

Protokoll und Zusammenfassung des kasuistischen Forums niedersächsischer Pathologen („Rätselecke“) am 13.11.2021 um 09:30 Uhr im Hörsaal S der Medizinischen Hochschule Hannover

Gastgeber: Herr Professor Dr. med. H. H. Kreipe
Teilnehmer*innen: 45 (21 in Präsenz, 24 Online)

Begrüßung und Formalien durch Herrn Prof. Kreipe

Fall 1 (Herr Dr. Sander)

13-jähriger männlicher Patient mit chondroidem Tumor in der Gingiva des linken Oberkiefers. Differentialdiagnostisch sind ein benigner Prozess wie ein odontogener Tumor oder ein Chordom zu diskutieren. Morphologie, Wachstumsmuster und Expression von Brachyury sprechen trotz der ungewöhnlichen Lokalisation für ein Chordom. Literatur: Ueda et al. Auris Nasus Larynx 2020, 47(2) Extra-axial chordoma of the gingiva.

Fall 2 (Frau Dr. Rath) Ein ca. vier Monate alter Säugling wird von seiner Mutter in der kinderchirurgischen Sprechstunde der MHH vorgestellt bei einer neu aufgetretenen Verhärtung des linken Hodens. Bei der körperlichen Untersuchung stellt sich das Skrotum als symmetrisch dar, kein Maldescensus testis, weder Rötung, Schwellung, noch Schmerzen. Die Raumforderung am linken Hoden ist gut tastbar, derb und nicht beweglich. Das Abdomen ist weich, keine tastbare Hepatosplenomegalie. In der anschließend durchgeführten Doppler-Sonographie kommt eine septierte, überwiegend zystische Raumforderung (linker Hoden) von max. 13 mm zur Darstellung. Diese randständig deutlich perfundiert. Die Ätiologie scheint zunächst unklar, ggf. ist die Raumforderung vom Nebenhoden ausgehend, weist jedoch auch Kontakt zum linken Hoden auf.

Im weiteren klinischen Verlauf wird ein stationärer Aufenthalt Ende August 2021 notwendig, um eine MRT und eine vergleichende Sonographie durchzuführen.

In der MRT stellt sich eine T2-hyper- und T1-hypointense Raumforderung dar, welche eine Septierung und Kapsel aufweist und Kontrastmittel aufnimmt. Keine Lymphadenopathie am linken Nierenhilus. In der vergleichenden Sonographie ist weiterhin die bekannte überwiegend zystische Raumforderung zu erkennen. Diese hat in 11 Tagen 3 mm an Größe zugenommen. Es handele sich hierbei in erster Linie um ein Teratom. Eine histologische Sicherung wurde angeraten.

Die klinischen Befunde wurden auf der interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen und eine radikale Orchiektomie links empfohlen.

Vorliegend war ein ca. 3 g schweres, max. 1,7 cm großes Orchiektomiepräparat mit Nebenhoden und Samenstrang. Schnittfläche mit einem multizystischen Herd von max. 1,4 cm Größe. Keine soliden Anteile.

Mikroskopisch ist neben altersentsprechenden Tubuli seminiferi eine folliculäre Läsion mit lobulärem Wachstum zu erkennen. Die Follikel mit variabler Größe und Form. In den Follikeln basophile Flüssigkeit (schwach PAS-positiv). Im Hintergrund teils lockeres, teils dicht gepacktes hyalinisiertes Stroma. Die Tumorzellen mit relativ wenig Zytoplasma, runden bis ovalen Zellkernen ohne Rillen, mit kleinen Nucleoli und vereinzelt Mitosen.

Frage 1. → Es wird weitere Diagnostik angeschlossen.

In der Immunhistochemie fallen die typischen Keimzelltumormarker (Oct3/4 und SALL4) negativ aus. Podoplanin ebenfalls negativ. Positiv stellt sich Calretinin, SOX-9 und Inhibin, sowie Melan A (Keimstrang Stroma Marker), S100 und AE1/3 dar. Proliferationsindex Ki-67 bei 30%.

Die X/Y-FISH ergibt einen normalen männlichen Karyotyp XY in allen untersuchten Zellkernen (Tumorgewebe). Es liegt ein Wildtyp für *FOXL2* in der molekularpathologischen Untersuchung vor.

