

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



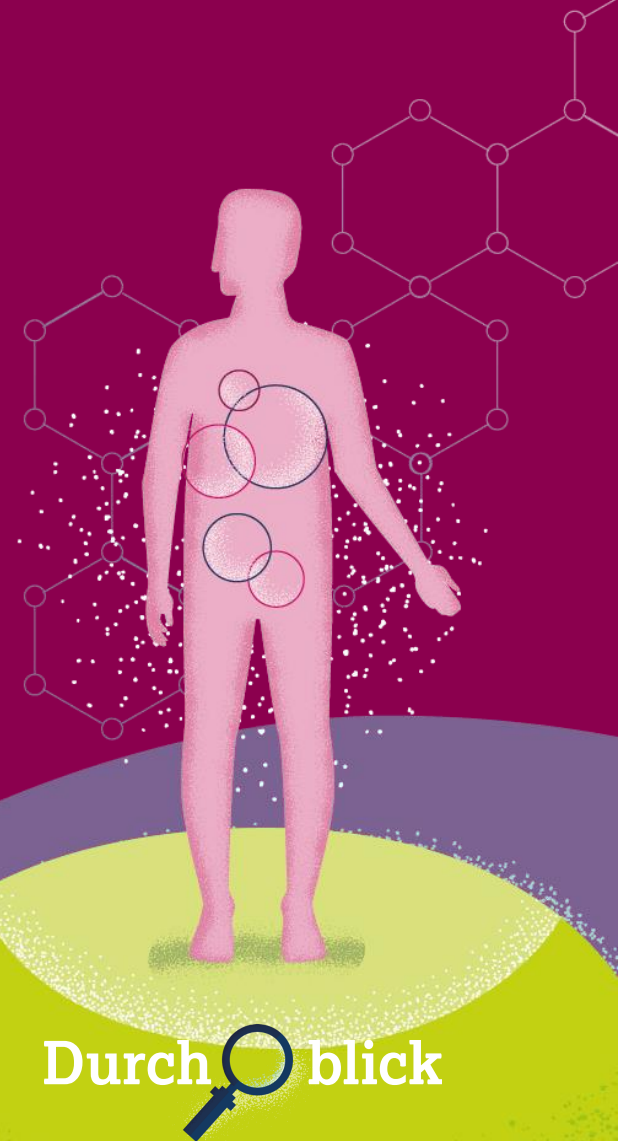
Wir betrachten Schnitte LIVE



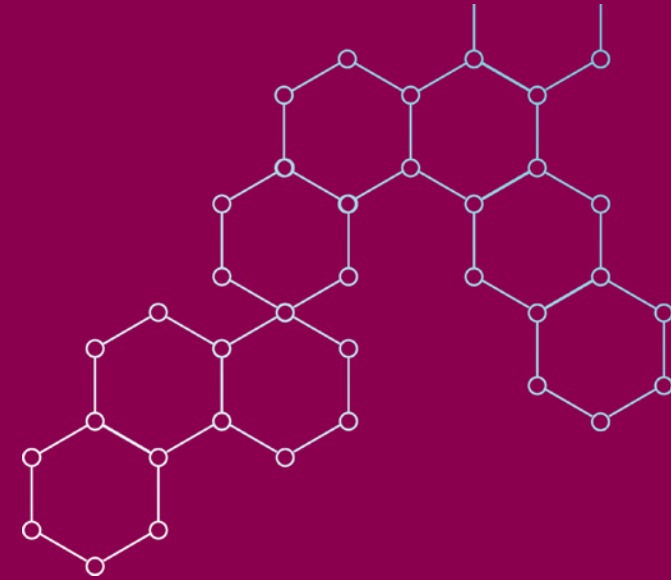
Stellen Sie Ihre Fragen
gern jederzeit im Q/A Chat

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

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

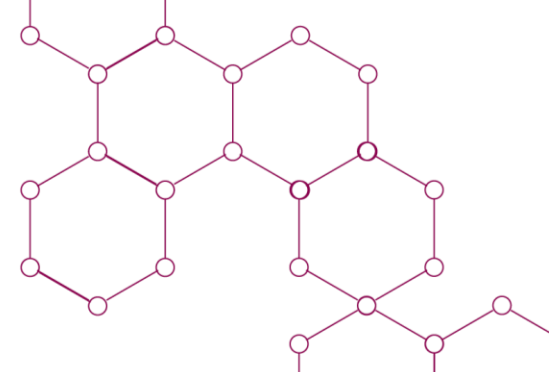
Adenosarcoma of the uterine corpus

Miscellaneous tumours

Central primitive neuroectodermal tumour / CNS embryonal tumour

Germ cell tumours of the uterine corpus

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



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

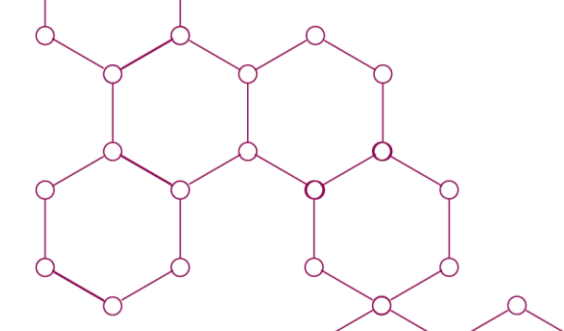
Endometrial polyp

Endometrial metaplasia

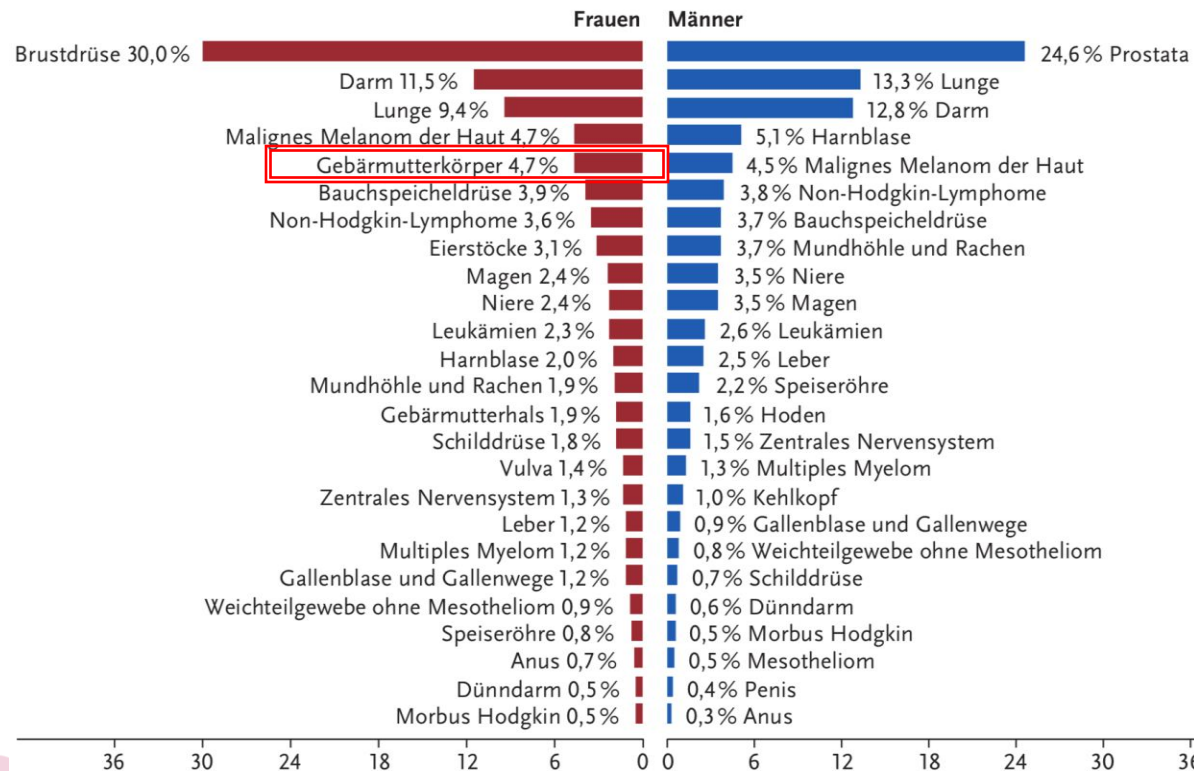
Arias-Stella reaction of the uterine corpus

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

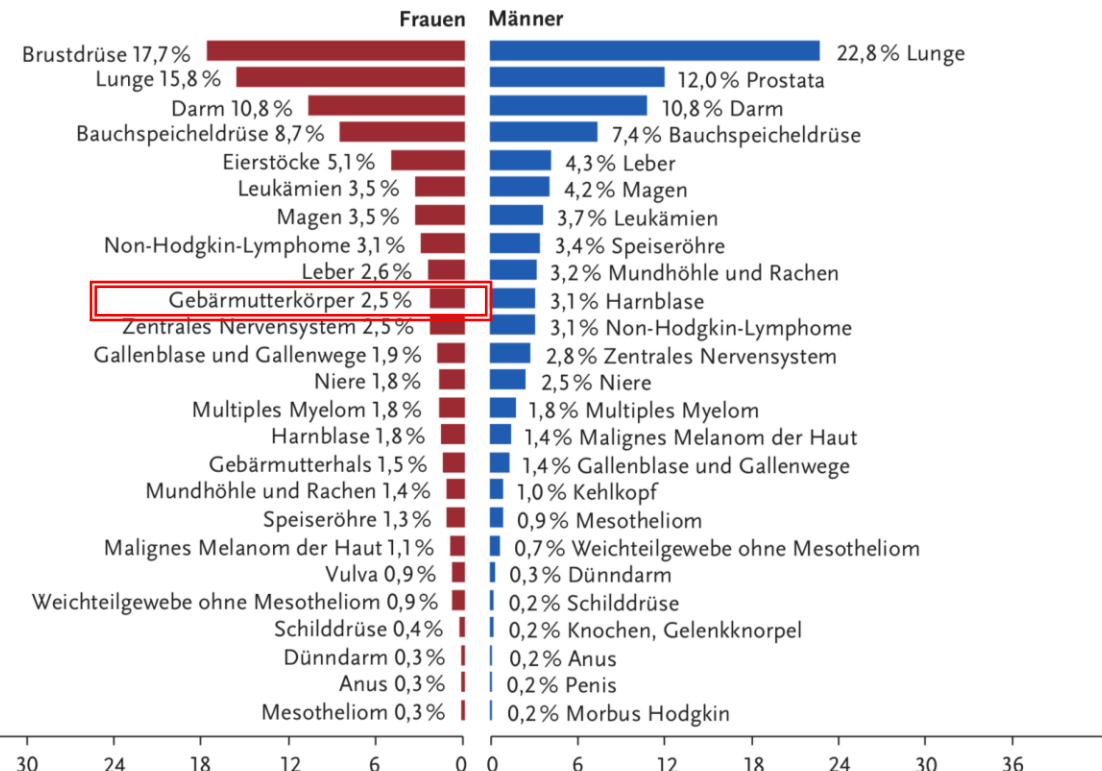
Epidemiologie



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



Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen 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

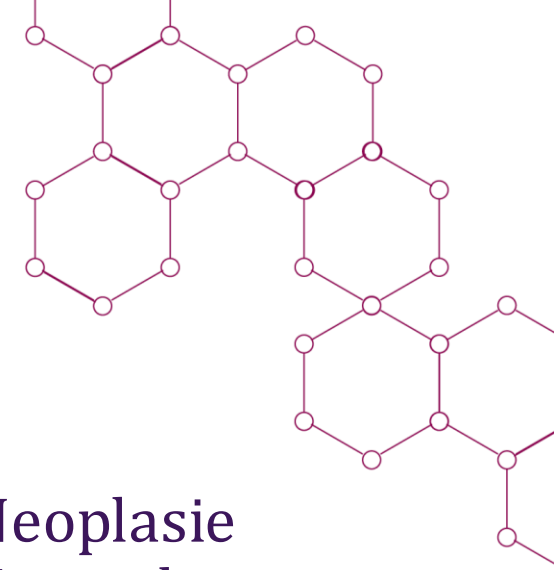
T – Primary Tumour

TNM Categories		FIGO Stages	
TX			Primary tumour cannot be assessed
T0			No evidence of primary tumour
T1		I ^a	Tumour confined to the corpus uteri ^a
	T1a	IA ^a	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 ^b
	N1	IIIC1	Metastasis to pelvic lymph nodes
	N2	IIIC2	Metastasis to para-aortic lymph nodes with or without metastasis to pelvic lymph nodes
T4 ^c		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

