

Fallvorstellung für die Rätselecke am 26.11.2022

- Institut für Pathologie Universitätsmedizin Göttingen -
alexander.fichtner@med.uni-goettingen.de

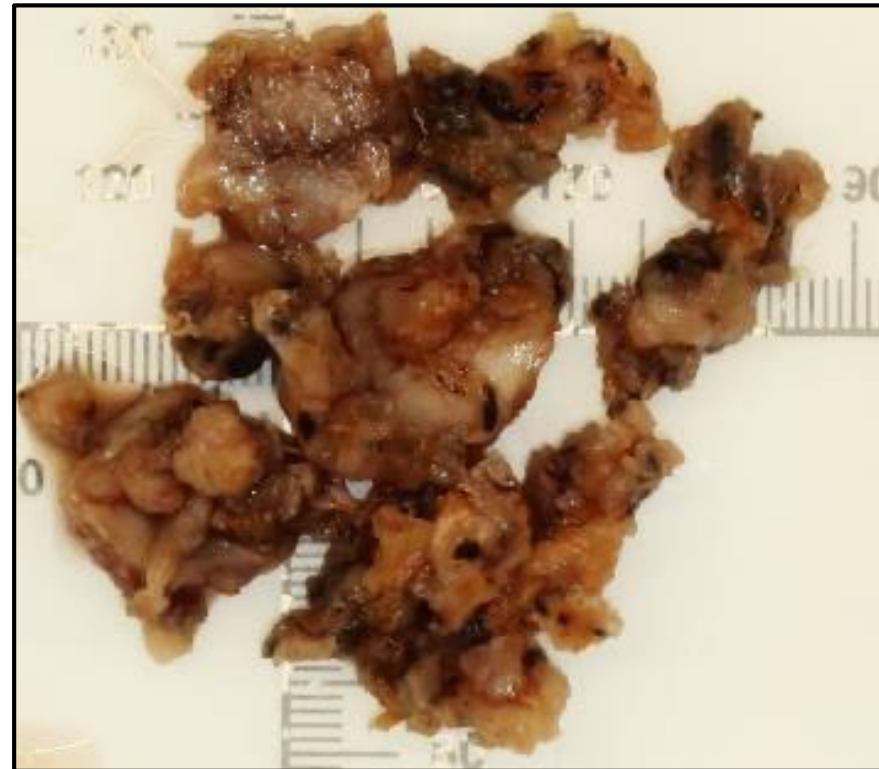
Patientin *07.01.2022

Patienteninformation:

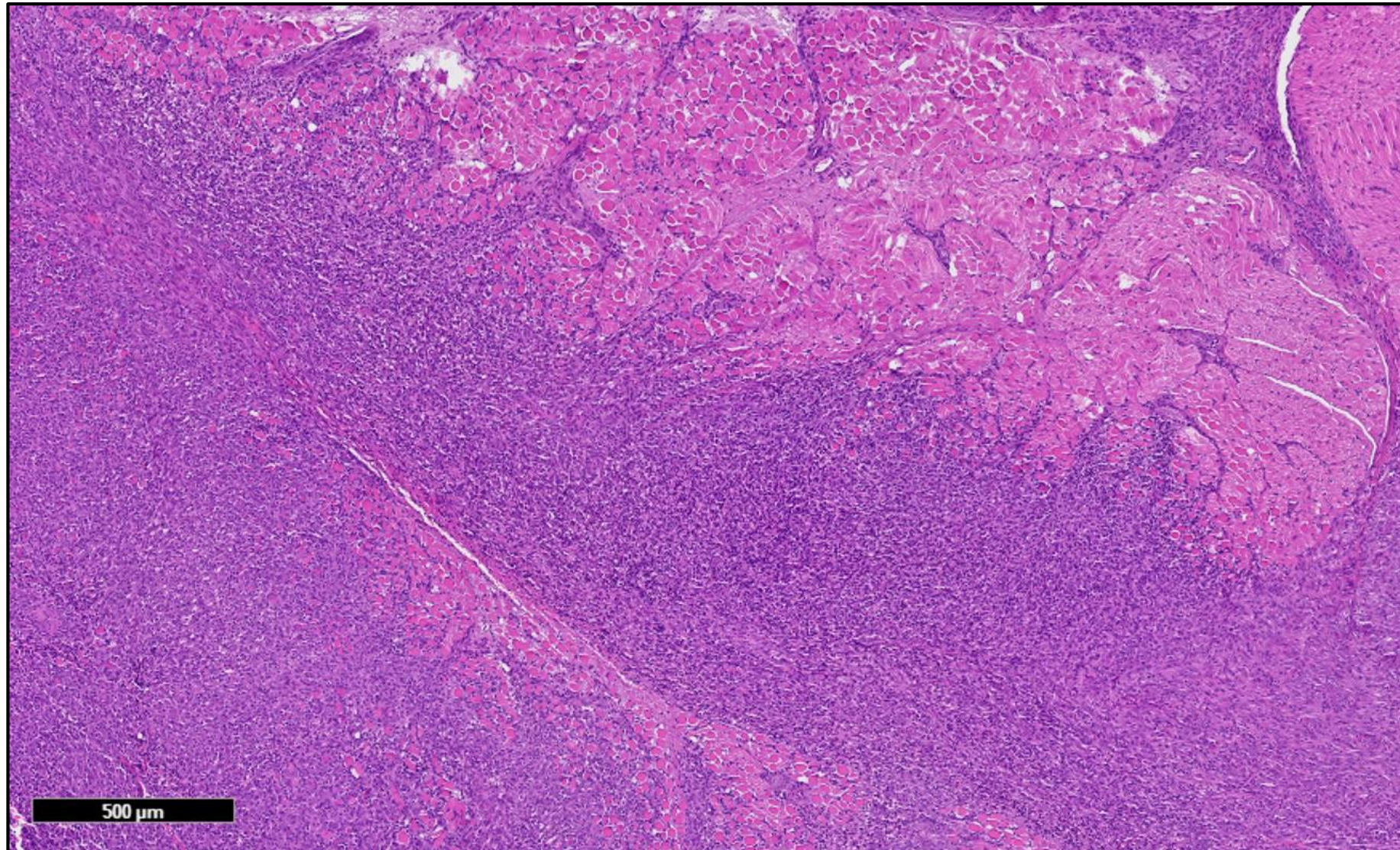
- ❖ Spontane Geburt aus Hinterhauptslage ohne geburtstraumatische Ereignisse im Januar 2022
- ❖ Vorstellung wegen von den Eltern neu beobachteter Raumforderung rechts pectoral im Verlauf des **M. pectoralis minor** am 02.02.2022
- ❖ Stationäre Aufnahme zur weiteren Abklärung am 08.02.2022 → Fraglich Größenzunahme
- ❖ **Sonographie:** Derbe, gut perfundierte, scharf begrenzte Raumforderung von 3,3 x 3,1 x 1,3 cm (7 ml)
- ❖ Größe von 1 cm mit umgebender weicher Schwellung um etwa 3-4 cm Durchmesser, darüber kleiner Café-au-Lait Fleck

Makroskopischer Befund

- ❖ Bis 5,5 cm messendes, bräunliches Weichgewebe, teilweise weißlich und derb, fokal schwärzlich und gelblich

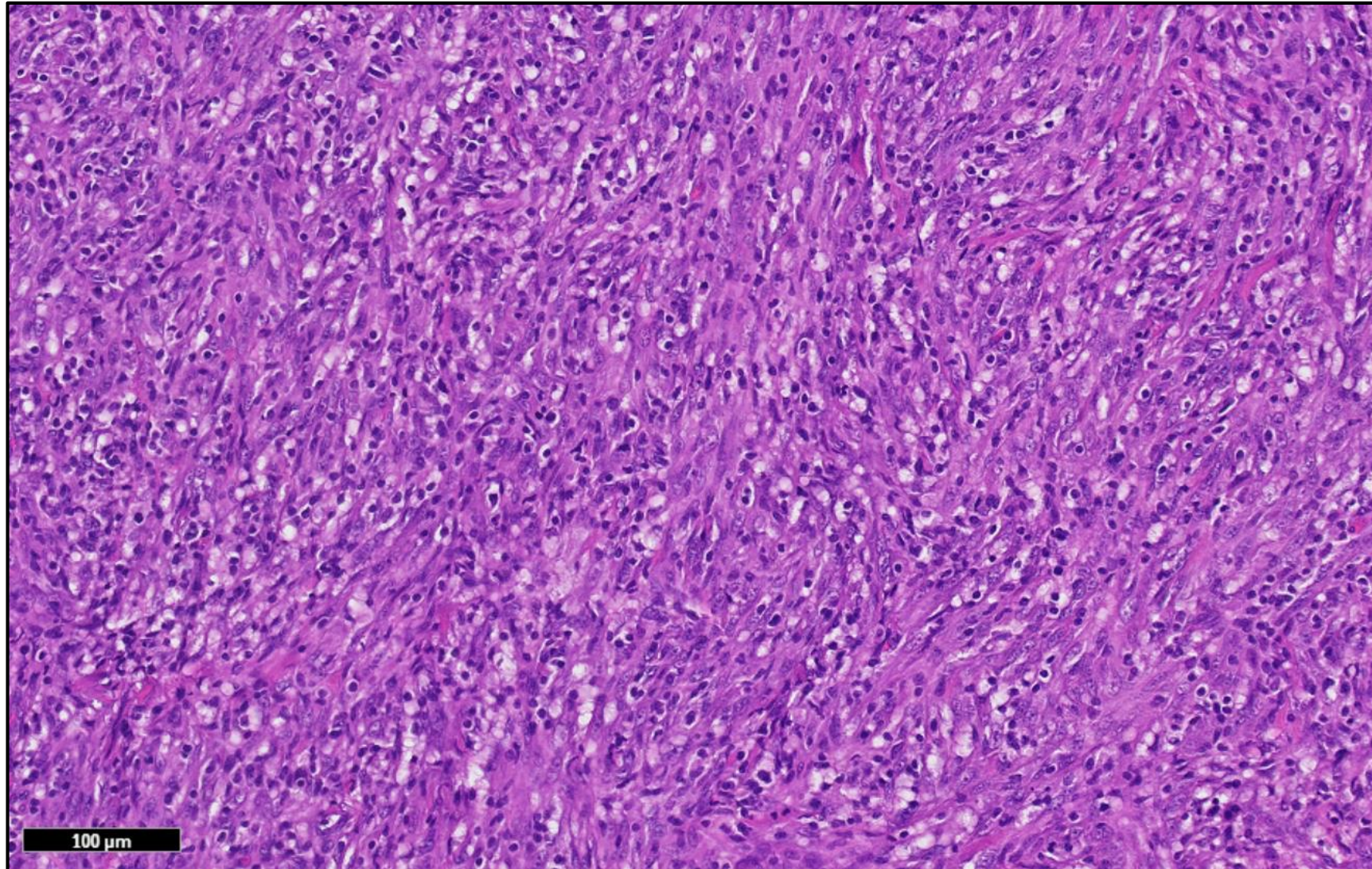


Histopathologischer Befund



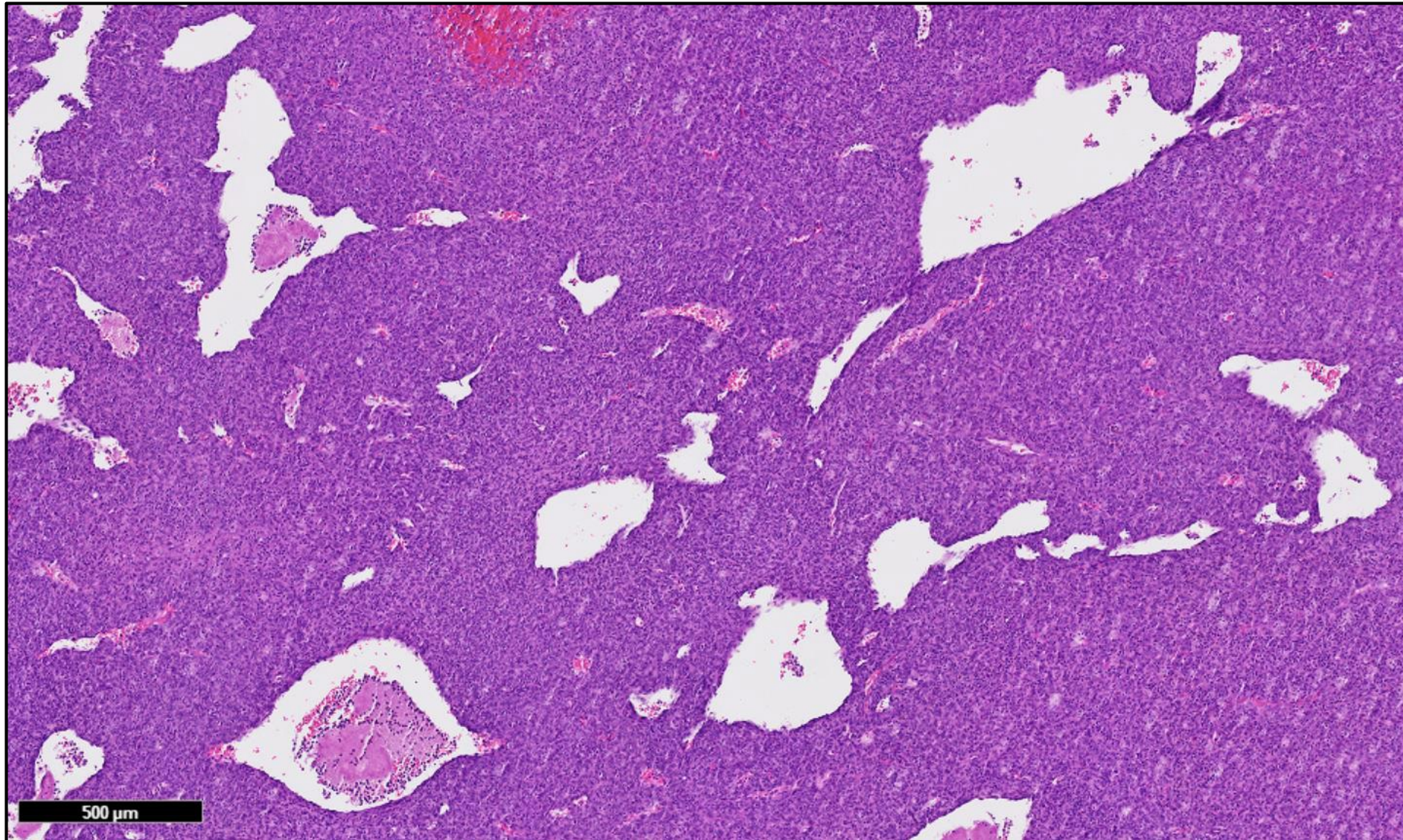
Skelettmuskulatur infiltrierender Prozess

Histopathologischer Befund



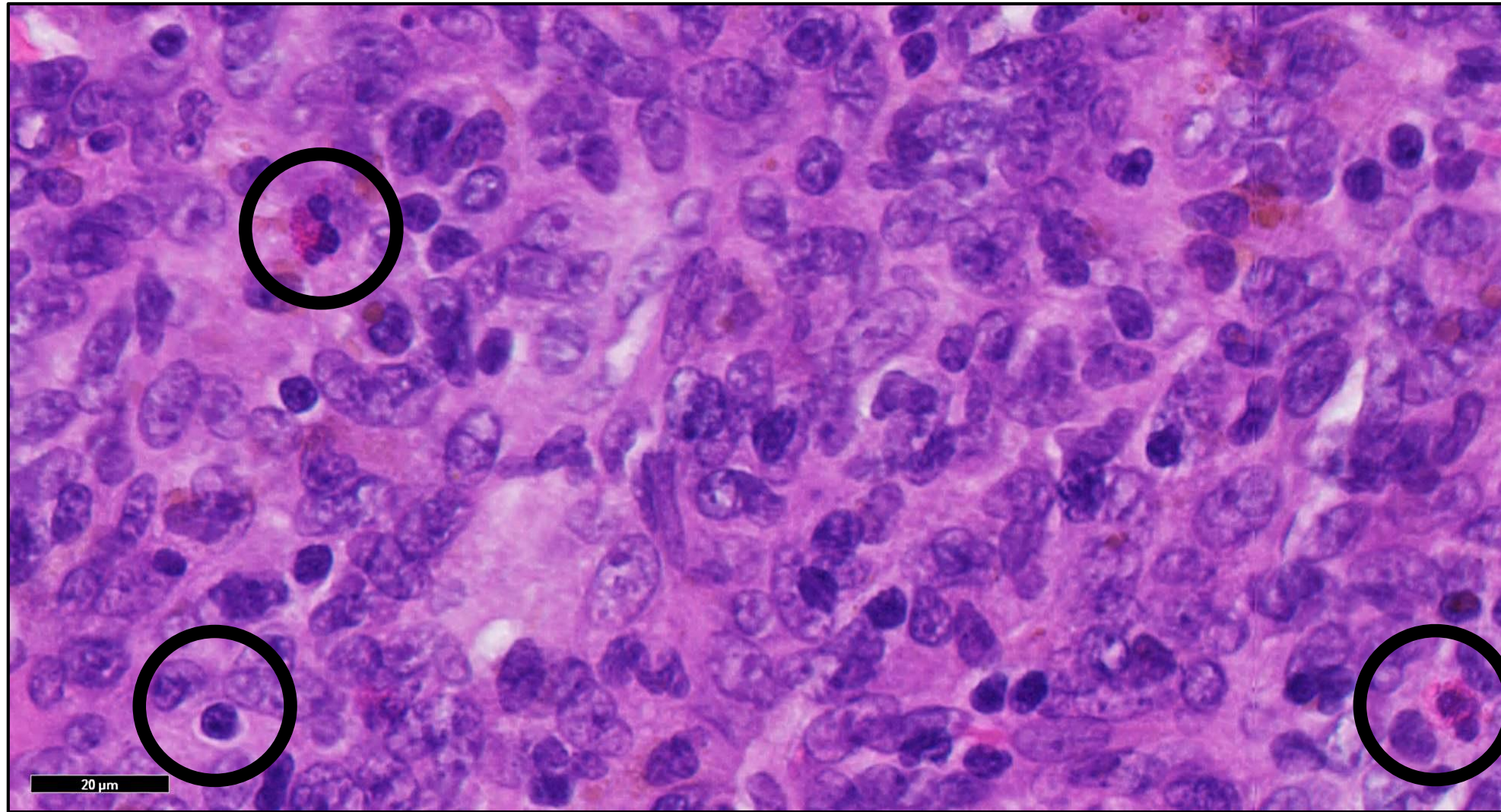
Fokal angedeutet faszikuläres oder storiformes Wachstumsmuster, überwiegend ohne spezifisches Muster (sog. „**patternless Pattern**“) und fokal Nachweis von zarten eosinophilem faserigem Stroma

Histopathologischer Befund



Großlumige, dünnwandige, hirschgeweihartig verzweigende Gefäße mit blandem Endothel („hämangioperizytomartig“)

Histopathologischer Befund

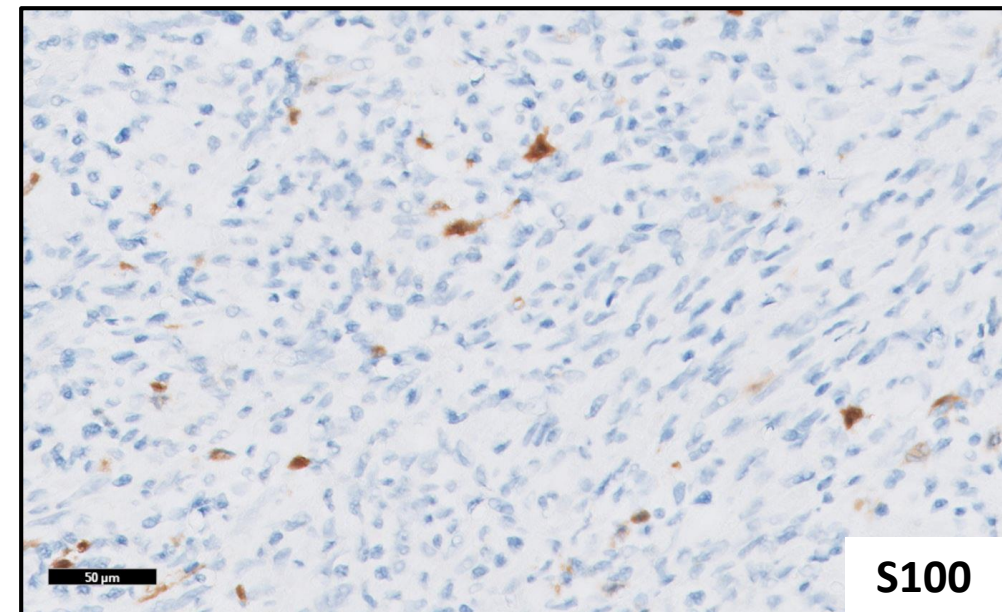
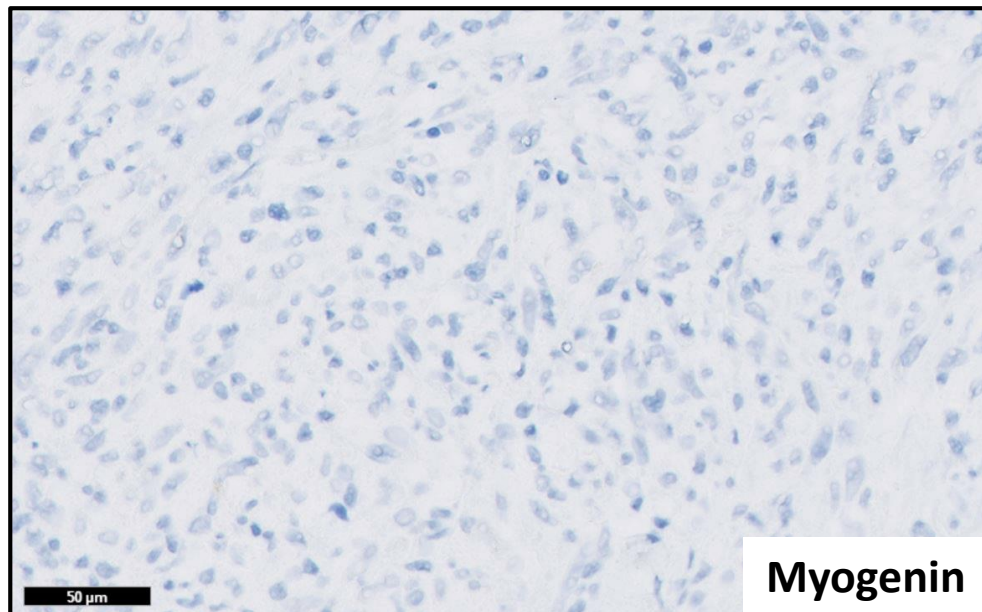
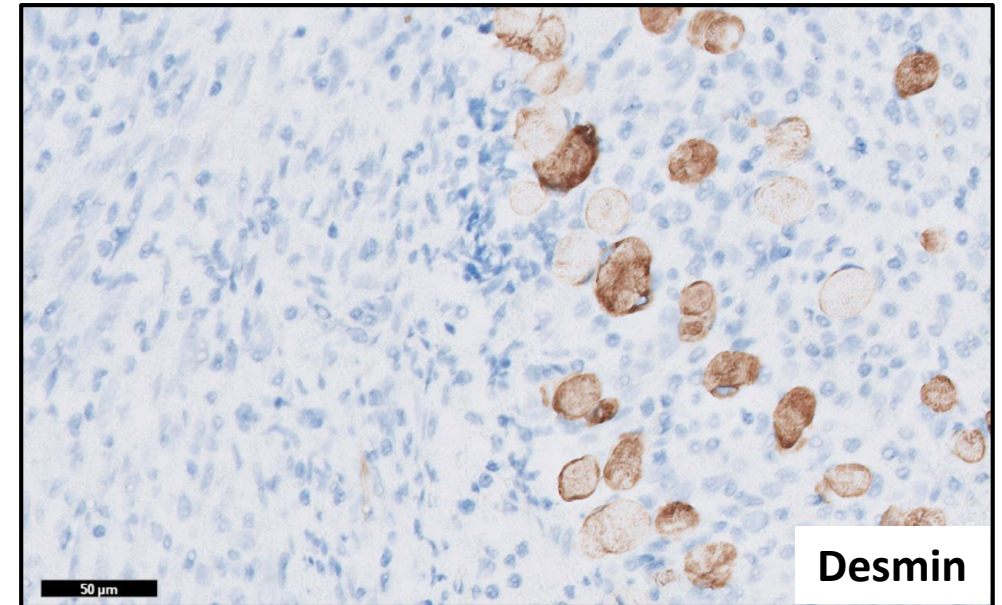
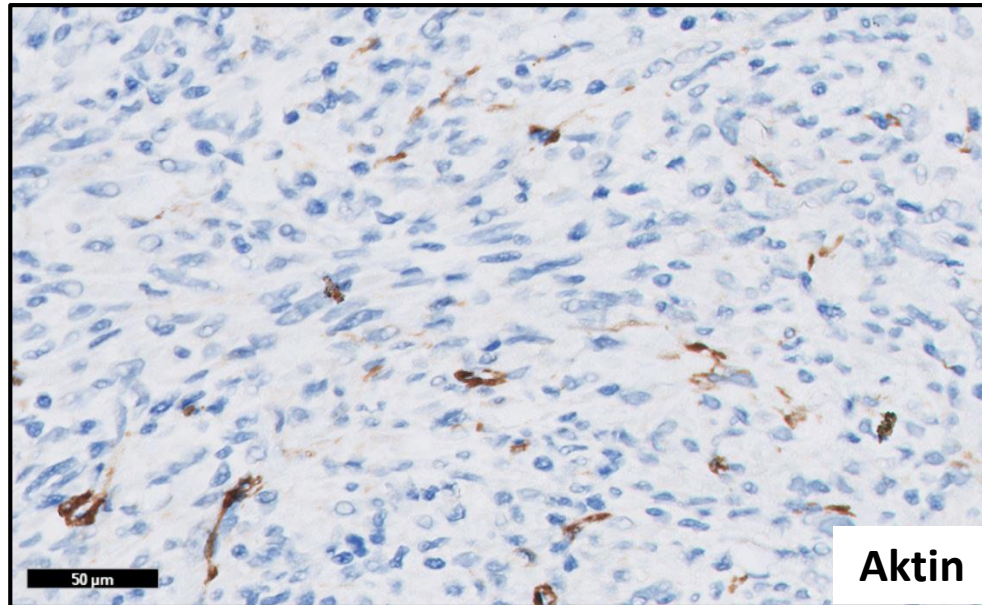


Gering bis mäßig pleomorphe, ovale bis angedeutet spindelförmige Tumorzellen mit entzündlichem Begleitinfiltrat aus Lymphozyten und einzelnen eosinophilen Granulozyten

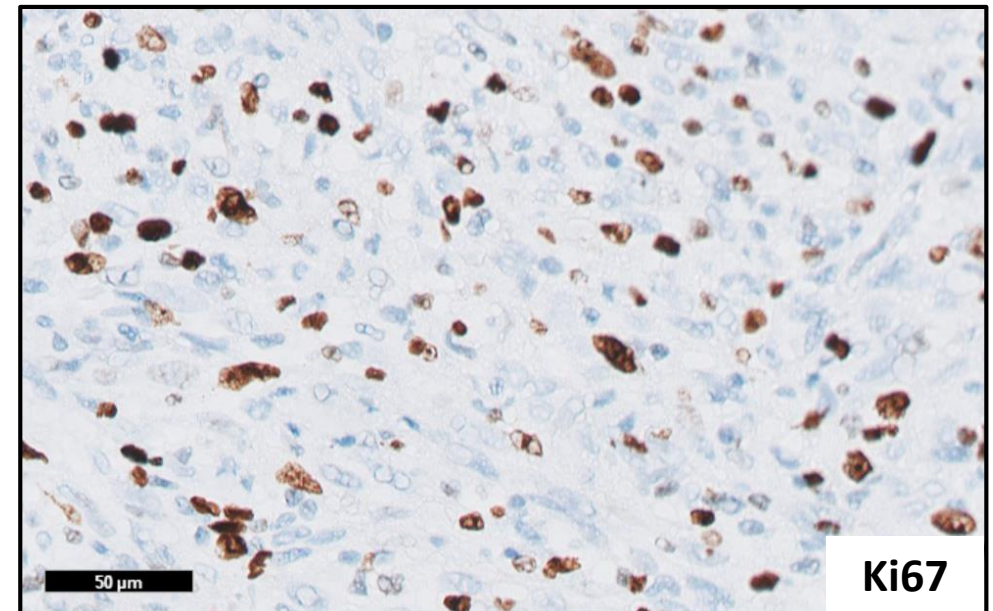
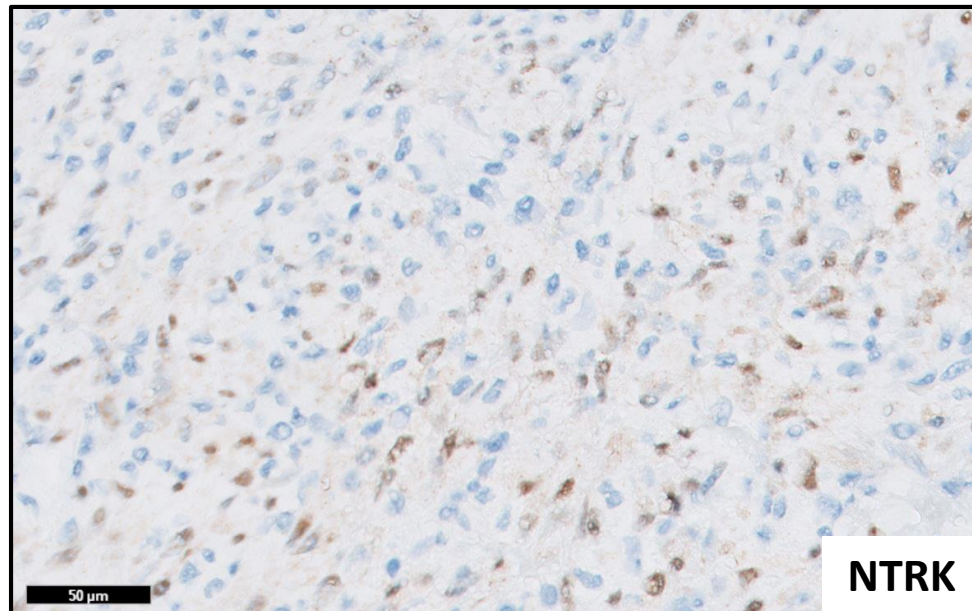
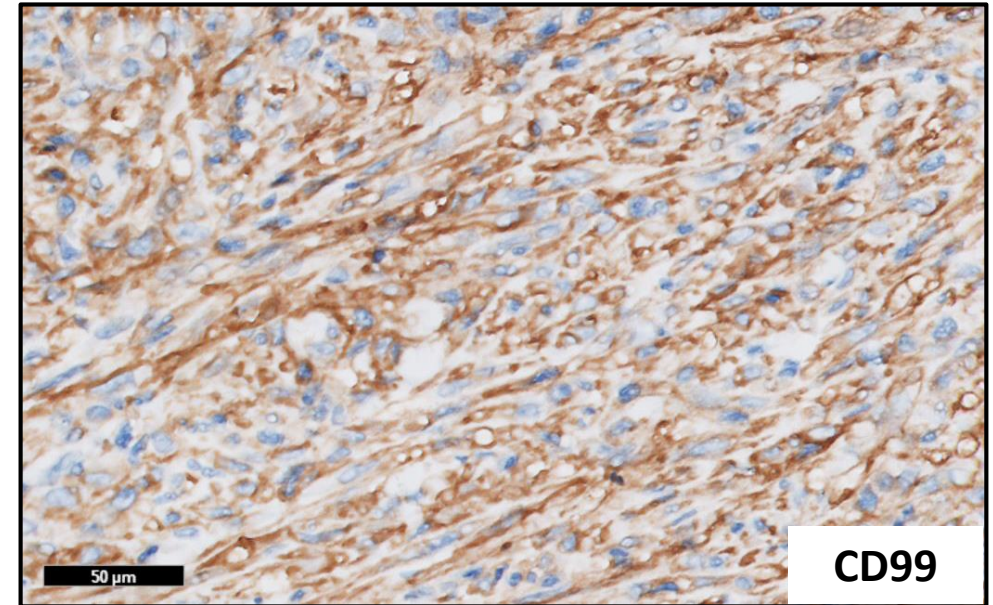
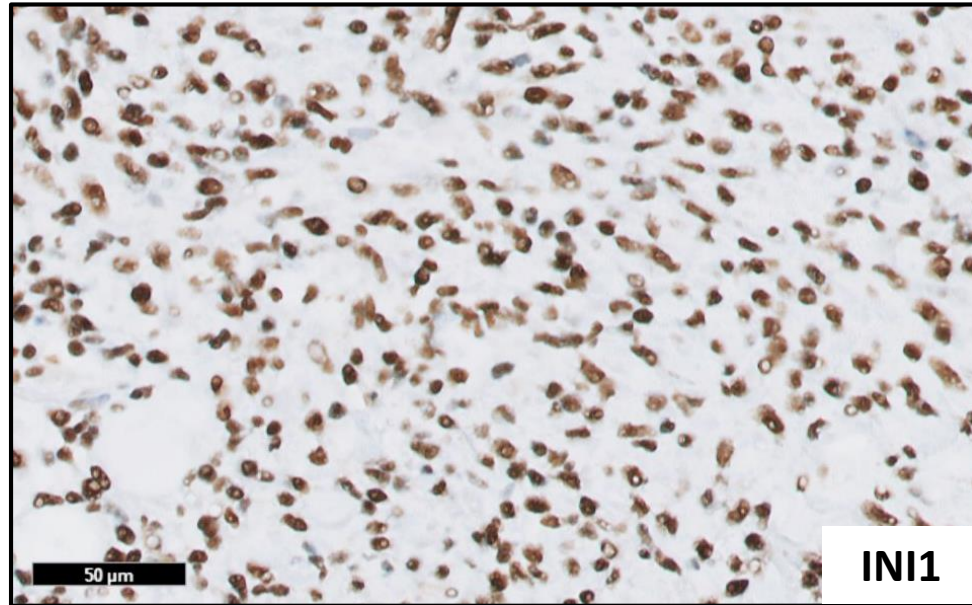
Differentialdiagnosen

- ❖ Infantiles Myofibrom/Myofibromatose
- ❖ Desmoidfibromatose
- ❖ Infantiles Fibrosarkom
- ❖ Spindelzelliges Rhabdomyosarkom
- ❖ Inflammatorischer myofibroblastärer Tumor
- ❖ Low-grade myofibroblastäres Sarkom

Immunhistochemischer Befund



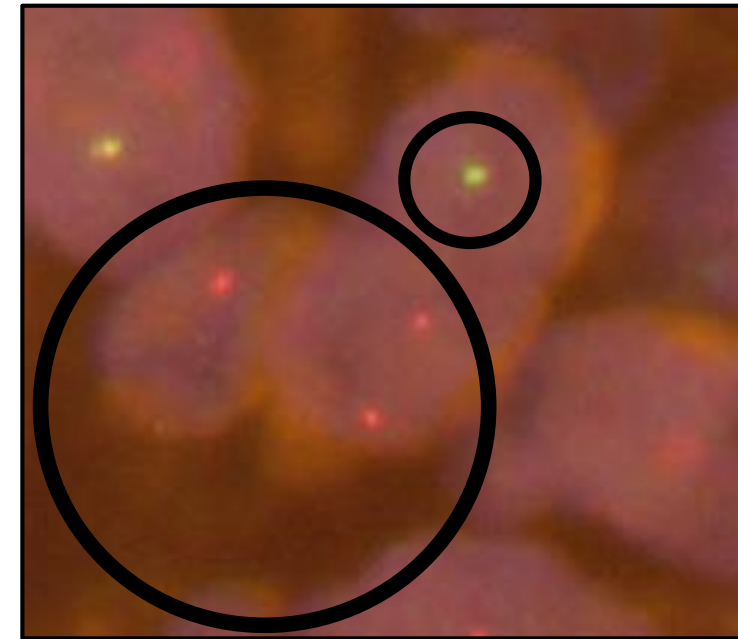
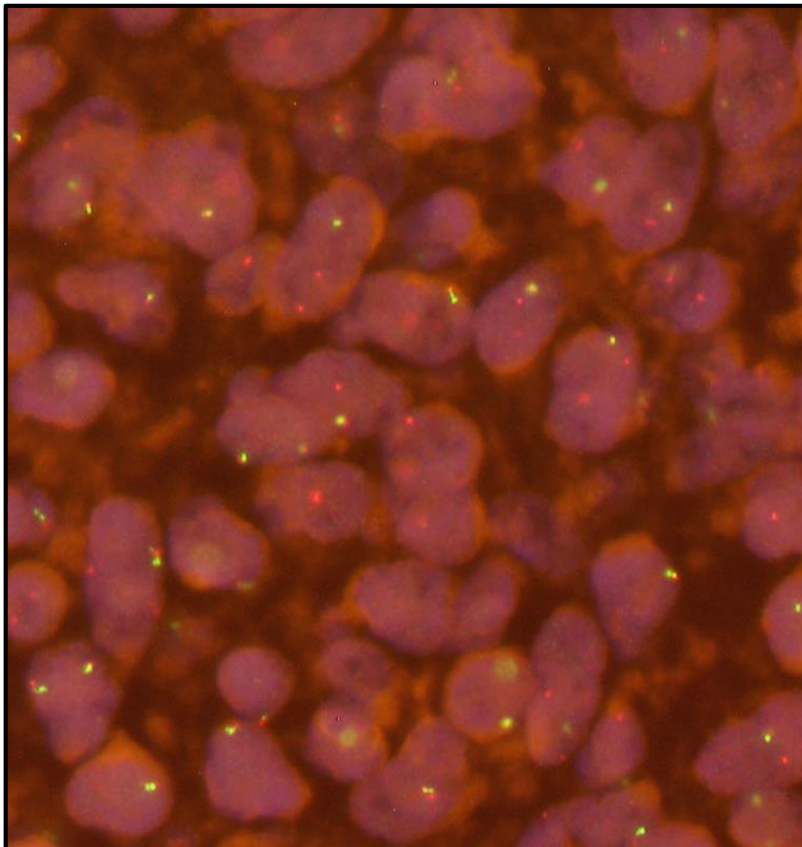
Immunhistochemischer Befund



Molekularpathologischer Befund

FISH-Analyse mit NTRK*-Sonde:

- ❖ 70% aberrante Zellkerne mit NTRK-Break-Apart-Sonde → Grenzwert von 20% deutlich überschritten → **Schlussfolgerung:** Nachweis einer NTRK-Fusion (**NTRK = Neurotrophin Tropomyosin Rezeptor Kinase**)



Molekularpathologischer Befund

Archer FusionPlex Sarcoma Extended Panel:

Gen	Referenz	Exon(s)	Gen	Referenz	Exon(s)
ALK	NM_004304	2, 4, 6, 10, 16 bis 23, 26, Intron 19	FGFR2	NM_000141	5'UTR, 3, 5 bis 10, 12 bis 14, 16 bis 18
BCOR	NM_001123385	2 bis 12, 14, 15, Intron 2	FGFR3	NM_000142	3, 5, 7 bis 10, 12 bis 14, 16 bis 18
BRAF	NM_004333	2 bis 5, 7 bis 13, 15, 16, 18	FOS	NM_005252	4
CAMTA1	NM_015215	3, 8, 9, 10	FOSB	NM_006732	5'UTR, 1, 2
CCNB3	NM_033031	2, 3, 4, 5, 6	FOXO1	NM_002015	1, 2, 3
CIC	NM_015125	12, 14 bis 20, 3'UTR	FUS	NM_004960	3 bis 11, 14
CSF1	NM_000757	2 bis 8, 3'UTR	GLI1	NM_005269	4 bis 7
EGFR	NM_005228	1, 7 bis 9, 16 bis 21, 24, 25	HMGA2	NM_003483	1 bis 5, 3'UTR
EPC1	NM_025209	9, 10, 11	JAZF1	NM_175061	2, 3, 4
ERG	NM_004449	2 bis 11	MDM2	NM_002392	2, 4 bis 6, 8 bis 10
ESR1	NM_000125	6 bis 8	MEAF6	NM_001270875	4, 5
ESR1	NM_001122742	3 bis 8	MET	NM_000245	2, 4, 5, 6, 13 bis 17, 21
EWSR1	NM_005243	4 bis 14	MGEA5	NM_012215	4 bis 9, 12 bis 15
FGFR1	NM_015850	2 bis 12, 17	MKL2	NM_014048	11, 12, 13
FGFR1	NM_023110	4, 12, 14	MYOD1	NM_002478	1

Gen	Referenz	Exon(s)	Gen	Referenz	Exon(s)
NCOA1	NM_147223	11 bis 15	RAF1	NM_002880	4 bis 12
NCOA2	NM_006540	11 bis 14	RET	NM_020630	2, 4, 6
NR4A3	NM_173200	2 bis 5, 7 bis 9	RET	NM_020975	8 bis 16
NTRK1	NM_002529	1 bis 17	ROS1	NM_002944	2, 4, 31 bis 38
NTRK1	NM_001007792	1, 2	SS18	NM_001007559	2 bis 6, 8 bis 11
NTRK2	NM_006180	4 bis 21	STAT6	NM_001178078	1 bis 7, 15 bis 20
NTRK3	NM_002530	3 bis 10, 12 bis 19	TAF15	NM_139215	5 bis 7, 9
NTRK3	NM_001007156	15	TCF12	NM_207036	4 bis 6
NUTM1	NM_175741	5'UTR, 3 bis 6	TFE3	NM_006521	2 bis 6
PAX3	NM_181459	2 bis 8	TFG	NM_006070	3 bis 8
PDGFB	NM_002608	2, 3	USP6	NM_004505	1, 2, 3
PHF1	NM_024165	1, 2, 10 bis 12	VGLL2	NM_182645	1 bis 4
PLAG1	NM_002655	1 bis 4	YAP1	NM_001130145	1 bis 9
PRKCA	NM_002737	4 bis 6, 9	YWHAE	NM_006761	5
PRKCB	NM_002738	1, 3, 8			

Translokationspartner

Gen N-Terminus	Gen C-Terminus	%	Coverage
ETV6 Ex. 5 ::	NTRK3 Ex. 15	29	3590
(NM_001987.4)	ETV6::NTRK3 (NM_002530.3)		
Biologische Bewertung / Anmerkung: Aktivierend			

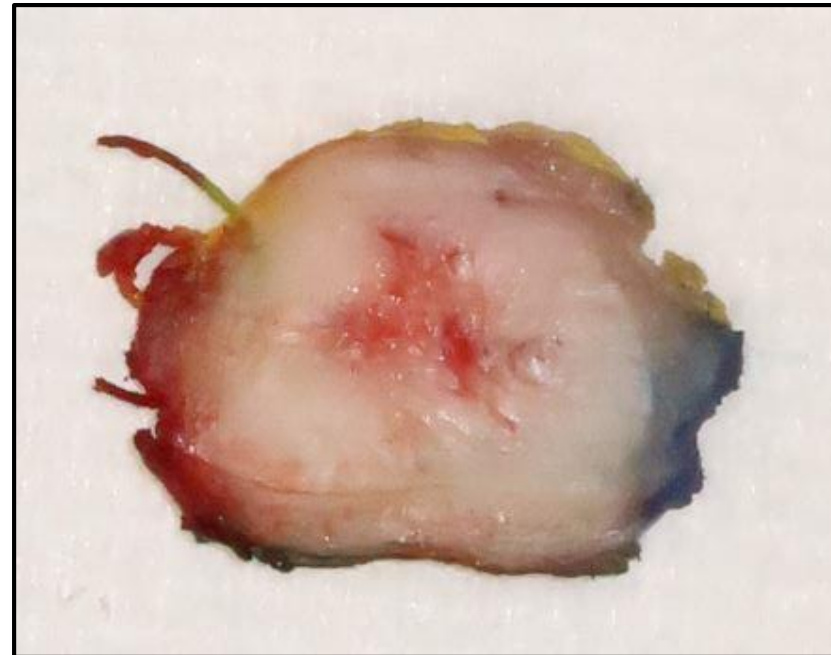
Diagnose

**Infantiles Fibrosarkom mit ETV6-NTRK3-
Fusion**

Patientin *07.01.2022

Weiteres therapeutisches Vorgehen:

- ❖ Erneute Operation zur kompletten Resektion des infantilen Fibrosarkoms am 24.03.2022 → Histopathologische Untersuchung des Nachresektates → Nachweis weiterer Anteile des infantilen Fibrosarkoms mit knapper R0-Resektion



- ❖ Postoperatives MRT mit verbliebener Raumforderung → fraglich reaktiver Lymphknoten → Bei möglicherweise nicht erreichter R0-Situation adjuvante Chemotherapie mit VC-Schema (anstatt VAC-Schema) nach CWS-Guidance

Infantiles Fibrosarkom

Definition:

- ❖ Maligne fibroblastäre Neoplasie mit charakteristischer ETV6-NTRK3-Genfusion

Epidemiologie:

- ❖ Ca. **12%** maligner kindlicher mesenchymaler Neoplasien
- ❖ **Kongenital** oder **1. bis 2. Lebensjahr**
- ❖ Erkrankungsgipfel im **3. bis 4. Lebensmonat**
- ❖ Geringer Prädominanz beim männlichen Geschlecht

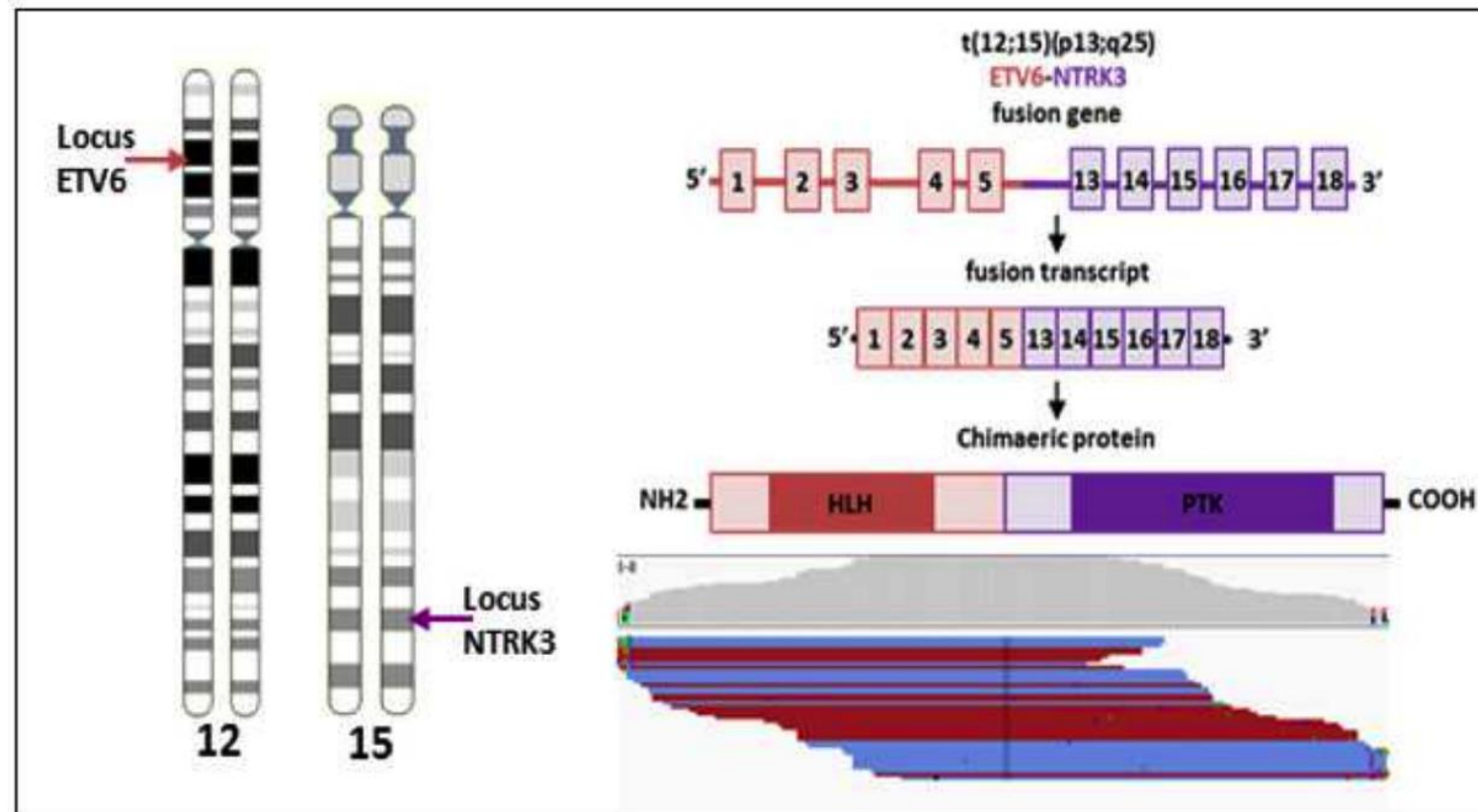
Lokalisation:

- ❖ Oberflächliches und tiefes Weichgewebe der Extremitäten
- ❖ seltener Rumpf und Kopf-Hals-Bereich,
- ❖ sehr selten abdominell/retroperitoneal



Infantiles Fibrosarkom

Pathogenese:



Infantiles Fibrosarkom

Pathogenese:

Table 1

Gene rearrangements and mutations in infantile fibrosarcoma.

Genes	References
ETV6-NTRK3	[5,6,8,11,20]
EML4-NTRK3	[8–11,21,22]
TPM3-NTRK1	[8–10]
LMNA-NTRK1	[8,9]
MIR584F1-NTRK1	[8]
SQSTM1-NTRK1	[8]
TPR-NTRK1	[8]
STRN-NTRK2	[8]
NTRK1 rearrangement, not otherwise specified	[8]
ETV6 rearrangement, not otherwise specified	[8]
RET-MYH10	[24]
RET-K1AA1217	[24]
RET-CLIP2	[23,24]
BRAF point mutations	[25]
FOXN3- BRAF and TRIPP1-BRAF	[25]
EPB41L2-BRAF	[25]
KIAA1549-BRAF	[25]
OSBP-BRAF	[25]
DAAM1-BRAF	[25]
SEP7-BRAF	[10]
CUX1-BRAF	[10]
BRAF rearrangement, not otherwise specified	[10]
BRAF intragenic deletion	[11]
BRAF intragenic deletion and ETV6-NTRK3	[11]
BMPR1A-RAF1	Present case

Infantiles Fibrosarkom

Therapie:*

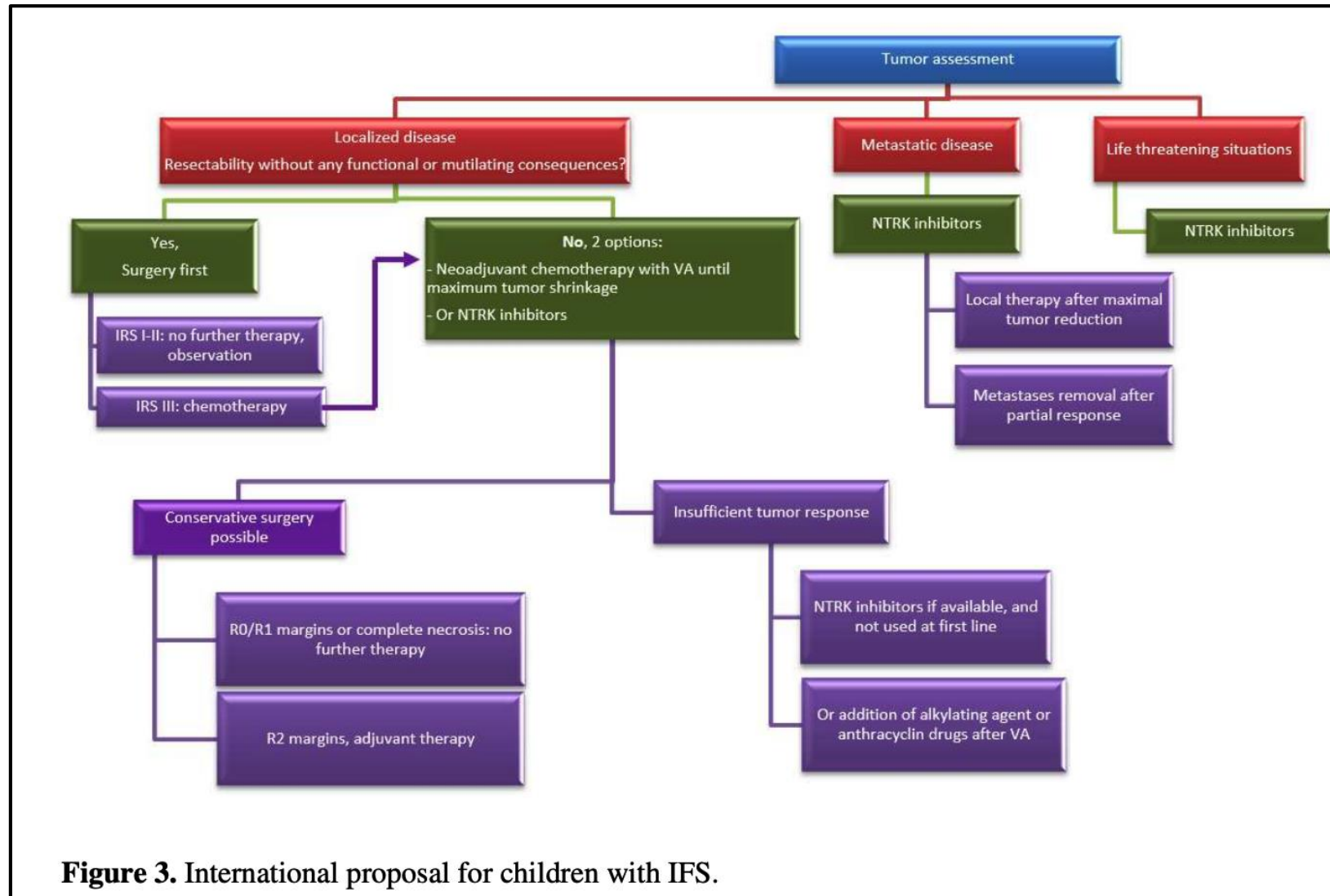
- ❖ Komplette chirurgische Resektion
- ❖ Adjuvante Chemotherapie bei R1-Resektion oder Inoperabilität
- ❖ NTRK-Inhibitoren bei therapierefraktären Tumoren

Prognose:

- ❖ Rezidivrate: 5-50%, abhängig von R0-Resektion

Infantiles Fibrosarkom

Therapie:



Infantiles Fibrosarkom

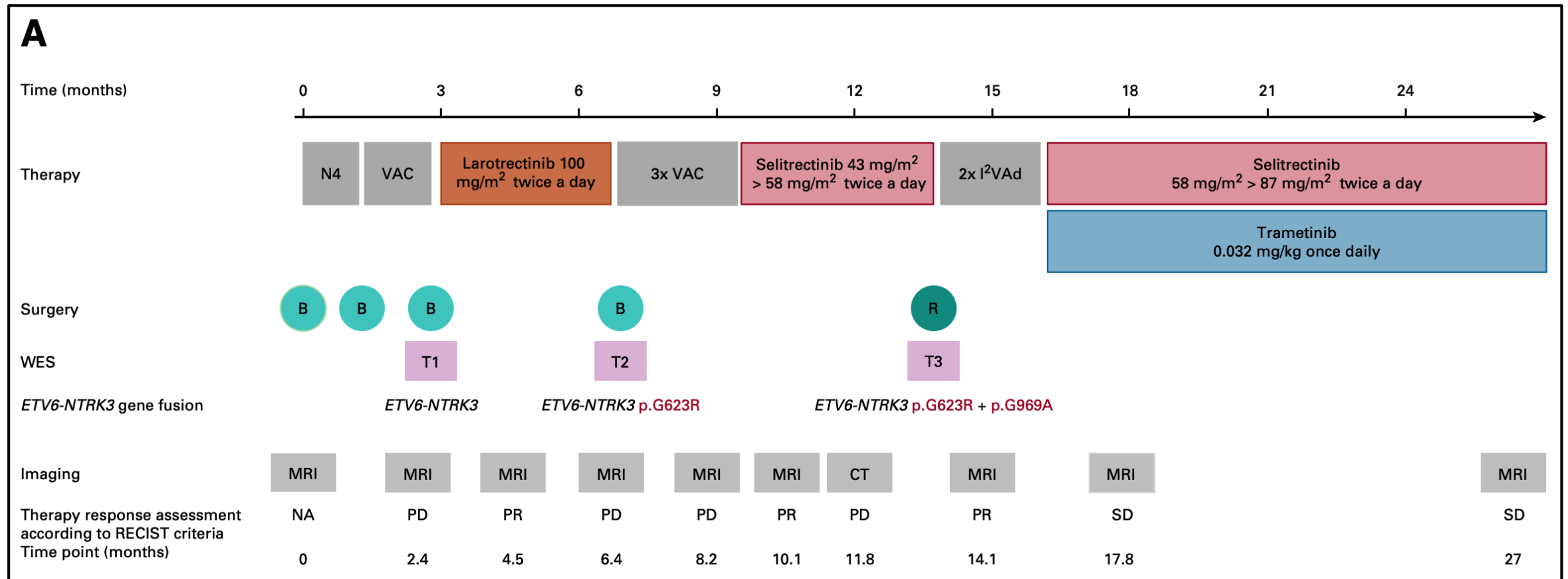


FIG 1. Treatment timeline and assessments. (A) Shown is the timeline of diagnosis and therapeutic interventions including drug therapies and surgery. Time points of whole exome sequencing studies and response evaluation by magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) scans in line with the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) are summarized below. (B) Shown are exemplarily selected images for each response evaluation time point. N4, chemotherapy regimen according to the NB2016 registry: doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide; VAC, chemotherapy regimen according to the Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study Group CWS of the German Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH): vincristine, actinomycin-D, cyclophosphamide; I²VAd, chemotherapy regimen according to the Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study Group CWS of the GPOH: ifosfamide, vincristine, doxorubicin; B, biopsy; R, resection; T, time point; n.a., not applicable; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; WES, whole exome sequencing.

Infantiles Fibrosarkom

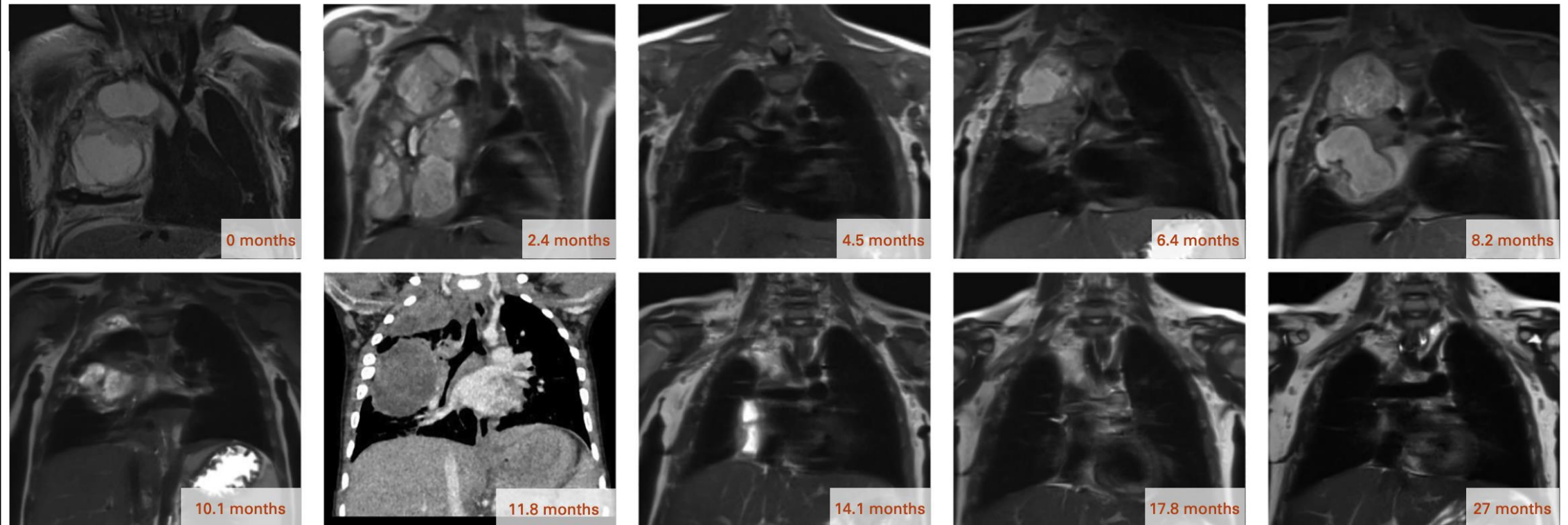
B


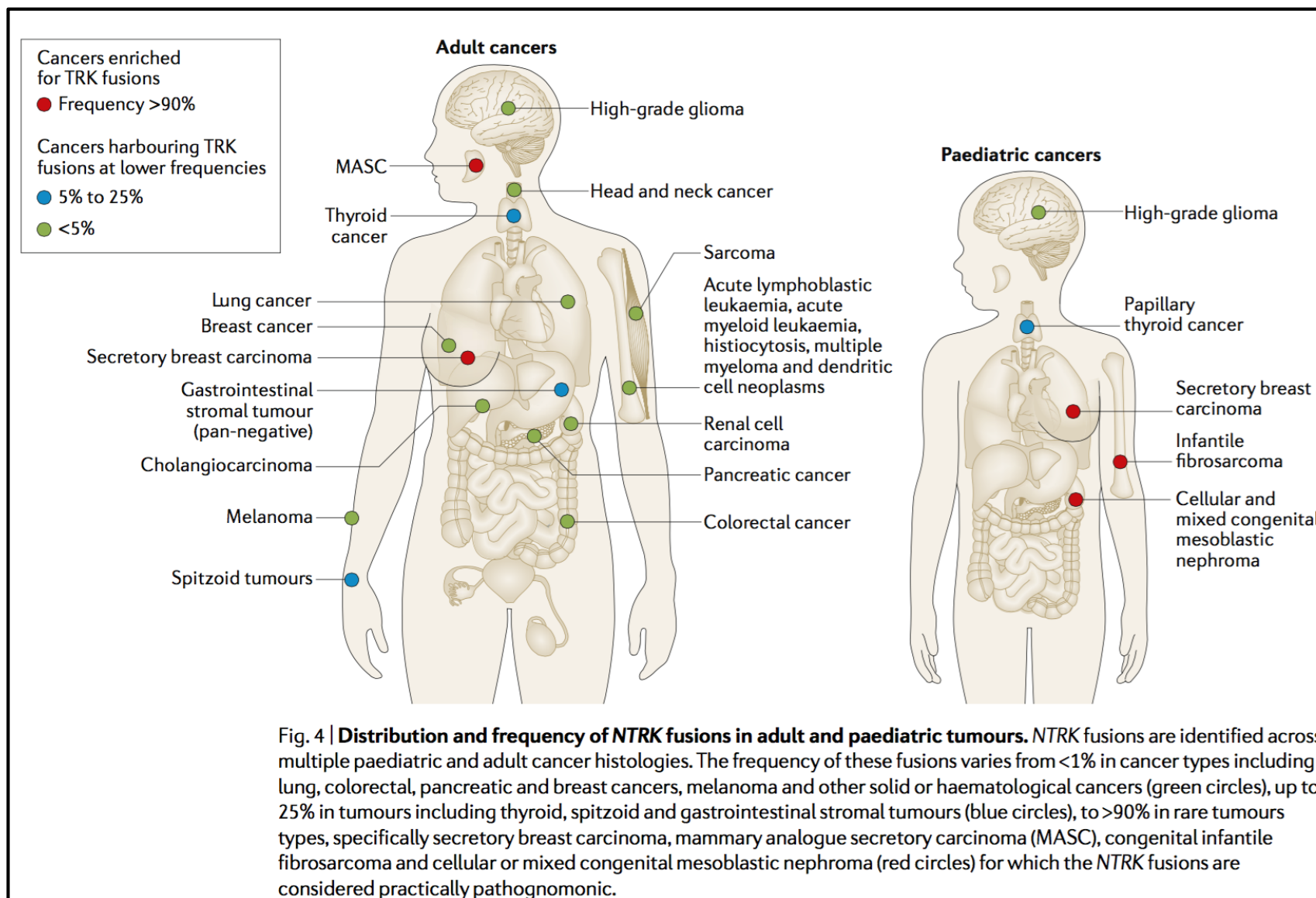
FIG 1. Treatment timeline and assessments. (A) Shown is the timeline of diagnosis and therapeutic interventions including drug therapies and surgery. Time points of whole exome sequencing studies and response evaluation by magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) scans in line with the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) are summarized below. (B) Shown are exemplarily selected images for each response evaluation time point. N4, chemotherapy regimen according to the NB2016 registry: doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide; VAC, chemotherapy regimen according to the Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study Group CWS of the German Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH): vincristine, actinomycin-D, cyclophosphamide; ¹²VAd, chemotherapy regimen according to the Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study Group CWS of the GPOH: ifosfamide, vincristine, doxorubicin; B, biopsy; R, resection; T, time point; n.a., not applicable; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; WES, whole exome sequencing.

Nat Rev Clin Oncol. 2018 Dec;15(12):731-747. doi: 10.1038/s41571-018-0113-0.

NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy.

Cocco E¹, Scaltriti M^{1,2}, Drilon A^{3,4}.