Frage 2. → Diagnose. Juveniler Granulosazelltumor.

Der juvenile Granulosazelltumor ist eine Neoplasie von benigner Dignität, die für gewöhnlich solide und folliculäre Muster mit unreifen Nuclei aufweist. Die Follikel sind von Granulosa- und Theka-ähnlichen Zellen ausgekleidet.

Es handelt sich hierbei um einen sehr seltenen Tumor (< 0,5 % aller Keimzelltumore des Hodens). Betroffene Jungen sind meistens jünger als 2 Jahre.

Assoziiert ist der juvenile Granulosazelltumor mit einem Maldescensus testis und gonadaler Dysgenese.

Beim genetischen Profil ist bekannt, dass manche Patienten abnormale Karyotypen (inkl. Mosaike 45, X/47, XYY oder 45, X/46, X, r(Y)) aufweisen können und dass im Gegensatz zum Granulosazelltumor des Erwachsenen bislang in allen getesteten Fällen ein *FOXL2*-Wildtyp vorliegt.

Die wichtigsten vier Differentialdiagnosen sind Dottersacktumor, Keimzelltumor, nicht klassifiziert, Rhabdomyosarkom und ein adrenokortikaler Rest.

Das Follow-Up sollte bei sehr hoher Mitosefrequenz in einer onkologischen Nachsorge münden. In diesem Fall ist die Therapie mit der vollständigen Resektion abgeschlossen und eine onkologische Nachsorge ist bei dieser gutartigen Tumorentität nicht erforderlich.

Fall 3 (Herr Freitag)

Anamnese: 50-jähriger Patient mit Bizytopenie als Zufallsbefund, Z.n. Covid Vakzination ca. Einen Monat zuvor.

Knochenmarkspunktat: Gallertmark/Gelatinöse Transformation des Knochenmarks bei Z.n. Covid Vakzination mit:

Atrophie der Hämatopoese und der Fettzellen

Ablagerungen von (nicht-)sulfoinierten Gylkosaminoglykanen (Anfärbbar mit Alcianblau)

Entität: Seltener Knochenmarksbefund. Männer 2x häufiger betroffen. Typischerweise heterogene Verteilung.

Häufig assoziiert mit Erkrankungen die zu Mangelernährungszuständen führen; Syn. Hungermark:

Anorexia nervosa

Tumorkachexie

HIV-Infektion

Verschiedene rheumatologische Erkrankungen

Mangelernährung (in der westlichen Welt selten)

Differentialdiagnosen:

Knochenmarksödem

Knochenmarksnekrose

Aplastische Anämie

Amyloidose

Fall 4 (Herr Prof. Kellner)

Klinische Angaben: 59-jähriger Patient seit ca. 1 Woche vor Einweisung zunehmende, intermittierende schwarze Stuhlgänge

- Zunehmender Schwindel
- Niedriger Blutdruck (bis 60 mmHg systolisch)
- Krankenhauseinweisung mit V.a. Blutungsanämie
- Labor: - Hb 5,7 g/dl (Normwert: 14-18 g/dl)
- - CRP: 200 mg/l (Normwert: bis 5 mg/l)

Makroskopie: Im Korpus/Angulusbereich ein 76 x 72 x 68 mm großer ulzerierter Tumor (scharf begrenzt, gekapselt, vorgewölbt gegen Pankreas und Milz).

Diagnose: Maximal 7,6 cm großes kavernoöses Hämangiom des Magens

- Erstmals beschrieben 1893 (Lammers)
- Sehr seltene Läsion (1,7 % aller benignen Magentumore)
- Kongenitale hamartomatöse Läsion (Ursprung: Mesoderm)
- Meist Erwachsene, aber alle Altersgruppen
- Symptome: - Hämatemesis
- - Teerstuhl
- - Epigastrische Schmerzen
- - Übelkeit
- Diagnostik: Endoskopie, CT, Angiographie (endoskopische Sonographie)
- DD: GIST, Leiomyome, Lipome, Karzinome
- Kavernöse, kapilläre und gemischte Subtypen, meist **kavernös**
- Resektion = kurative Therapie.

Fall 5 (Frau Dr. S. Glombitza und Herr Moritz Rust, Klinikum Region Hannover)

Organ: Lunge

Diagnose: Sarkomatoides Sarkom / adenosquamöses Karzinom: NSCLC

Besonderheiten und Diskussion:

Fall einer 70jährigen Patientin mit 50py Nikotinkonsum und fortgeschrittener COPD. Stationäre Einweisung zur Abklärung eines suspekten Röntgen-Thorax in das Klinikum Siloah im Juli 2019. Darstellung eines über 4cm großen und pleuraständigen Tumors des linksseitigen Lungenoberlappens mit Arrosion der 3. Rippe im entsprechenden CT-Thorax. Anschließende Punktion des Tumors zur histopathologischen Aufarbeitung mit folgendem Gang:

→ Befundmorphologie Punktionszylinder 08/19:

- Tumor aufgebaut aus polymorphen Spindelzellen
- IHC positiv: CK / CK-7
- IHC negativ: CK-20 / TTF-1 / P40 / Gata-3 / CDX-2 / Calretinin / D2-40 / Pax-8
- diskutierte Differentialdiagnosen:

1) umschriebenes sarcomatoides Mesotheliom

2) pleomorphes Carcinom (spindelzelliger Subtyp)

3) Metastase eines sarcomatoiden extrapulmonalen Tumors

4) mesenchymaler Tumor

- weitere immunhistochemische oder molekularpathologische Aufarbeitung bei geringem Stanzmaterial nicht mehr möglich

→ referenzpathologische Begutachtung durch Frau Prof. Tannapfel in Bochum:

- Gewinn von Material für weitere IHC durch Aufschmelzung des Paraffinblockes:

zusätzliche IHC positiv: CK-5-6 / D2-40 (vereinzelt)

- nach Abwägung von Lokalisation, Befundmorphologie und Färbeprofil: Diagnose eines sarcomatoiden Mesothelioms

→ TuKo-Beschluss zur Radio-/Chemotherapie mittels Cisplatin und Pemetrexed bei gegebener Diagnose und bestehender Inoperabilität des Befundes; hierunter für die Dauer von 6 Monaten mäßige Regression

→ Kontroll-CTs von 12/19 bis 03/20 zeigen eine Remission des Tumors mit zudem strangartiger Fortsetzung in zentrale Abschnitt des Oberlappens; Entschluss zur Re-Biopsie

→ Befundmorphologie Punktionszylinder 09/2020:

- vergleichbarer spindelzelliger Tumor wie in erster Stanze, vereinzelt epitheloider Aspekt

- bei erneut wenig Stanzmaterial erfolgte ein Strategiewechsel in Form einer molekularpathologischen Paneldiagnostik mit dem Befund eines MET-Exon-14-skippings, welches hinweisend auf ein Karzinom (insbesondere auf das Feld der pleomorphen Carcinome) ist
- Bestätigung des Carcinom-Befundes durch weiteres Aufstufen des Materials (hier dann Bild eines adenosquamösen Carcinoms) sowie erneuter Versuch einer IHC (mit hier überzeugend positiver Reaktion für TTF-1 und P40) ; ferner positive PDL-1-Färbung mit TPS von 70%

→ erneute referenzpathologische Begutachtung durch Frau Prof. Tannapfel in Bochum:

Bestätigung der Befundmorphologie eines adenosquamösen Karzinoms bei deutlich divergenter Architektur und eindeutigerer IHC im Vergleich zur ersten Stanze;

kritische Diskussion einer möglichen Entdifferenzierung innerhalb des Tumors mit Verzerrung des ersten Stanz-Bildes wie auch Option eines möglichen Zweittumors

→ Deutliche Regression des Tumors unter Umstellung der Therapie auf Pembrolizumab bis 01/21.

Bei erneuter Remission 06/21 erfolgte die Umstellung auf Capmatinib, unter der die Patientin bis dato ein wiederum sehr gutes Ansprechen zeigt.

