



INTERNATIONALE AKADEMIE FÜR PATHOLOGIE
DEUTSCHE ABTEILUNG e.V.
INTERNATIONAL ACADEMY OF PATHOLOGY
GERMAN DIVISION, INC.

**322. Tutorial
der Deutschen Abteilung der
Internationalen Akademie für Pathologie e.V.**

**HPV-induzierte Veränderungen des
weiblichen Genitaltraktes**

am 04. Dezember 2010

**Prof. Dr. med. Magnus von Knebel Doeberitz,
Heidelberg,**

**Prof. Dr. med. Dr. h.c. Dietmar Schmidt,
Mannheim**

und

**Dr. Christine Bergeron,
Cergy-Pontoise, Frankreich**

**Tagungsort:
Fortbildungszentrum der Deutschen Abteilung der IAP
Auguststr. 19-29
53229 Bonn
Beginn: 8.30 Uhr (s.t.)**

Case 1

Papillary lesions, 57 years old, no previous history

Histology

There is a central core of fibrous tissue lined by squamous epithelium with acanthosis, dyskeratosis, parakeratosis, hyperkeratosis. The superficial layer contains koilocytosis and the basal layers are normal without nuclear atypia.

Case 2

55 years old, white unique irregular perineal lesion 2cm

Histology

The vulvar squamous epithelium is characterized by disordered maturation and nuclear abnormalities with loss of polarity, pleomorphism, coarse chromatin, irregularities of the nuclear membrane and mitotic figures. These nuclear abnormalities are confined to the lower half of the squamous epithelium and the upper half of the epithelium contains koilocytosis and parakeratosis.

Case no 3

24 years old, multiple small flat white lesions in the vulva

Histology

The vulvar squamous epithelium is characterized by disordered maturation and nuclear abnormalities with loss of polarity, pleomorphism, coarse chromatin, irregularities of the nuclear membrane and mitotic figures. These nuclear abnormalities involve the totality of the squamous epithelium. The surface of the epithelium does not contain HPV cytopathic effect, koilocytosis. There is only parakeratosis.

Fall 4

Klinische Angaben:

48-jährige Patientin mit einer Vulvaläsion, zum Konsil übersandt.

Mikroskopischer Befund:

An der Oberfläche findet sich teils ein regelhaftes unverhorntes, teils ein regelhaftes verhorntes Plattenepithel. Diese geht zum Teil abrupt über in ein atypisches Plattenepithel mit deutlicher Kernvergrößerung, Kernpleomorphie, Hyperchromasie, atypischer Verhornung und suprabasalen Mitosen. Stellenweise sieht man einen Übergang in ein infiltrativ gewachsenes plattenepitheliales Tumorgewebe mit unregelmäßig lang ausgezogenen Retezapfen. Im darunter gelegenen Stroma finden sich unterschiedlich dichte chronische entzündliche Infiltrate.

Immunhistochemischer Befund:

P16: negativ

Fall 5

Klinische Angaben:

48-jährige Patientin mit einem zentral ulzerierten Tumor der Vulva im Bereich der hinteren Kommissur.

Makroskopischer Befund:

PE Vulva: ein bei 12 Uhr fadenmarkiertes, maximal 2,8 cm langes und 2,7 cm breites sowie 1,3 cm tiefes Resektat mit einem leicht exzentrisch nach 12 Uhr verlagerten, maximal 1,3 cm durchmessenden Ulkus, begrenzt von weißer verruköser Haut mit feinwarziger Oberfläche. Beidseits lateral jeweils auch Abschnitte unauffälliger glatter Haut bzw. Schleimhaut, in Aufsicht rechts minimal 7 mm breit und in Aufsicht links minimal 4 mm breit.

Mikroskopischer Befund:

An der Oberfläche des Präparates finden sich Reste eines normalen verhornten Plattenepithels. Von diesem ausgehend sieht man ein zum Teil papillär strukturiertes plattenepithelial differenziertes Tumorgewebe mit ausgeprägter Parakeratose. Zur Tiefe hin ist das Tumorgewebe unscharf begrenzt mit unterschiedlich langen, unregelmäßig konfigurierten und vielfach ausgezogenen Tumorzapfen. Die Tumorzellen enthalten rundliche, zum Teil stark pleomorphe Kerne mit prominenten Nukleolen und granulärem Chromatin. Im Zentrum einiger Zellkomplexe sieht man Hornperlen. Mitosen finden sich vor allem in den basalen und parabasalen Zellschichten. Die Basalmembran ist stellenweise nicht mehr erkennbar. Im angrenzenden Stroma findet sich ein unterschiedlich dichtes Infiltrat aus Lymphozyten, Plasmazellen und eosinophilen Leukozyten. Eindeutige Gefäßeinbrüche sind nicht nachweisbar.

Immunhistochemischer Befund:

p16: diffuse Positivität nukleär und intrazytoplasmatisch

Ki-S5: Positive Zellen basal, parabasal und in höheren Zellschichten

Fall 6

Klinische Angaben:

45-jährige Patientin mit einer Leukoplakie der Vulva. Grav.: III. Para.: II. Entnahme von 3 Stiefelstanzen (cranial, rechts lateral und links lateral)

Makroskopischer Befund:

Jeweils bis 4 mm durchmessende weißliche Gewebstücke.

Mikroskopischer Befund:

Man sieht ein infiltrativ gewachsenes, solide strukturiertes epitheliales Tumorgewebe aus unterschiedlich großen Komplexen mittelgroßer rundlicher Zellen mit einem schmalen bis mittelbreiten Zytoplasmasaum. Außen sind die Zellkomplexe vielfach von einer Basalmembran umgeben. Die Zellkerne der Tumorzellen sind mäßig pleomorph und hyperchromatisch. Es finden sich mäßig reichlich Mitosen. Im Stroma sieht man ein dichtes entzündliches Infiltrat aus Lymphozyten und Plasmazellen.

Immunhistochemischer Befund:

p16: stark positiv

Ki-S5: ca. 40% der Tumorzellen positiv

Fall 7

Klinische Angaben:

40-jährige Patientin. Verdacht auf Vulvakarzinom. Zustand nach Lymphknotenexstirpation der rechten Leiste. Plattenepithelkarzinometastase. G:2 P:2, Ovulationshemmereinnahme (Trisequenz). PE stammt vom Introitus.

Makroskopischer Befund:

Mehrere zusammen 0,5 cm durchmessende grau-bräunliche Gewebstücke

Mikroskopischer Befund:

An der Oberfläche findet sich ein mehrschichtiges verhorntes Plattenepithel. Hiervon ausgehend sieht man ein atypisches Epithel mit komplettem Schichtungsverlust, Kernvergrößerung, deutlicher Kernpleomorphie, suprabasalen Mitosen und unterschiedlich breiter Parakeratoseschicht. Das Zytoplasma erscheint vielfach klar. An einigen Stellen finden sich zapfen- und bandförmige Proliferate von Zellen mit schmalen Zytoplasmasaum. Kleinherdig sieht man unscharf begrenzte Epithelzapfen, die von einem dichten entzündlichen Infiltrat aus Lymphozyten und Plasmazellen umgeben sind.

Immunhistochemischer Befund:

p16: In den basalen und höheren Zellschichten stark positiv
Ki-S5: ca. 20% der Tumorzellen positiv

Case 8

62 years old, no previous history

Histology;

The squamous epithelium contains abnormal basal cells with nuclear atypia and mitosis figures involving all the height of the epithelium. There is no koilocytosis but only parakeratosis. The underlying stroma is made of fibrous tissue.

Fall 9

Klinische Angaben:

47-jährige Patientin. Zustand nach Hysterektomie und Scheidenmanschette vor 1 Jahr. Zustand nach Vaginal-PE kurz vor diesem Eingriff. Jetzt PE rechtes Scheidengewölbe.

Makroskopischer Befund:

Mehrere zusammen 2 cm durchmessende grau-bräunliche polypöse Gewebstücke von fester Konsistenz..

Mikroskopischer Befund:

An der Oberfläche sieht man ein atypisches Plattenepithel mit komplettem Schichtungsverlust, ausgeprägter Kernpleomorphie, Kernhyperchromasie und zahlreichen Mitosen sowie Apoptosen. Stellenweise finden sich zur Tiefe reichende Epithelzapfen mit einer unscharfen Begrenzung gegenüber dem angrenzenden Stroma. Dieses enthält zahlreiche Lymphozyten und Plasmazellen. Im Zentrum einzelner Plattenepithelkomplexe sieht man Hornperlen.

Immunhistochemischer Befund:

p16: starke diffuse Positivität nukleär und intrazytoplasmatisch

Fall 10

Klinische Angaben:

51-jährige Patientin mit einem ringförmig erhabenen Tumor ca. 3 cm neben dem Anus., LP vor 6 Jahren.

Makroskopischer Befund:

Ein 0,4 x 0,4 cm großes Hautexzizat mit einem bis 1 cm langen fettreichen Stiel

Mikroskopischer Befund:

An der Oberfläche erkennt man ein atypisches Plattenepithel mit zum Teil kompletten Schichtungsverlust, Kernvergrößerung, Kernpleomorphie, Kernhyperchromasie, zahlreichen, auch suprabasalen Mitosen und Parakeratose. Außerdem finden sich einige Dyskeratozyten und Zellen mit einem aufgebluteten Zytoplasma (Koilozyten). Im darunter gelegenen Stroma finden sich vorwiegend perivaskulär angeordnete Infiltrate aus Lymphozyten und Plasmazellen. Ein infiltratives Tumorstadium ist nicht nachzuweisen.

Fall 11

Klinische Angaben:

47-jährige Patientin mit einem Tumor im Analkanal, V.a. auf Karzinom Analkanal

Makroskopischer Befund:

Mehrere zusammen 1,23 cm durchmessende grau-bräunliche unregelmäßig geformte Gewebstücke von fester Konsistenz

Mikroskopischer Befund:

Ausgehend vom bedeckenden Plattenepithel der Anahaut findet sich ein infiltrativ gewachsenes plattenepithelial differenziertes solides strukturiertes Tumorgewebe mit herdförmigen Nekrosen und unterminierendem Wachstum in der Submukosa des Rektums. Die Tumorzellen sind rundlich-oval, teilweise auch länglich und enthalten mäßig pleomorphe Kerne. Das Zytoplasma ist schwach eosinophil bis hell. Es kommen mäßig reichlich Mitosen vor.

Immunhistochemischer Befund:

p16: starke diffuse Positivität nukleär und intrazytoplasmatisch

Case 12

41 years old, persistent LSIL at 6 months

Histology

The upper two-thirds of the epithelium show maturation and focal koilocytosis. There is mild atypia in the lower third of the epithelium

Case 13

38 years old, persistent LSIL at 6 months and HPV positive

Histology

The squamous epithelium has a maturation in the upper half of the epithelium, and contains koilocytosis. The lower half of the epithelial layers contain nuclear abnormalities and abnormal mitotic figures.

Case 14

32 years old, HSIL one month before

Histology

Basal cells with nuclear atypia, ie, nuclear polymorphism and coarse chromatin are present throughout most of the thickness of the epithelium without any maturation. Abnormal mitotic figures are found at all levels of the epithelium.

Case 15

25 years old, CIN III on biopsy one month before

Histology

Foci of more mature atypical squamous carcinoma invade the stroma in less than 5 mm of depth and 7 mm of horizontal dimension. The lining squamous epithelium is disorganised and contains nuclear atypia and abnormal mitosis. No vascular invasion is visible.

Fall 16

Klinische Angaben:

40-jährige Patientin mit einem Tumor der Cervix uteri, der zum Konsil übersandt wurde. Auswärts wurde bereits der Nachweis einer p16-Positivität und einer HPV Typ-16 Infektion erbracht.

Mikroskopischer Befund:

Man erkennt in diesem Abradat Fragmente eines teils solide, teils adenoid strukturierten epithelialen Tumorgewebes mit ausgedehnten Nekrosen. Die Tumorzellen sind mittelgroß, rundlich bis polygonal und weisen ein teilweiser klares Zytoplasma auf. Stellenweise enthält dieses ein basophile Substanz. Die Zellkerne sind stark pleomorph und hyperchromatisch.

Immunhistochemischer Befund:

p16: starke diffuse Positivität nukleär und intrazytoplasmatisch

CK 5/14: fokal positiv

CK8/18: positiv

Case 17

40 years old, CIN 3 and AIS on biopsy one month before

Histology

The squamous epithelium contains a complete disorganization with nuclear atypia in all the height of the epithelium and involvement of endocervical crypts. The endocervical crypts are also lined by a cylindrical epithelium composed of cells with nuclear abnormalities, pleomorphism, pseudostratification, abnormal mitosis and increase of the nuclear cytoplasmic ratio. The cytoplasm does not contain mucosecretion. These nuclear abnormalities are localised in a part of some glands and in the complete lining of the epithelium but surrounded by normal endocervical glands. There is no stromal desmoplastic reaction. Lateral margins are free

Case 18

53 years old, atypical glandular cells (AGC) in a Pap smear one month before

Diagnosis :

Well differentiated endocervical adenocarcinoma with minimal deviation (adenoma malignum)

Histology

The exocervical squamous epithelium is normal. The endocervical epithelium shows an hyperplastic appearance of the glands. These glands are lined by well differentiated cylindrical cells, some of which with mild atypia and some mitotic features. The cytoplasm is clear or contains mucosecretion. These abnormal glands invade the endocervical stroma until the serosa with perinervous or intravascular invasion. These abnormal endocervical glands can be localized as well in the endometrial isthmus and in some vessels of the myometrium. The endometrium is atrophic and the myometrium also contains adenomyosis and benign leiomyomata.

Immunohistochemistry: The abnormal endocervical glands show a positive staining with keratin and epithelial membrane antigen. The staining is negative for CD10 and p16INK4a.

Fall 19

Klinische Angaben:

39-jährige Patientin mit einer Dauerblutung. P:2, G:3. Keine Hormoneinnahme. Zytologischer Befund eines PAP V. Zunächst PE, dann Wertheim-Meigs-Operation.

Makroskopischer Befund:

Auf der Schnittfläche durch die hintere Muttermundslippe ein bis 3,8 x 2,3 x 2,5 cm großer grau-weißlicher Tumorknoten. Präparat stammt von diesem Tumorknoten.

Mikroskopischer Befund:

An der Oberfläche der hinteren Muttermundslippe erkennt man ein ulzeriertes Plattenepithel. Darunter findet sich ein infiltrativ gewachsenes solide strukturiertes epitheliales Tumorgewebe mit ausgedehnten Nekrosen, Kernpleomorphie und Hyperchromasie sowie massenhaft Mitosen. Im Zytoplasma einiger Tumorzellen sieht man ein basophile Substanz. Verhornungszeichen sind nicht nachweisbar. An zahlreichen Stellen finden sich Tumorzellverbände in ektatischen Lymph- und Blutgefäßen.

Immunhistochemischer Befund:

p16: starke diffuse Positivität nukleär und intrazytoplasmatisch

CK 5/14: negativ

CK8/18: positiv

Fall 20

Klinische Angaben:

34-jährige Patientin mit einem Tumor der Cervix uteri, zum Konsil übersandt.

Mikroskopischer Befund:

Es findet sich ein rundzelliges epitheliales Tumorgewebe mit ausgedehnten Nekrosen massenhaft Mitosen und Apoptosen. Die Zellkerne der Tumorzellen sind stark pleomorph und hyperchromatisch. Das Zytoplasma ist schmal bis mittelöbweit und fokal PAS-positiv. Teils sind die Tumorzellen in unterscheidlich großen Komplexen angeordnet, teils auch in Reihen und Strängen.

Immunhistochemischer Befund:

p16: unterschiedlich starke Positivität nukleär und intrazytoplasmatisch

AE1/AE3: nur einzelne Zellen positiv

Chromogranin A: stellenweise positiv

CD 99: unspezifisch positiv