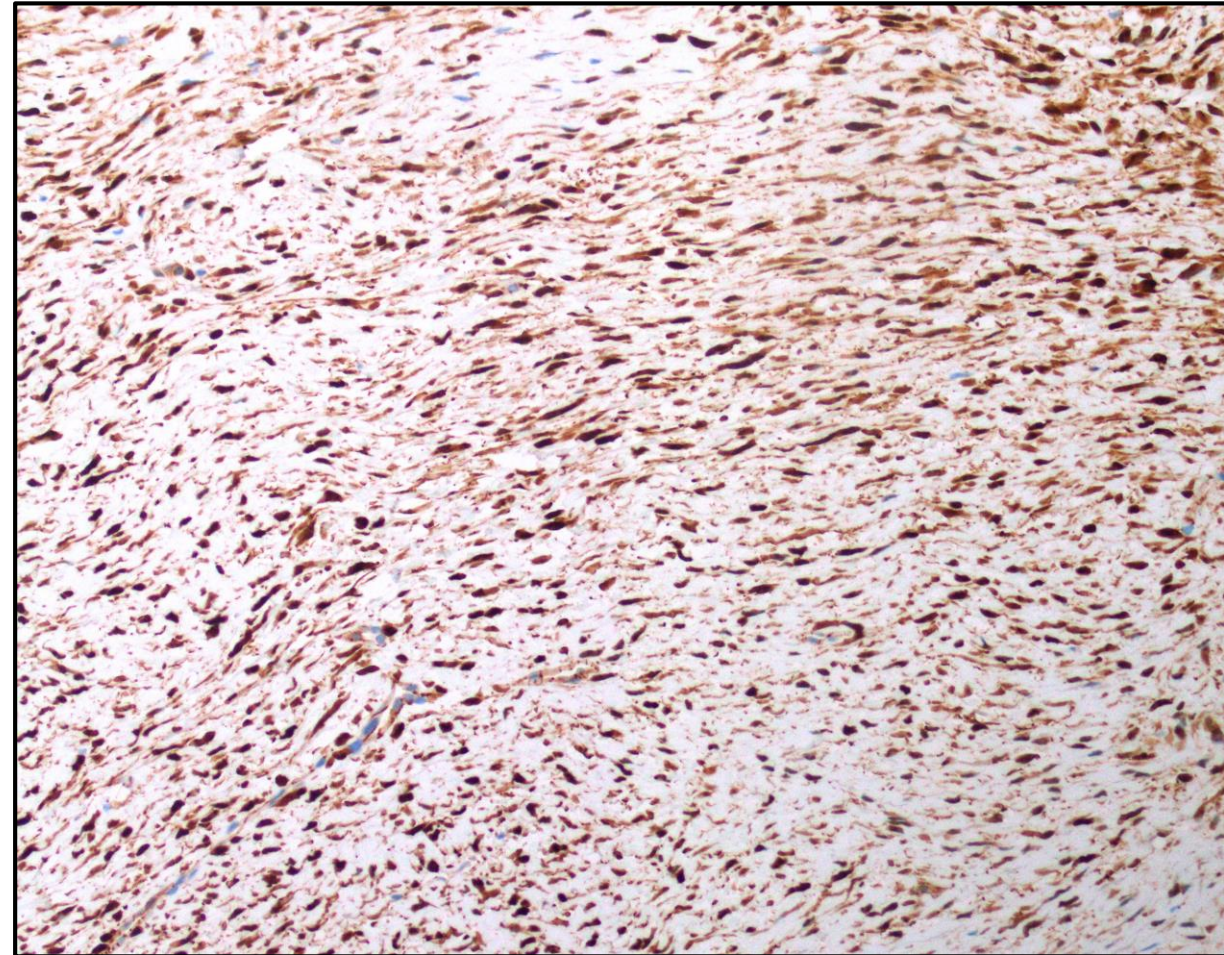
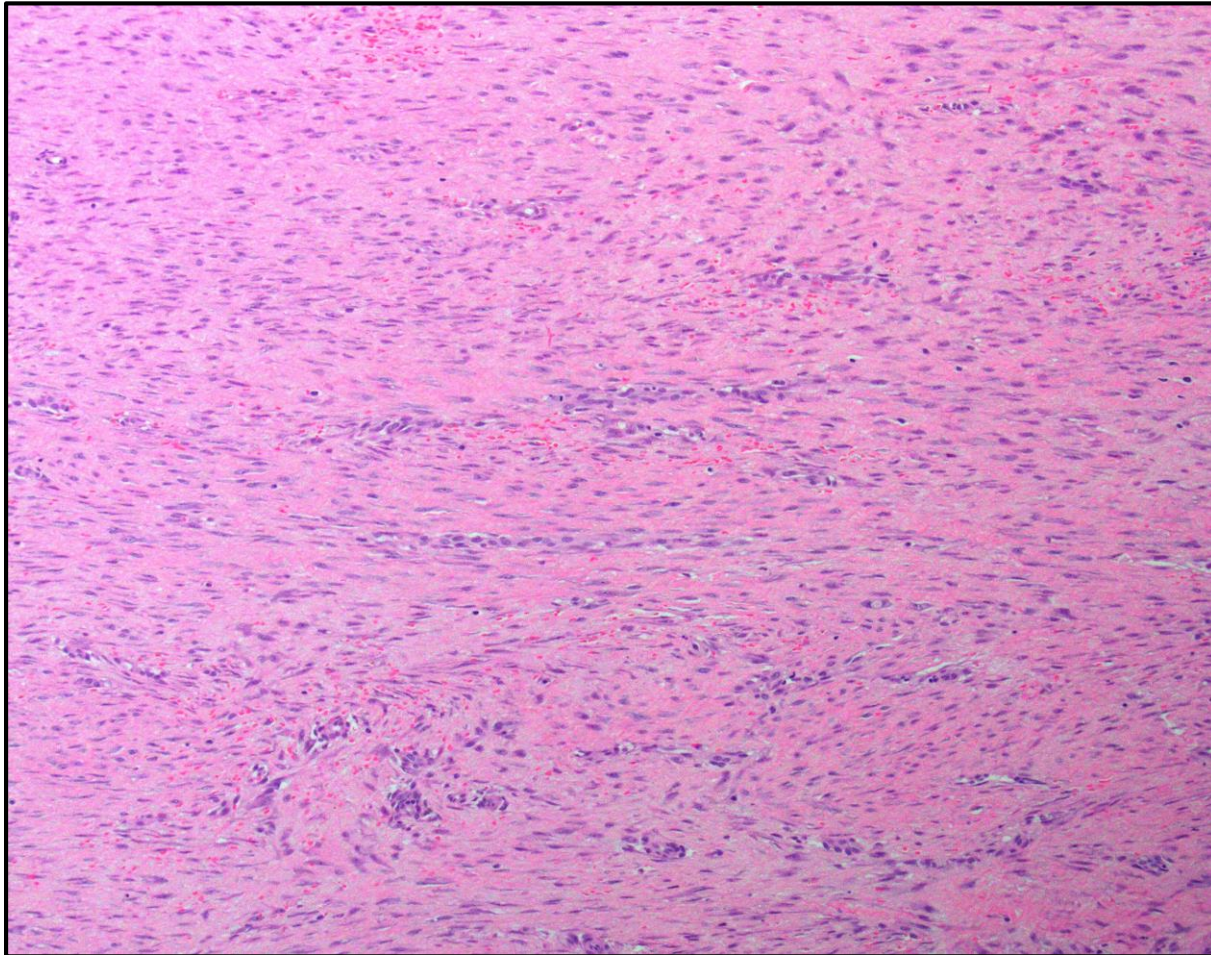
NTRK-rearrangierte Tumoren



Differentialdiagnosen

Desmoidfibromatose:

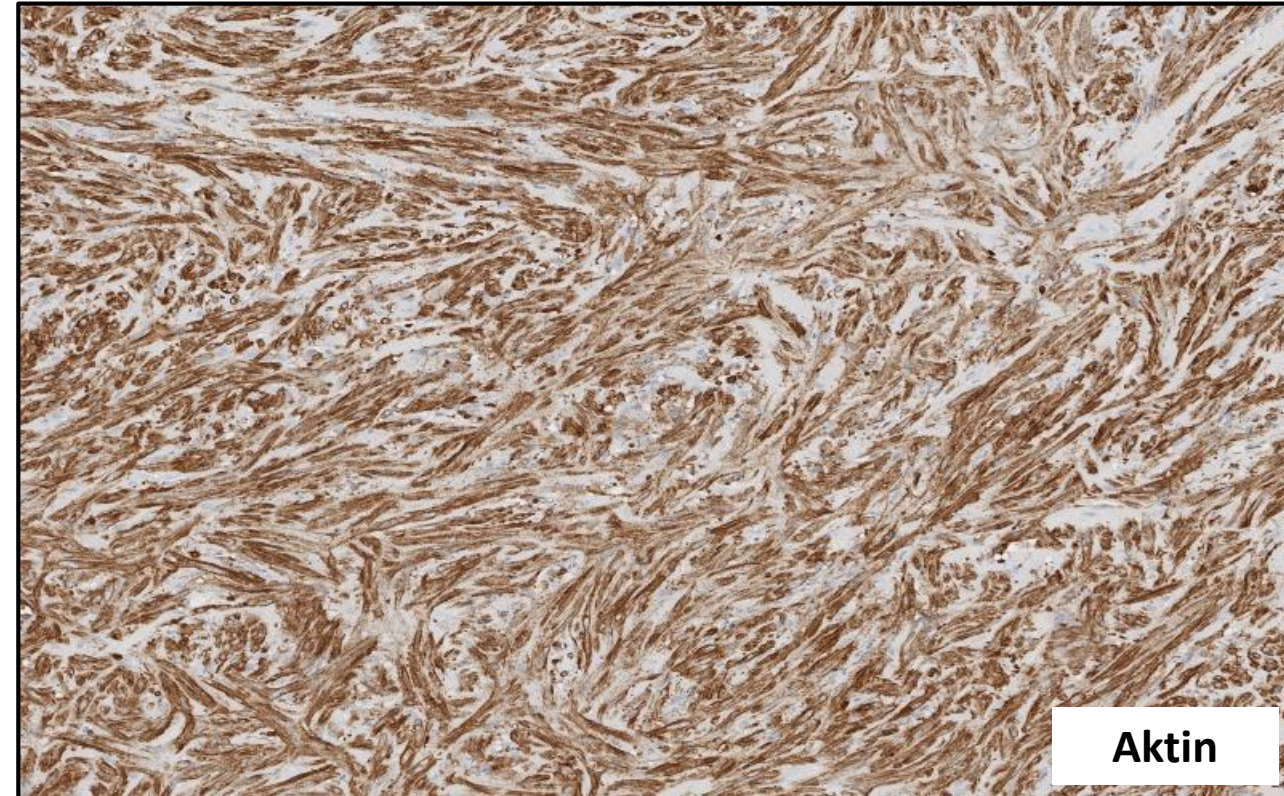
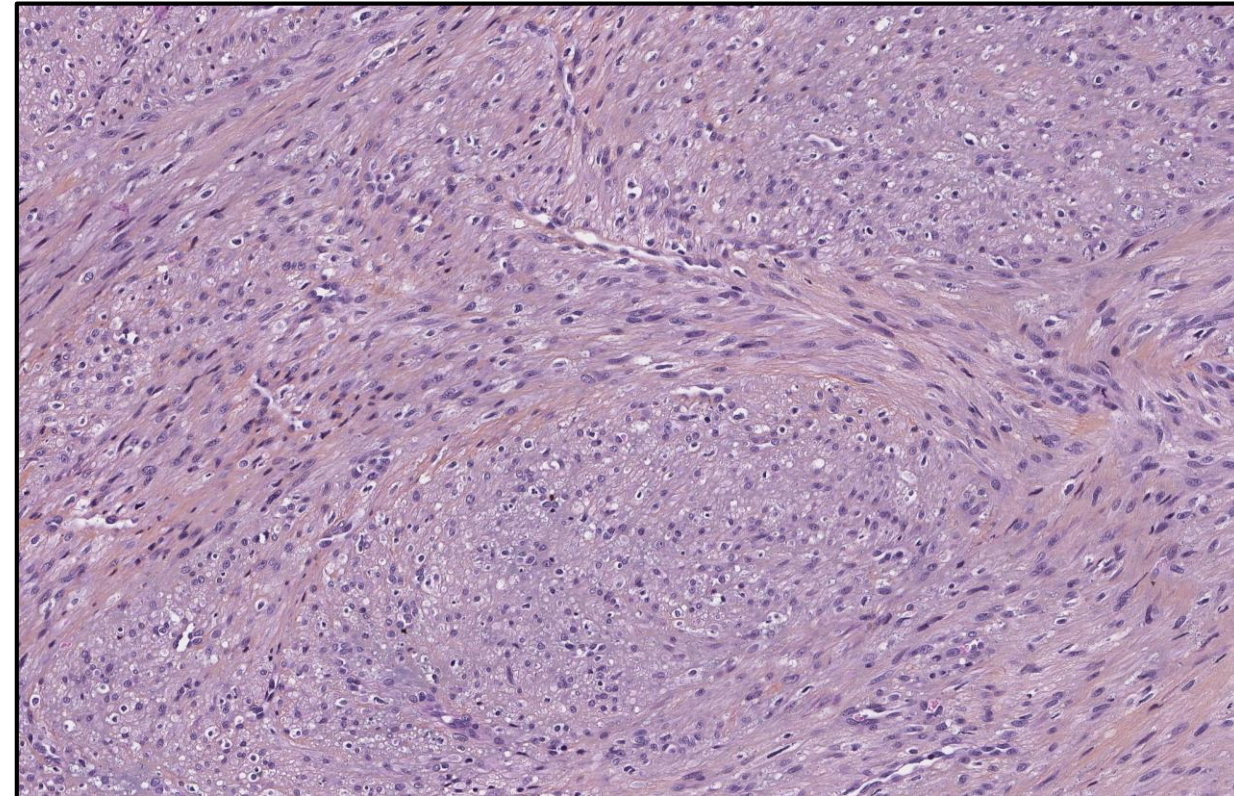
- ❖ Lokal aggressive, nicht-metastasierende myofibroblastäre Neoplasie (b-Catenin nukleär +) mit **CTNNB1**-Mutation



Differentialdiagnosen

Infantiles Myofibrom/Myofibromatose:

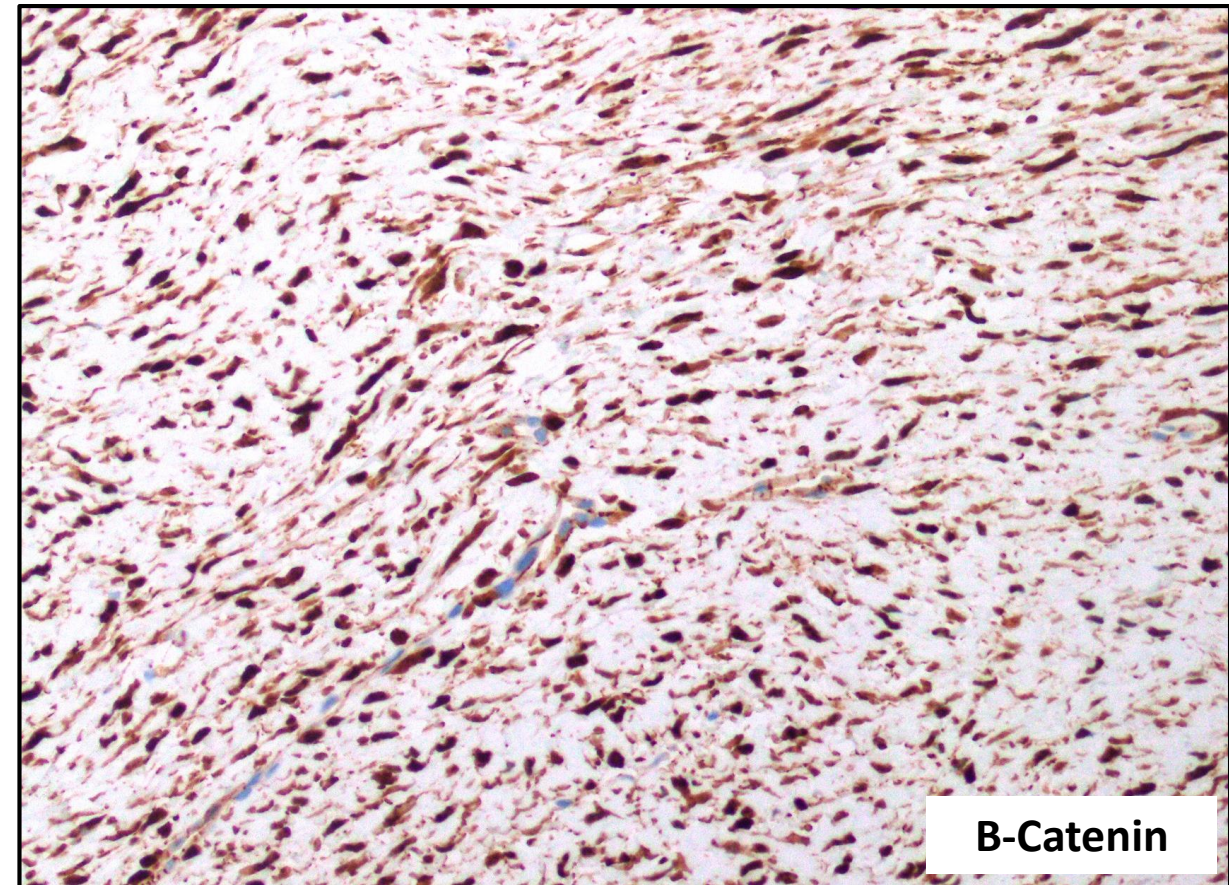
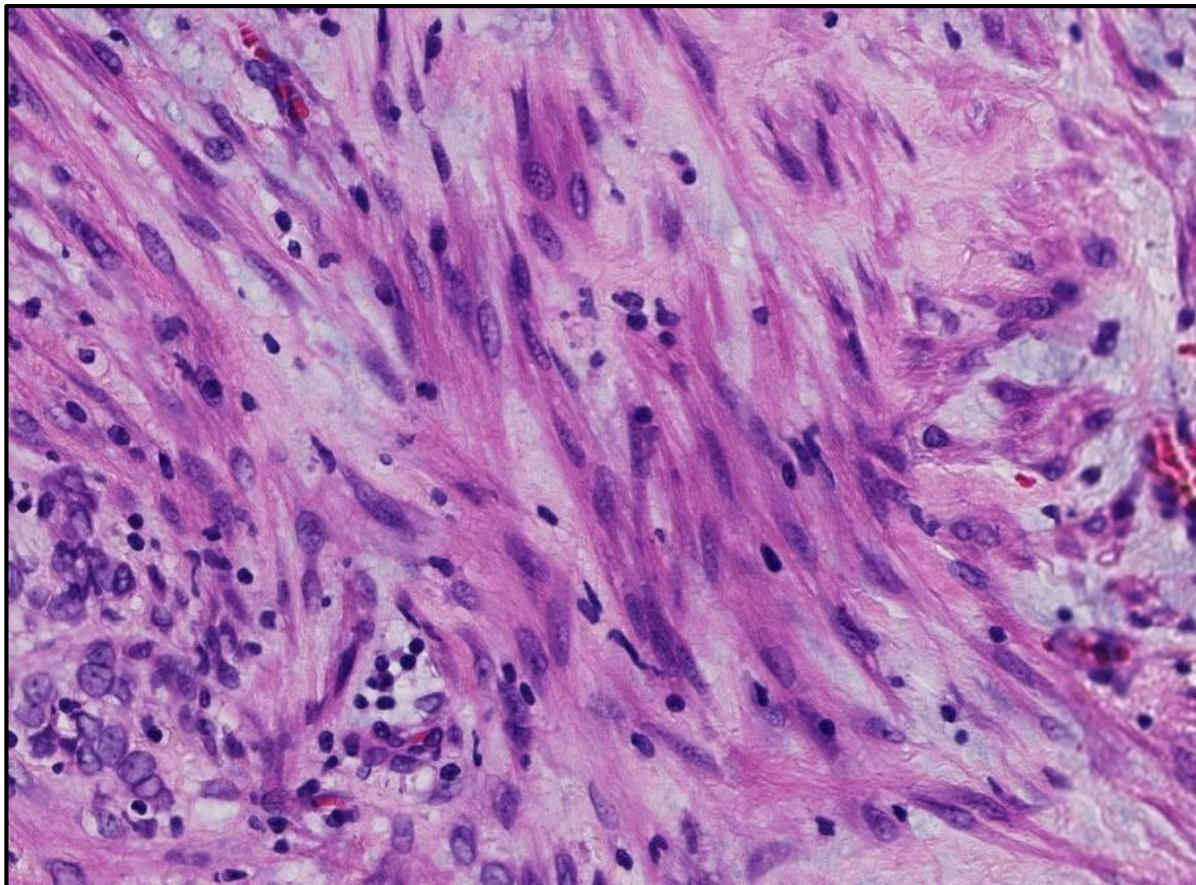
- ❖ Spindelzellige Neoplasie mit Charakteristika perivaskulärer myoider Zellen mit Mutationen im *PDGFRB*-, *NOTCH*- und *SRF*-Gen



Differentialdiagnosen

Inflammatorischer myofibroblastärer Tumor:

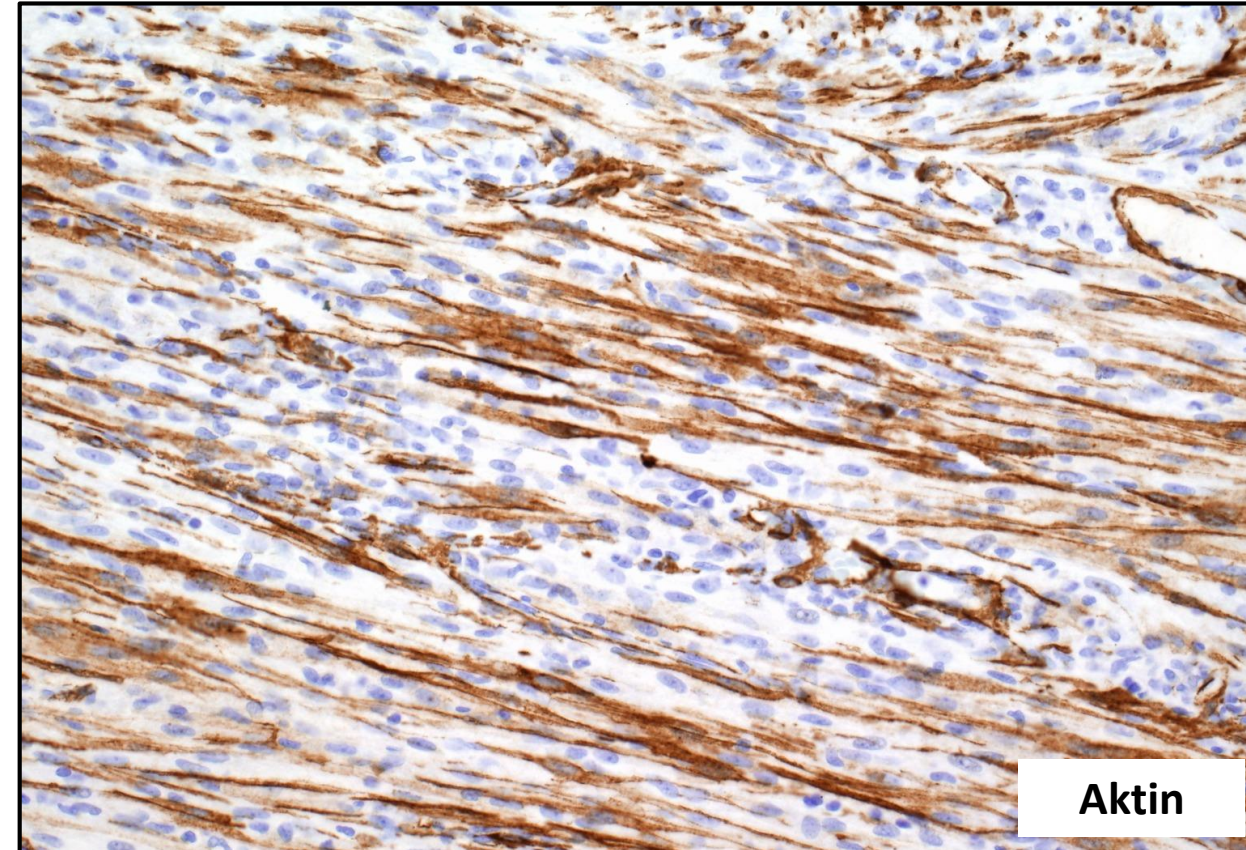
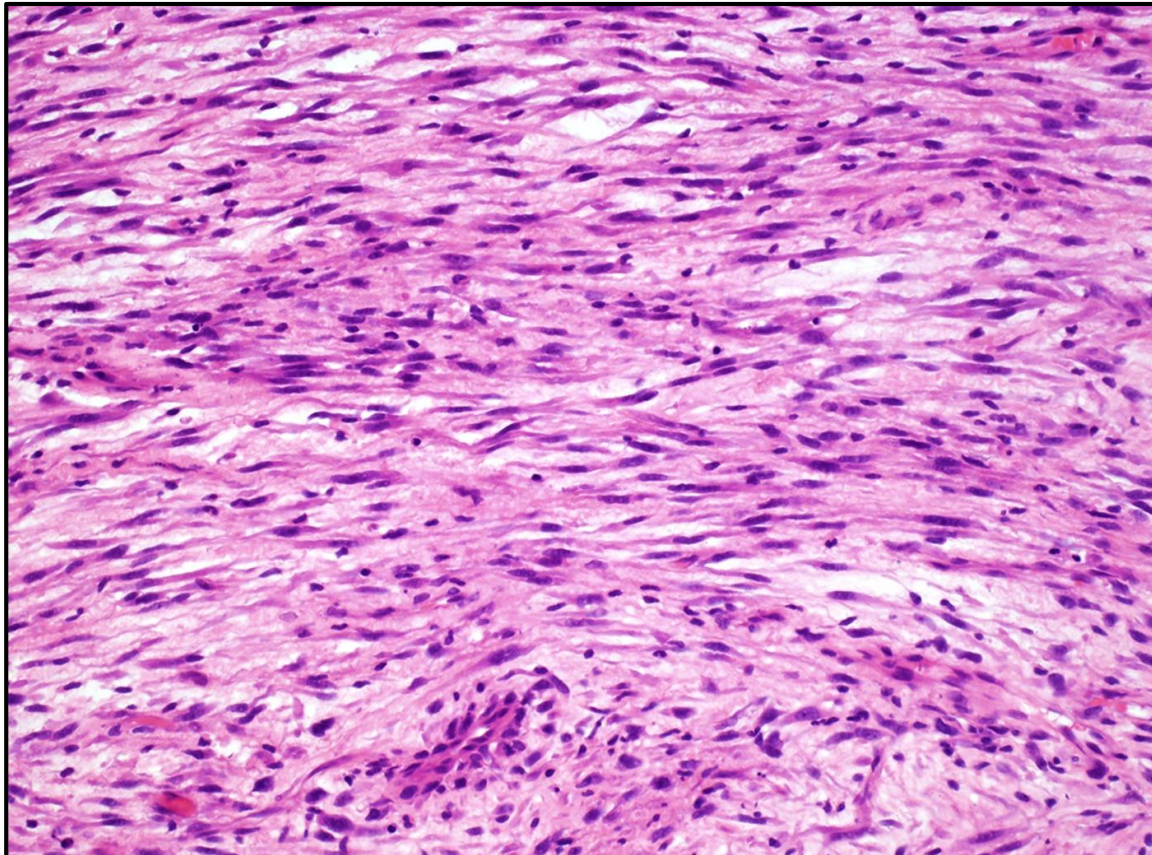
- ❖ Myofibroblastärer Tumor aus spindelförmigen Zellen mit Infiltraten inflammatorischer Zellen mit **ALK-Rearrangements**



Differentialdiagnosen

Low-grade myofibroblastäres Sarkom:

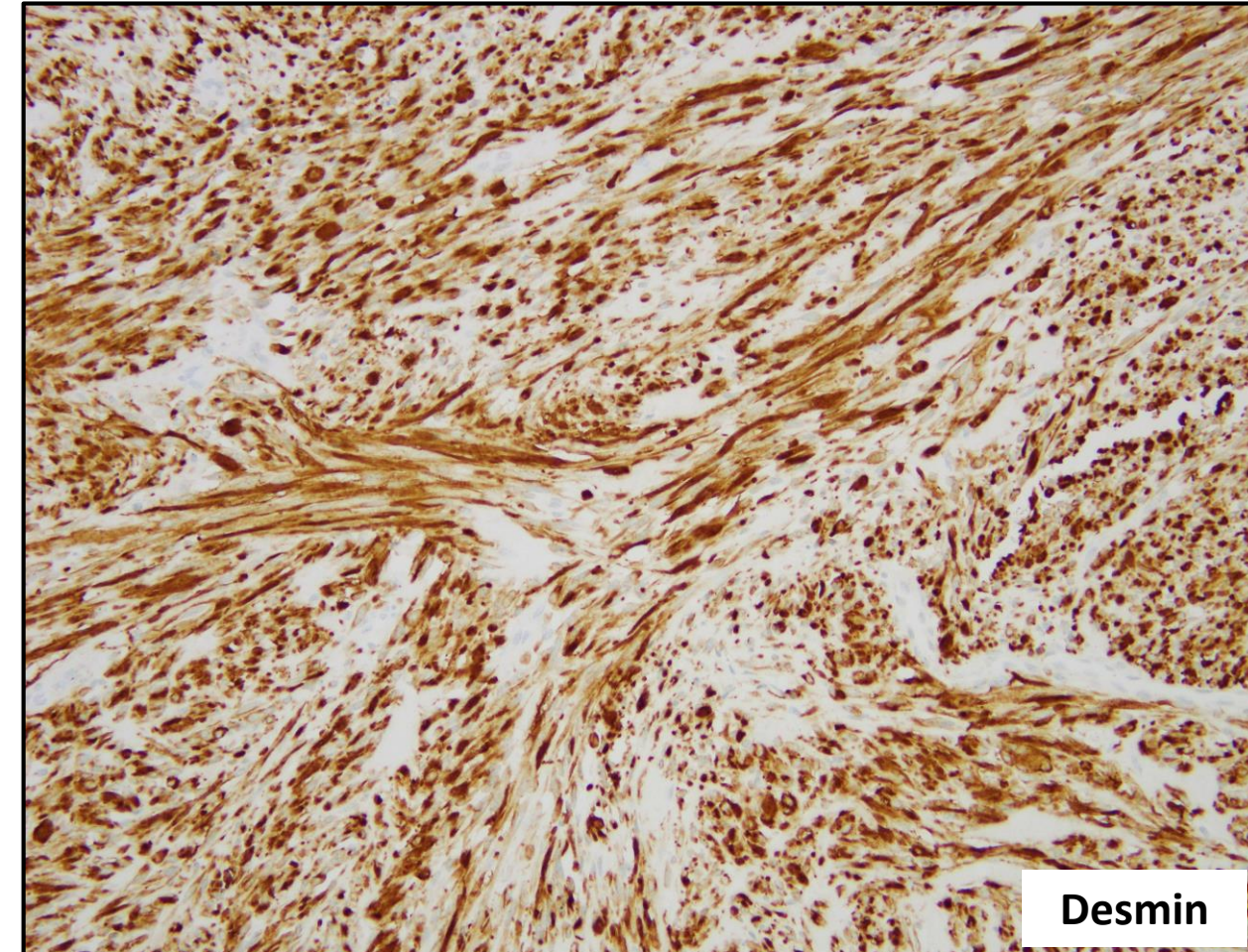
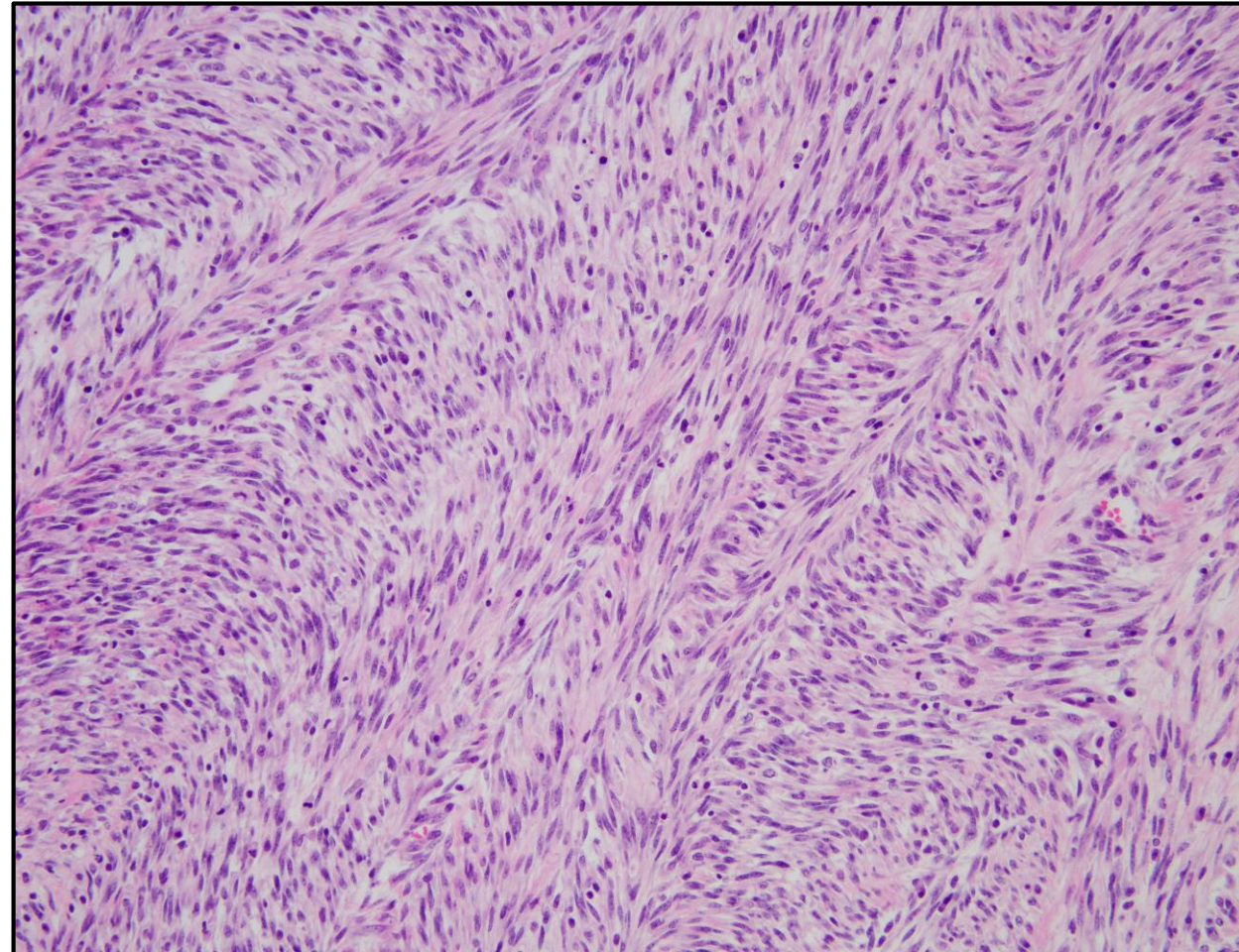
- ❖ Selten metastasierender, invasiv wachsender, myofibroblastärer Tumor (SMA+, Desmin+) **ohne spezielle genetische Alteration**



Differentialdiagnosen

Spindelzelliges Rhabdomyosarkom:

- ❖ Genetische Rearrangements (**SRF-NCOA2**, **TEAD1-NCOA2**, **VGLL2/NCOA2**, and **VGLL2-CITED2**) oder **MYOD1-Mutationen**



Desmin

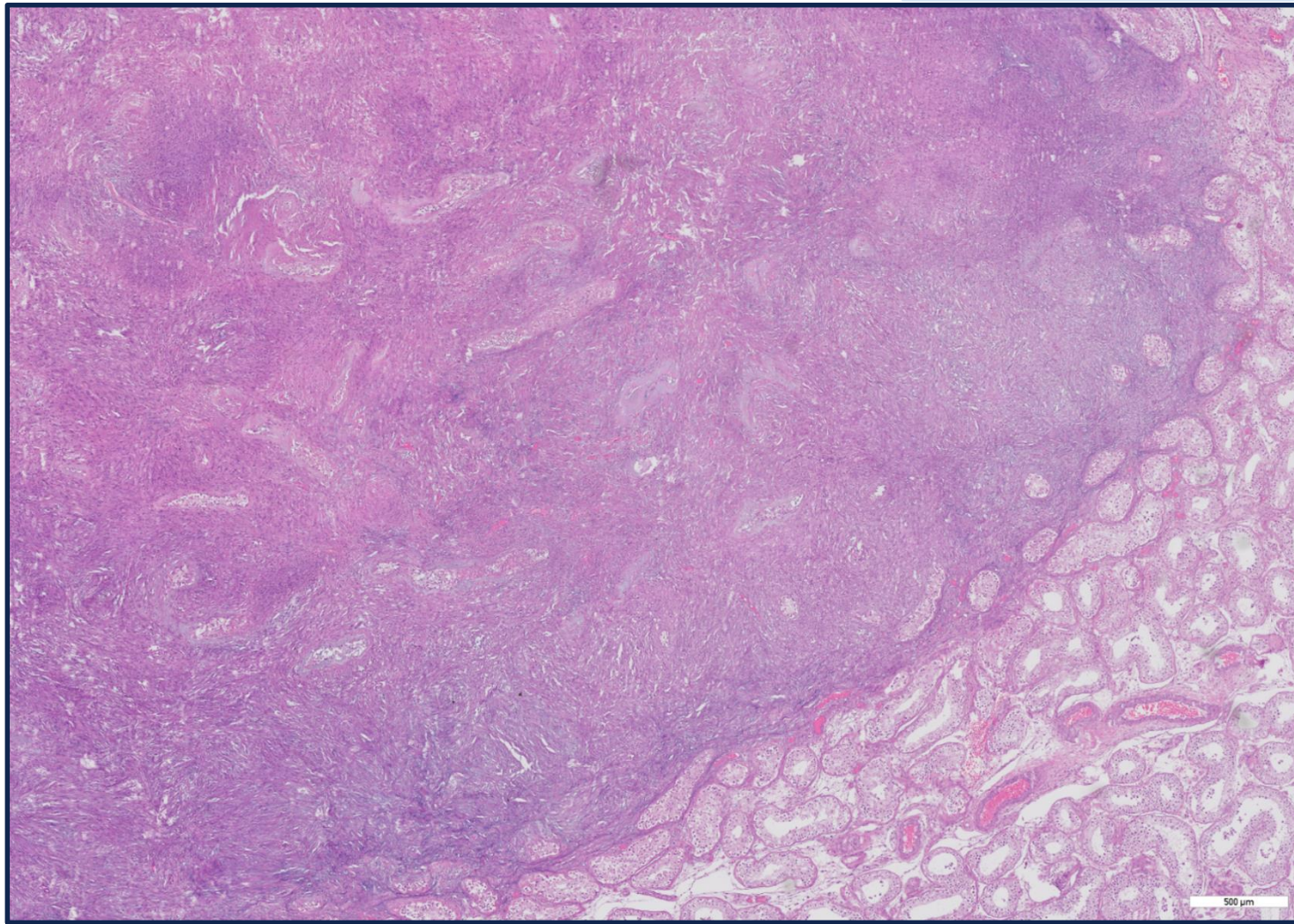
- Ende des Vortrags -

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!

Clinical Presentation

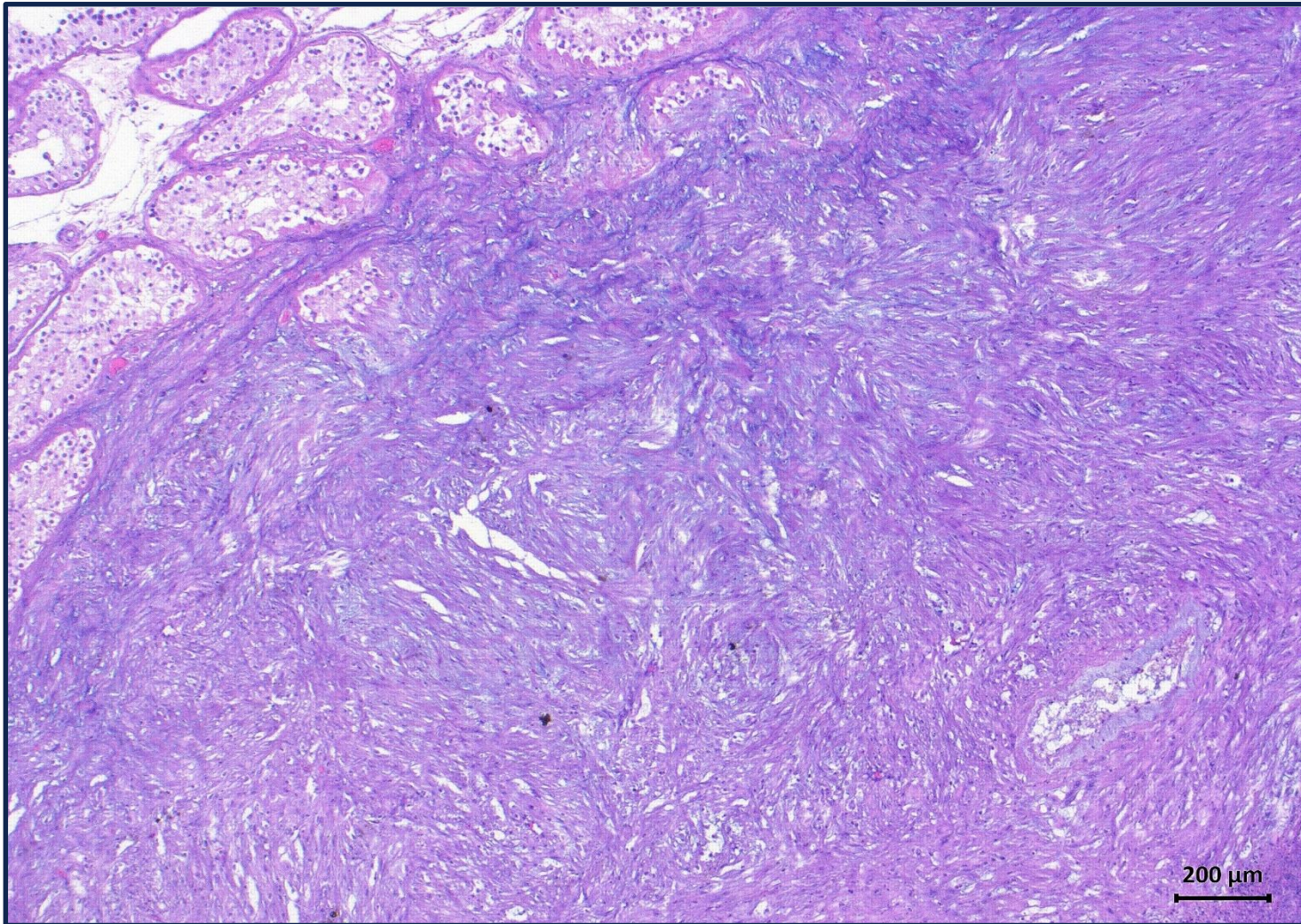
- 54-year old male
- single lesion (1,2 x 1,0 x 1,0 cm) in the left testicle
- an orchiectomy was performed assuming a malignant tumour
- Reddish tumour with ill-defined margins in the left testicle

HE



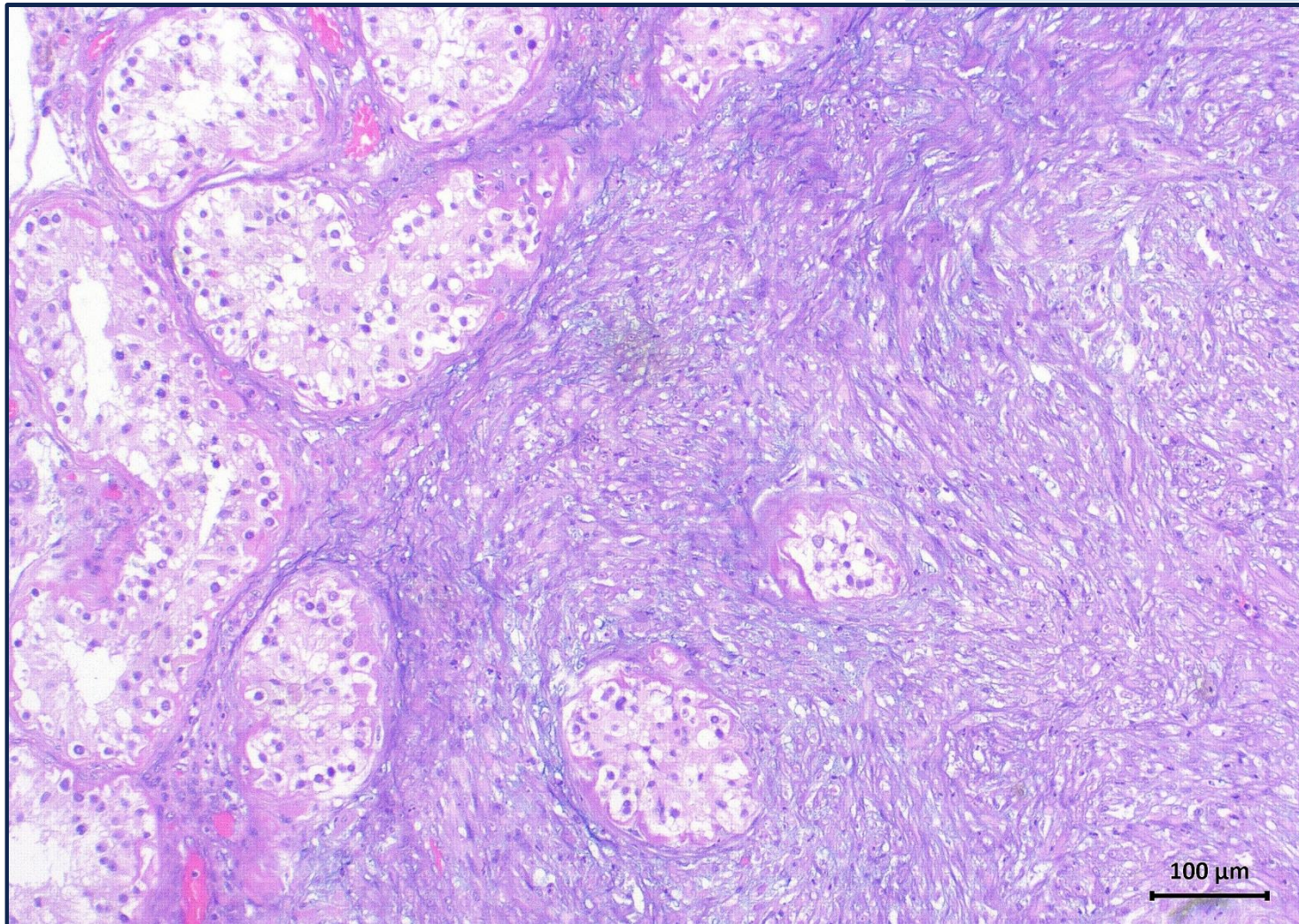
blurred boundaries of the tumor

HE



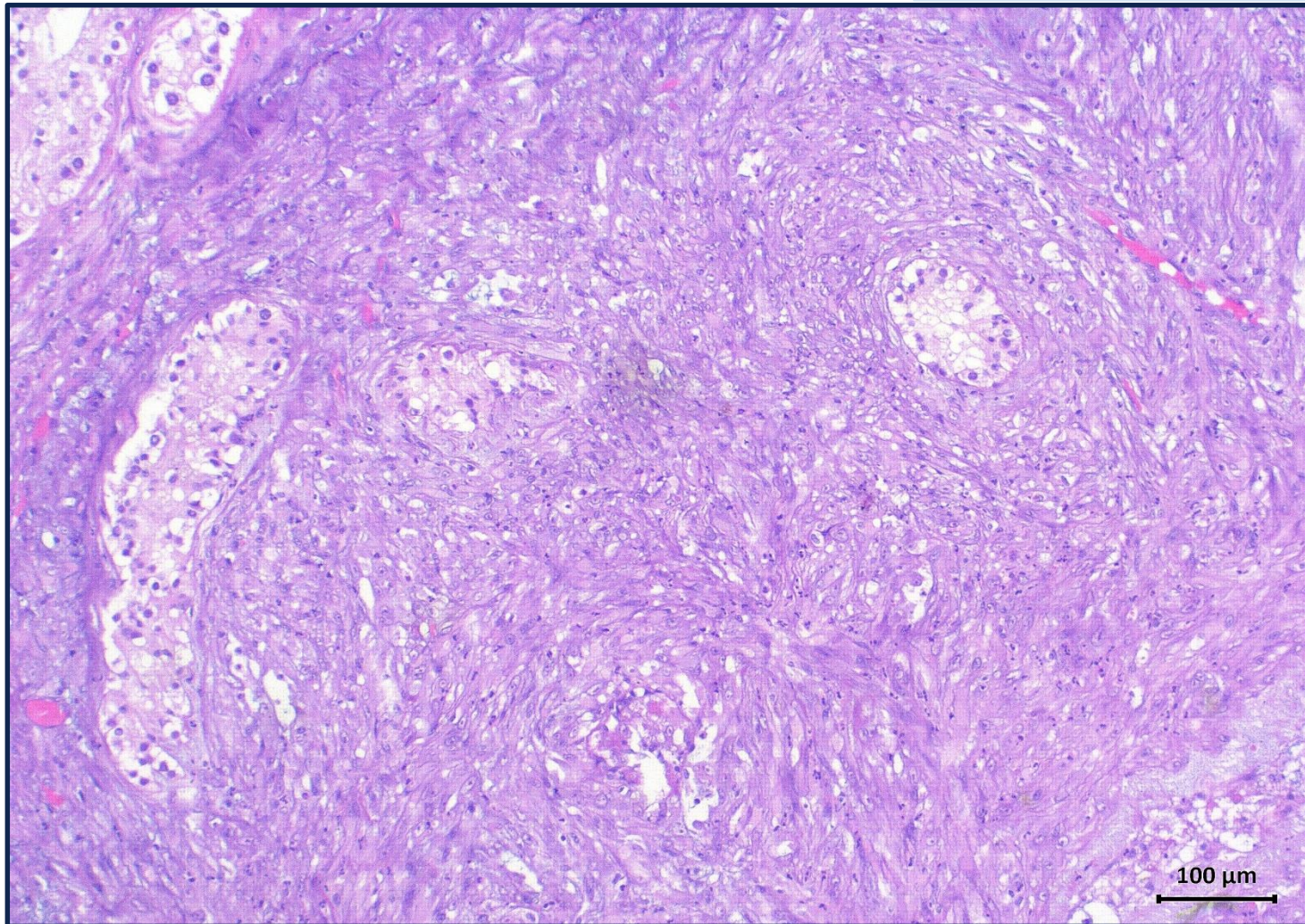
predominantly composed of fascicular organized spindle cells

HE



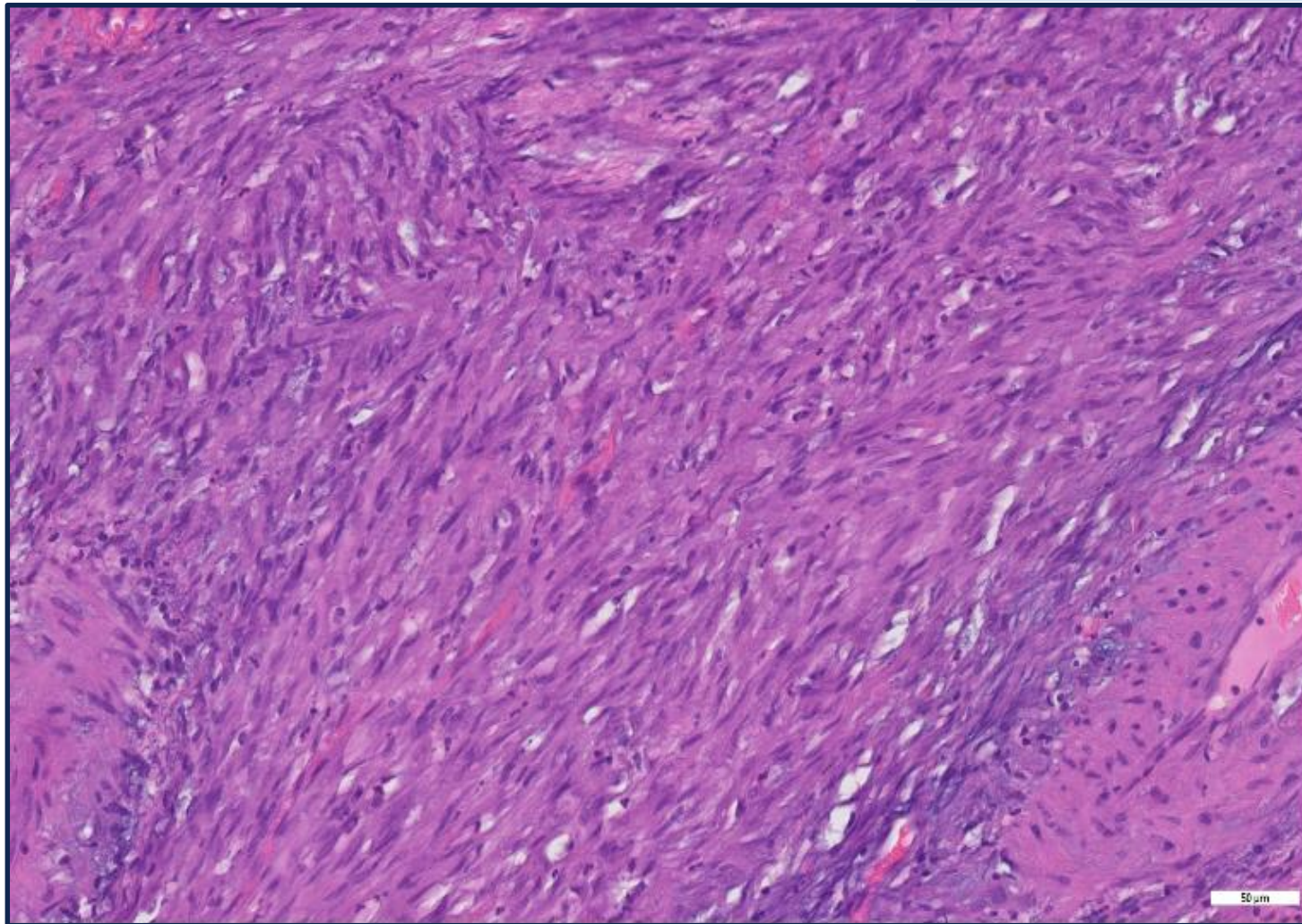
partially displacing and partially surrounding the seminiferous tubules

HE



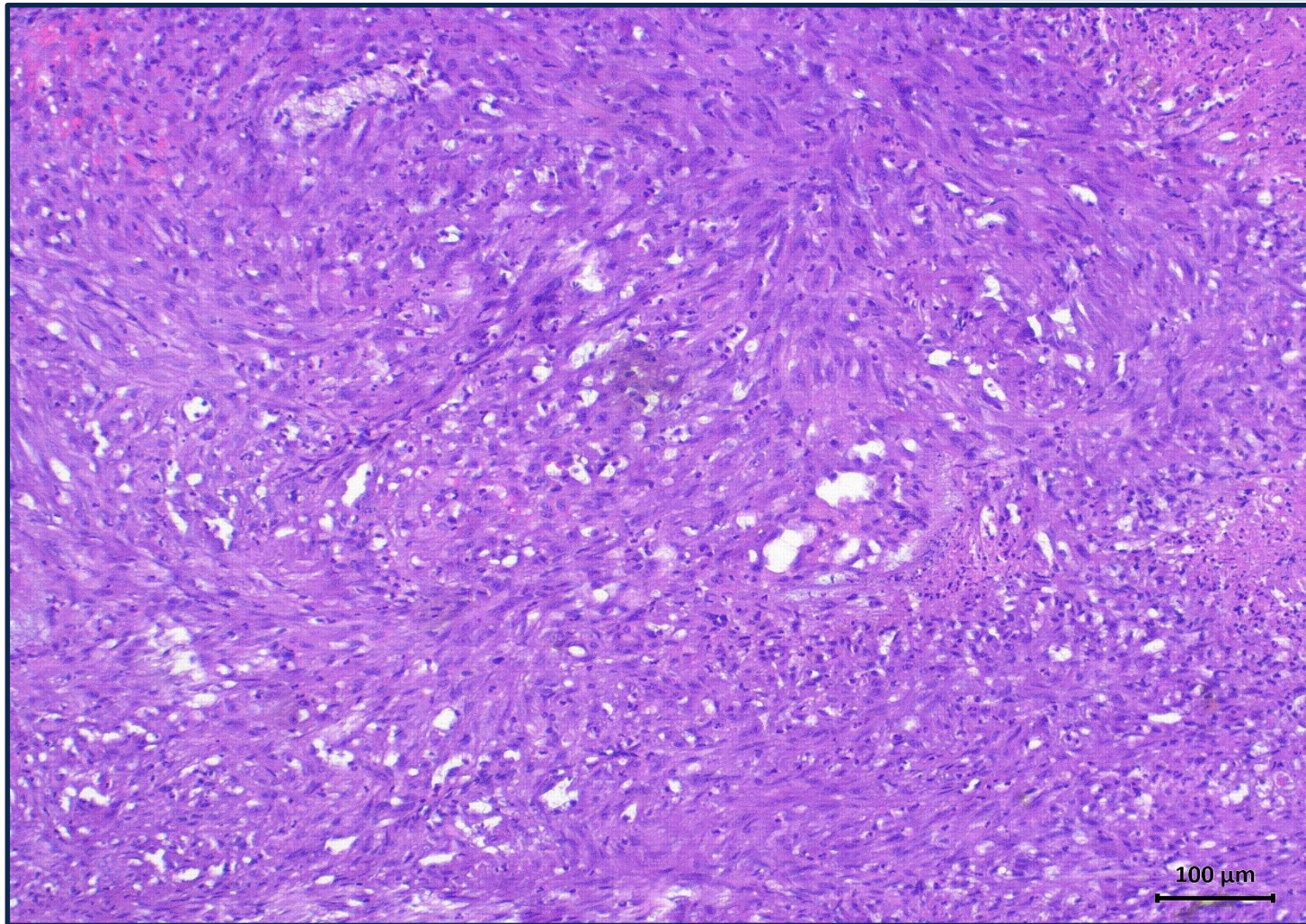
partially displacing and partially surrounding the seminiferous tubules

HE



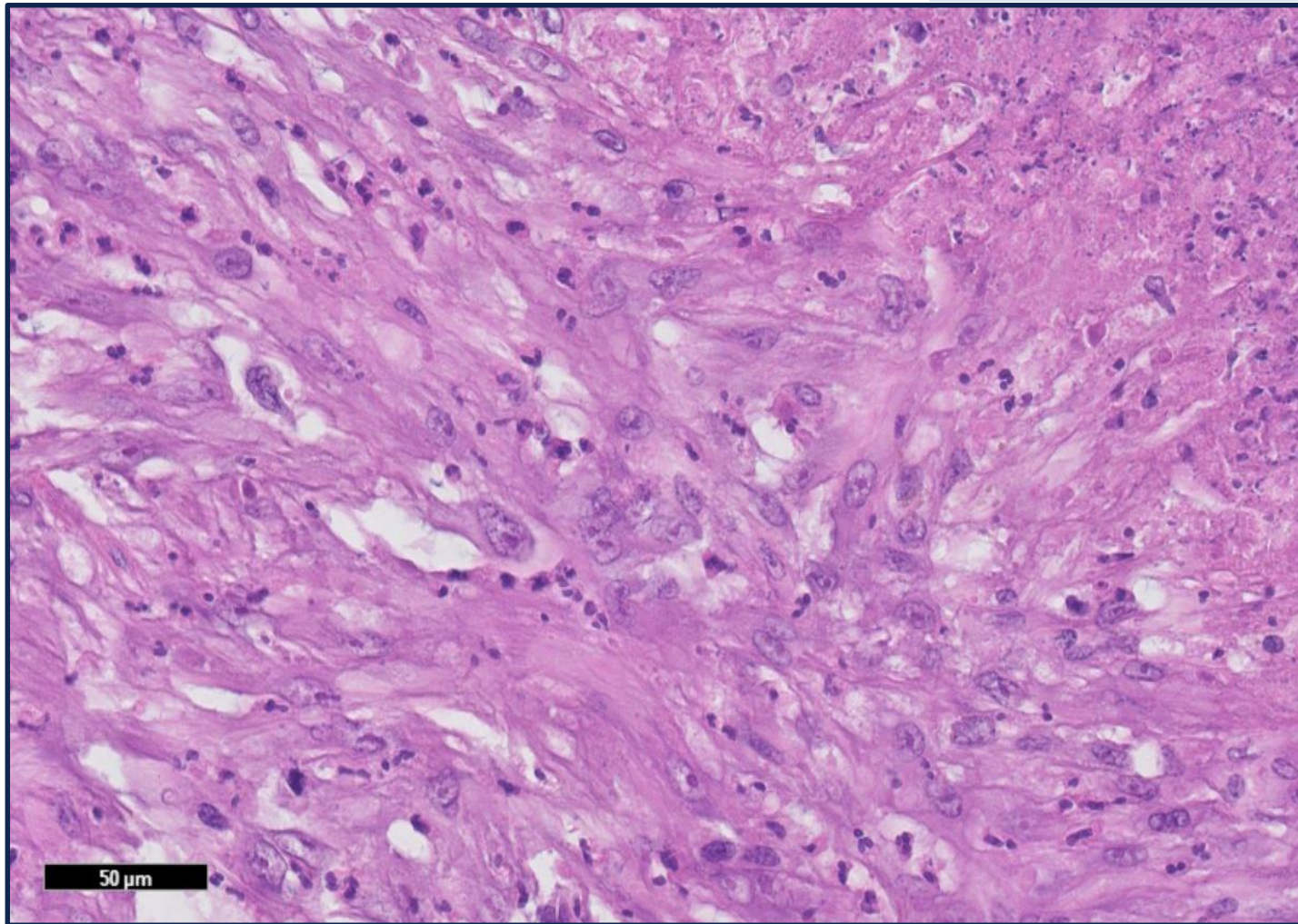
The tumor possessed cells eosinophilic cytoplasm. The vesicular nuclei showed a mild to moderate atypia and partially contained prominent nucleoli

HE



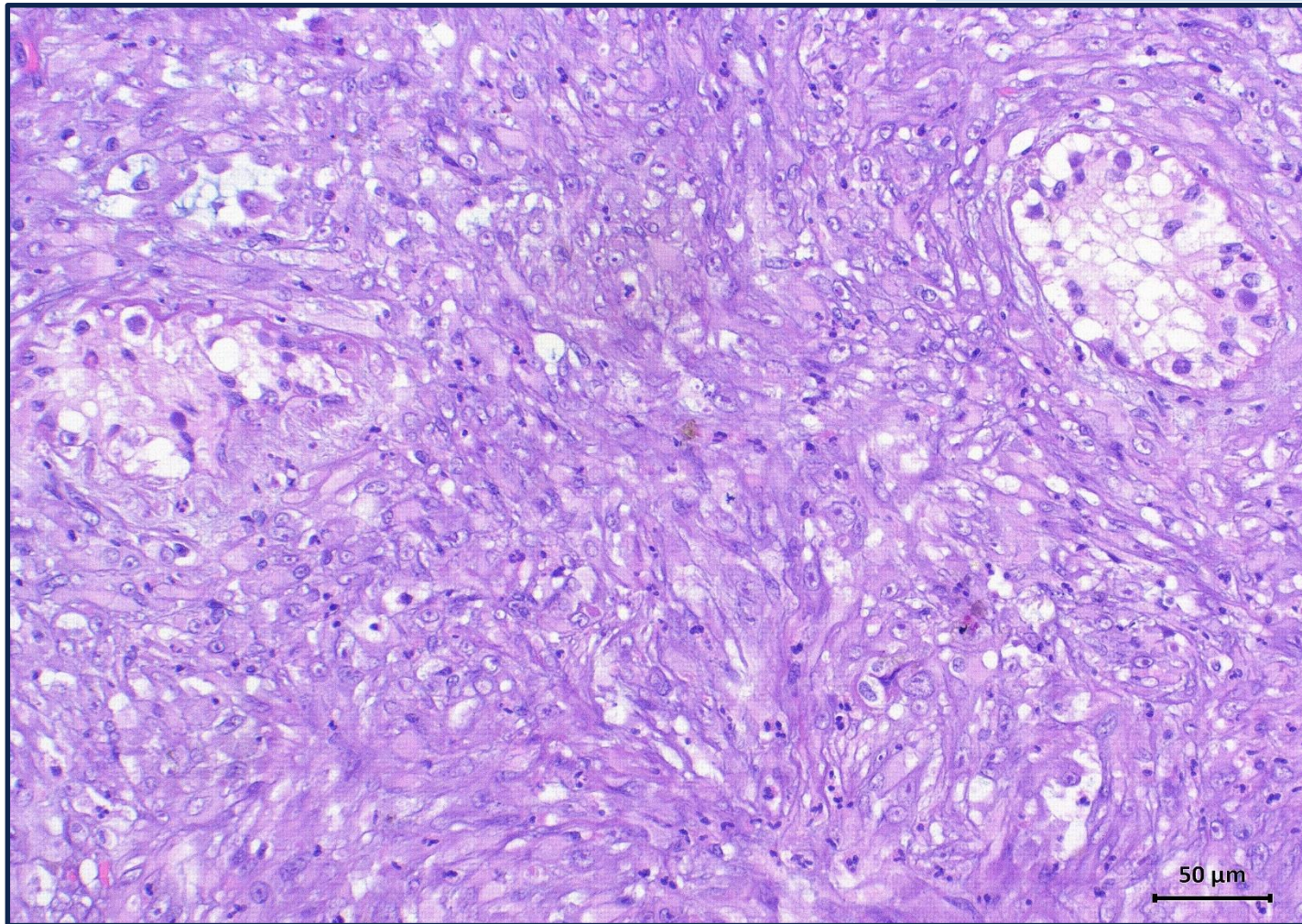
The tumor possessed cells eosinophilic cytoplasm. The vesicular nuclei showed a mild to moderate atypia and partially contained prominent nucleoli

HE



The stroma had an obvious granulocytic infiltrate. Relatively small areas of necrosis were present focally

HE



A minor component had an epitheloid appearance..

Morphological characteristics of the tumour

- Predominantly composed of spindle cells with fascicular growth pattern
- Minor epithelioid component
- Cells with eosinophilic cytoplasm
- Vesicular nuclei with mild to moderate atypia, partially with prominent nucleoli
- Small areas of necrosis
- Background infiltrate of neutrophilic granulocytes
- Maturing spermiogenesis in the adjacent testicular parenchyma

What is it?

- Germ cell tumour
- Sex cord stromal tumour
- Metastases
- Something very special?