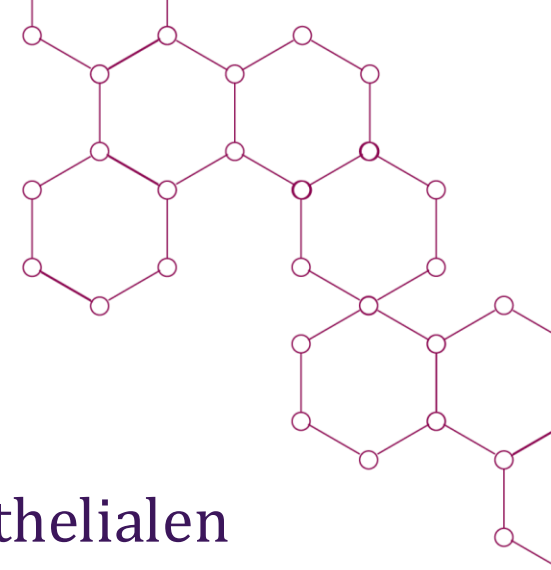


- Typ-1-Endometriumkarzinome

- 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

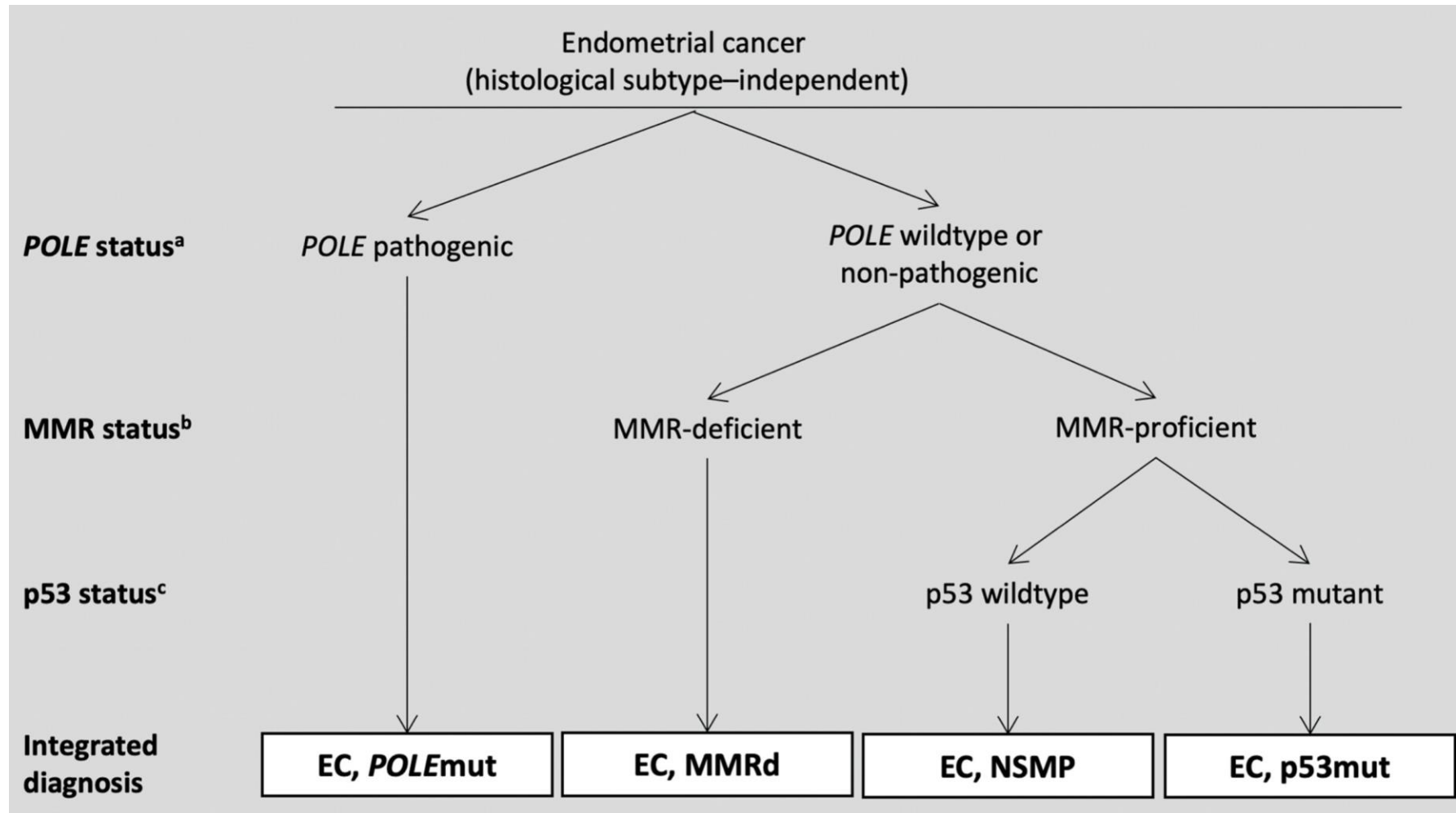


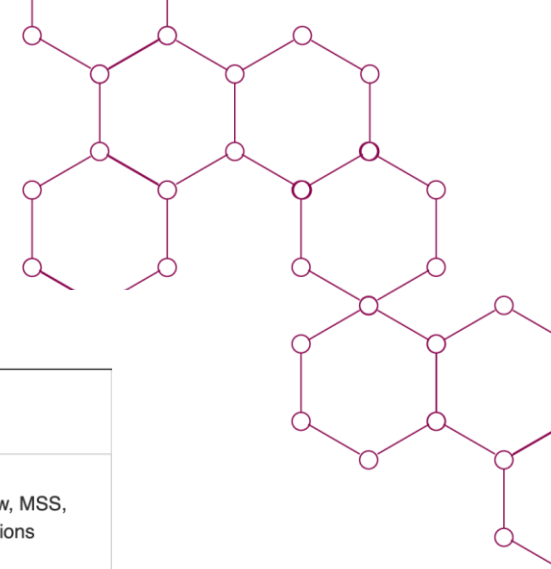
- Typ-2-Endometriumkarzinome
 - **Keine Vorläuferläsion** im Sinne einer endometriale intraepithelialen Neoplasie (EIN), sondern i.d.R. ein atrophes Endometrium
 - Häufig höheres Stadium (\geq FIGO II) und schlechtere Prognose
 - Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus: Meist negativ
 - Histomorphologie: 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





Molekulare Subtypen

#10612

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

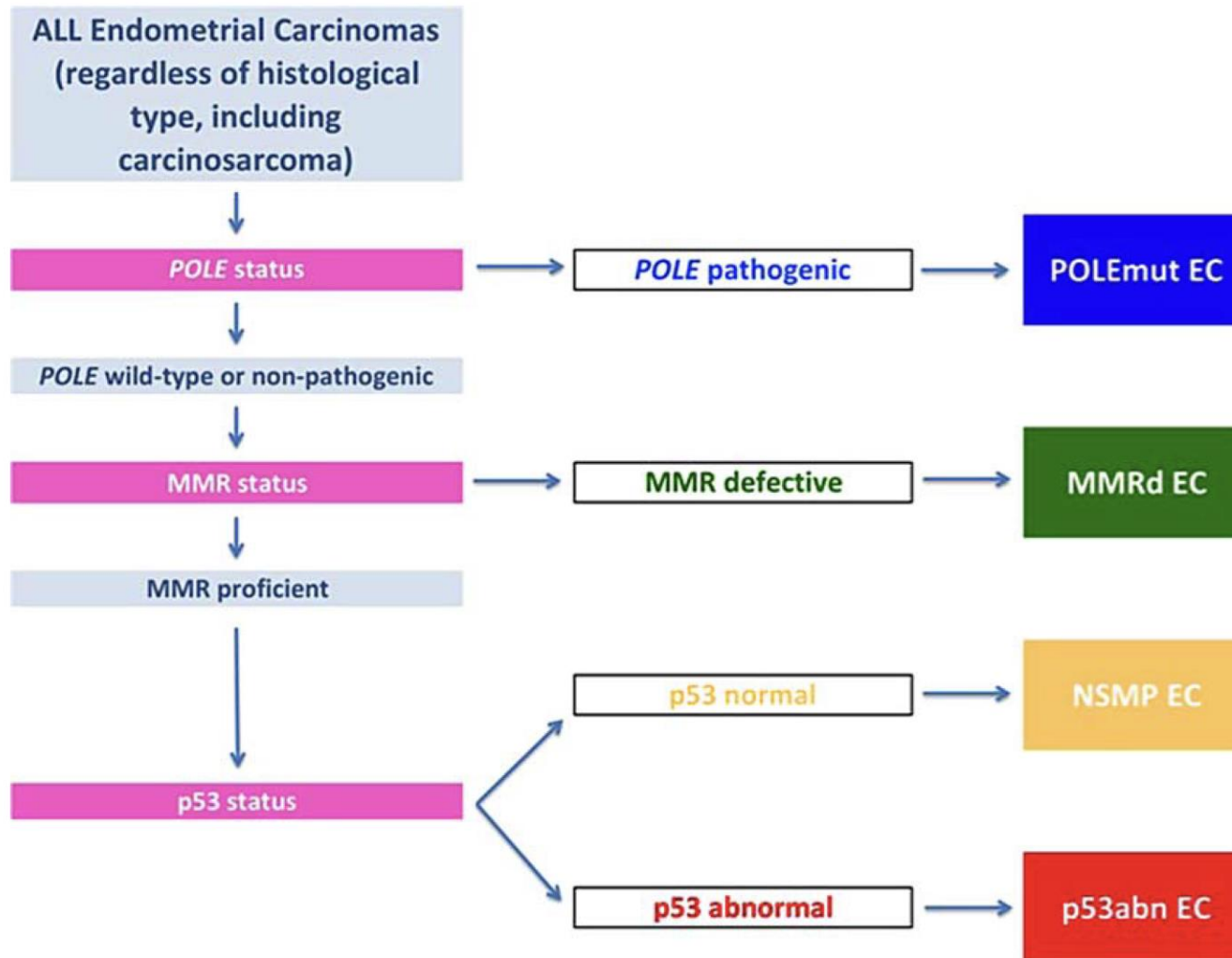
	<i>POLE</i> -ultramutated EC	MMR-deficient EC	p53-mutant EC	NSMP EC
Associated molecular features	> 100 mutations/Mb, SCNA very low, MSS	10–100 mutations/Mb, SCNA low, MSI	< 10 mutations/Mb, SCNA high, MSS	< 10 mutations/Mb, SCNA low, MSS, 30–40% with <i>CTNNB1</i> mutations
Associated histological features	Often high-grade, ambiguous morphology with scattered tumour giant cells, prominent TILs	Often high-grade, prominent TILs, mucinous differentiation, MELF-type invasion, LVSI	Mostly high-grade with diffuse cytonuclear atypia; glandular and solid forms exist	Mostly low-grade with frequent squamous differentiation or morule, absence of TILs
Diagnostic tests	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 ^a	MMR-proficient, p53-wildtype, and pathogenic <i>POLE</i> variant absent
Associated clinical features	Younger age at presentation	May be associated with Lynch syndrome	Advanced stage at presentation	Higher body mass index
Prognosis	Excellent	Intermediate	Poor	Intermediate to excellent

IHC, immunohistochemistry; LVSI, 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.

