets G3
  - Molekularer Subtyp: I.d.R. p53-mutiert



**Das ältere dualistische Pathogenesemodell wird zunehmend durch das molekulare Modell der WHO gemäß des TCGA-Projektes (The Cancer Genome Atlas) ersetzt!**

# Molekulare Subtypen



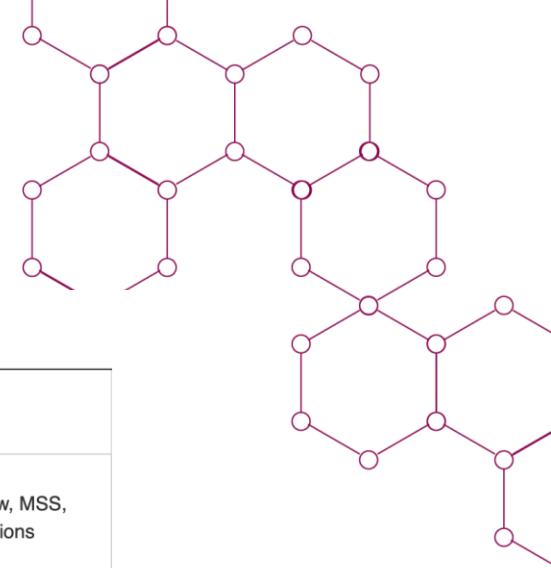
Bildquelle: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/34/523>

Durch  blick

# Molekulare Subtypen

#10612

Molecular classification of endometrioid carcinoma (EC) and its typical features



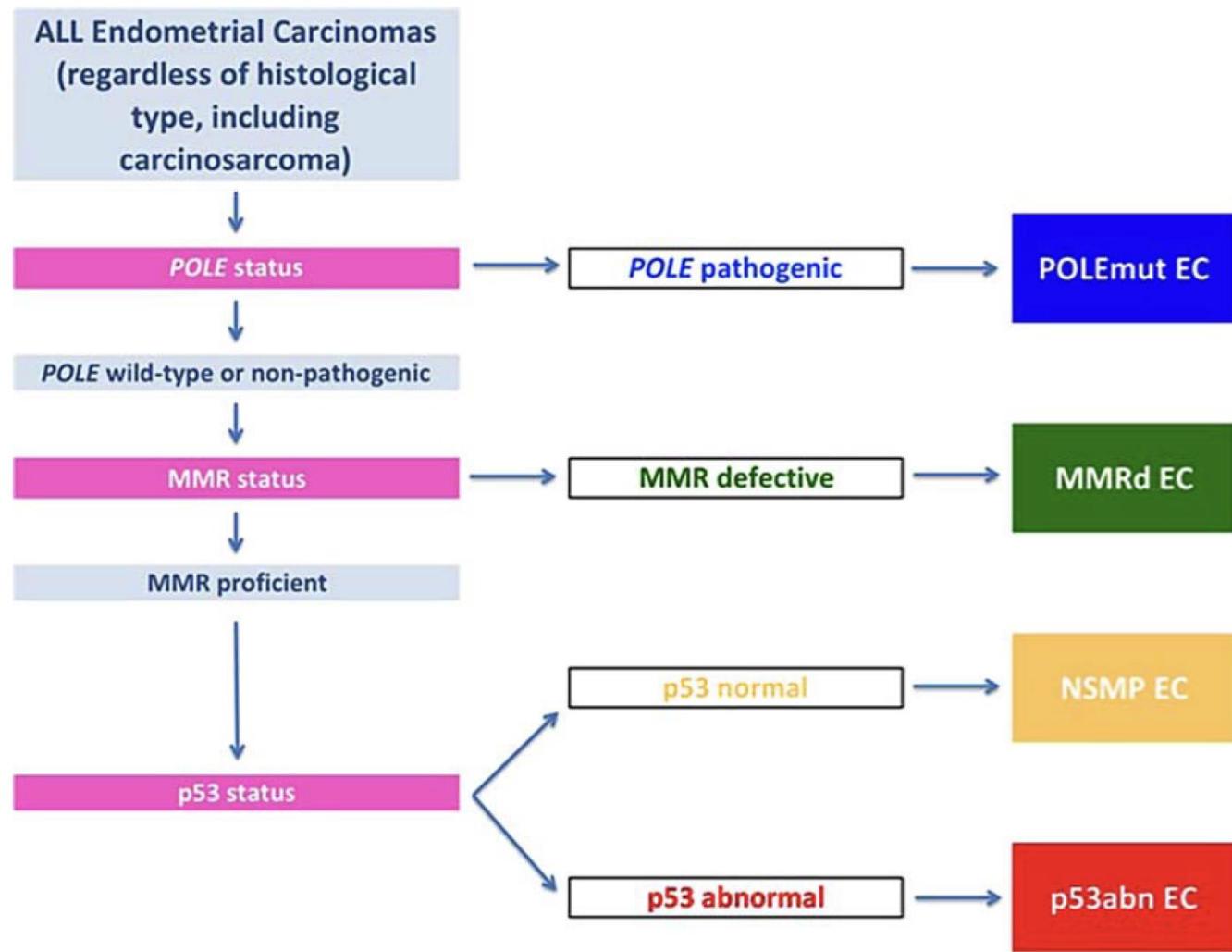
	POLE-ultramutated EC	MMR-deficient EC	p53-mutant EC	NSMP EC
<b>Associated molecular features</b>	> 100 mutations/Mb, SCNA very low, MSS	10–100 mutations/Mb, SCNA low, MSI	< 10 mutations/Mb, SCNA high, MSS	< 10 mutations/Mb, SCNA low, MSS, 30–40% with <i>CTNNB1</i> mutations
<b>Associated histological features</b>	Often high-grade, ambiguous morphology with scattered tumour giant cells, prominent TILs	Often high-grade, prominent TILs, mucinous differentiation, MELF-type invasion, LVI	Mostly high-grade with diffuse cytonuclear atypia; glandular and solid forms exist	Mostly low-grade with frequent squamous differentiation or morule, absence of TILs
<b>Diagnostic tests</b>	NGS / Sanger sequencing / hotspot analysis includes p.Pro286Arg, p.Val411Leu, p.Ser297Phe, p.Ala456Pro, and p.Ser459Phe	MMR-IHC: MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2; MSI assay; NGS	p53-IHC: mutant-like staining <sup>a</sup>	MMR-proficient, p53-wildtype, and pathogenic <i>POLE</i> variant absent
<b>Associated clinical features</b>	Younger age at presentation	May be associated with Lynch syndrome	Advanced stage at presentation	Higher body mass index
<b>Prognosis</b>	Excellent	Intermediate	Poor	Intermediate to excellent

IHC, immunohistochemistry; LVI, lymphovascular space invasion; MELF, microcystic, elongated, and fragmented; MMR, mismatch repair; MSI, microsatellite instability; MSS, microsatellite stability; NGS, next-generation sequencing; NSMP, no specific molecular profile; SCNA, somatic copy-number alteration; TIL, tumour-infiltrating lymphocyte.

<sup>a</sup>Diffuse strong nuclear expression, complete absence of nuclear staining or cytoplasmic expression.

Copyright ©

# Vier molekulare Subtypen



Quelle: Casey L, et al. Int J Gyn Pathol 2021 Jan; 40:5-16

Durch  blick

## Fall 1

62-jährige Patientin mit postmenopausaler  
Blutung bei Endometriumhyperplasie

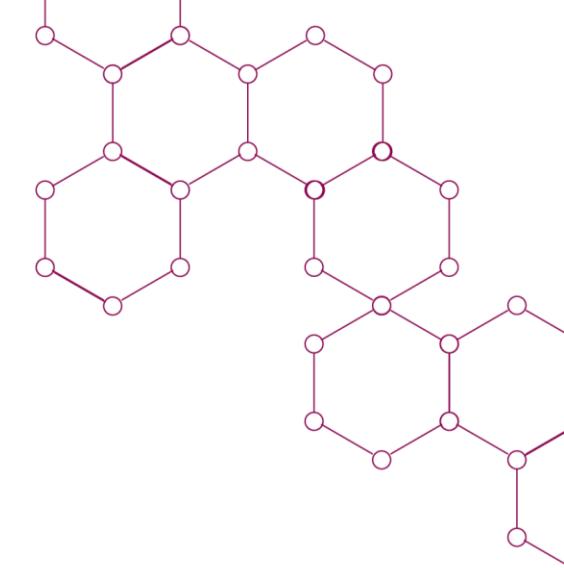
# Endometrioide intraepitheliale Neoplasia (EIN)



- Synonym: Endometriale atypische Hyperplasie
- Morphologie:
  - Dicht stehende, verzweigte Drüsen mit zytologischen Atypien, die sich vom Hintergrund abheben
  - Die Läsion sollte eine ausreichende Größe haben, um Artefakte auszuschließen
  - Häufig metaplastische Veränderungen (plattenepithelial, muzinös, tubar oder sekretorisch)
- Oftmals ähnliche genetische Aberrationen wie das endometrioide Endometriumkarzinom (z.B. dMMR, PTEN- oder KRAS-Mutation)
- Mimics: Stratum basale, Endometriumschleimhautpolypen
- Pitfall: EIN in Adenomyoseherden
- Immunhistochemisch manchmal hilfreich: Verlust von PTEN, PAX2 oder Mismatch-Repair Proteinen

## Fall 2

81-jährige Patientin mit Verdacht auf  
Endometriumkarzinom



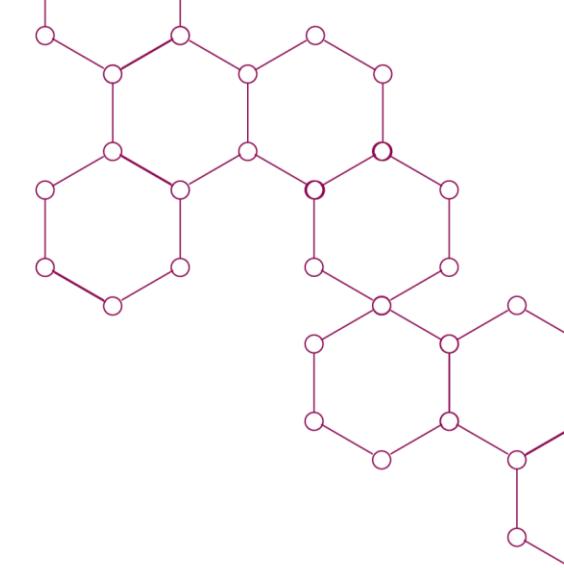
# Endometrioides Endometriumkarzinom



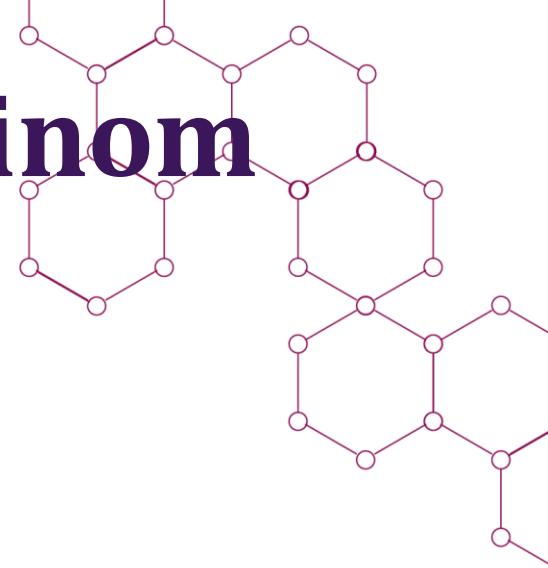
- Morphologie
  - (Villo)glanduläre Architektur, Kolumnarepithel mit pseudostratifizierten Kernen und glatter luminaler Kontur
  - Geringe bis mäßige Kernatypien und eher eosinophiles Zytoplasma
  - Mitosefiguren variabel
  - Häufig (10-25 %) plattenepitheliale Differenzierung als Sheets oder Morula oder teils mit muzinöser Teildifferenzierung
  - Seltener Pattern: sekretorisch, mikroglandulär, spindelzellig, sertoliform, Keim-Strang-Stroma-artig
- DD zur EIN = stromale Invasion (Verlust des Stromas)  
=> konfluierendes, kribriformes oder labyrinthartiges Wuchsbild mit ggf. desmoplastische Stromareaktion

## Fall 3

65-jährige Patientin mit Verdacht auf  
Endometriumkarzinom

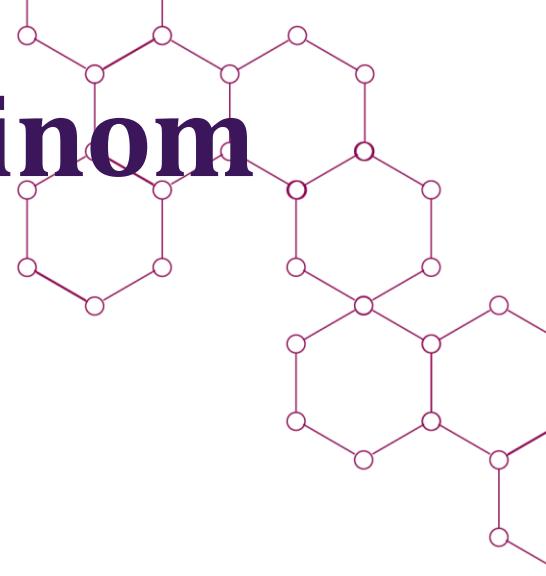


# Endometrioides Endometriumkarzinom



- Grading nach soliden, nicht-squamösen Anteilen
  - G1 (low-grade):  $\leq 5\%$
  - G2 (low-grade): 6 – 50 %
  - G3 (high-grade):  $> 50\%$
  - Bei ausgeprägten Zellatypien in  $> 50\%$  der Zellen erfolgt ein zytologisches Upgrade um einen Grad (CAVE: DD seröses Karzinom)
- Immunhistochemie (v.a. low-grade)
  - ER+, PR+, p16 patchy +
  - dMMR
- Per Definition high-grade: serös, klarzellig, de- bzw. undifferenziert, Karzinosarkom

# Endometrioides Endometriumkarzinom



- Lymphangioinvasion
  - In etwa 5-15 %
  - Häufig assoziiert mit MELF-Pattern
  - Keine, fokale (< 5 Lymphgefäß) oder extensive ( $\geq 5$  Lymphgefäß)
- MELF-Pattern
  - = Microcystic, elongated and fragmented pattern of invasion
- => Assoziiert mit höherem Risiko für Lymphknotenmetastasen

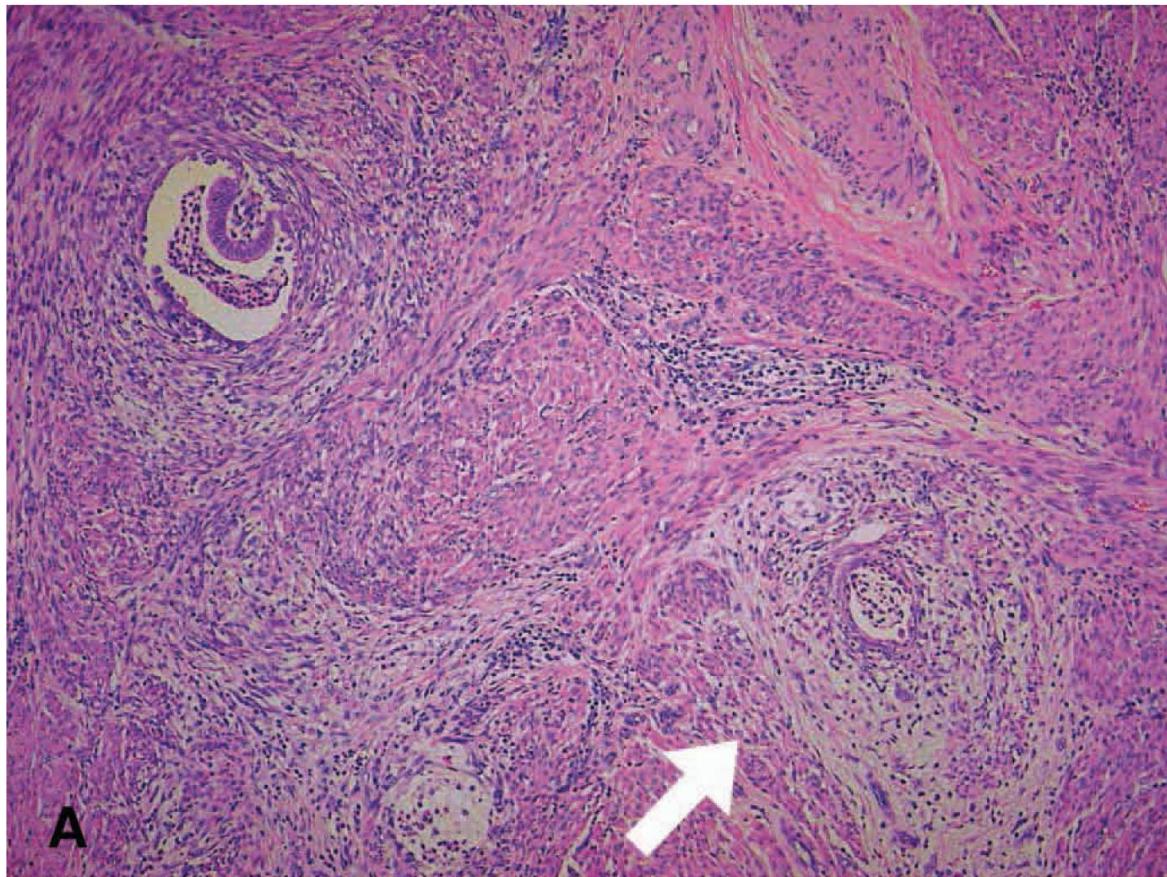
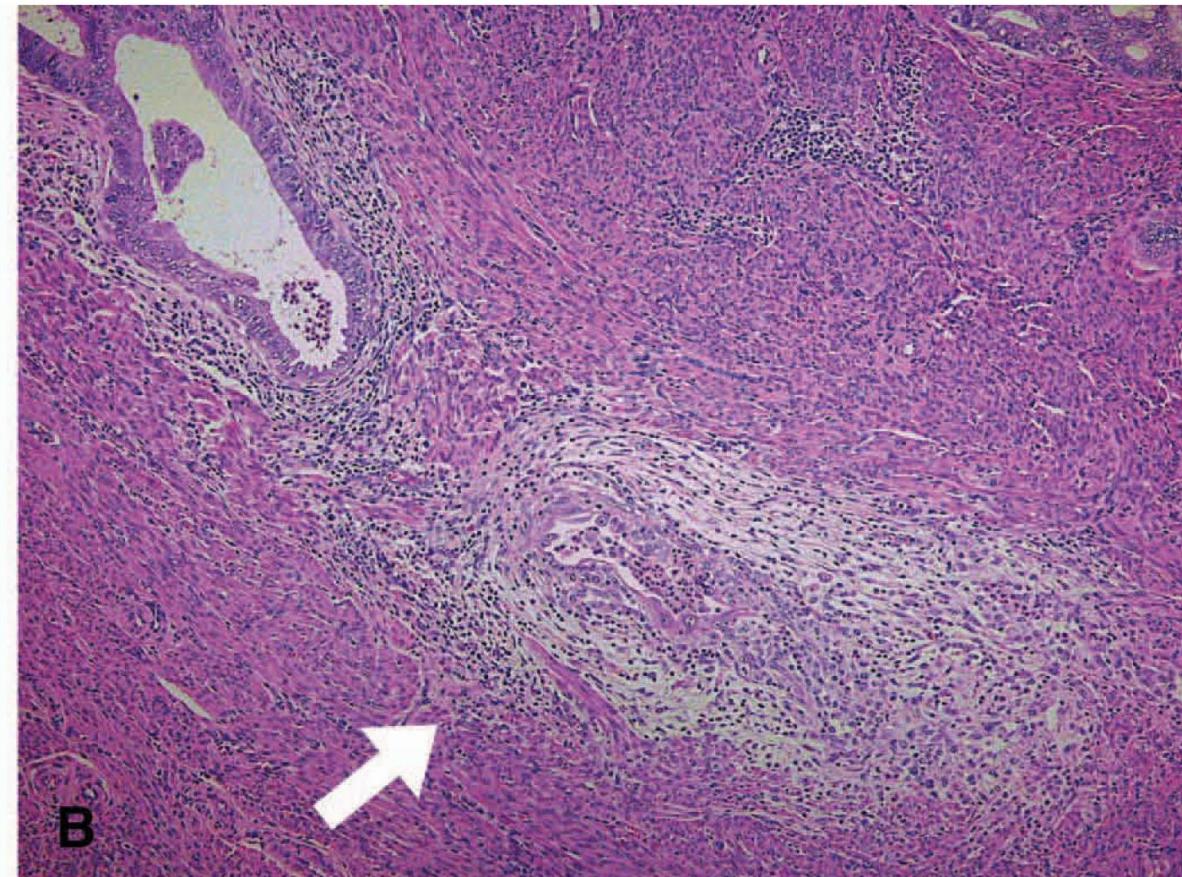
**A****B**

FIG. 2 (A,B) MELF pattern glands (arrows) lined by attenuated epithelium showing characteristic associated inflammatory and fibromyxoid stromal reaction (H&E).

Bildquelle: C.J.R. Stewart, B.A. Brennan, Y.C. Leung, L. Little, MELF pattern invasion in endometrial carcinoma: association with low grade, myoinvasive endometrioid tumours, focal mucinous differentiation and vascular invasion, *Pathology*, Volume 41, Issue 5, 2009, Pages 454-459, ISSN 0031-3025

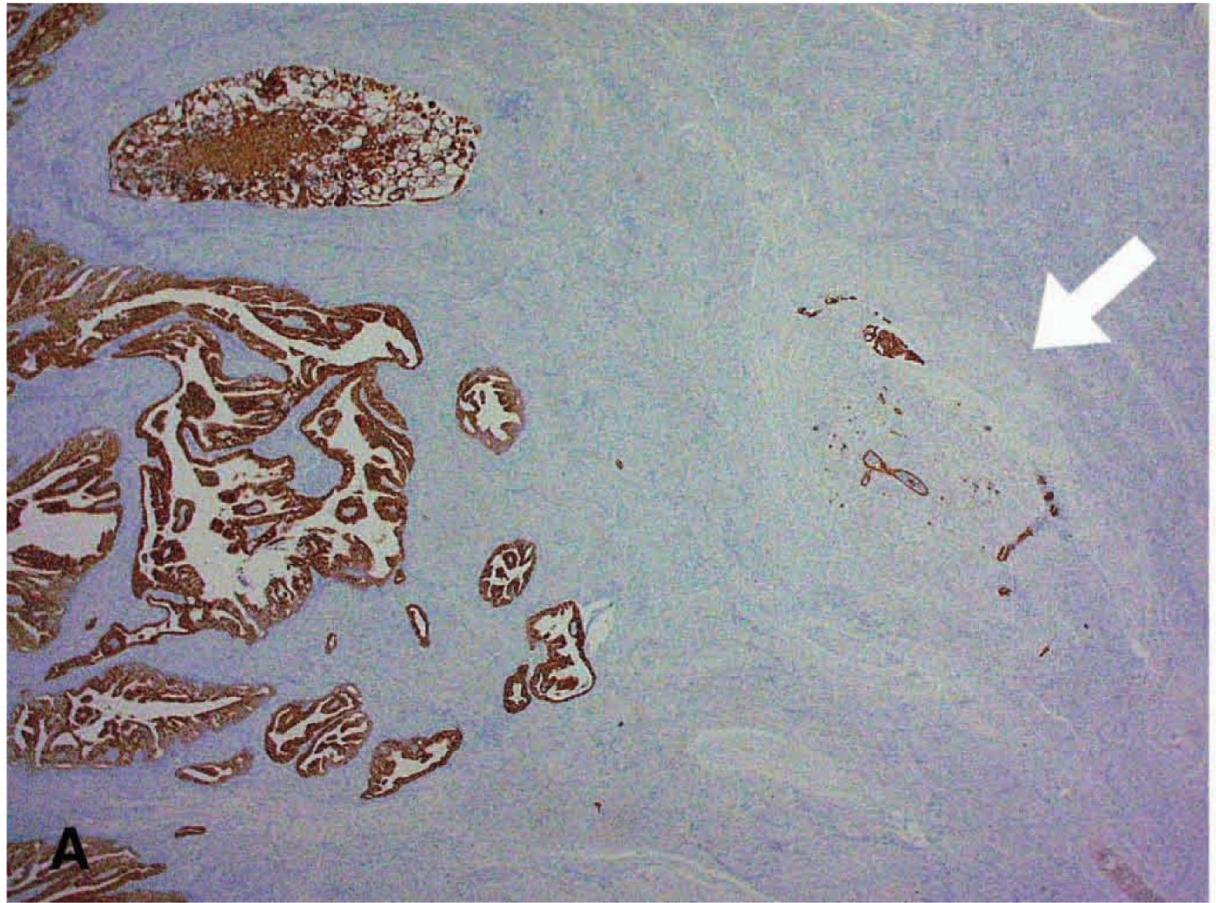
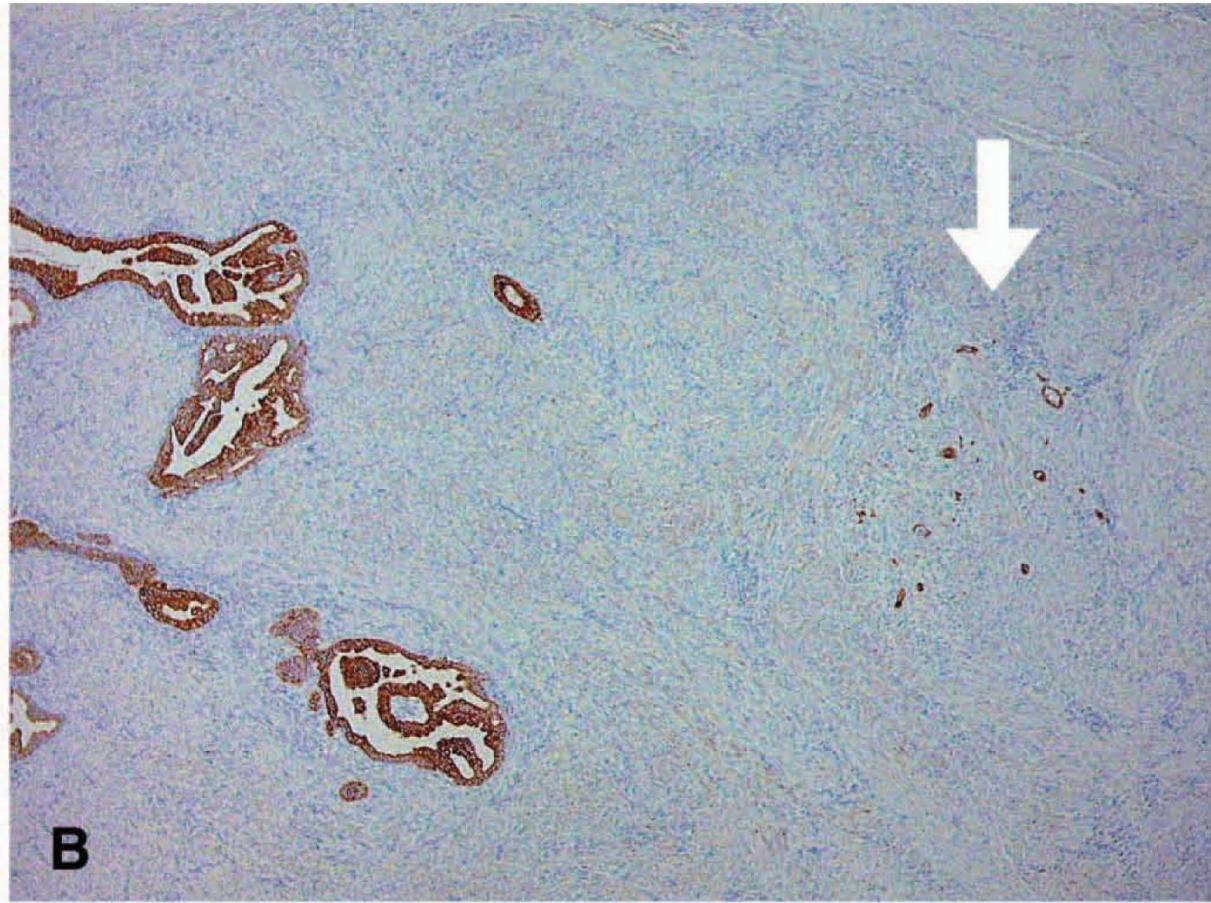
**A****B**

FIG. 3 (A,B) Immunohistochemistry for cytokeratin highlights subtle MELF pattern glands and single invasive tumour cells (arrows) within the deep myometrium.