Differential diagnosis



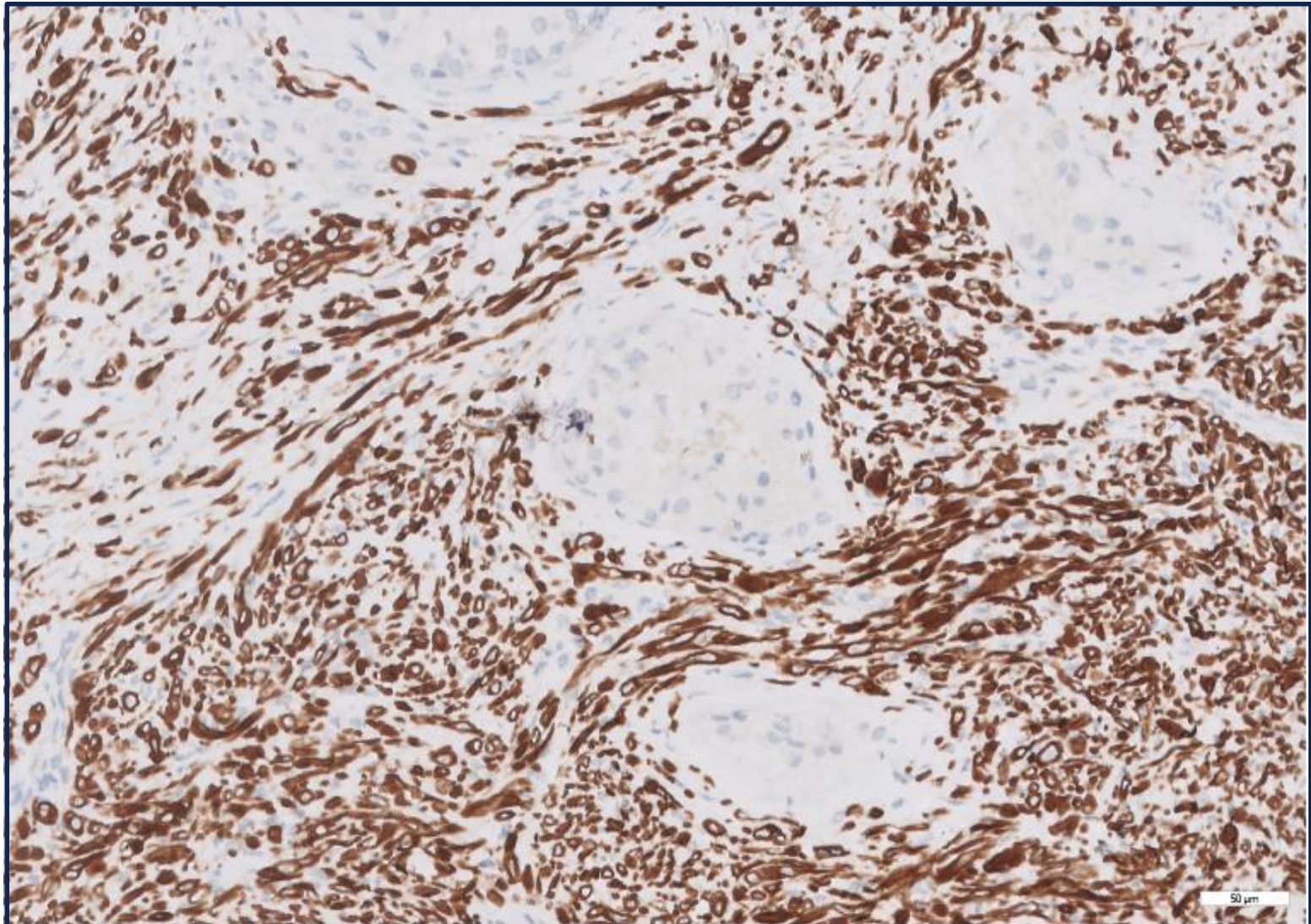
SALL-4
negative

SF-1, Inhibin, Calretinin, Melan-A, S-100, WT-1, CD56
negative

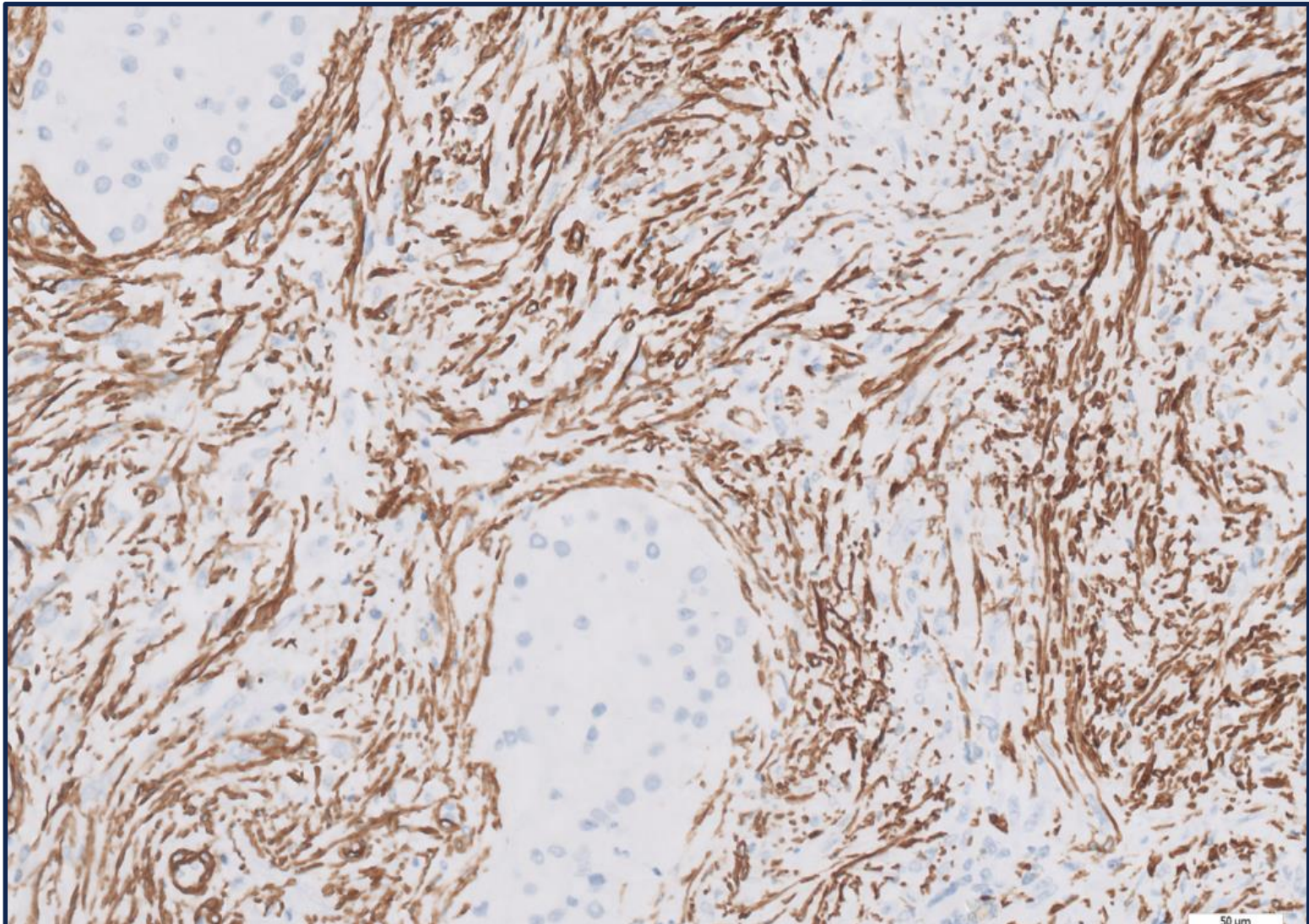
~~Germ cell tumour~~

~~Sex cord-gonadal stromal tumour~~

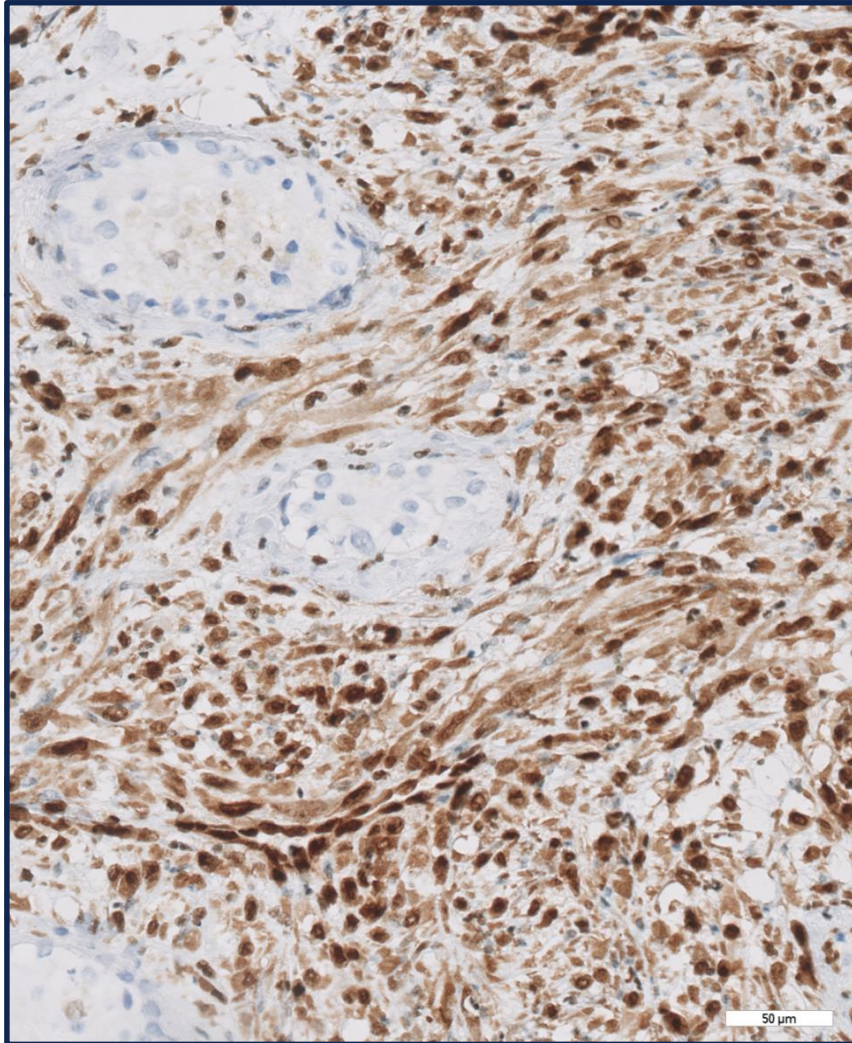
CK7



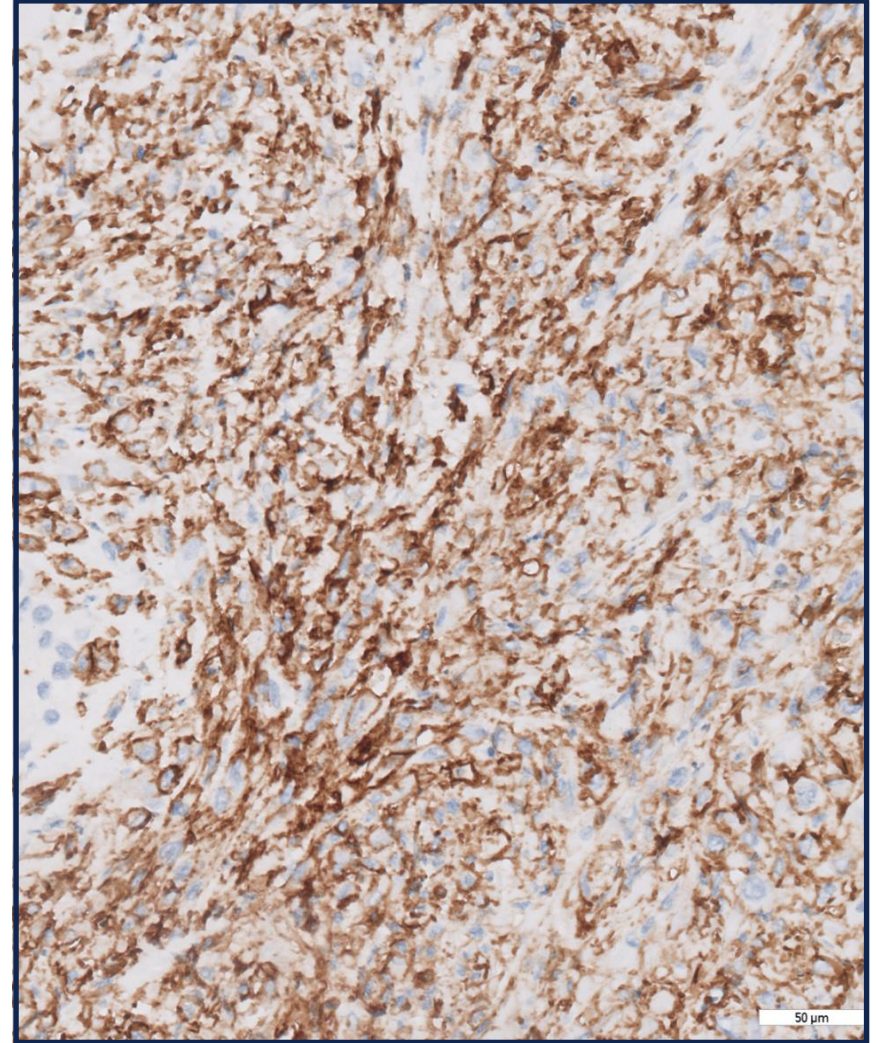
Actin



ERG



CD31



Immunohistochemical profile

Positive staining	Negative staining
Pancytokeratin	CD34
CK7	D2-40
Actin	EMA
CD31	ALK
ERG	
INI1	

Differential diagnosis



ALK
negative



~~Inflammatory myofibroblastic tumour~~

CD34 and EMA
negative
no loss of
INI1



~~Epithelioid sarcoma~~

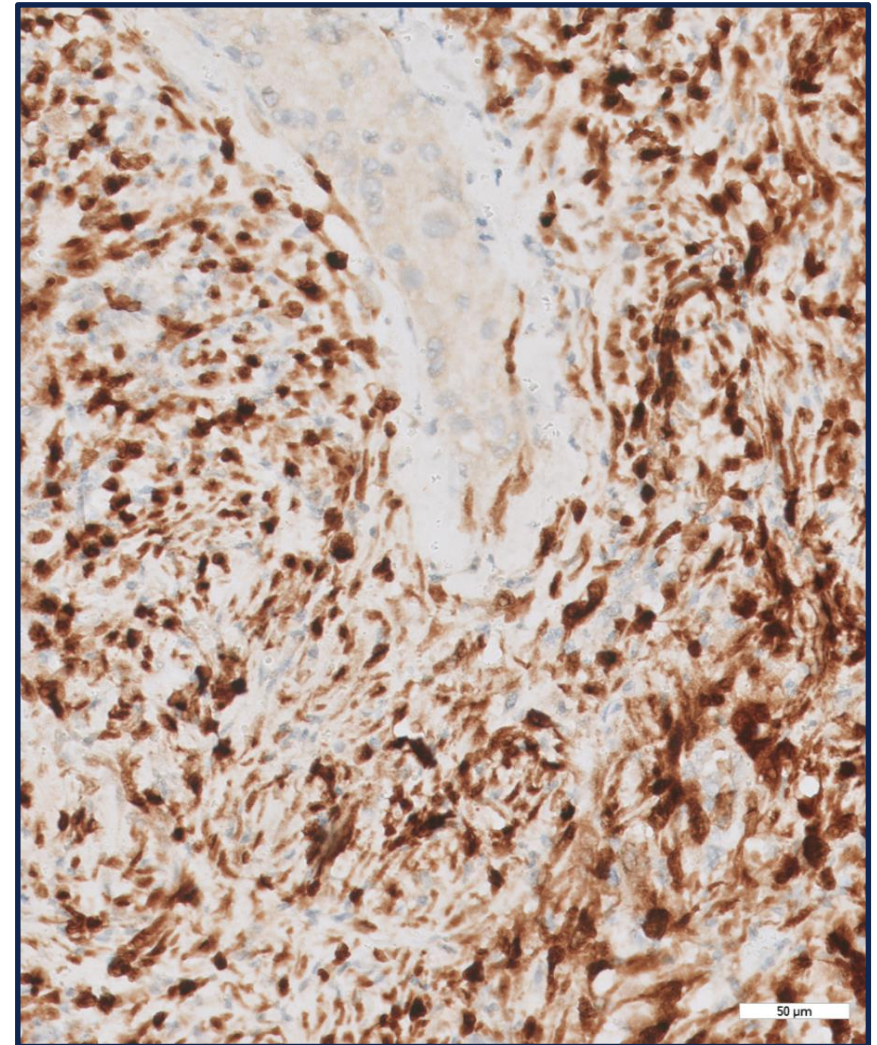
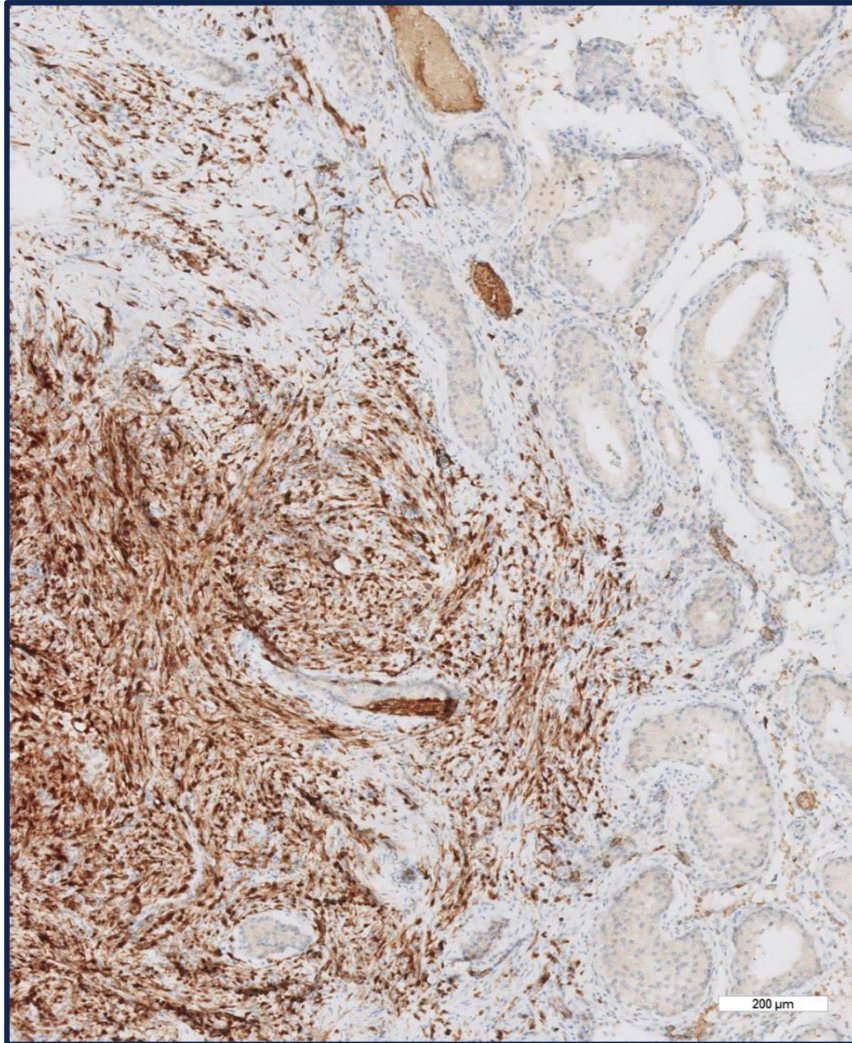
CD34 and D2-40
negative



~~Epithelioid haemangioendothelioma~~

Pseudomyogenic haemangioendothelioma?

FOSB



Immunohistochemical profile

Positive staining	Negative staining
Pancytokeratin	CD34
CK7	D2-40
Actin	EMA
CD31	ALK
ERG	
INI1	
FOSB	

CD34 and EMA **negative**



~~Epithelioid haemangioma~~

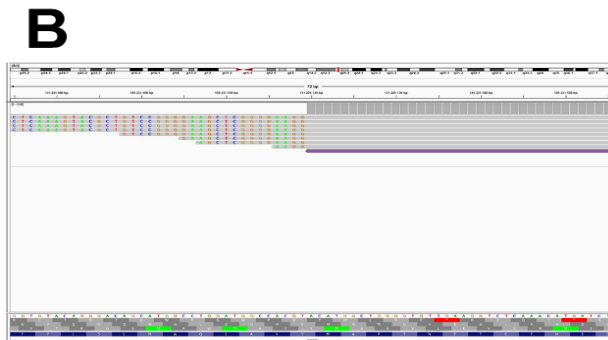
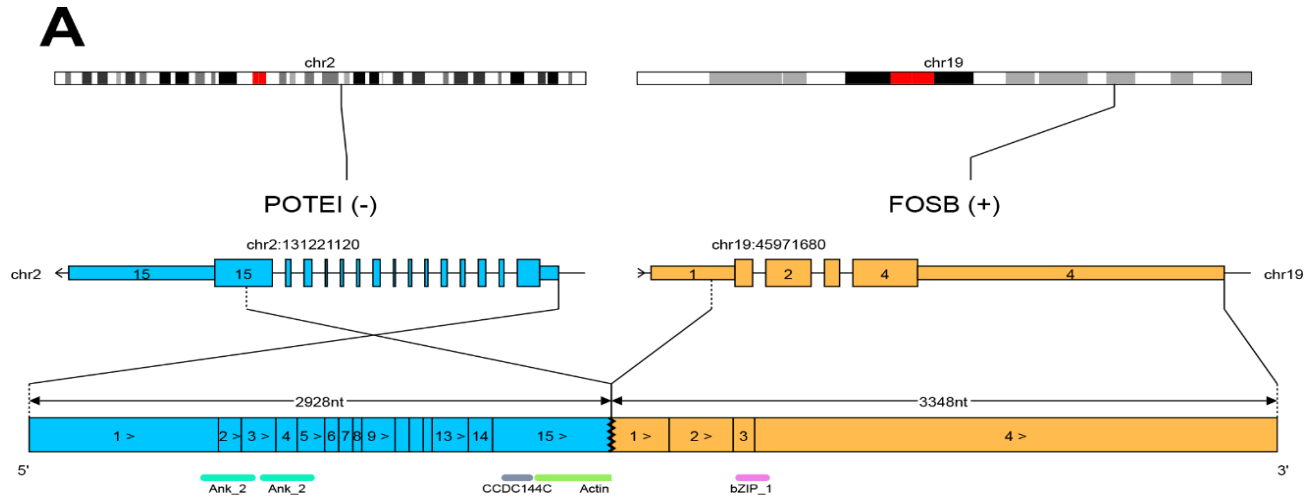
Pseudomyogenic hemangioendothelioma

- Endothelial neoplasm of intermediate biological behavior
- Young to middle aged male adults
- Multifocal tumour nodules in the lower limbs with involvement of dermis, subcutaneous tissue, muscle or bone.
- Further localizations: upper limbs, trunk, head and neck
- After surgical excision often local recurrence or development of additional tumor nodules in the same anatomic site.

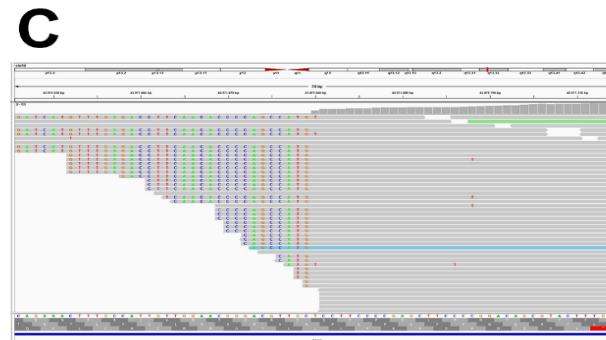
Pseudomyogenic hemangioendothelioma

- Gene translocations involving *FOSB*
- Most common gene fusions: *SERPINE1::FOSB* and *ACTB::FOSB*
- Further fusion partners: *WWTR1*, *CLTC* and *EGFL7*

Next-generation sequencing based fusion analysis



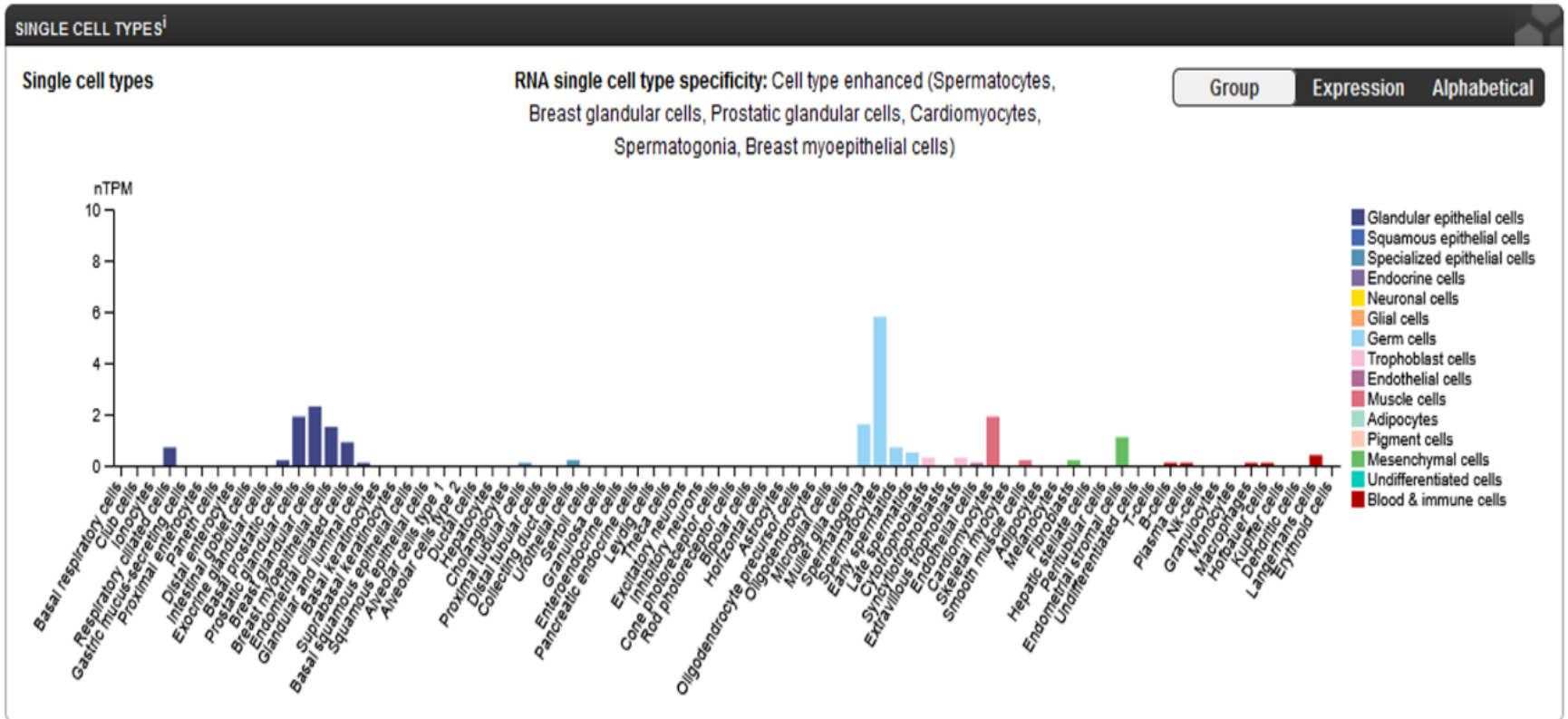
***POTE1* exon 15**



***FOSB* exon 1**

POTEI

- POTE ankyrin domain family member I
- Member of POTE-family
- Expression of POTEI is reported to be highest in testis
- Function in spermatid development?



Pseudomyogenic hemangioendothelioma

- Pseudomyogenic hemangioendothelioma is a rare tumor. It usually presents as multifocal tumor nodules (63.5%) in the lower limbs (56.1%) of males with an average age of 36 years.
- Pseudomyogenic Hemangioendothelioma is a tumor with diffuse borders and is composed of spindle shaped or epithelioid cells with eosinophilic cytoplasm. Irrespective of tumor localization, important differential diagnoses are the inflammatory myofibroblastic tumor, epithelioid sarcoma, epithelioid hemangioendothelioma and epithelioid hemangioma.

Summary

- First case of testicular pseudomyogenic hemangioendothelioma in a 54-years old patient
- Detection of a novel *POTEI:FOSB* gene fusion with breakpoints mapped to *POTEI* exon 15 and to *FOSB* exon 1
- Medical follow up: so far, no tumour recurrence
- Another example that you can learn almost the entire pathology in the testis

Histopathology



Histopathology 2022

Correspondence

Primary pseudomyogenic haemangioendothelioma of the testis with a novel *POTEL::FOSB* gene fusion

DOI: 10.1111/his.14697

© 2022 John Wiley & Sons Ltd.

Pseudomyogenic haemangioendothelioma is a rare endothelial neoplasm of intermediate biological behaviour. It usually presents as multifocal tumour nodules, often in different anatomical planes, in the lower limbs of males, with a peak incidence in young adults. The tumour is characterised by an up-regulation of *FOSB*, often based on a *FOSB* gene fusion. Several *FOSB* fusions have been described, mostly *SERPINE1::FOSB*- and *ACTB::FOSB* -fusions (each approximately 50%).^{1,2} In addition, novel *FOSB*

fusion partners such as *WWTR1*,³ *CLTC*⁴ and *EGFL7*⁵ were recently described in single cases.

Here, we report the first case, to our knowledge, of a pseudomyogenic haemangioendothelioma in testis. Together with this unusual anatomical location, the tumour harboured a novel *POTEL::FOSB* gene fusion.

A 54-year old male presented with a with a single 1.2 × 1.0 × 1.0 cm lesion in the left testicle. An orchiectomy was performed, based on the assumption of a malignant testicular neoplasia. Macroscopically, the tumour showed a reddish cut surface and ill-defined margins, located in the testicular parenchyma.

The histopathological examination revealed a tumour predominantly composed of spindle cells with a fascicular growth pattern, partially displacing, partially surrounding the seminiferous tubules (Figure 1A). A minor component had an epithelioid



Thanks to

Prof. Florian Haller, Prof. Robert Stöhr, Prof
Arndt Hartmann
Institute of Pathology, University Hospital
Erlangen, Friedrich-Alexander University
Erlangen-Nuremberg

Nina Behnert, Pathologie Nordhessen, Kassel

Ann-Kathrin Gersmann, Olga Dschun, Sara Hugo,
Juliane Schnalke, Annika Richter, Prof. Philipp
Ströbel
Institute of Pathology, University Medical
Center, Göttingen, Germany

Wilhelm Sander-Stiftung!

References

1. Kallen ME, Hornick JL. The 2020 WHO classification: What's new in soft tissue tumor pathology? *Am J Surg Pathol* 2021;**45**;e1-e23.
2. Walther C, Tayebwa J, Lilljebjorn H *et al.* A novel serpine1-fosb fusion gene results in transcriptional up-regulation of fosb in pseudomyogenic haemangioendothelioma. *J Pathol* 2014;**232**;534-540.
3. Panagopoulos I, Lobmaier I, Gorunova L, Heim S. Fusion of the genes *wwtr1* and *fosb* in pseudomyogenic hemangioendothelioma. *Cancer Genomics Proteomics* 2019;**16**;293-298.
4. Bridge JA, Sumegi J, Royce T, Baker M, Linos K. A novel *cltc-fosb* gene fusion in pseudomyogenic hemangioendothelioma of bone. *Genes Chromosomes Cancer* 2021;**60**;38-42.
5. Hakar MH, White K, Hansford BG, Swensen J, Davis JL. Novel *egfl7-fosb* fusion in pseudomyogenic haemangioendothelioma with widely metastatic disease. *Histopathology* 2021;**79**;888-891.
6. Bera TK, Zimonjic DB, Popescu NC *et al.* *Pote*, a highly homologous gene family located on numerous chromosomes and expressed in prostate, ovary, testis, placenta, and prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**;16975-16980.
7. Uhlen M, Fagerberg L, Hallstrom BM *et al.* Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 2015;**347**;1260419.

Niedersächsische Rätselecke

26.11.2022

Fall Nr. 3

Joachim Bernhards

Kathrin Henneicke

Institut für Pathologie, Neuropathologie und Molekularpathologie
Hannover Zentrum

Anamnese I

- 55 Jahre alter Patient, Nikotinabusus
- Z. n. cerebral metastasiertem CUP-Syndrom 2005
- Teilresektion li. Lungen-OL ohne histolog. Tumornachweis
- Z. n. Craniotomie bei Hirnmetastase eines PEC unklaren Ursprungs
- Z. n. multiplen Abszessen (Zähne, Gehirn – operative Resektion-, Leber mit Lebervenenenthrombose und Teilthrombose V. cava inf.)
- Bekannte Epilepsie
- Raumforderung der Parotis Anfang 2020 aufgefallen anlässlich Untersuchung bei notfallmäßiger Aufnahme in der Neurologie des Henriettenstifts, Verlegung in MKG-Klinik

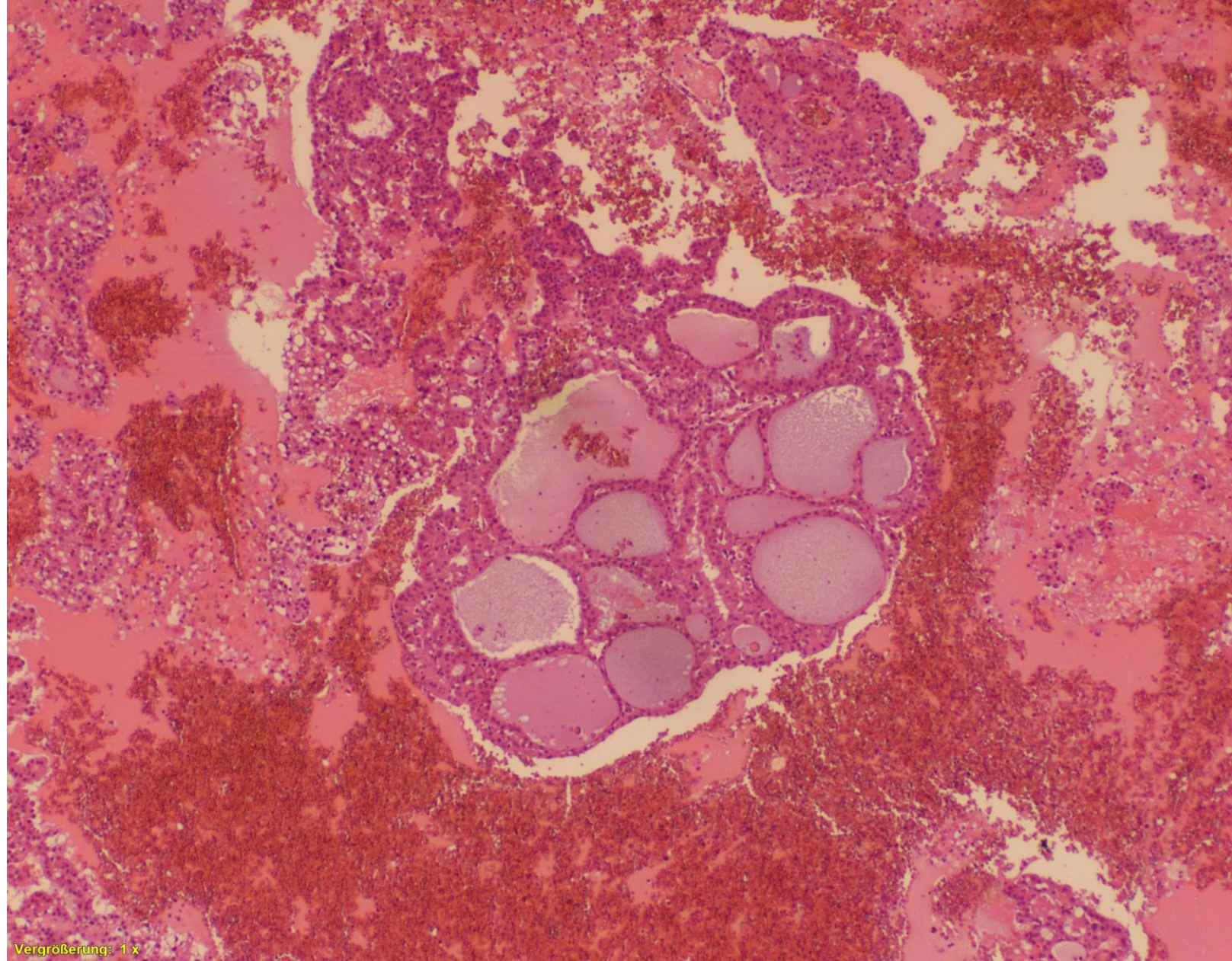
Anamnese II und Verlauf

- Teilresektion der Parotis in MKG-Chirurgie
- Vorschlag einer radikalen OP mit neck dissection vom Pat. abgelehnt.
- 2/2020 notfallmäßig in MHH wg. Krampfanfall, dabei im CT progrediente Raumforderung im Oberlappen re.
- 9/2021 stationär in MHH wg. COVID-19, Besserung unter Sauerstoffbehandlung ohne Beatmung; Entlassung des Pat. auf eigenen Wunsch gegen ärztlichen Rat.
- 5/2022 stationär wg. Pneumonie, V.a. Bronchial-Ca
- 11/2022 Pat. lehnt weiterhin onkologische Diagnostik und Therapie ab, schlechter AZ, kaum Kontakt zum Hausarzt.

Makroskopischer Befund

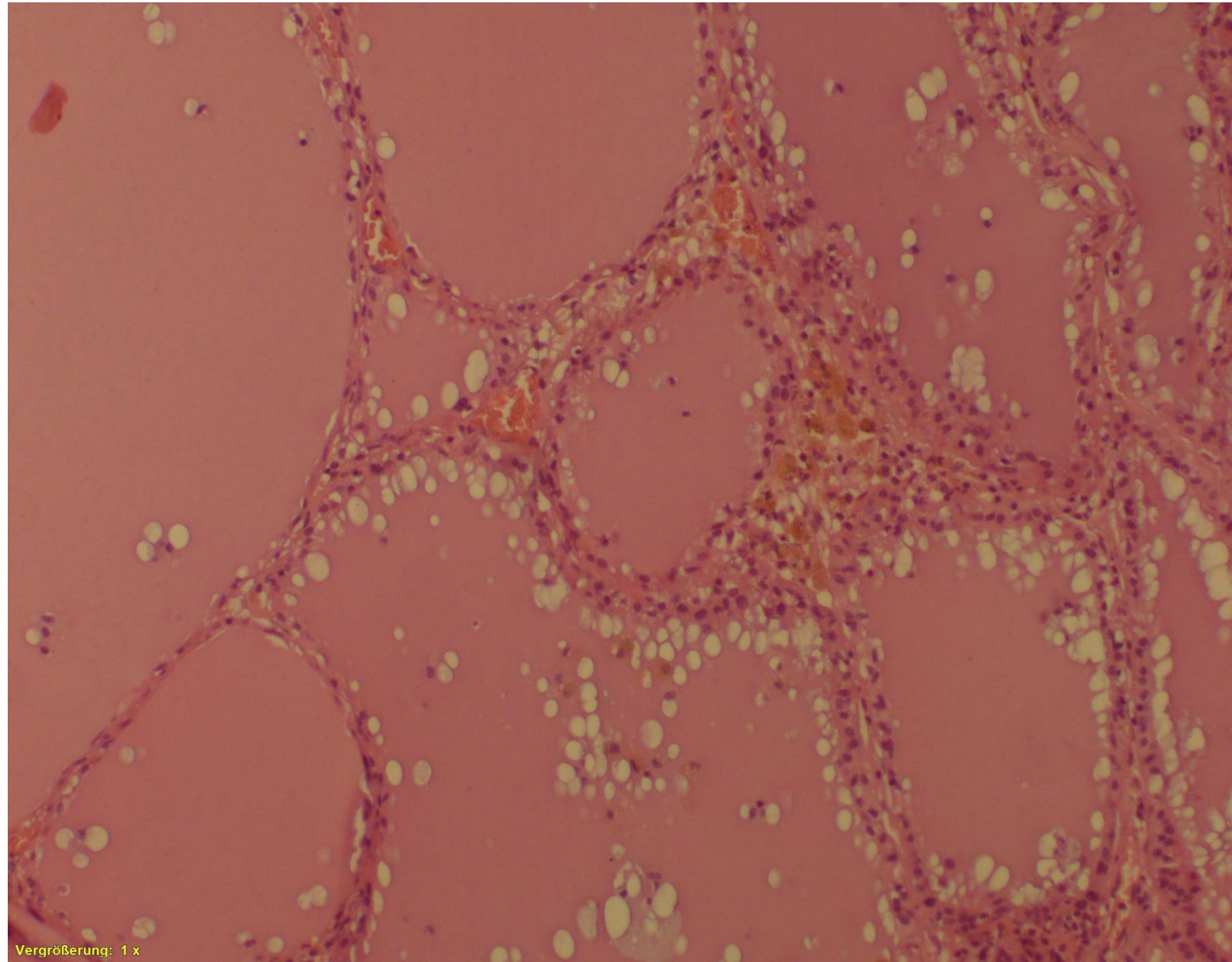
- Übersandt wurde ein Parotisteilresektat (klinisch von links) mit einer Ausdehnung von 50 x 35 x 20 mm, überwiegend glatt gekapselt. Auf der Schnittfläche fand sich zentral eine 15 mm große blutgefüllte Hohlrumbildung
- Mitübersandt ein 7 mm großer Lymphknoten aus dem Level 2b links (histologisch tumorfrei)

HE 4x

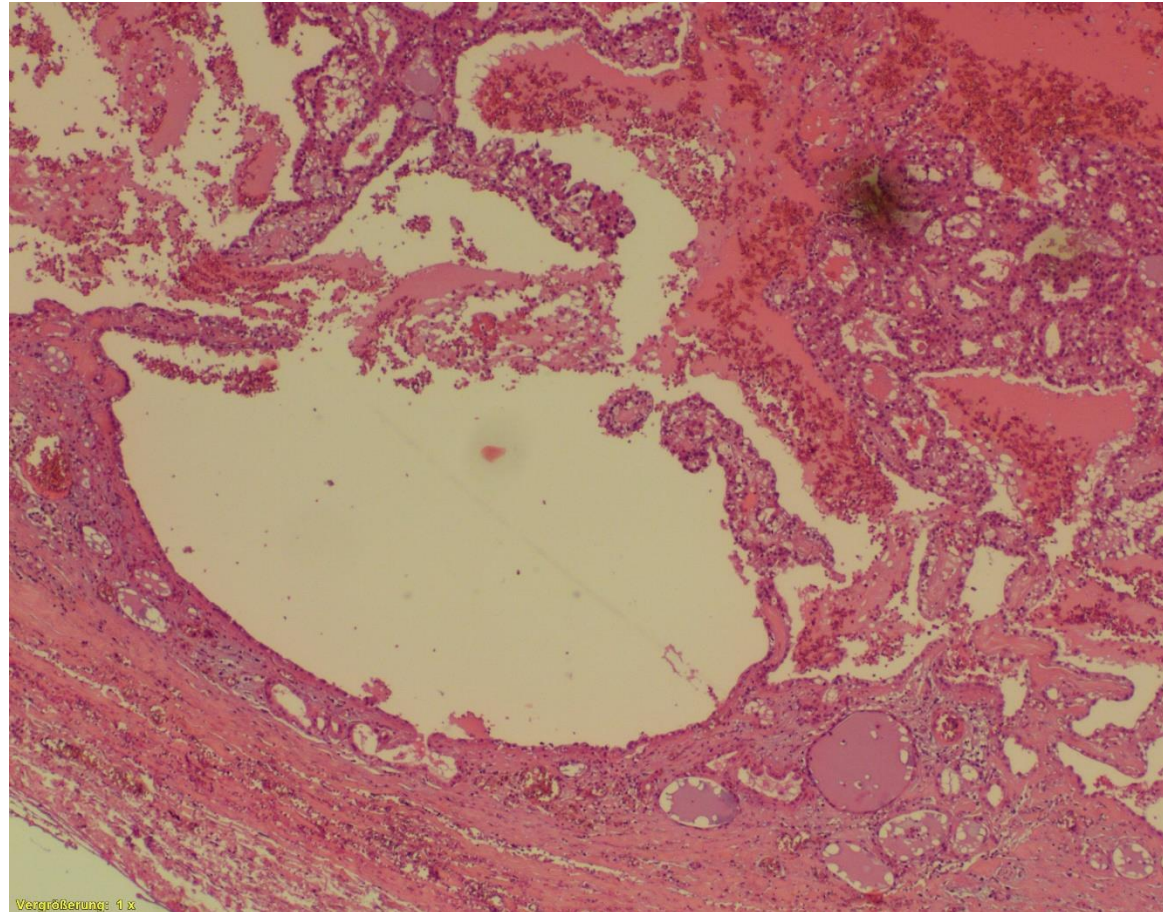


Vergrößerung: 1 x

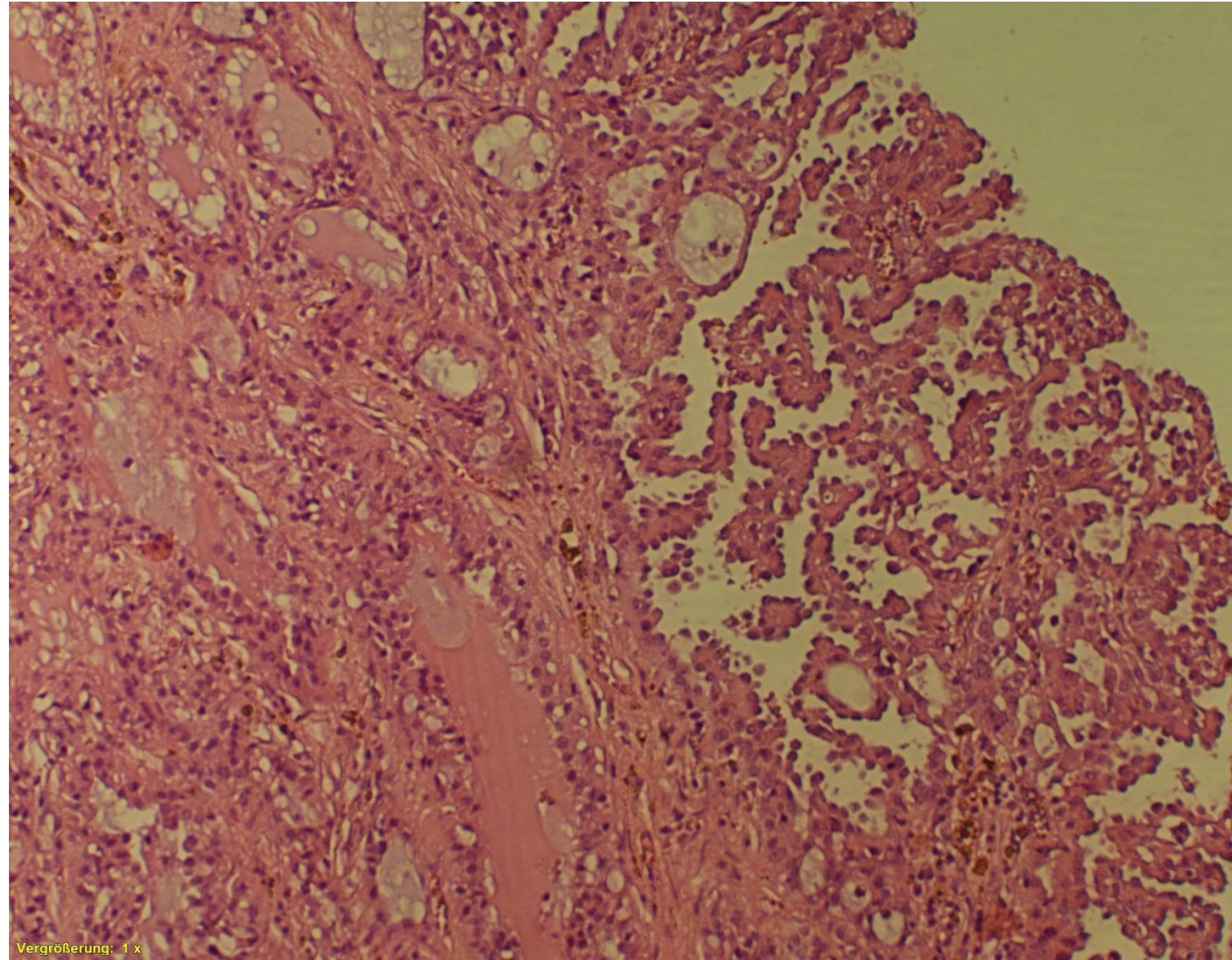
HE 10x



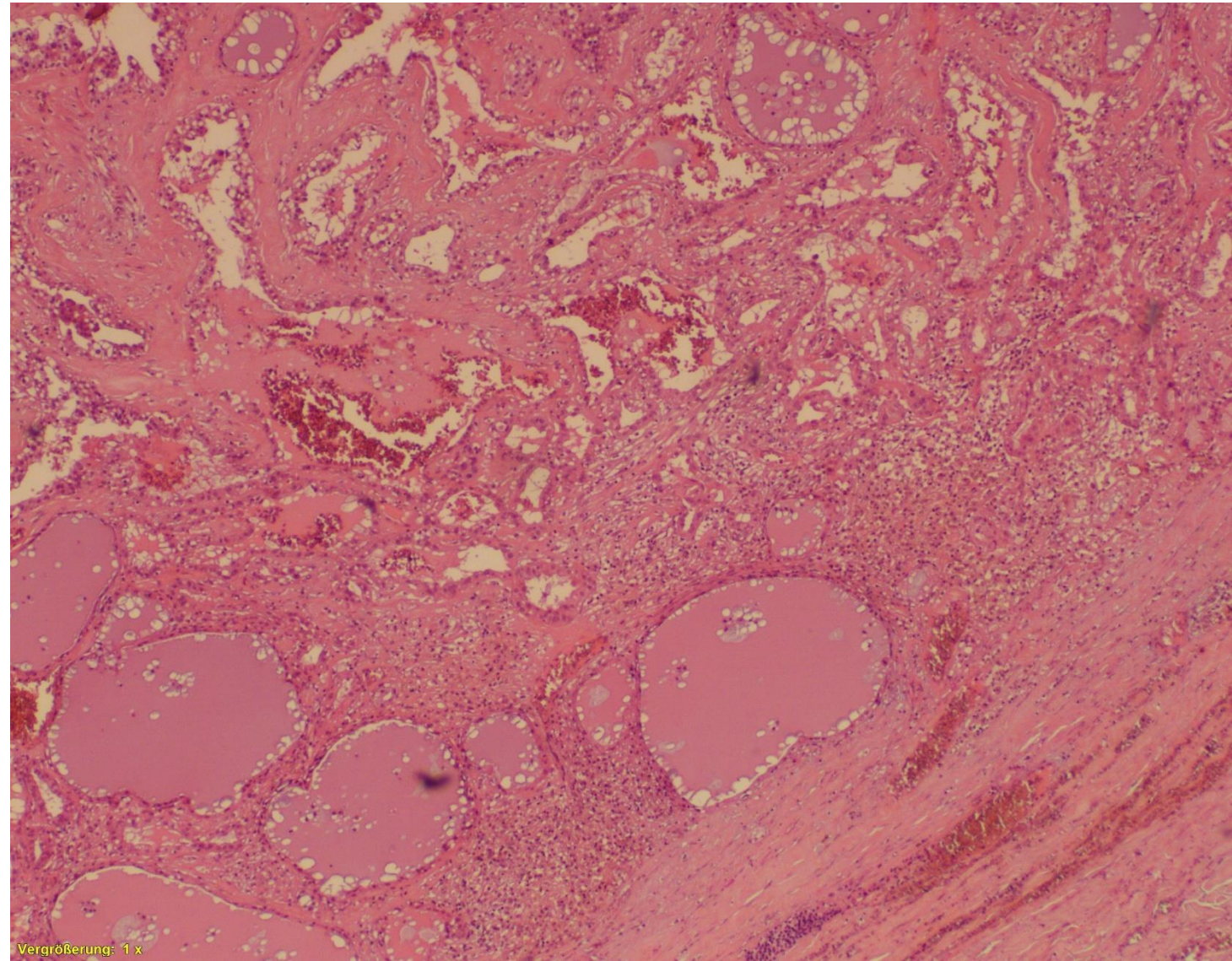
HE 4x



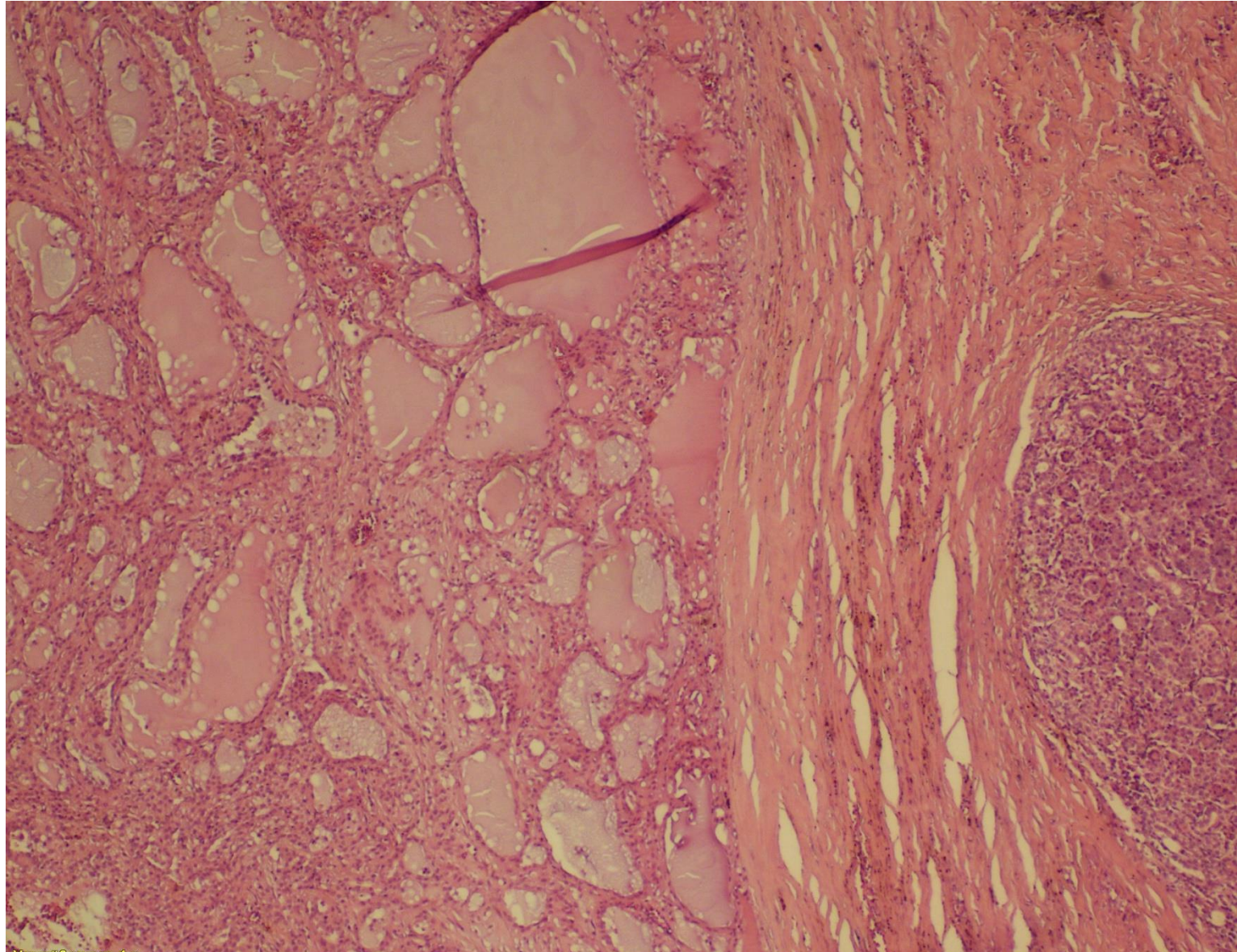
HE 10x



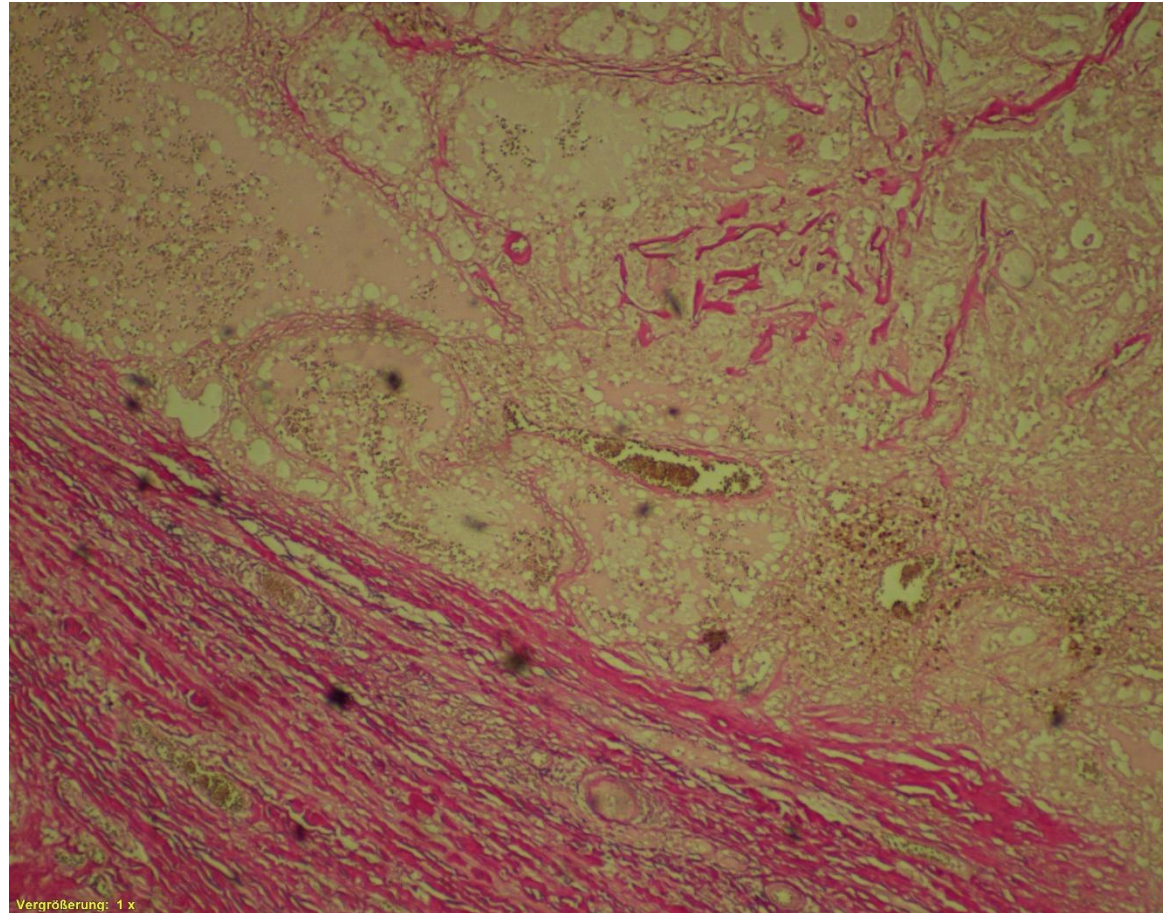
HE 4x



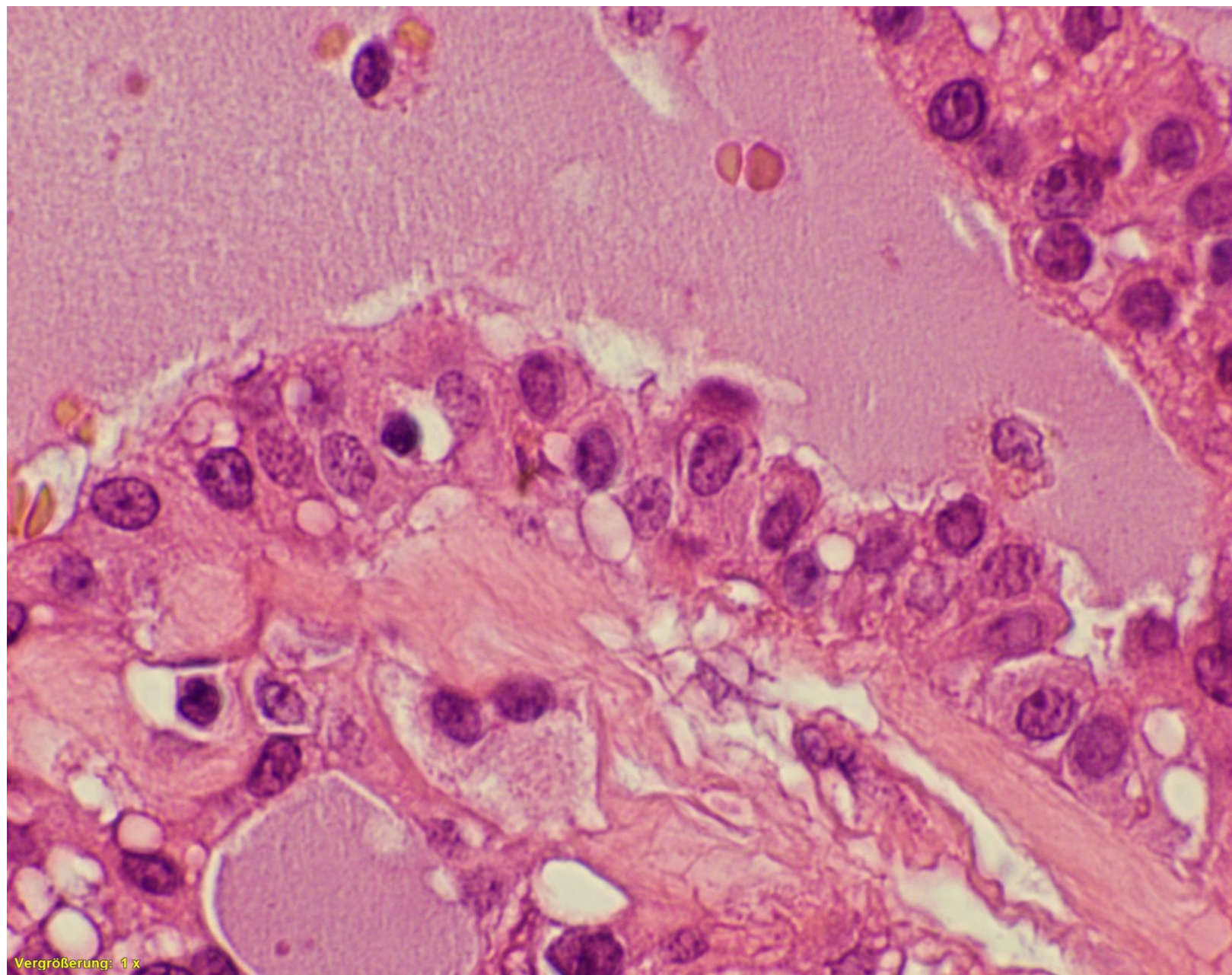
HE 4x



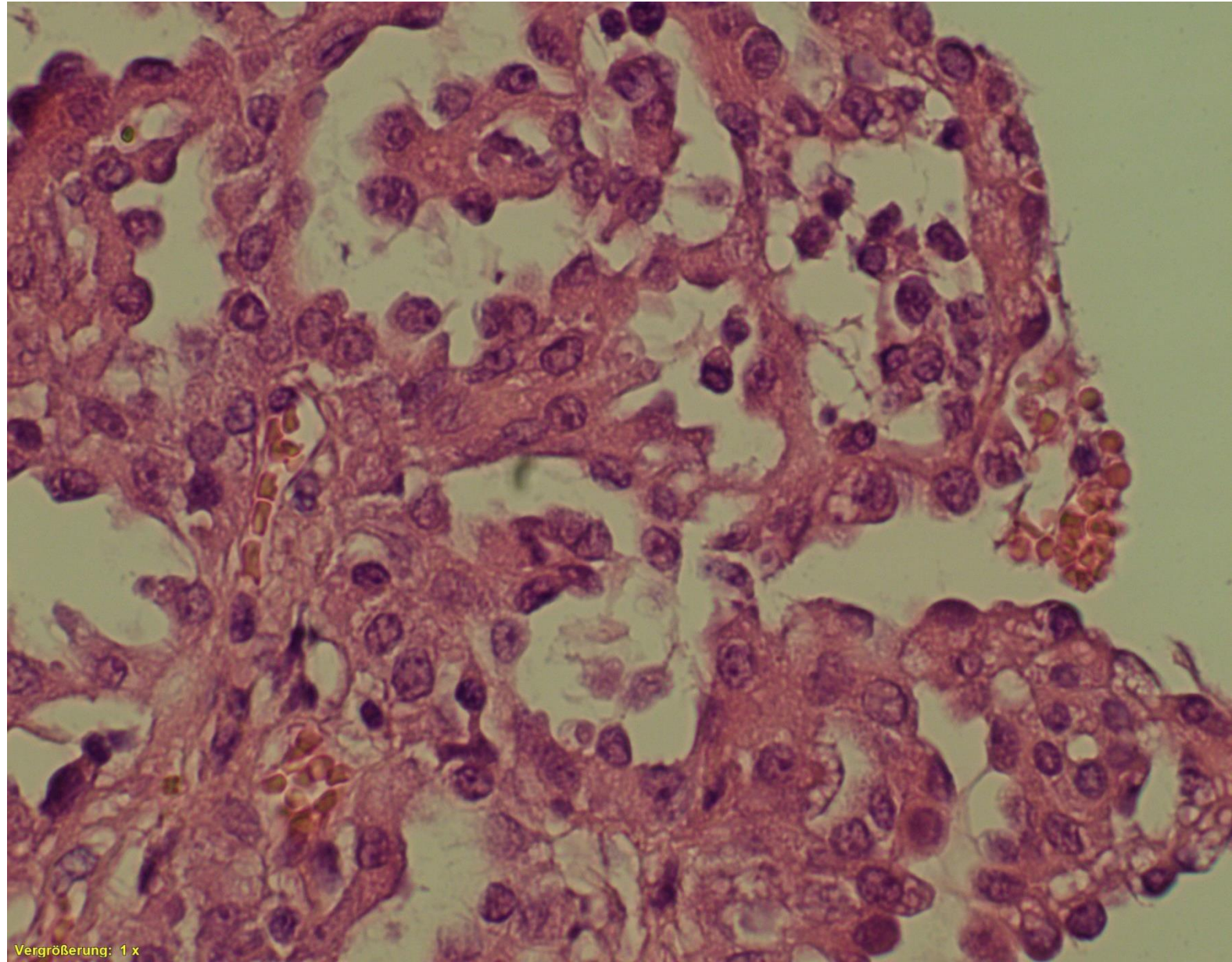
EVG 4x



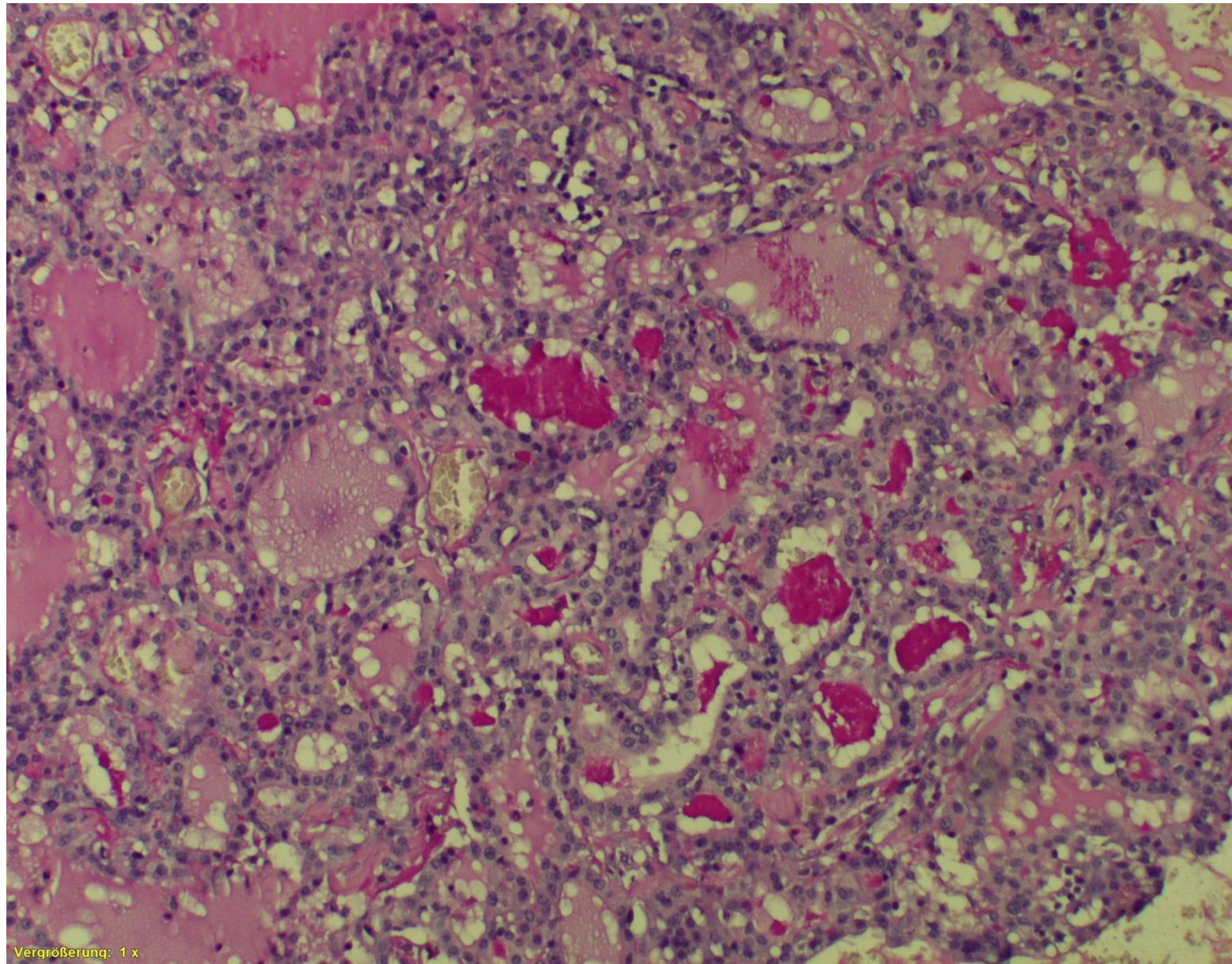
HE 40x



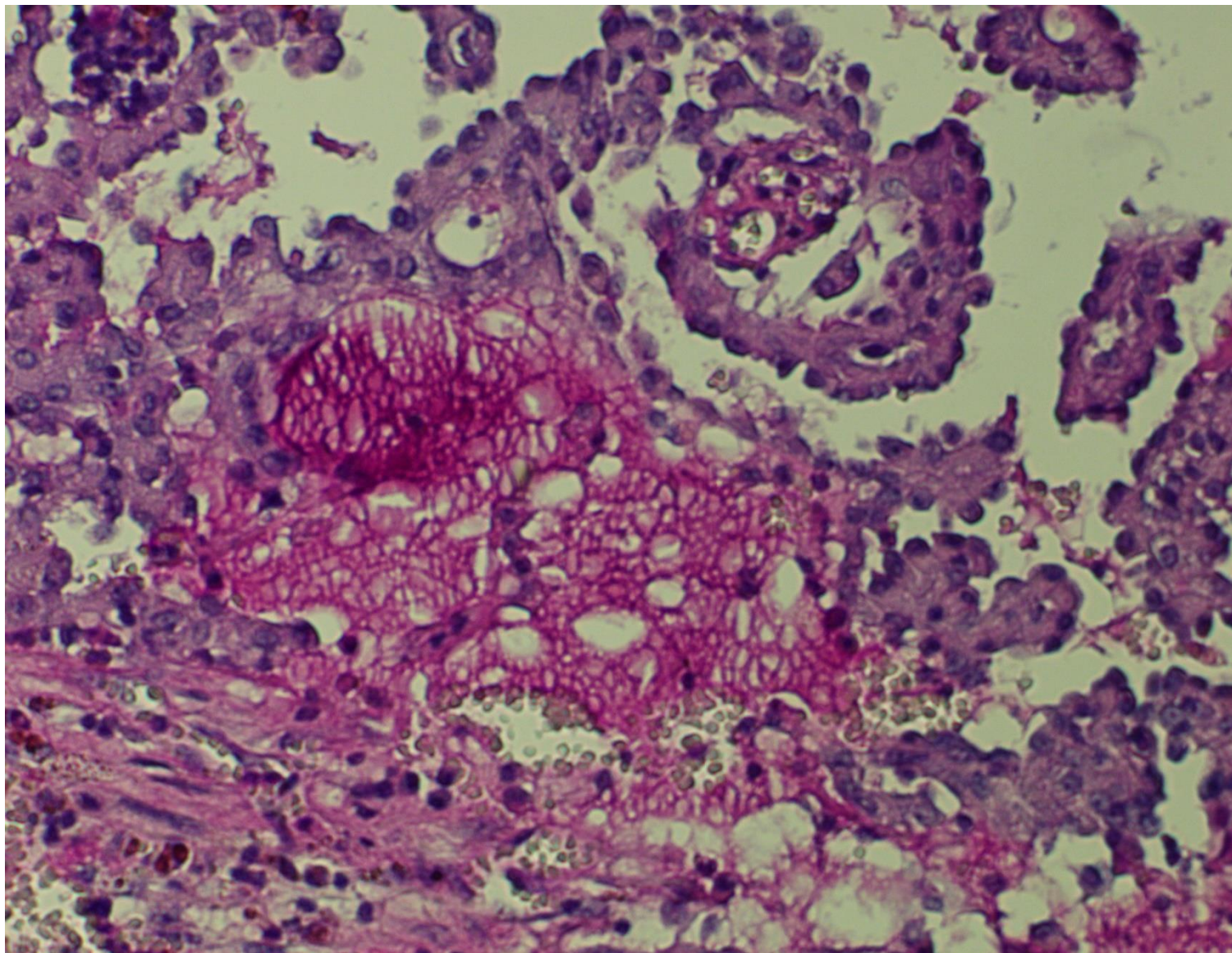
HE 40x



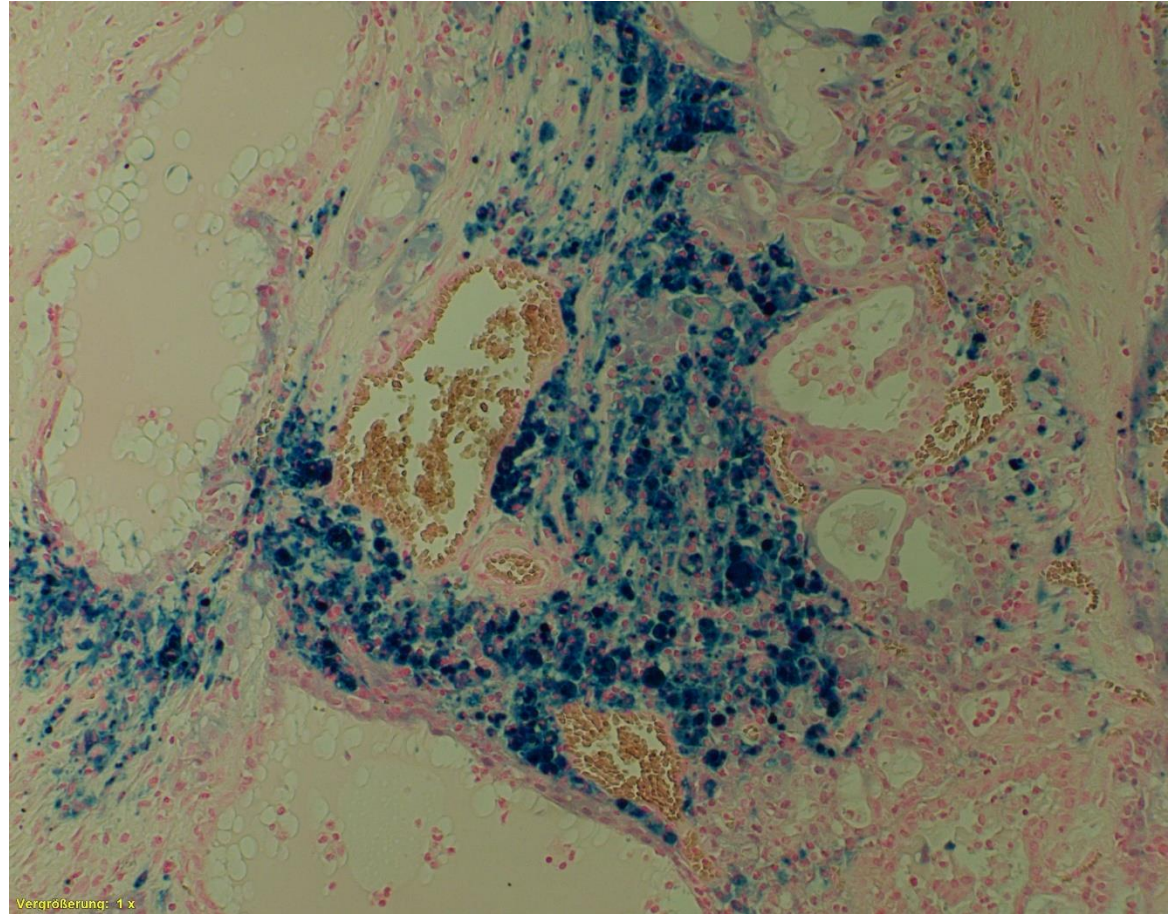
PAS



PAS 20x



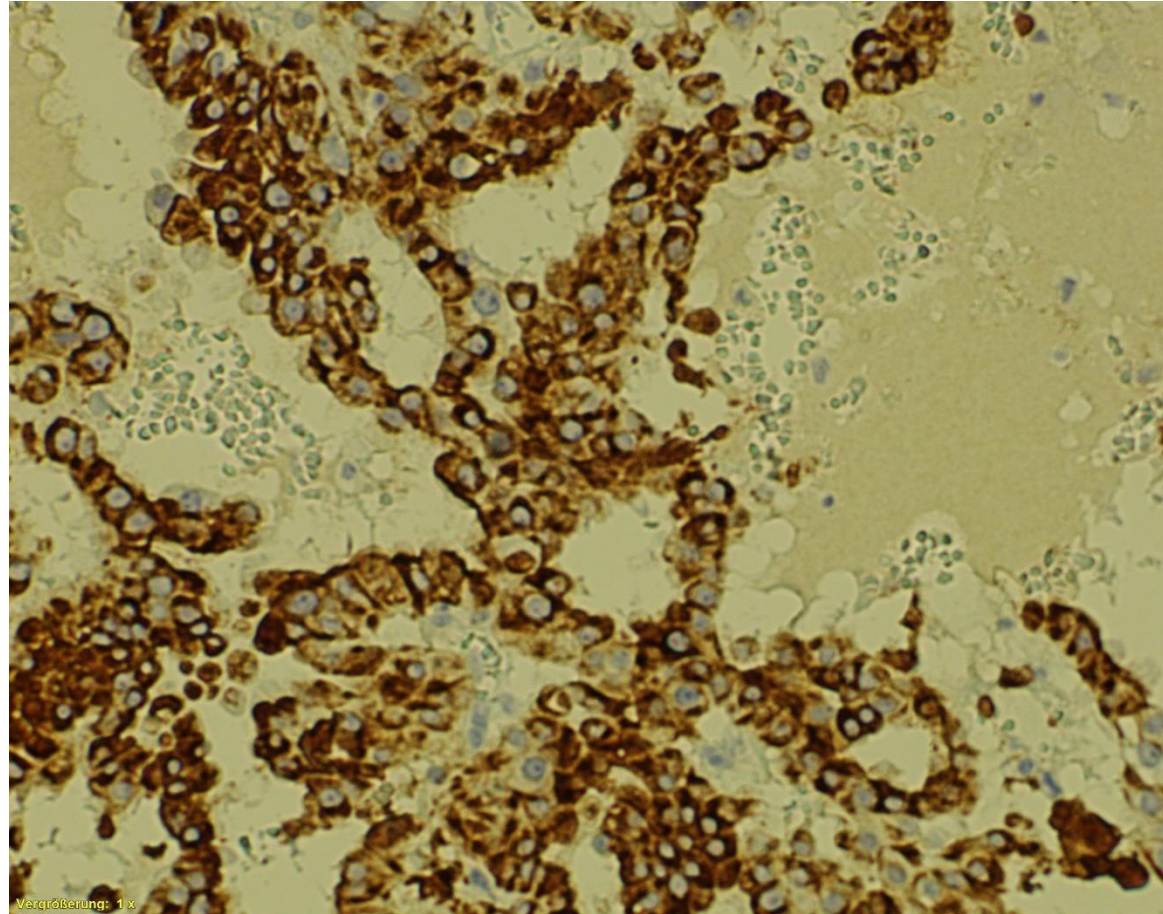
FE



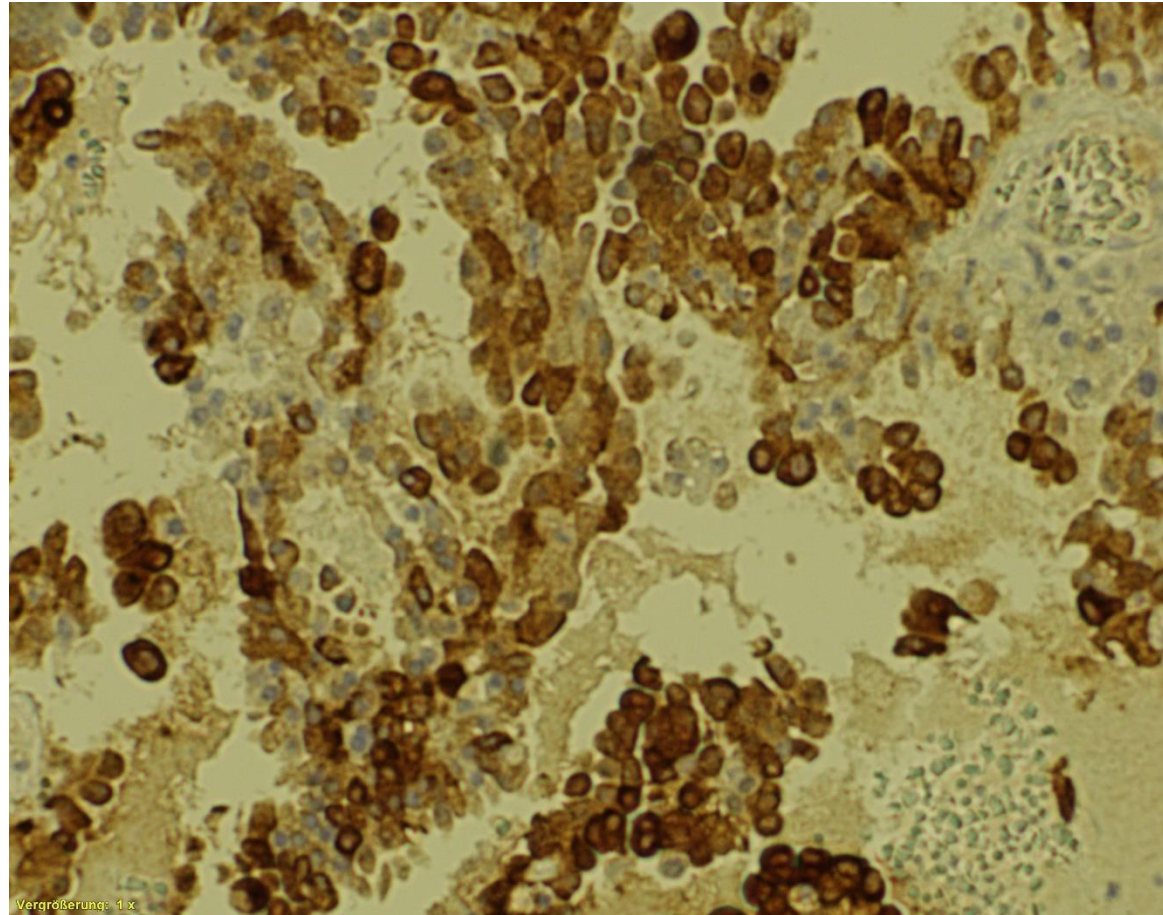
Mikroskopische Befunde

- Knotige Proliferation epithelialer Strukturen innerhalb des Parotisparenchyms, nicht randbildend
- Schilddrüsenartiges follikuläres Baumuster des Proliferats, auch papillär und zystisch
- Keine überzeugenden zellulären Atypien
- Kein eindeutiges invasives Wachstum
- Zentraler pseudozystischer Zerfall mit wechselnd alten Blutungen
- Örtliche Vernarbungen der Umgebung, keine Randbildung des Tumors, dieser jedoch mit 26 mm größer als makroskop. vermutet