Hintergrund des Met-Exon-14-skippings:

In normalen Zellen findet im Rahmen der Proteinqualitätskontrolle eine Ubiquitinierung und somit eine Markierung von Proteinen statt, die dann dem Proteasom zur Degradierung zugeführt werden. Die Bindungsstelle für die Ubiquitin-Ligase im MET-Protein wird in Exon 14 codiert. Fällt diese Bindungsstelle in Tumorzellen durch das MET-Exon-14-skipping weg, kommt es zu einer Überexpression von MET und einer daraus resultierenden konstitutiven Aktivierung des MET Signalmaltransduktionswegs.

MET-Exon-14-skippings kommen in ca. 3% der Lungenkarzinome vor. Für die Therapie dieser Mutation kommt am ehesten Capmatinib in Frage. Capmatinib ist ein reversibler ATP-kompetitiver Kinase-Inhibitor, der im Vergleich zu ähnlichen Molekülen den deutlich geringeren IC₅₀-Wert hat. In der aktuellen GEOMETRY mono-1-Studie konnte ein gutes Ansprechen der Patienten gezeigt werden. Die FDA hat dieses Medikament bereits im Juni 2020 zugelassen, in Europa gibt es zum aktuellen Zeitpunkt noch keine EMA-Zulassung.

Fazit:

- Unter Berücksichtigung der morphologischen Muster des Tumors (→ spindelzellig wie auch adenosquamös), des wegweisenden molekularpathologischen Befundes (→ Met-Exon-14-skipping) und der Mitbeurteilung durch Frau Prof. Tannapfel ist Stand heute sehr wahrscheinlich von einem pleomorphen Carcinom auszugehen, welches jedoch histologisch nicht umfänglich gesichert werden kann, da es nur am vollständigen Resektat zu beweisen ist. Auch eine partielle Entdifferenzierung des Tumors muss bedacht werden. Die Beurteilung der Morphologie unterliegt im Setting der Stanzbiopsie einem Sampling-Bias.
- Therapeutische und diagnostische Nutzbarkeit der Molekularpathologie mit Bestätigung ex juvantibus. Diskutiert wurde hierzu, ob alle Tumoren, die nicht eindeutig zuzuordnen sind, direkt einer NGS-Paneldiagnostik unterzogen werden sollten. Diesem Vorgehen wurde weitestgehend zugestimmt.

Literatur:

Awad MM et al; J Clin Oncol. 2016 Mar 1;34(7):721-30. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4600. Epub 2016 Jan 4.; PMID: 26729443

Drilon A.; Clin Cancer Res. 2016 Jun 15;22(12):2832-4. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0229. Epub 2016 Mar 23.; PMID: 27009743

Wolf J, et al. ASCO 2021, Poster Discussion #9020; Clinicaltrials.gov NCT02414139

Zander D. / Farver C. et al, Pulmonary Pathology, 2017, Elsevier

WHO Editorial Board, WHO Classification of Tumours: Thoracic Tumours, 2021, IACR

Fall 6 (Herr PD Dr. Bernhards): Der Vortrag entfällt krankheitsbedingt.

Vortrag über Neuigkeiten aus dem Berufsverband (Herr Prof. Wilkens)

Diskutierte Themengebiete:

- Personalinformationen
- Haltung zum Gendern
- Aktion zur Nachwuchswerbung
- Gesundheitspolitische Vorgaben im Bereich der Molekularpathologie
- Umstrukturierung in der Pathologie

Evaluation

Es wurden 5 Bögen zur Qualitätsbeurteilung abgegeben.

Durchschnittliche Bewertung (1 = sehr gut, 6 = ungenügend)

Allgemeine Information:	1,2
Qualität der Präparate:	1,0
Qualität der Projektion:	1,4
Qualität der Darbietung:	1,4
Anamnesen:	1,2
Brauchbarkeit für die Praxis:	1,0
Organisation am Tagungsort:	1,0
Die vermittelten Erkenntnisse werden meine Arbeit beeinflussen:	1,0
Diese Fortbildung/dieser Vortrag ist empfehlenswert:	1,0
Referenten:	1,0

Entschuldigt waren:

- PD Dr. Bernhards
- Dr. Dumke
- Dr. Dohmann

Termin für die nächste Rätselecke: 23.04.2022 um 09.30 Uhr im Hörsaal S der Medizinischen Hochschule Hannover (Gastgeber: Prof. Dr. L. Wilkens; Kontakt: ludwig.wilkens@krh.eu)