Bildquelle: C.J.R. Stewart, B.A. Brennan, Y.C. Leung, L. Little, MELF pattern invasion in endometrial carcinoma: association with low grade, myoinvasive endometrioid tumours, focal mucinous differentiation and vascular invasion, *Pathology*, Volume 41, Issue 5, 2009, Pages 454-459, ISSN 0031-3025

## Fall 4

51-jährige Patientin mit malignem  
prädominant epitheloiden Tumor, high-grade,  
im Zervixabradat

# Dedifferenziertes Endometriumkarzinom



- Kleine bis mittelgroße diskohäsive Tumorzellen ohne Wuchsmuster
- Zahlreiche Mitosefiguren/hohe proliferative Aktivität
- Morphologisch denkt man an: Lymphom/Plasmozytom/high-grade endometrioides Stomasarkom/kleinzelliges Karzinom

- Monomorphes undifferenziertes Karzinom
- Dedifferenziertes Karzinom

- Schlechte Prognose

## Fall 5

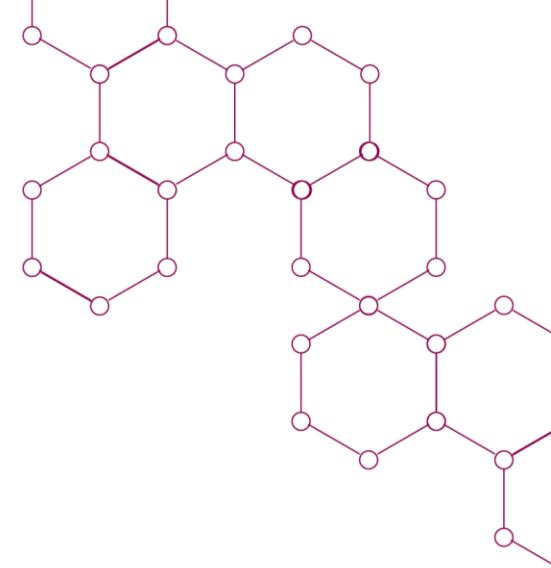
59-jährige Patientin mit Verdacht auf  
Endometriumkarzinom bei Zustand nach  
Mammakarzinom

# Seröses Endometriumkarzinom

- High-grade Zytologie
- Schlitzartige Hohlräume
- Komplexe Wuchsmuster (papillär, glandulär, solide)
- Prominente Lymphangioinvasion

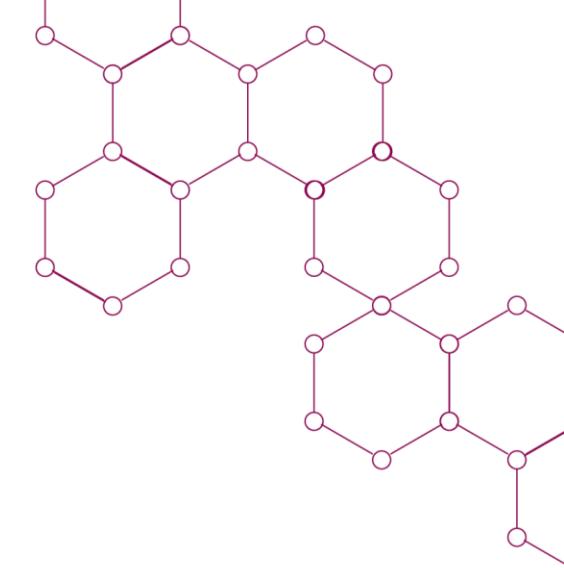
  

- Immunhistochemie: p53 (Mutationsmuster), p16
- HER2 (30% der Fälle mit Amplifikation)
- Hormonrezeptoren variieren
- CAVE:
  - Gemischte Karzinome
  - „Serous-like features“



## Fall 6

87-jährige Patientin mit Verdacht auf  
Zervixkarzinom



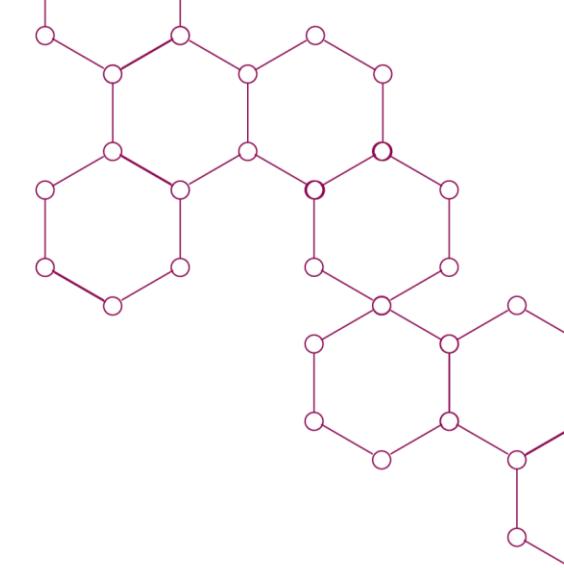
# Klarzelliges Endometriumkarzinom



- papilläre, tubulozystische, und/oder solide Architektur und variabel pleomorphe polygonale, kuboidale, flache, oder „hobnailartige“ Zellen mit hellem oder eosinophilem Zytoplasma
- Immunhistochemie:
  - HNF1 $\beta$  (67–100%)
  - napsin A (56–93%)
  - AMACR (P504S; 75–88%)

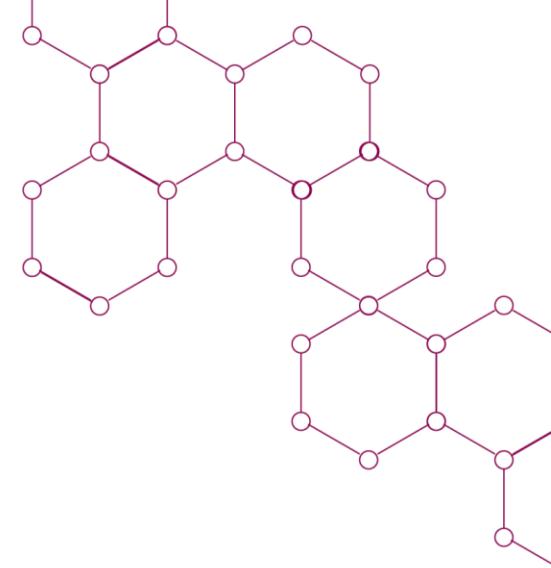
## Fall 7

80-jährige Patientin mit dringendem Verdacht auf ein Endometriumkarzinom bei Zustand nach Kolon- und Mammakarzinom



# Karzinosarkom

- biphasischer Tumor bestehend aus einer high-grade Karzinom- und einer high-grade Sarkom-Komponente
- Karzinom: oft endometrioid oder serös, auch klarzellig oder undifferenziert möglich
- Sarkom:
  - homolog: ortsständiges atypisches Mesenchym: Sarkom, NOS
  - heterolog: Rhabdomyosarkom, Chondrosarkom, Osteosarkom
- Metastasen: häufig Karzinomkomponente (ca. 90%)



# Weitere Subtypen

## Tumours of the uterine corpus

Tumours of the uterine corpus: Introduction

Endometrial epithelial tumours and precursors

*Precursor lesions*

Endometrial hyperplasia without atypia

Endometrial atypical hyperplasia / endometrioid intraepithelial neoplasia

*Endometrial carcinomas*

Endometrioid carcinoma of the uterine corpus

Serous carcinoma of the uterine corpus

Clear cell carcinoma of the uterine corpus

Undifferentiated and dedifferentiated carcinomas of the uterine corpus

*Mixed carcinoma of the uterine corpus*

*Other endometrial carcinomas*

Carcinosarcoma of the uterine corpus

*Tumour-like lesions*

*Tumour-like lesions*

Endometrial polyp

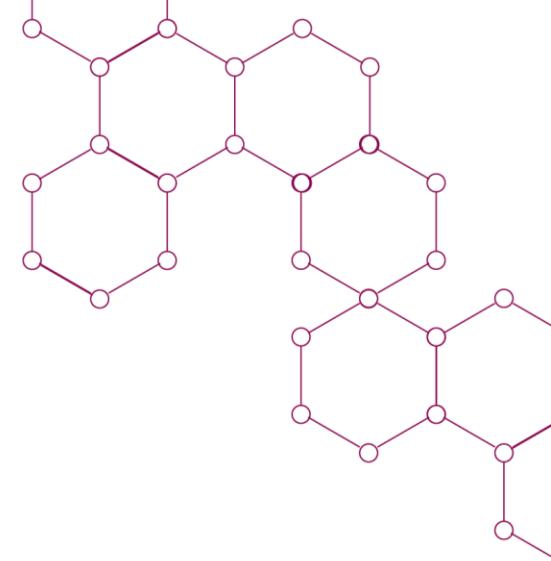
Endometrial metaplasia

Arias-Stella reaction of the uterine corpus

- Mesonephritisches Adenokarzinom
- Plattenepithelkarzinom, NOS
- Muzinöses Adenokarzinom, gastric (gastrointestinal)-type
- Mesonephric-like Adenokarzinom

Bildquelle: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>

Durch  blick

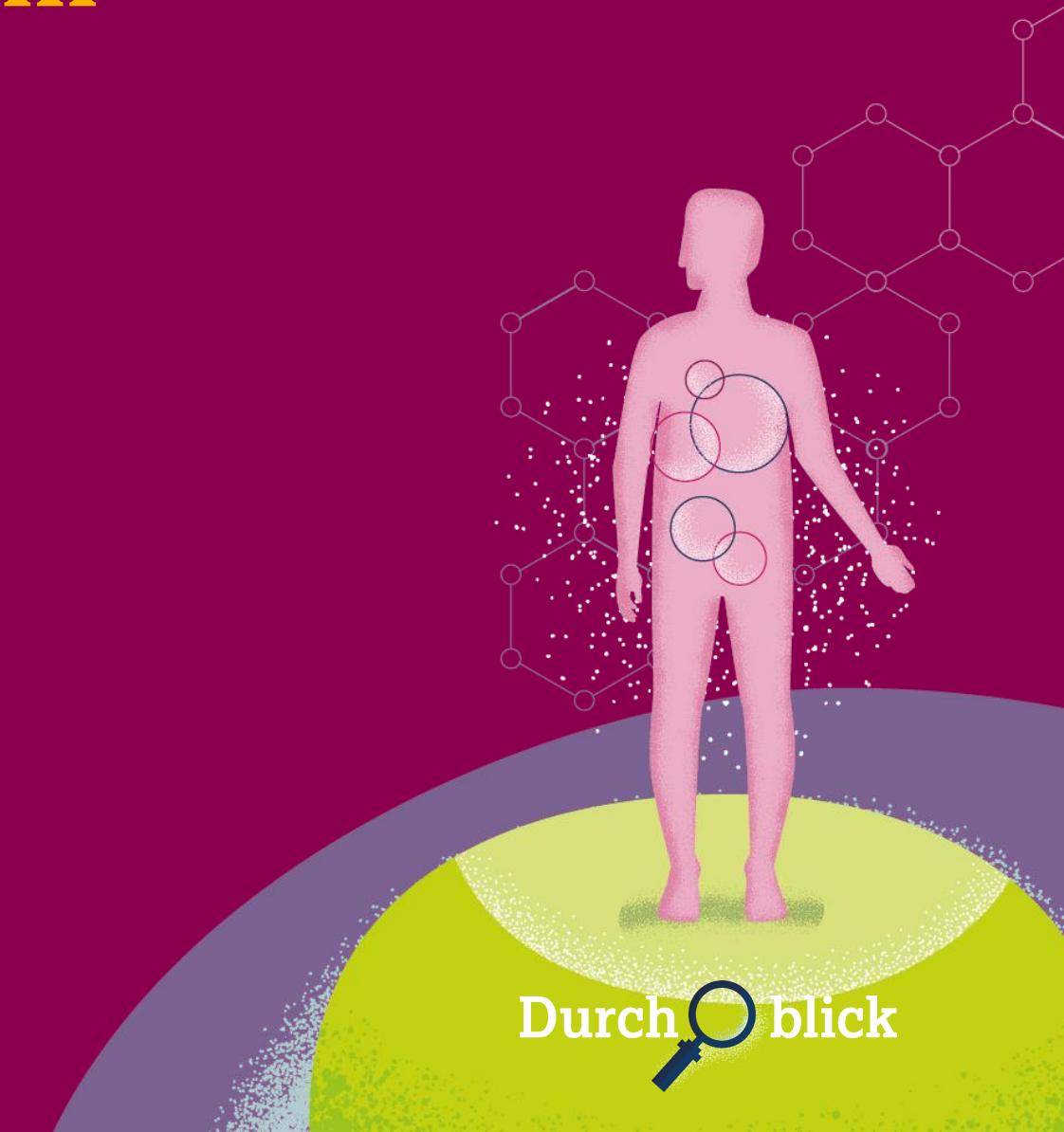


# Quellen

- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>.
- S3-Leitlinie Endometriumkarzinom, Stand: 2022
- TNM Classification of Malignant Tumours, Wiley, 2016, Brierley, J. D. and Gospodarowicz, M. K. and Wittekind, C., ISBN 9781119263548
- Erdmann et al. (2021) Krebs in Deutschland für 2017/2018. Robert Koch-Institut
- C.J.R. Stewart, B.A. Brennan, Y.C. Leung, L. Little, MELF pattern invasion in endometrial carcinoma: association with low grade, myoinvasive endometrioid tumours, focal mucinous differentiation and vascular invasion, *Pathology*, Volume 41, Issue 5, 2009, Pages 454-459, ISSN 0031-3025
- Casey L, et al. *Int J Gyn Pathol* 2021 Jan; 40:5-16
- Fälle bereitgestellt aus dem Archiv des Instituts für Pathologie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Prof. Dr. med. Guido Sauter

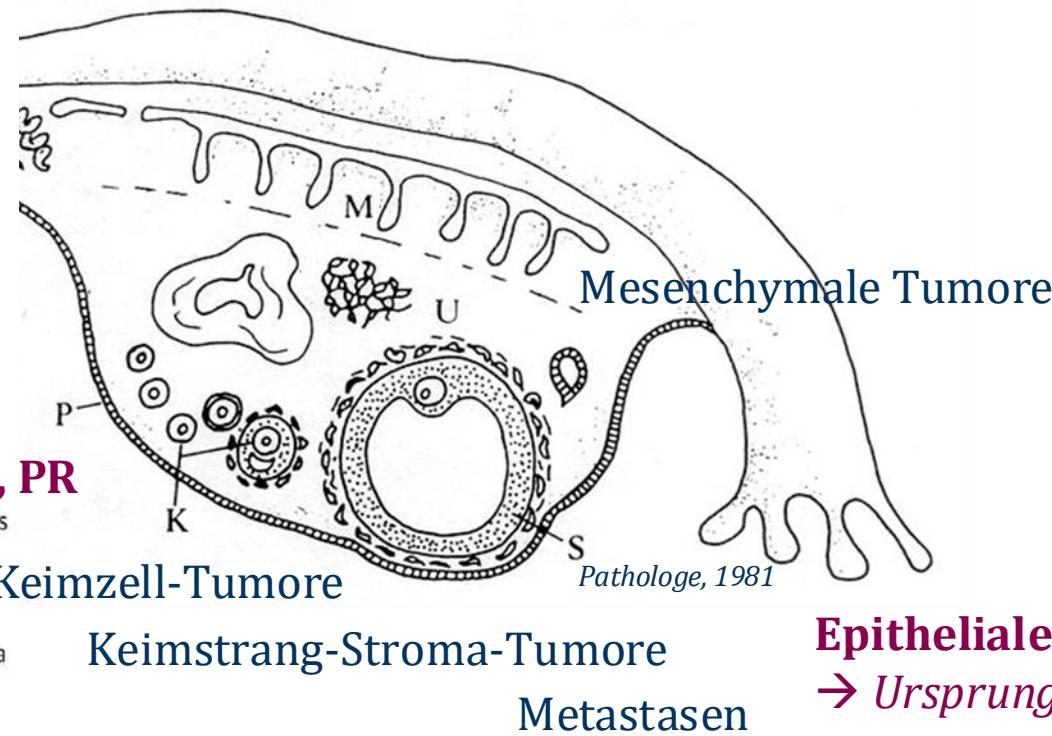
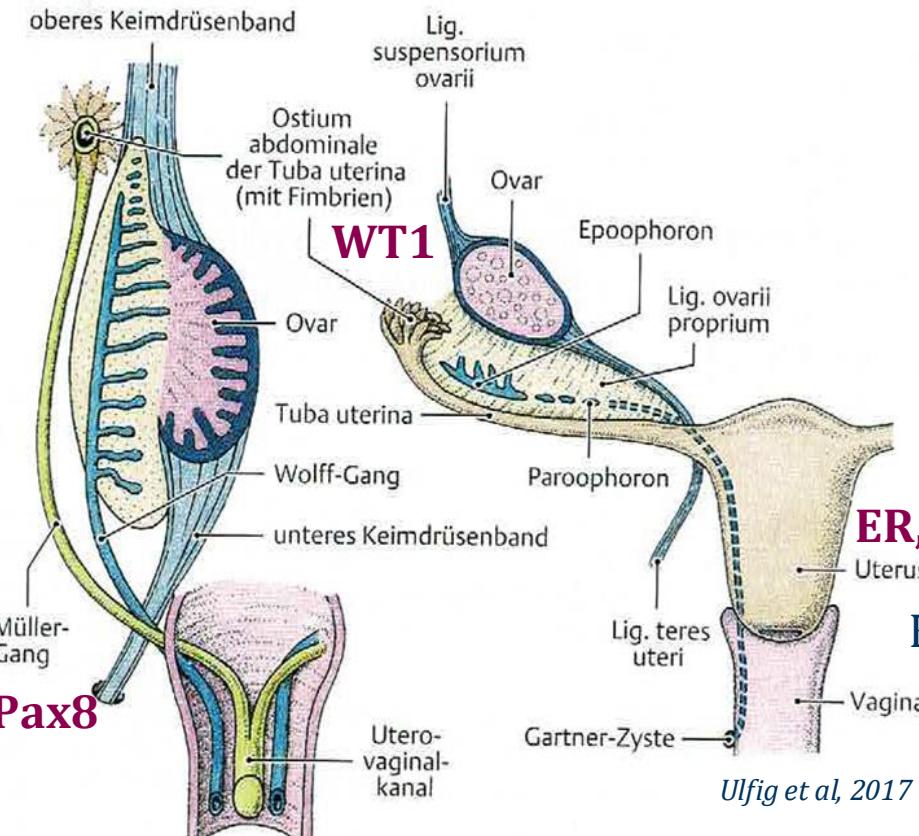
# Agenda Ovarialkarzinom

1. Übersicht
2. Fallbesprechungen
3. Zusammenfassung



# Einführung: Embryologie weiblicher Genitaltrakt

## Zytokeratin 7



Johannes Peter Müller  
(1801 – 1858)

bbaw

Epitheliale Ovarialtumore  
→ Ursprung ?

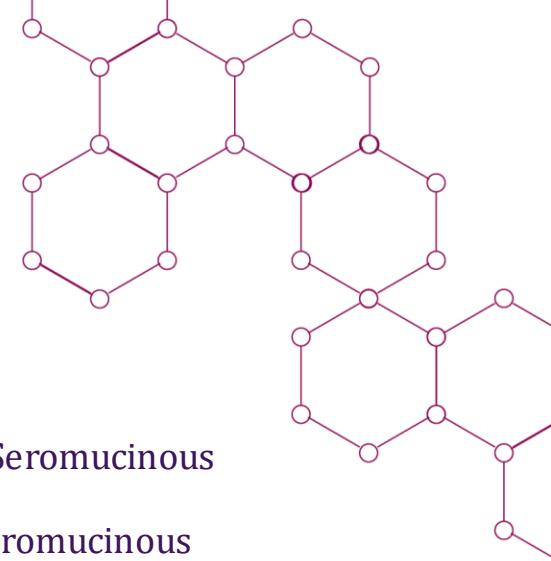
Durch blick

# Epitheliale Ovarielle Tumore

## – WHO 5th Edition

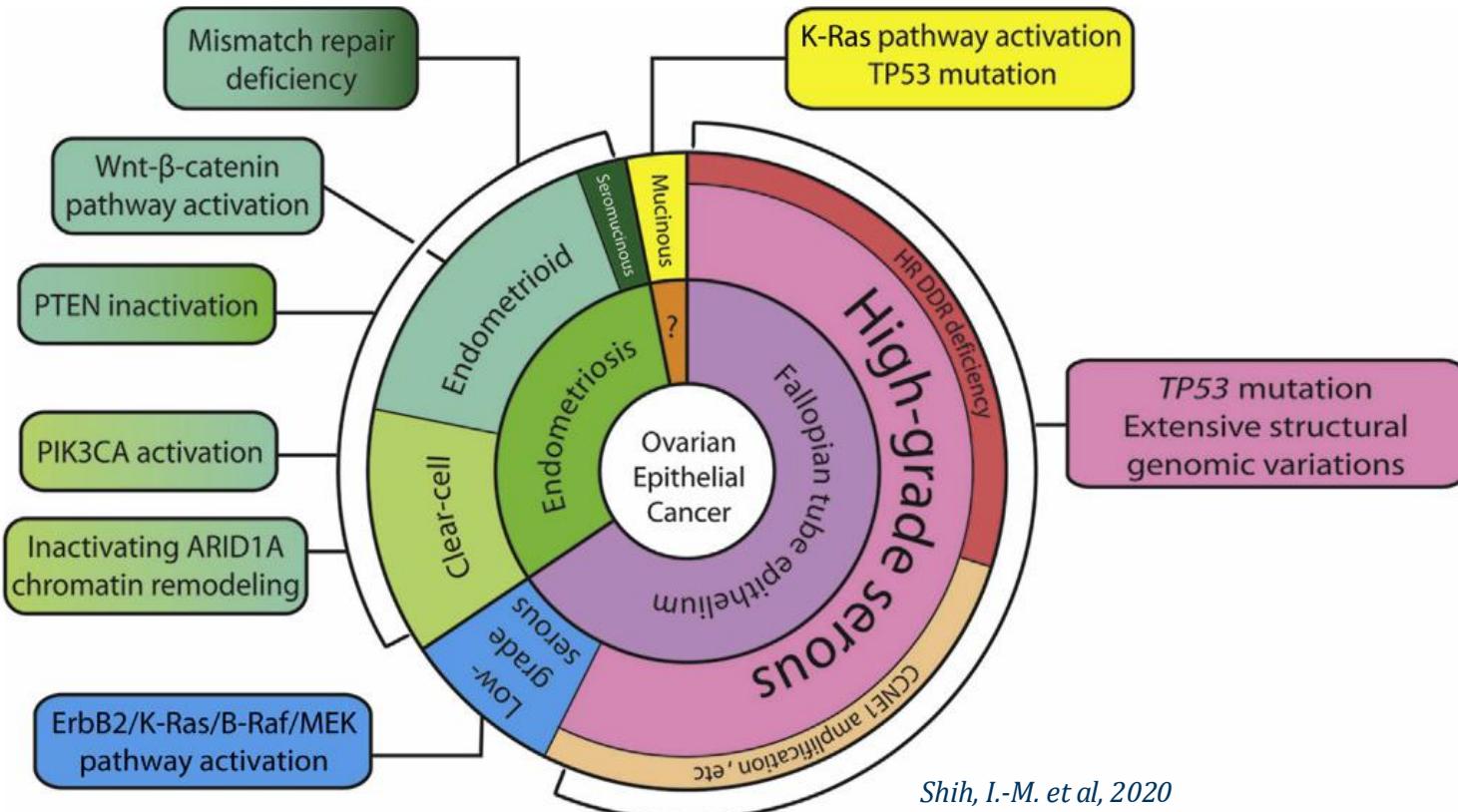
- **Serous tumours**
  - Benign serous tumours (Serous cystadenoma, adenofibroma, and surface papilloma)
  - Borderline serous tumours (Serous borderline tumours)
  - Malignant serous tumours (Low-grade serous carcinoma, High-grade serous carcinoma)
- **Mucinous tumours**
  - Benign mucinous tumours (Mucinous cystadenoma and adenofibroma)
  - Borderline mucinous tumours (Mucinous borderline tumours)
  - Malignant mucinous tumours (Mucinous Carcinoma)
- **Endometroid tumours**
  - Benign endometroid tumours (Endometroid cystadenoma and adenofibroma)
  - Borderline endometroid tumours (Endometroid borderline tumours)
  - Malignant endometroid tumours (Endometroid Carcinoma)
- **Clear cell tumours**
  - Benign clear cell tumours (Clear cell cystadenoma and adenofibroma)
  - Borderline clear cell tumours (Clear cell borderline tumours)
  - Malignant mucinous tumours (Clear cell Carcinoma)

- **Seromucinous tumours**
  - Benign seromucinous tumours (Seromucinous cystadenoma and adenofibroma)
  - Borderline clear cell tumours (Seromucinous borderline tumours)
  - Malignant mucinous tumours (Seromucinous Carcinoma)
- **Brenner tumours**
  - Benign Brenner tumours (Brenner tumour)
  - Borderline clear cell tumours (Borderline Brenner tumour)
  - Malignant mucinous tumours (Malignant Brenner tumour)
- **Other carcinomas**
  - Mesonephric-like adenocarcinoma
  - Undifferentiated and dedifferentiated carcinomas
  - Carcinosarcoma
  - Mixed carcinoma

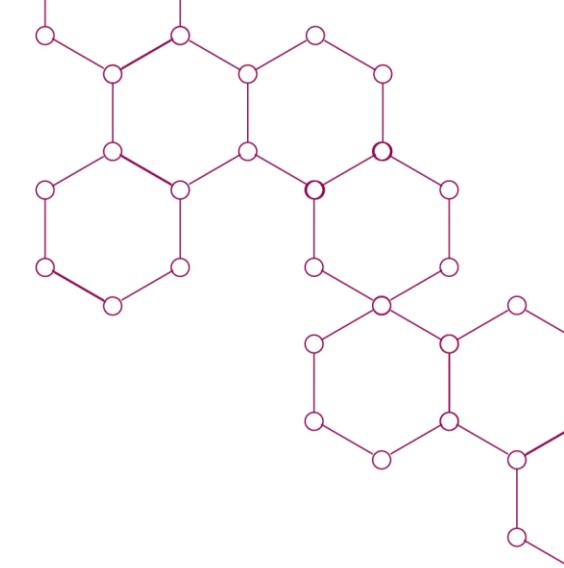


# Epitheliale Ovarielle Tumore

Typ I - Tumore	Typ II - Tumore
Low-grade seröses Karzinom (LGSC)	High-Grade seröses Karzinom (HGSC)
Endometroides Karzinom (EC), Seromuzinöses Karzinom	Gemischtes Ovarialkarzinom
Muzinöses Karzinom (MC)	Karzinosarkom (MMMT)
Klarzelliges Karzinome (CCC)	
Maligner Brennertumor (MB)	

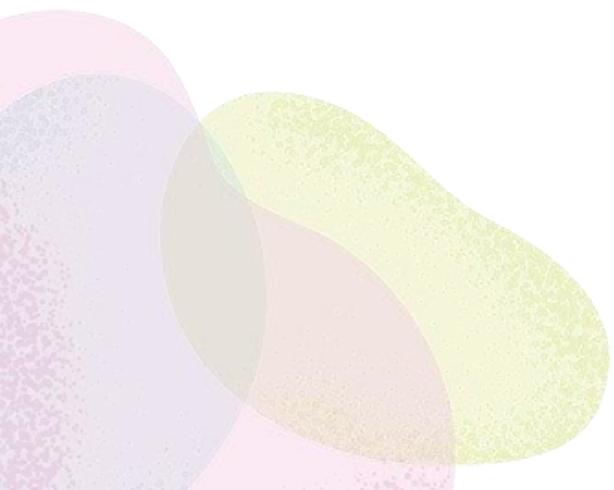


Durch blick



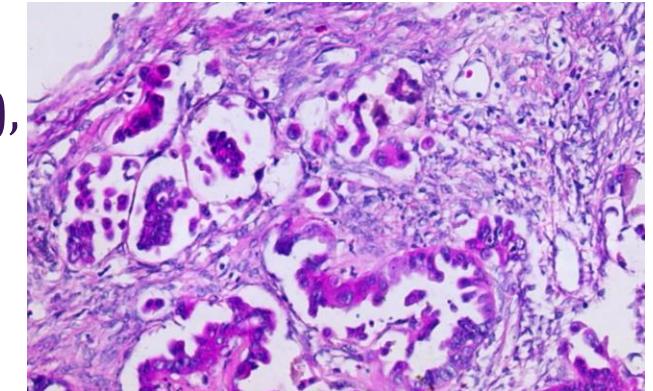
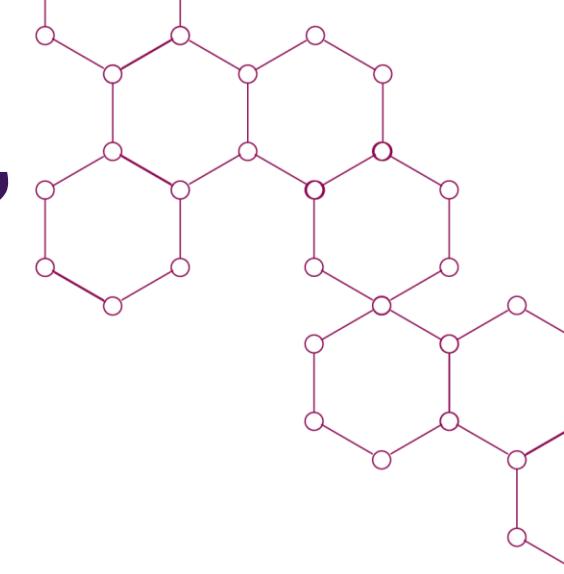
## Fall 1

67-jährige Patientin mit Adnextumor links (20 cm)  
unklarer Dignität



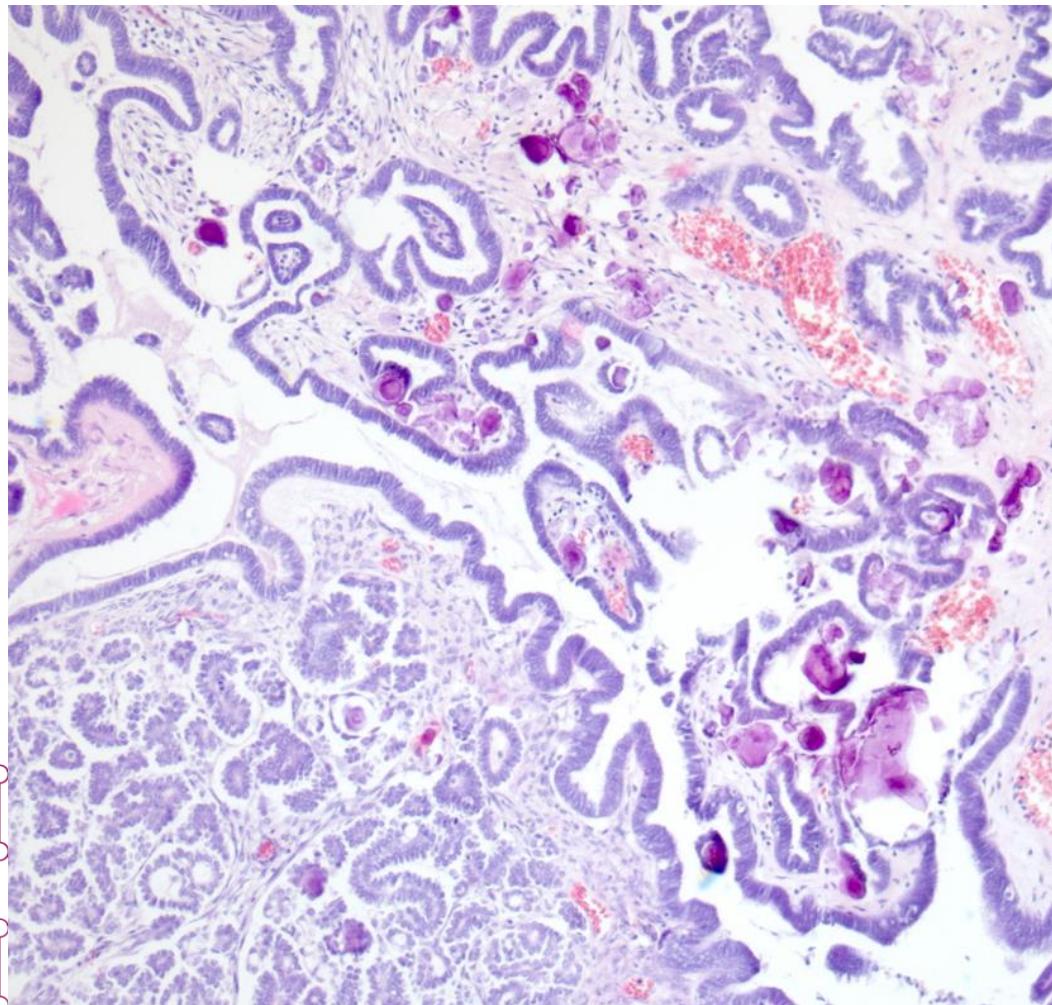
# Fall 1: seröser Borderline-Tumor, mikropapillärer Subtyp

- > 10 % papilläres Wuchsmuster mit hierarchisch verzweigenden Papillen, psammomatöse Verkalkungen,
- **mikropapillärer Subtyp:** Papillen > 5x so lang wie breit, mind. Areal  $\geq 5$  mm
- Stratifiziertes, teils büschelartiges Epithel mit Zellablösung; eher monomorphe, kleine Zellen mit geringen bis moderaten Kernveränderungen (keine high grade Atypien!)
- ggf. Mikroinvasion (eosinophile Zellen/Zellcluster im Stroma oder kleine Tumorpapillen in lakunären Stromaspalträumen), Areal  $< 5$  mm
- Implantate (per definitionem nicht-invasiv, epithelial/ desmoplastisch),  
→ **Cave:** früher invasive Implantate = Low grade seröses Karzinom

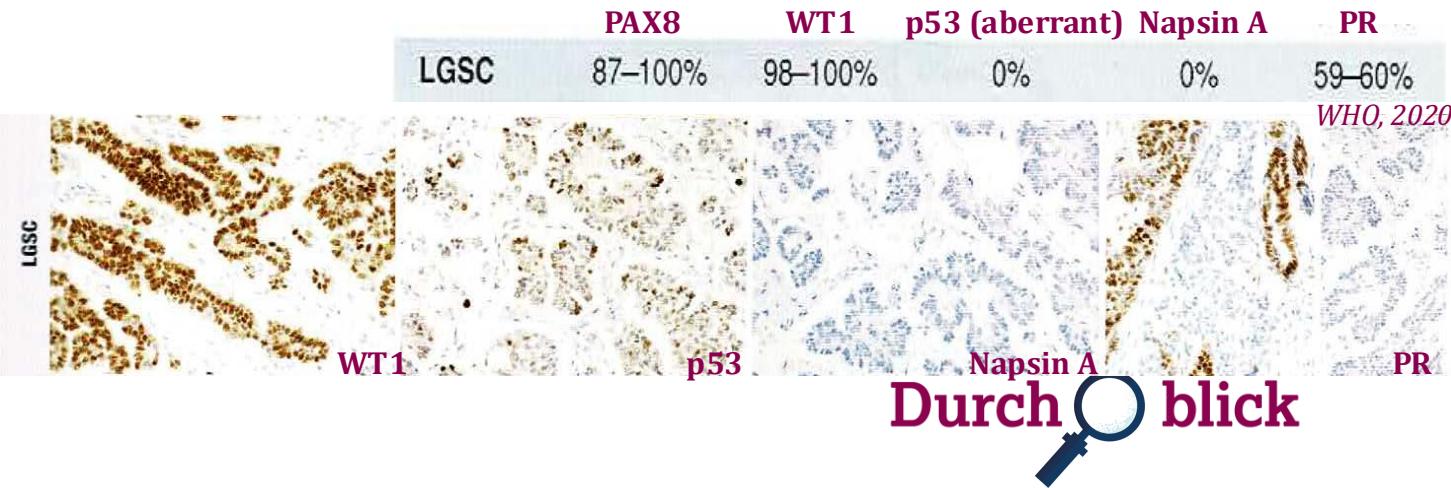


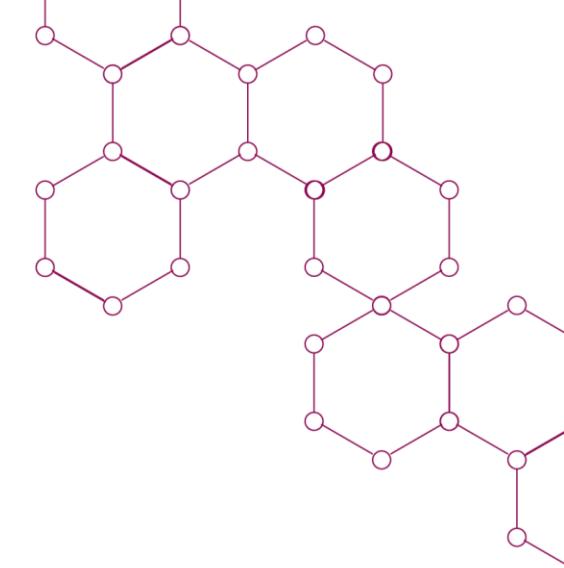
Mikroinvasion

# Low grade seröses Karzinom (LGSC)



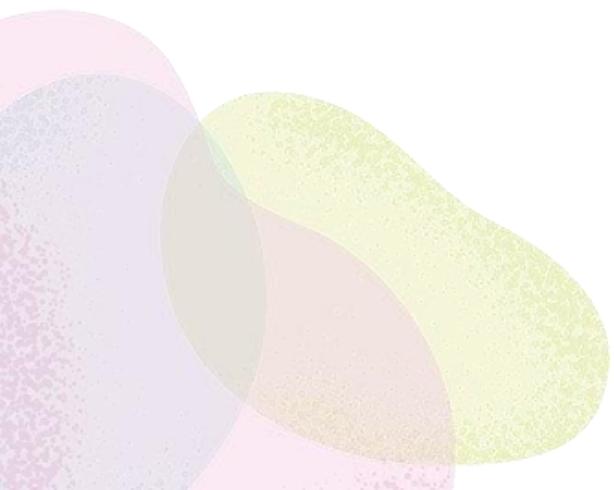
- 3 – 5 % der OC, Erkrankungsalter 43 Jahre (Median), oft bilateral
- Vorläufer-Läsion: **seröser Borderline-Tumor** (sBOT)
  - Subtyp: mikropapillärer, kibriformen Subtyp
- Mutation in MAP-Kinase-Pathway (u.a. KRAS, BRAF)





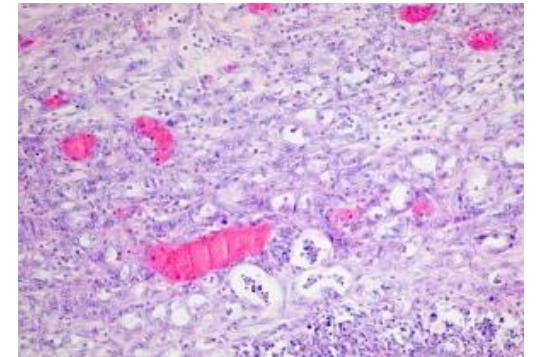
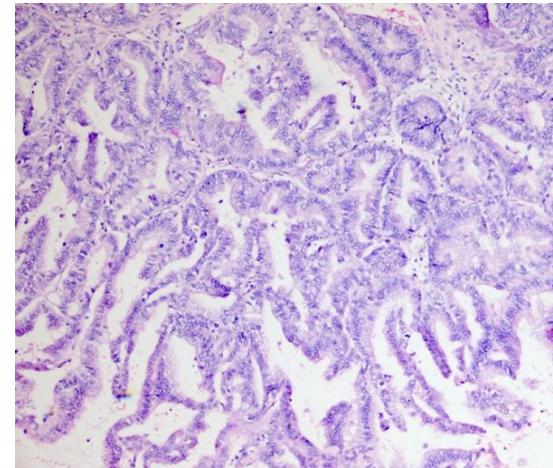
## Fall 2

56-jährige Patientin mit Verdacht auf Ovarialkarzinom



# Fall 2: Muzinöses Karzinom, expansiles Wuchsmuster

- Expansiles und/oder infiltratives Wuchsmuster
- gastrointestinales muzinöses Epithel mit Zellstratifizierung, Zellbüscheln und villösen schmalen Papillen
- kein standardisiertes Grading → Anlehnung an Grading für EC

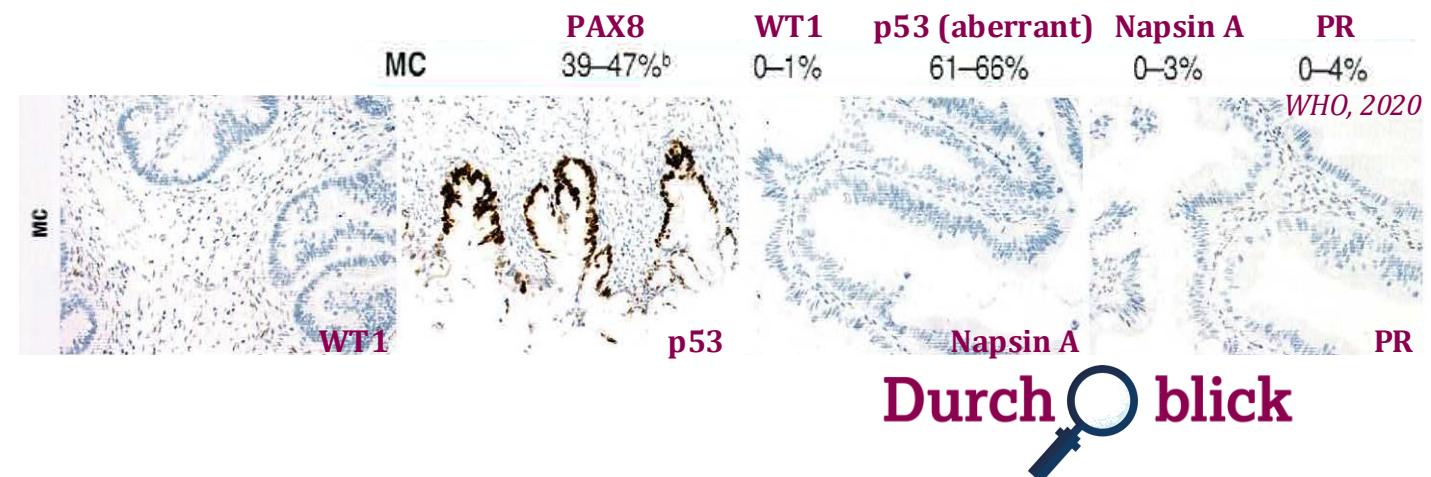


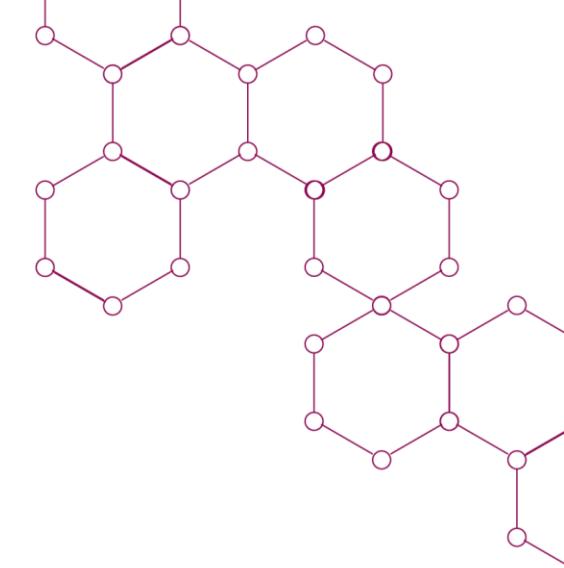
Durch  blick

# Muzinöses Karzinom (MC)

- 2 – 6 % der OC, Erkrankungsalter 55 Jahre (Median), unilateral, große Tumore (> 10 cm)
- Vorläufer-Läsion: **muzinöser Borderline-Tumor (mBOT)**, Assoziation mit Brenner-Tumor oder reifem Teratom
- Mutation in KRAS, BRAF, ggf. in TP53, Her2-Amplifikationen
- **DD Metastasen:** Bilateralität, kleine Befunde, knotiges Wachstum, Muzinablagerungen an Ovaroberfläche oder im Ovarstroma

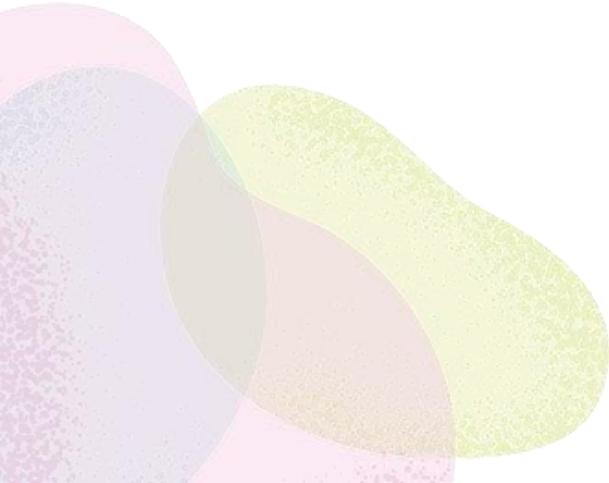
*Cave: variabel positiv  
für CK20, CDX2, selten  
SATB2!*





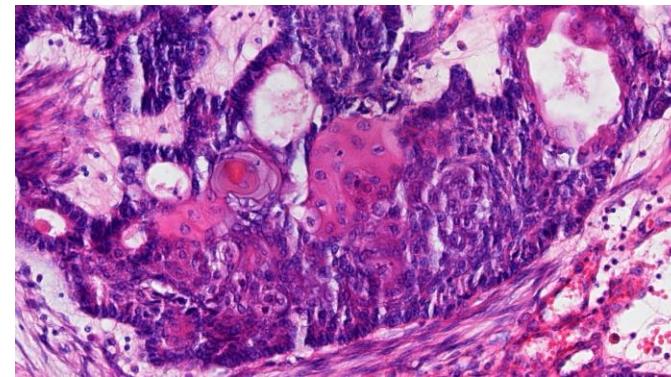
## Fall 3

49-jährige Patientin mit persistierender Vergrößerung des linken Ovars nach Ovartorsion, DD Tumor unklarer Entität



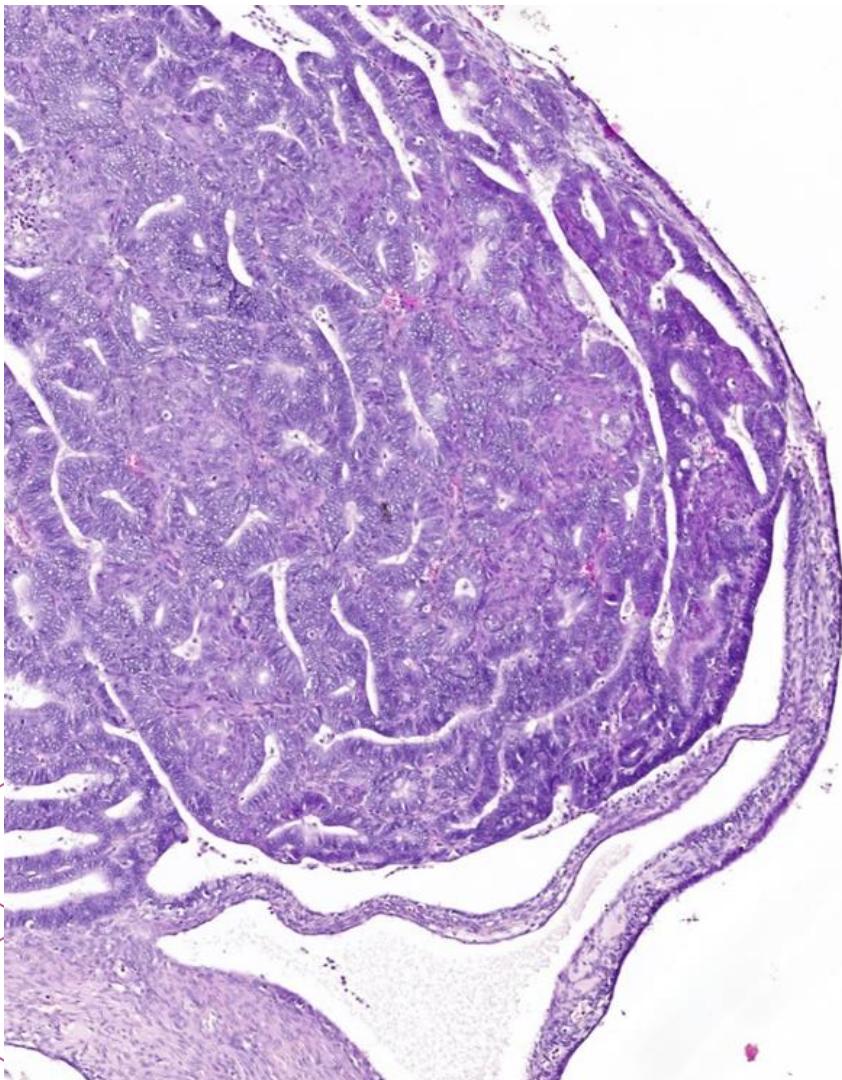
# Fall 3: endometroides Karzinom, G2

- Überwiegend konfluentes, selten destruktives und solides Wuchsmuster
- Plattenepitheliale, oft morulaartige Metaplasien, muzinöse Differenzierung, sekretorische oder klarzelligen Veränderungen möglich
- Endometroides Epithel mit runden bis ovalen Kernen, gering bis moderate Atypien
- Grading analog endometriales EC (G1 – G3, >95%, 50 – 95%, < 50% glanduläres/squamöses Wuchsmuster)
- Subtyp: **seromuzinöses Karzinom** mit serösen und endozervikal-artigen muzinösen Epithel

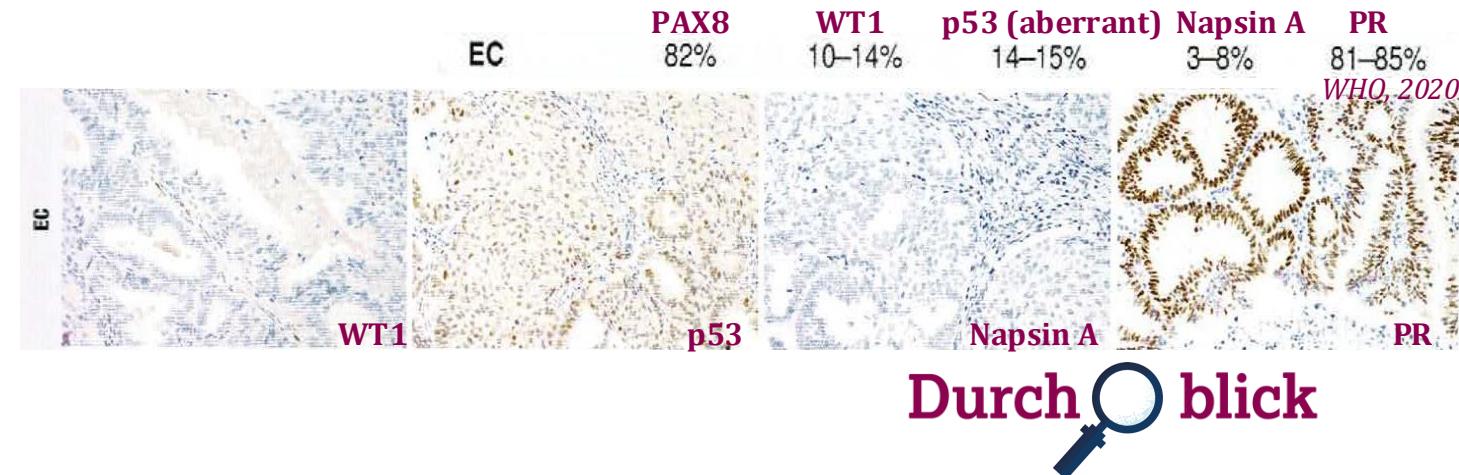


Plattenepitheliale Metaplasien

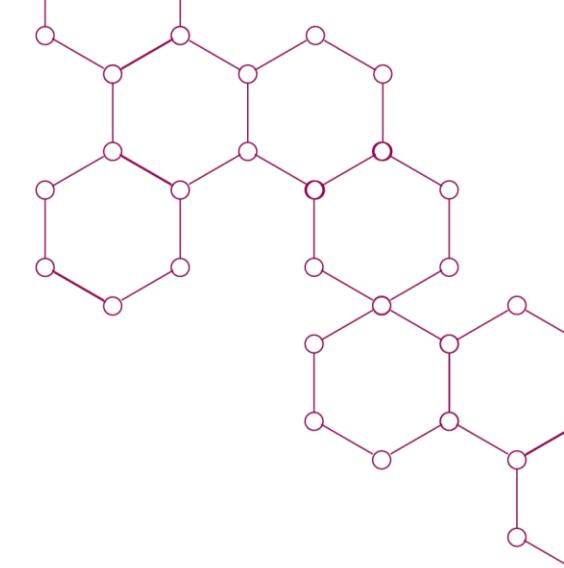
# Endometroides Karzinom (EC)



- 7 – 24 % der OC, Erkrankungsalter 55 Jahre (Mittelwert), unilateral, große Tumore
- Vorläufer-Läsion: **Endometriose**
- Subtyp: **seromuzinöses Karzinom**
- Molekulare Subtypisierung analog endometriales EC (POLE, TP53, MMR-D, NSMP)
- Mutationen u.a. in ARID1A, PIK3CA
- **Cave:**  $\frac{1}{4}$  der Fälle konkordantes endometriales EC oder endometriale Hyperplasie!



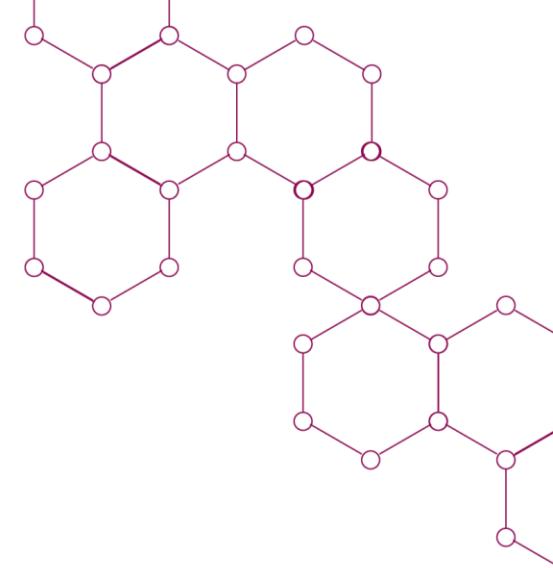
Durch  blick



## Fall 4

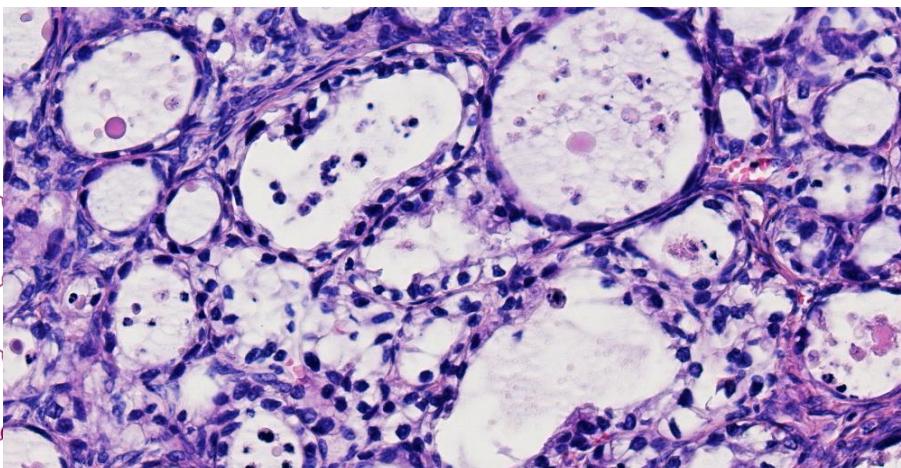
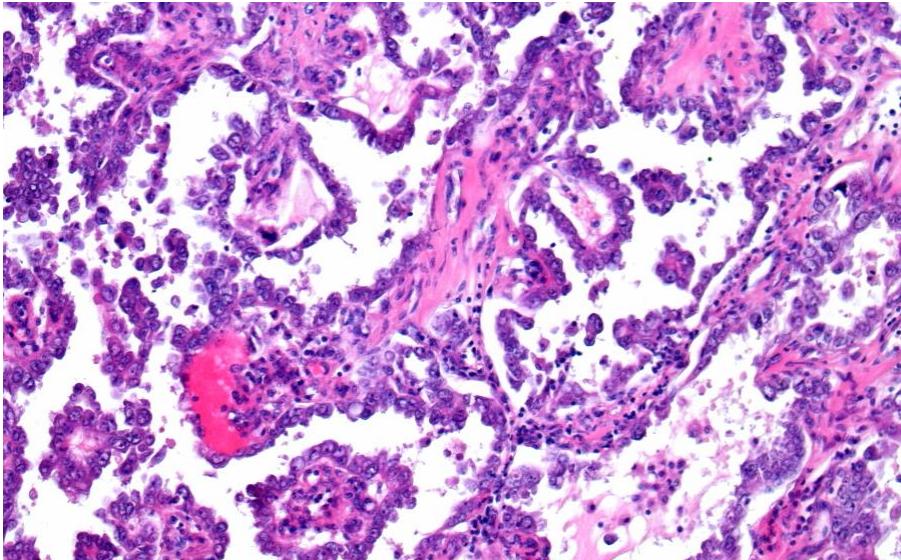
54-jährige Patientin mit Ovartumoren beidseits.  
Endometriosezyste, zusätzliche Herde Peritoneum ,  
ohne Beschwerden

# Fall 4: klarzelliges Karzinom

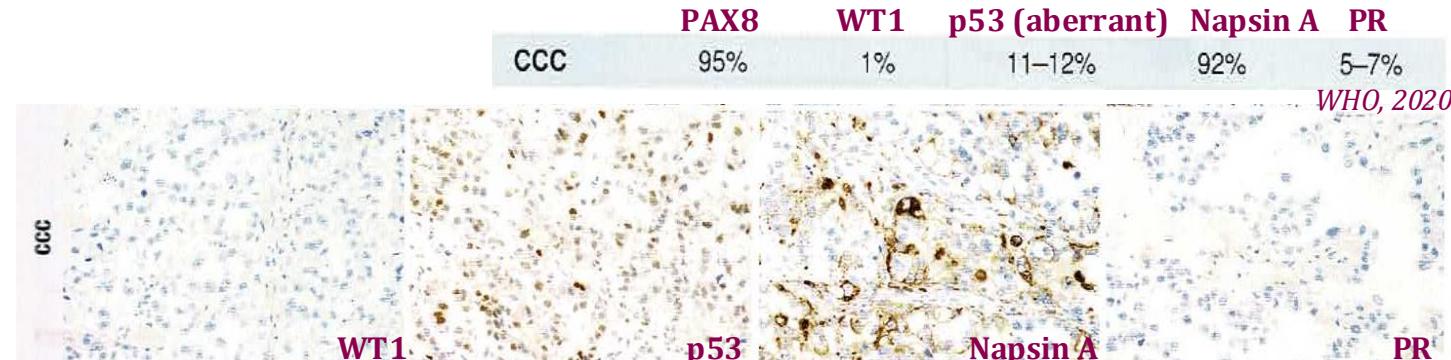


- Papilläres, tubolozystisches oder solides Wuchsmuster, Eosinophile hyaline Globuli
- Hobnail-artige, kuboidale oder flache Zellen mit klarzelligen bis eosinophilen Zytoplasma. Überwiegend uniforme Zellkerne, lediglich vereinzelt nukleäre Polymorphie. Variable, eher niedrige mitotische Aktivität
- Kein etabliertes Grading, per Definition G3

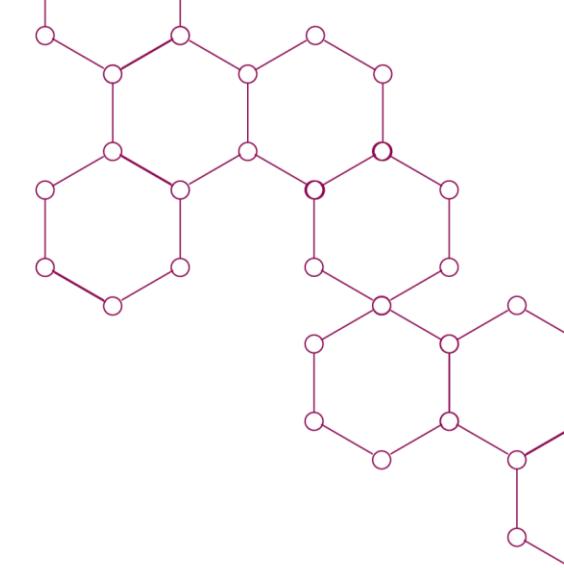
# Klarzelliges Karzinom (CCC)



- 10 – 26 % der OC, Erkrankungsalter 56 Jahre (Mittelwert), unilateral, große Tumore
- Vorläufer-Läsion: **Endometriose**
- Mutationen u.a. in ARID1A, PIK3CA



Durch  blick



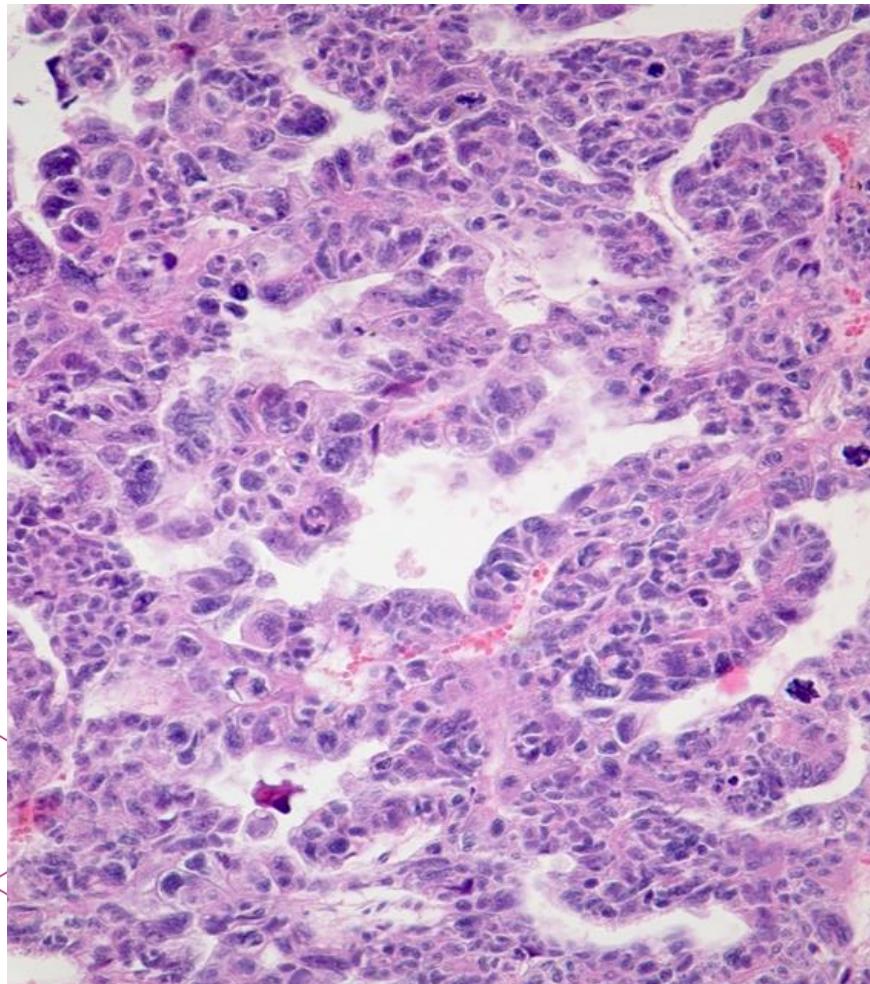
## Fall 5

48-jährige Patientin mit Verdacht auf fortgeschrittenes Ovarialkarzinom, Längslaparotomie mit Tumordebulking

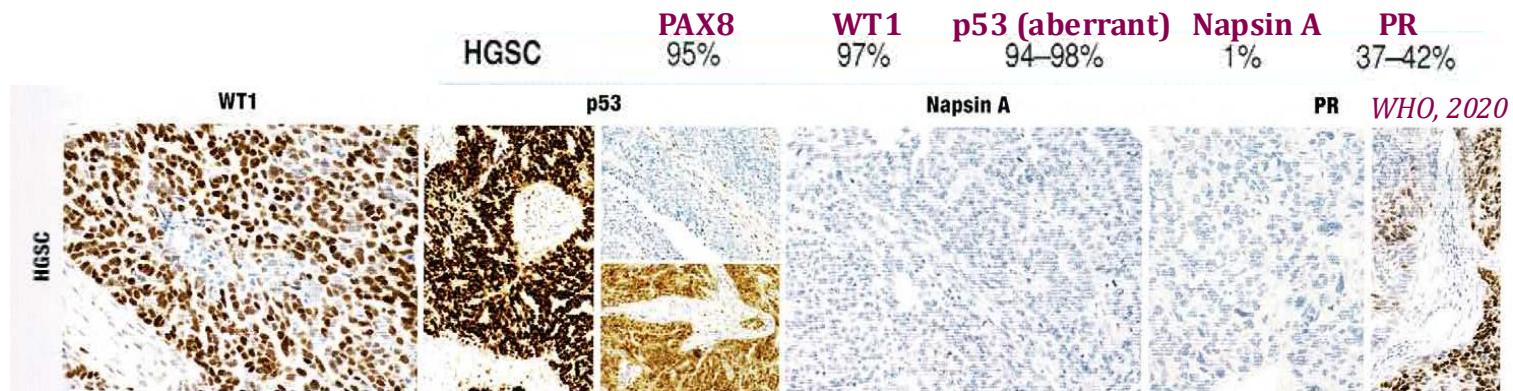
# Fall 5: high grade seröses Karzinom

- Solides, papilläres, Labyrinth-artiges, glanduläres oder kibriformes Wuchsmuster
- markante **hochgradige Atypien** (Kerngrößenvariabilität > 3fach), mehrkernige, bizarre Tumorriesenzellen
- Hohe mitotische Aktivität (> 12 Mitosen/10 HPF)
- Nekrosen

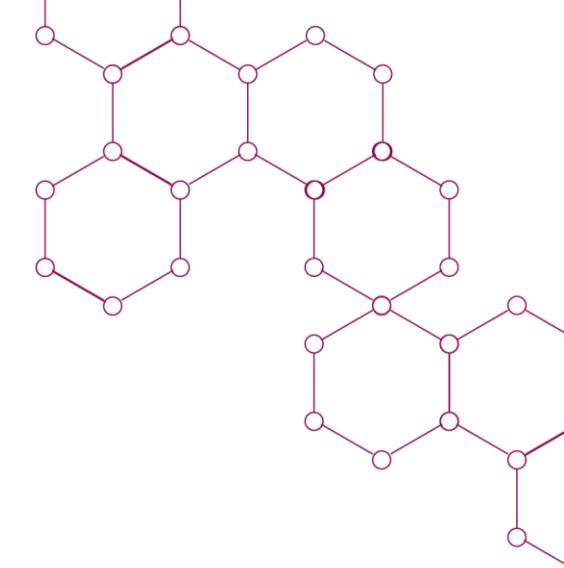
# High grade seröses Karzinom (HGSC)



- 70 – 74 % der OC, Erkrankungsalter 65 Jahre (Mittelwert), bilateral, große, exophytische Tumore
- Vorläufer-Läsion: **Seröses tubares intraepitheliales Karzinom (STIC)**
- Mutationen in TP53, ggf. BRCA1 und BRCA2



Durch  blick



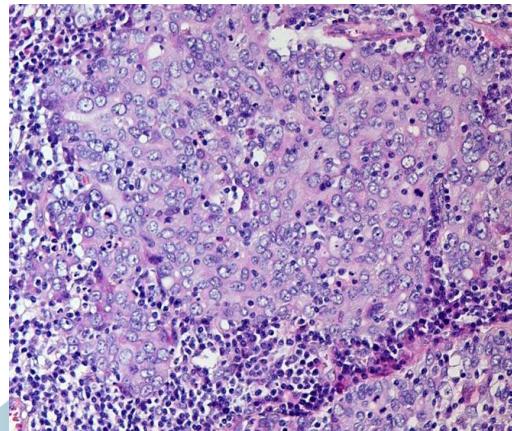
## Fall 6

52-jährige Patientin mit Adhäsionsbauch, unklare ovariale Raumforderung

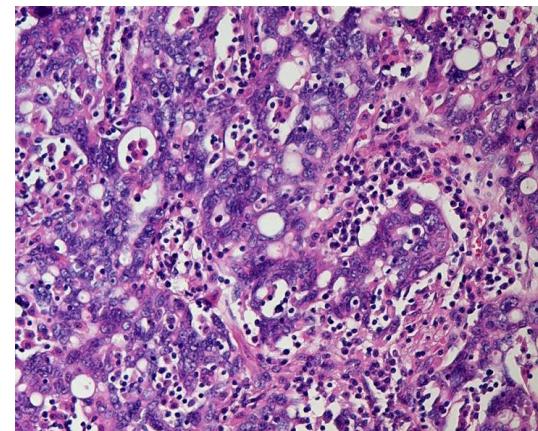
# Fall 6: high grade seröses Karzinom, transitionalzelliges Wuchsmuster



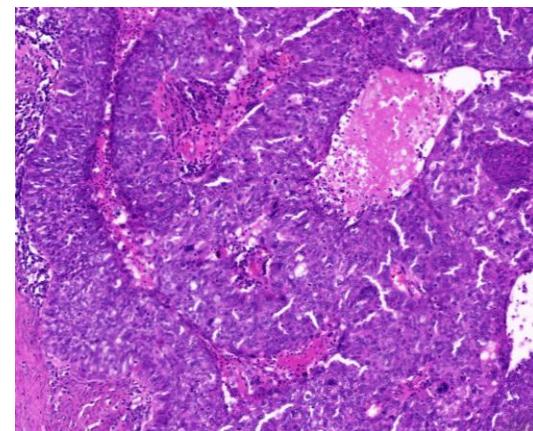
- Besondere Wuchsmuster: solide, endometroid, transitionalzellig (**SET-Muster**)
- Geographische Nekrosen, prominentes Tumor-assoziiertes Lymphozyteninfiltrat



Solides Wuchsmuster



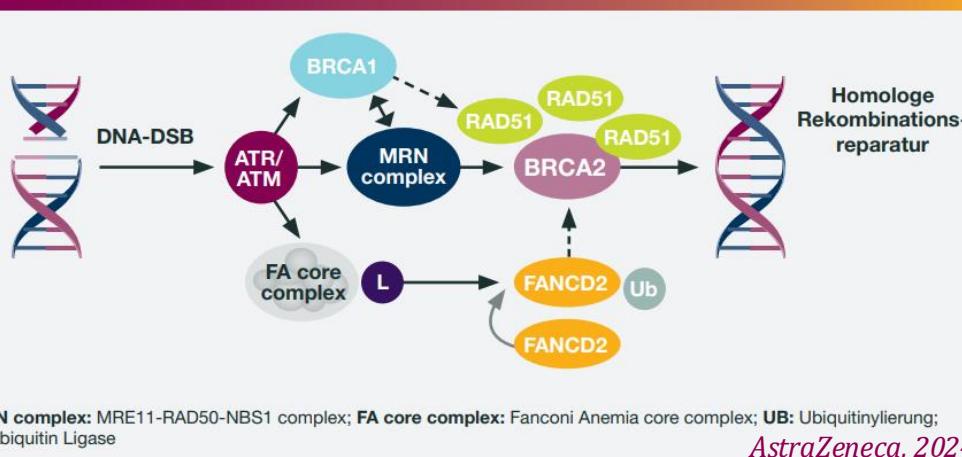
Endometroides Wuchsmuster



Transitionalzelliges Wuchsmuster

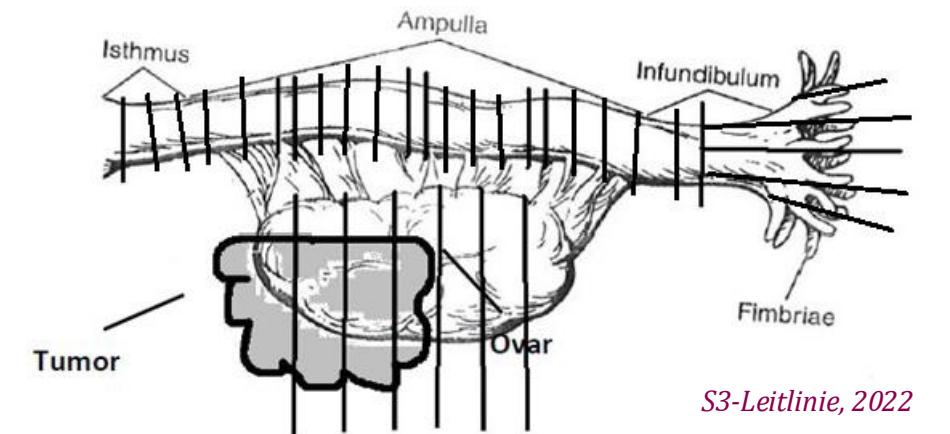
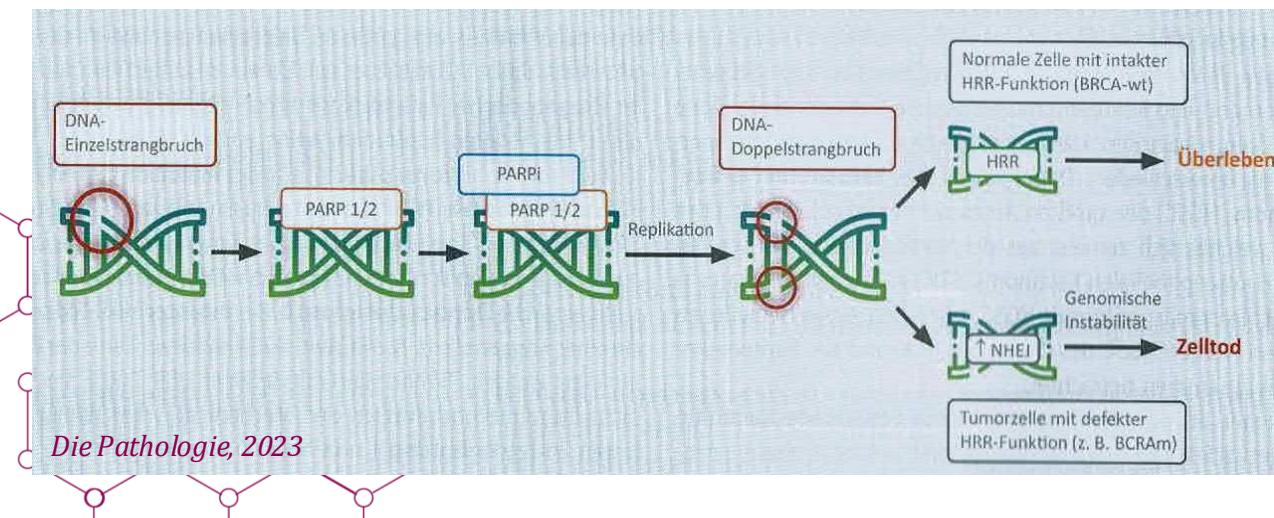
# High grade seröses Karzinom (HGSC)

Abbildung 3: Homologe Rekombinationsreparatur.  
Modifiziert nach Turner N. et al.<sup>20</sup>



- **SET-Muster: Hinweis auf eine homologe Rekombinationsdefizienz (HRD) bzw. BRCA1/2-Mutation**

→ Therapieansatz (**PARP-Inhibitoren**)  
→ Hinweis auf BRCA1/2 assoziiertes - familiäres Brust- und Eierstocks syndrom (prophylaktische bilaterale Salpingo-Oophorektomie, **SEE-FIM-Protokoll**)



Durch  blick

# Therapie des Ovarialkarzinoms

## Operative Therapie

### Frühes Ovarialkarzinom:

Ein optimales Staging soll folgende Operationsschritte umfassen:

- Längsschnittlaparotomie,
- Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle,
- Peritonealzytologie,
- Biopsien aus allen auffälligen Stellen,
- Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen,
- Adnexextirpation beidseits,
- Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen,
- Omentektomie mind. infrakolisch,
- Appendektomie (bei muzinösem/unklarem Tumortyp),
- bds. pelvine und paraaortale Lymphonodektomie.

### Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom:

Das Ziel der Primäroperation bei einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom soll eine makroskopisch vollständige Resektion sein.

→ **Zuschnitt:** Ovaroberfläche, Kapselruptur,  
peritoneale Metastasen </> 2 cm,  
Lymphknotenmetastasen </> 1 cm

*S3-Leitlinie, 2022*

*S3-Leitlinie, 2022*

## Systemtherapie

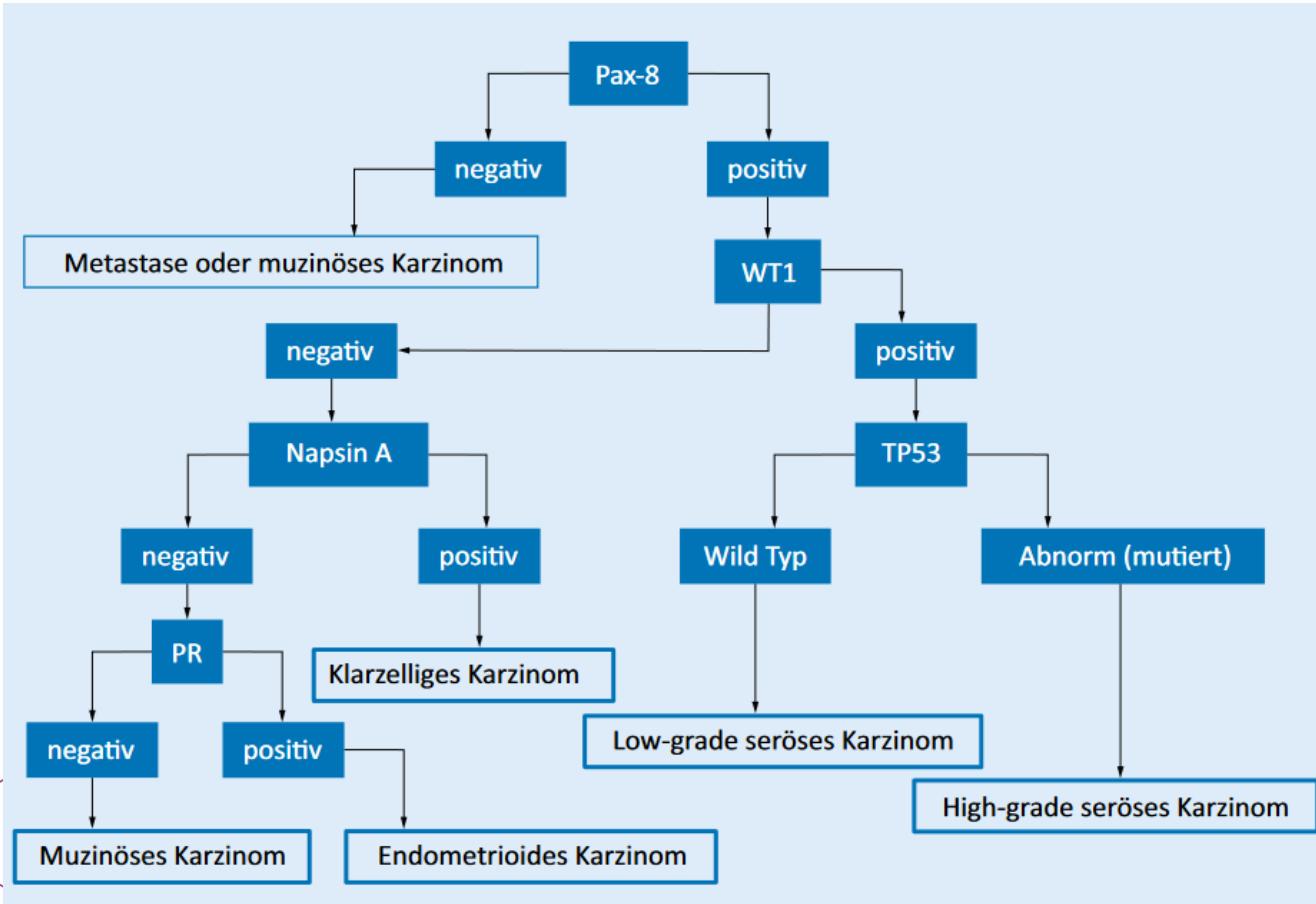
- Chemotherapie
- Antikörpertherapie (Bevacicumab, PARP-Inhibitoren)

→ **Molekularpathologie:** HRD-Testung, BRCA1/2-Mutationsstatus

# Zusammenfassung

- Neues Konzept von fünf großen, pathogenetisch unabhängigen, histologisch und molekular unterschiedlichen Gruppen der OC
  - **High grade seröses Karzinom** (STIC; TP53, BRCA1/2, HRD)
  - **Low grade seröses Karzinom** (sBOT; BRAF, KRAS)
  - **Muzinöses Karzinom** (mBOT; BRAF, KRAS)
  - **Endometroides Karzinom** (G1-G3, Endometriose; ARID1a, MSI)
  - **Klarzelliges Karzinom** (G3, Endometriose; ARID1a, MSI)
- **IHC-Panel:** Zytokeratin 7, Pax8, WT1, p53, NapsinA, PR
- **Therapie:** Operative Therapie + Systemtherapie (Chemotherapie, Bevacizumab, PARP-Inhibitoren)

# Zusammenfassung - Übersichten



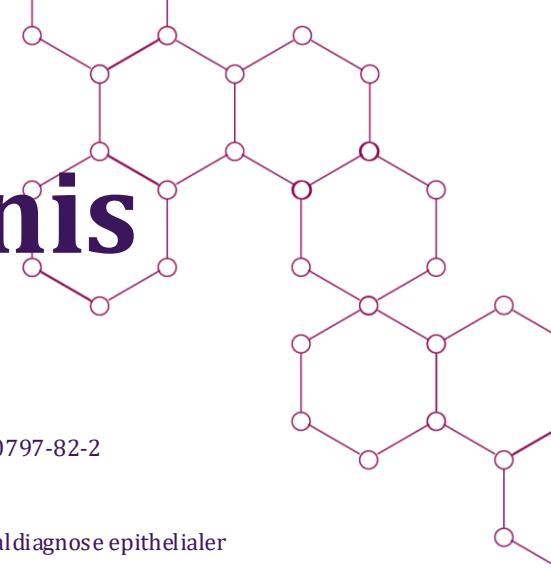
Histologie	Graduierung			Erklärung/Bemerkung
Serös	Low-grade (G 1)	-	High-grade (G 3)	
Muzinös	-	-	-	keine einheitliche Graduierung
Seromuzinös	-	-	-	
Endometrioid	G 1	G 2	G 3	analog dem Endometrium
Klarzellig	-	-	G 3	werden immer als G 3 klassifiziert
Maligner Brenner	-	-	-	keine Graduierung
undifferenziert	-	-	-	gelten als hoch maligne
Karzinosarkom	-	-	-	

S3-Leitlinie, 2022

Die Pathologie, 2019

Durch  blick

# Quellen- und Abbildungsverzeichnis



## Quellen zur Vorbereitung:

- WHO Female genital tumors 2020, **Häufigkeitsnachweis OC**: Häufigkeit OC (Folie HO): Fotopoulou C. et al (2018): Fast Facts Ovarialkarzinom, Karger, 2018, ISBN 978-1-910797-82-2
- S3-Leitlinie** maligne Ovarialtumoren 2022, Konsultationsfassung 2024
- Die Pathologie**: Reis, H. et al (2023): Ovarialkarzinom: Molekularpathologie und molecular gesteuerte Therape; Lax, S. F. (2019): Fallstricke und Probleme bei der Differenzialdiagnose epithelialer Ovarialtumoren.
- Papers**: Shih, I.-M. et al. (2020): Review The Origin of Ovarian Cancer Species and Precancerous Landscape; Köbel, M. et al (2022): Review The Evolution of Ovarian Carcinoma Subclassification; Testa, U. et al. (2018): Ovarian Cancers: Genetic Abnormalities, Tumor Heterogeneity and Progression, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells.

## Abbildungsnachweis:

- Folie 40: Abbildung links**: Ulfig, N. et al (2017): Kurzlehrbuch Embryologie. Georg Thieme Verlag KG (Hg.). S. 124; **Abbildung Mitte**: PATHOLOGIE 1981; 2:226; **Abbildung rechts**: Historisches Mitglied Johannes Müller. Berlin-brandenburgische Akademie der Wissenschaften. Online verfügbar unter [https://www.bbaw.de/files-bbaw/\\_processed/\\_8/d/csm\\_Johannes\\_Mueller\\_31a9d33430.jpeg](https://www.bbaw.de/files-bbaw/_processed/_8/d/csm_Johannes_Mueller_31a9d33430.jpeg), zuletzt geprüft am 10.06.2024
- Folie 42: Abbildung rechts**: Shih, I.-M. et al. (2020): Review The Origin of Ovarian Cancer Species and Precancerous Landscape. In The American Journal of Pathology 2021 Jan.
- Folie 45, 48, 51, 54, 57: Abbildung links oben und unten (IHC)**: Female genital tumors. WHO Classification of tumours. 5th edition Volume 4. 2020. S. 35.
- Folie 60: Abbildung links oben**: AstraZeneca (2024): Broschüre BRCA1/2, HRR & Homologe Rekombinationsdefizienz (HRD). Diagnostik und personalisierte Therapie beim Ovarial-, Mamma-, Pankreas- und Prostatakarzinom. S. 9; **Abbildung links unten**: Reis, H. et al (2023): Ovarialkarzinom: Molekularpathologie und molecular gesteuerte Therape. In Die Pathologie 5, Sep 2023. S. 322.; **Abbildung rechts unten**: Leitlinienprogramm Onkologie (2022): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. AWMF-Registernummer: 032/0350L S. 57.
- Folie 61: Abbildung links**: Lax, S. F. (2019): Fallstricke und Probleme bei der Differenzialdiagnose epithelialer Ovarialtumoren. In Der Pathologe 1 2019. S. 50, S. 58.; **Abbildung rechts**: Leitlinienprogramm Onkologie (2022): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. AWMF-Registernummer: 032/0350L S. 49.
- Folie 63: Abbildung links**: Leitlinienprogramm Onkologie (2022): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. AWMF-Registernummer: 032/0350L S. 69.; **Abbildung rechts**: Leitlinienprogramm Onkologie (2024): Konsultationsfassung Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. AWMF-Registernummer: 032-0350L S. 93.

Vielen Dank an ...

Prof. Horn, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig

Durch  blick

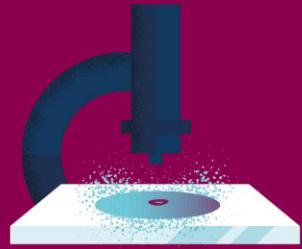
## Workshops für junge Pathologinnen und Pathologen

# Vielen Dank!



Durch  blick

AstraZeneca 



Noch mehr Durchblick  
gewünscht?

## Nächste Veranstaltungen:

Q4/24: Gynäkologische Tumoren II

Q1/25: Pankreaskarzinom