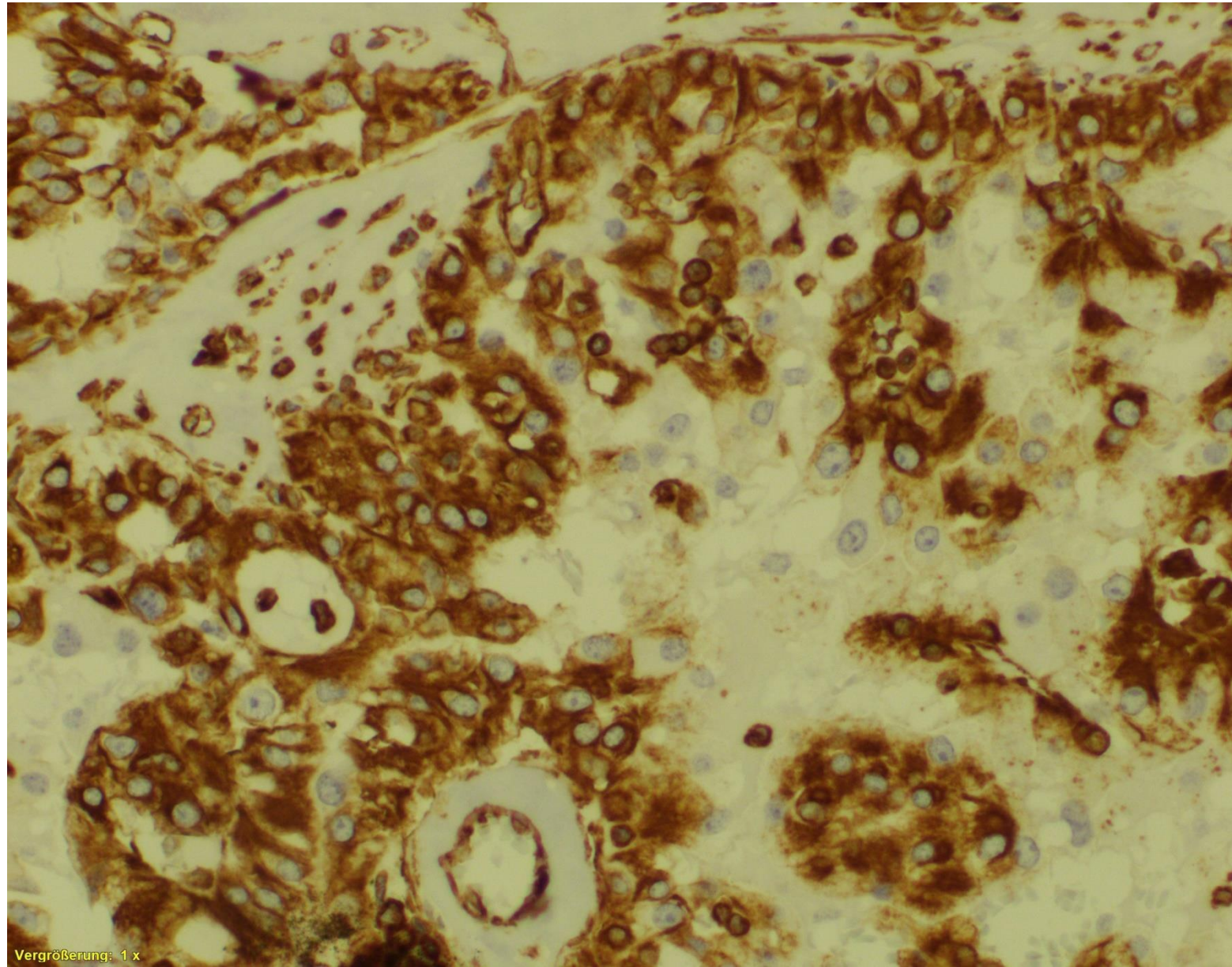
CK 19



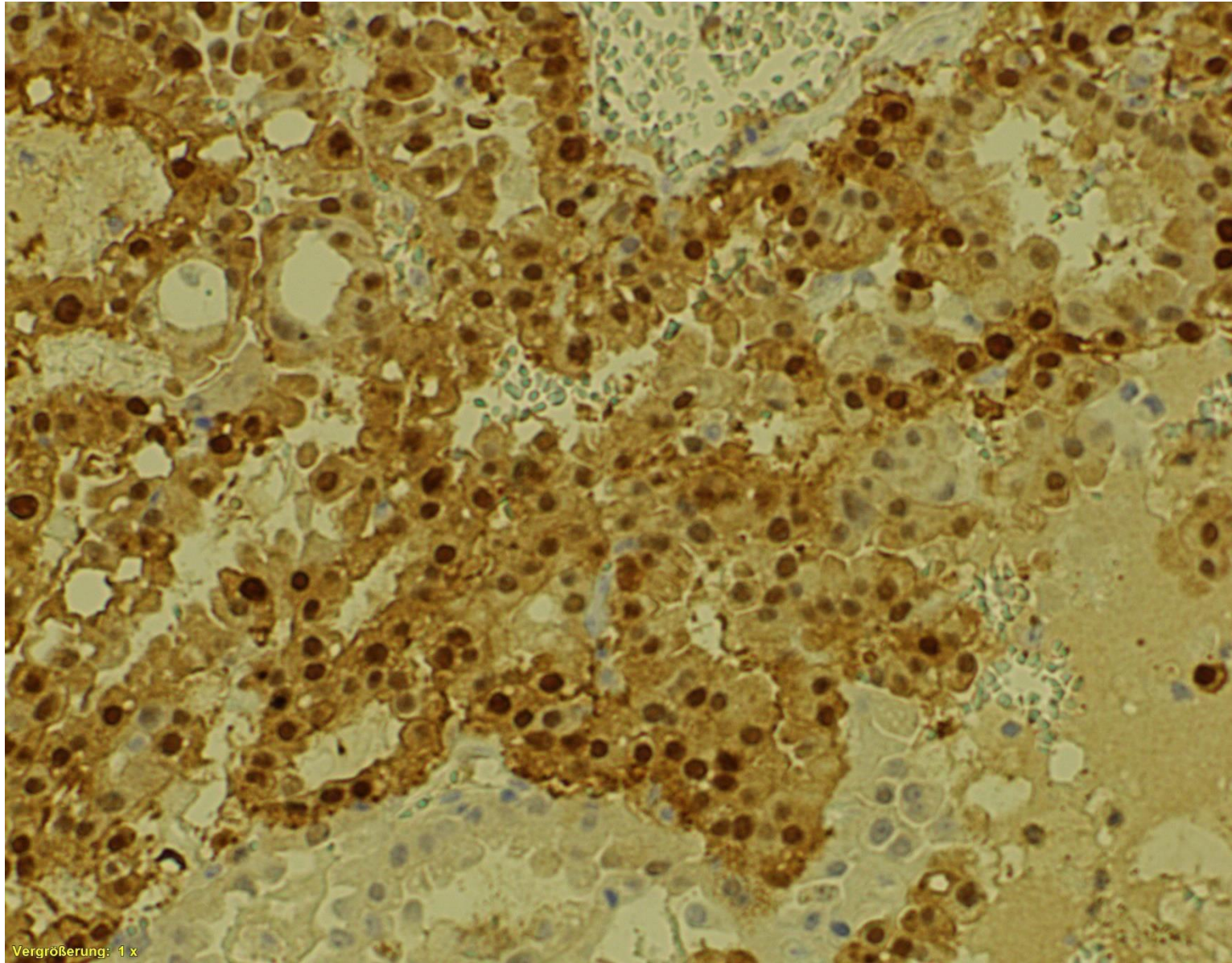
EMA



Vimentin



S-100



Immunhistochemische Befunde

- Negativität für Thyreoglobulin und TTF1
- Positivität für CK 19 und EMA
- Expression von Vimentin
- Positivität für S-100

Differentialdiagnostische Überlegungen

- A: Reaktive Veränderung?
- B: Metastase eines Schilddrüsenkarzinoms?
- C: Benigner primärer Parotistumor (sklerosierende polyzystische Adenose?)?
- D: Maligner primärer Parotistumor (Azinuszell-Ca?)?

Konsil Prof. Ihrler, München

Molekularpathologischer Befund:

RT-PCR zum Nachweis der Translokation t(12;15)(p13;q25) *ETV6-NTRK3*

Aus dem formalinfixierten und Paraffin-eingebetteten Gewebe wurde RNA isoliert und revers transkribiert. Anschließend wurden mit der cDNA zwei PCRs durchgeführt:

- I. Eine PCR zur Amplifikation eines für die cDNA der chimären *ETV6-NTRK3* mRNA spezifischen Produkts von 110 bp (OMIM 600618, *ETV6*; 191316, *NTRK3*).
- II. Eine PCR zur Amplifikation eines 222 bp und eines 283 bp Fragments der mRNA des *ABL*-Gens als Kontrolle für die Qualität der RNA-Extraktion und reversen Transkription.

Die Analyse der PCR-Produkte erfolgte mittels Agarosegelelektrophorese und anschließender Ethidiumbromidfärbung.

Molekularpathologische Beurteilung:

Die Kontroll-PCR zur Überprüfung der Qualität der cDNA ergab das zu erwartende Produkt von 283 bp. Außerdem konnte das für *ETV6-NTRK3*-Translokation spezifische Produkt von 110 bp amplifiziert werden.

Durch RT-PCR konnte damit im Untersuchungsmaterial die Translokation t(12;15)(p13;q25) *ETV6-NTRK3* nachgewiesen werden.

24.01.2020

Tanuja Singh

„Einschließlich einer positiven und dabei absolut spezifischen Mutationsanalyse ist hier zu diagnostizieren ein sog. **Sekretorisches Karzinom** der Ohrspeicheldrüse“

Erstbeschreibung

ORIGINAL ARTICLE

Mammary Analogue Secretory Carcinoma of Salivary Glands, Containing the *ETV6-NTRK3* Fusion Gene: A Hitherto Undescribed Salivary Gland Tumor Entity

Alena Skálová, MD, PhD,† Tomas Vanecek, PhD,‡ Radek Sima, MSc,‡ Jan Laco, MD,§
Ilan Weinreb, MD,|| Bayardo Perez-Ordóñez, MD, FRCPC,|| Ivo Starek, MD, PhD,¶
Marie Geierova, MD,# Roderrick HW. Simpson, MD,** Fabricio Passador-Santos, MD, ††
Ales Ryska, MD, PhD,§ Ilmo Leivo, MD, †† Zdenek Kinkor, MD, PhD,† and Michal Michal, MD**

Am J Surg Pathol 2010; 34: 599-608

„The biologic consequence of the translocation is the fusion of the transcriptional regulator (ETV6) with membrane receptor kinase (NTRK3) that activates cell proliferation and survival.“

Tumormerkmale

Abstract: We present a series of 16 salivary gland tumors with histomorphologic and immunohistochemical features reminiscent of secretory carcinoma of the breast. This is a hitherto undescribed and distinctive salivary gland neoplasm, with features resembling both salivary acinic cell carcinoma (AciCC) and low-grade cystadenocarcinoma, and displaying strong similarities to breast secretory carcinoma. Microscopically, the tumors have a lobulated growth pattern and are composed of microcystic and glandular spaces with abundant eosinophilic homogenous or bubbly secretory material positive for periodic acid-Schiff, mucicarmine, MUC1, MUC4, and mammaglobin. The neoplasms also show strong vimentin, S-100 protein, and STAT5a positivity. For this tumor, we propose a designation mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands (MASC). The 16 patients comprised 9 men and 7 women, with a mean age of 46 years (range 21 to 75). Thirteen cases occurred in the parotid gland, and one each in the minor salivary glands of the buccal mucosa, upper lip, and palate. The mean size of the tumors was 2.1 cm (range 0.7 to 5.5 cm). The duration of symptoms was recorded in 11 cases and ranged from 2 months to 30 years. Clinical follow-

up was available in 13 cases, and ranged from 3 months to 10 years. Four patients suffered local recurrences. Two patients died, 1 of them owing to multiple local recurrences with extension to the temporal bone, and another owing to metastatic dissemination to cervical lymph nodes, pleura, pericardium, and lungs. We have shown a t(12;15) (p13;q25) *ETV6-NTRK3* translocation in all but one case of MASC suitable for analysis. One case was not analyzable and another was not available for testing. This translocation was not found in any conventional salivary AciCC (12 cases), nor in other tumor types including pleomorphic adenoma (1 case) and low-grade cribriform cystadenocarcinoma (1 case), whereas *ETV6-NTRK3* gene rearrangements were proven in all 3 tested cases of mammary secretory carcinoma. Thus, our results strongly support the concept that MASC and AciCC are different entities.

Key Words: salivary gland, acinic cell carcinoma, secretory carcinoma, mammary type, molecular pathology, *ETV6-NTRK3* translocation

(*Am J Surg Pathol* 2010;34:599-608)

Sekretorisches Karzinom der Mamma

- Weniger als 0,1 % der Mammakarzinome
- Erstbeschreibung 1966, damals bei Kindern (7 Fälle)
- Später Beobachtung auch bei Erwachsenen
- Morphologie wie beschrieben
- Immunhistochemisch meist triple-negativ, manchmal schwache ER/PR-Positivität
- Pathognomonische ETV6-NTRK3 Genfusion
- Zumeist indolenter Verlauf

Azinuszell-Ca der Parotis

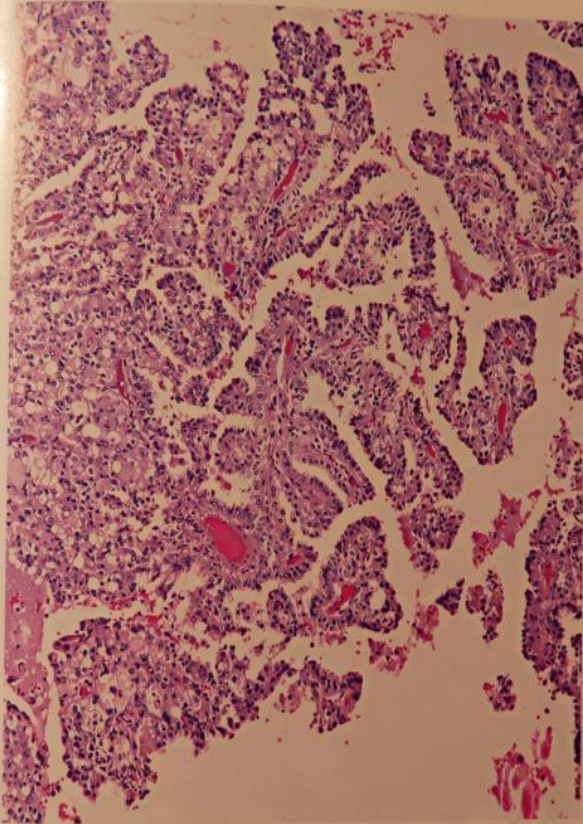


Figure 5-70

**ACINIC CELL ADENOCARCINOMA:
PAPILLARY-CYSTIC GROWTH PATTERN**

Branching papillae of fibrovascular stalks covered with a variably thick layer of epithelium partially fill large cystic spaces. Due to the plane of section, some papillary fronds appear unattached.

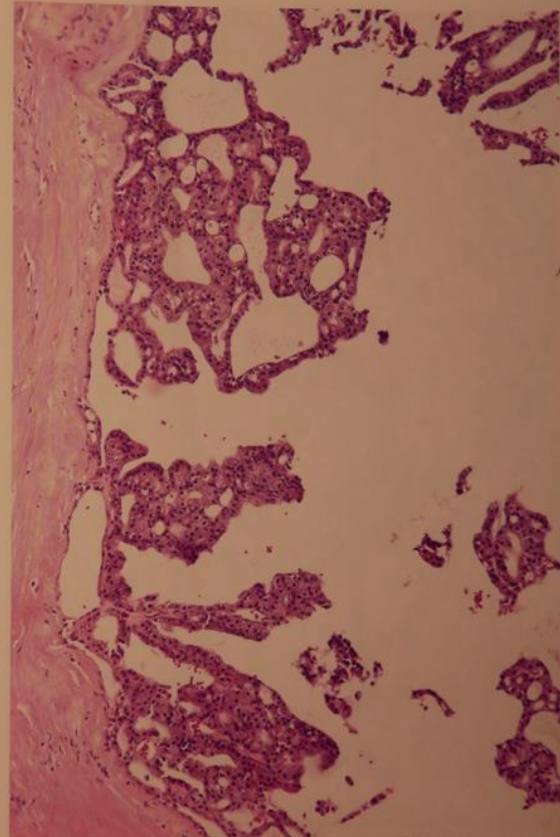


Figure 5-71

**ACINIC CELL ADENOCARCINOMA:
PAPILLARY-CYSTIC GROWTH PATTERN**

A few papillary epithelial proliferations extend into a large luminal space.

AFIP Atlas Ser. 4 Vol. 9 (2008)

Cystadeno-Ca der Parotis

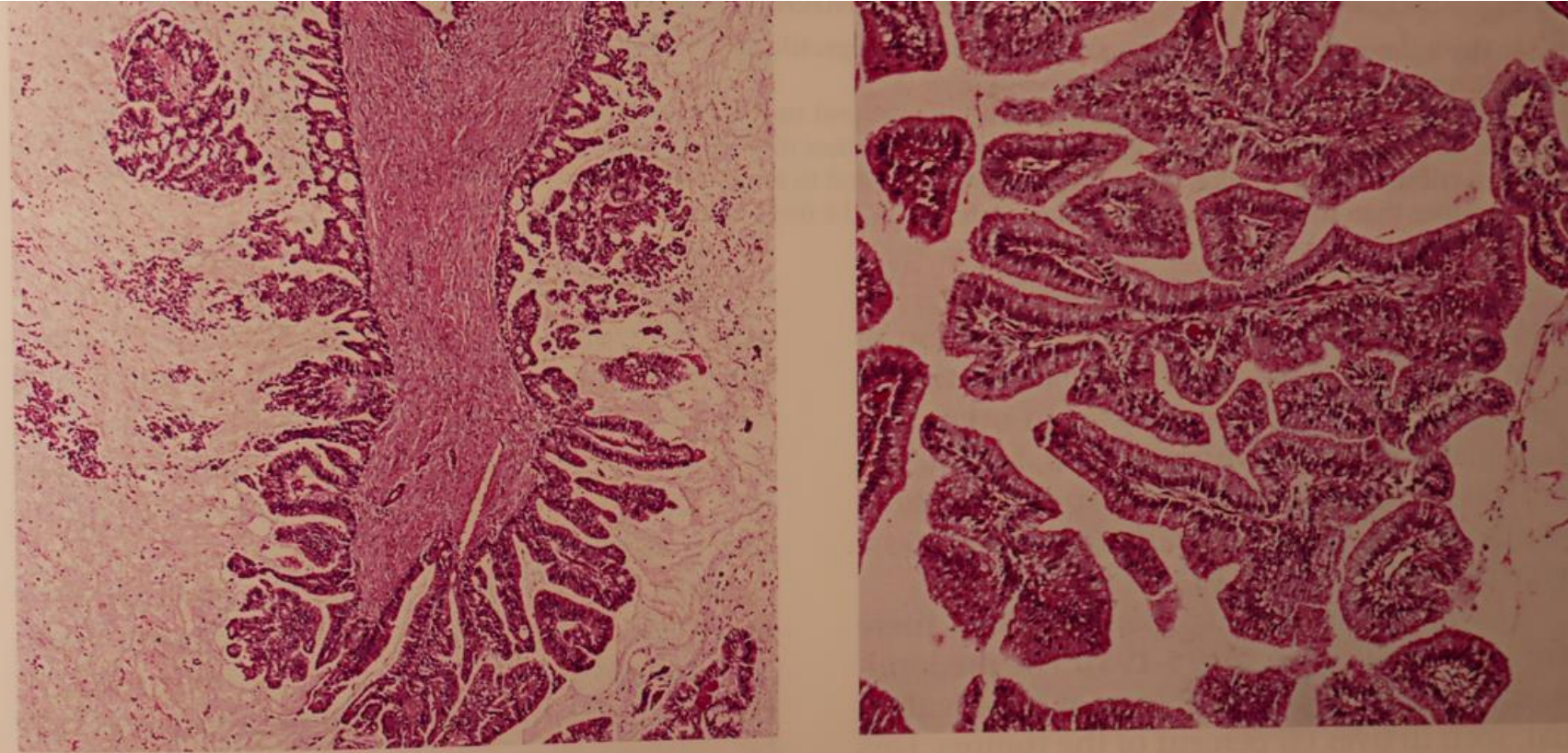


Figure 5-190

CYSTADENOCARCINOMA: PAPILLARY GROWTH

Left: Numerous small papillae proliferate from a central luminal projection that has a core of fibrous connective tissue. The lumen also contains abundant mucin.
Right: The papillae are larger, more complex, and fill most of the luminal space. (Fig. 5-213 from Fascicle 17, Third Series.)

AFIP Atlas
Ser. 4 Vol. 9 (2008)

Benigne Parotisläsionen

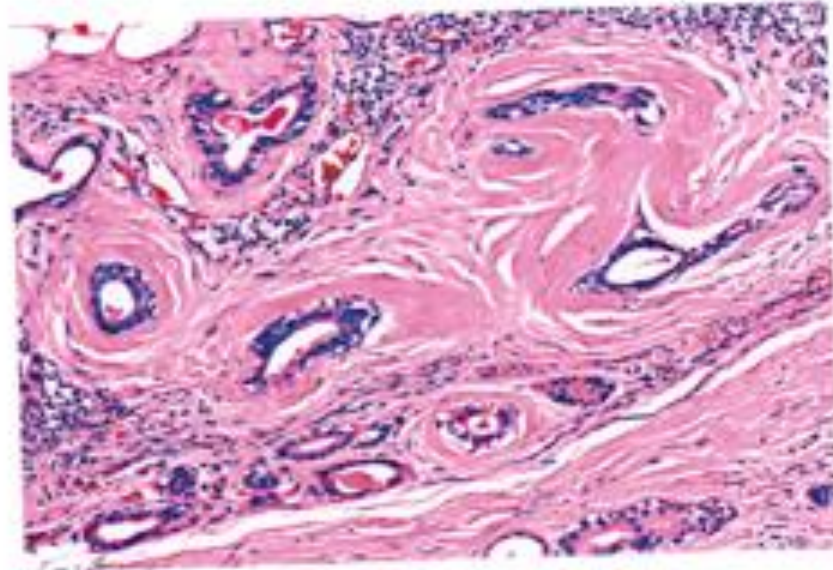
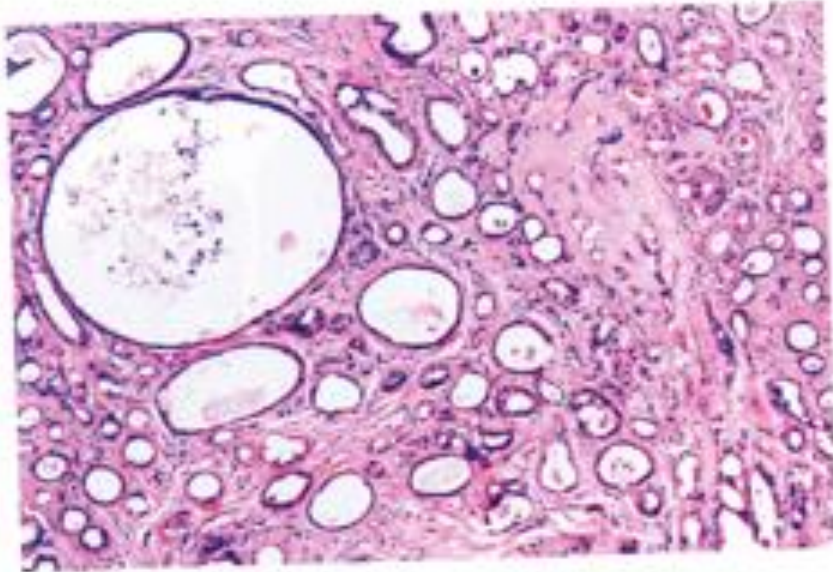


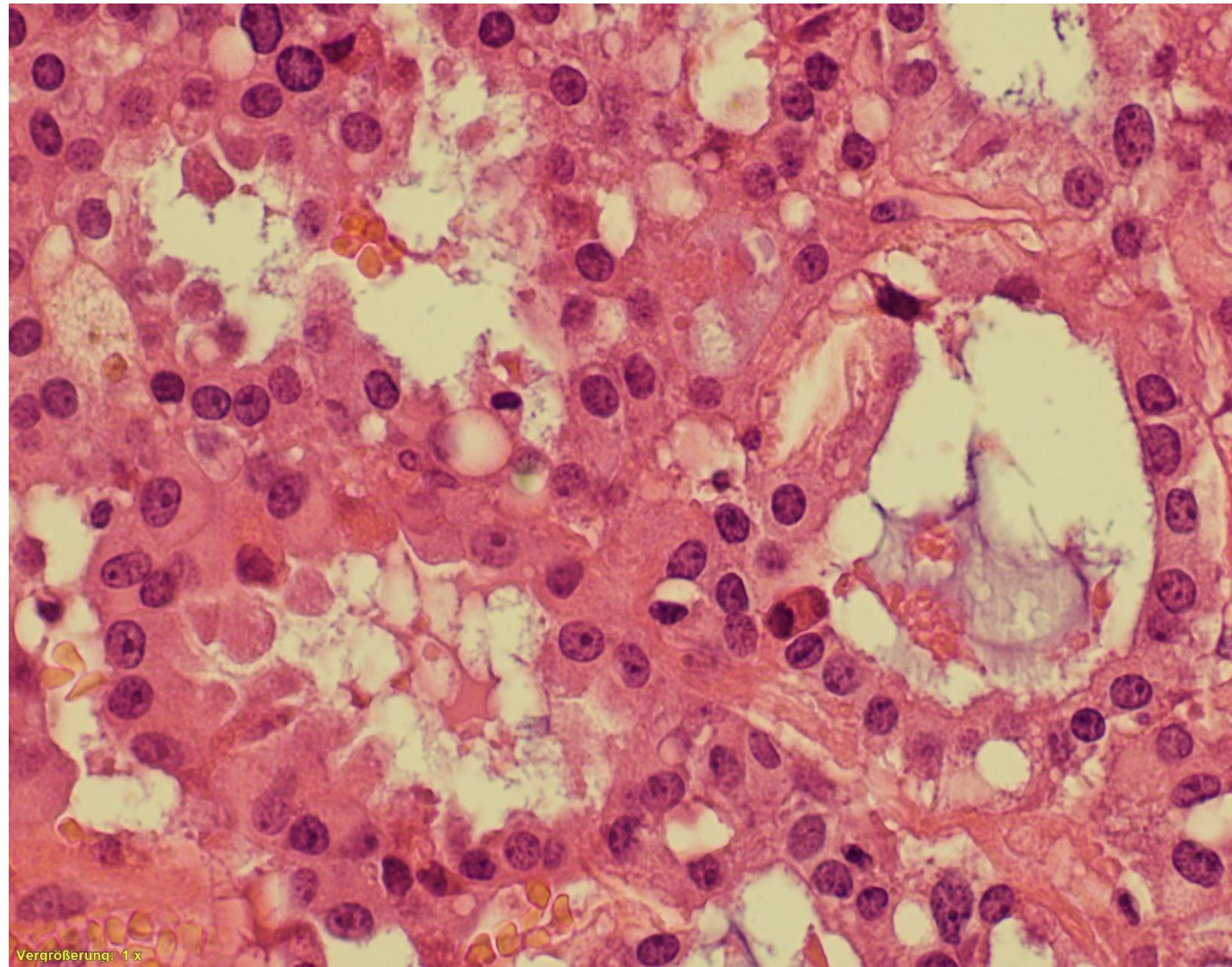
Figure 4-140

SCLEROSING POLYCYSTIC ADENOSIS

Left: Unlike cystadenoma, the cysts are closely associated with numerous small tubuloacinar structures and sclerotic stroma.
Right: A residual salivary lobule adjacent to the cystic proliferation exhibits prominent periductal hyalinization.

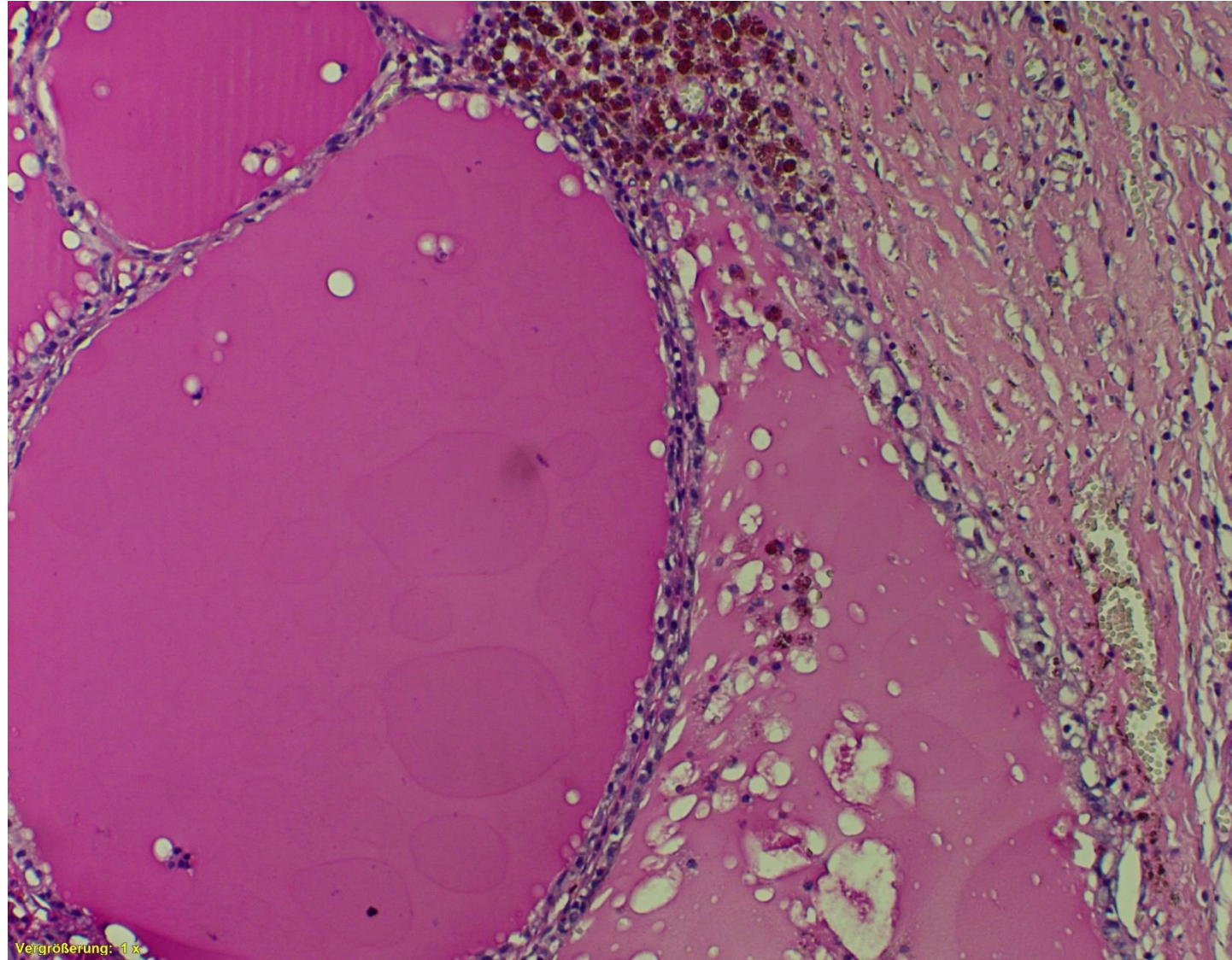
Abschließende Diagnose: „Mammary analogue“ sekretorisches Karzinom der Speicheldrüse

- Seltener primärer Speicheldrüsentumor
- Charakteristische Morphologie
- Pathognomonische Translokation mit ETV6-NTRK3-Genfusion
- Zumeist indolenter Verlauf

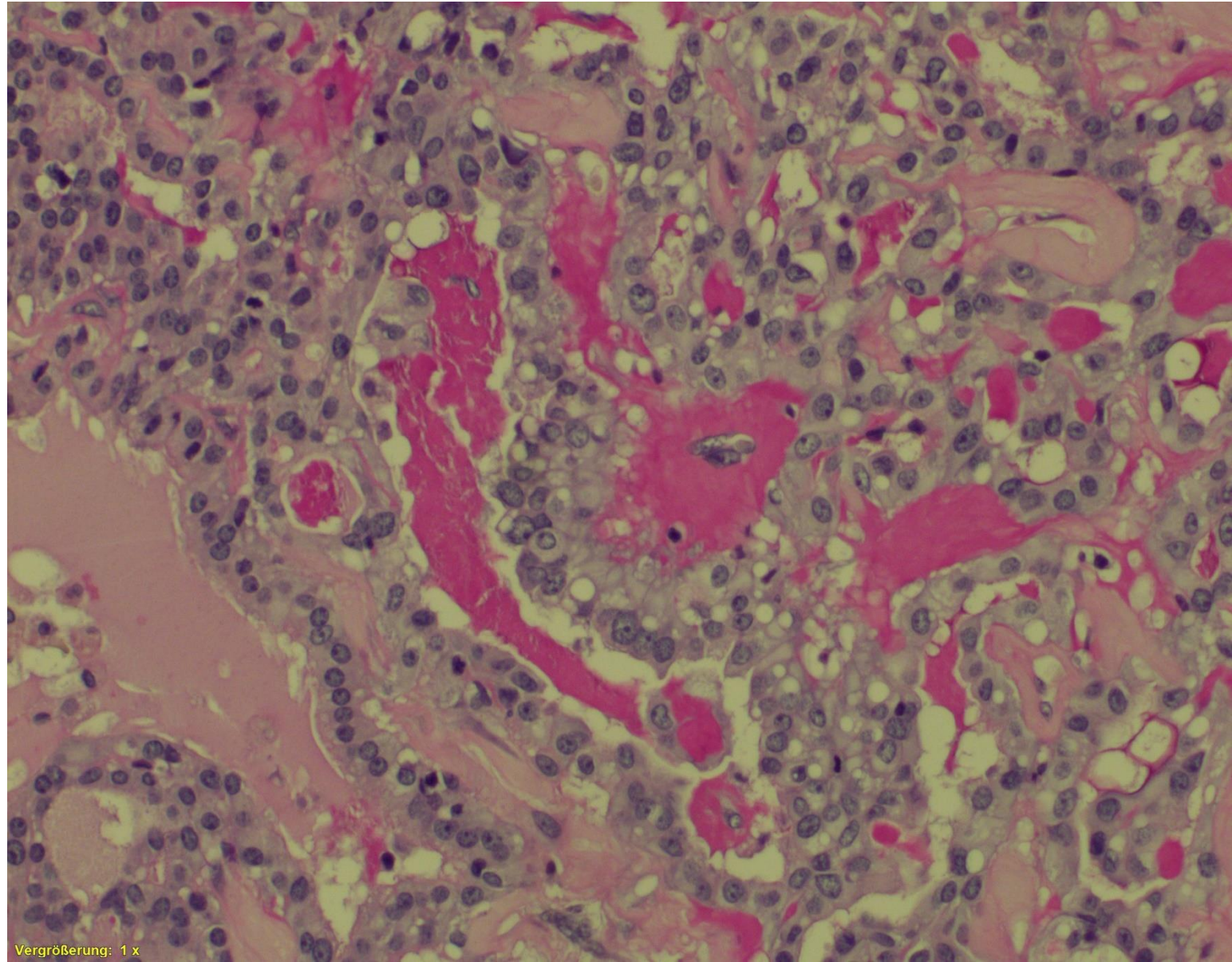


- Vielen Dank!

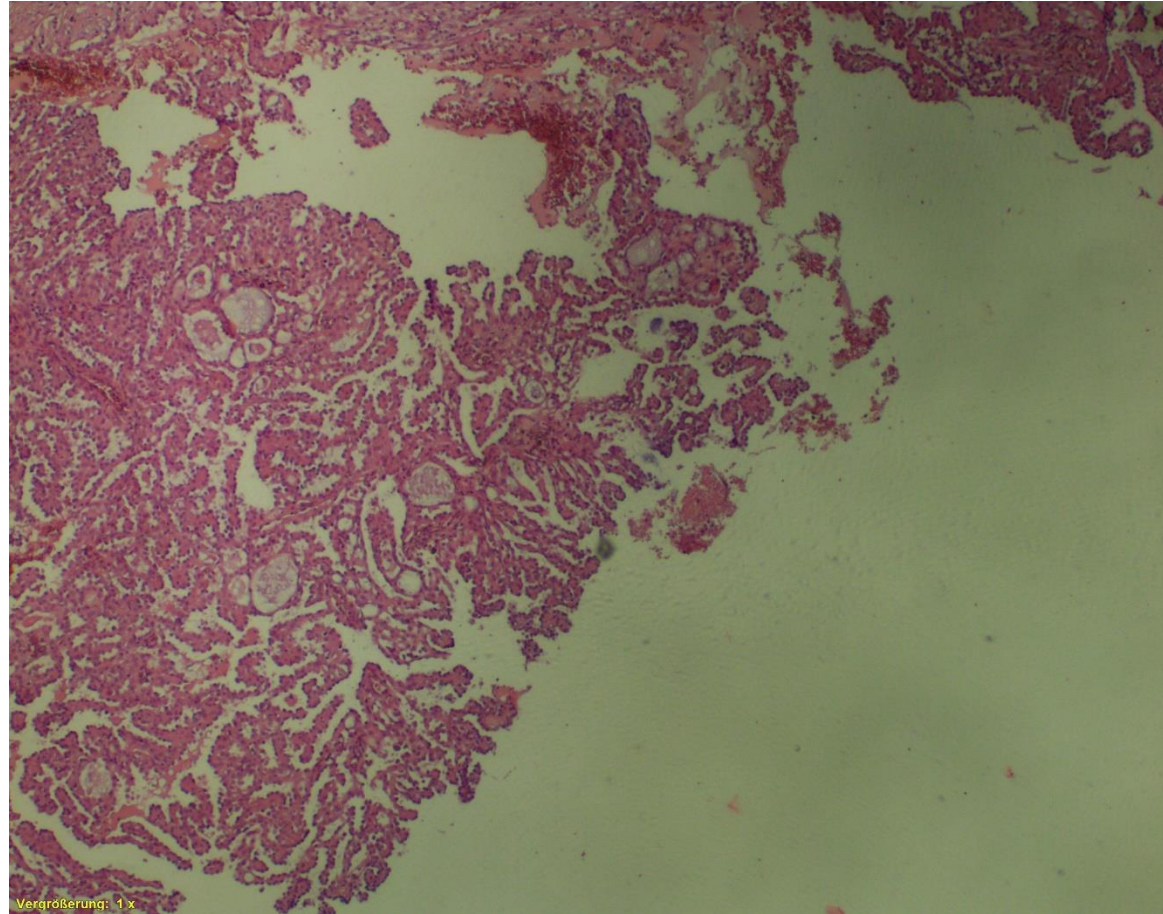
PAS 10x



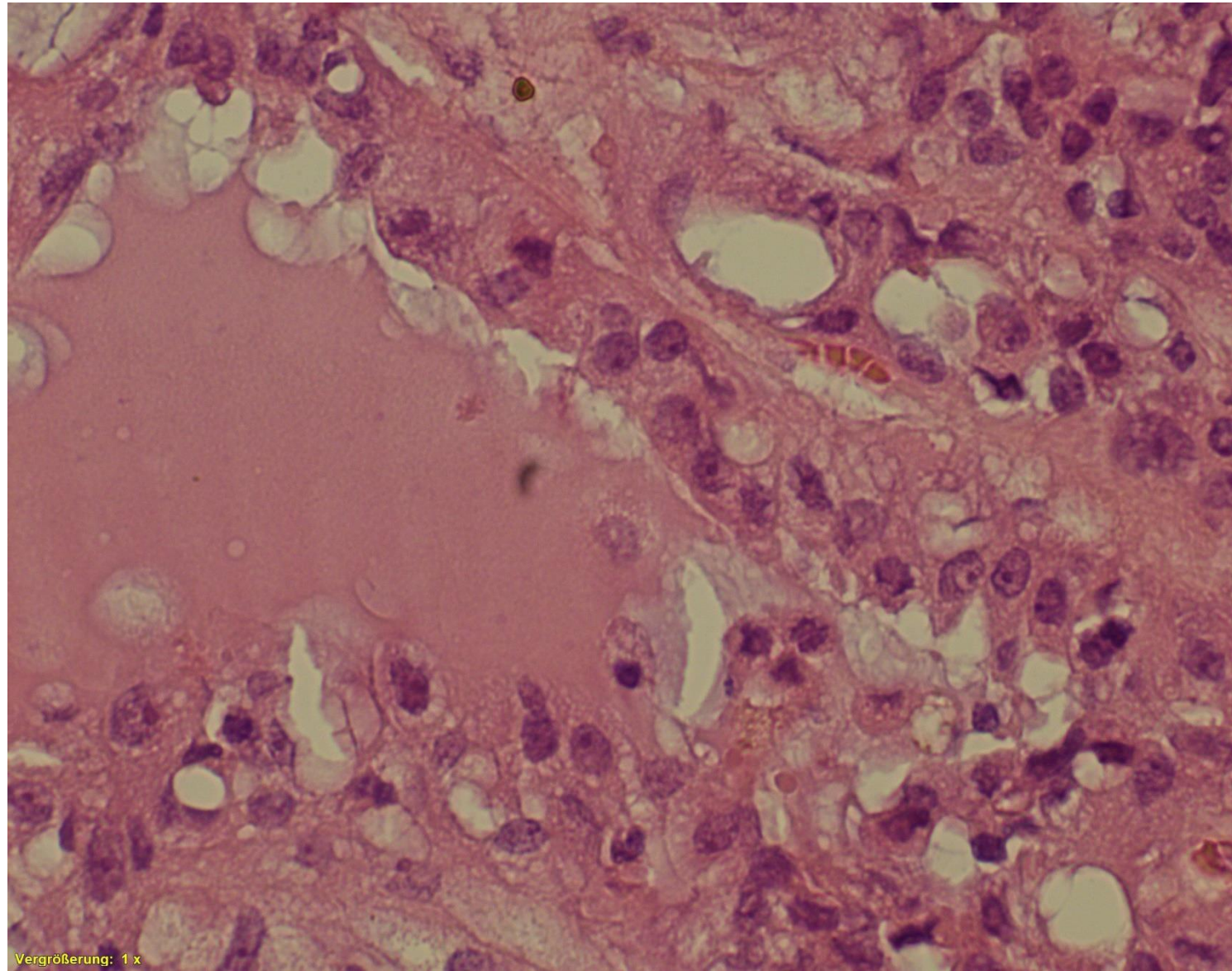
Pas 20x



HE 4x



HE 40x





Rätselecke

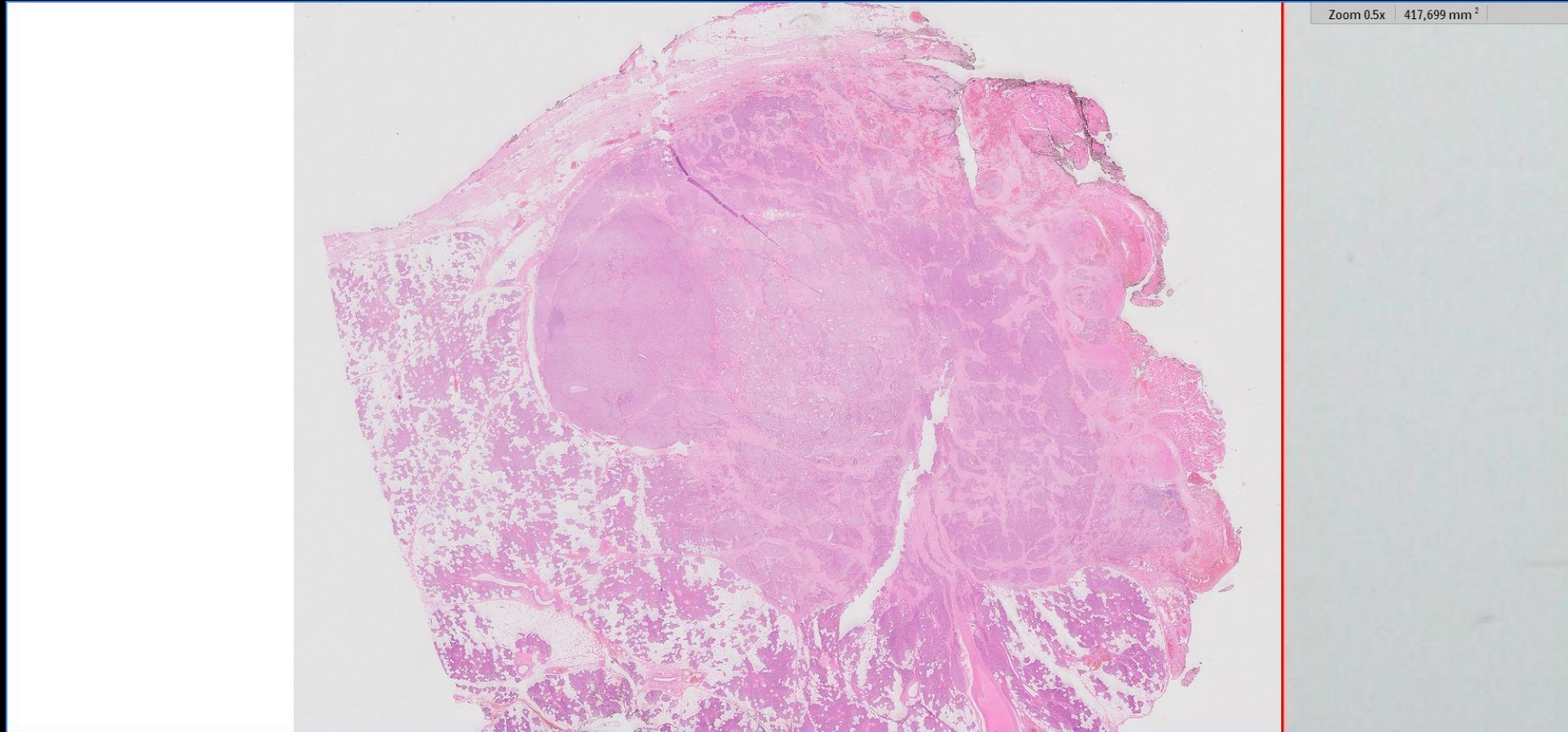
26.11.2022

Moritz Rust

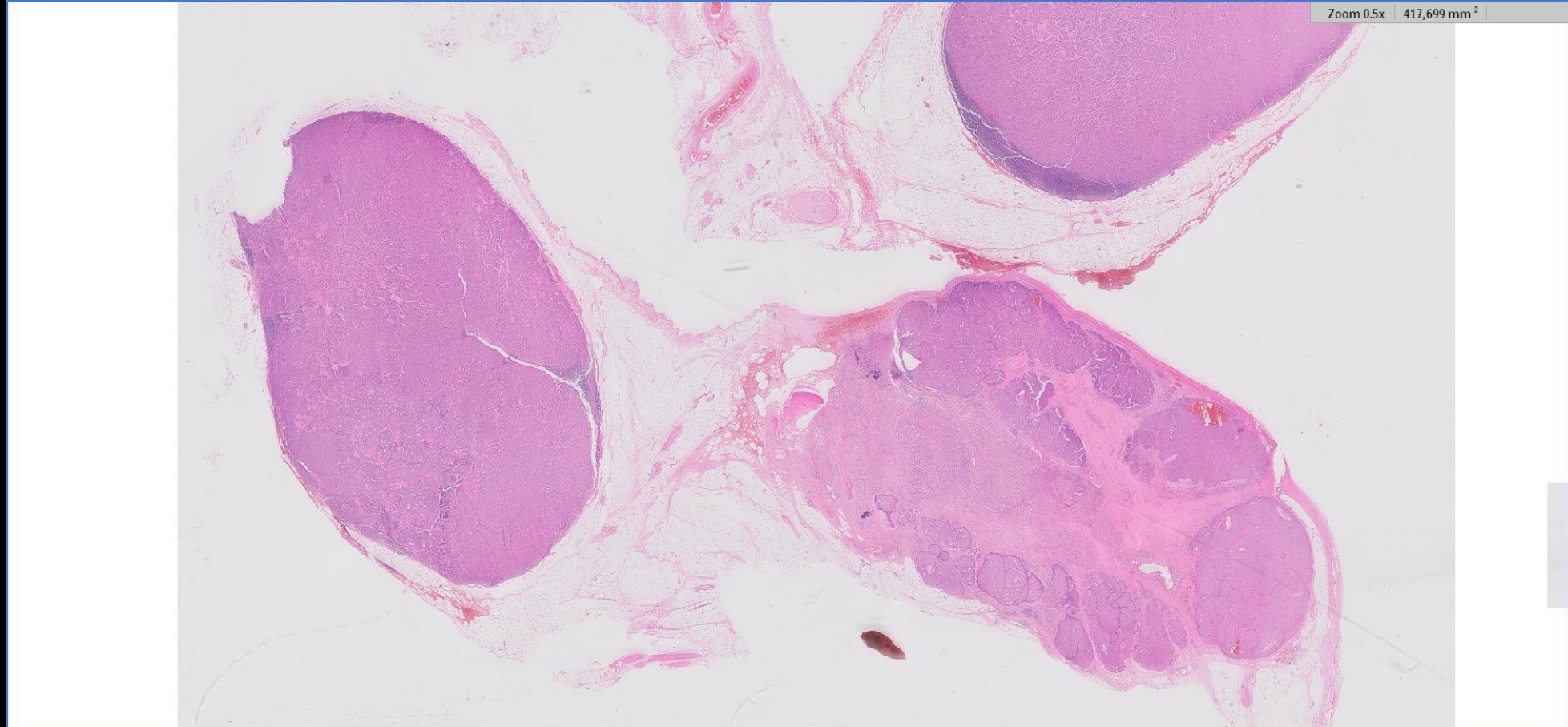
Anamnese

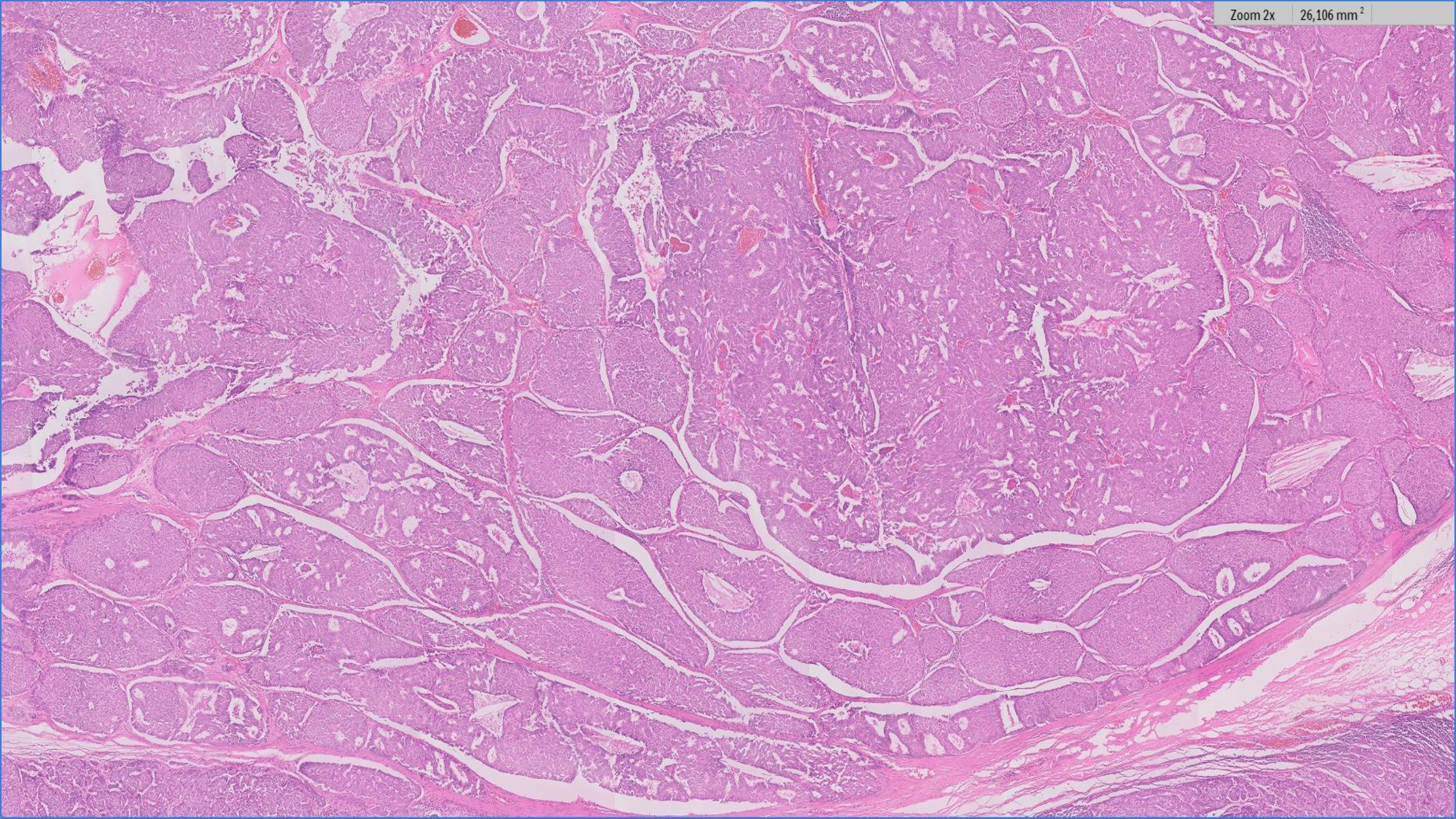
- 79jährige Patientin mit rechtsseitiger zervikaler Lymphadenopathie und unklarem Prozess der Parotis
- Diagnostische LK-Exstirpation: V.a. Metastase eines Mammacarcinoms
- Klin. Untersuchung: kein Tastbefund
- Mammographie: keine Herdbefunde, kein Hinweis auf Malignität
- TU-Marker (CEA, CA125, CA19-9 etc.): normwertig
- Parotisresektion und Lymphadenektomie bei raschem Progress

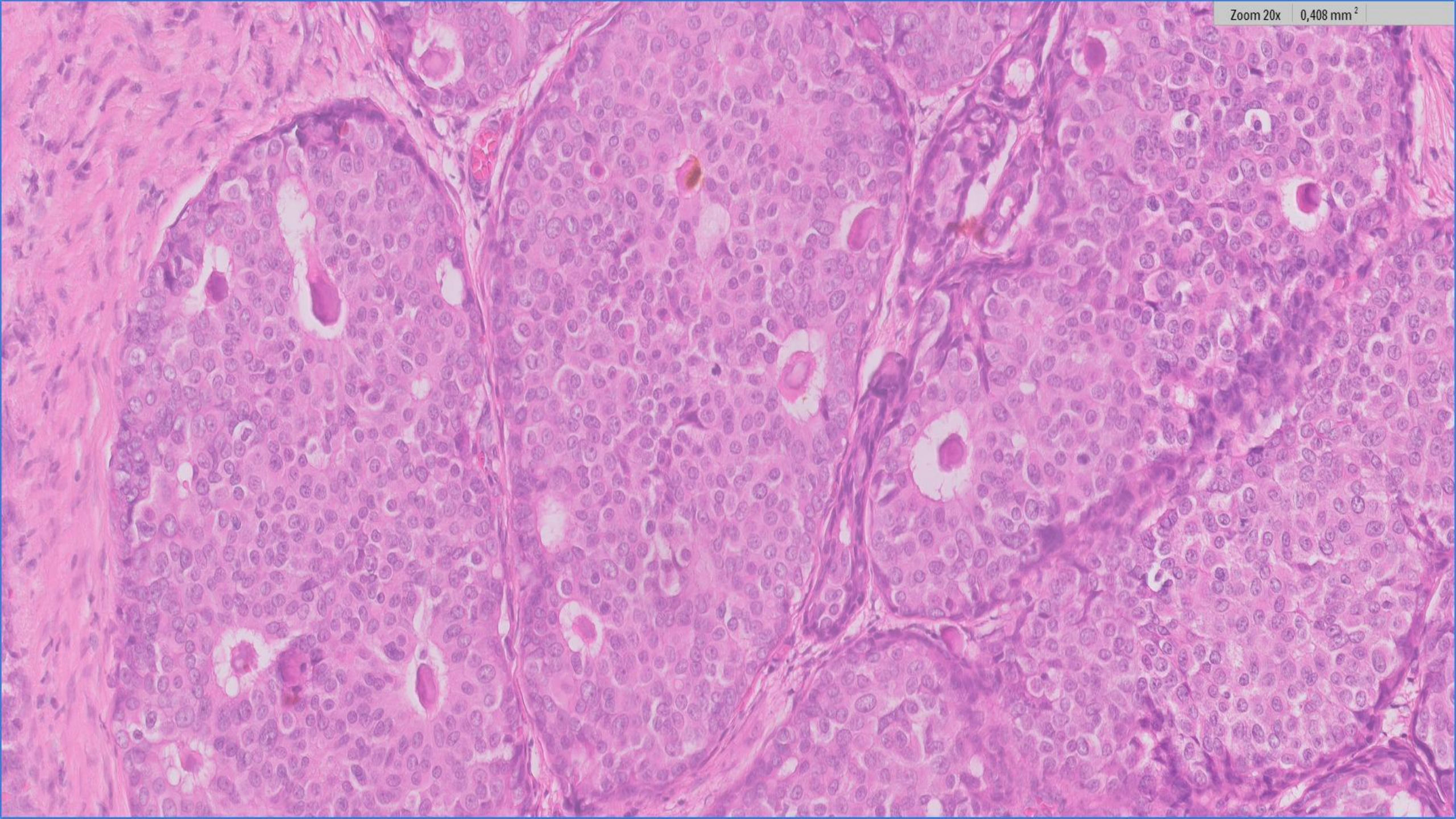
Glandula parotis rechts

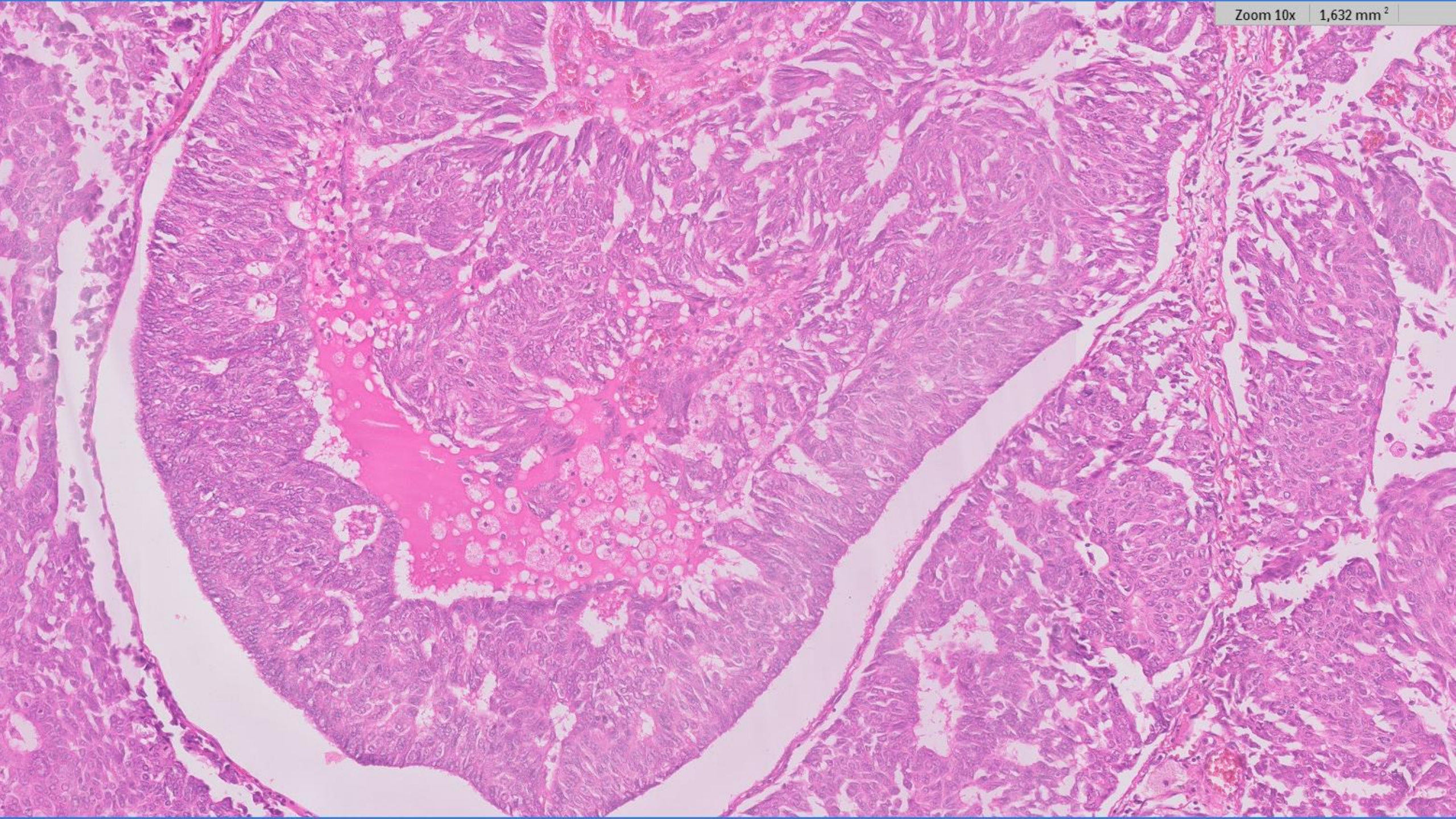


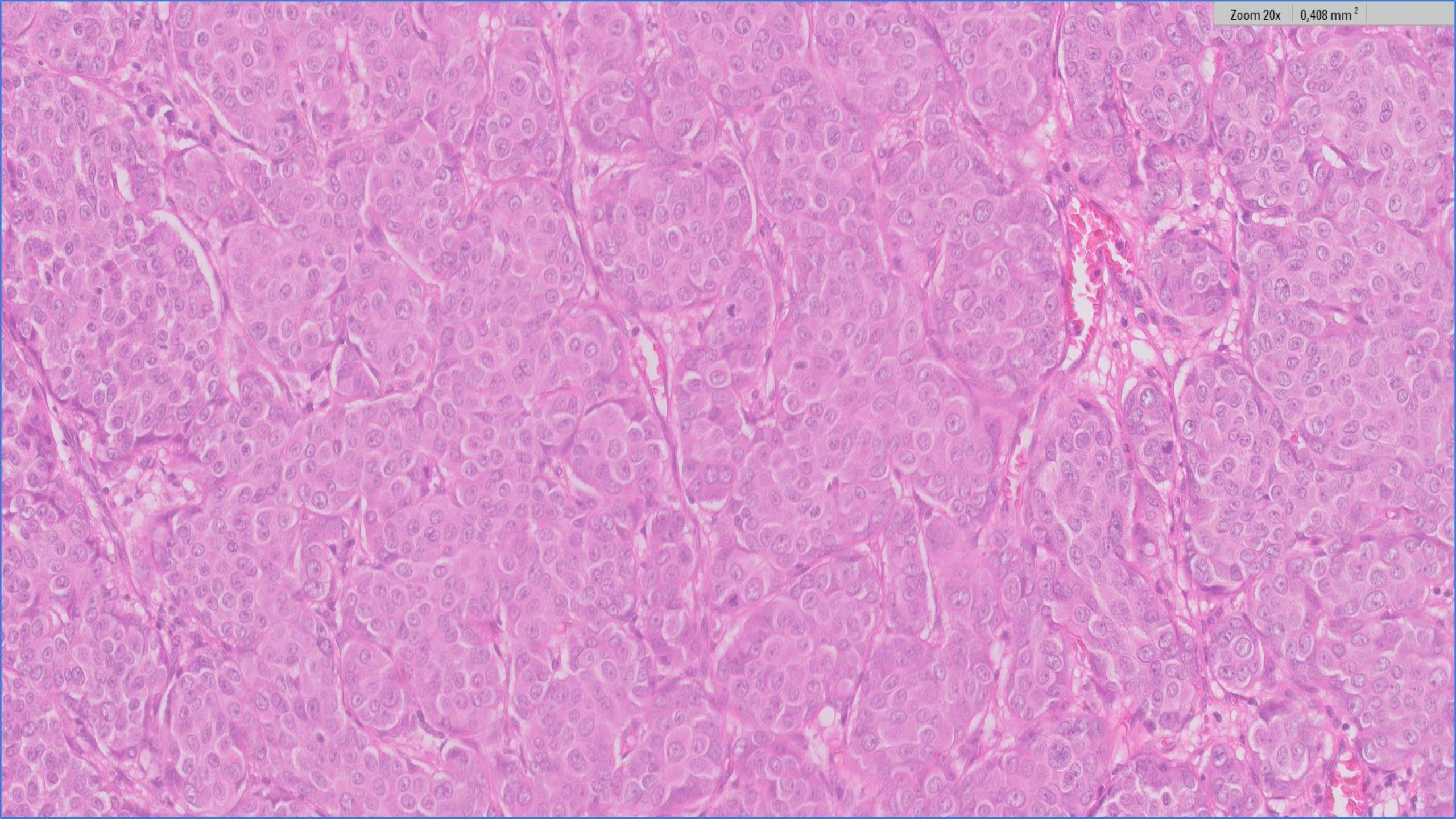
Zervikale Lymphknoten rechts











Morphologische Verdachtsdiagnosen

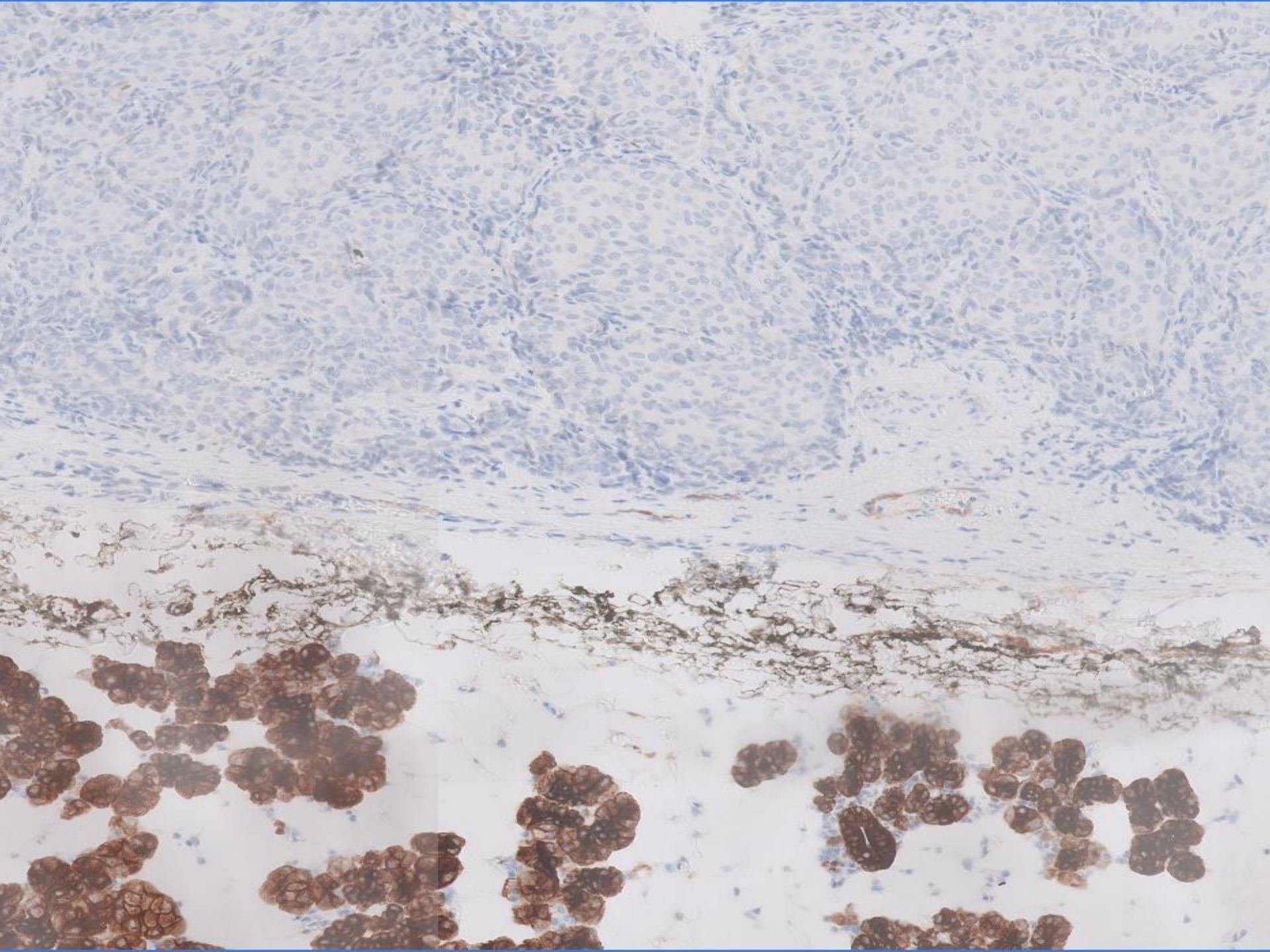
Metastase eines Mammacarcinoms

Primäres Speicheldrangcarcinom

Metastase eines Hautadnextumors

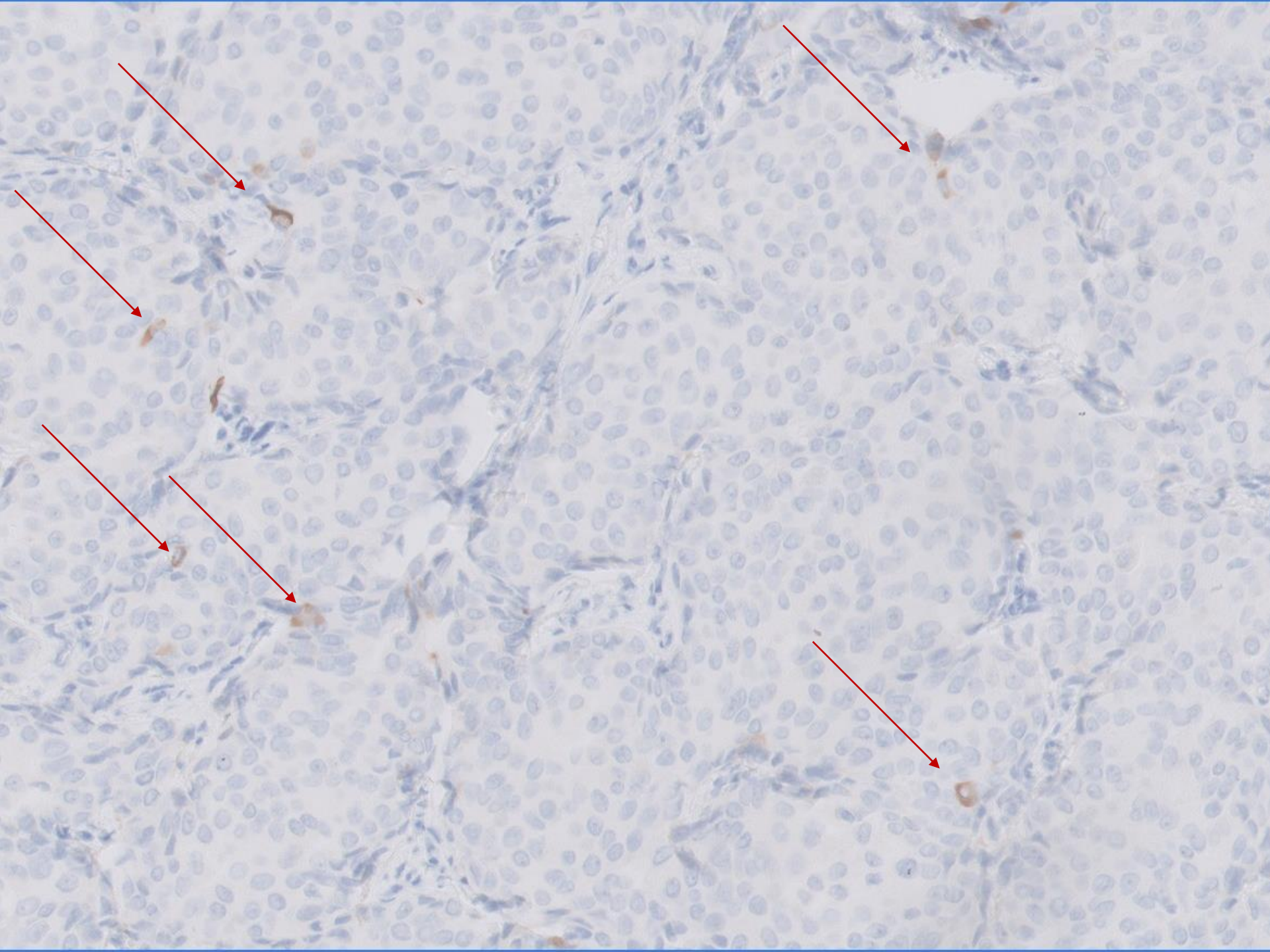


...und was sagt die Immunhistochemie?