^aDiffuse 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

Fall 1

62-jährige Patientin mit postmenopausaler
Blutung bei Endometriumhyperplasie

Endometrioides intraepitheliales Neoplasie (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 endometrioides 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

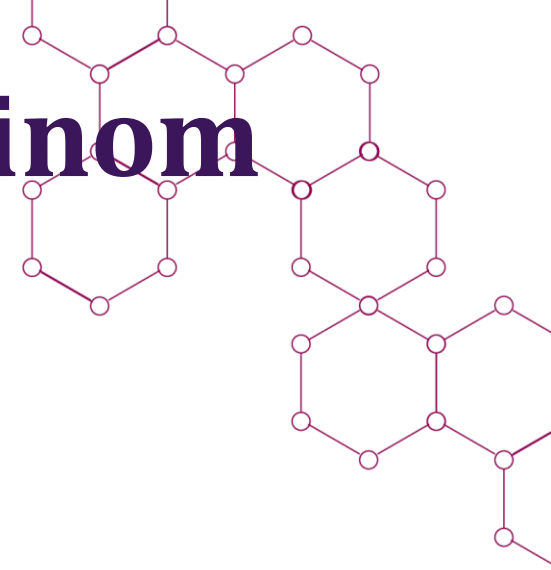


- Morphologie
 - (Villo)glanduläre Architektur, Kolumnarepithel mit pseudostratifizierten Kernen und glatter luminaler Kontur
 - Geringe bis mäßige Kernatypien und eher eosinophiles Zytoplasma
 - Mitosefiguren variabel
 - Häufig (10-25 %) plattenepitheliale Differenzierung als Sheets oder Morula oder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

Fall 3

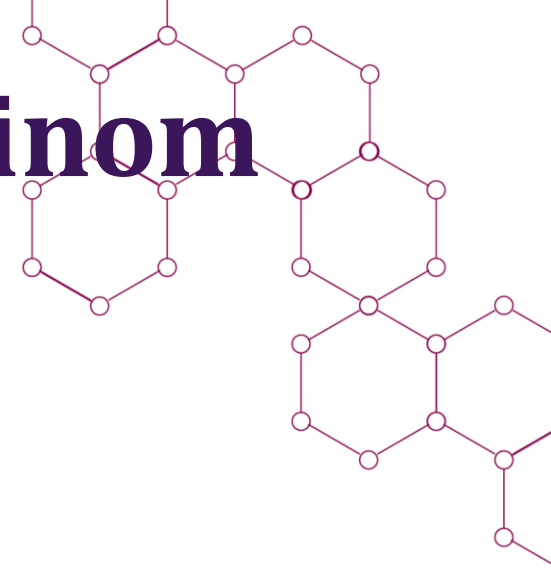
65-jährige Patientin mit Verdacht auf
Endometriumkarzinom

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 Lymphgefäße) oder extensive (≥ 5 Lymphgefäße)
- MELF-Pattern
 - = Microcystic, elongated and fragmented pattern of invasion
- => Assoziiert mit höherem Risiko für Lymphknotenmetastasen



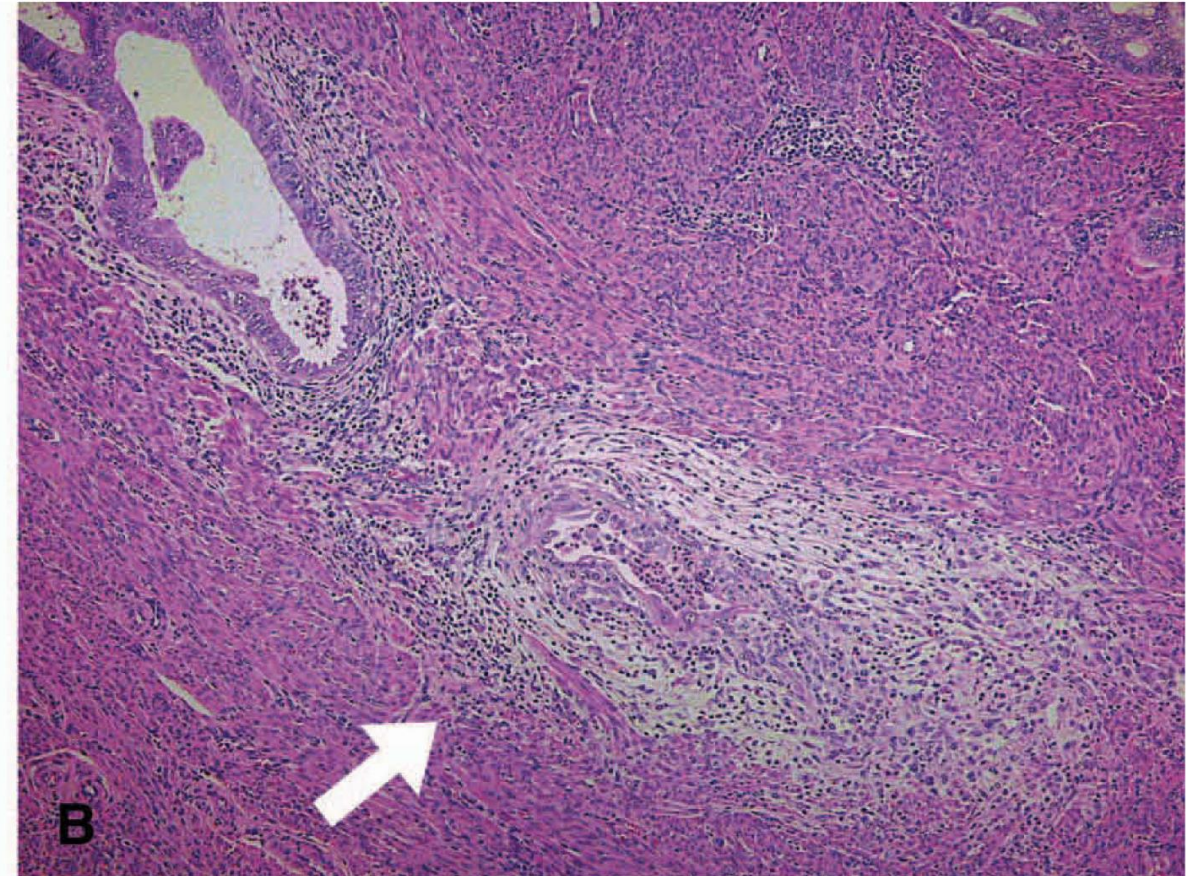
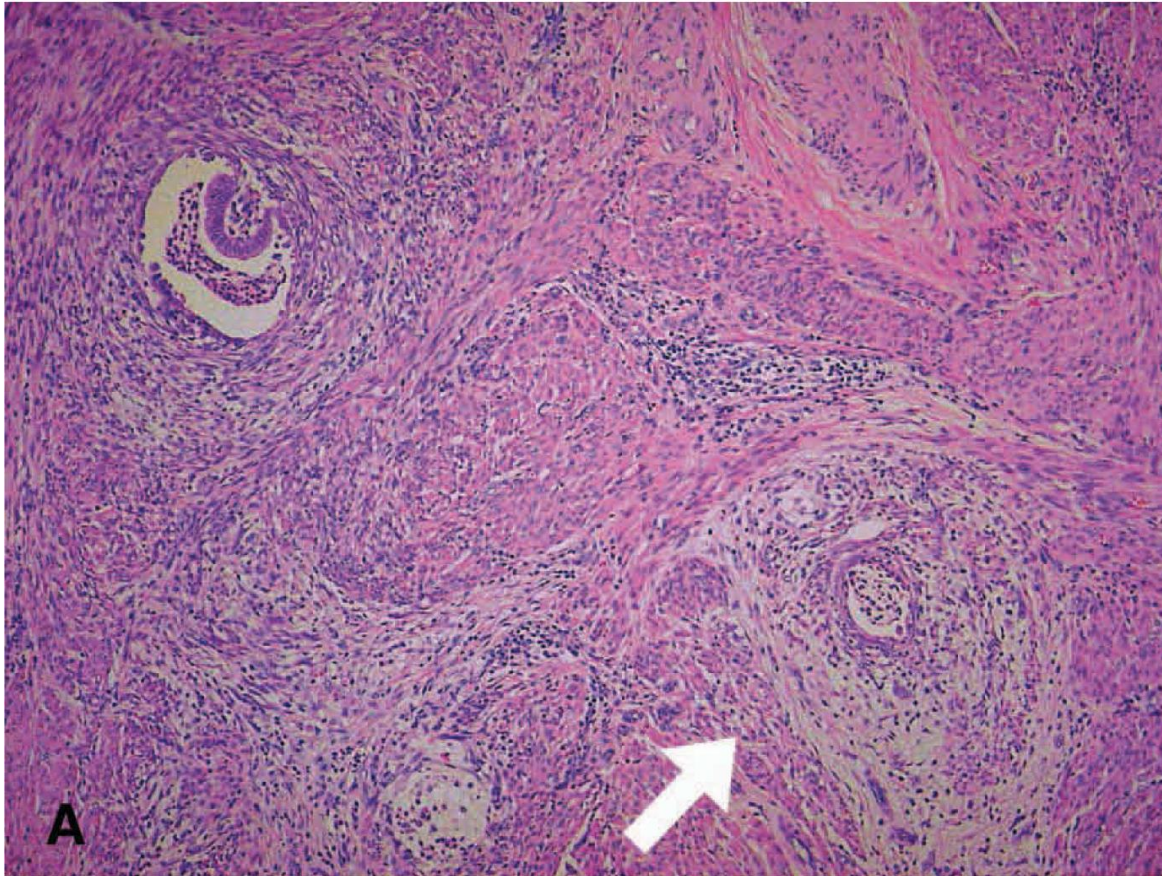


FIG. 2 (A,B) MELF pattern glands (arrows) lined by attenuated epithelium showing characteristic associated inflammatory and fibromyxoid stromal reaction (H&E).

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

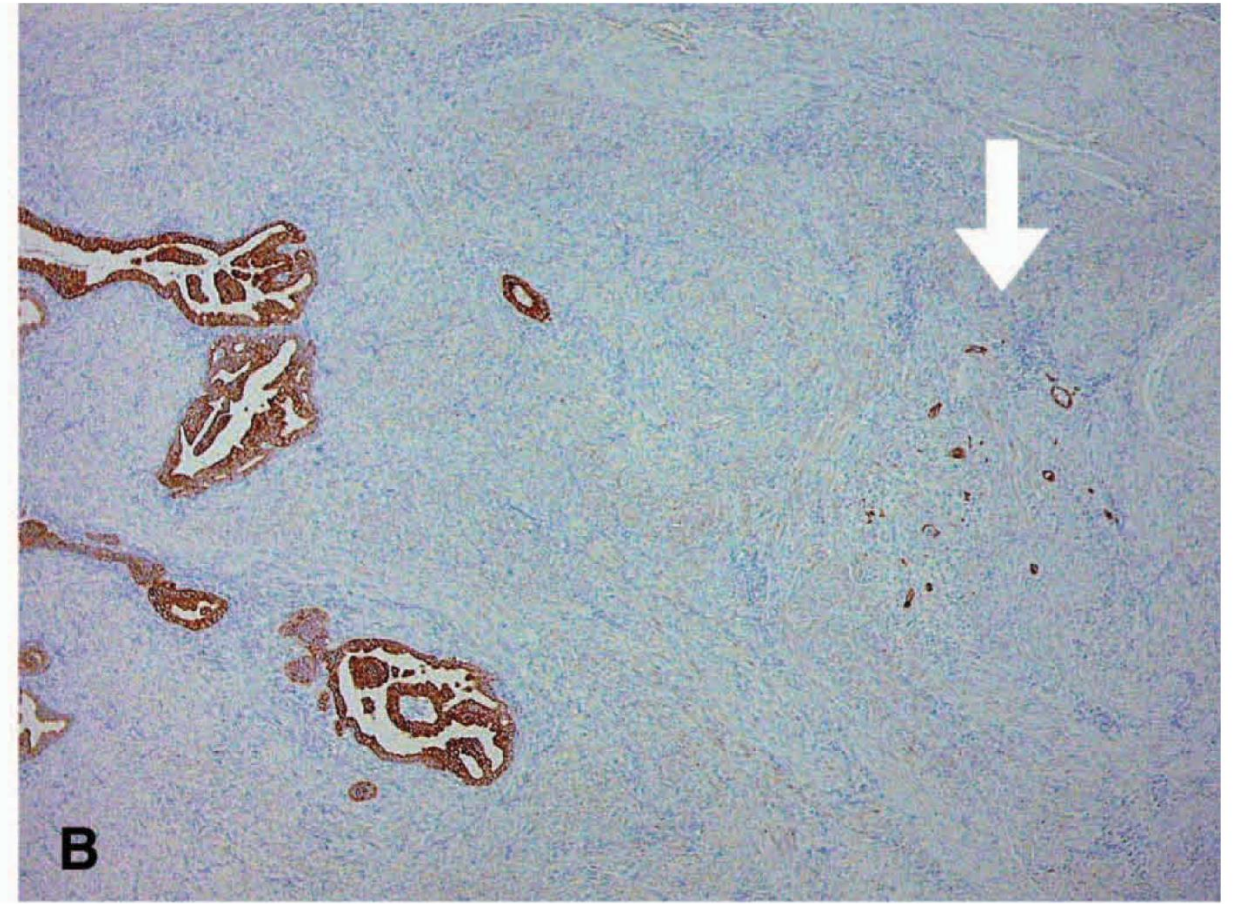
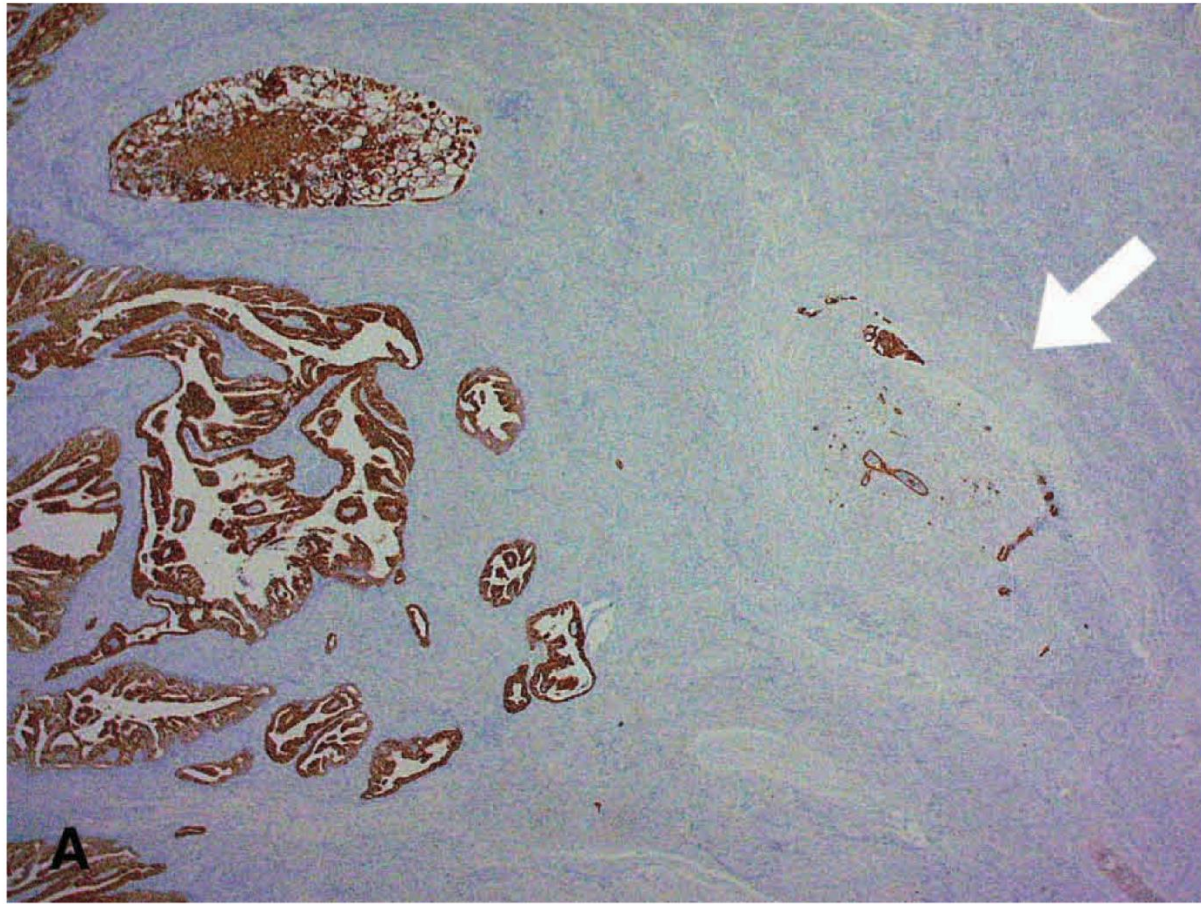


FIG. 3 (A,B) Immunohistochemistry for cytokeratin highlights subtle MELF pattern glands and single invasive tumour cells (arrows) within the deep myometrium.

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

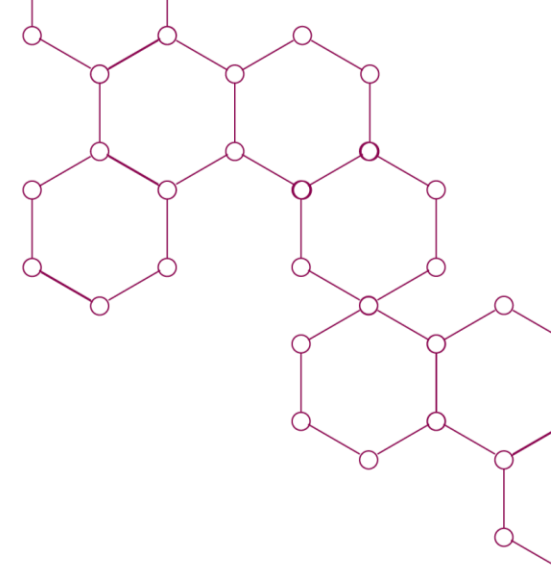
- Kleine bis mittelgroße diskohäsive Tumorzellen ohne Wuchsmuster
- Zahlreiche Mitosefiguren/hohe proliferative Aktivität
- Morphologisch denkt man an: Lymphom/Plasmozytom/high-grade endometrioides Stromasarkom/kleinzelliges Karzinom
 - Monomorphes undifferenziertes Karzinom
 - Dedifferenziertes Karzinom
- Schlechte Prognose

Fall 5

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

Seröses Endometriumkarzinom

- High-grade Zytologie
- Schlitzartige Hohlräume
- Komplexe Wachsmuster (papillär, glandulär, solide)
- Prominente Lymphangiainvasion
- 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 β (67–100%)
 - napsin A (56–93%)
 - AMACR (P504S; 75–88%)

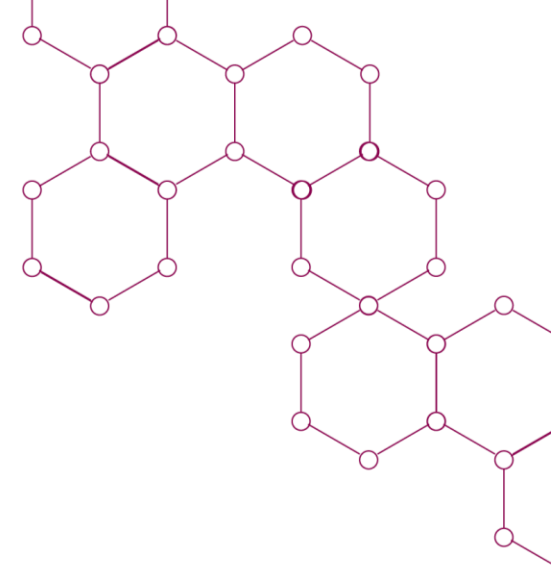


Fall 7

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

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

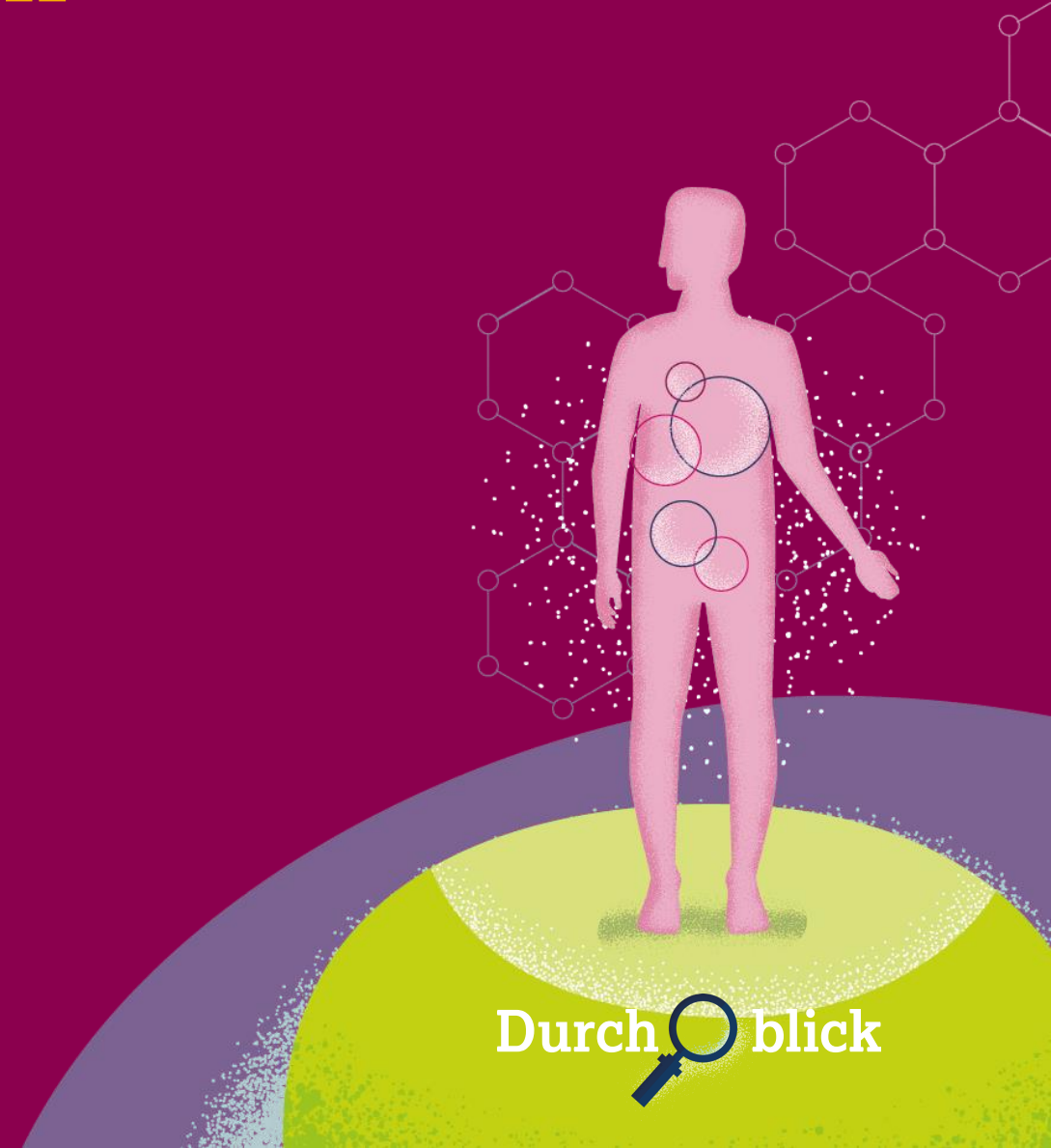
Bildquelle: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>

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

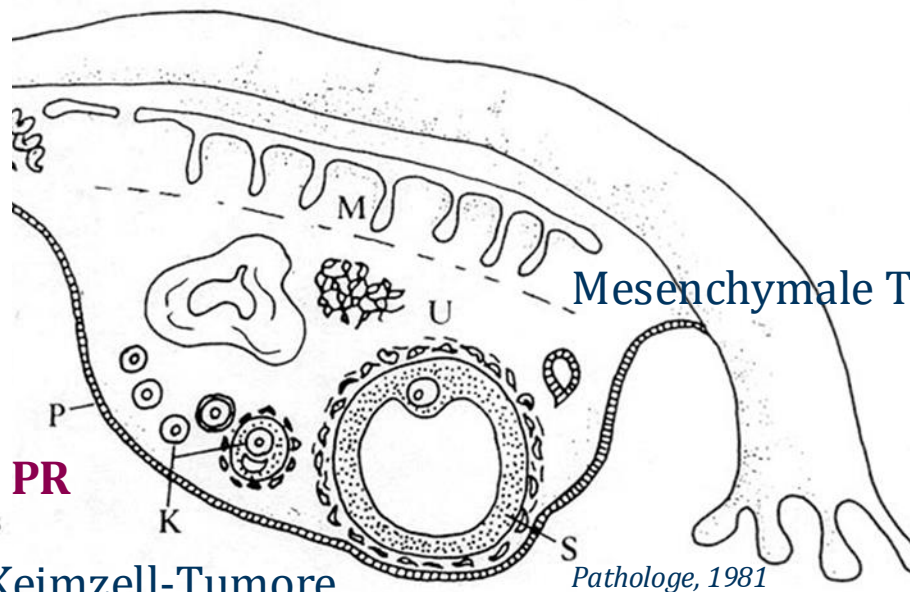
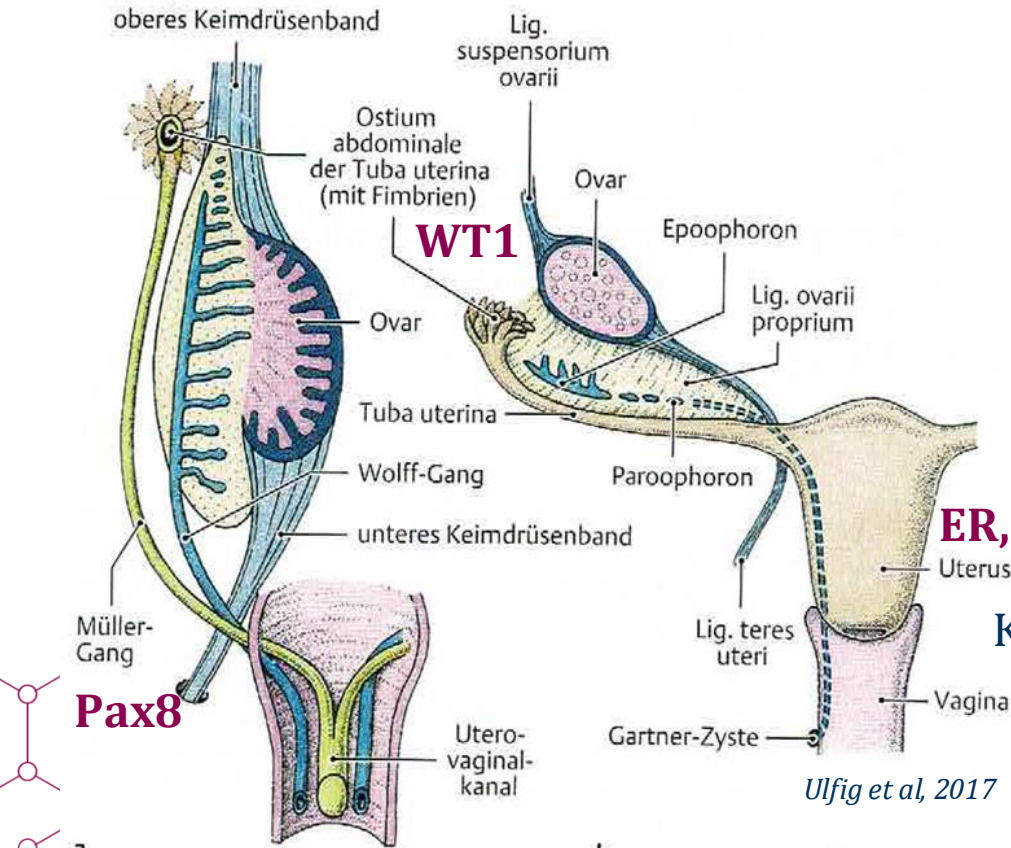
1. Übersicht
2. Fallbesprechungen
3. Zusammenfassung



Durch  blick

Einführung: Embryologie weiblicher Genitaltrakt

Zytokeratin 7



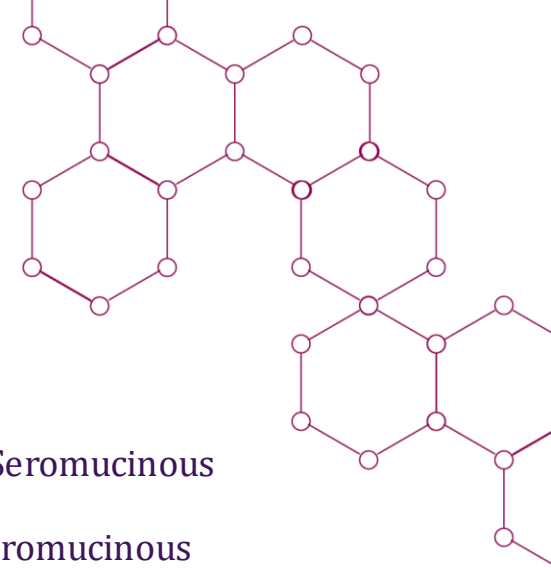
Johannes Peter Müller
(1801 – 1858) *bbaw*

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)

- **Endometrioid tumours**

- Benign endometrioid tumours (Endometrioid cystadenoma and adenofibroma)
- Borderline endometrioid tumours (Endometrioid borderline tumours)
- Malignant endometrioid tumours (Endometrioid 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)

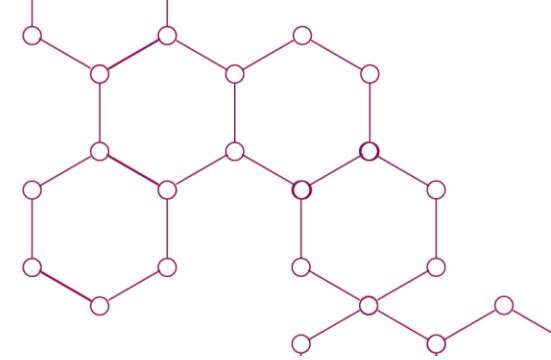
- **Brenner tumours**

- Benign Brenner tumours (Brenner tumour)
- Borderline clear cell tumours (Borderline Brenner tumour)
- Malignant mucinous tumours (Malignant Brenner tumour)

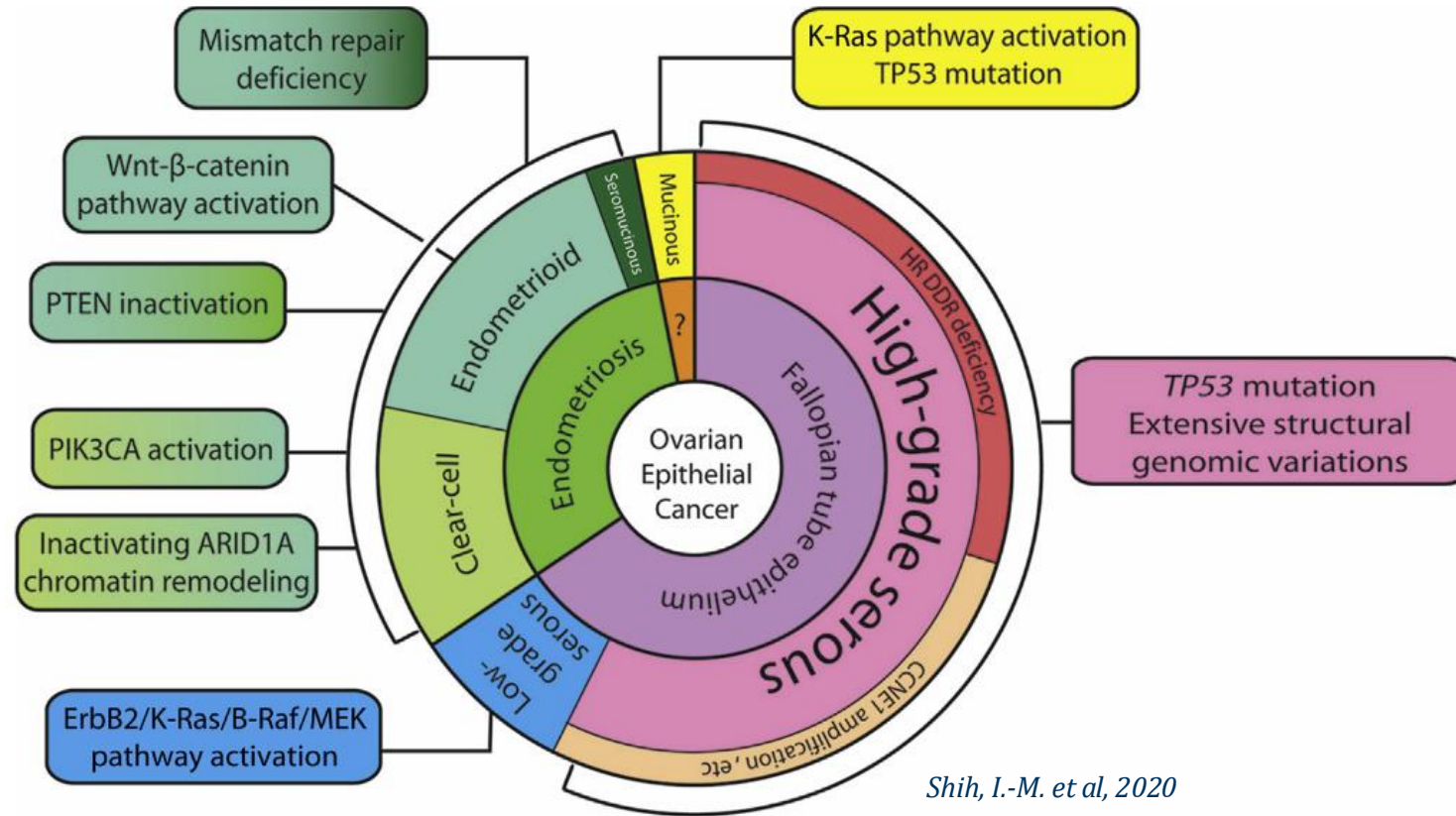
- **Other carcinomas**

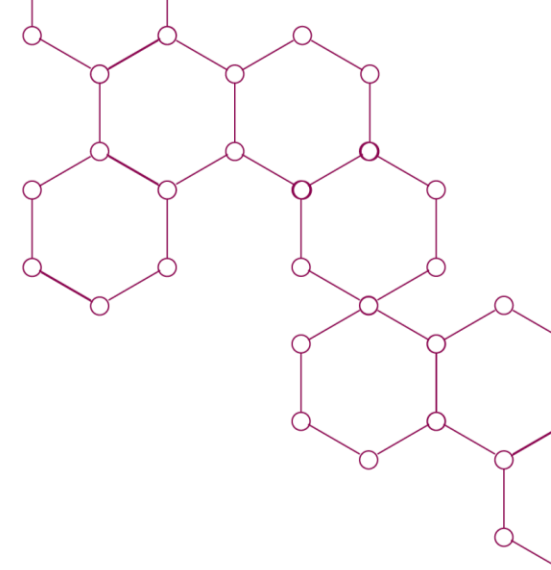
- Mesonephric-like adenocarcinoma
- Undifferentiated and dedifferentiated carcinomas
- Carcinosarcoma
- Mixed carcinoma

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)	



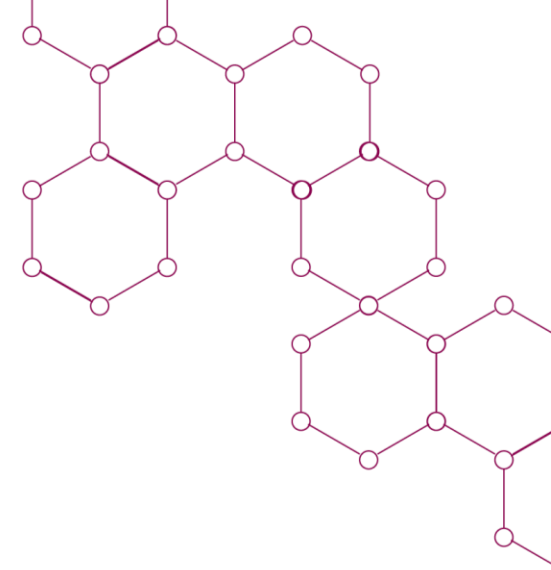


Fall 1

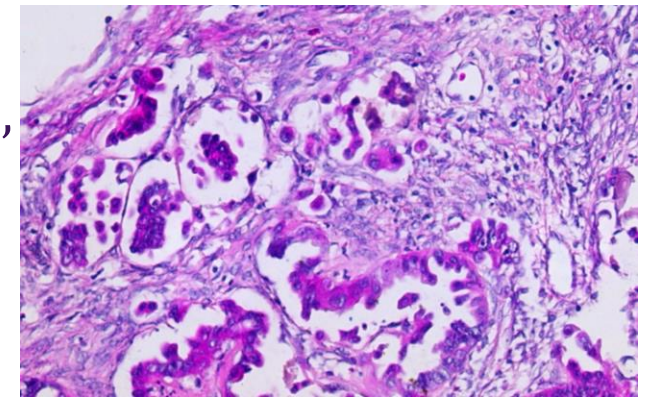
67-jährige Patientin mit Adnextumor links (20 cm)
unklarer Dignität



Fall 1: seröser Borderline-Tumor, mikropapillärer Subtyp

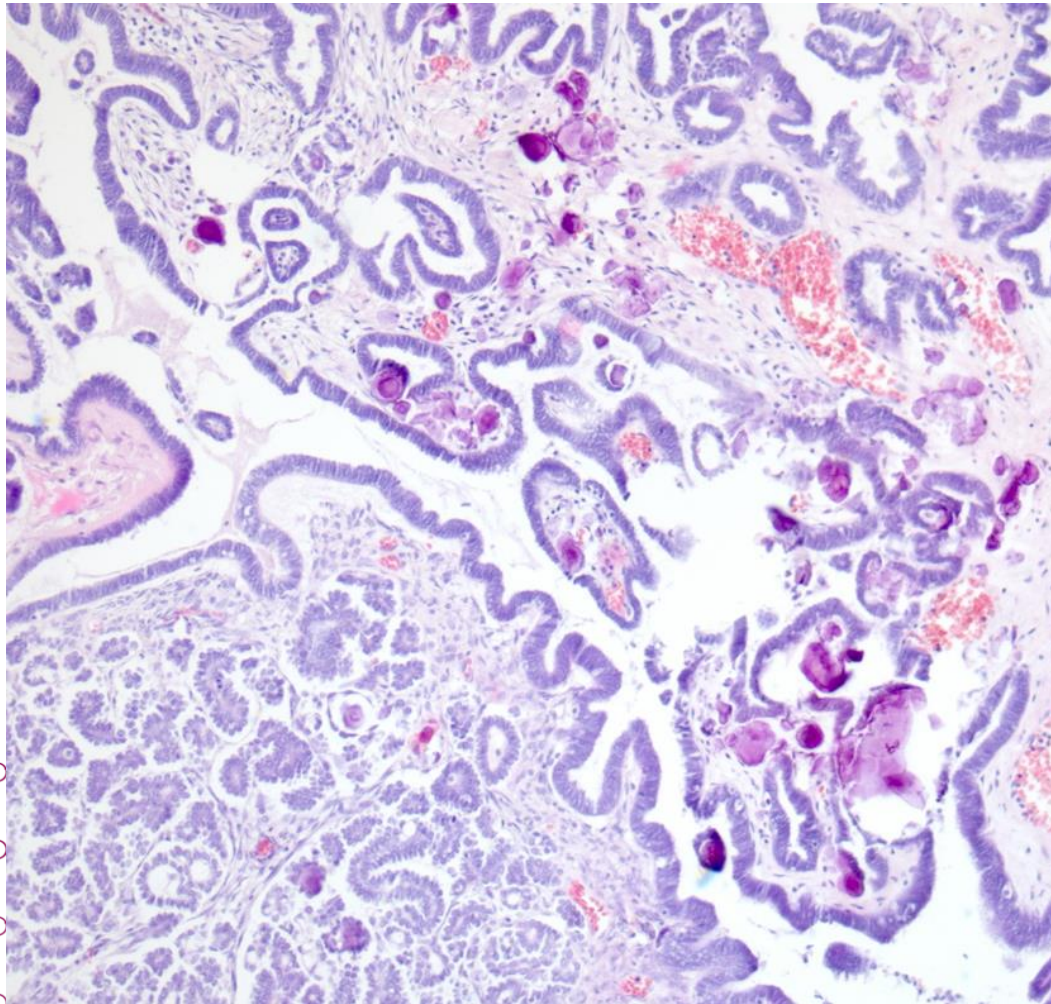


- > 10 % papilläres Wachsmuster mit hierarchisch verzweigenden Papillen, psammomatöse Verkalkungen,
mikropapillärer Subtyp: Papillen > 5x so lang wie breit, mind. Areal ≥ 5 mm
- Stratifiziertes, teils büschelartiges Epithel mit Zellablösung; eher monomorphe, kleine Zellen mit geringen bis moderaten Kernveränderungen (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)

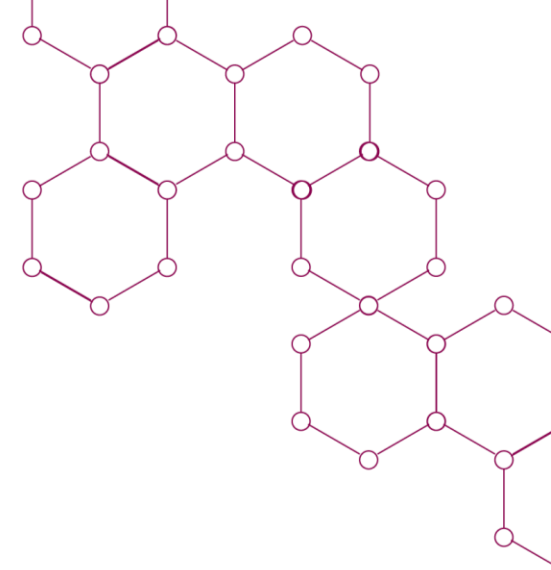
	PAX8	WT1	p53 (aberrant)	Napsin A	PR
LGSC	87–100%	98–100%	0%	0%	59–60%

WHO, 2020

The IHC images show the following staining patterns for LGSC:

- PAX8:** Strong brown nuclear staining.
- WT1:** Strong brown nuclear staining.
- p53:** No staining (0%).
- Napsin A:** No staining (0%).
- PR:** Brown nuclear staining.

Durchblick



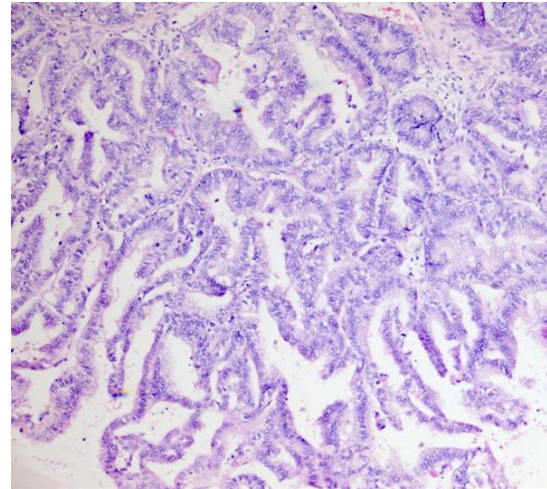
Fall 2

56-jährige Patientin mit Verdacht auf Ovarialkarzinom

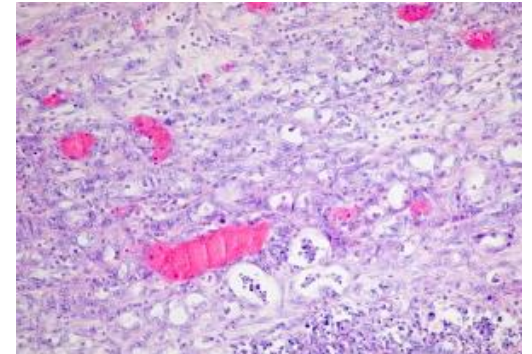


Fall 2: Muzinöses Karzinom, expansiles Wachsmuster

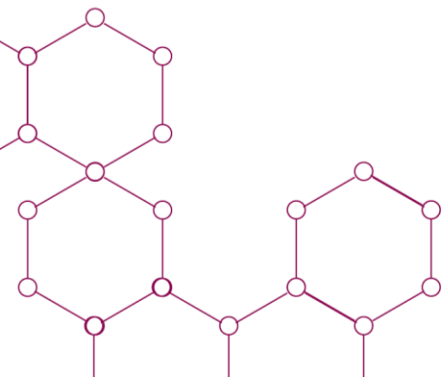
- Expansiles und/oder infiltratives Wachsmuster
- gastrointestinales muzinöses Epithel mit Zellstratifizierung, Zellbüscheln und villösen schmalen Papillen
- kein standardisiertes Grading → Anlehnung an Grading für EC



Expansiles Wachsmuster



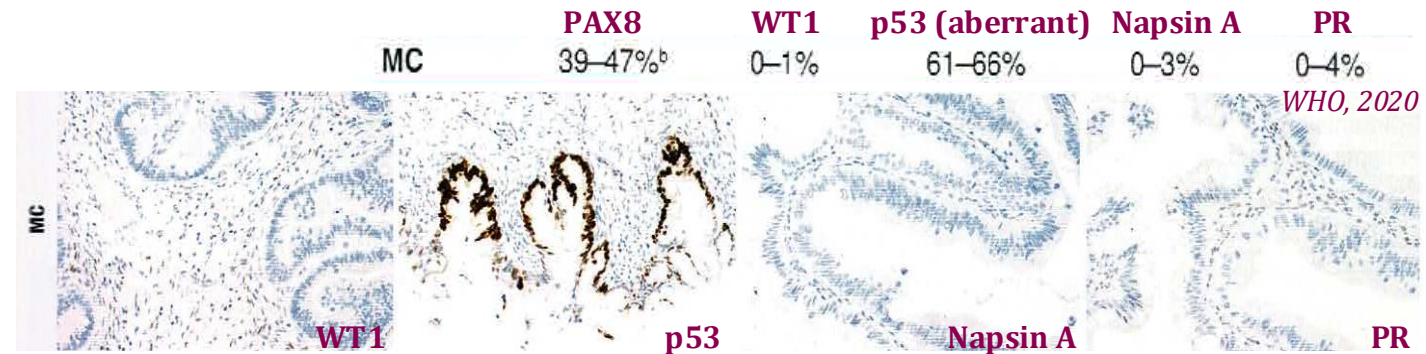
Infiltratives Wachsmuster



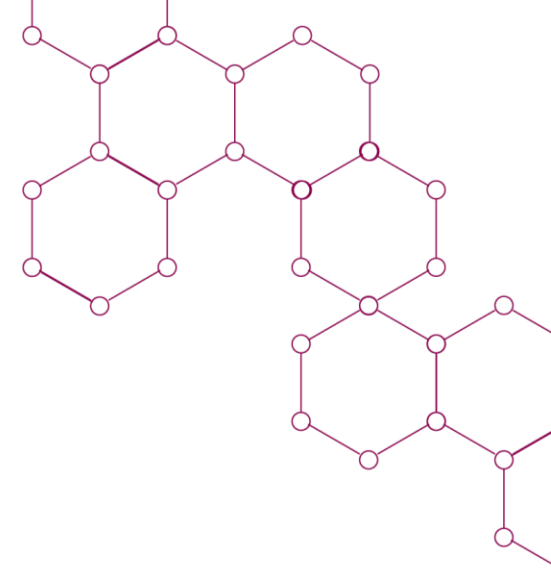
Muzinöses Karzinom (MC)

- 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!*



Durch  blick



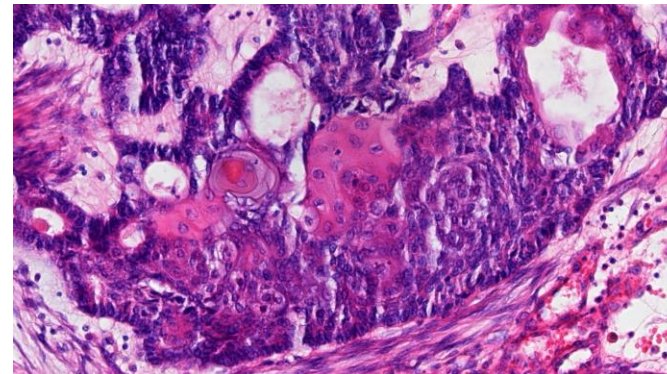
Fall 3

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



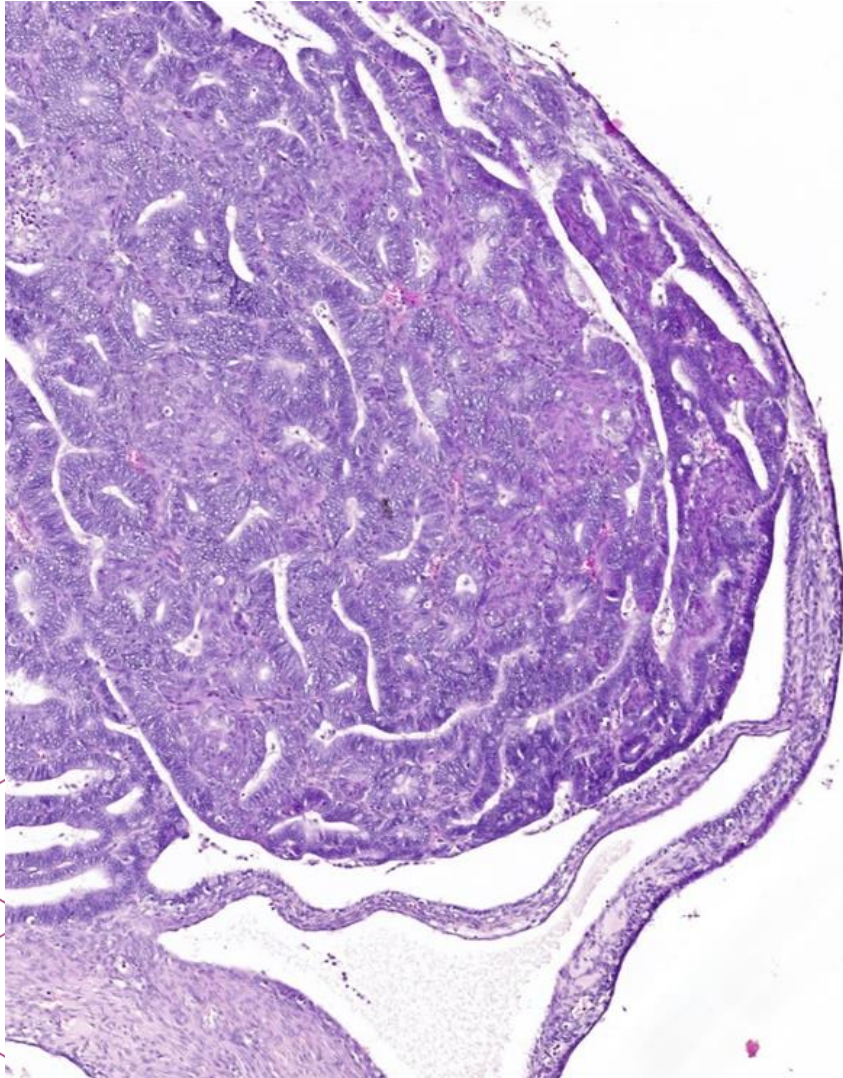
Fall 3: endometroides Karzinom, G2

- Überwiegend konfluentes, selten destruktives und solides Wachsmuster
- 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 Wachsmuster)
- Subtyp: **seromuzinöses Karzinom** mit serösen und endozervikal-artigen muzinösen Epithel

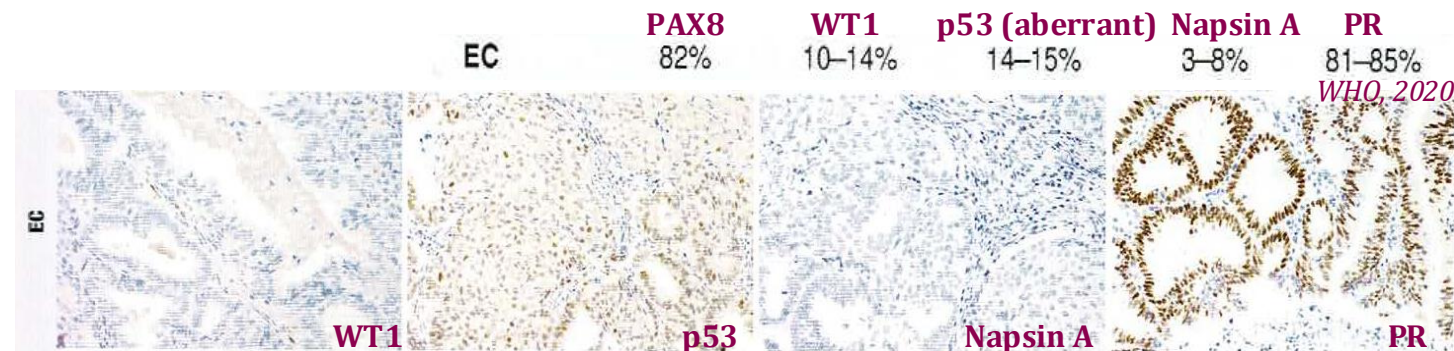


Plattenepitheliale Metaplasien

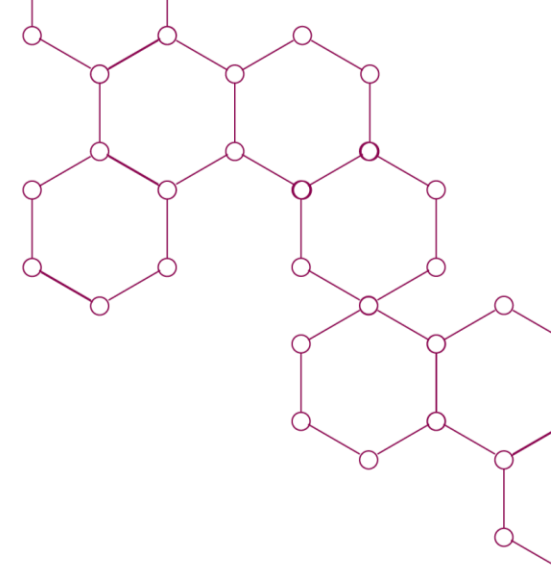
Endometroides Karzinom (EC)



- 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:** ¼ der Fälle konkordantes endometriales EC oder endometriale Hyperplasie!



Durch  blick



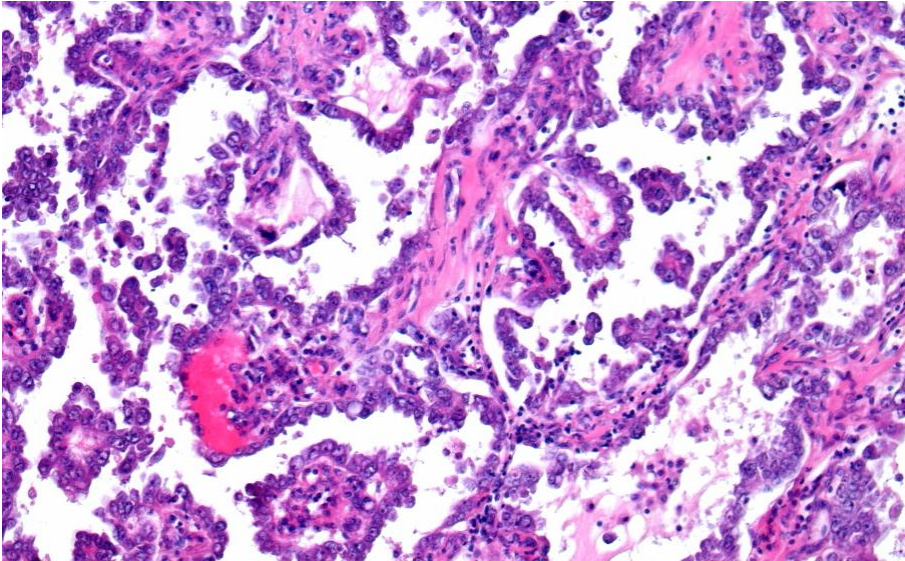
Fall 4

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

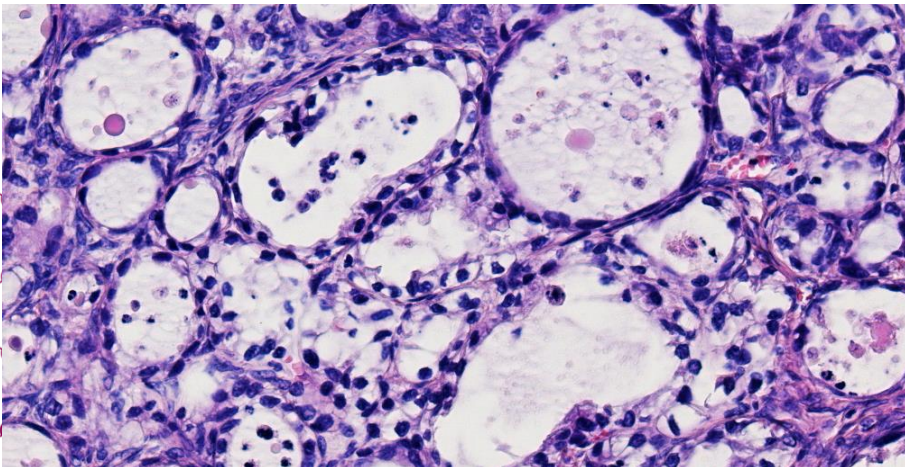
Fall 4: klarzelliges Karzinom

- Papilläres, tubulozystisches oder solides Wachsmuster, 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



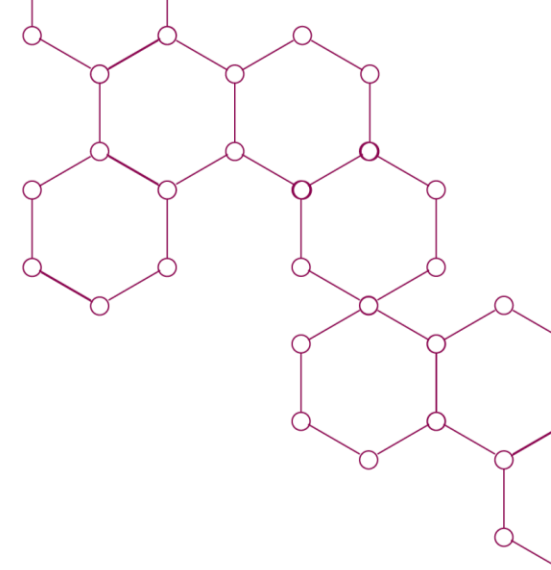
	PAX8	WT1	p53 (aberrant)	Napsin A	PR
CCC	95%	1%	11–12%	92%	5–7%

WHO, 2020

The IHC images show the following results for CCC:

- WT1: Negative (no brown staining)
- p53: Positive (brown nuclear staining)
- Napsin A: Positive (brown cytoplasmic staining)
- PR: Negative (no brown staining)

Durch  blick



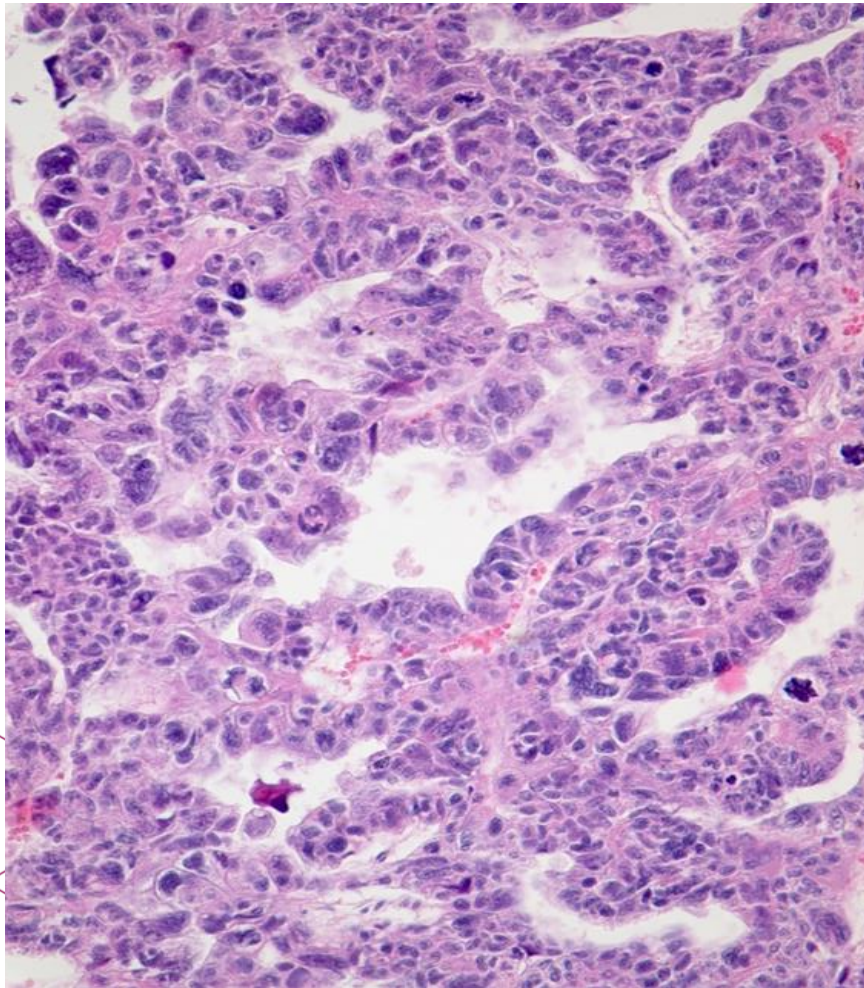
Fall 5

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

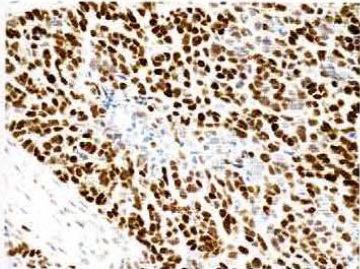
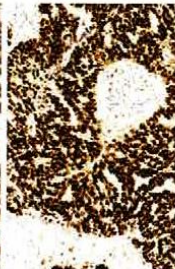
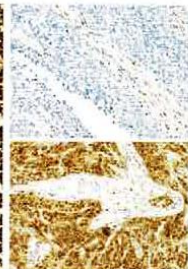



Fall 5: high grade seröses Karzinom

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

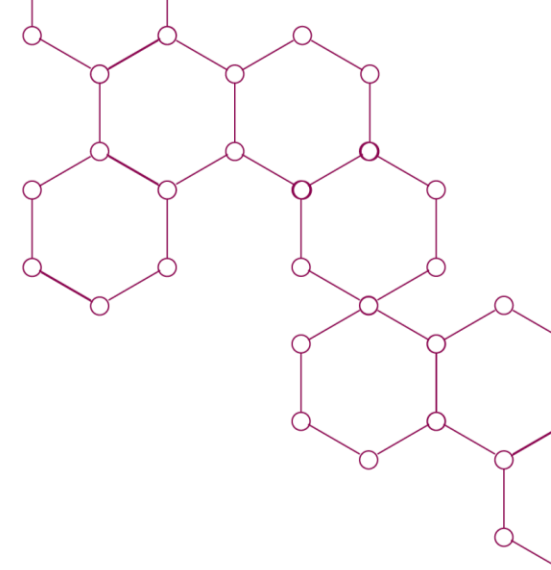
High grade seröses Karzinom (HGSC)



- 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

HGSC		PAX8	WT1	p53 (aberrant)	Napsin A	PR	WHO, 2020
		95%	97%	94–98%	1%	37–42%	
HGSC	WT1	p53		Napsin A		PR	
							

Durch  blick



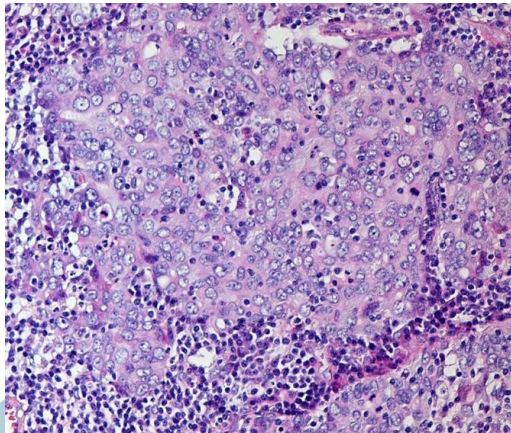
Fall 6

52-jährige Patientin mit Adhäsionsbauch, unklare ovarielle Raumforderung

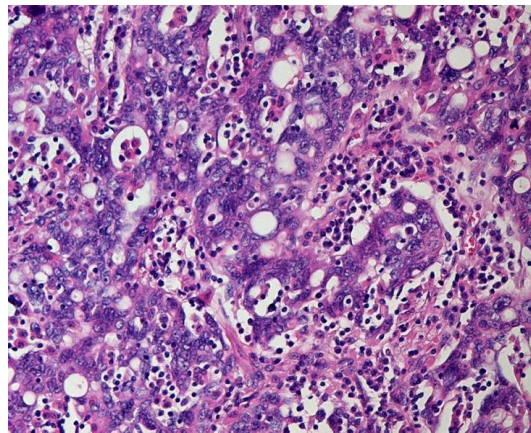


Fall 6: high grade seröses Karzinom, transitionalzelliges Wuchsmuster

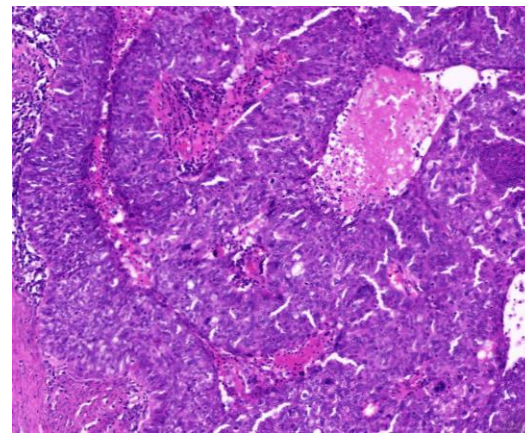
- Besondere Wuchsmuster: solide, endometroid, transitionalzellig (**SET-Muster**)
- Geographische Nekrosen, prominentes Tumor-assoziiertes Lymphozyteninfiltrat



Solides Wuchsmuster



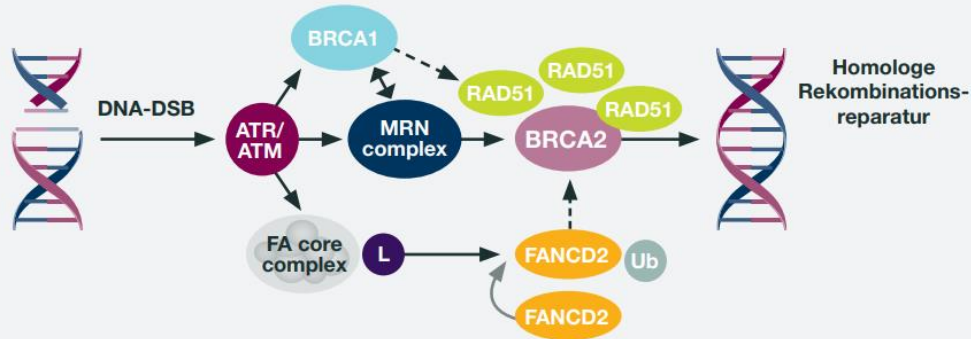
Endometroides Wuchsmuster



Transitionalzelliges Wuchsmuster

High grade seröses Karzinom (HGSC)

Abbildung 3: Homologe Rekombinationsreparatur.
Modifiziert nach Turner N. et al.²⁰



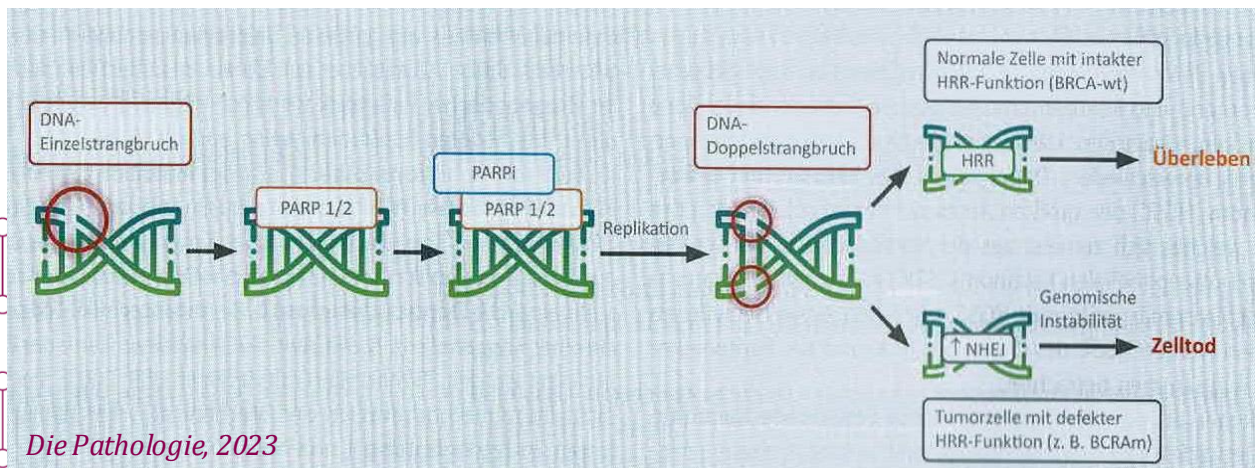
MRN complex: MRE11-RAD50-NBS1 complex; FA core complex: Fanconi Anemia core complex; UB: Ubiquitylierung; L: Ubiquitin Ligase

AstraZeneca, 2024

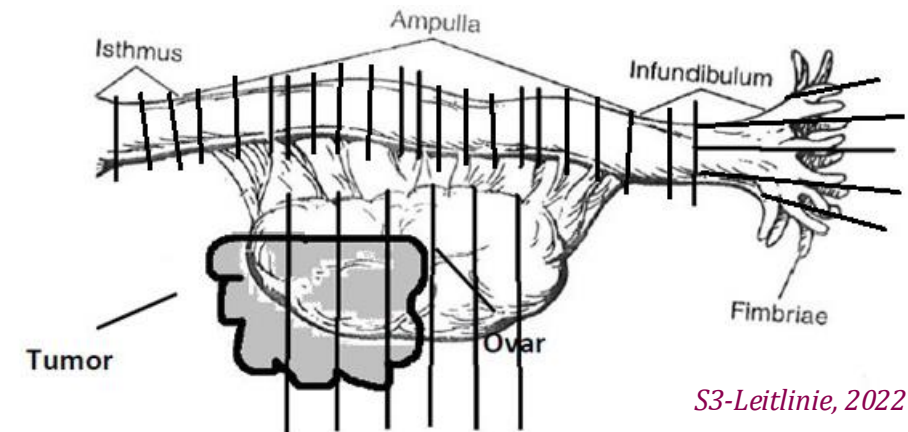
- **SET-Muster:** Hinweis auf eine **homologe Rekombinationsdefizienz (HRD)** bzw. **BRCA1/2-Mutation**

→ Therapieansatz (**PARP-Inhibitoren**)

→ Hinweis auf BRCA1/2 assoziiertes - familiäres Brust- und Eierstocksyndrom (prophylaktische bilateraler Salpingo-Oophorektomie, **SEE-FIM-Protokoll**)



Die Pathologie, 2023



S3-Leitlinie, 2022

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,
- Adnexektomie beidseits,
- Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen,
- Omentektomie mind. infrakolisch,
- Appendektomie (bei muzinösem/unklarem Tumortyp),
- bds. pelvine und paraaortale Lymphonodektomie.

S3-Leitlinie, 2022

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom:

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

S3-Leitlinie, 2022

→ **Zuschnitt:** Ovaroberfläche, Kapselruptur, peritoneale Metastasen \leq 2 cm, Lymphknotenmetastasen \leq 1 cm

Systemtherapie

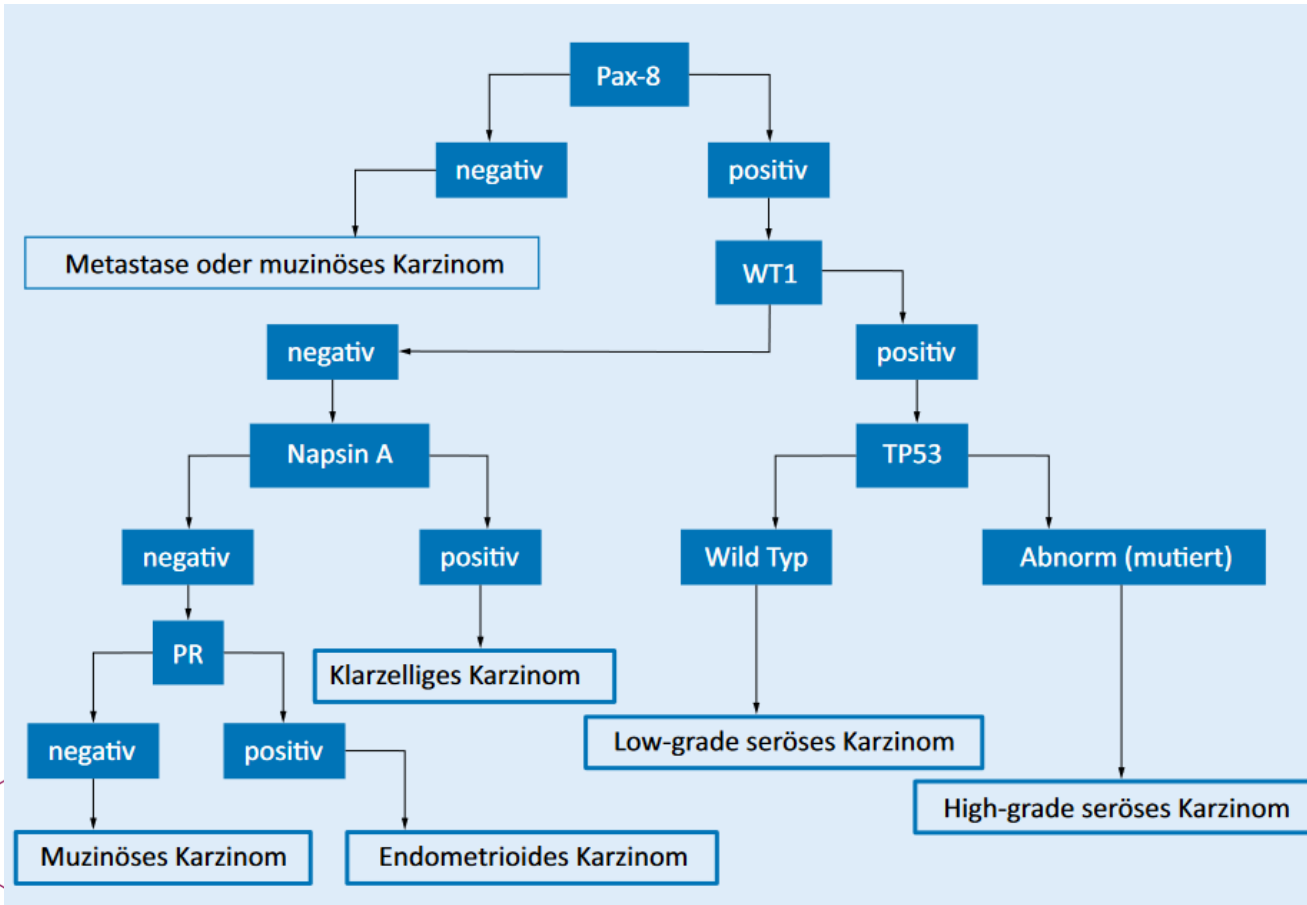
- Chemotherapie
- Antikörpertherapie (Bevacicumab, PARP-Inhibitoren)

→ **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



Die Pathologie, 2019

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
Karzinom	-	-	-	

S3-Leitlinie, 2022

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 Therapie; 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**: PATHOLOGE 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, 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 Therapie. In Die Pathologie 5, Sep 2023. S. 322.; **Abbildung rechts unten**: Leitlinienprogramm Onkologie (2022): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. ASMF-Registernummer: 032/035OL. 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. ASMF-Registernummer: 032/035OL. S. 49.
- Folie 63: Abbildung links: Leitlinienprogramm Onkologie (2022): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. AWMF-Registernummer: 032/035OL. S. 69. ; **Abbildung rechts**: Leitlinienprogramm Onkologie (2024): Konsultationsfassung Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. AWMF-Registernummer: 032-035OL. S. 93.

Vielen Dank an ...

Prof. Horn, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Leipzig

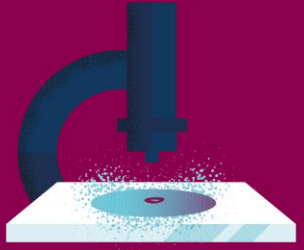
Durch  blick

**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

Durch  blick