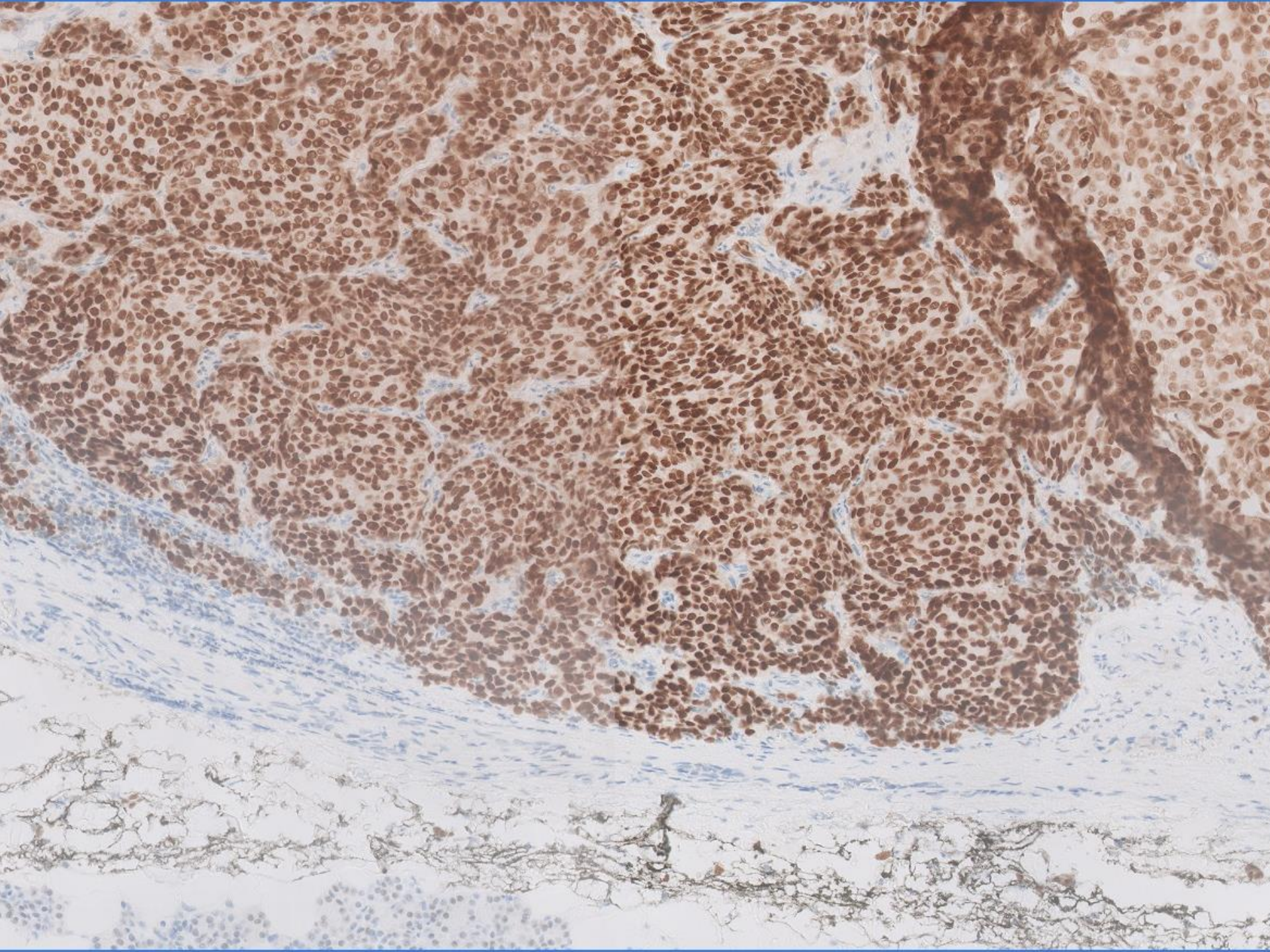
CK-7

...negativ ?



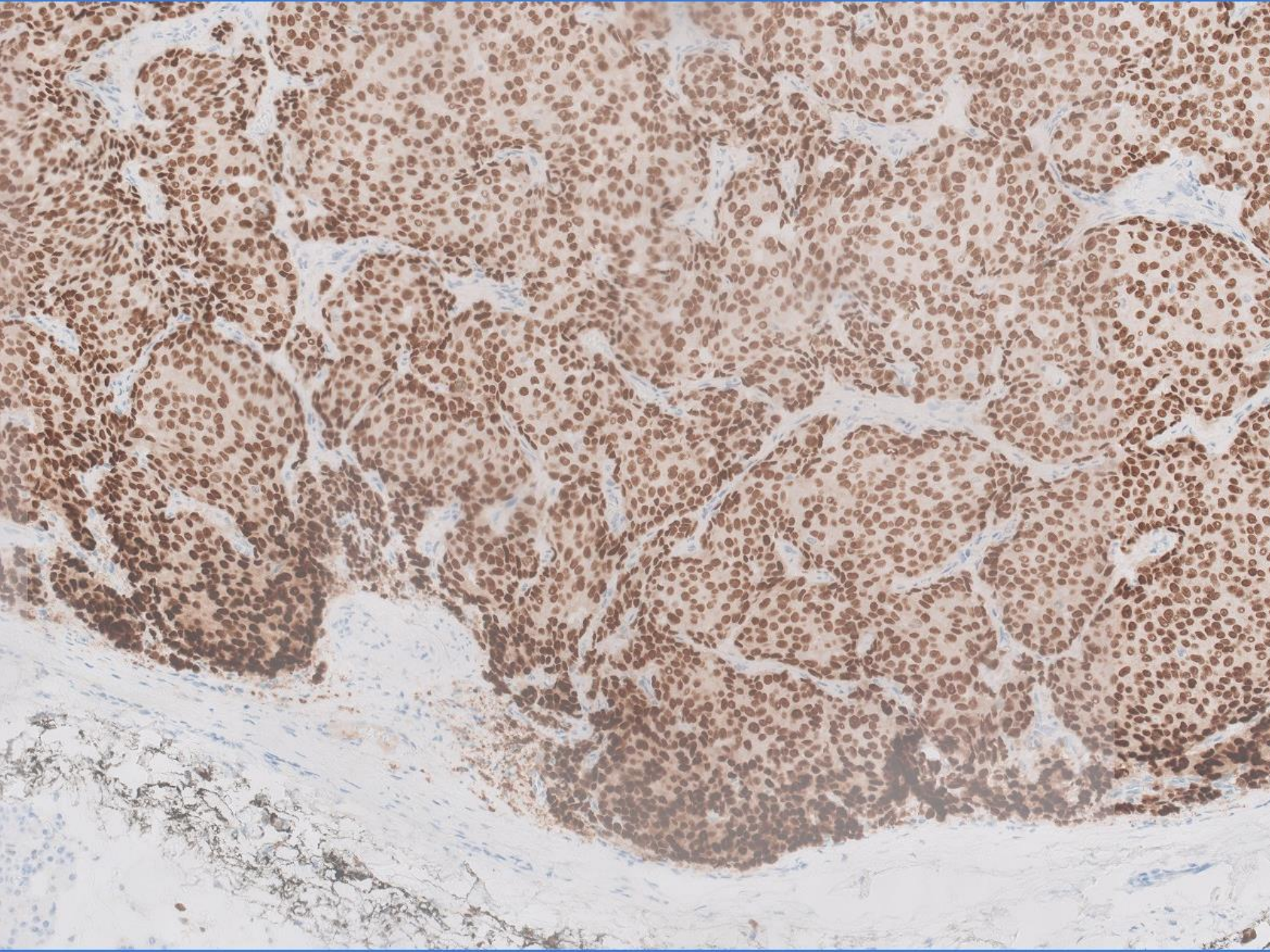
CK-7

vereinzelt positiv



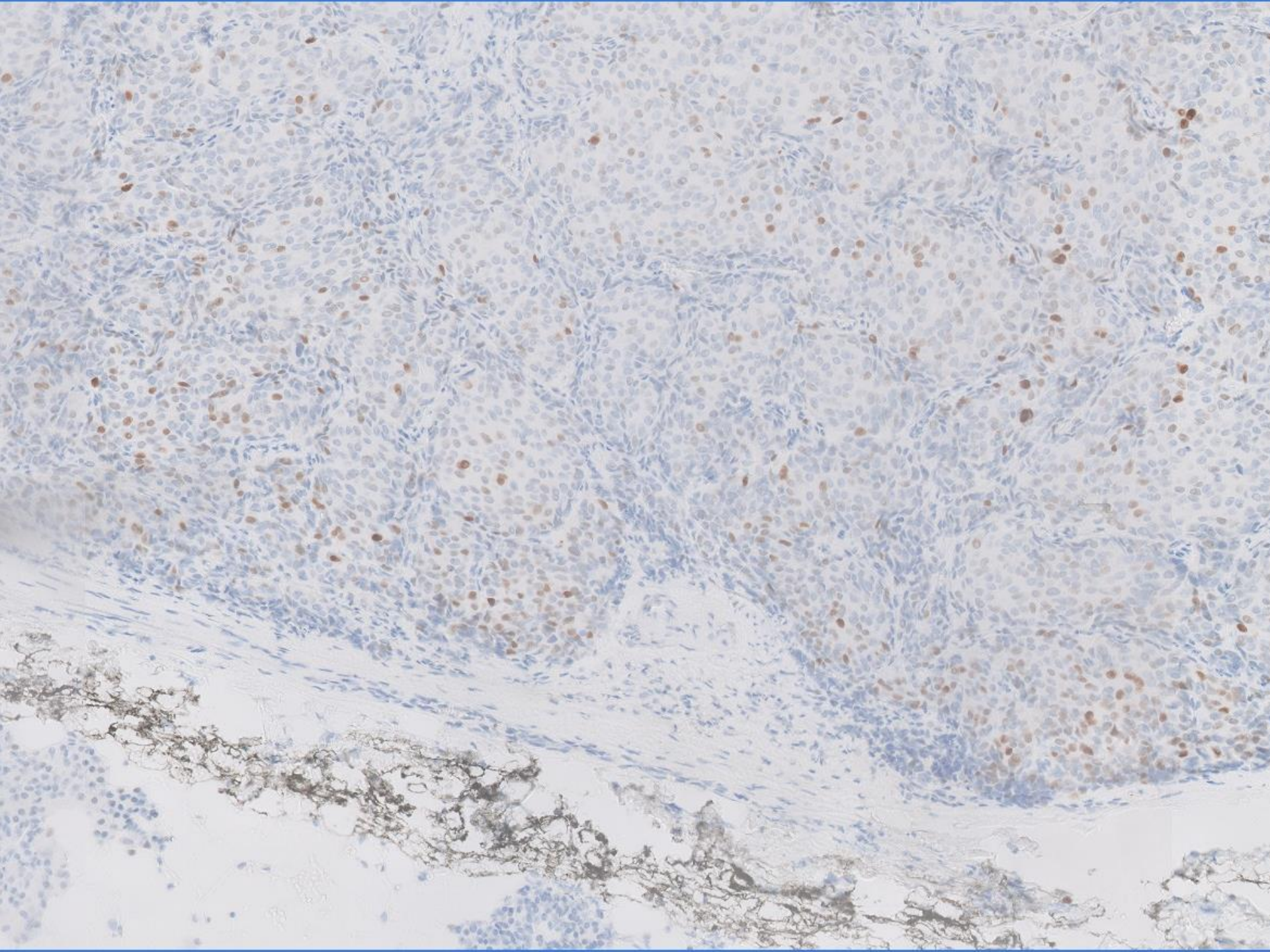
Gata-3

Positiv !



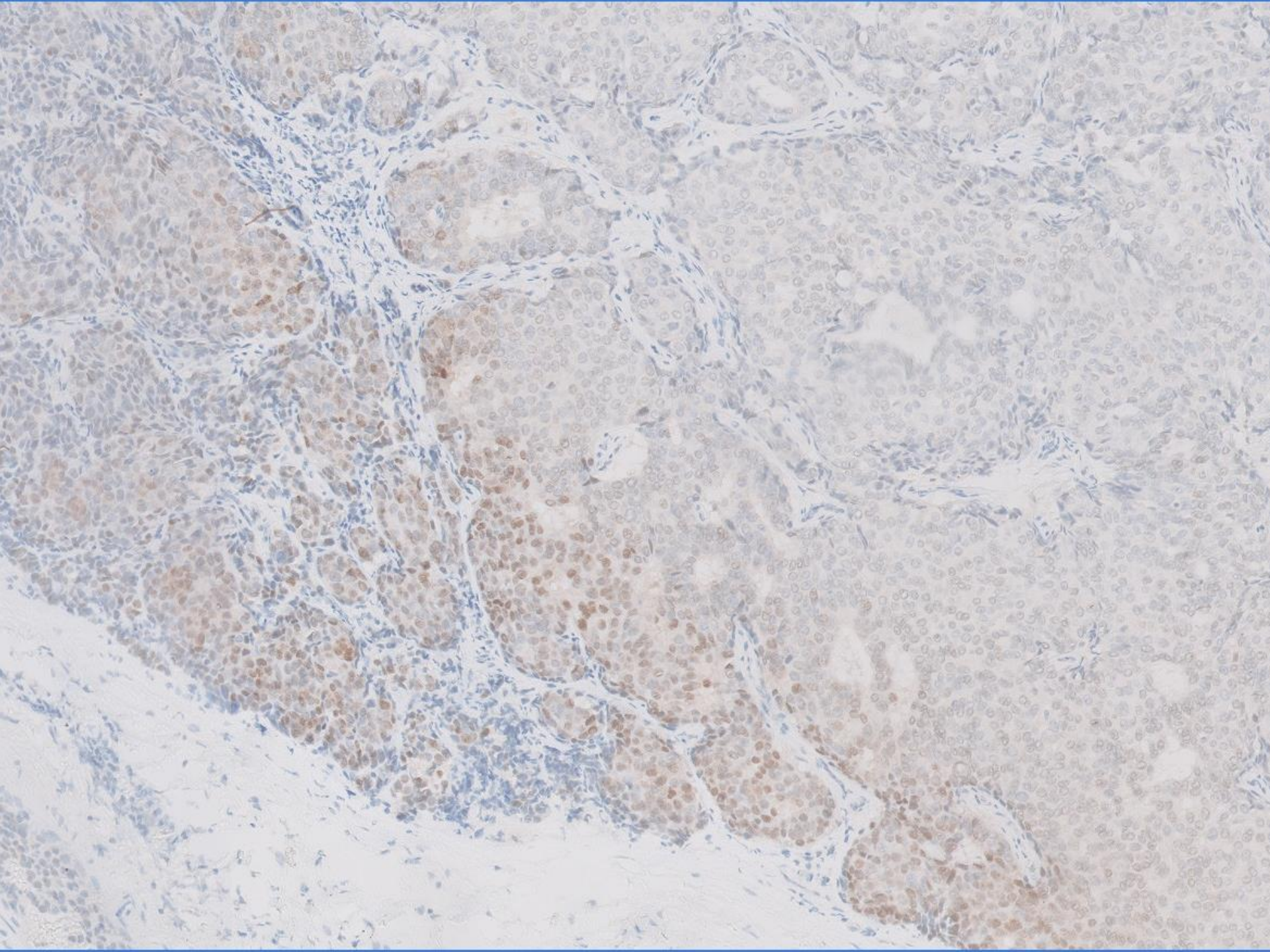
Östrogen- rezeptor

Positiv !



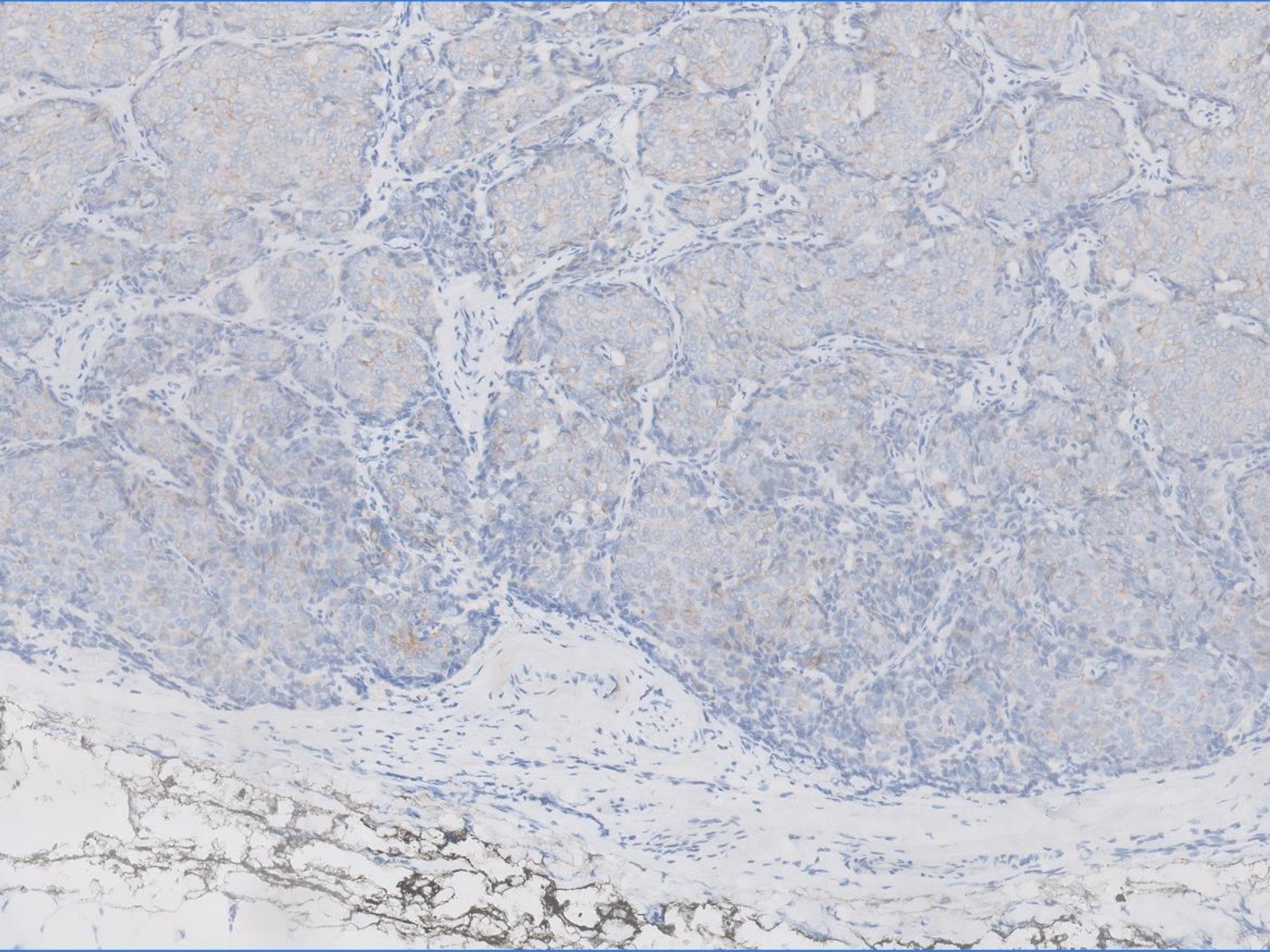
Progesteron- rezeptor

Schwach positiv



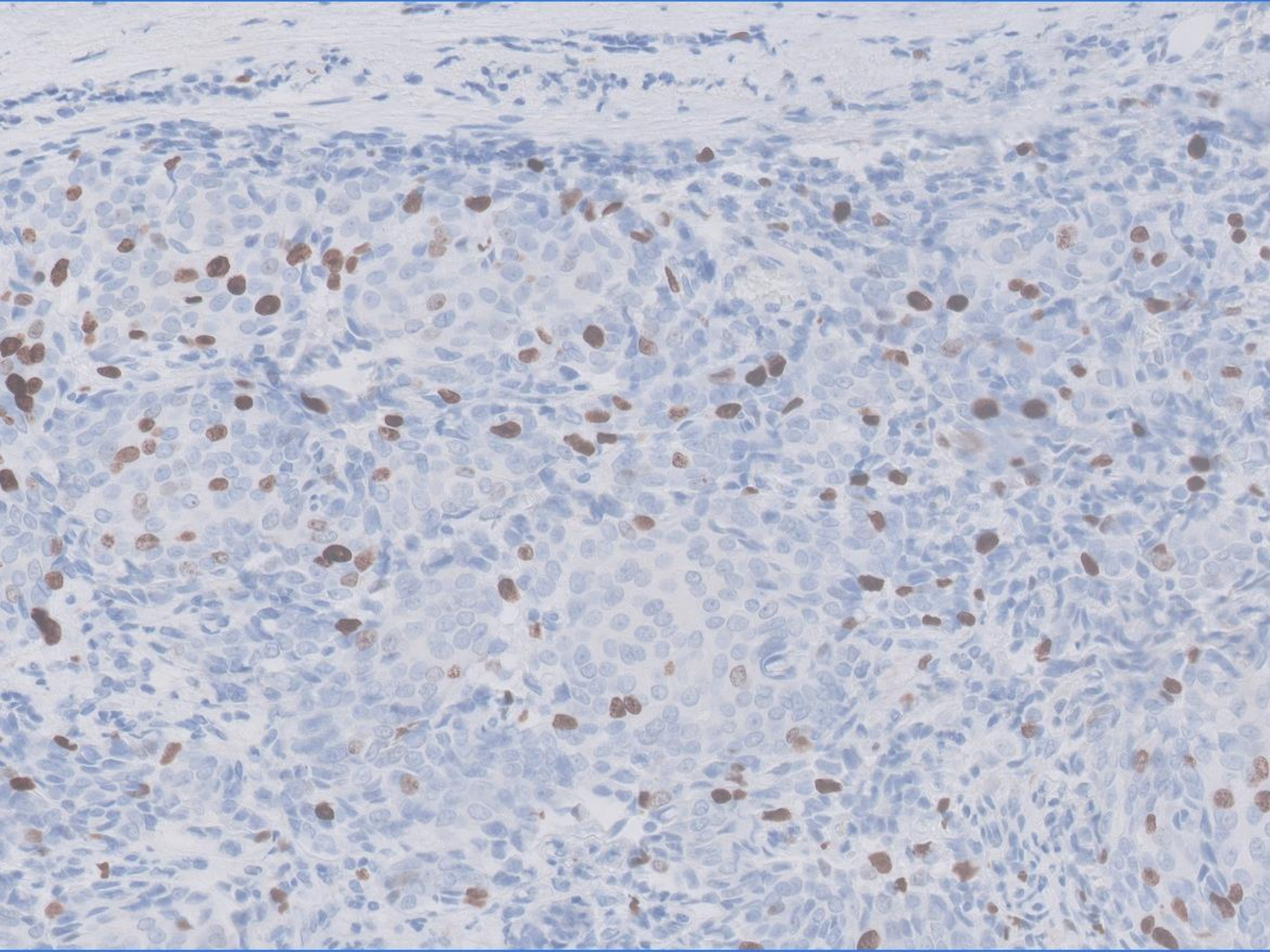
Androgen- rezeptor

Schwach positiv



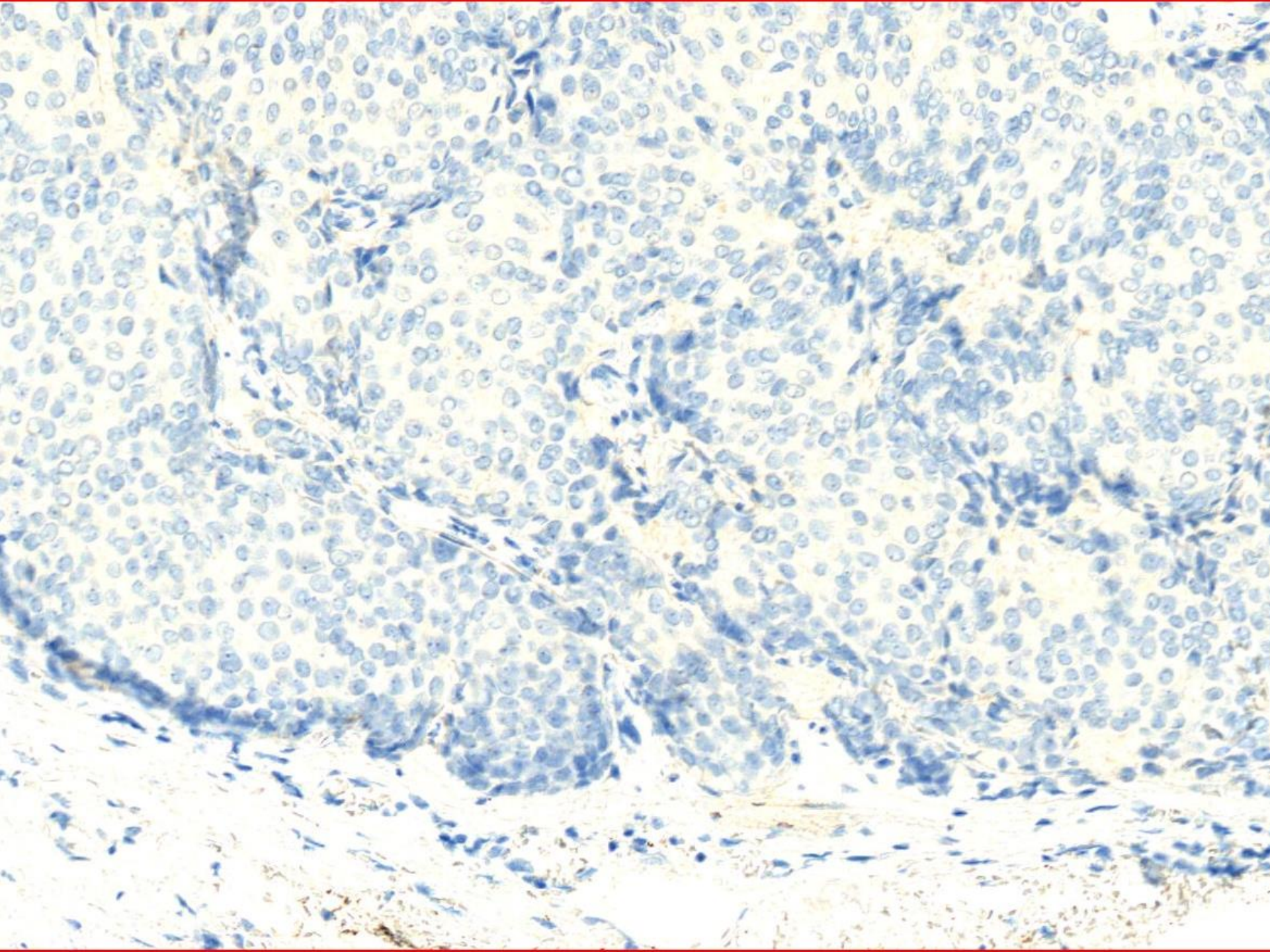
Her2

1+ (negativ)



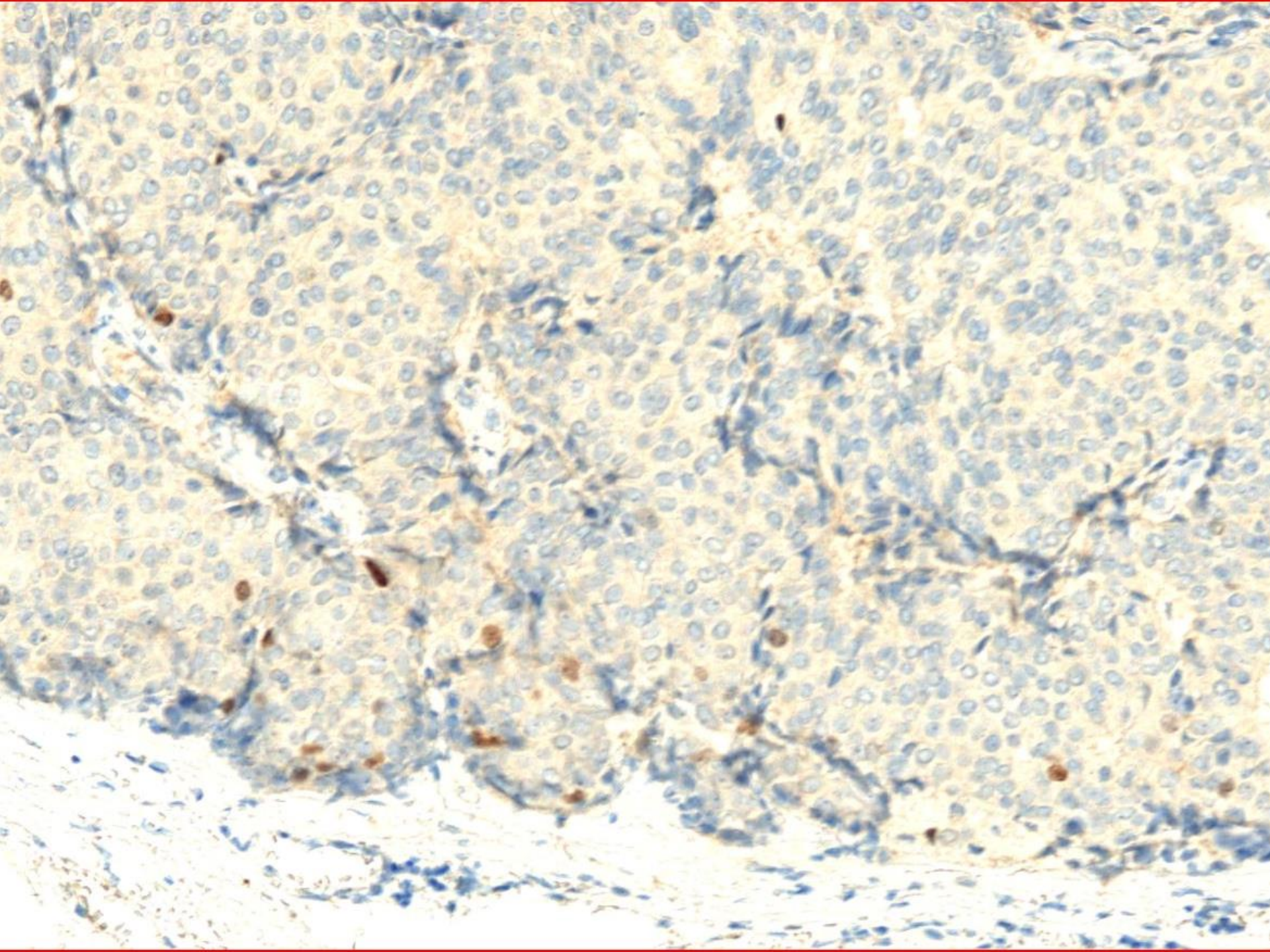
Ki67

Ca.25 %



CK-5/6

negativ



p63

vereinzelt positiv

Problematische Frage nach der Herkunft

	Metastase Mamma-CA	primäres Speichelgang- CA	Metastase Hautadnex- tumor
CK-7	++	++	+/-
CK-5/6	+/-	-	+
p63	+/-	-	+/-
Gata-3	++	+	+/-
ER	-	-	+
PR	-	-	+
AR	+	++	+
Her2	+	+	-

„The main differential diagnosis is with cutaneous metastases or extension from mammary primary carcinoma.

This distinction is particularly challenging and may be impossible based on morphology and immunohistochemistry.

It requires clinicopathologic correlation and workup.“

(AFIP-Atlas of non-melanocytic Tumors of the Skin, Series 5)

Unmittelbar präoperative PET-CT-Untersuchung:

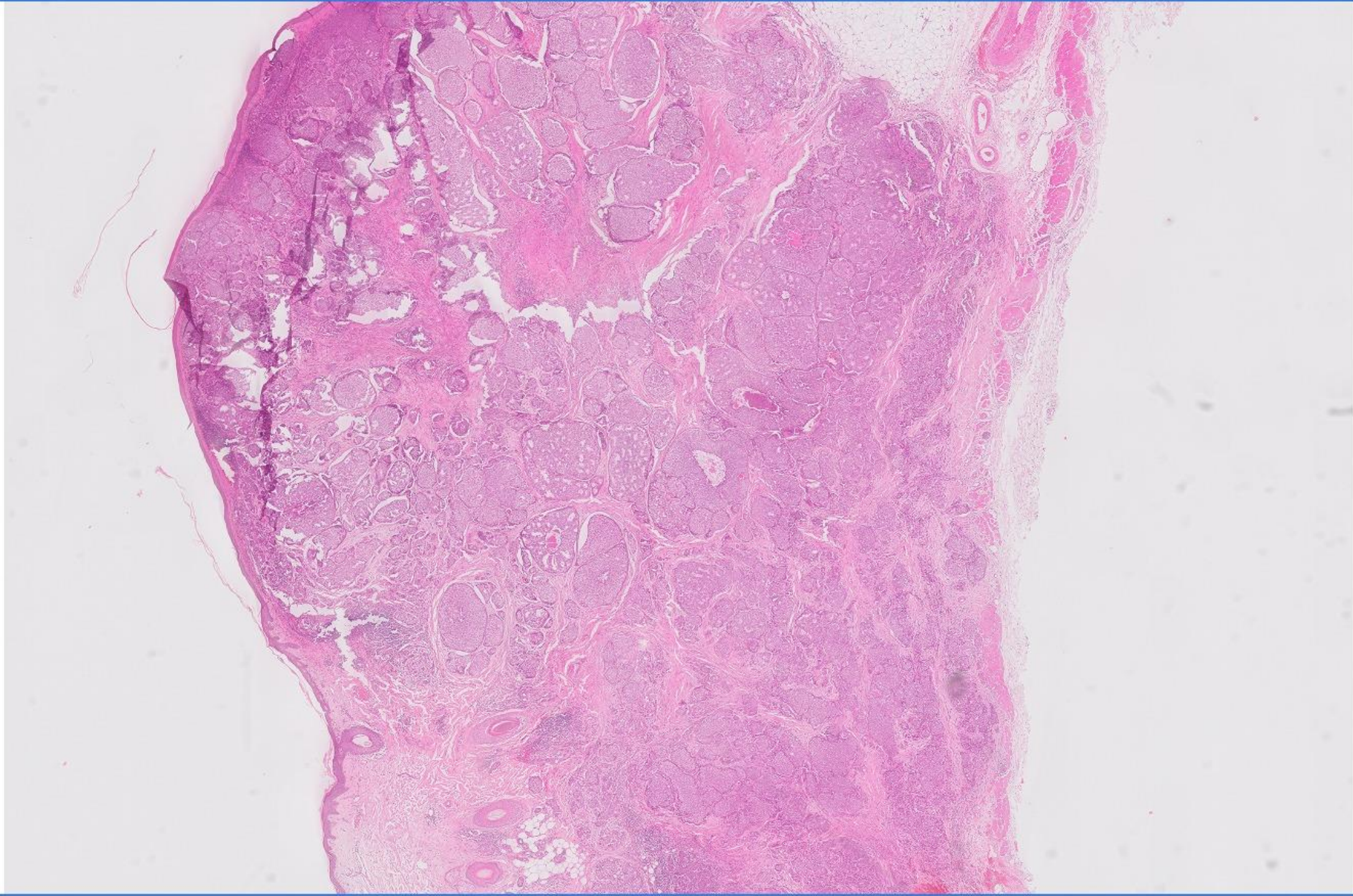
- Metabolisches Bild eines rechtsseitigen Parotis-eigenen Tumors mit gleichseitig zervikaler Lymphknotenmetastasierung
- Kein Hinweis auf eine anderweitige Organmetastasierung (oder anderweitigen Primarius-verdächtigen Befund)

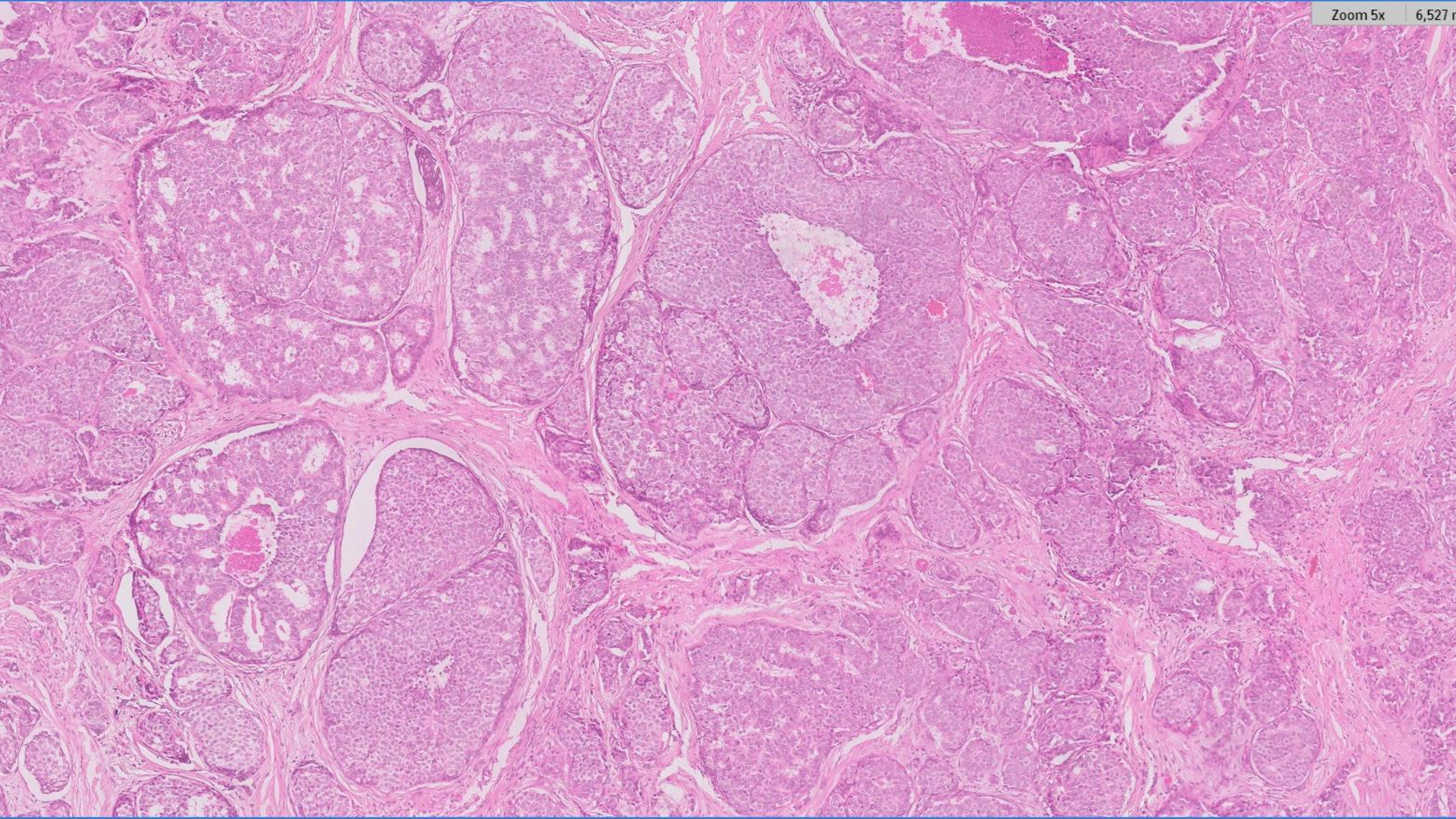
...aber dann eine Rückmeldung aus dem Tumorboard („anamnese comes first“):

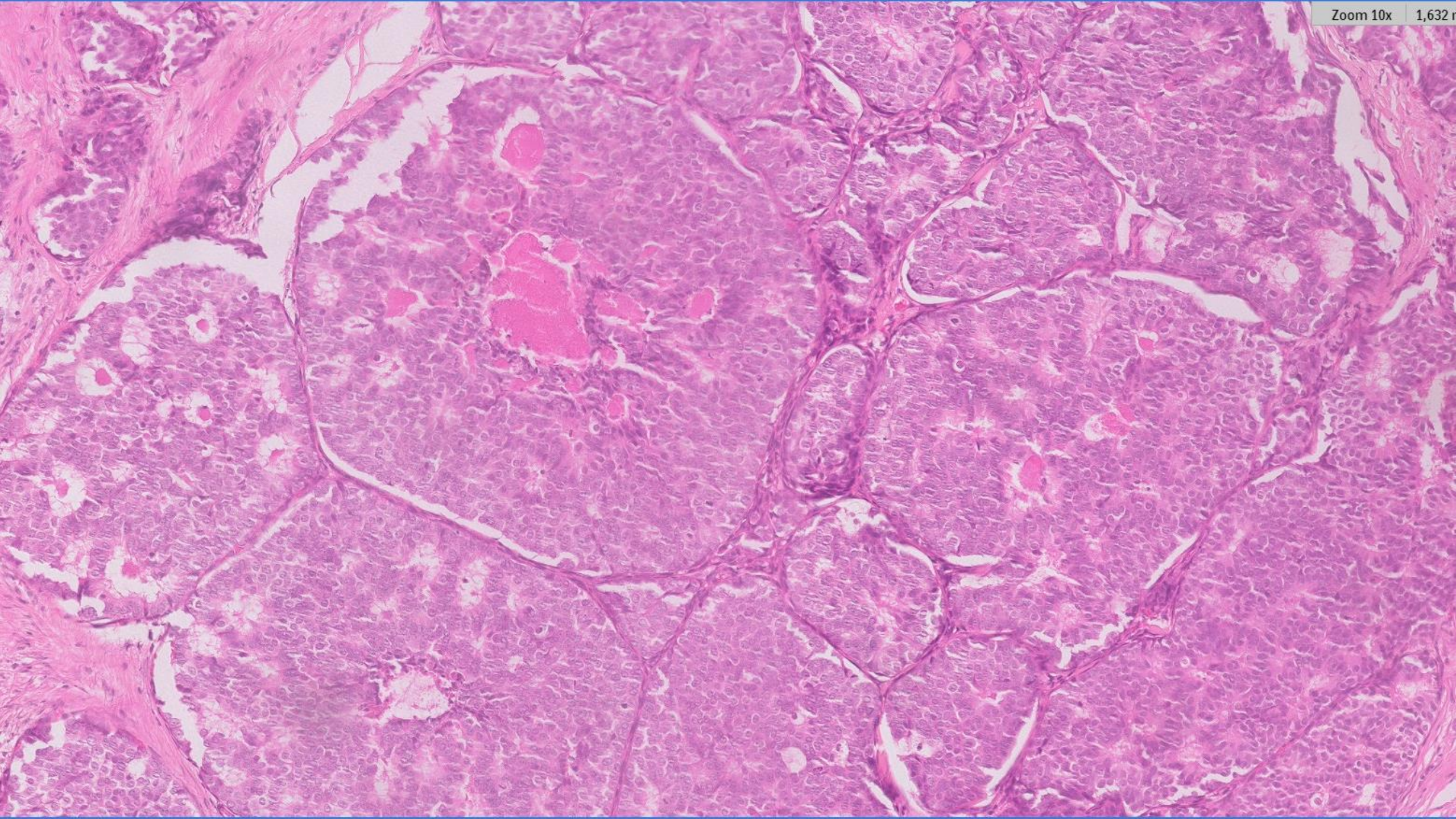
Zustand nach Entfernung eines Hauttumors der rechtsseitigen Schläfenregion 2015...



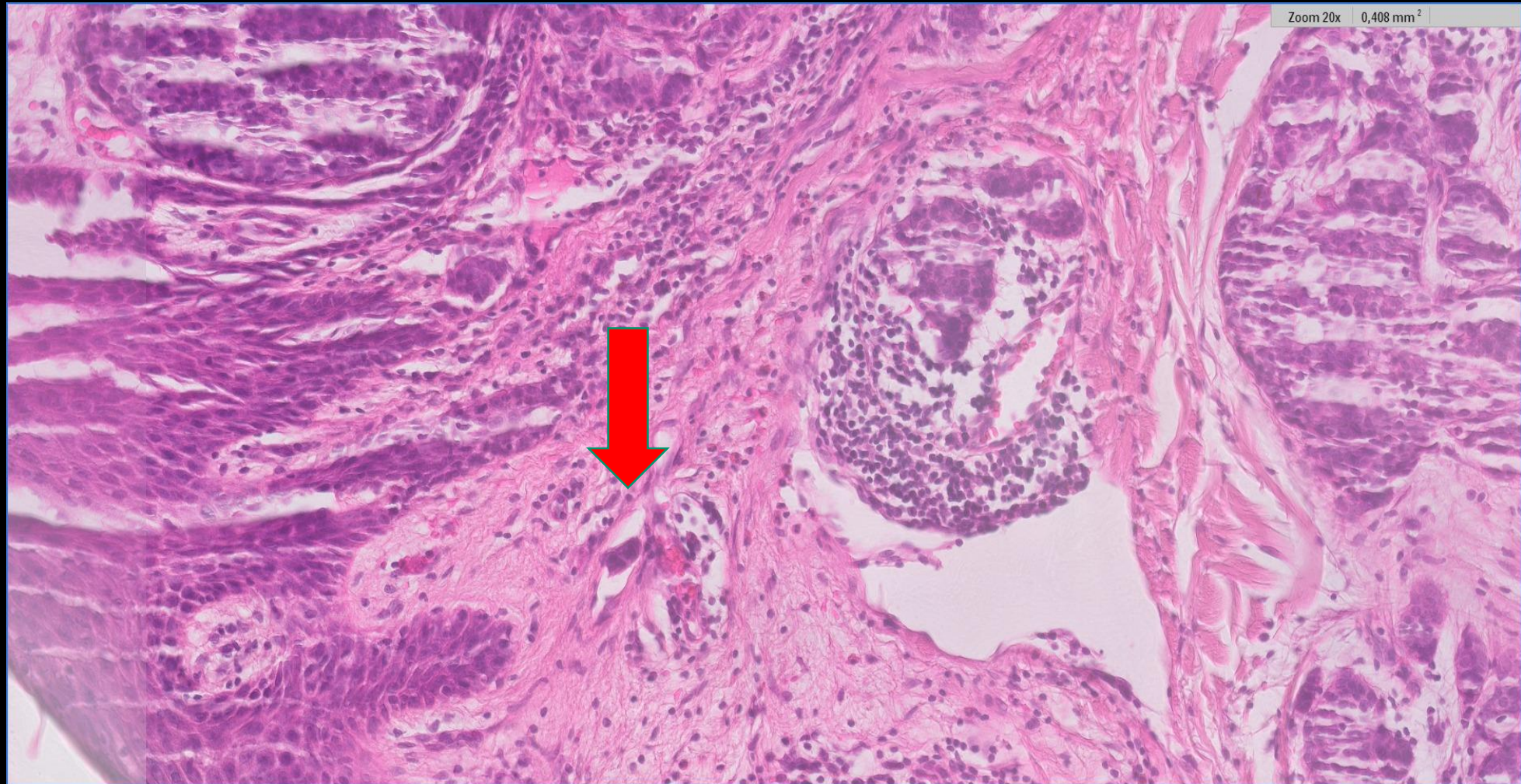
...der richtige Tumor zu einer anderen Zeit ?





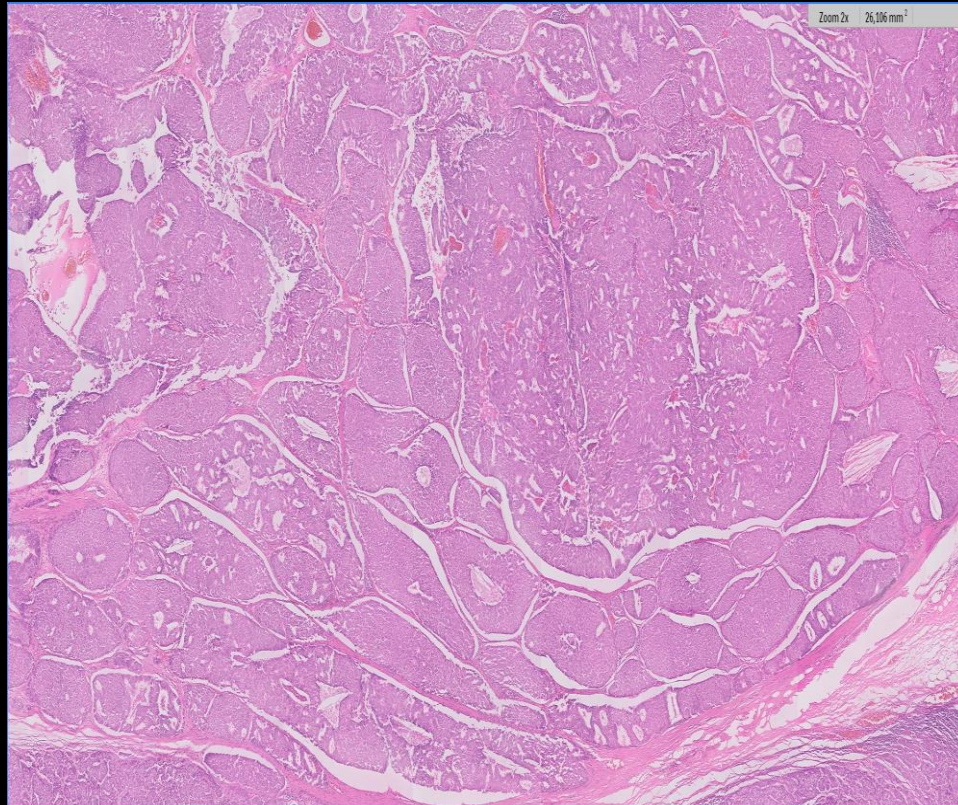


Lymphgefäßinvasion

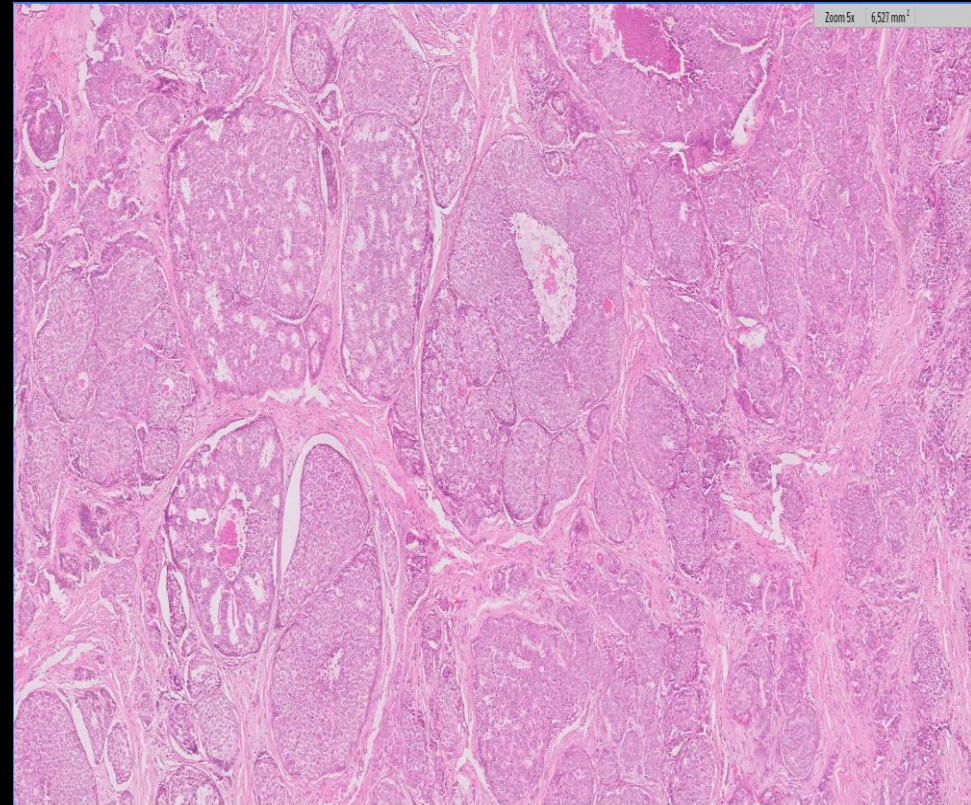


damals und heute im Vergleich:

Parotis-Tumor 2022

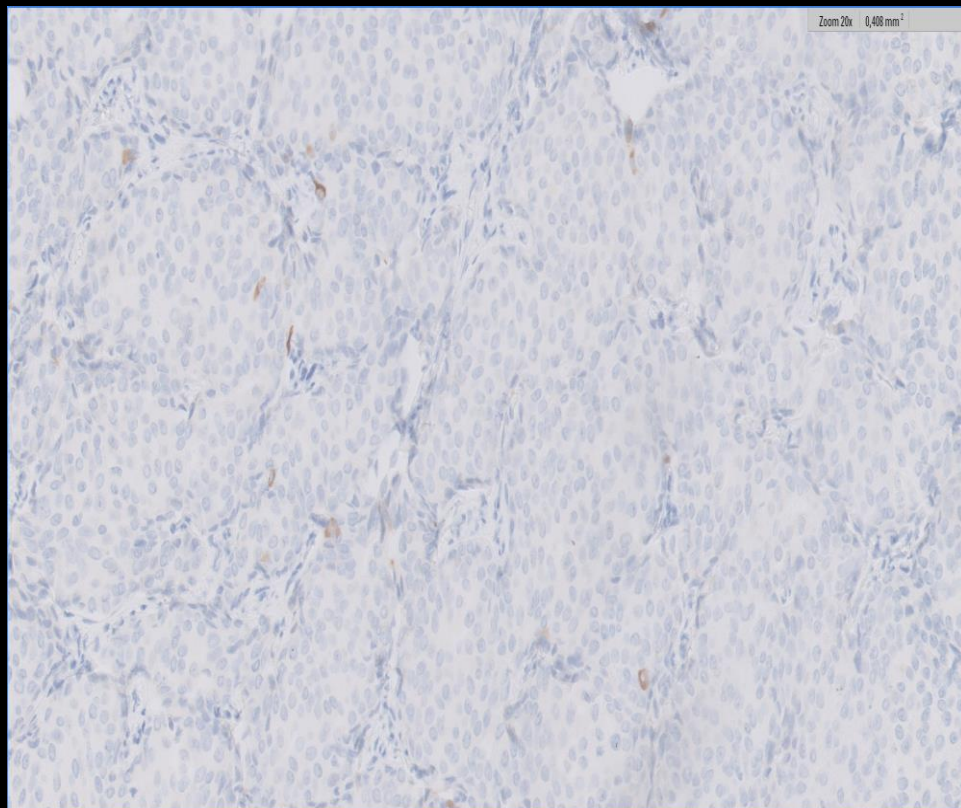


Haut-Tumor 2015

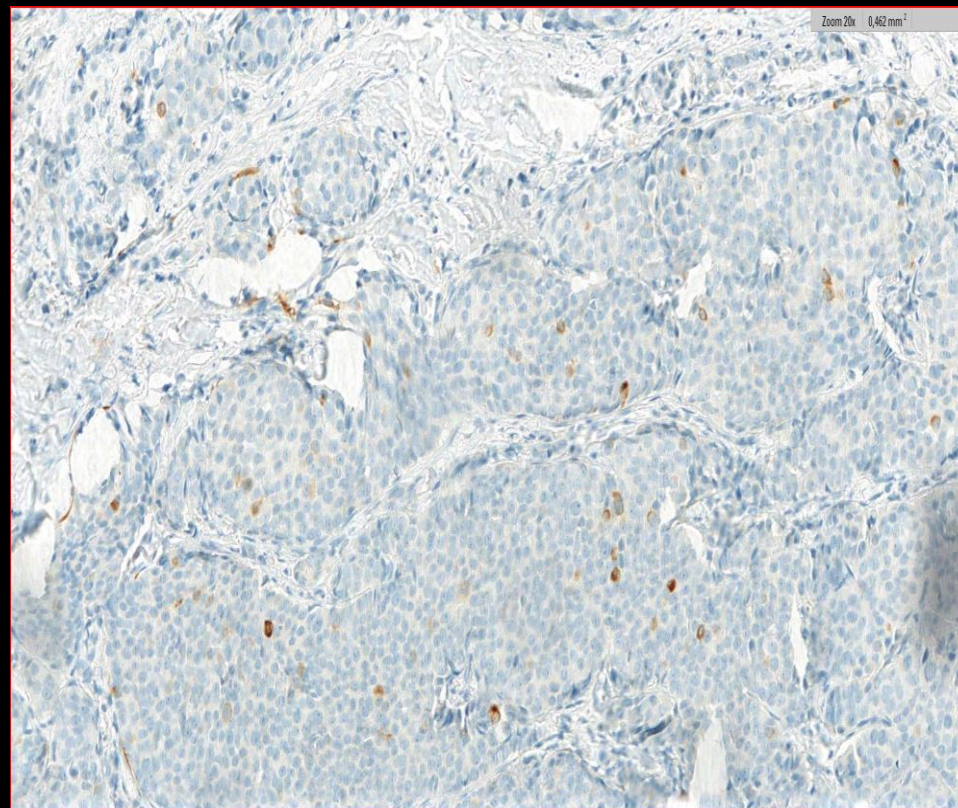


CK-7

Parotis-Tumor 2022

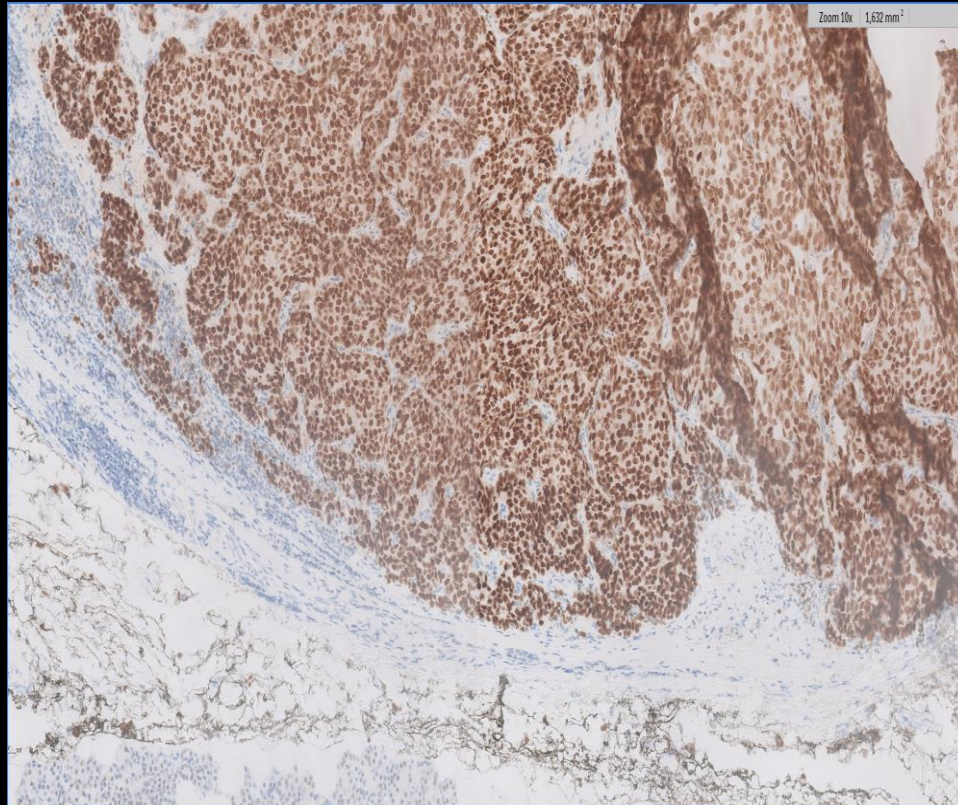


Haut-Tumor 2015

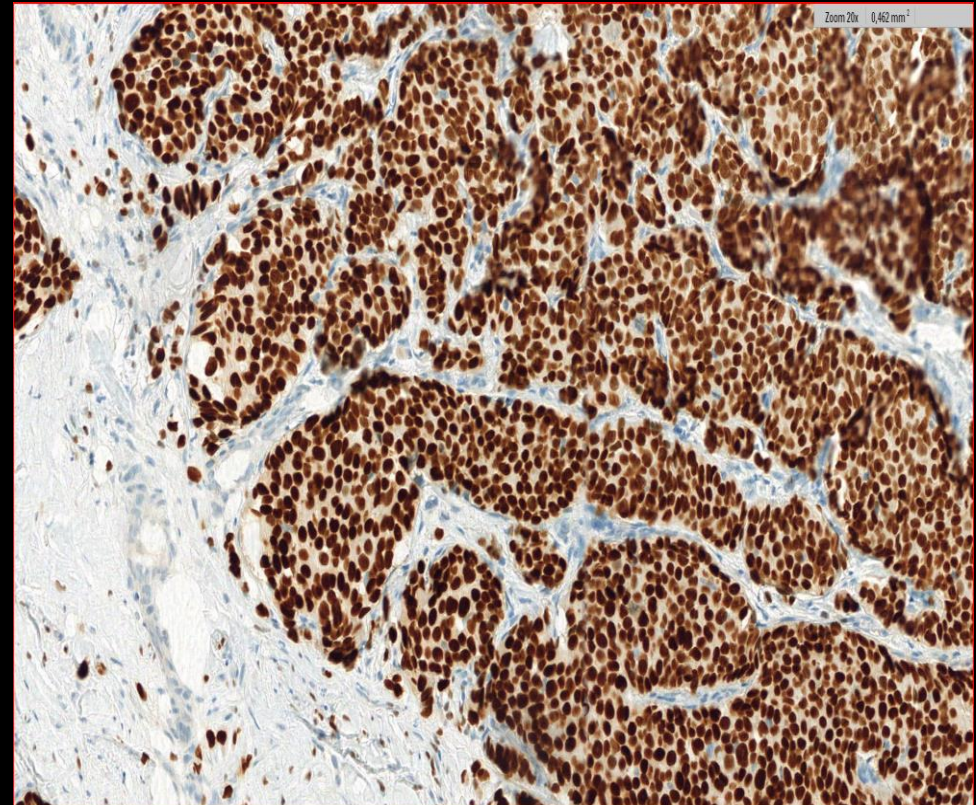


Gata-3

Parotis-Tumor 2022

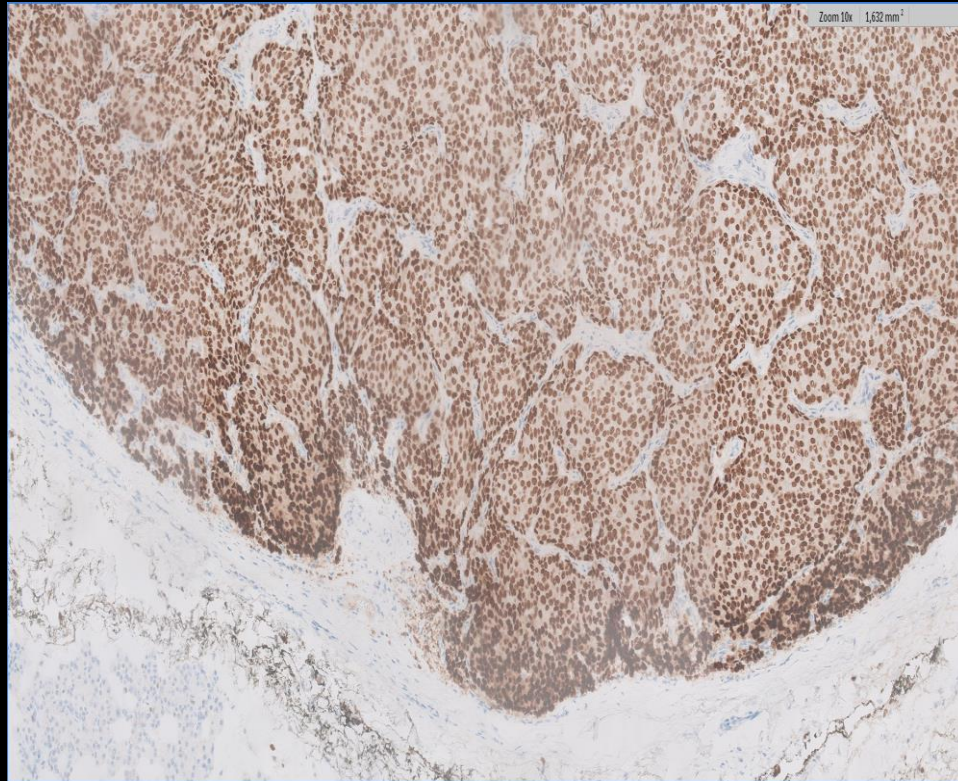


Haut-Tumor 2015

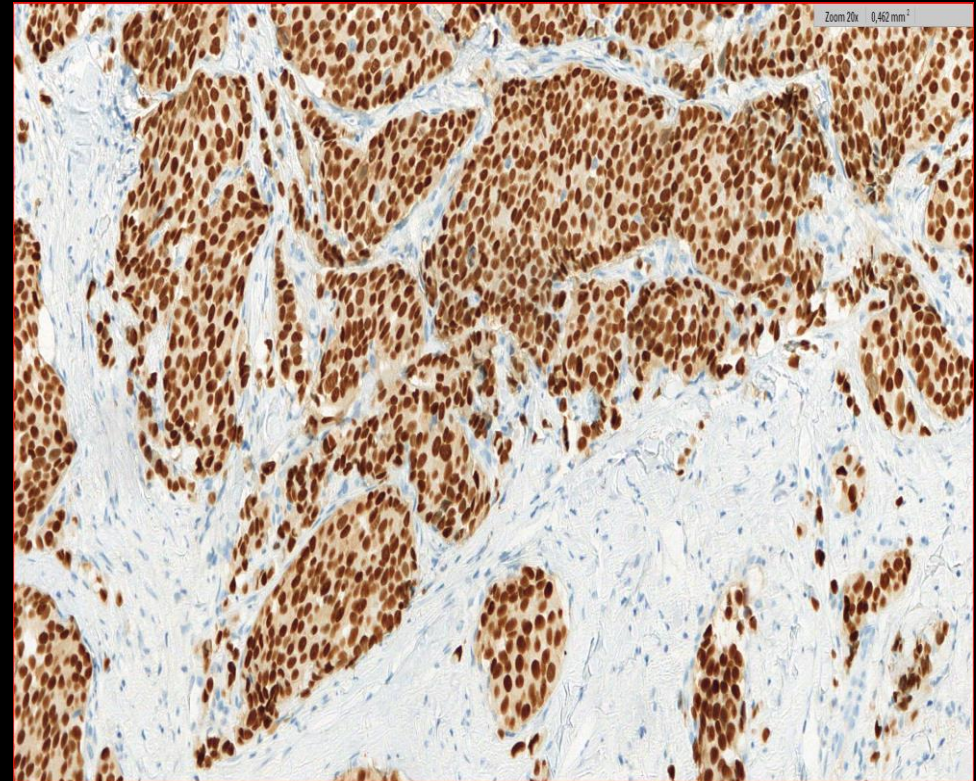


Östrogen-Rezeptor

Parotis-Tumor 2022

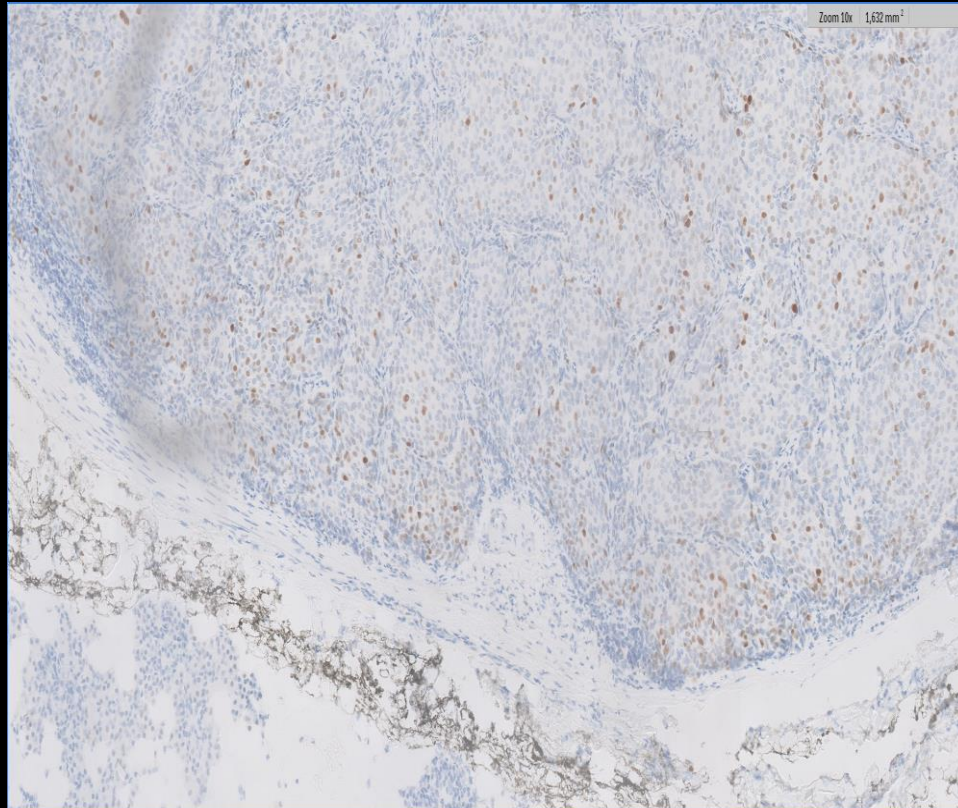


Haut-Tumor 2015

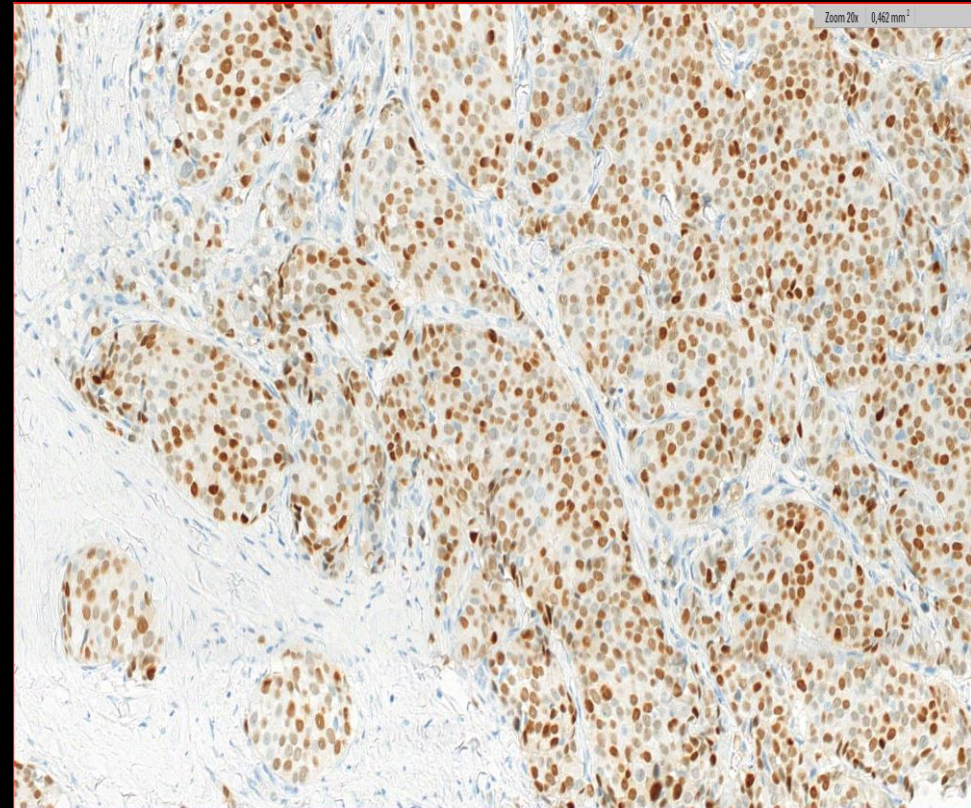


Progesteron-Rezeptor

Parotis-Tumor 2022

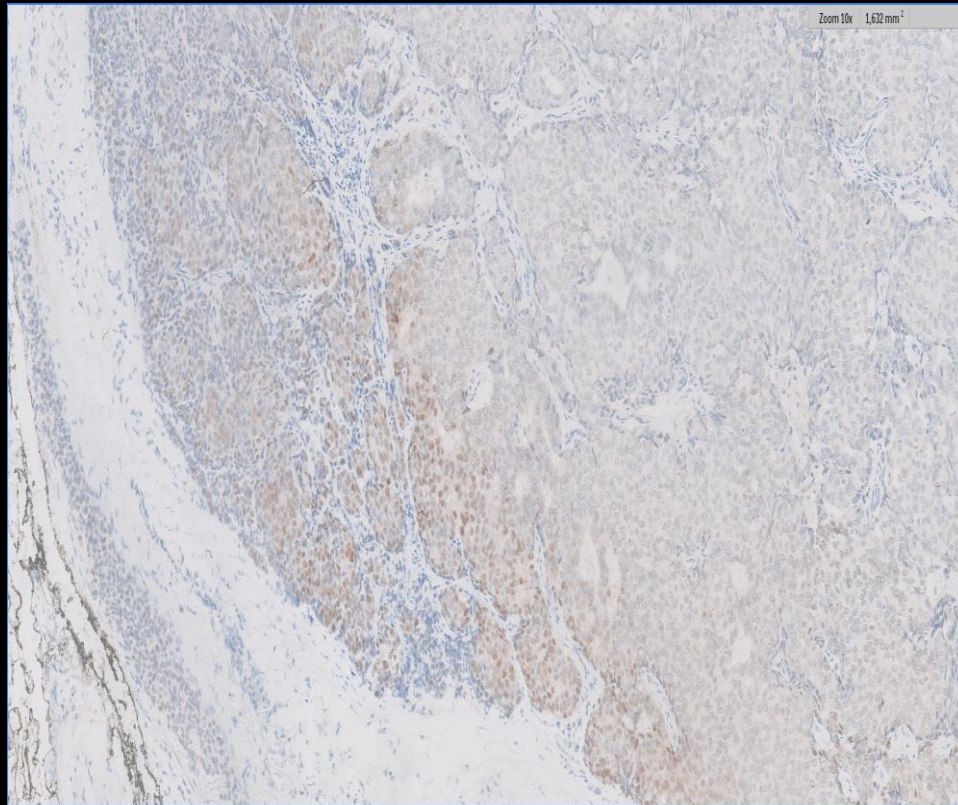


Haut-Tumor 2015

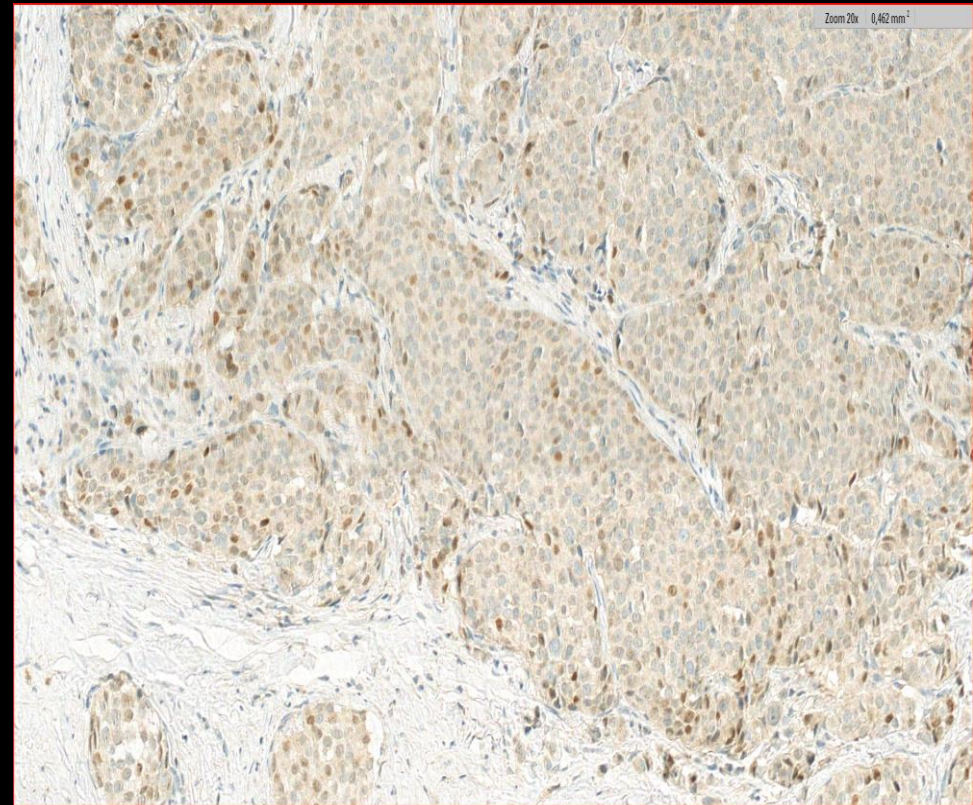


Androgen-Rezeptor

Parotis-Tumor 2022

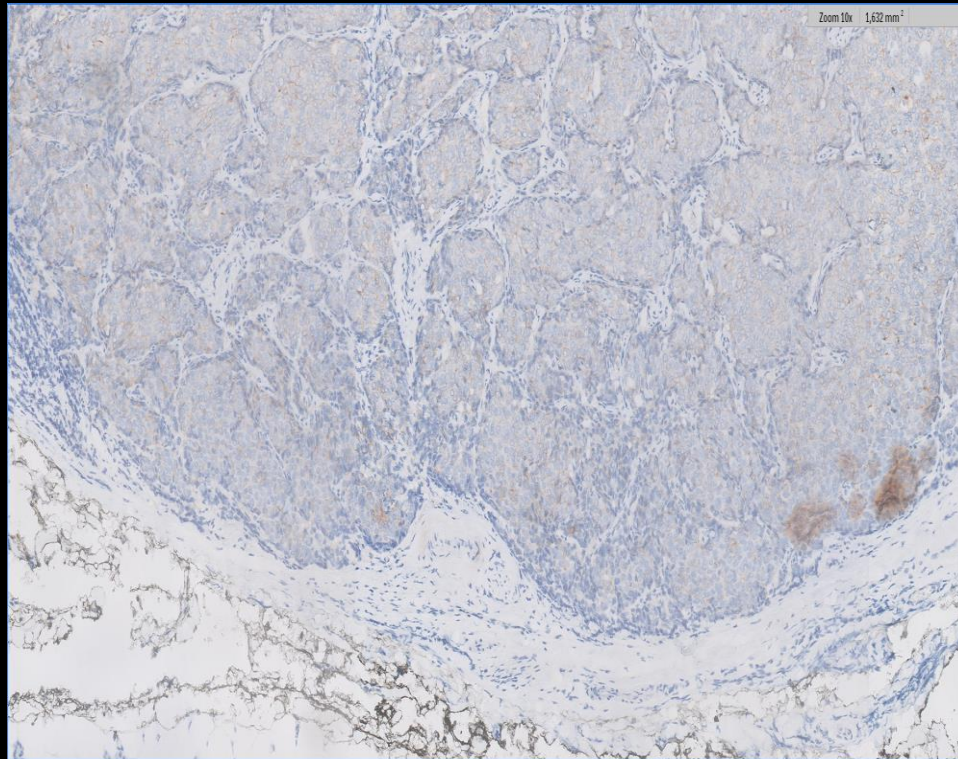


Haut-Tumor 2015

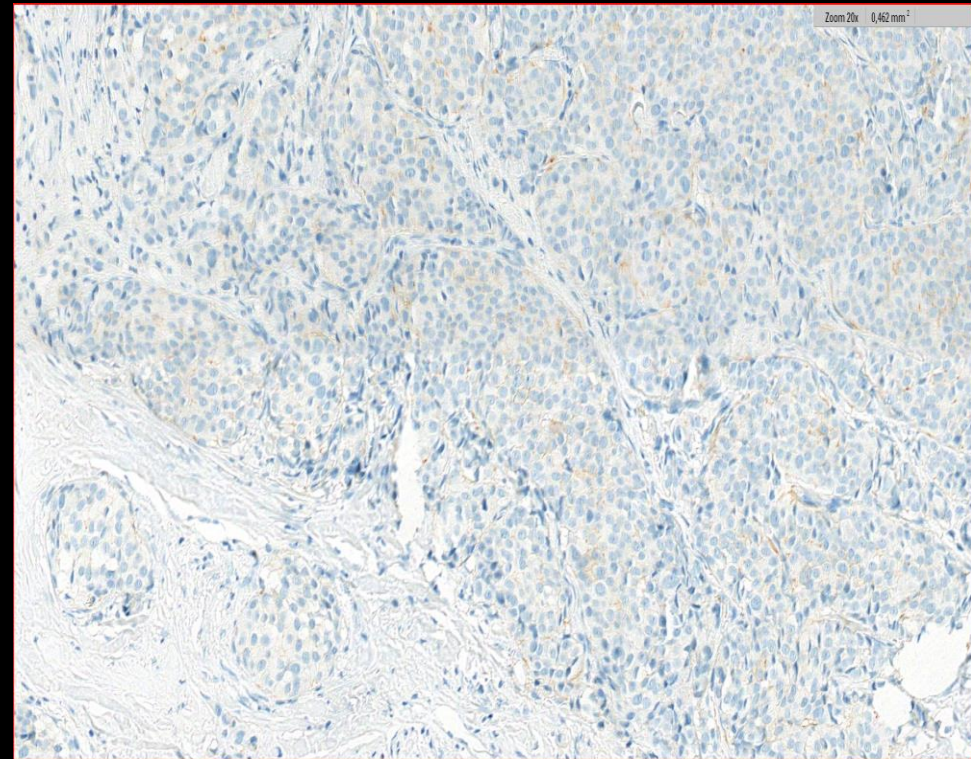


Her2-Rezeptor

Parotis-Tumor 2022

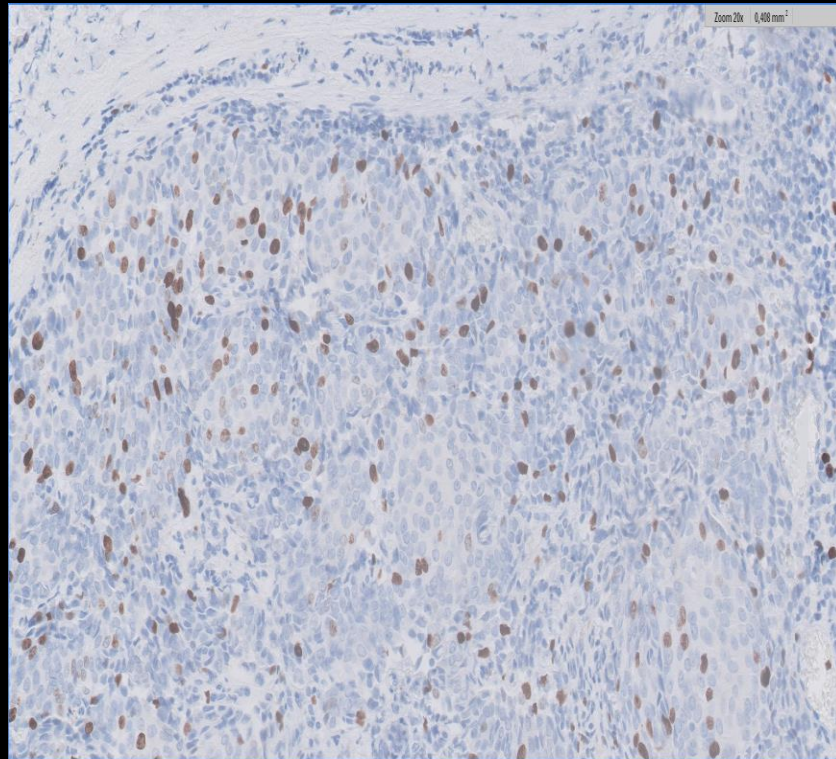


Haut-Tumor 2015

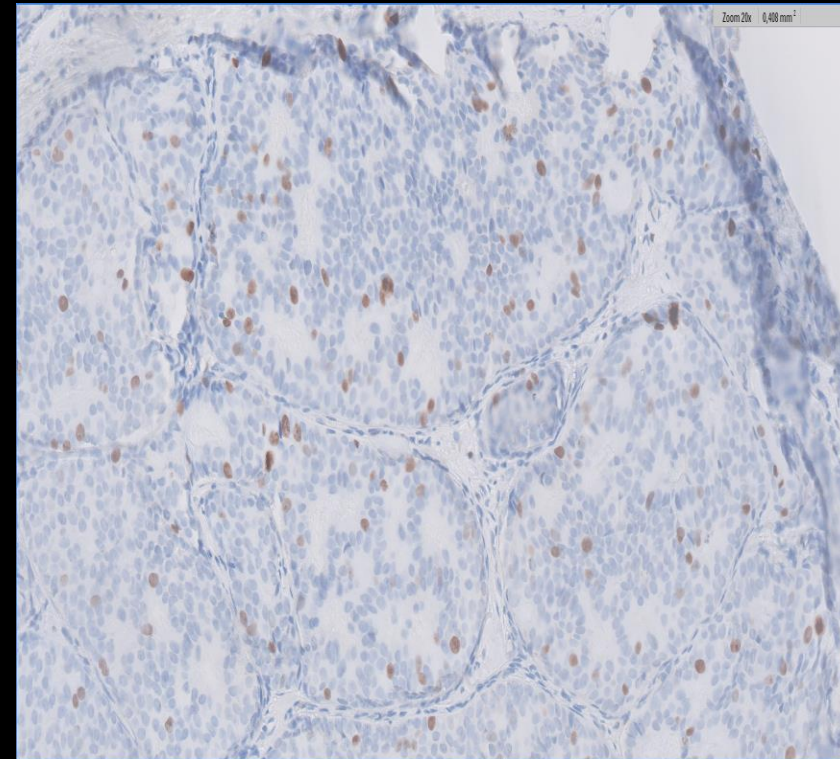


Ki67

Parotis-Tumor 2022



Haut-Tumor 2015



gleiche Tumormorphologie

gleiches
immunhistochemisches Profil

gleichseitiger Befall der
Lymphwege

Parotis-Tumor
mit regionärem
Lymphknotenbe-
fall

=

Metastasen
eines apokrinen
Carcinoms der
Haut

Molekularpathologie → Vergleich von Primarius und Metastase mittels NGS:

Kein Nachweis einer zum jetzigen Zeitpunkt bekannten prädiktiv oder prognostisch relevanten Mutation !

Literatur

- „Cutaneous and mammary apocrine carcinomas have different immunoprofiles“, Adriano Piris et al., Human Pathology, 02/2014
- „GATA3 staining in primary cutaneous apocrine cribriform carcinoma: Usefulness to differentiate it from breast cancer metastasis“, Mar Llamas-Velasco et al., Journal of Cutaneous Pathology, 05/2018
- „GATA3 Expression in Normal Skin and in Benign and Malignant Epidermal and Cutaneous Adnexal Neoplasms“, Richard B. Mertens et al., American Journal of Histopathology, 12/2015
- „Primary cutaneous apocrine carcinoma of the scalp“, Jun Ho Choi et al., Medicine, 02/2022
- WHO-Classification of Tumours: Breast Tumours (5th Edition), 2019
- WHO-Classification of Tumours: Head and Neck Tumours (4th Edition), 2017
- WHO-Classification of Tumours: Skin Tumours (4th Edition), 2018
- AFIP-Atlas: Nonmelanocytic Tumours of the Skin (Series 5), 2021
- AFIP-Atlas: Tumours of the Salivary Glands (Series 5), 2021
- Rosen´s Breast Pathology (5th Edition), Paul P. Rosen et al., 2021

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

Fall 05 – Rätselecke 26.11.2022

1. Klinische Angaben

54-jährige Patientin:

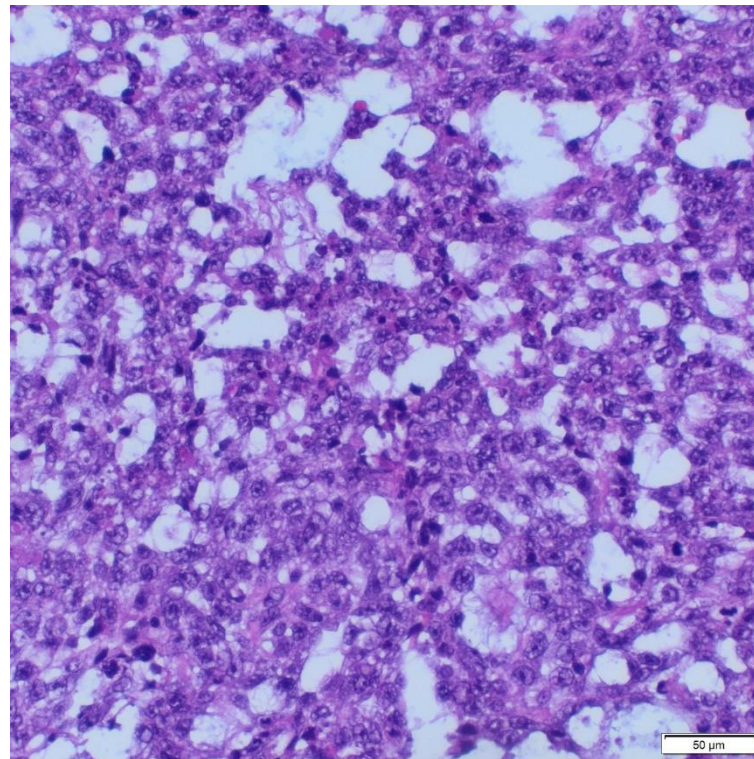
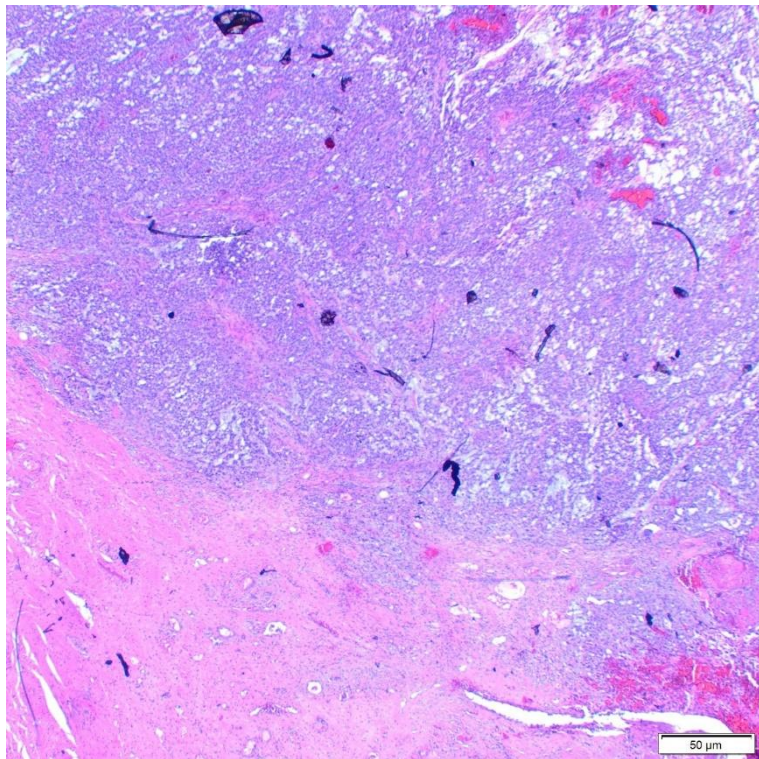
- Unklarer Uterustumor, V.a. Sarkom
- Metastase Vagina
- CT morphologisch pulmonale Metastasen

2. Vorbefund (extern)

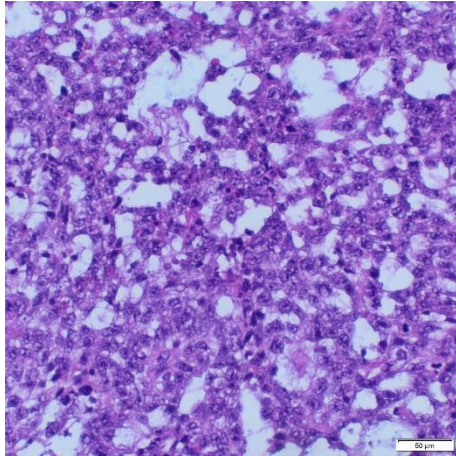
PE Bereich Vagina

- Klinische Angabe: ausgehend von den Ovarien? V.a. Sarkom
- Mäßig bis gering differenziertes schleimbildendes Karzinom
- Positiv: CK8/18, TTF1, Ki67 (70%)
- Negativ: CK7, ER, OCT2, PAX8, Melan A, Synaptophysin,
Chromogranin

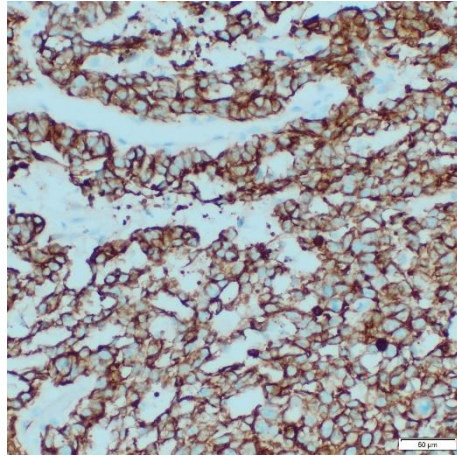
Vagina



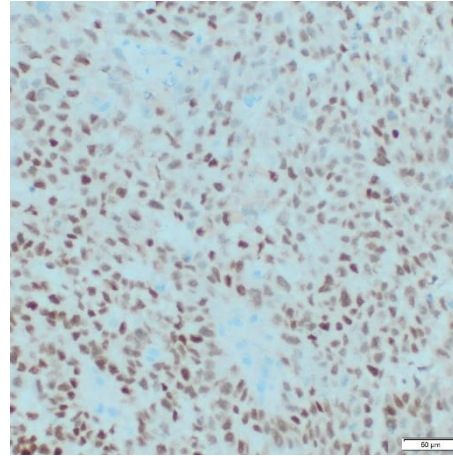
Vagina



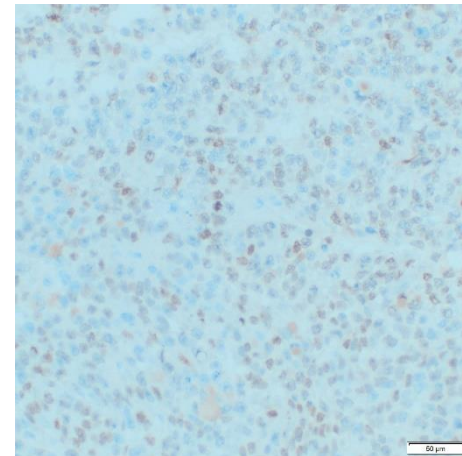
HE



CK8/18



GATA3



TTF1

Weitere Immun: ER -, PAX8 -, CK7 -, Melan A -

2. Differentialdiagnosen

- Urothel (TTF1 in kleinzelligen CAs der Blase, bis zu 39%*)
- Lunge (GATA3 <10%**)
- Brust (TTF1 Expression in <3%***)
- Unter Gyn-Trakt (GATA3 in -38%****; TTF1 in -19%*****)

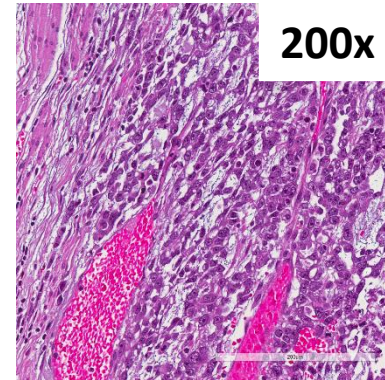
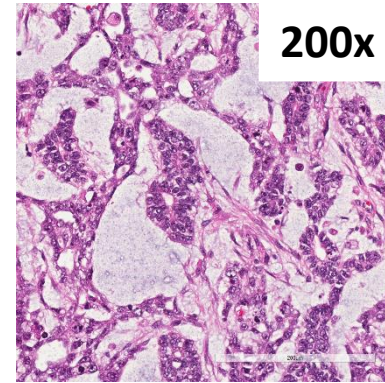
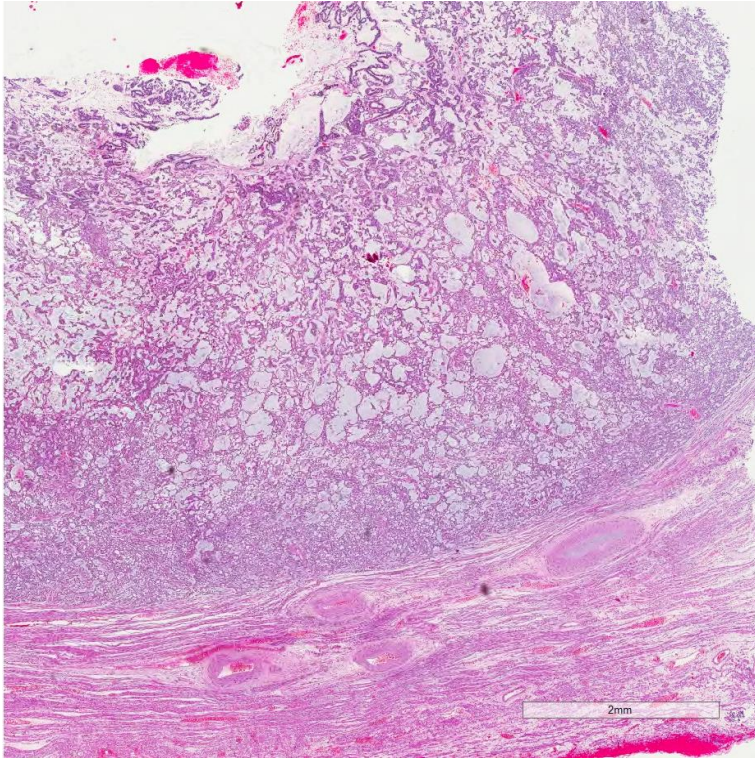
*Jones *et al.* (2005) Hum Path 36:718

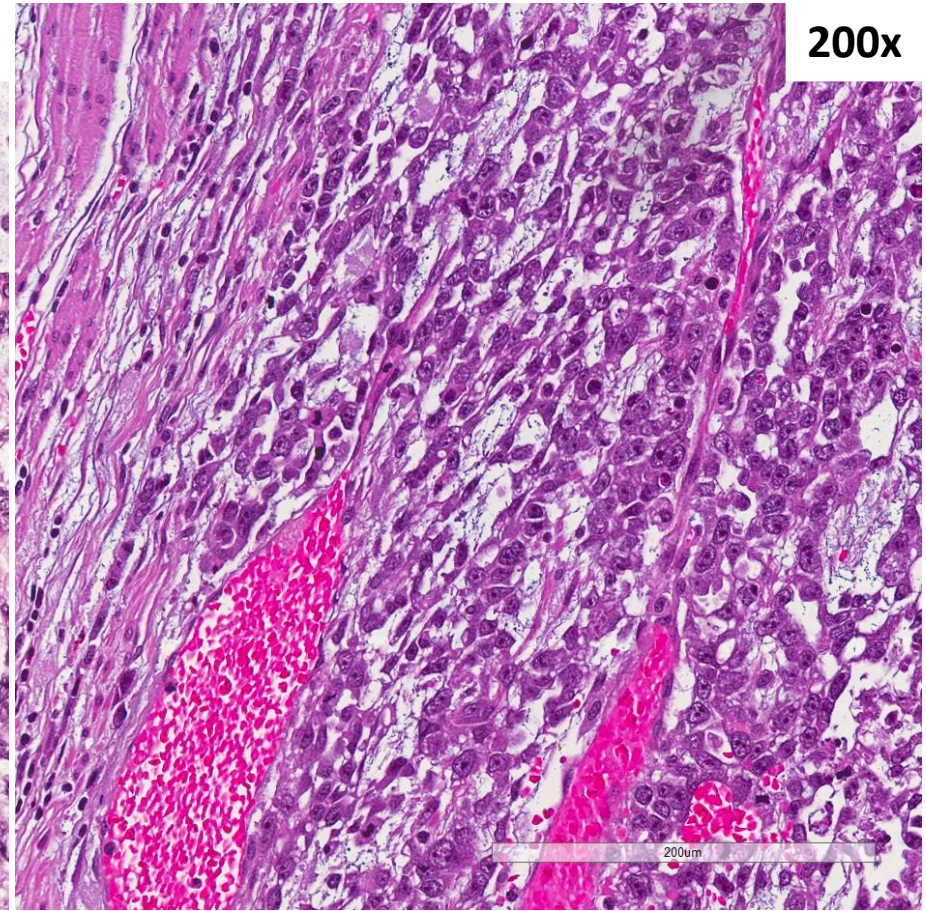
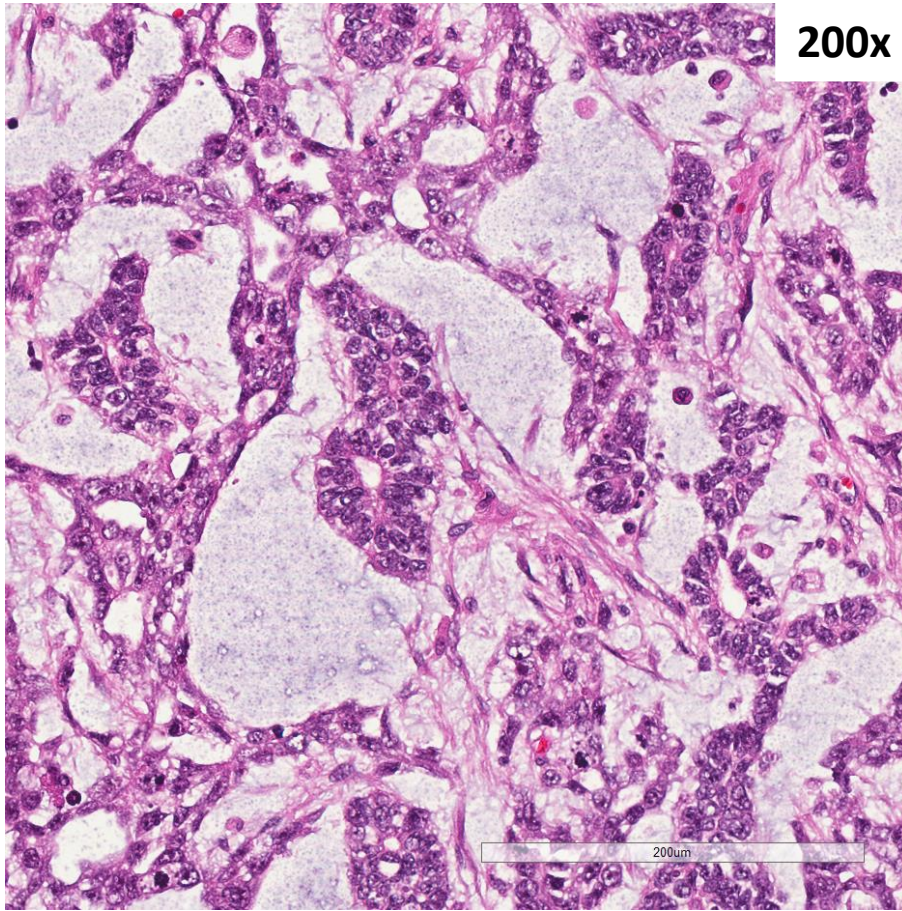
**Mettinen *et al.* (2014) Am J Surg Pathol 38:13; Laurent *et al.* (2019) Am J Surg Pathol 43:293

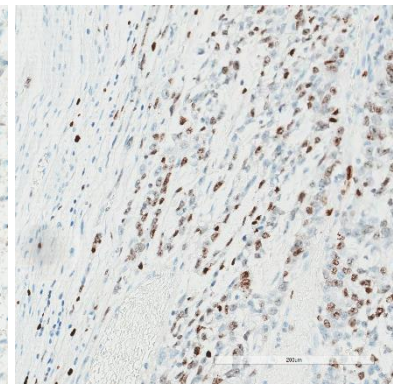
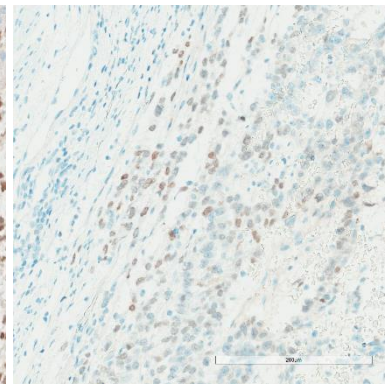
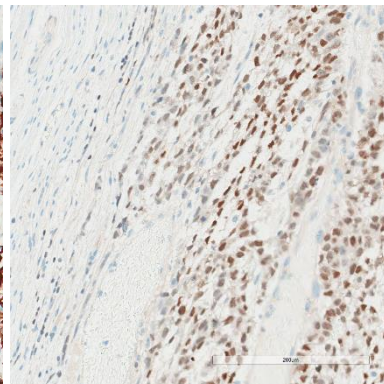
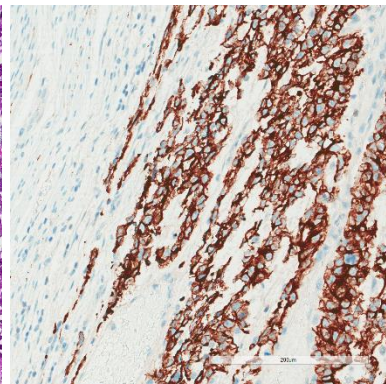
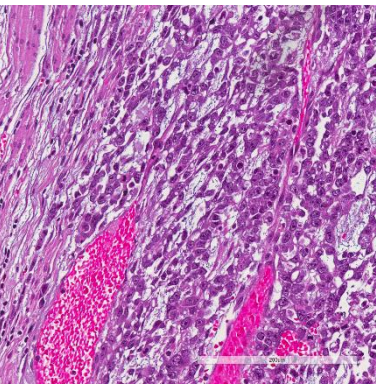
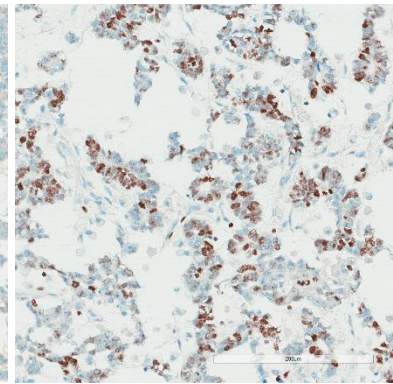
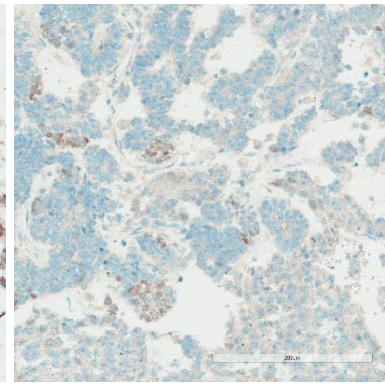
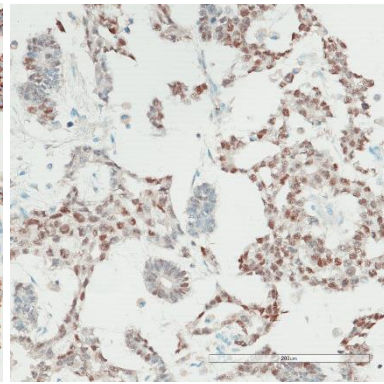
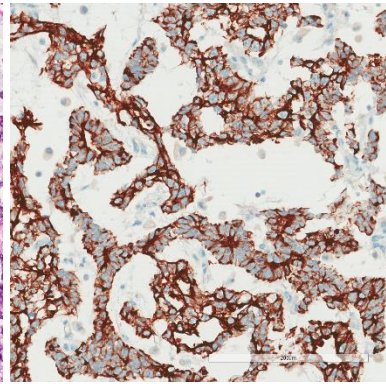
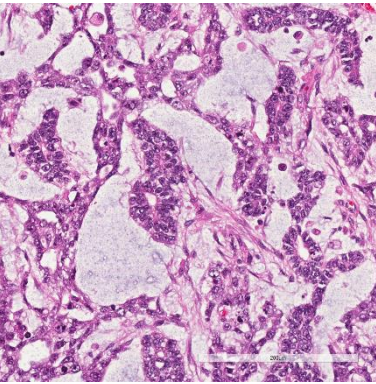
***Klingen *et al.* (2013) Diagn Pathol 80

**** Terzic *et al.* (2019) Int J Gynecol Pathol 38:485, ***** Siami *et al.* (2007) Am J Surg Pathol 31:1759

Uterus/Endocervikal







HE

CK8/18

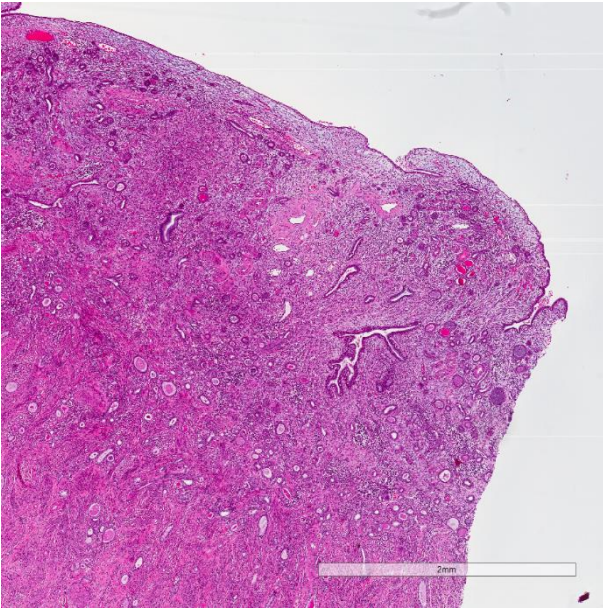
GATA3

TTF1

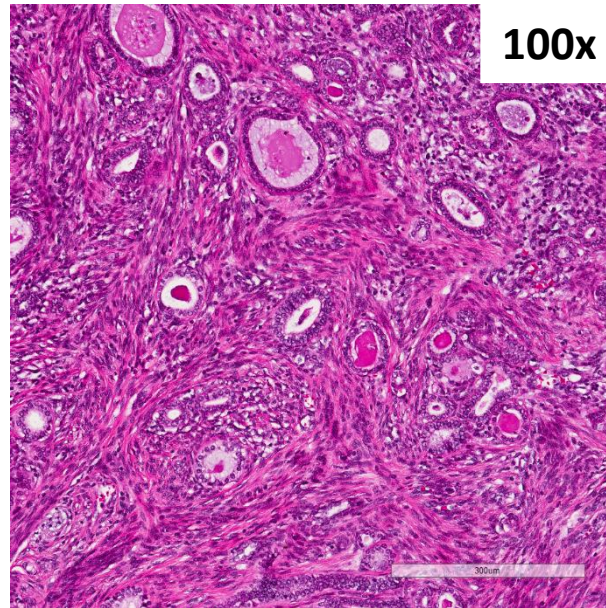
Ki67

Weitere Immun: CD10 + (schwach), ER -, Calretinin -, P16 -

Endocervikal

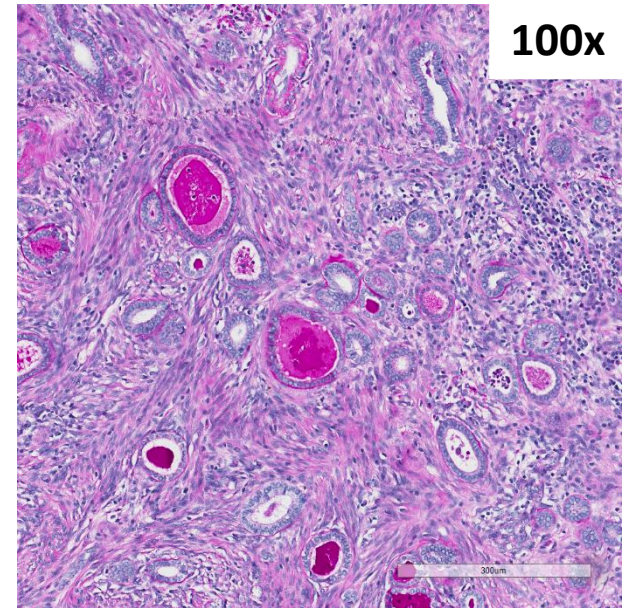


HE



100x

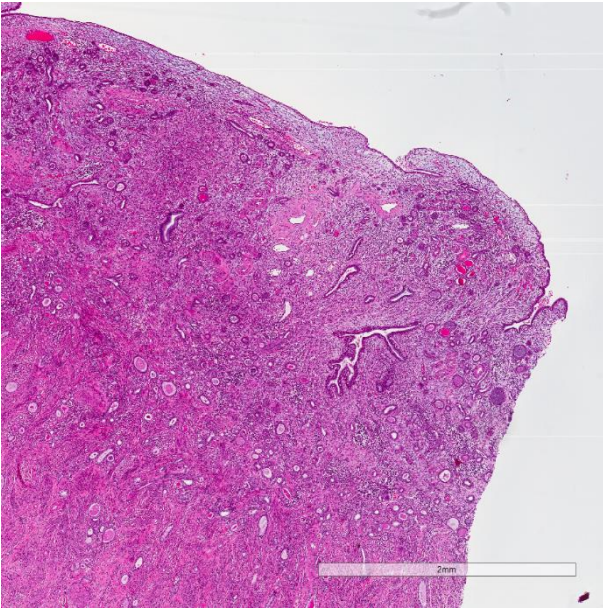
HE



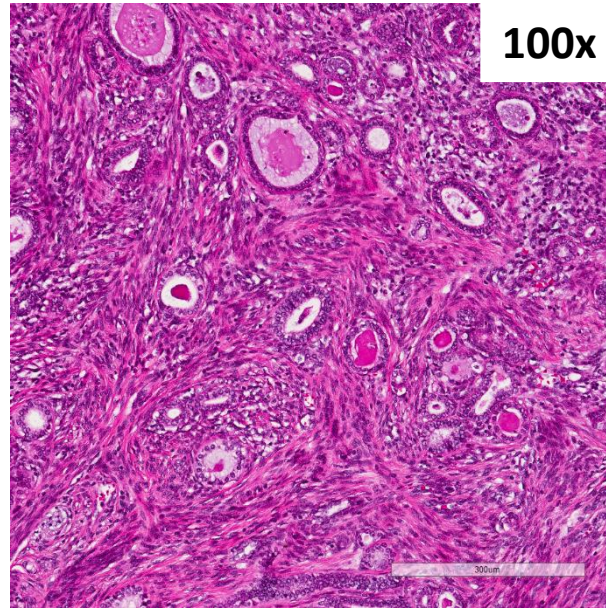
100x

D-PAS

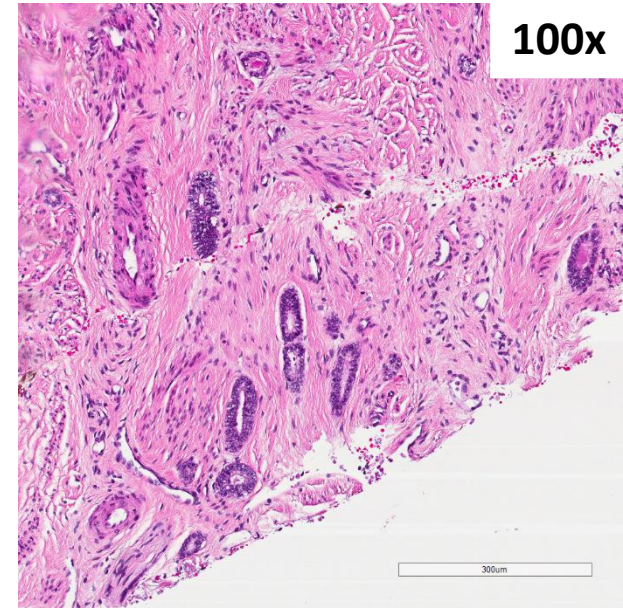
Endocervikal



HE

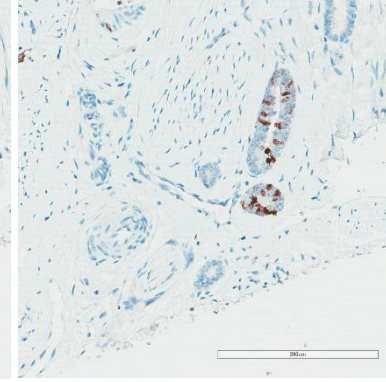
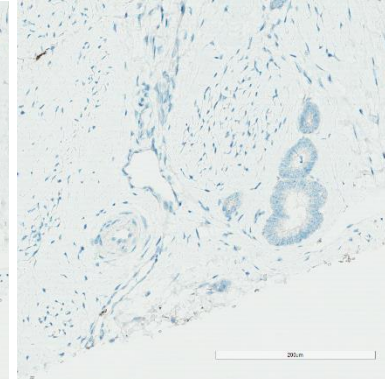
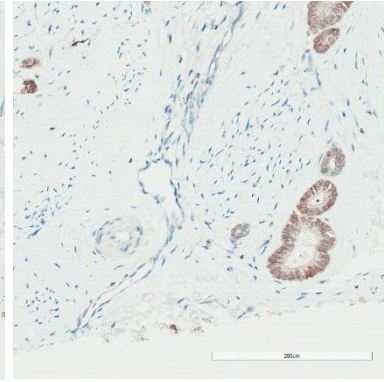
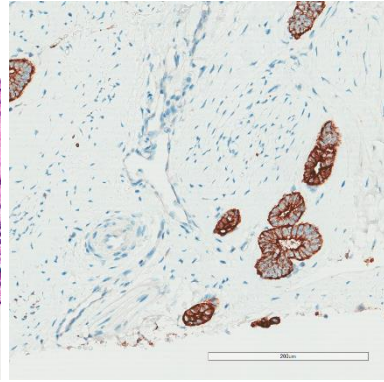
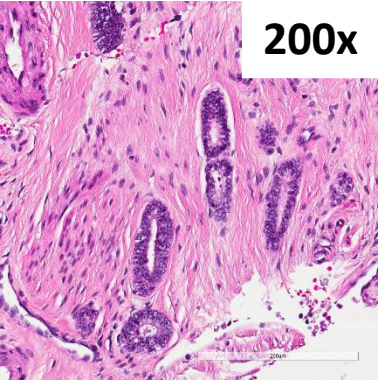


HE



HE

Endocervikal



Weitere Immun: ER -, Calretinin -, P16 -

3. Mesonephrisches Adenokarzinom

- <1% der Adenokarzinome der Cervix uteri
- Unterschiedliche Wachstumsmuster*
- Expression von GATA3**
- Expression von TTF1 ***
- Metastasierung in die Lunge*
- Assoziation mit mesonephrischer Hyperplasie (ca. 40%)****

*WHO Classification of Tumors, 5th ed.; Vol 4; **Roma *et al.* (2015) *Int J Gynecol Pathol* 34:480
*** Kenny *et al.* (2012) *Am J Surg Pathol* 36:799; ****Bague *et al.* (2004) *Am J Surg Pathol* 28:601

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

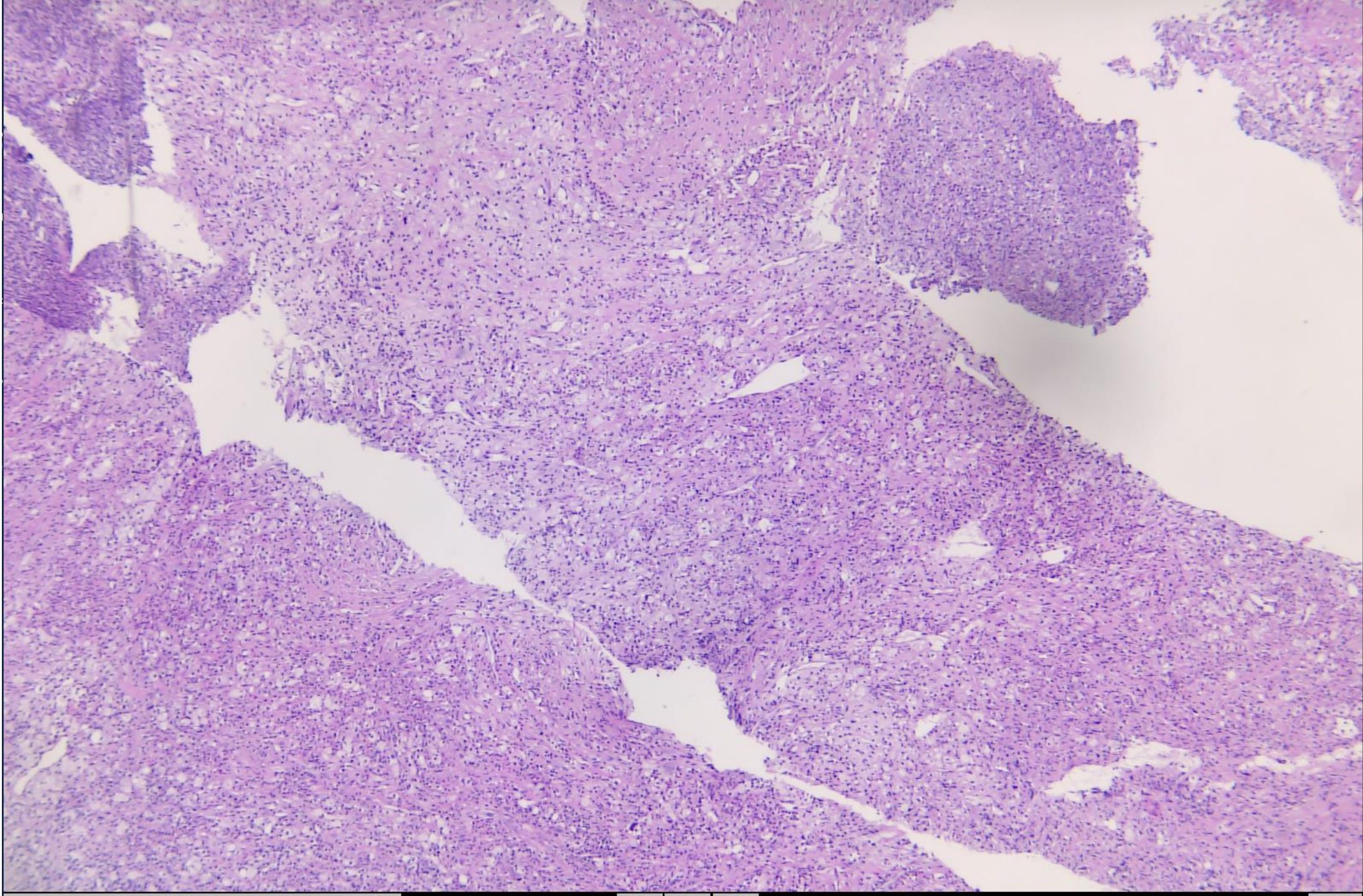
Fall 6

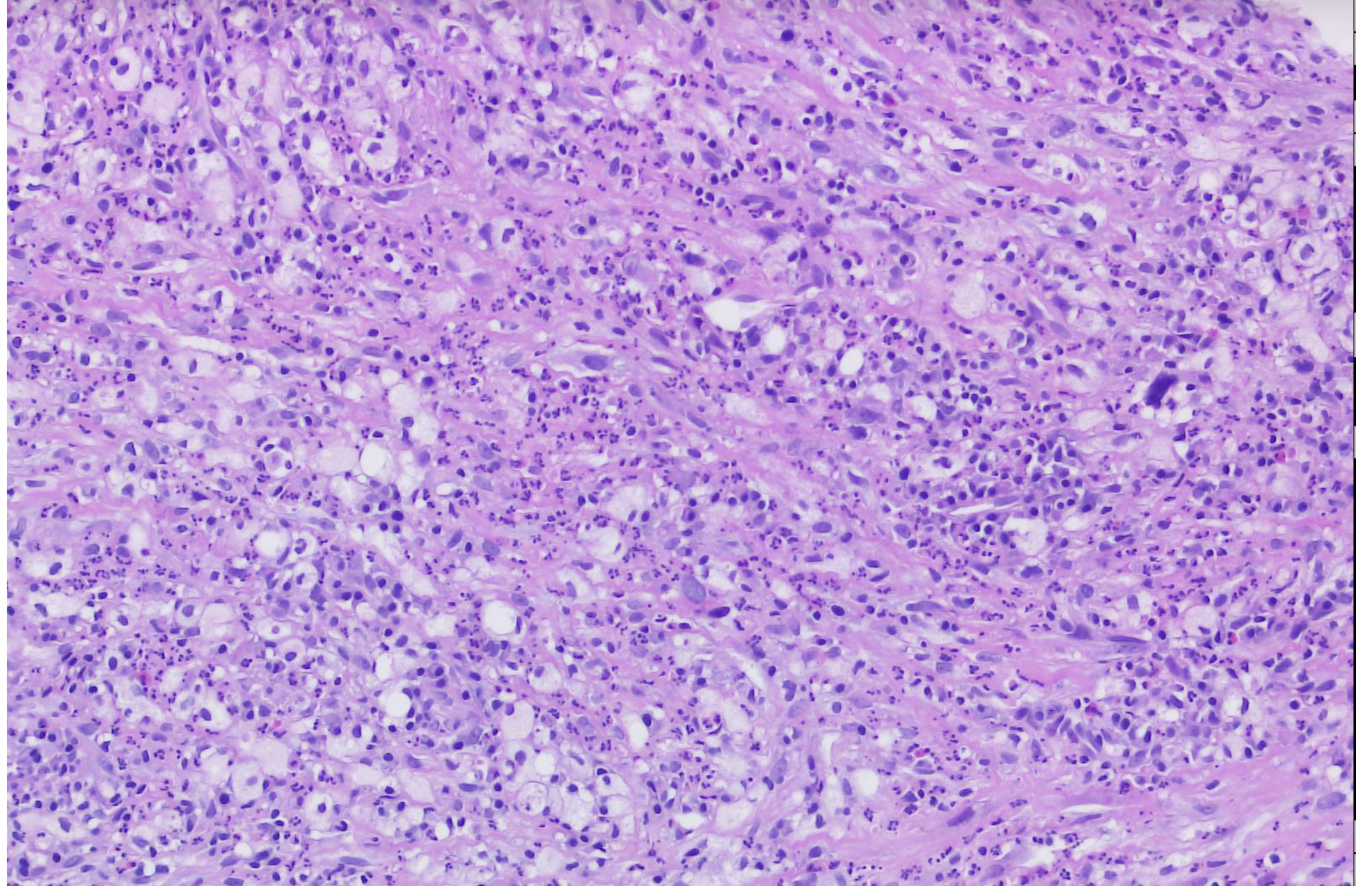
Busher Aboudan

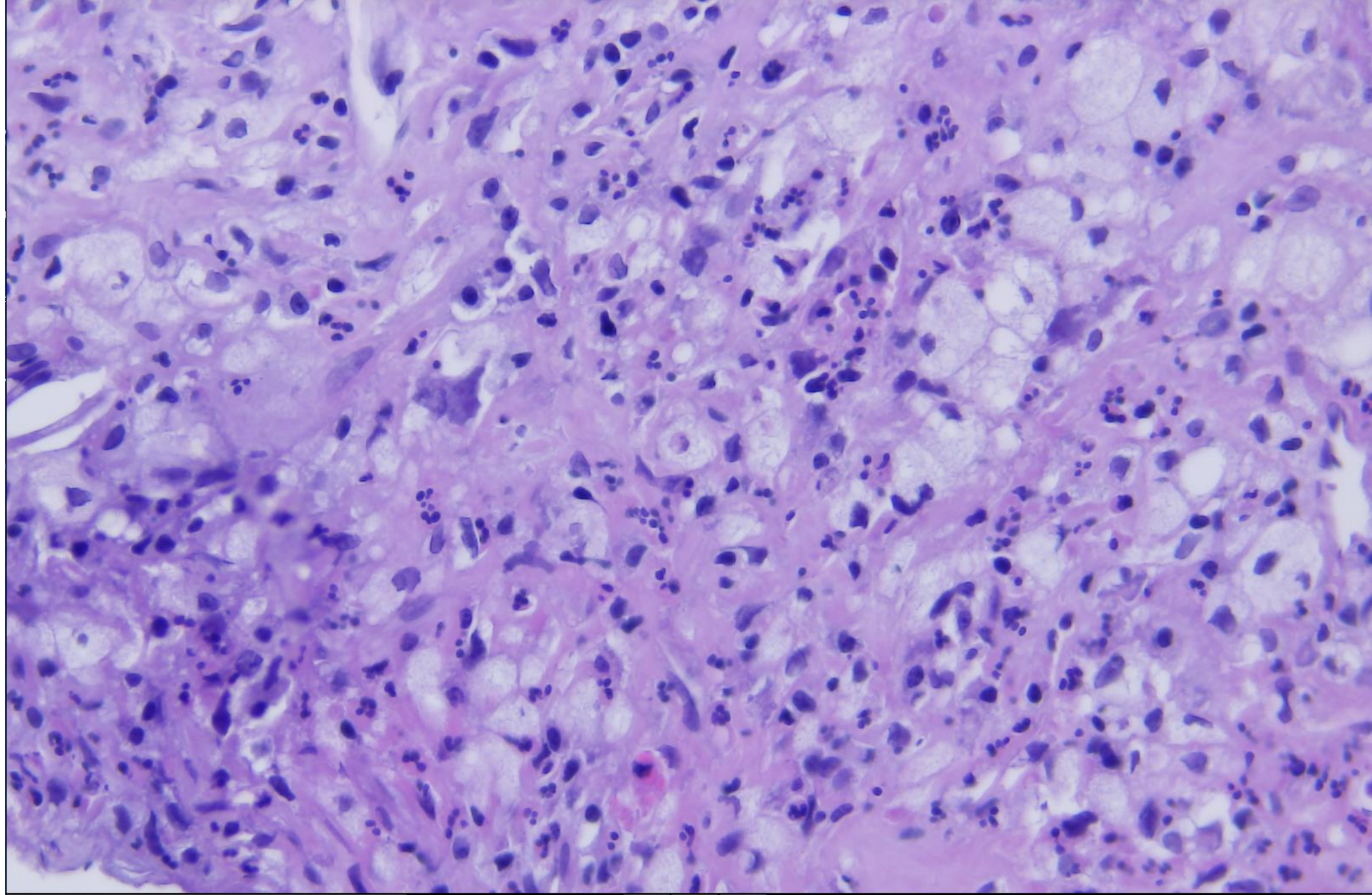
MVZ Pathologie Düren

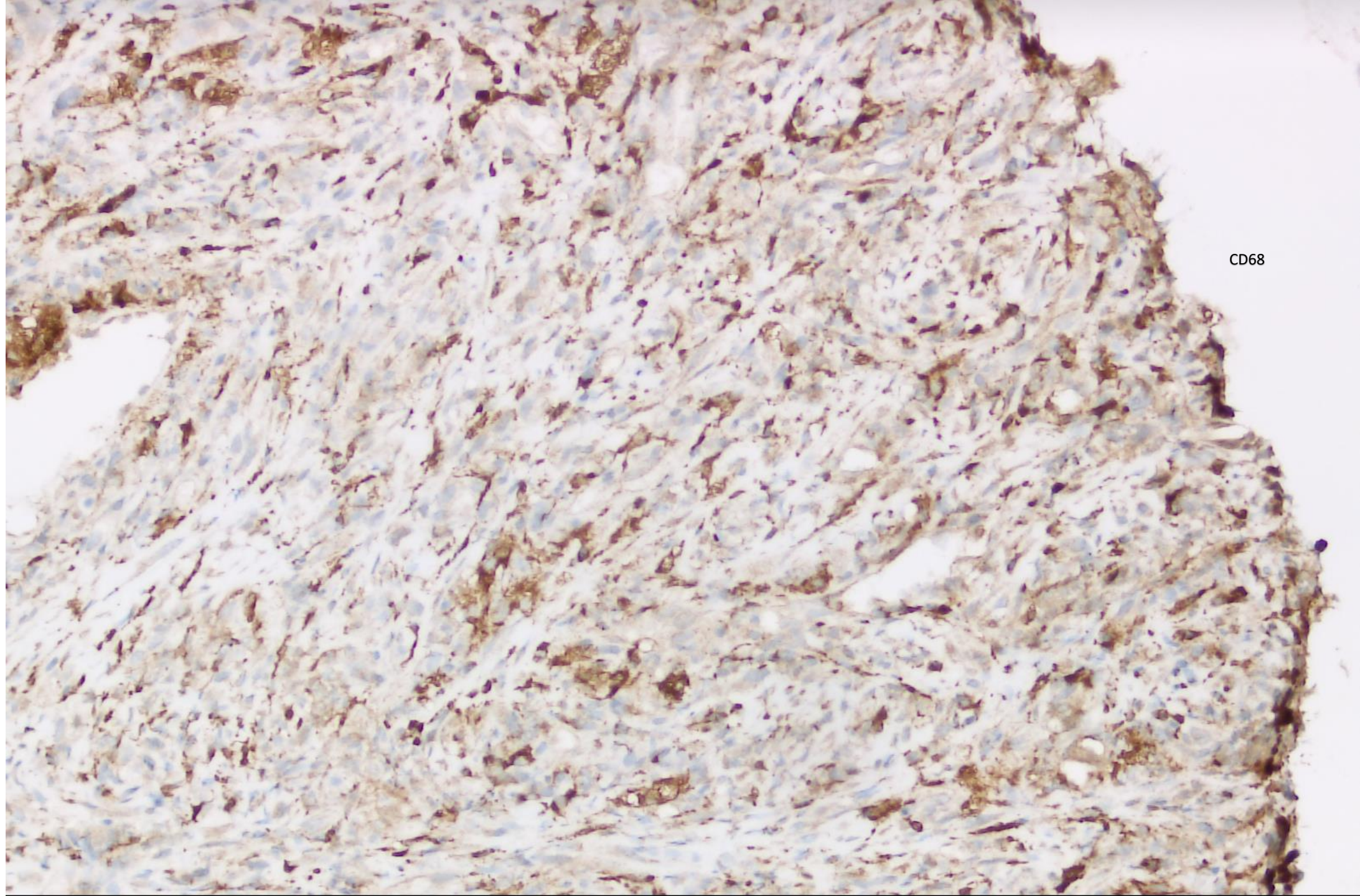
Klinisch

- Ein 84 jähriger Patient mit inguinaler Raumforderung bei bekanntem Prostatakarzinom.
- V.a. Metastase









CD68

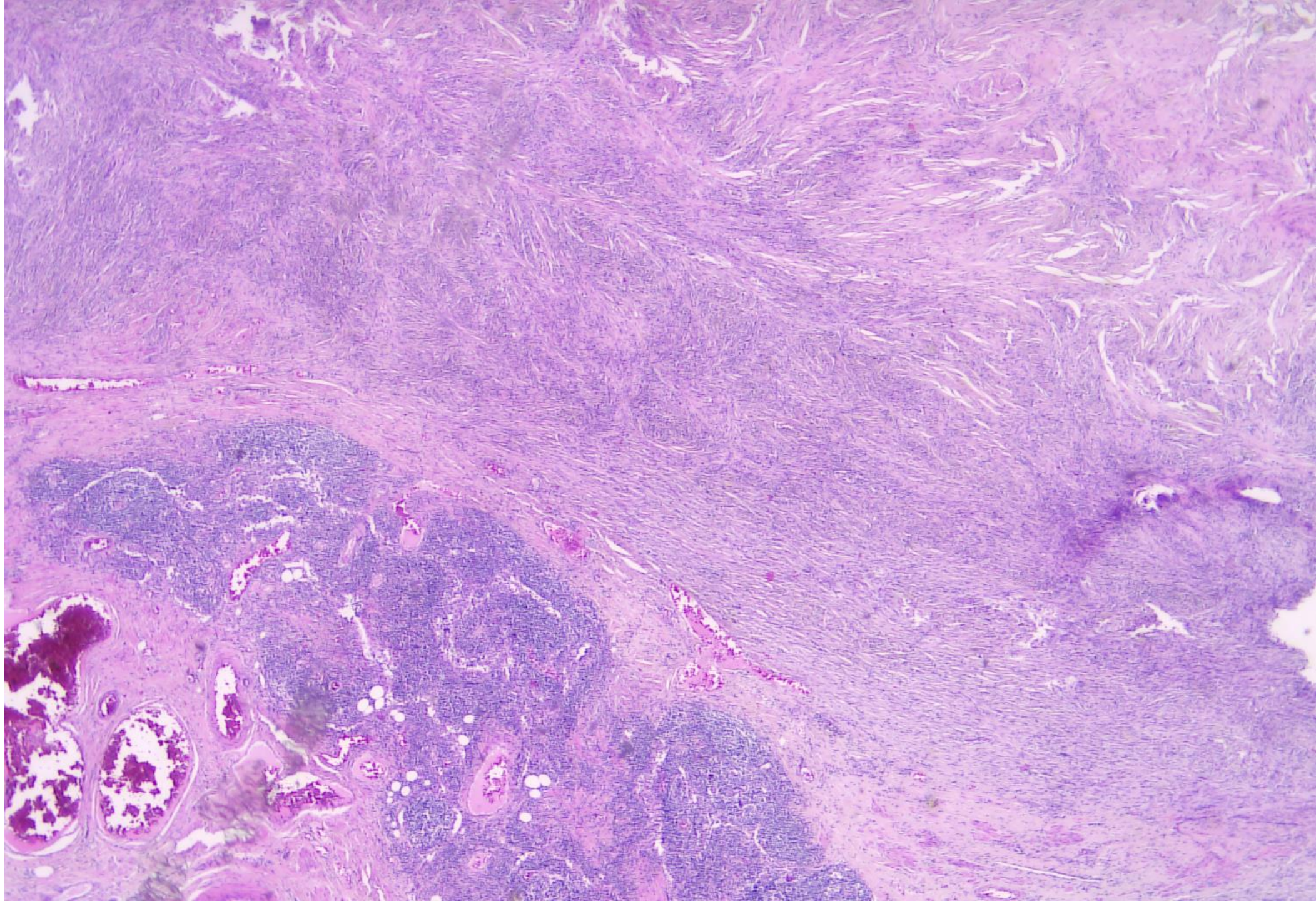
Weitere ICH und Beurteilung

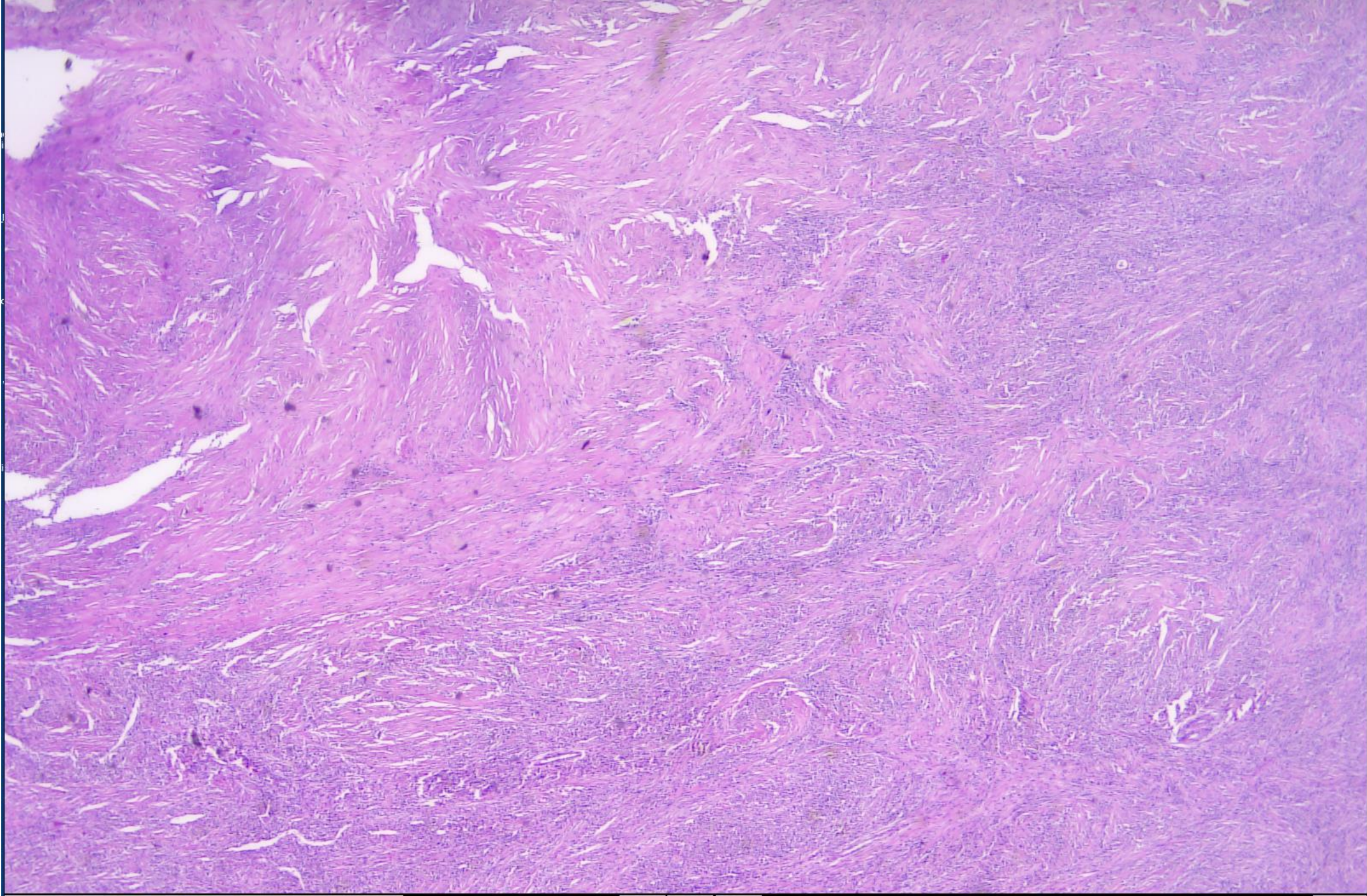
- CK8/18: negativ
- PAN-CK: negativ

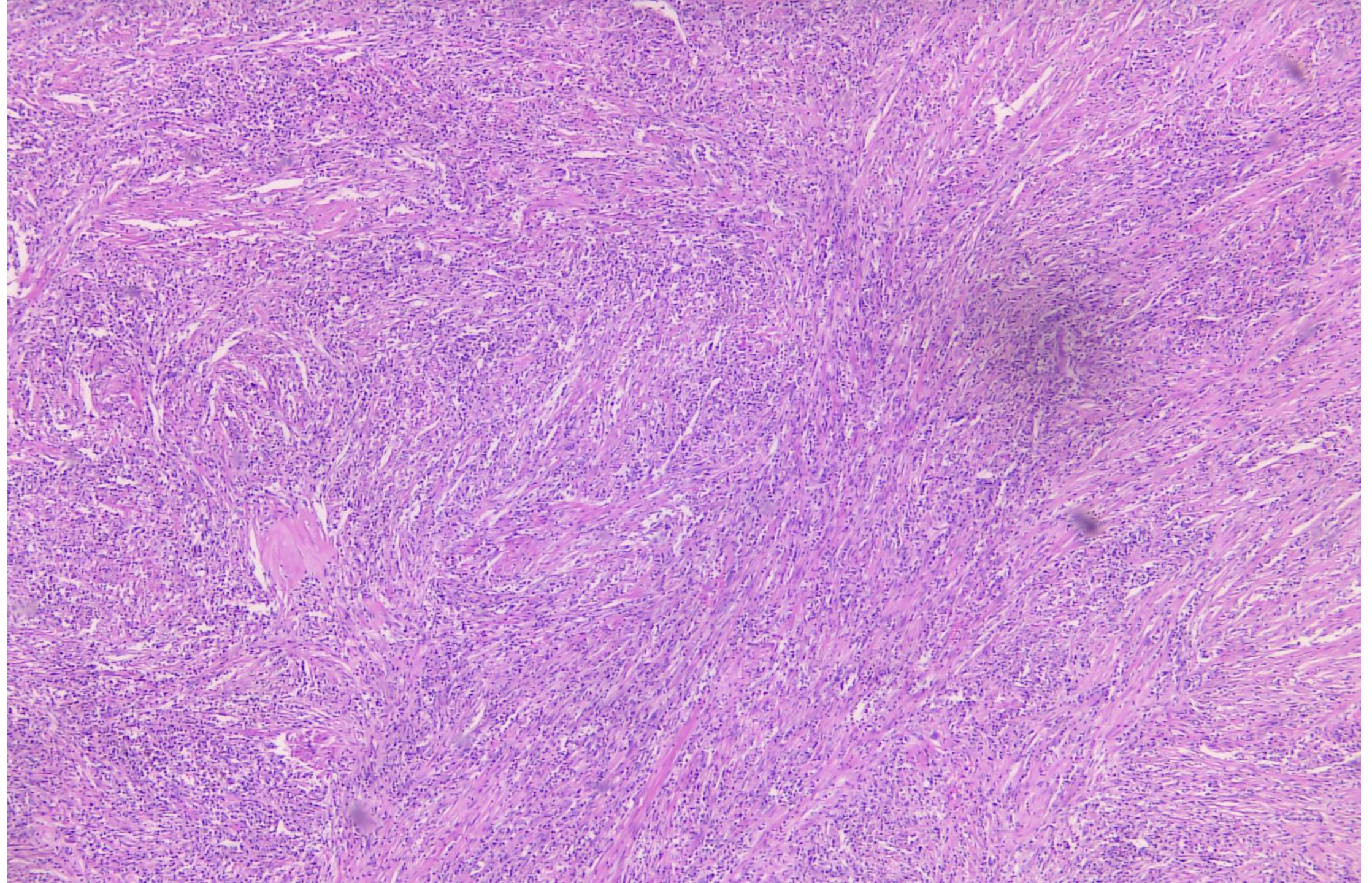
- Chronisch floride Entzündung, vereinbar mit einer Abszesswand.

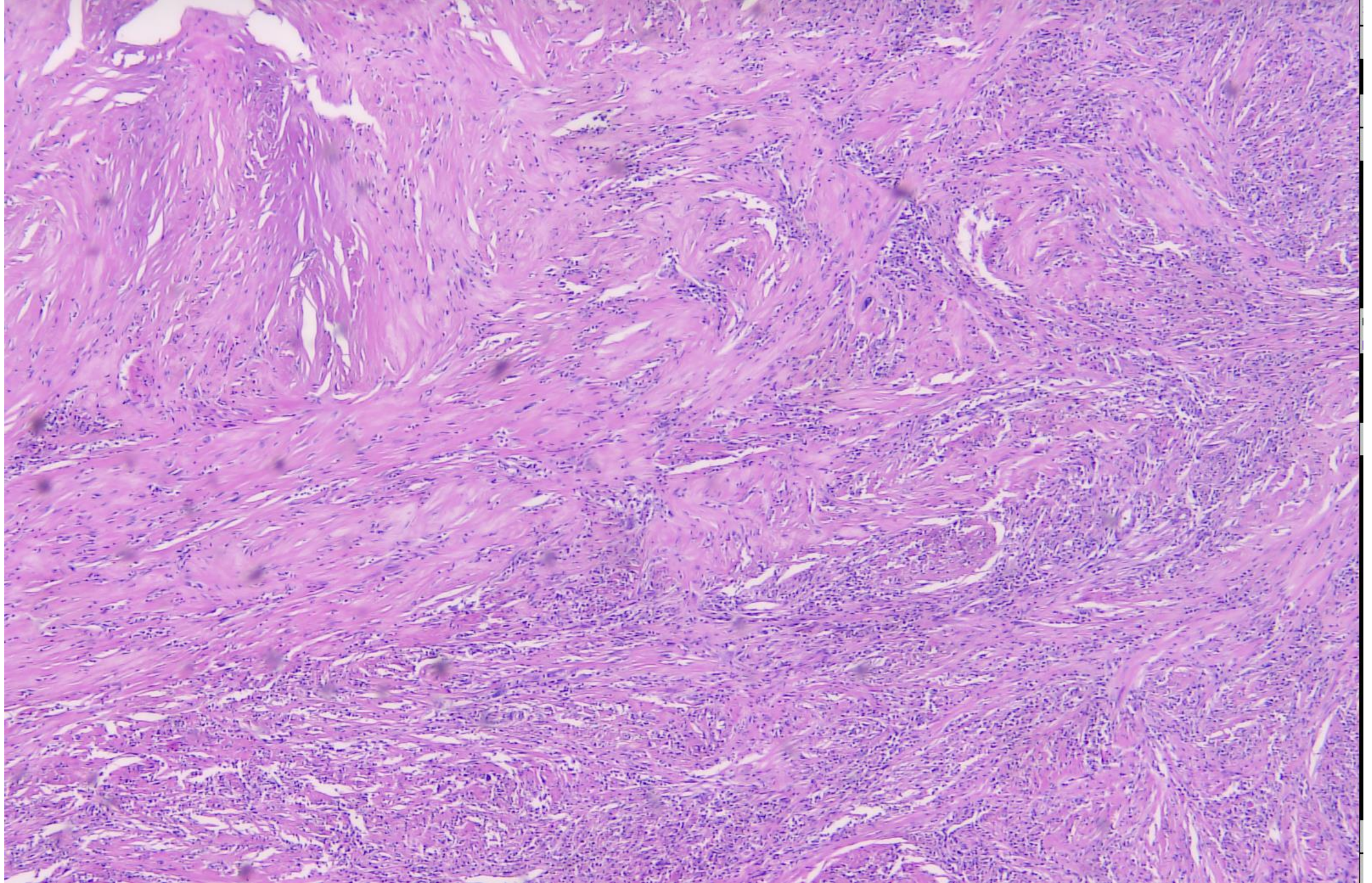
Bei Wiederholt negativen stanzen wurde chirurgische Entfernung entschieden.

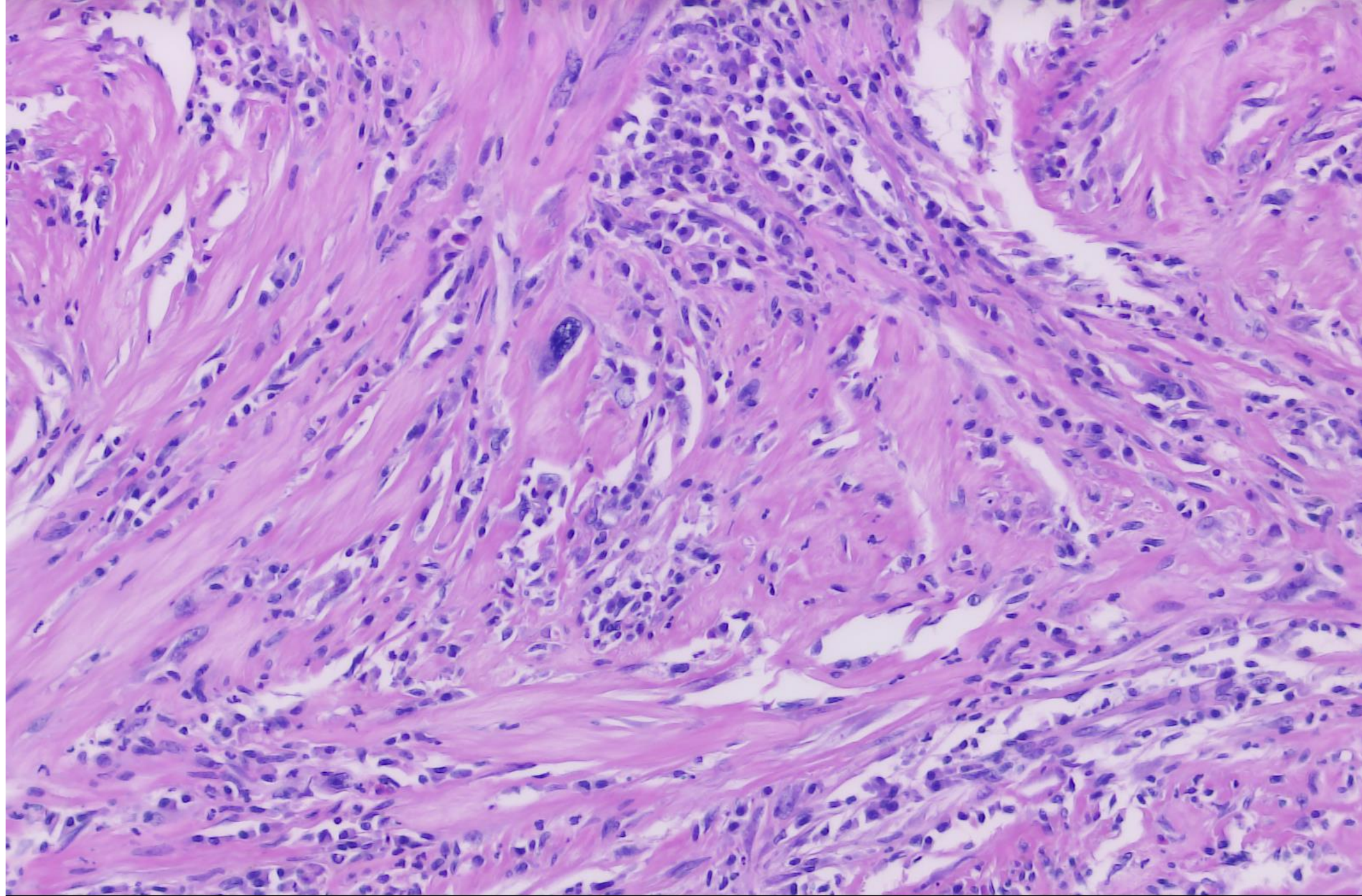
- Makroskopisch: 10 cm große Raumforderung neben dem Samenstrang.

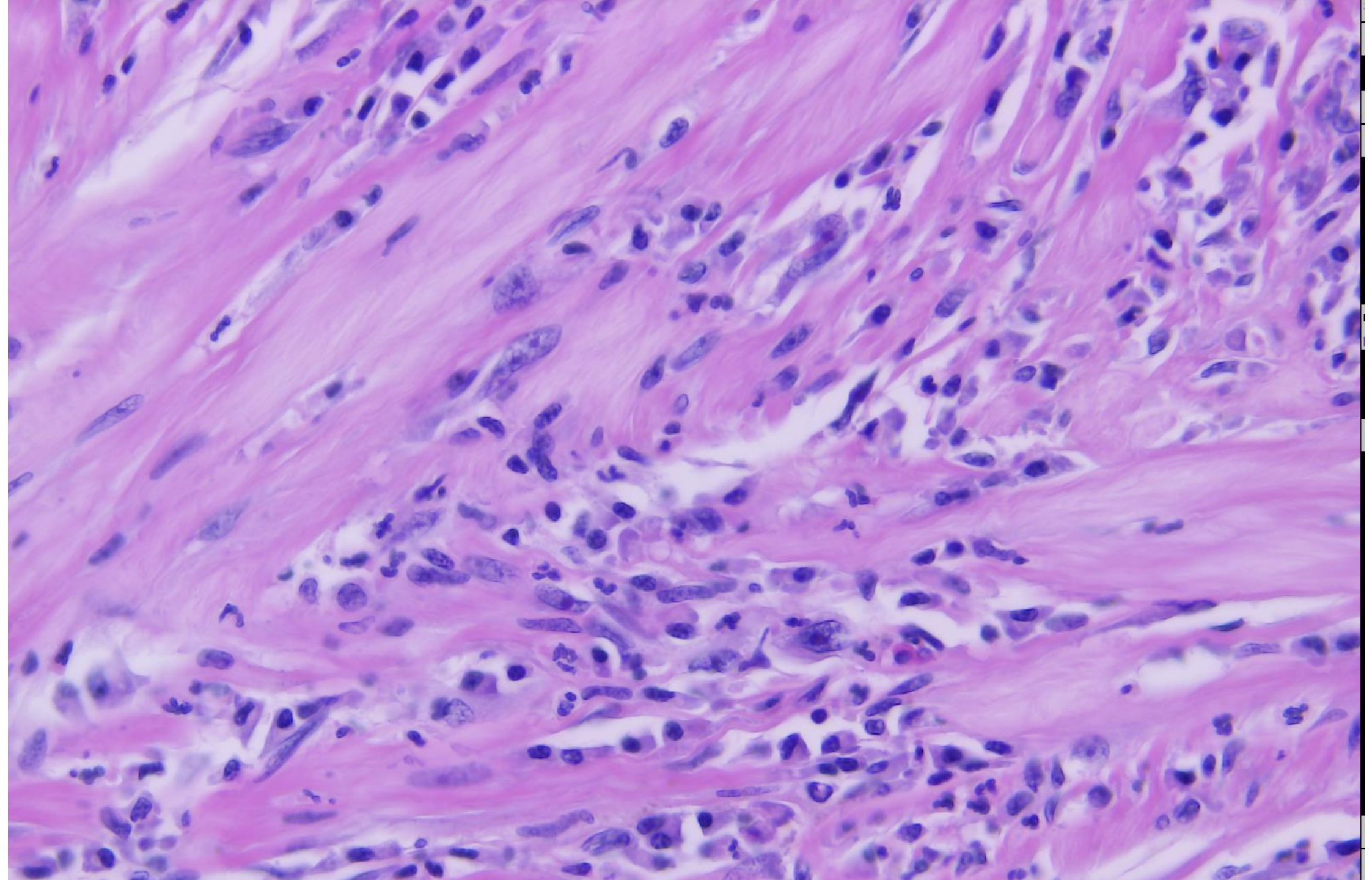


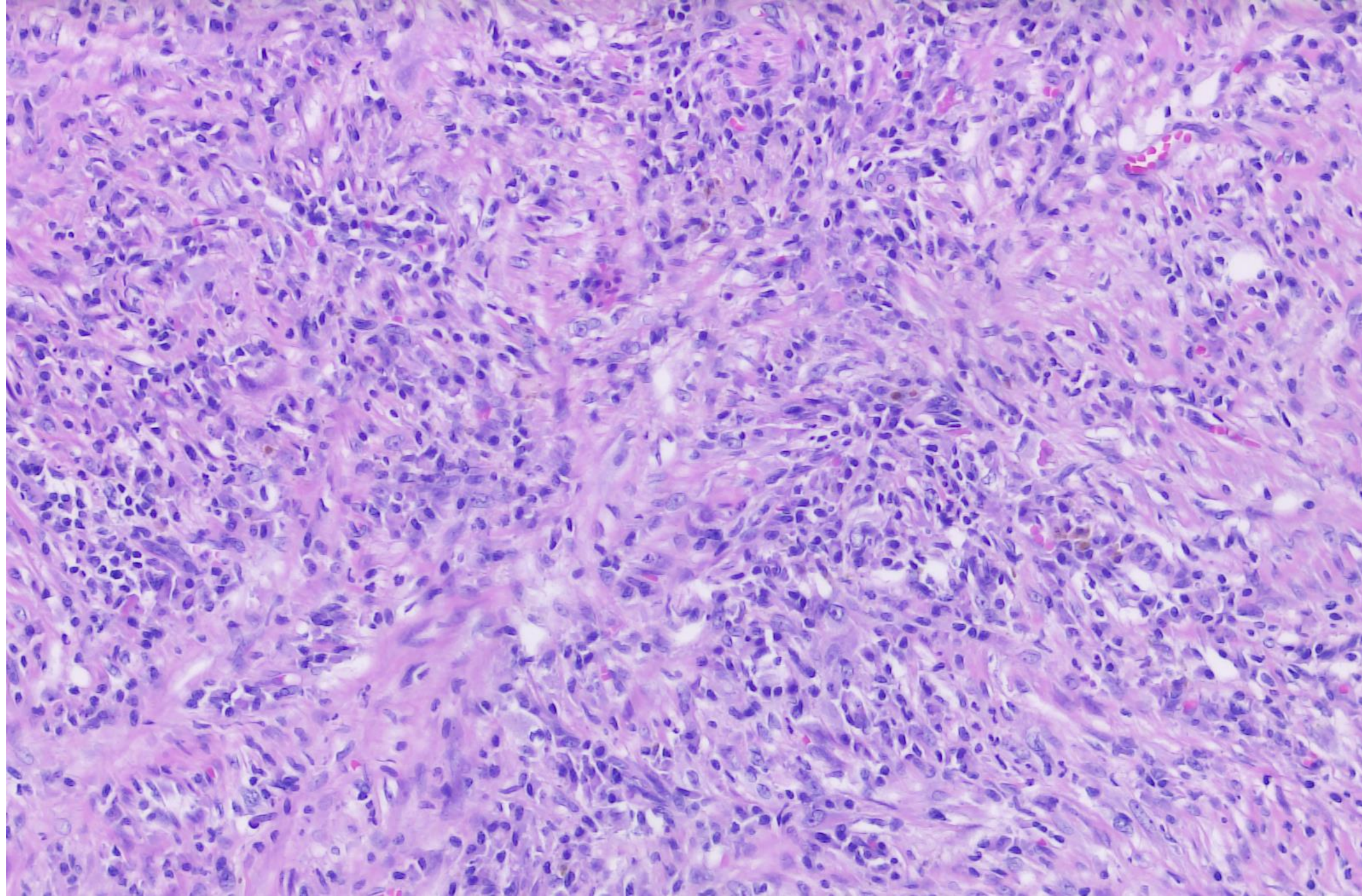


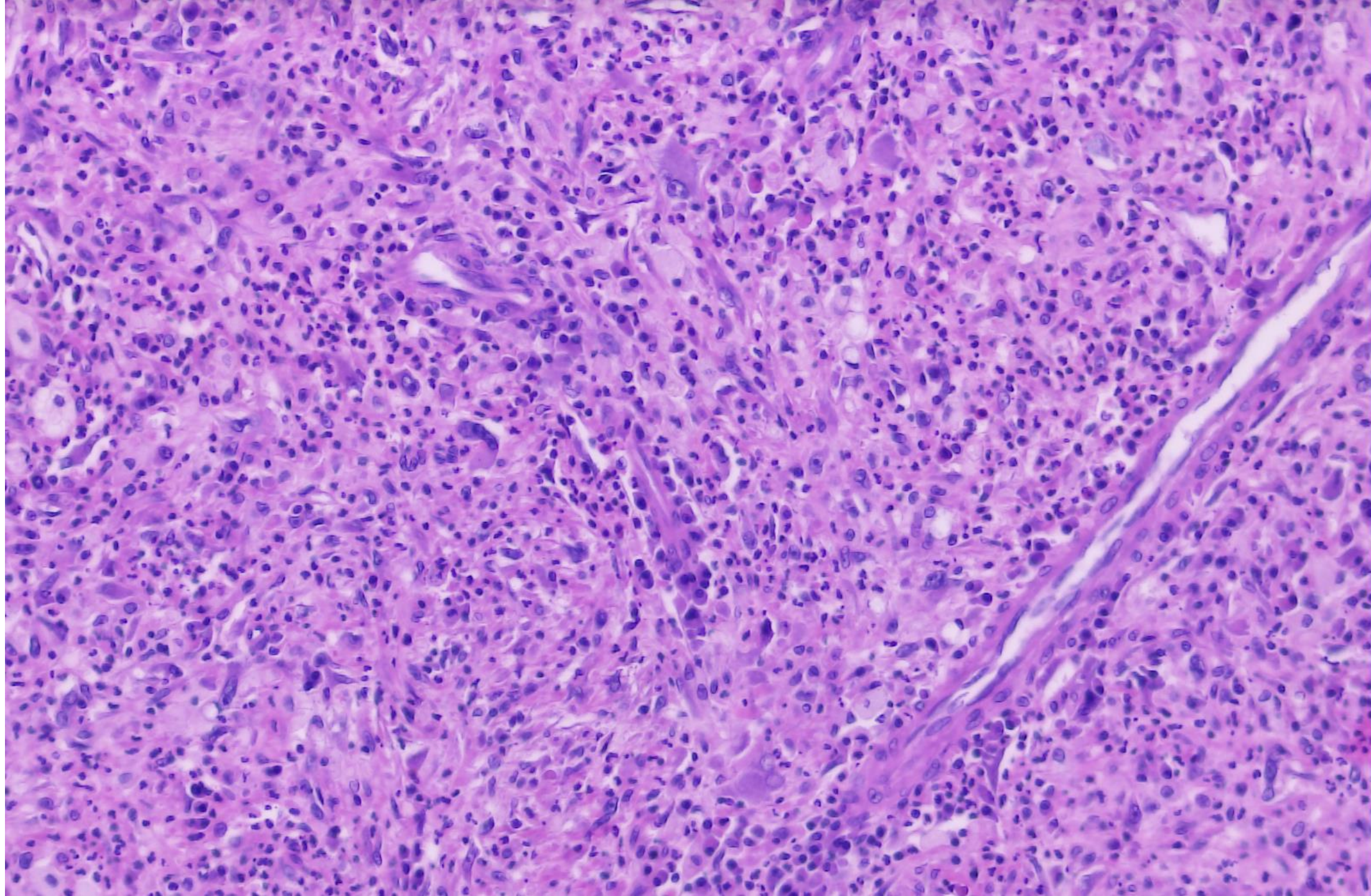




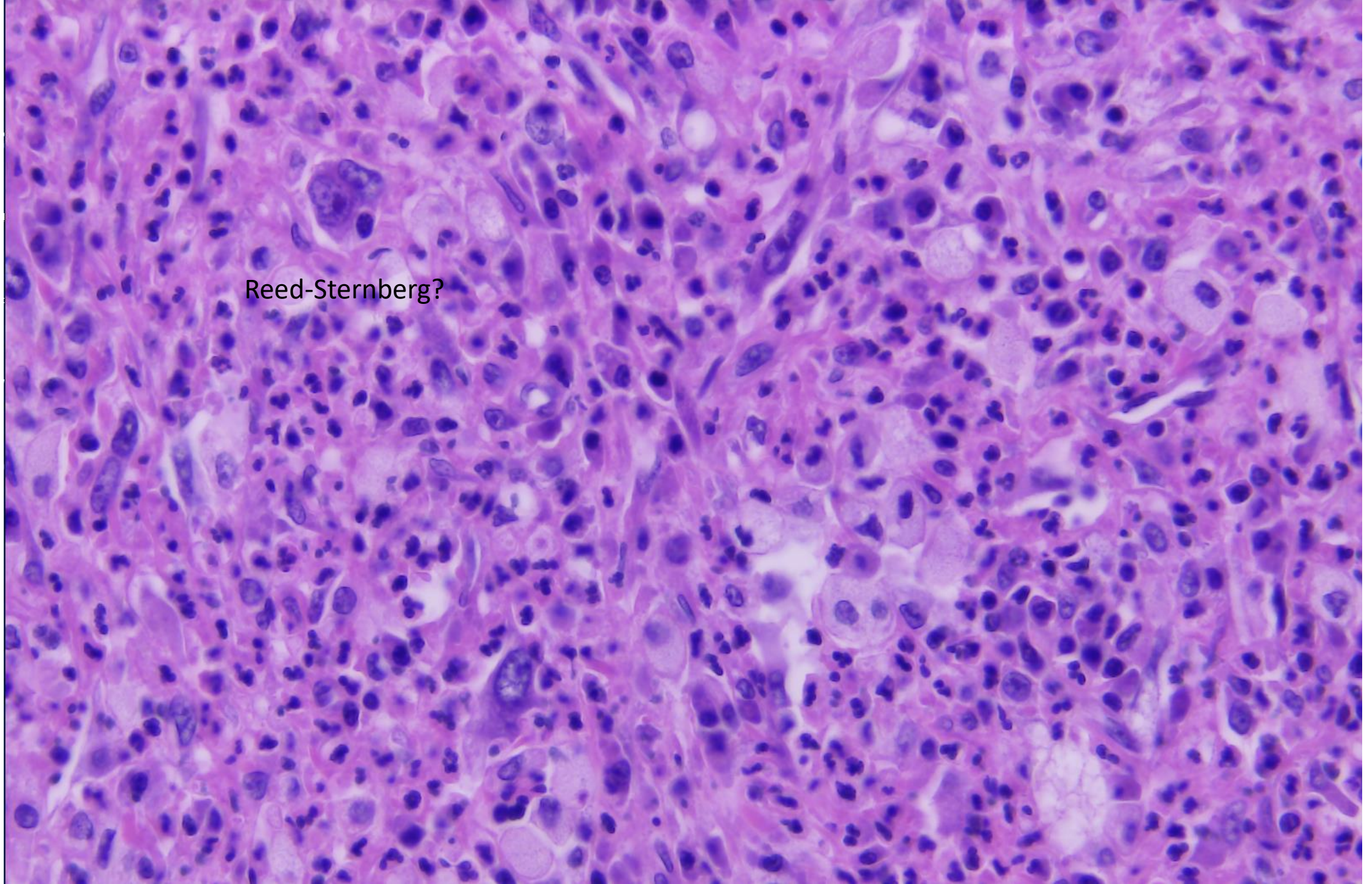








Reed-Sternberg?



Differentialdiagnose

Neoplastisches

vs.

Reaktives

Hämatologisches

Mesenchymales

Melanozytäres

Epitheliales

Hodgkin T-zellreiches BCL

Synovialsarkom

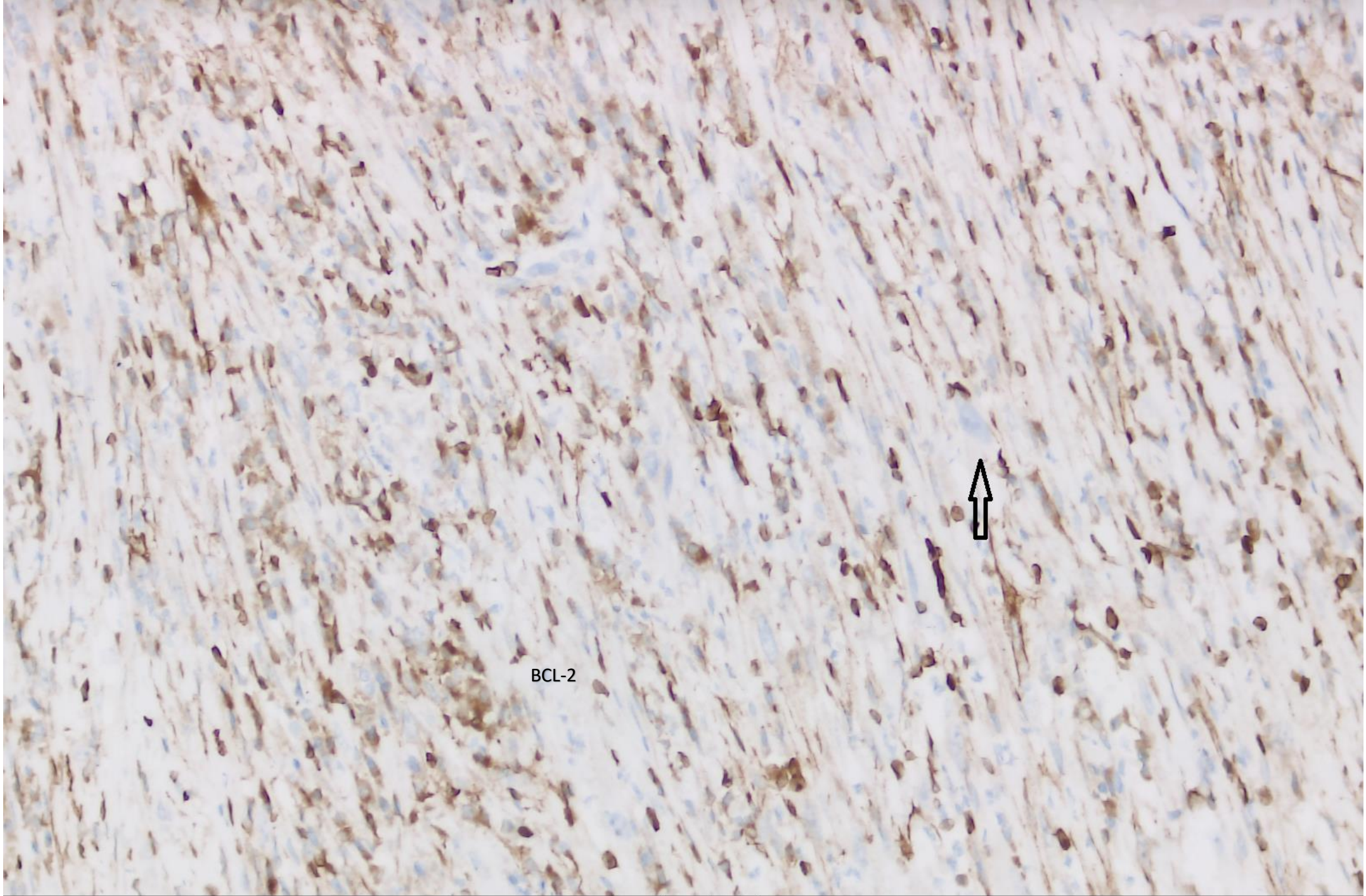
IMT

GIST


Spezifisches

IgG4-Assoziiert

unspezifisches



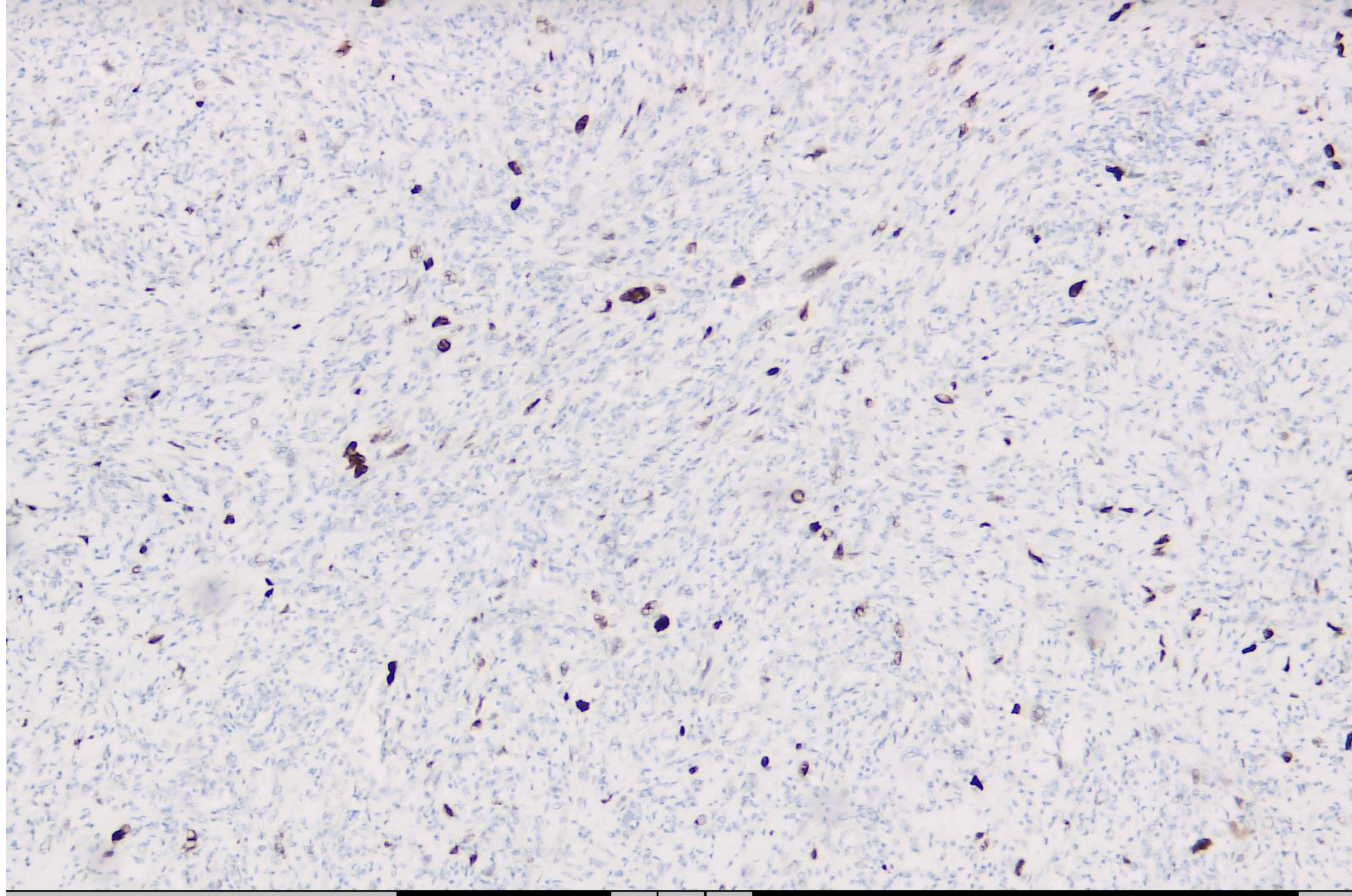
BCL-2

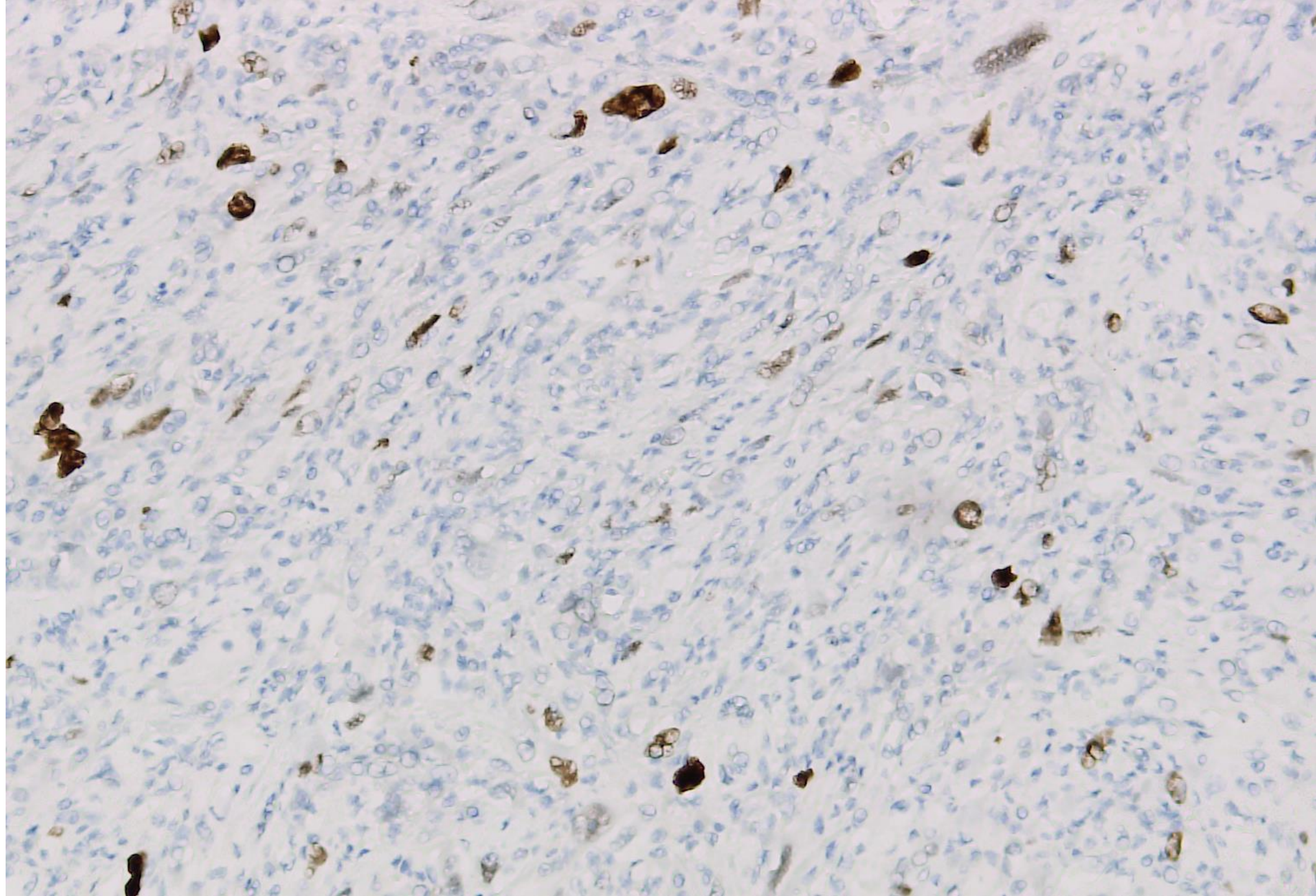


IgG4

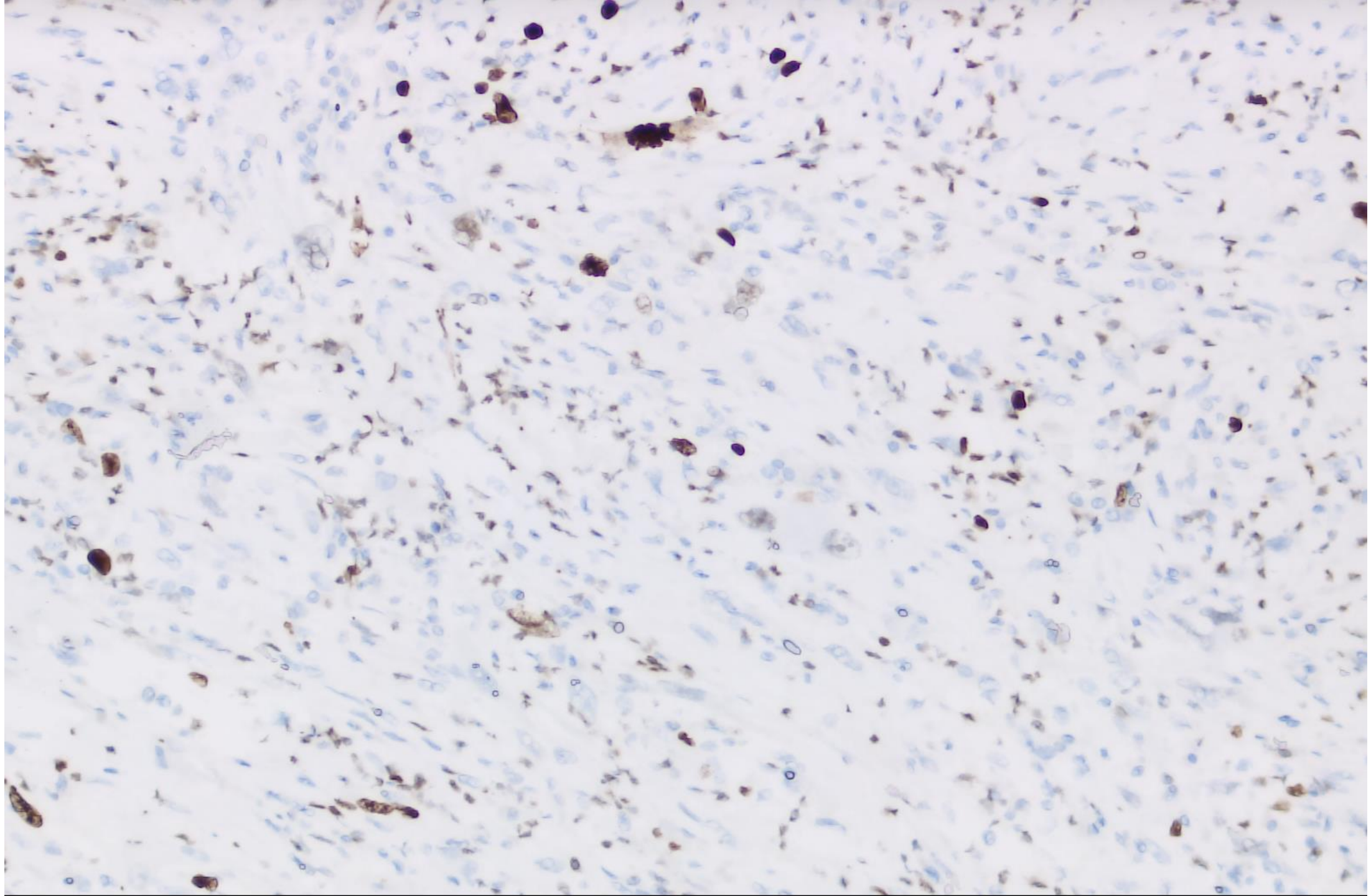
This image shows a histological section of tissue stained for IgG4. The tissue has a light brown, fibrous appearance. There are numerous small, dark purple spots scattered throughout, representing IgG4-positive cells. A prominent feature is a large, dense, dark purple area in the upper left quadrant, which likely represents a cluster of IgG4-positive cells. A small, dark, curved mark is visible near the top center of the image.

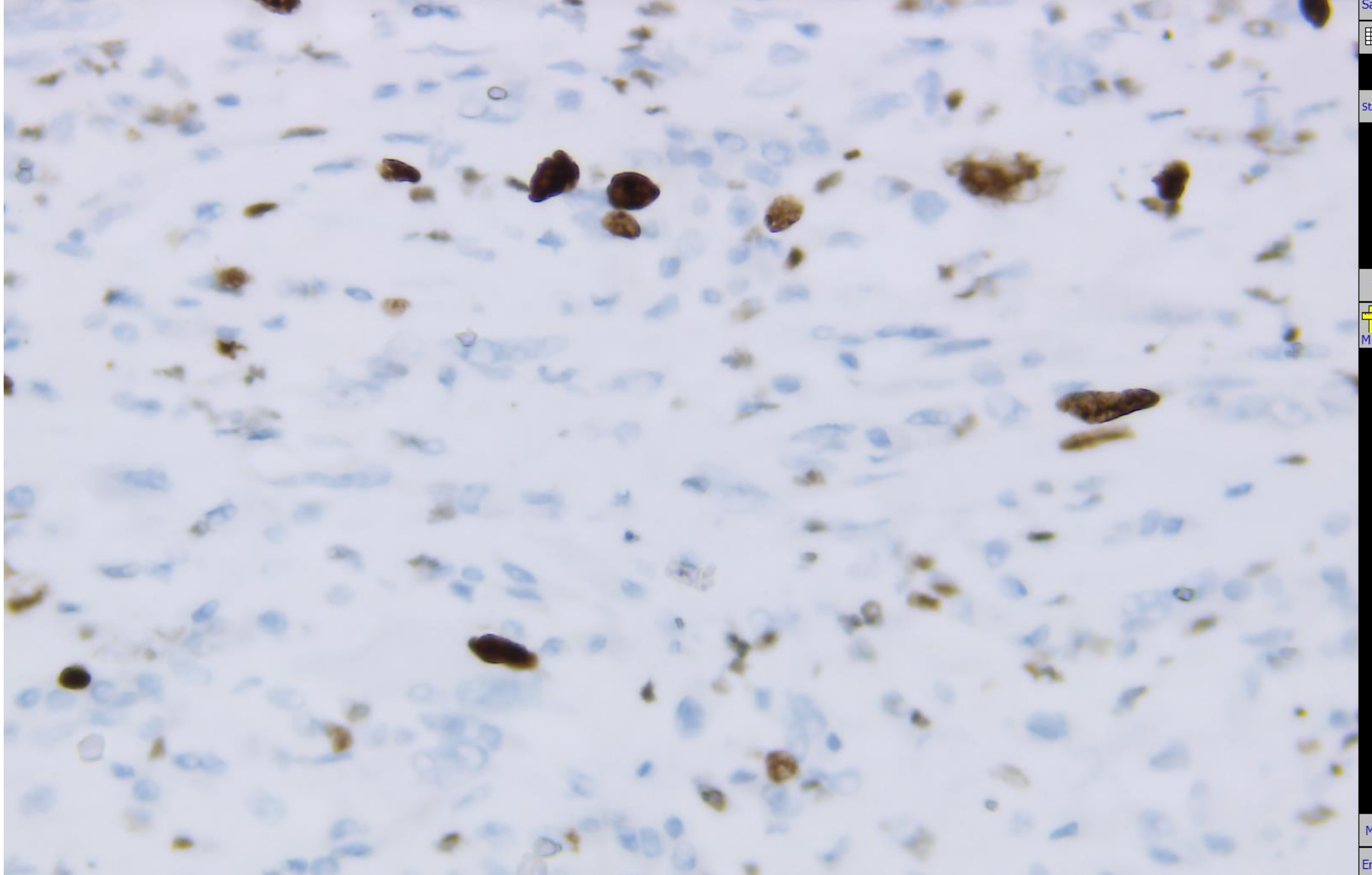
p53





Ki67





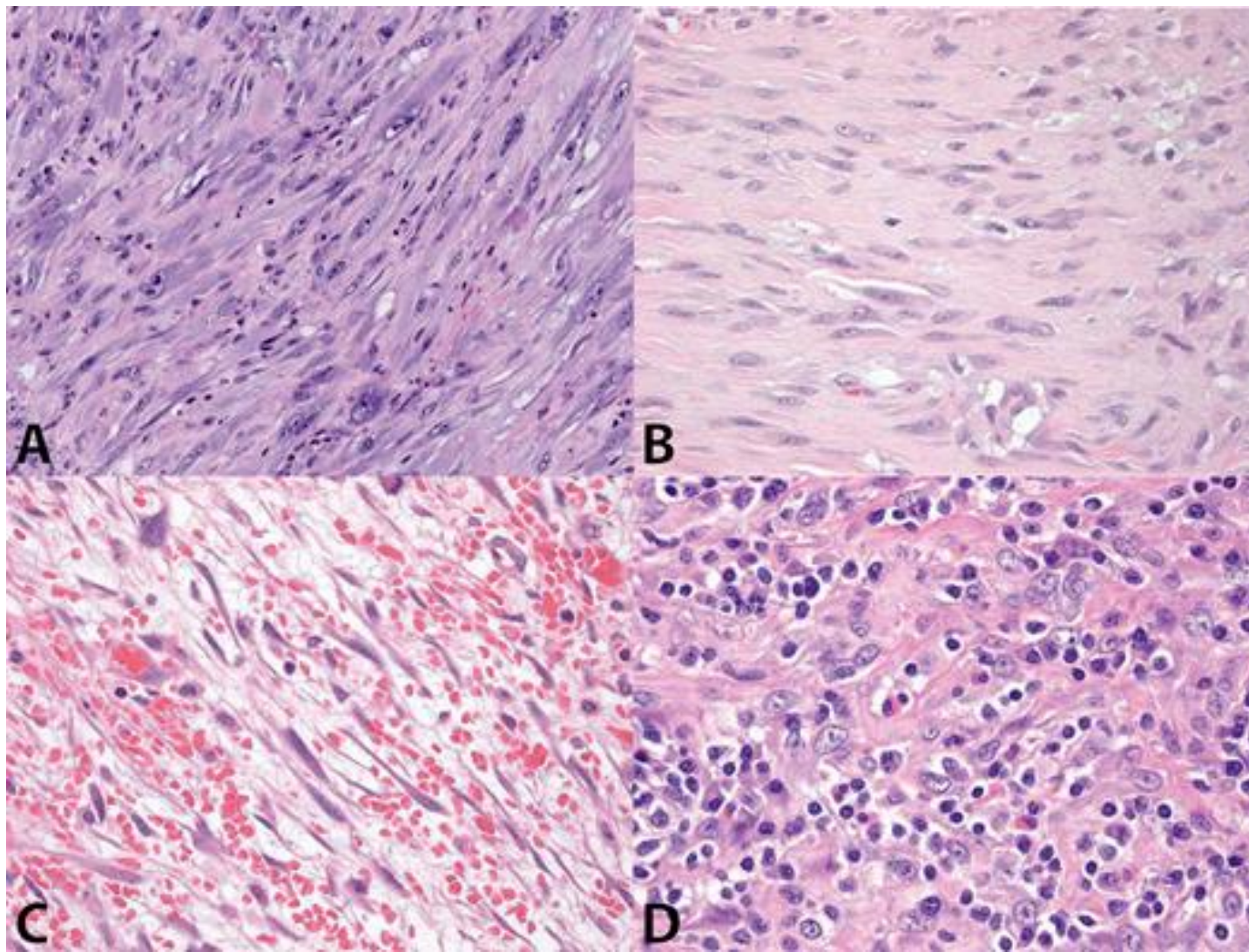
- CD15: Negativ in den suspekten Zellen.
CD30: Negativ in den suspekten Zellen.
CD5: Positiv in vereinzelt reaktiven T-Lymphozyten.
CD3: Positiv in einigen T-Lymphozyten.
ALK: Negativ.
CD68: Positiv in vereinzelt Histiozyten und negativ in den suspekten Zellen.
S100: Negativ.
Ki-67: Positiv in ca. 50 % der suspekten Zellen.
P53: Stark positiv in den Kernen der suspekten Zellen.
S100: Negativ.
CD31: Negativ in den suspekten Zellen.
CD34: Negativ in den suspekten Zellen.
CD117: Negativ.
DOG-1: Negativ.
Actin: Teils positiv nur in den Blutgefäßen und teils in vereinzelt Zellen des Bindegewebes.
Caldesmon: Positiv in vereinzelt suspekten Zellen.
Desmin: Negativ und nur in einigen Blutgefäßen positiv.
Melan A: Negativ.
HMB45: Negativ.
IgG4: 24/1 HPF.
BCL2: Positiv in den Lymphozyten, teils auch in den suspekten Zellen.
CK8/18, Panzytokeratin: Negativ.

Beim Referenz

- MDM2: Positiv
- CDK4: Positiv

Endgültige Diagnose

- **Eine Variante des dedifferenzierten Liposarkoms, mit exessiv fibrohistiozytärem und inflammatorischem Hintergrund (IMT-ähnlich).**



Dedifferentiated Liposarcoma With Myofibroblastic Differentiation

- Dedifferentiated liposarcoma typically presents in middle-aged and older adults as a large, deep-seated mass.
- The most common site is retroperitoneum, which accounts for approximately half the cases, followed by inguinoscrotal region and thigh.
- Approximately 90% of DLs present de novo, while the remainder arise within a recurrent WDL

Histology

- The myofibroblastic variant of DL demonstrates classic myofibroblastic histology similarly seen in other myofibroblastic soft tissue tumors.
- The neoplastic myofibroblasts are spindle to stellate in shape, and sometimes are ganglion-like with rounded contours and eccentric nuclei.
- The cytoplasm is finely granular and amphophilic with well-delineated cytoplasmic borders, and the neoplastic cells are separated by collagen bundles.
- The nuclei are elongated with vesicular chromatin and 1 to 2 or more conspicuous central nucleoli.

- The metastatic potential and overall survival associated with DL with myofibroblastic differentiation appears to be similar to that of conventional DL.
- Until recently, low-grade DLs, most of which show myofibroblastic differentiation, have not been associated with better prognosis.
- However, a recent study suggests a more aggressive clinical course for high-grade versus low-grade tumors.
- The poor clinical outcome of DL can be attributed to its propensity to infiltrate locally, recur, and metastasize.
- Complete surgical resection is the primary and a potentially curative treatment.

Quelle

Grace Y. Wang, MD; David R. Lucas, MD, Dedifferentiated Liposarcoma With Myofibroblastic Differentiation Arch Patho *Lab Med* (2018)



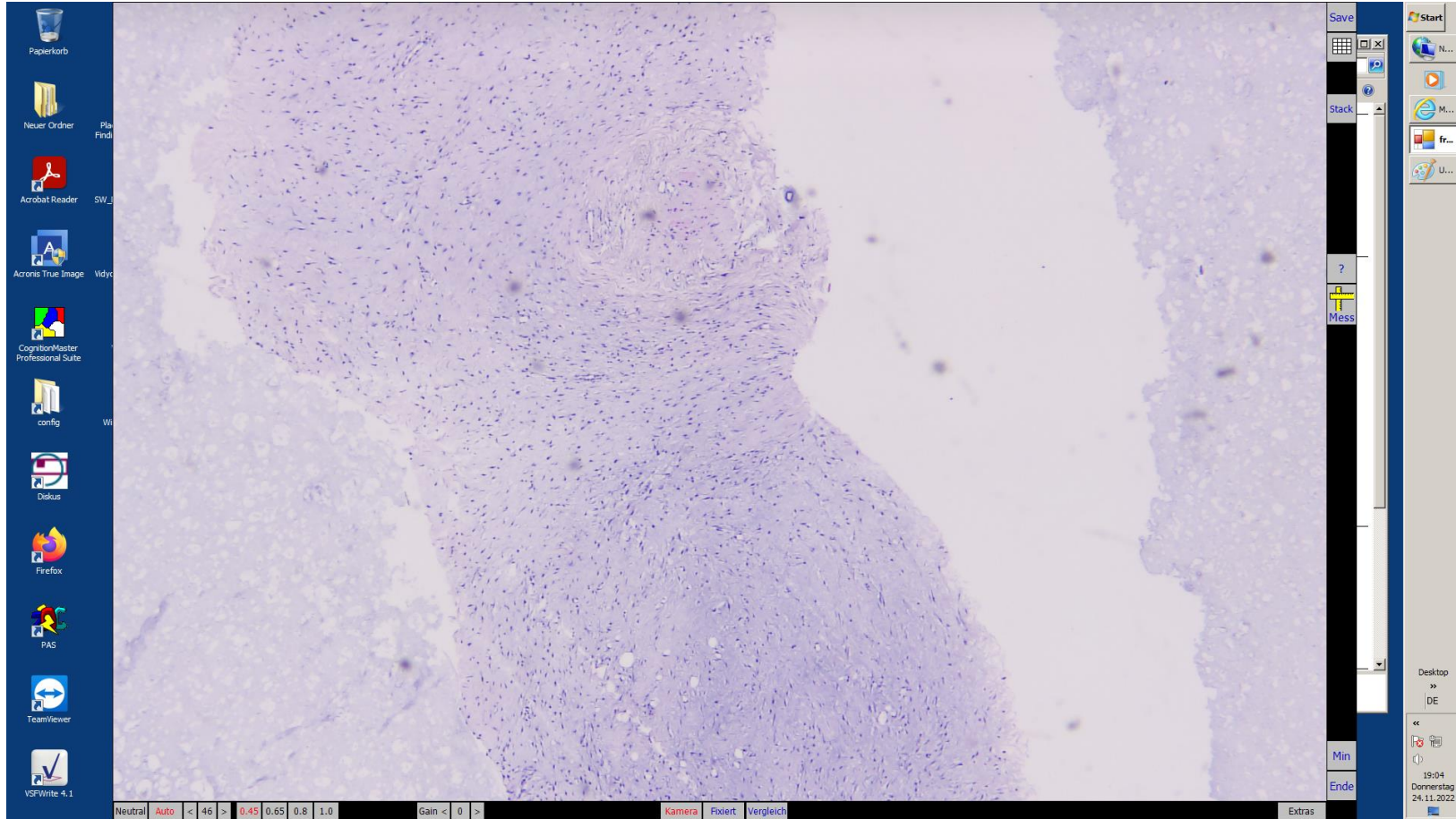
**Vielen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit**

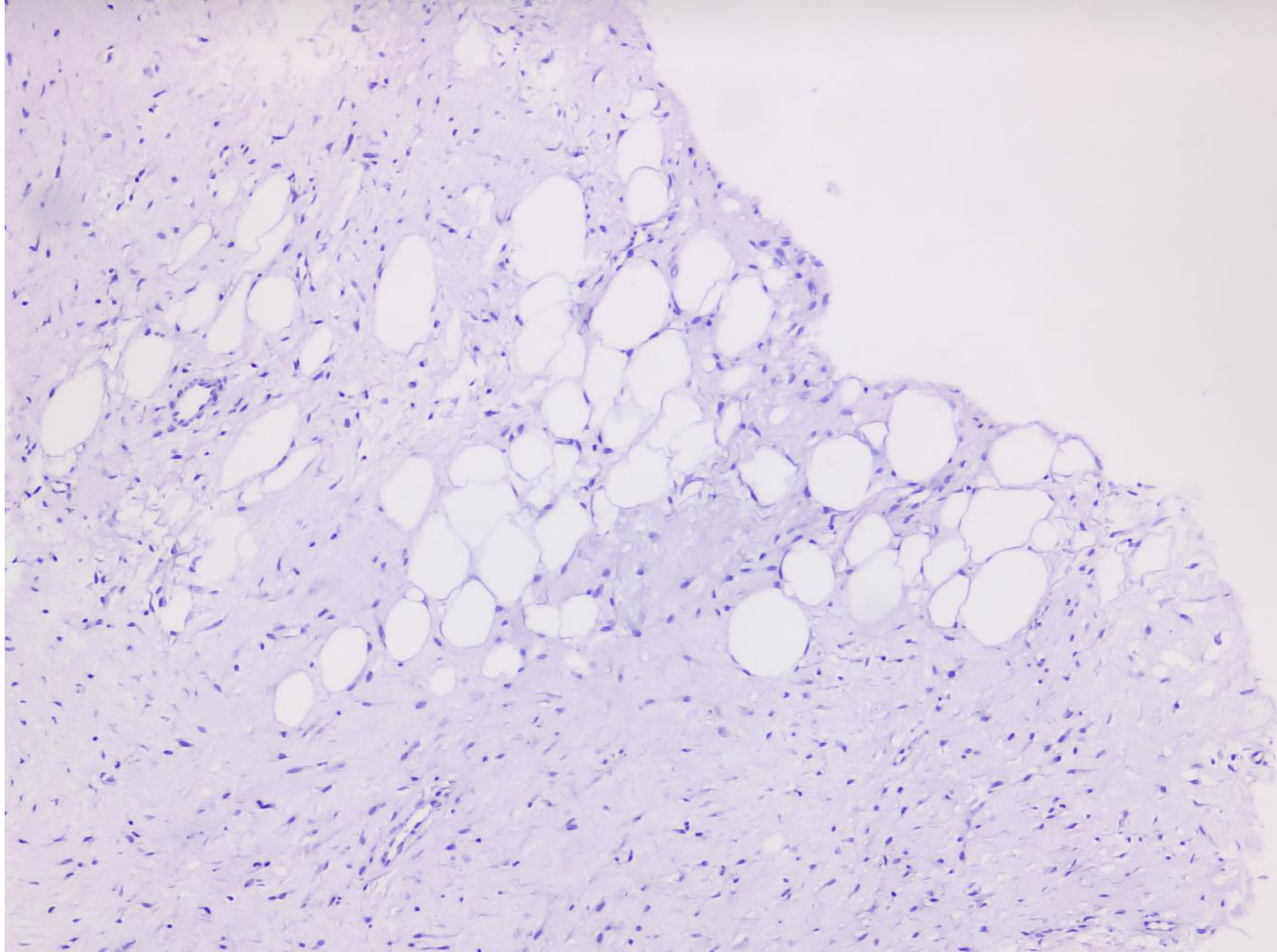
Fall 7

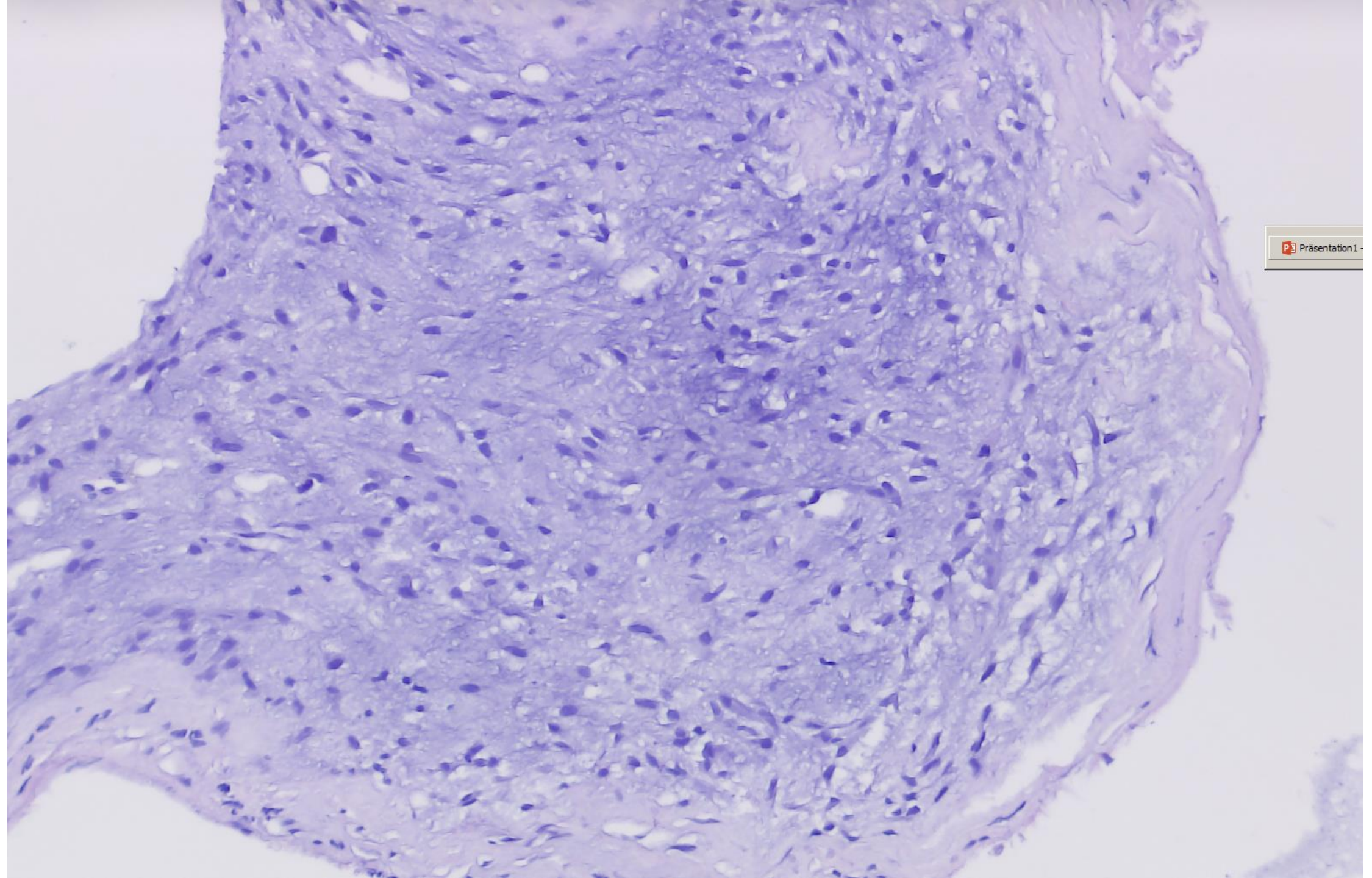
Busher Aboudan
Facharzt für Pathologie

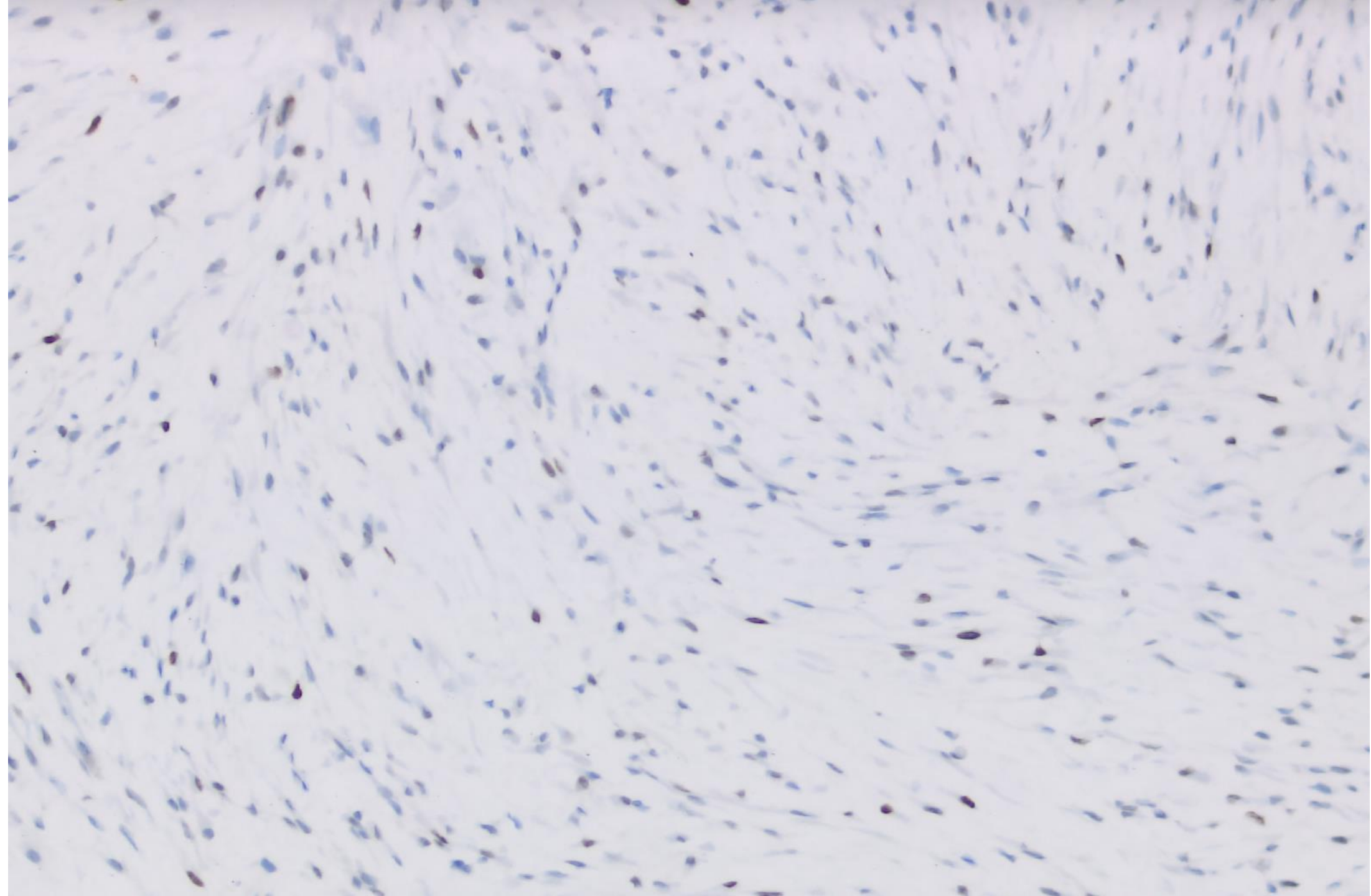
Klinisch

- 72 jährige Patientin mit einem 6 cm großen Brusttumor.







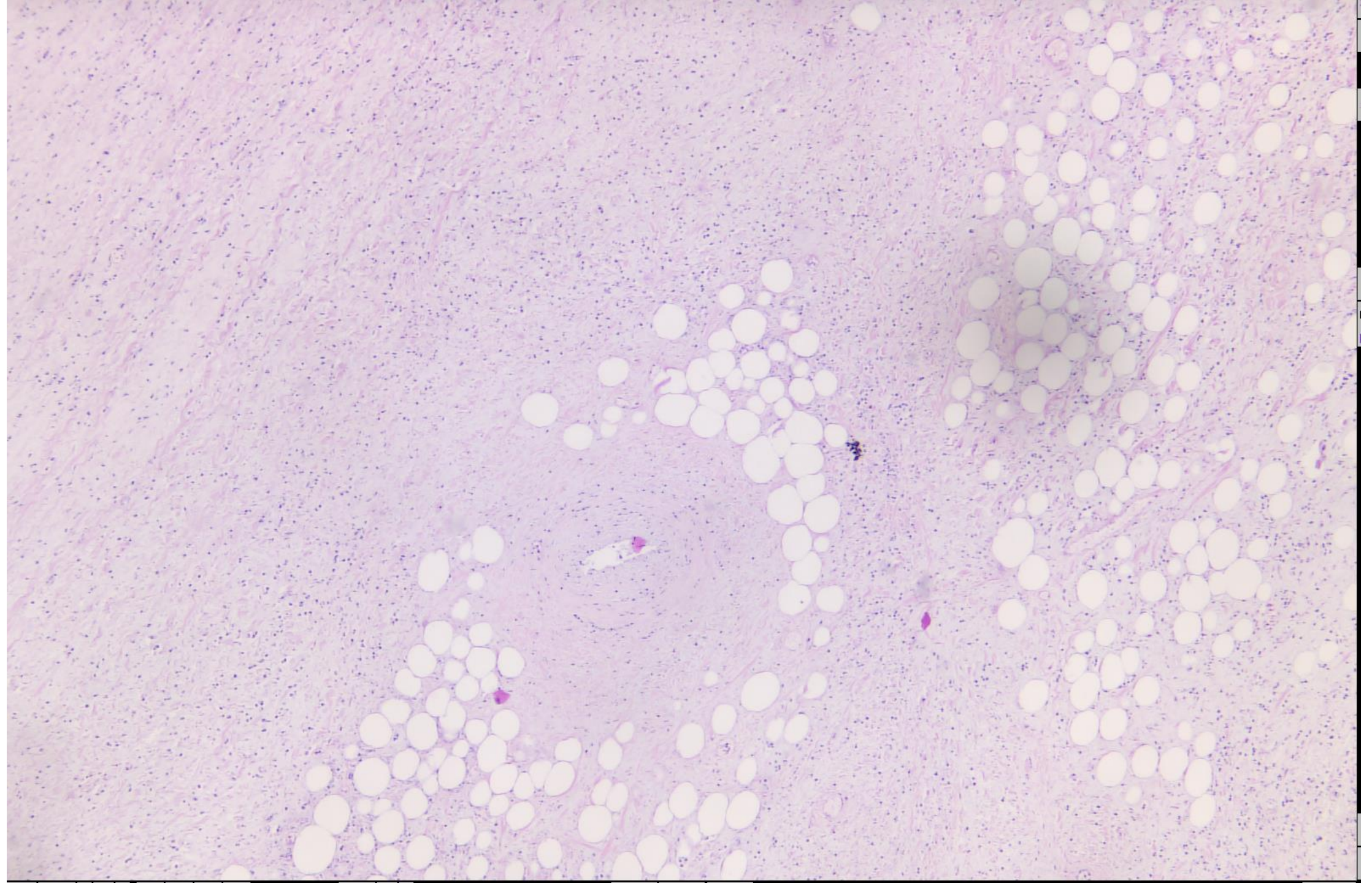


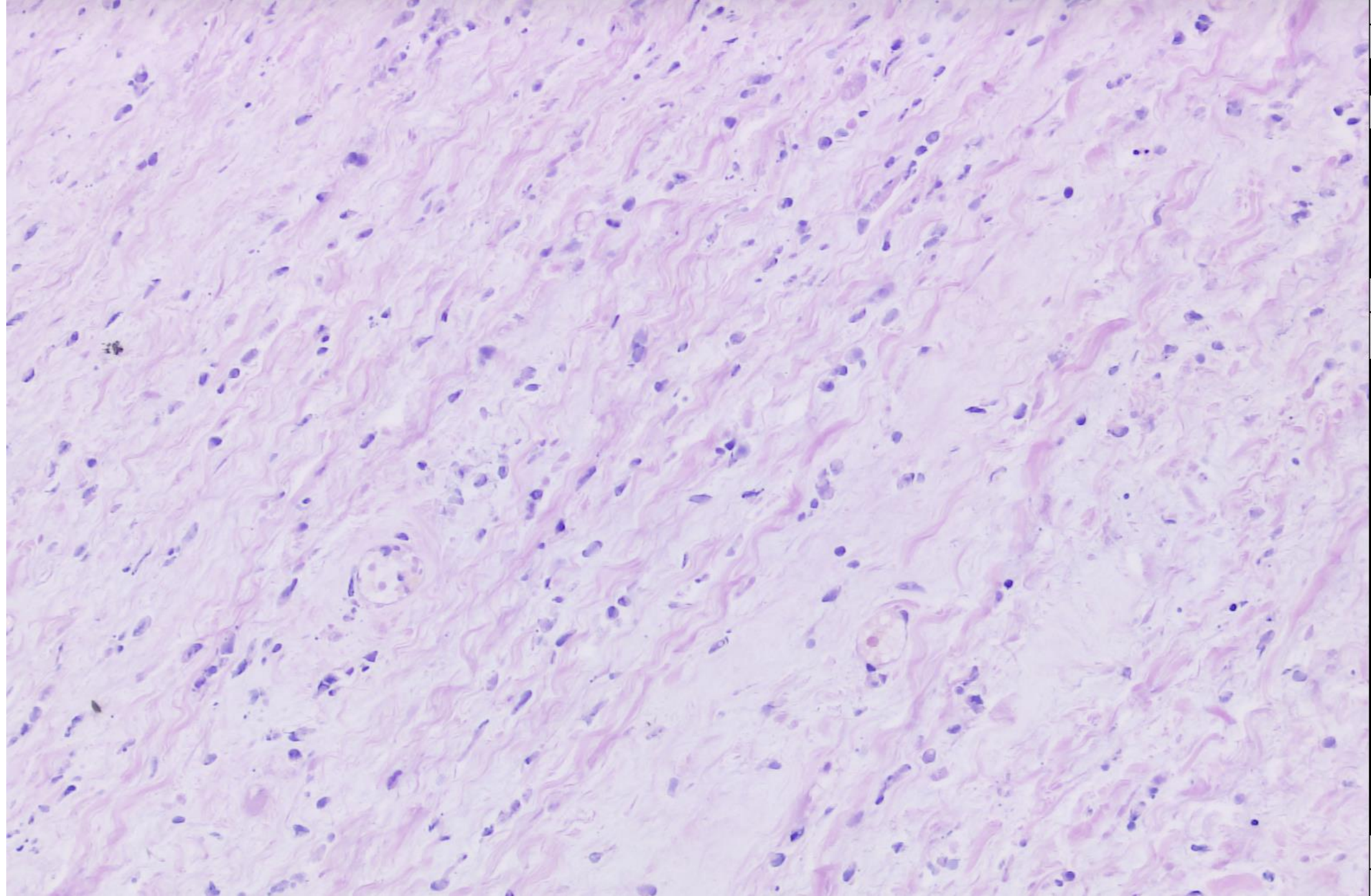
Vorläufiger Befund

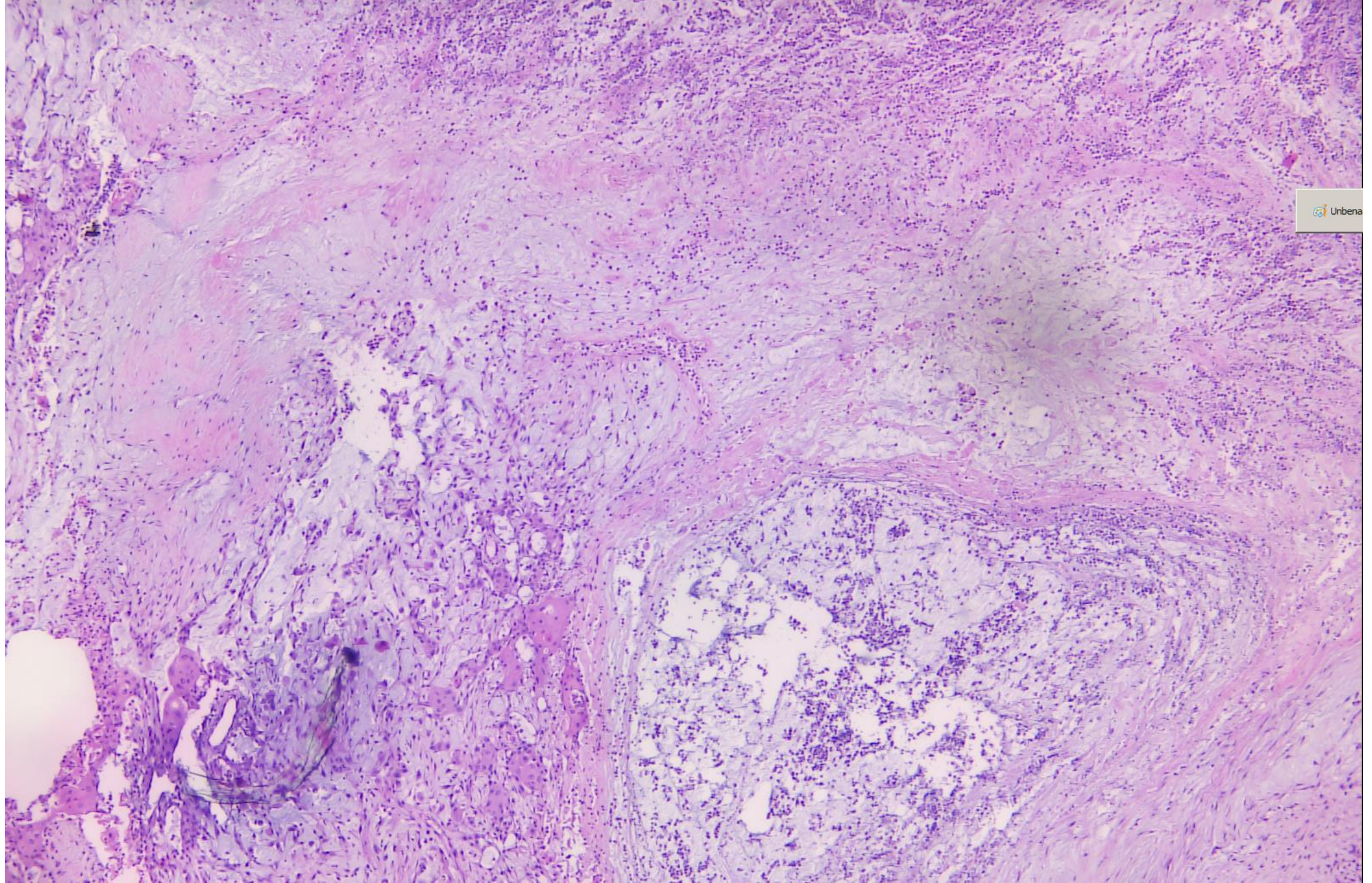
- Suspekt für myxoides Liposarkom

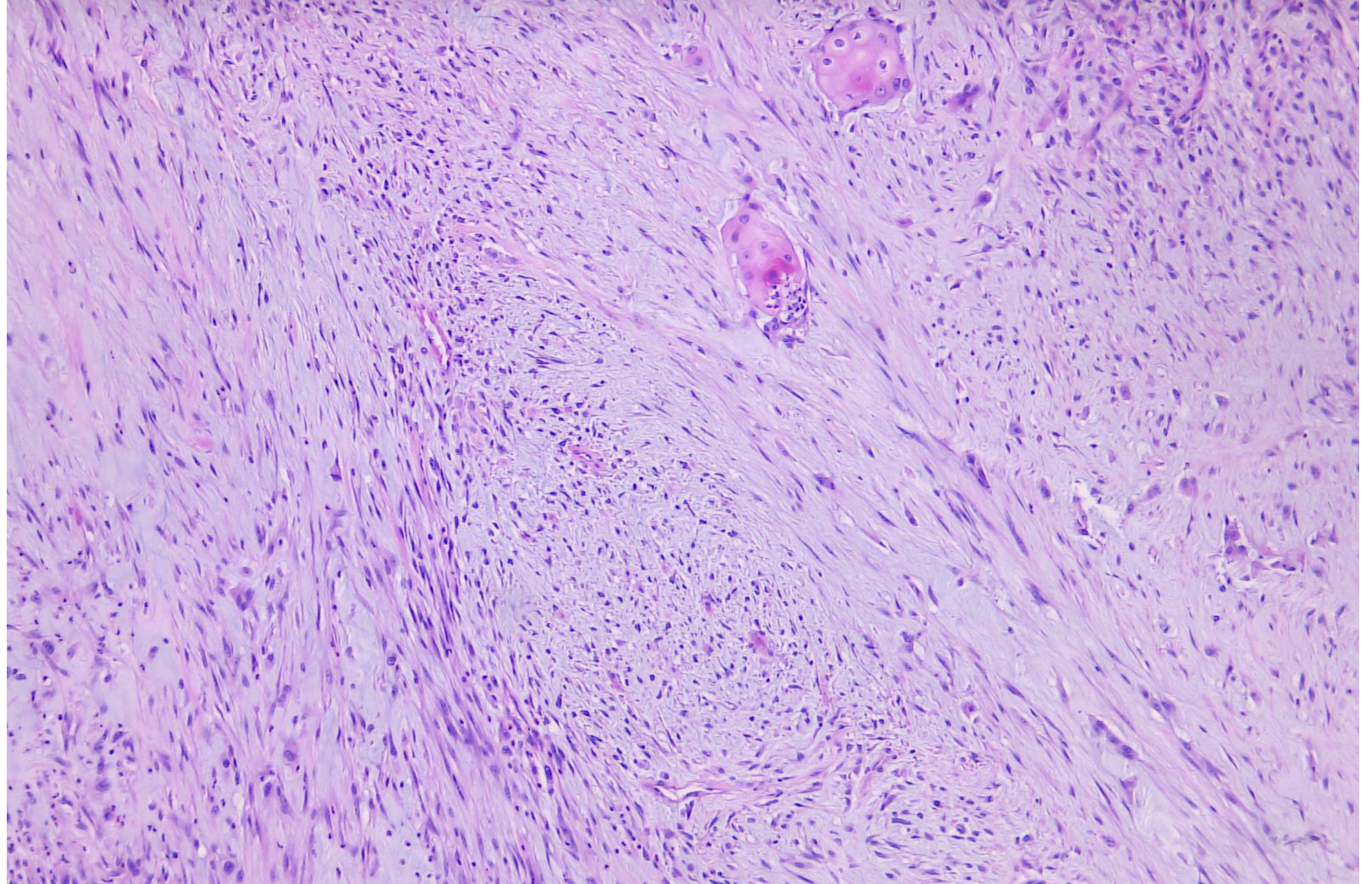
Konsiliarisch

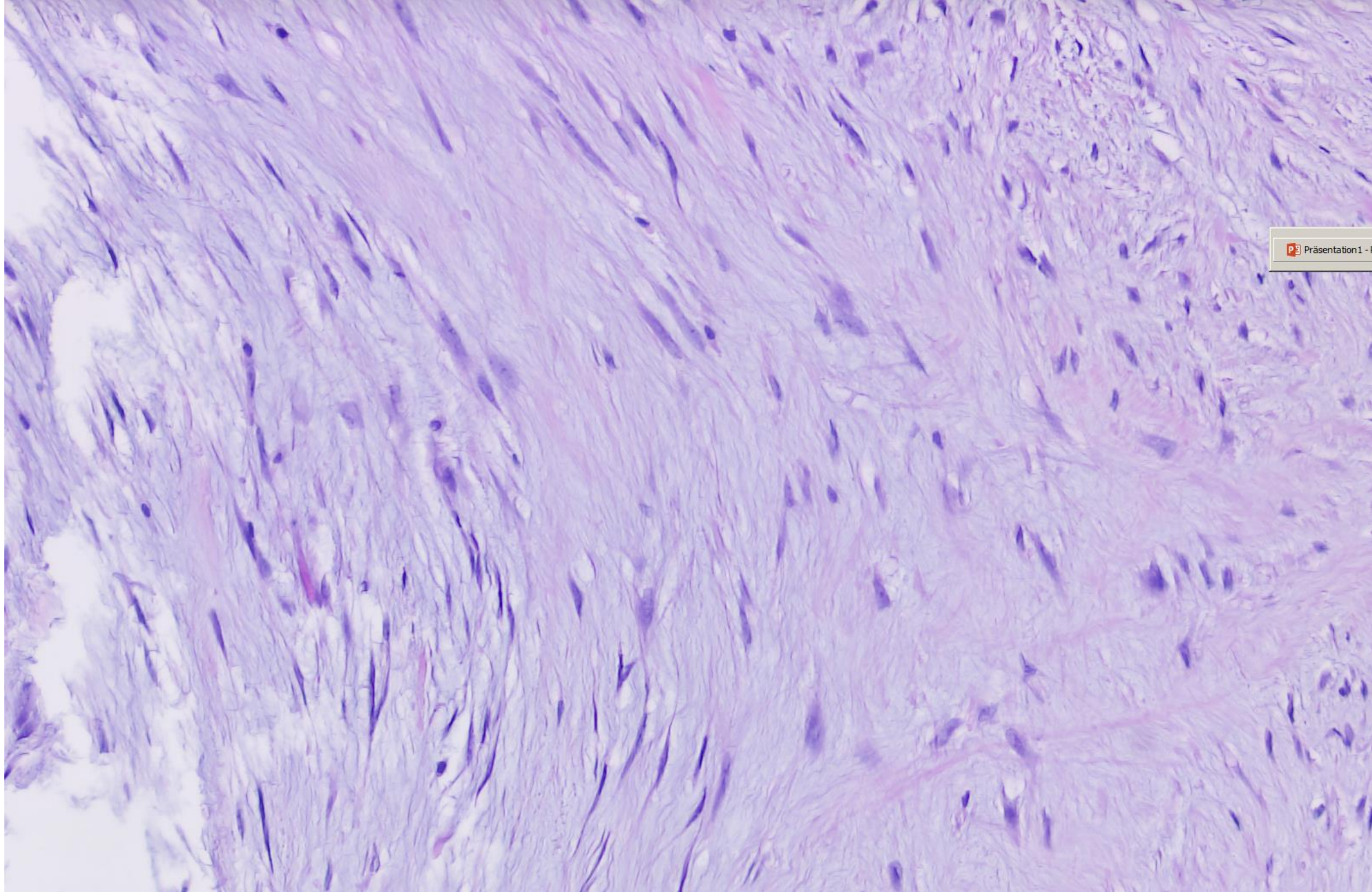
- Erstbericht: Vereinbar mit einem myxoiden Liposarkom.
- Zweitbericht: -keine Amplifikation von MDM2 oder USP6.
- Entfernung ist empfohlen.



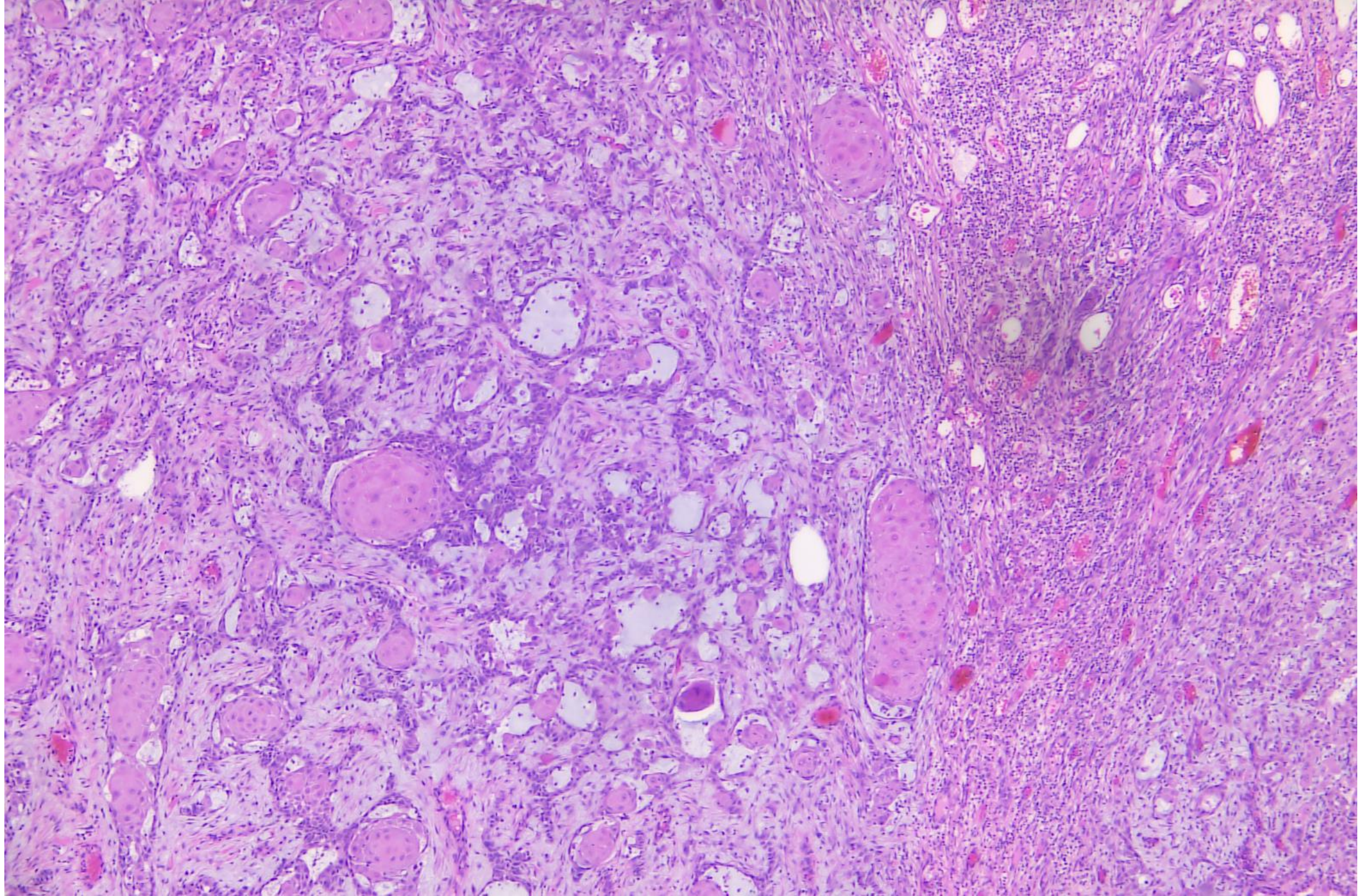




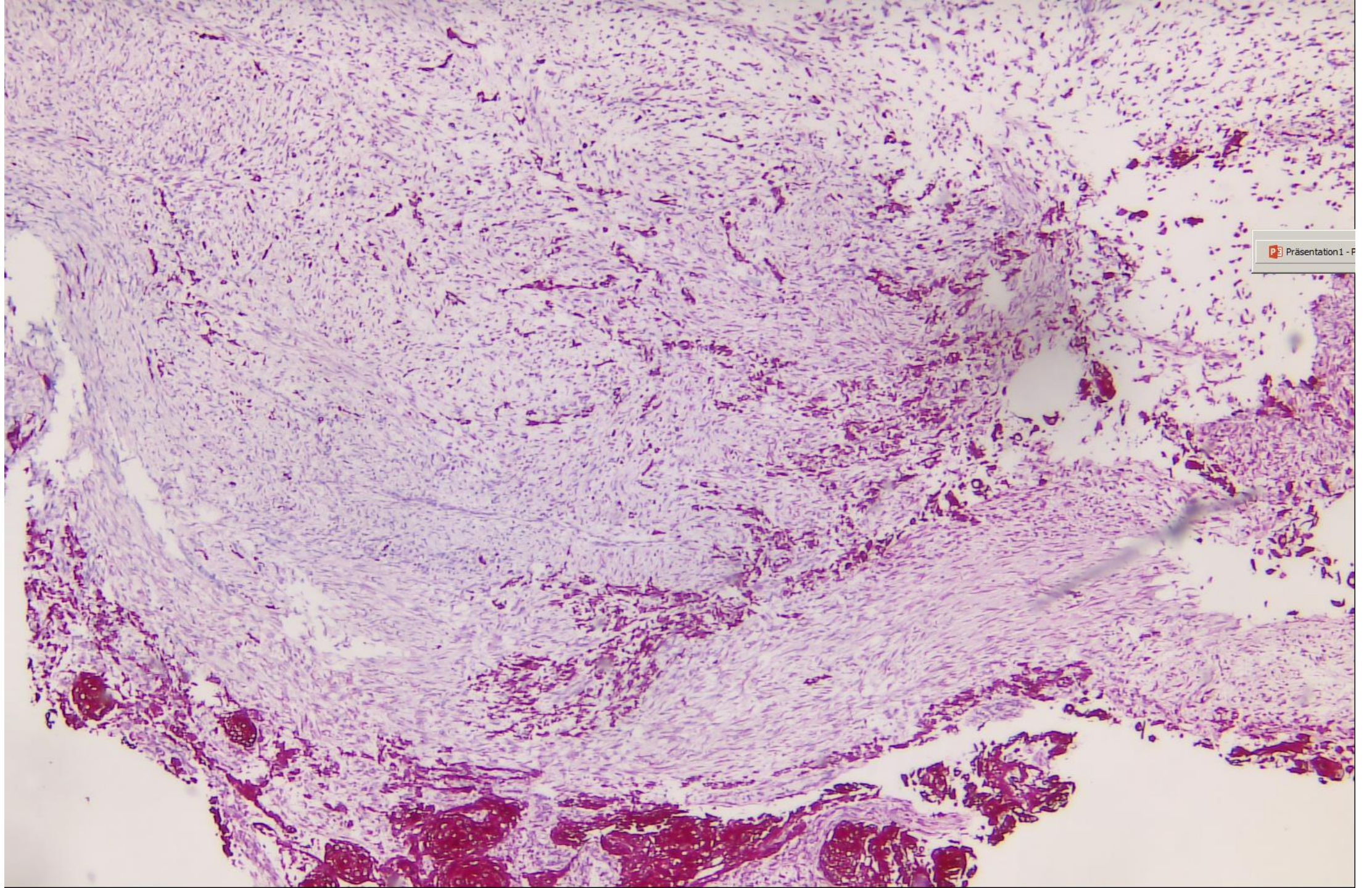


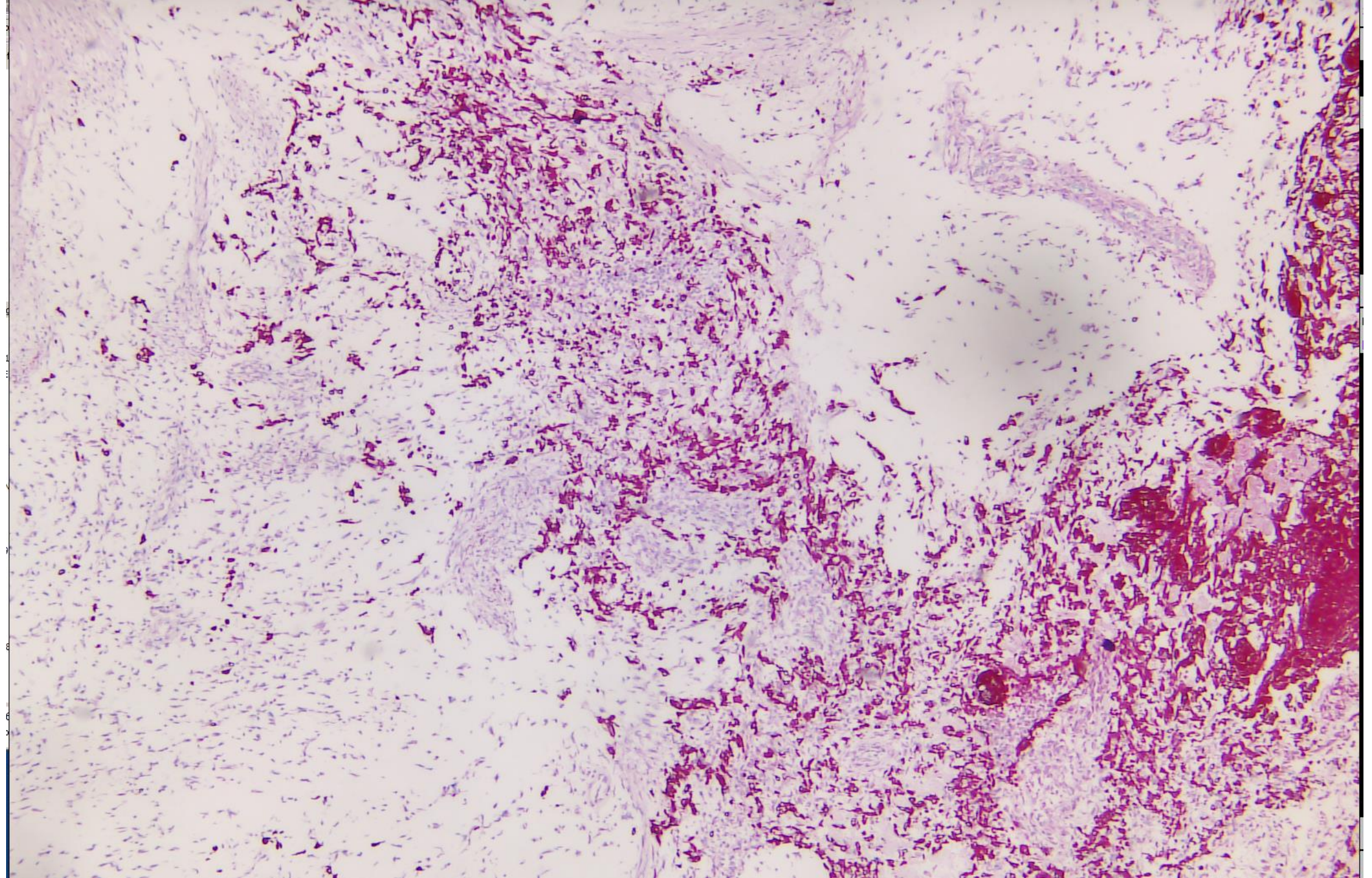


Hautnah

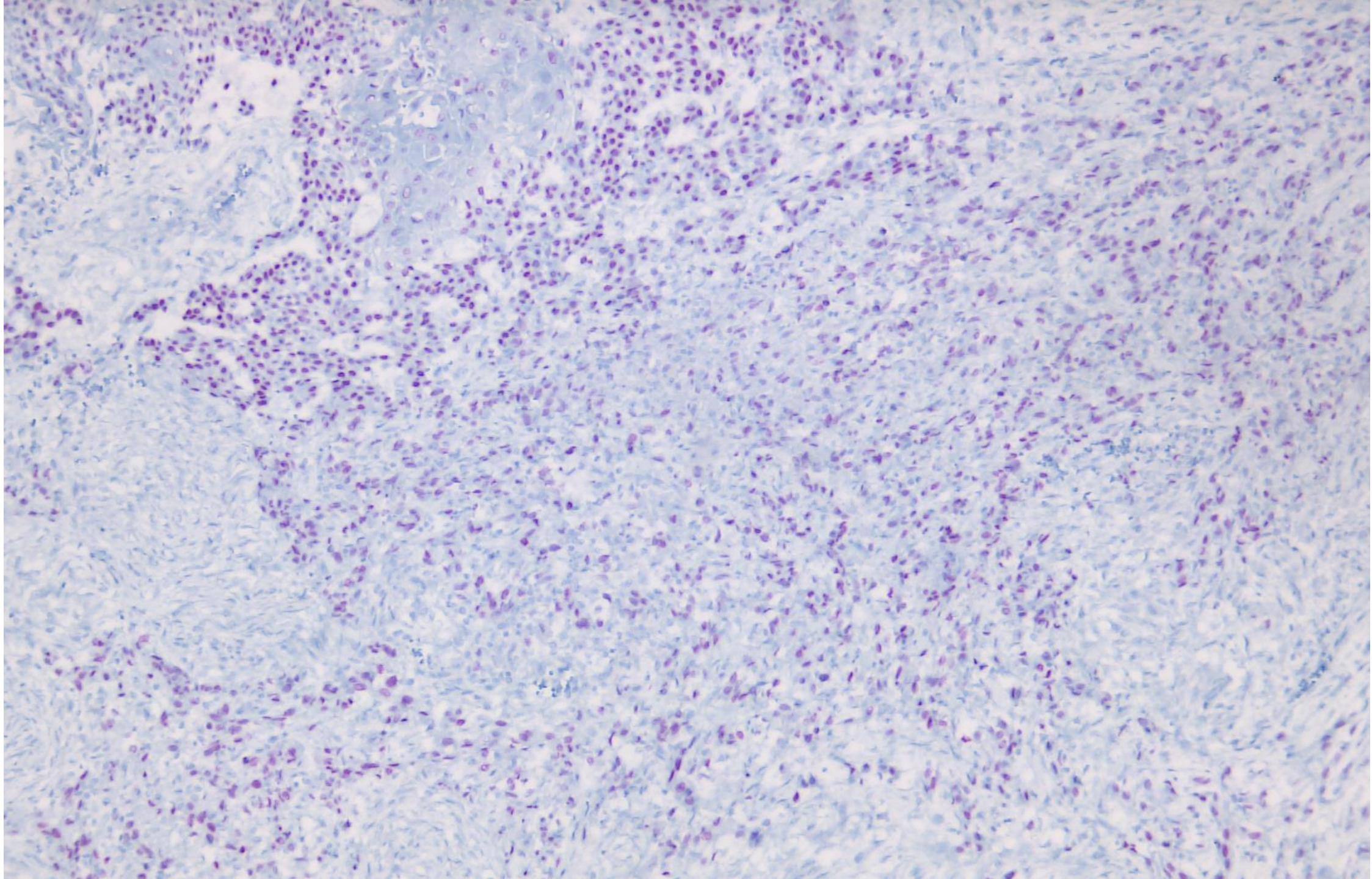


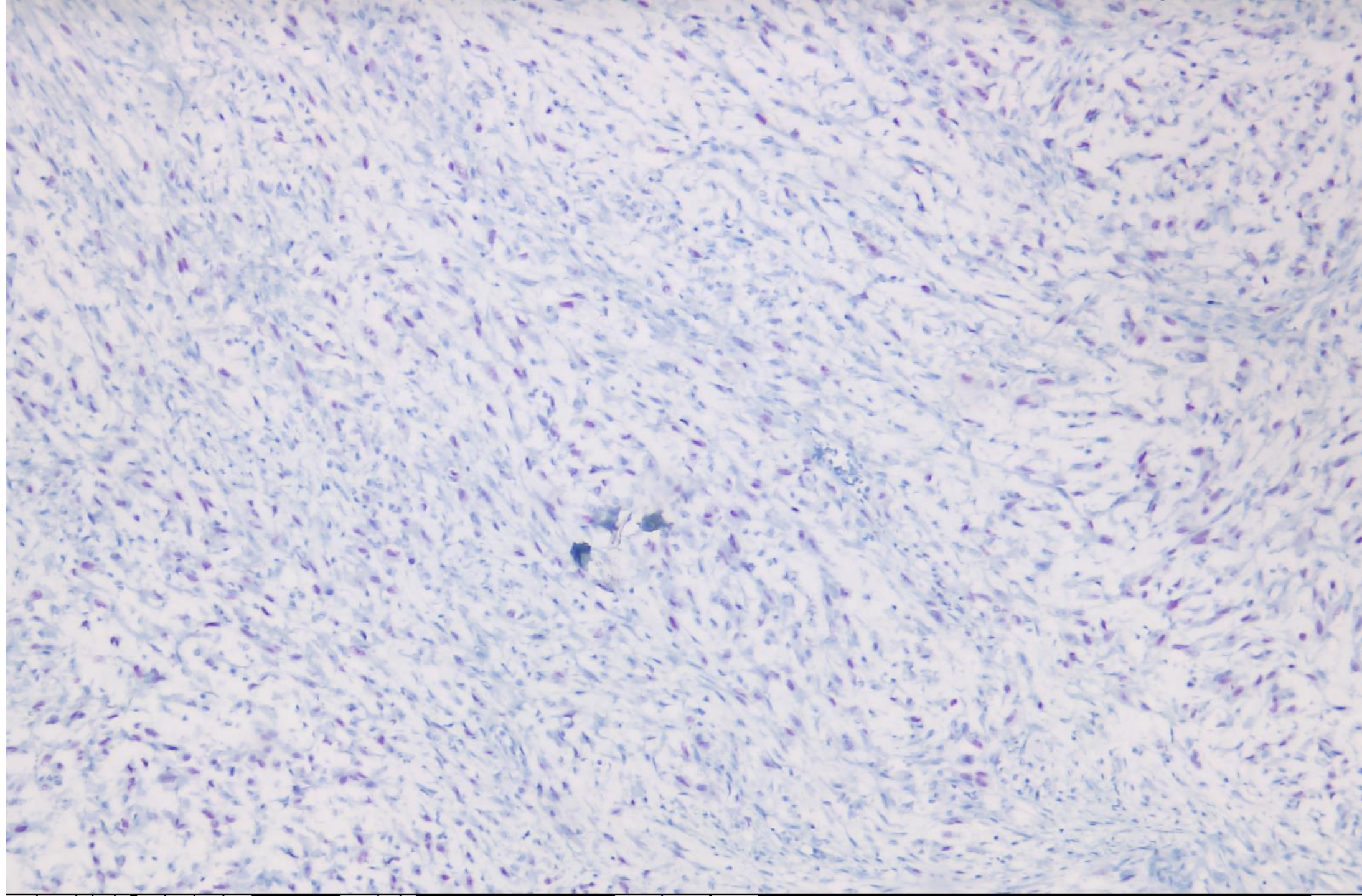
CK



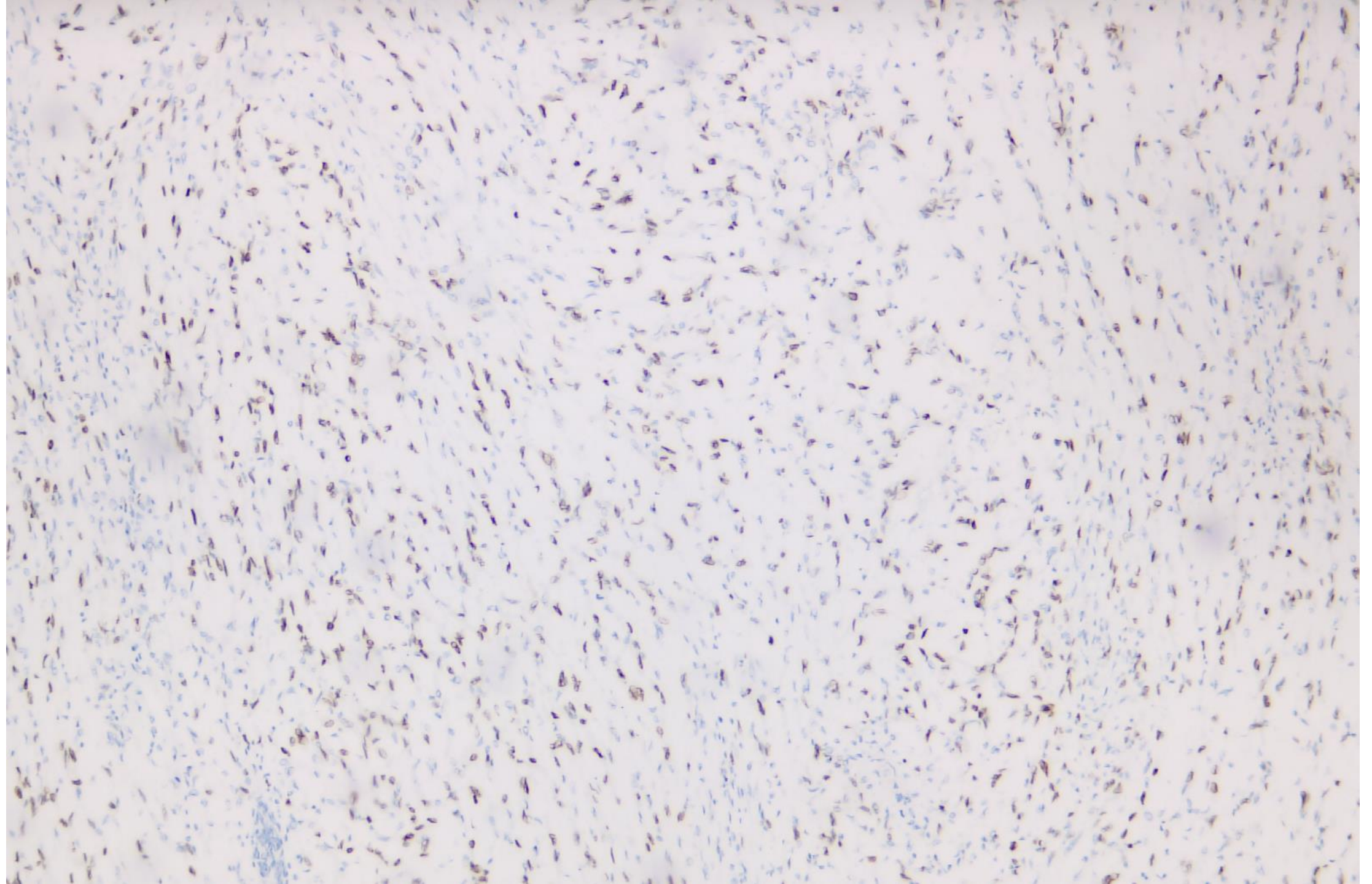


p63

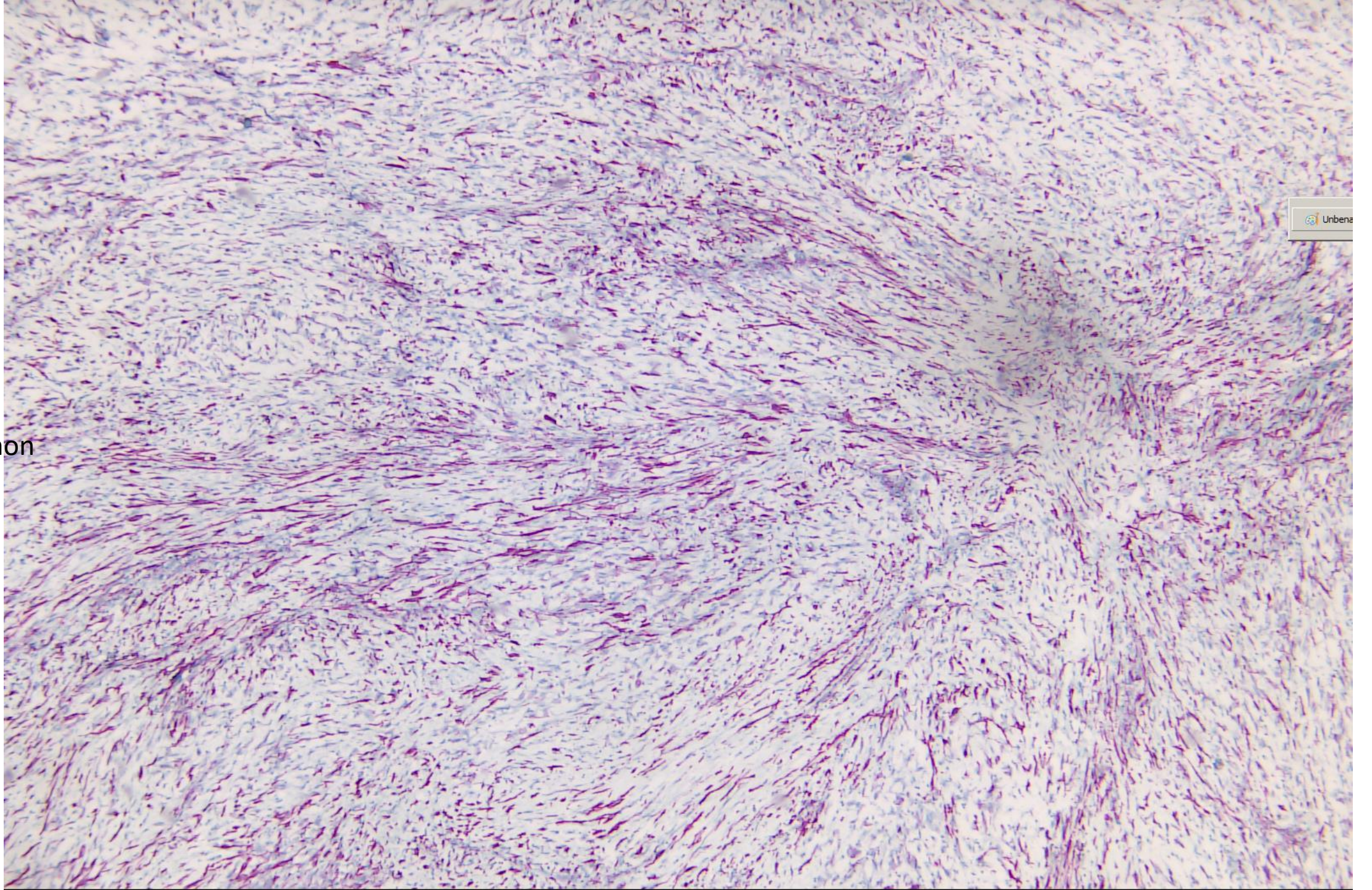


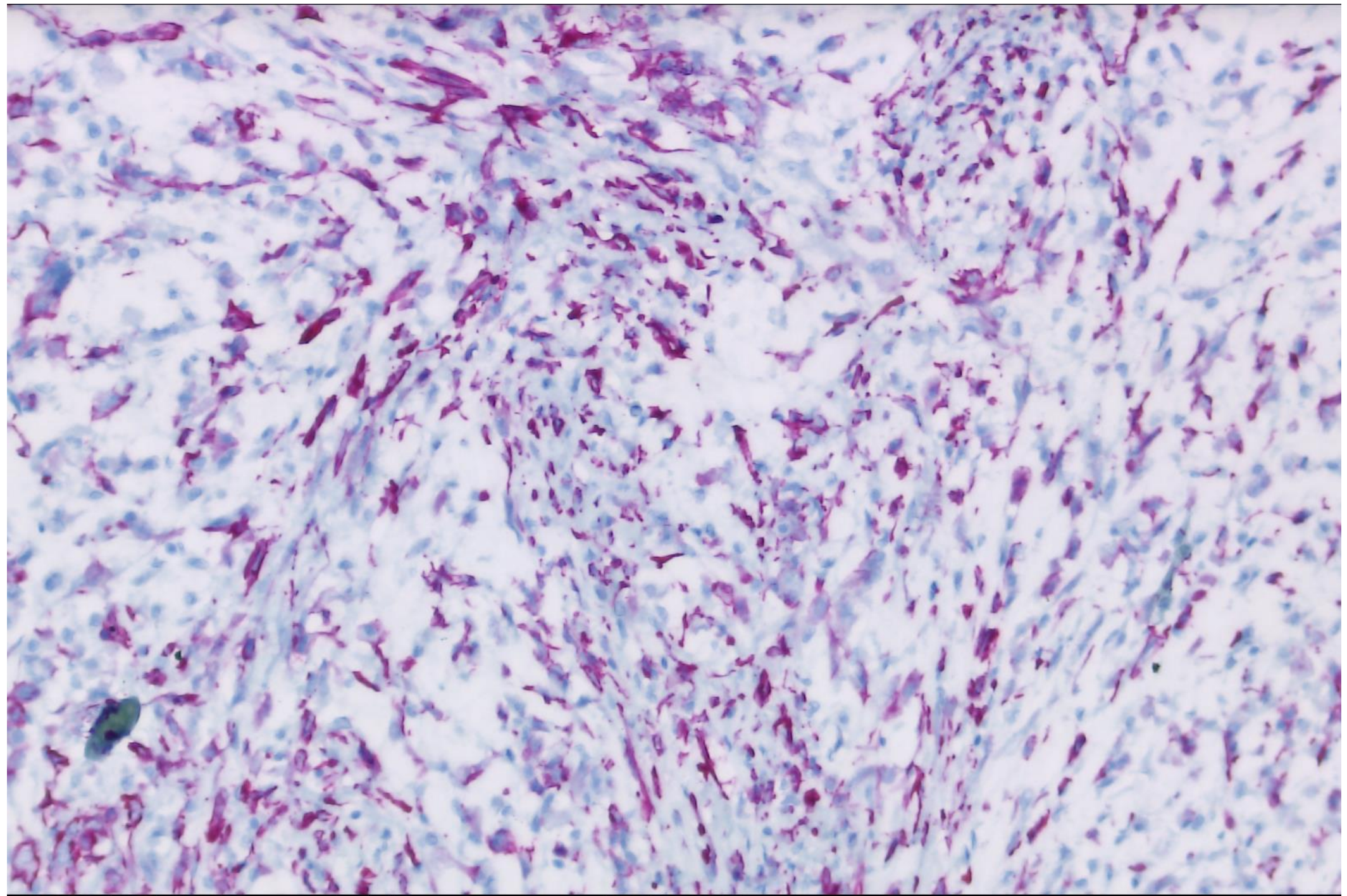


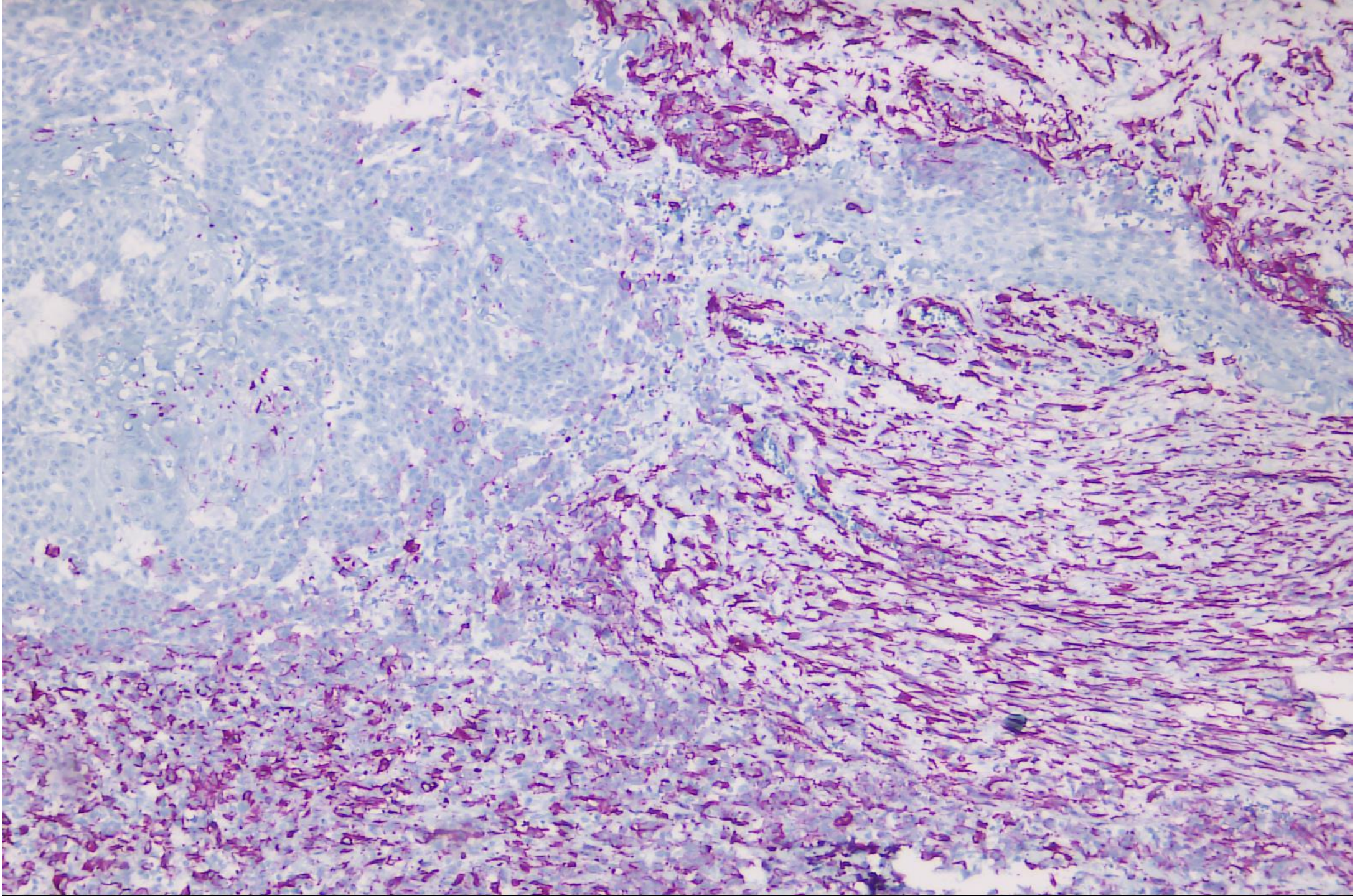
p40



Caldesmon







Diagnose

- Metaplastisches Mammmakarzinom.
- pT3, pN1mi, R0, L0, V0, Pn0, G3

- The current World Health Organization (WHO) classification system for these tumors includes
- low-grade adenosquamous carcinoma,
- fibromatosis-like metaplastic carcinoma,
- squamous cell carcinoma,
- spindle cell carcinoma,
- and carcinoma with mesenchymal differentiation.

- Spindle cell carcinoma is an aggressive variant of metaplastic carcinoma, characterized by intermediate to highly atypical spindle cells, with areas of necrosis and evident frequent mitotic figures. Spindle cell carcinoma can have multiple architectural patterns, but the cells are typically arranged in a wavy, interlacing, and overlapping fascicular, “patternless” pattern. Focal squamous differentiation may or may not be identified.

Are they of myoepithelial Differentiation?

- Our findings convincingly show a myoepithelial immunophenotype in sarcomatoid MCs, which is demonstrated by the presence of basal cell type CKs and the combination of the established myoepithelial markers CD10, p63, SMA, and S-100.

Quellen

- 1. Emily R. McMullen, MD; Nicholas A. Zoumbros, MD; Celina G. Kleer M MD. Metaplastic Breast Carcinoma: Update on Histopathology and Molecular Alterations, 2019
- 2. Leibl, Sebastian MD; Gogg-Kammerer, Margit MT; Sommersacher, Andrea MT; Denk, Helmut MD, FRCPath; Moinfar, Farid MD. Metaplastic Breast Carcinomas: Are They of Myoepithelial Differentiation?, 2005



Berufsverbandstreffen 26.11.2022
im Rahmen des kasuistischen Forums
Hörsaal S/MHH
Mitteilungen

Molekularpathologie

- Archer-Panel, Lieferschwierigkeiten
- neue Lieferungen ab 5.12.2022
- unterbrochene Lieferketten

Inflation...

Energiekosten

Personalkosten

KV: Punktwertanhebung um 1-2%

MTA Ausbildung

- Praxisanleiter (300 stündige Ausbildung)
- „Bestandsschutz“ für bisherige Praxisanleiter
- 1:1 Regel (25% der Ausbildungszeit)

MTA Gesetz

Teil 2

Vorbehaltene Tätigkeiten

§ 5

Vorbehaltene Tätigkeiten für Medizinische Technologinnen und Medizinische Technologen

(1) Die folgenden Tätigkeiten dürfen auf dem Gebiet der Humanmedizin nur von Medizinischen Technologinnen für Laboratoriumsanalytik und Medizinischen Technologen für Laboratoriumsanalytik ausgeübt werden:

1. Durchführung biomedizinischer Analyseprozesse mittels biologischer, chemischer sowie physikalischer Methoden und Verfahren einschließlich Plausibilitätskontrolle, Validierung und Qualitätssicherung,
2. Vorbereitung und Aufbereitung von histologischen, zytologischen und weiteren morphologischen Präparaten zur Prüfung für die ärztliche Diagnostik einschließlich Plausibilitätskontrolle und Qualitätssicherung.

Ausgenommen von den in Satz 1 genannten Tätigkeiten sind einfach zu handhabende quantitative und qualitative Laboranalysen sowie entsprechende Untersuchungen von Körperflüssigkeiten und Ausscheidungen.

(2) Die folgenden Tätigkeiten dürfen auf dem Gebiet der Humanmedizin nur von Medizinischen Technologinnen für Radiologie und Medizinischen Technologen für Radiologie ausgeübt werden:





§ 6

Ausnahmen von den vorbehaltenen Tätigkeiten

(1) Die in § 5 Absatz 1 bis 4 den Medizinischen Technologinnen und Medizinischen Technologen vorbehaltenen Tätigkeiten können auch von folgenden Personen unter folgenden Voraussetzungen ausgeübt werden:

1. Personen, die aufgrund einer abgeschlossenen Hochschulausbildung über die erforderlichen Fachkenntnisse, Fähigkeiten und Fertigkeiten zur Ausübung der genannten Tätigkeiten verfügen, sowie Heilpraktikerinnen und Heilpraktiker,
2. Personen, die sich in einer die erforderlichen Voraussetzungen vermittelnden beruflichen Ausbildung befinden, soweit sie Arbeiten ausführen, die ihnen im Rahmen ihrer Ausbildung übertragen sind,

3. Personen mit einer staatlich geregelten, staatlich anerkannten oder staatlich überwachten abgeschlossenen Ausbildung, wenn sie eine der vorbehaltenen Tätigkeiten nach § 5 ausüben, sofern diese Tätigkeit Gegenstand ihrer Ausbildung und Prüfung war, 
4. Personen mit einer Erlaubnis zur partiellen Berufsausübung nach § 53 im Umfang der Erlaubnis,
5. Personen mit einer abgeschlossenen sonstigen medizinischen Ausbildung, die, ohne nach den Nummern 1 bis 4 berechtigt zu sein, unter Aufsicht und Verantwortung einer der in Nummer 1 genannten Personen tätig werden. 

(2) Personen mit einer Erlaubnis zum Führen der Berufsbezeichnung „Medizinische Technologin für Veterinärmedizin“ oder „Medizinischer Technologe für Veterinärmedizin“ können vorbehaltene Tätigkeiten nach § 5 Absatz 1 ausüben, wenn sie nach dem Erwerb der Erlaubnis während eines Zeitraumes von sechs Monaten unter Aufsicht einer der in Absatz 1 Nummer 1 genannten Personen oder unter Aufsicht einer Medizinischen Technologin für Laboratoriumsanalytik oder eines Medizinischen Technologen für Laboratoriumsanalytik auf diesem Gebiet tätig gewesen sind.

(3) Personen mit einer Erlaubnis zum Führen der Berufsbezeichnung „Medizinische Technologin für Laboratoriumsanalytik“ oder „Medizinischer Technologe für Laboratoriumsanalytik“ können vorbehaltene Tätigkeiten nach § 5 Absatz 4 ausüben, wenn sie nach dem Erwerb der Erlaubnis während eines Zeitraumes von sechs Monaten unter Aufsicht einer der in Absatz 1 Nummer 1 genannten Personen oder unter Aufsicht einer Medizinischen Technologin für Veterinärmedizin oder eines Medizinischen Technologen für Veterinärmedizin auf diesem Gebiet tätig gewesen sind.

Teil 2

Vorbehaltene Tätigkeiten

§ 5

Vorbehaltene Tätigkeiten für Medizinische Technologinnen und Medizinische Technologen

(1) Die folgenden Tätigkeiten dürfen auf dem Gebiet der Humanmedizin nur von Medizinischen Technologinnen für Laboratoriumsanalytik und Medizinischen Technologen für Laboratoriumsanalytik ausgeübt werden:

1. Durchführung biomedizinischer Analyseprozesse mittels biologischer, chemischer sowie physikalischer Methoden und Verfahren einschließlich Plausibilitätskontrolle, Validierung und Qualitätssicherung,
2. Vorbereitung und Aufbereitung von histologischen, zytologischen und weiteren morphologischen Präparaten zur Prüfung für die ärztliche Diagnostik einschließlich Plausibilitätskontrolle und Qualitätssicherung

Ausgenommen von den in Satz 1 genannten Tätigkeiten sind einfach zu handhabende quantitative und qualitative Laboranalysen sowie entsprechende Untersuchungen von Körperflüssigkeiten und Ausscheidungen.

(2) Die folgenden Tätigkeiten dürfen auf dem Gebiet der Humanmedizin nur von Medizinischen Technologinnen für Radiologie und Medizinischen Technologen für Radiologie ausgeübt werden:

Qualitätsmanagement IVD

Terminvorgabe: Mitte 2024

EU-Medizinprodukteverordnung

EU-Verordnung über die in-vitro-Diagnostika

Artikel 5: Inverkehrbringen und Inbetriebnahme

(5) Mit Ausnahme der einschlägigen grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I gelten die Anforderungen dieser Verordnung nicht für Produkte, die ausschließlich innerhalb von in der Union ansässigen Gesundheitseinrichtungen hergestellt und verwendet werden, sofern alle folgenden Bedingungen erfüllt sind:

- a) Die Produkte werden nicht an eine andere rechtlich eigenständige Einrichtung abgegeben;
- b) die Herstellung und die Verwendung der Produkte erfolgen im Rahmen geeigneter Qualitätsmanagementsysteme;
- c) das Labor der Gesundheitseinrichtung entspricht der Norm EN ISO 15189 oder gegebenenfalls nationalen Vorschriften einschließlich nationaler Akkreditierungsvorschriften;
- d) die Gesundheitseinrichtung liefert in ihrer Dokumentation eine Begründung dafür, dass die spezifischen Erfordernisse der Patientenzielgruppe nicht bzw. nicht auf dem angezeigten Leistungsniveau durch ein gleichartiges auf dem Markt befindliches Produkt befriedigt werden können;
- e) die Gesundheitseinrichtung stellt der für sie zuständigen Behörde auf Ersuchen Informationen über die Verwendung der betreffenden Produkte zur Verfügung, die auch eine Begründung für deren Herstellung, Änderung und Verwendung beinhalten;
- f) die Gesundheitseinrichtung verfasst eine Erklärung, die sie öffentlich zugänglich macht und die unter anderem Folgendes enthält:
 - i) den Namen und die Anschrift der Gesundheitseinrichtung, die die Produkte herstellt;
 - ii) die zur Identifizierung der Produkte erforderlichen Angaben;
 - iii) eine Erklärung, dass die Produkte die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I dieser Verordnung erfüllen, und gegebenenfalls Angaben — mit entsprechender Begründung — darüber, welche Anforderungen nicht vollständig erfüllt sind;
- g) im Zusammenhang mit Produkten, die gemäß Anhang VIII in die Klasse D eingestuft werden, erstellt die Gesundheitseinrichtung Unterlagen, die ein Verständnis der Herstellungsstätte, des Herstellungsverfahrens, der Auslegung und der Leistungsdaten der Produkte einschließlich ihrer Zweckbestimmung ermöglichen und die hinreichend detailliert sind, damit sich die zuständige Behörde vergewissern kann, dass die grundlegenden Sicherheits- und Leistungsanforderungen gemäß Anhang I dieser Verordnung erfüllt sind. Die Mitgliedstaaten können diese Bestimmung auch auf gemäß Anhang VIII in die Klassen A, B oder C eingestufte Produkte anwenden;
- h) die Gesundheitseinrichtung ergreift alle erforderlichen Maßnahmen, um sicherzustellen, dass sämtliche Produkte in Übereinstimmung mit den unter Buchstabe g genannten Unterlagen hergestellt werden;
- i) die Gesundheitseinrichtung begutachtet die Erfahrungen, die aus der klinischen Verwendung der Produkte gewonnen wurden, und ergreift alle erforderlichen Korrekturmaßnahmen.

b) die Herstellung und die Verwendung der Produkte erfolgen im Rahmen geeigneter Qualitätsmanagementsysteme;

Anders formuliert:

Ohne die Vorhaltung eines Qualitätsmanagements, das vorgegebenen Standards entspricht (wie der Akkreditierung durch die DAKKS) ist ein Weiterbetrieb nicht möglich.

Die Umsetzung wird von staatlicher Seite beaufsichtigt (Gewerbeaufsichtsamt).

...in der Pathologie hat ja jede/s Praxis/Institut ein adäquates QM, oder?

KV Recht

- Bedarfsplanung für ein Bundesland
- Verlegung: im zugewiesenen Bereich keine Verschlechterung
- Verlegung: im abgebenden Bereich keine Verschlechterung

KV-Recht und IVDR: Vorsicht

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit