

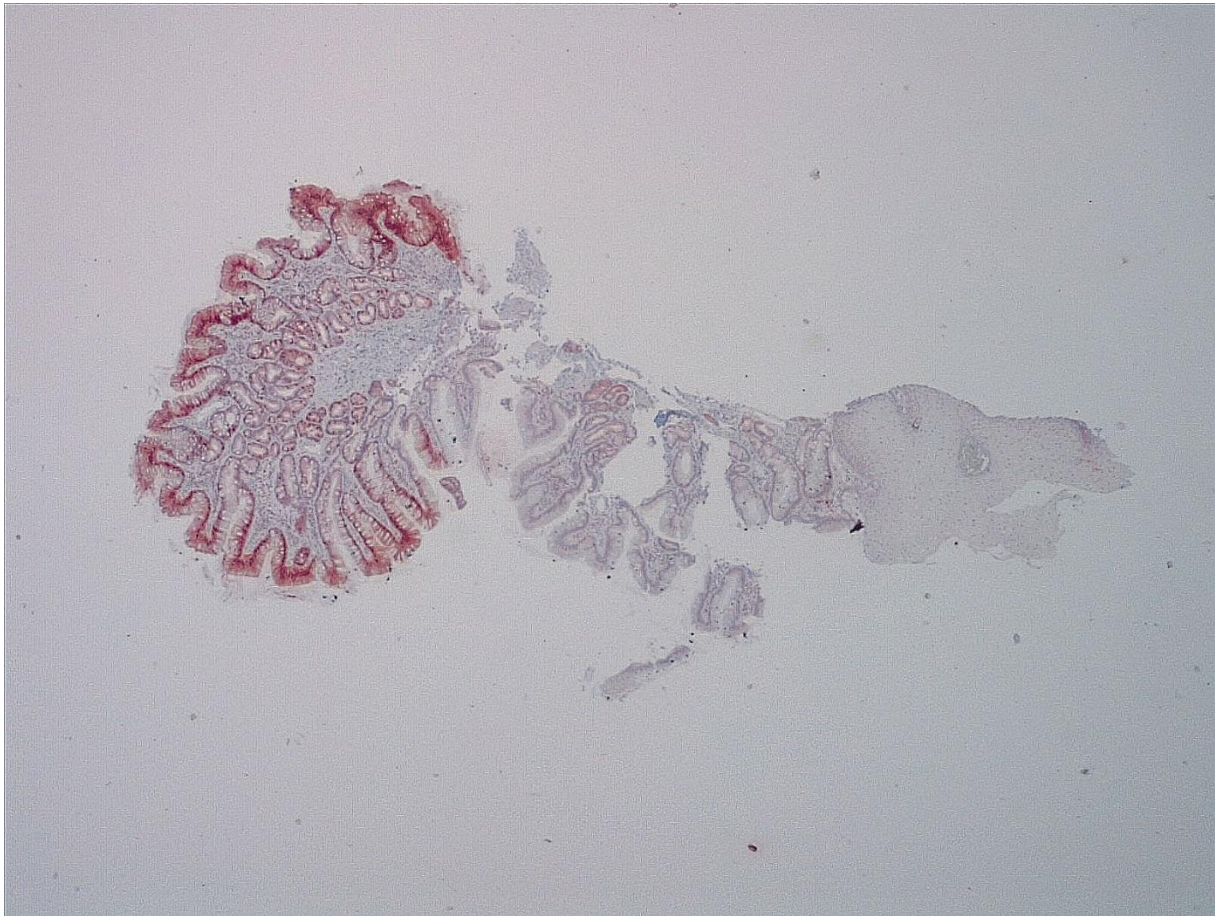
Kasuistisches Forum Niedersächsischer Pathologen
MHH 29.04.2023

Gastro - oesophageale Überraschungen

Priv.-Doz. Dr.med. Rolf Schmauz
Arzt für Pathologie
Darmklinik Exter
32602 Vlotho
Germany
sese@t-online.de

Priv.-Doz. Dr.med. Georg Oberhuber
Arzt für Pathologie
Gastrointestinale Pathologie – PIZ
3100 St. Pölten
Austria

Zuordnung wenig bekannter Veränderungen



PE aus einer Übergangszone (x25)
(P16 Immunfärbung)

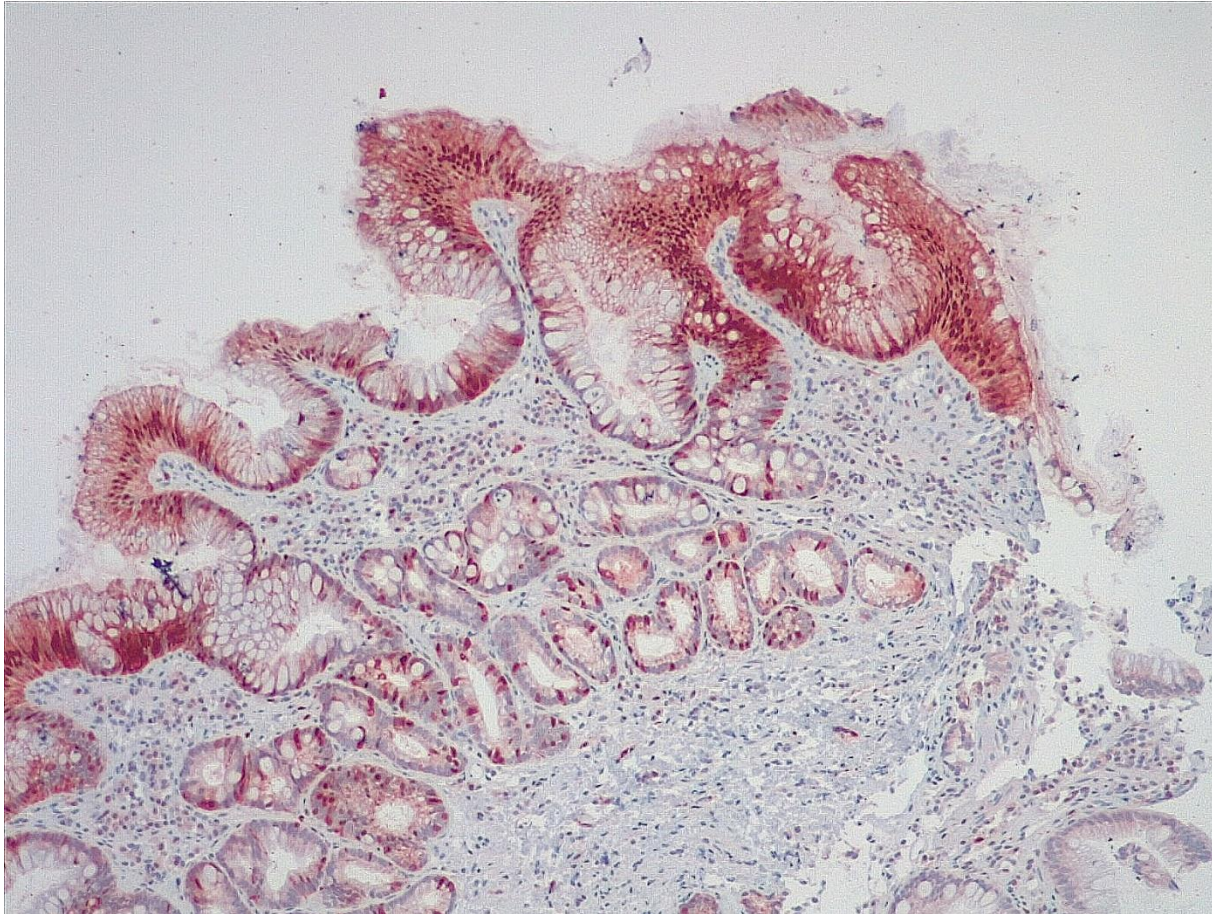
Rechts vielschichtiges Plattenepithel - negativ

Links glanduläres Epithel mit Drüsen in der Tiefe - P16 IF

Übergangszonen mit Plattenepithel

- Analkanal
- Zervix uteri
- Gastro-oesophageal

Die entscheidenden Befunde in der linken Hälfte



Man erkennt (x100)

- Zylinderepithel
- Becherzellen
- Dysplasien

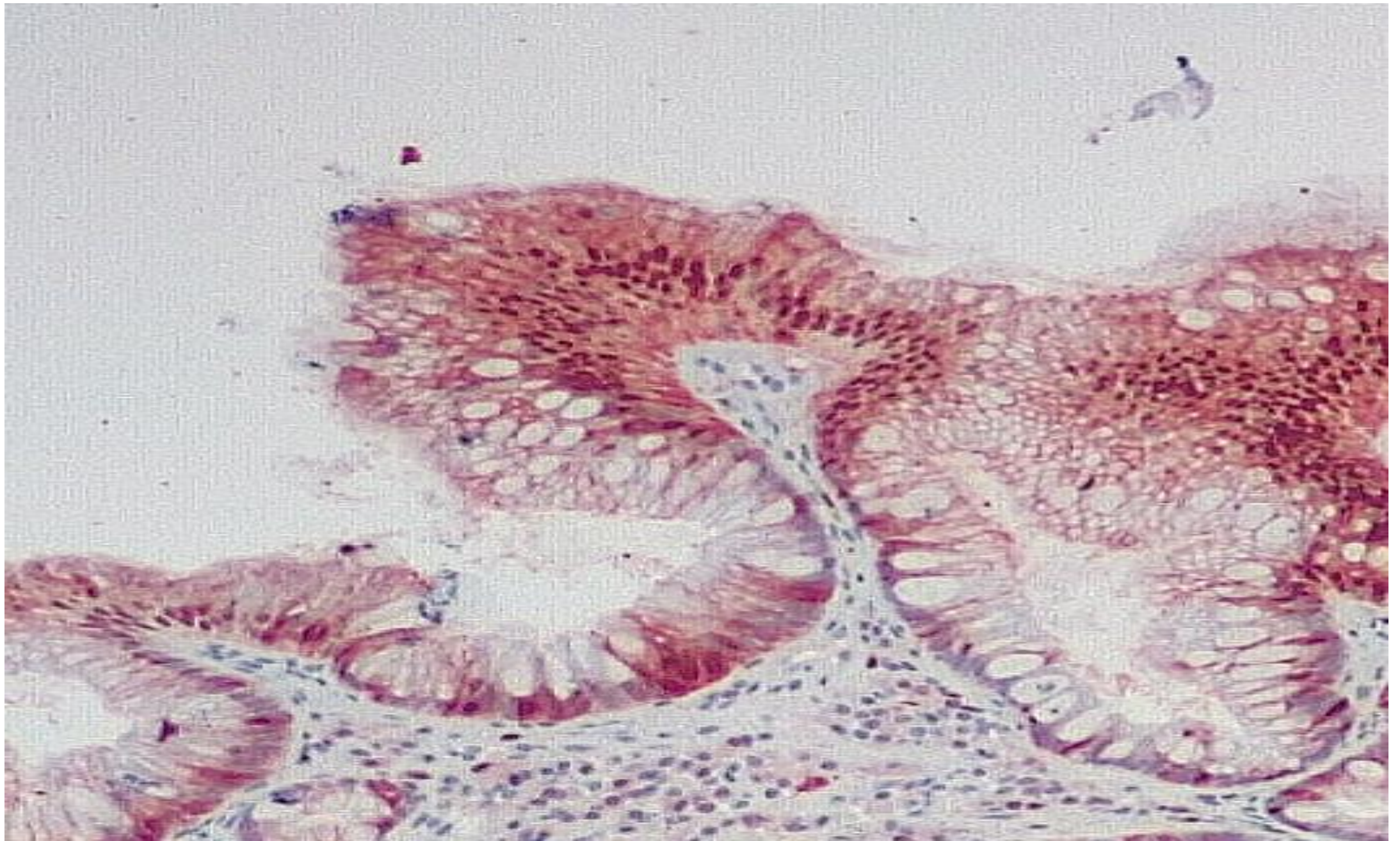
Stimmen Sie überein?

Außerdem Laborbefunde

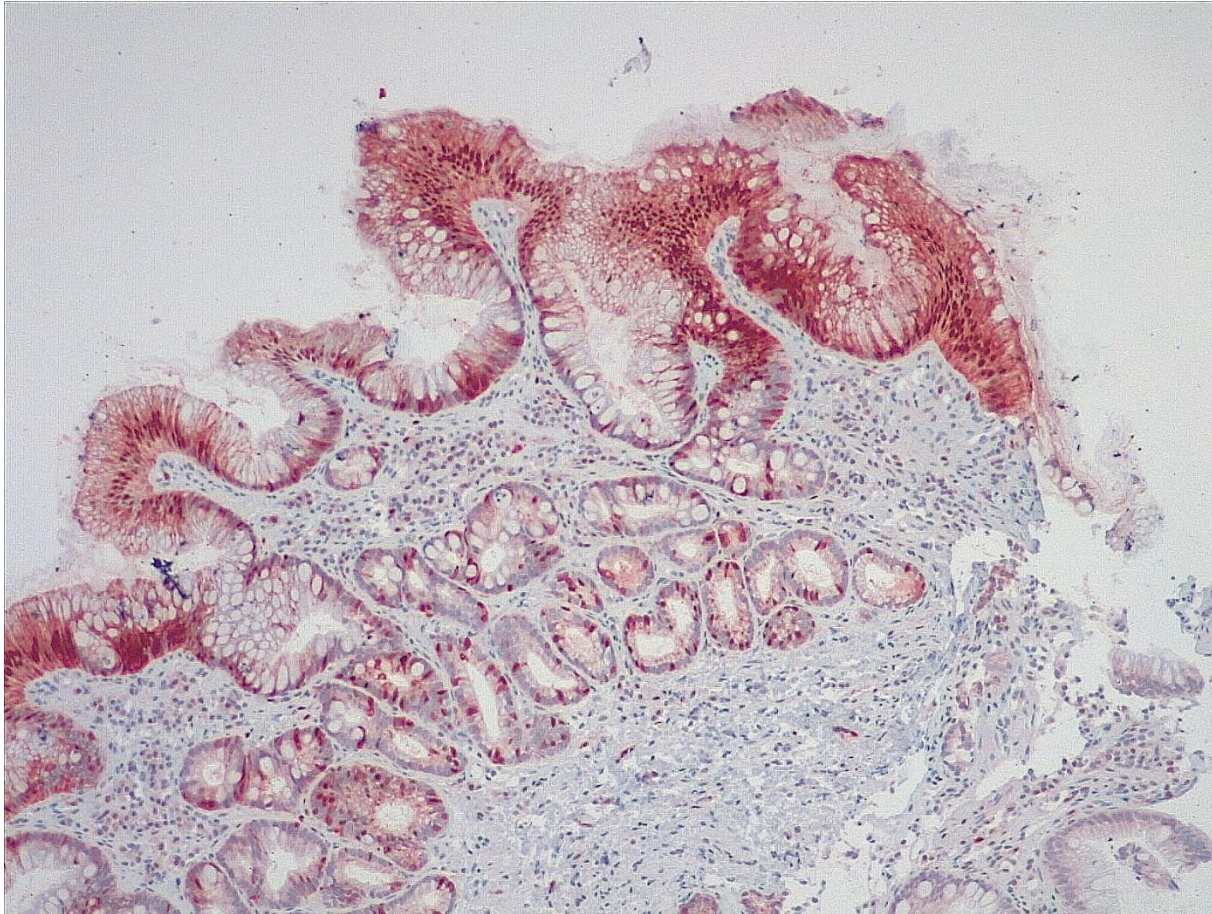
- P16 Immunfärbung
- PCR mit HPVVR Typ
16 & LR 6,11,14

Hinweis

Sie können die Folie 3 mit dem Power Point Programm beliebig vergrößern und so die epithelialen Veränderungen eingehend beurteilen. Ein Beispiel folgt.



Ihre Diagnose



Barrett-Mucosa

Barrett-Mucosa,
HPVHR-assoziert

Barrett-Mucosa
niedriggradige
Dysplasie

Barrett-Mucosa
niedriggradige
Dysplasie
HPVHR-assoziert

Management ?

Literatur

1. Rai N, Jenkins GJ, McAdam E, et al. Human papillomavirus infection in Barrett's oesophagus in the UK: an infrequent event. *J Clin Virol* 2008;43:250-252.
2. Iyer A, Rajendran V, Adamson CSC, et al. Human papillomavirus is detectable in Barrett's esophagus and esophageal carcinoma but is unlikely to be of any etiologic significance. *J Clin Virol*. 2011;50:205-8.
3. Stelow EB, Dill EA, Davick JJ, et al. High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion of the Gastroesophageal Junction Secondary to High-Risk Human Papillomavirus. *Case Reports. Am J Clin Pathol* 2019;152:359-364.
4. Rajendra S, Sharma P. Transforming human papillomavirus infection and the esophageal transformation zone: prime time for total excision/ablative therapy? *Review Dis Esophagus* 2019;32.
5. S Rajendra, S.; Pavey, D.; McKay, O.; Merrett, N.; Gautam, D. Human Papillomavirus Infection in Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma: A Concise Review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2020, 1482, 36–48. doi: 10.1111/nyas.14509. Epub 2020 Oct 25.

F I N I S



Two global Pathologists

(since many years)

Laboratory of Cytology

Papenburg 2015

Lösungen

Befund gesichert durch erfahrene Pathologen (-in)
und/oder Referenzpathologen (-in)

Barrett-Mucosa (B.-Metaplasie) ohne Dysplasie, HPV nicht
untersucht bzw. spielt keine Rolle

Vorschlag durch RS und GO

Barrett-Mucosa (B.-Metaplasie) HPV-Infekt

Definitionen

Gastro-oesophagealer Übergang - GEJ

Zone von mindestens 1 cm mit foveolärem Epithel

Endoskopisch lachsfarbene Barrett-Mucosa in the tubal esophagus

Histologisch Barrett-Mucosa mit intestinaler Metaplasie und Becherzellen

(Paneth-Zellen und endokrine Zellen können zusätzlich vorhanden sein)

Barrett-Mucosa mit Zylinderepithelmetaplasie und Becherzellen

Barrett-Mucosa mit Zylinderepithel ohne Becherzellen

Barrett-Mucosa mit Zylinderepithel und Becherzellen

Barrett Dysplasie

Zylinderepithel

Dysplasie

Foveoläre(s Epithel)

Dysplasie

Unbestimmt ob Dysplasie

Intestinaler Typ

Niedriggradige Dysplasie

gastraler Typ

Hochgradige Dysplasie

Barrett Adenocarcinom (=gastrales Carcinom*)

Foveoläres Adenocarcinom?

*nach dem Cancer Genom Atlas (TCGA)

Management

Foveoläre Mucosa
HPV-Infekt?

Kontrolle entsprechend anderer Faktoren
- Rauchen, Alkohol, Reflux – in einem Jahr

Barrett- Mucosa
HPV- Infekt

Kontrolle in einem Jahr oder 3-5 Jren lebenslang
- idem - ???

Dysplasien (Barrett oder
foveoläre)

- niedriggradige
- hochgradige

Kontrolle in 6 Monaten

Entfernung durch Ablatio & Kontrolle in 6 Mo.

Bedeutung der HPV-Infektion für das Oesophaguskarzinom

S Rajendra, S.; Pavey, D.; McKay, O.; Merrett, N.; Gautam, D. Human Papillomavirus Infection in 1) Esophageal Squamous Cell Carcinoma and 2) Esophageal Adenocarcinoma: A Concise Review. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2020, 1482, 36–48. doi: 10.1111/nyas.14509. Epub 2020 Oct 25.

1) The association between HPV and esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) remains controversial, as is the true prevalence of HPV infection in ESCC. The wide range in reported rates reflects variability in the primary literature, with some larger scale case–control studies suggesting the infection rates range from 0% to 78%.

2) Interactions between HPV and the Barrett's metaplasia–dysplasia–carcinoma sequence have been explored, and these studies have shown some conflicting data. Overall, systematic reviews have reported the prevalence of HPV-positive DNA in esophageal adenocarcinoma patients of between 13% and 35%.

Häufigkeit der HPVHR und etwas weniger der HPVLR
im Eingang der Darmklinik Exter in der PCR im Paraffinblock

- Serie von 14 Fällen mit Barrett-Mucosa 11 positiv
- Davor zu Anfang 2023 unter 178 Biopsien von der Cardia
37 PCR-Tests ergaben 12 positive Fälle mit HPVHR

Bedeutung der HPV-Infektion für das Oesophaguskarzinom*

Inzidenz (ASR/100.000/Jahr) Oesophagus (C15) in Niedersachsen & NRW 2020/19

Männer	9,3	13,07
Frauen	2,4	3,48

Inzidenz (ASR/100.000/Jahr) Gebärmutterhalskrebs (C53) in NS & NRW 2020/19

Frauen	8,9	12,20
--------	-----	-------

Häufigkeit (Prozent %) im unteren Oesophagus (C15.5) in NRW 2019 insgs. & AC - PEPC

Männer	56,01	75,07	25,86
Frauen	40,51	71,63	19,81

*persönliche Mitteilung der Krebsregister NRW und NS

Morphologischer Spielraum zwischen BM - Zylinder-
oder foveoläres Epithel – und Dysplasie

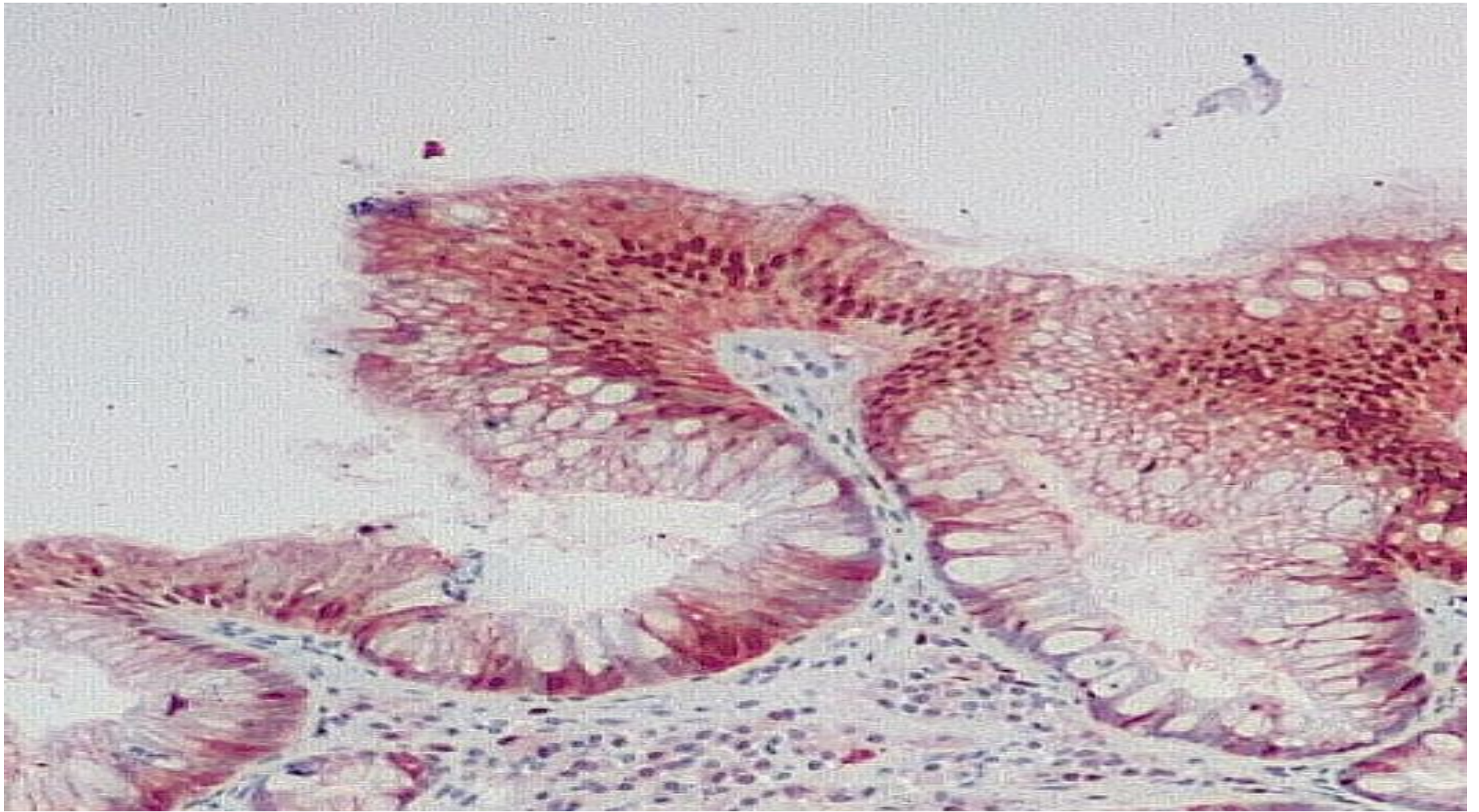
AFIP-Atlas:

BÖ mit reaktiven Cytologischen Unregelmäßigkeiten

Eigener Vorschlag:

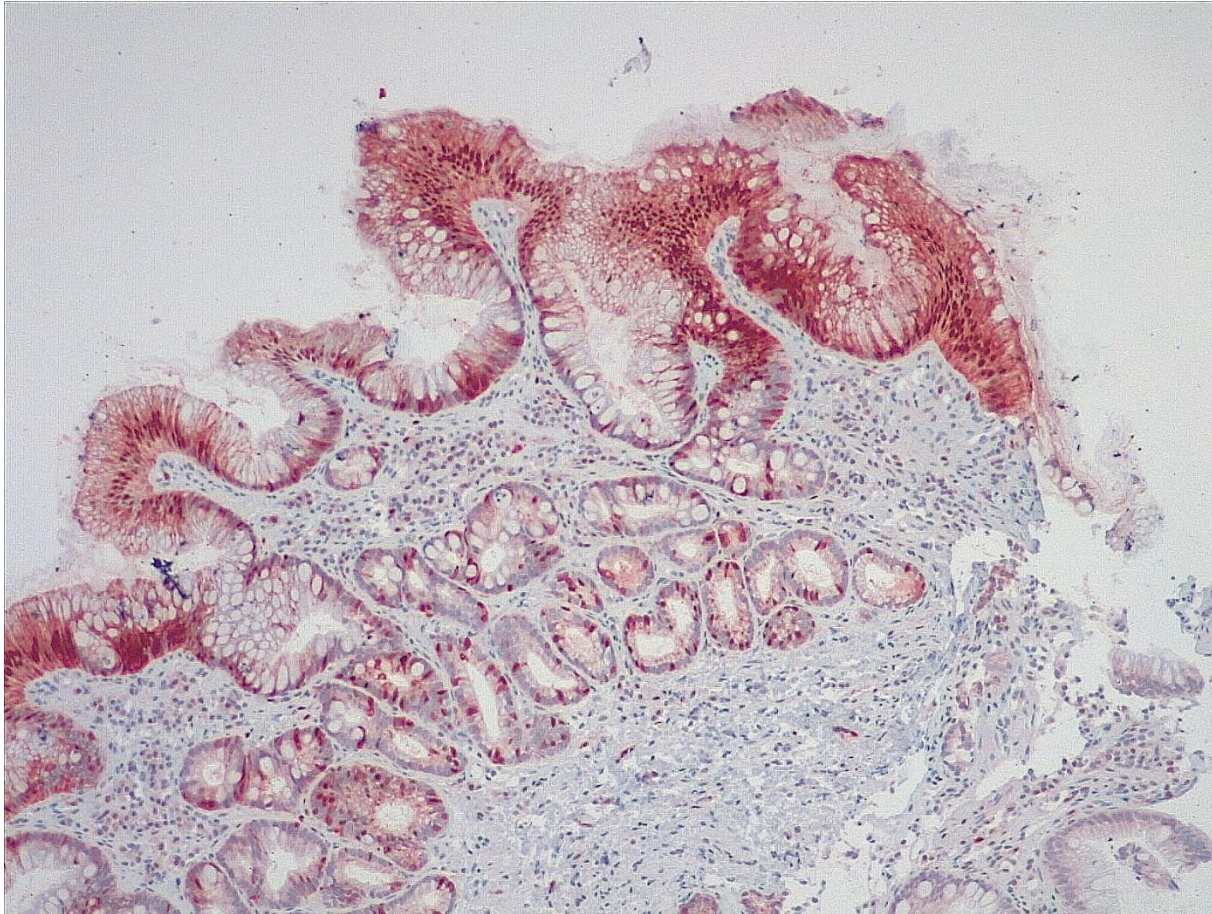
Analog der Basalzellhyperplasie im Plattenepithel:

BÖ mit Hyperplasie des Zylinder- oder foveolären Epithels



Vermehrung des Zylinderepithels, Polarität erhalten, keine Mitosen, P16 (+)

Wenig gebrauchter oder neuer Terminus mit klinischen Folgen?



BÖ mit reaktiven
cytologischen
Unregelmäßigkeiten

Barrett-Mucosa

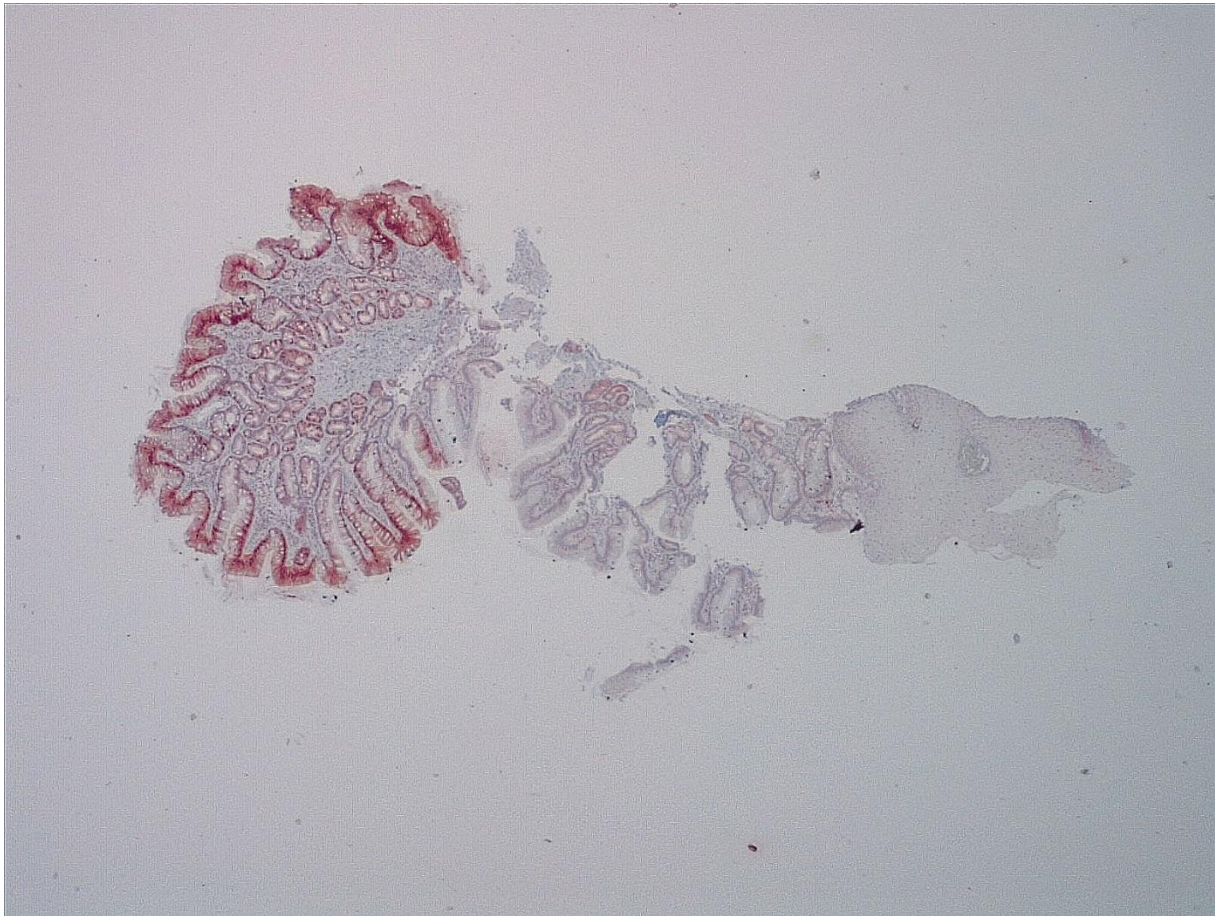
Hyperplastische
Barrett-Mucosa
mit Becherzellen

HPV-Infekt

HPV-Infekt

- Kürzere Progression und Nachsorge
- HPV mit initialer Integration in das Genom des Barrett-Epithels

Zuordnung wenig bekannter Veränderungen



PE aus einer Übergangszone (x25)
(P16 Immunfärbung)

Rechts vielschichtiges Plattenepithel - negativ

Links glanduläres Epithel mit Drüsen in der Tiefe - P16 IF

Übergangszonen mit Plattenepithel

- Analkanal
- Zervix uteri
- Gastro-oesophageal

Behandlung der HPV's im unteren Oesophagus

- Warzen im Genitalbereich und in selteneren Lokalisationen am Integument

Naturheilmittel

-- Volksmedizin: **L ö w e n z a h n m i l c h**

-- MSD Manual: **Grüner Tee - das Getränk und der Extrakt** - ist eines der am gründlichsten erforschten Nahrungsergänzungsmittel auf dem Markt; jedoch sind die klinischen Beweise für den Nutzen des Getränks begrenzt. Vor kurzem wurden bestimmte Wirkstoffe in grünem Tee (Sinecatechins, Handelsnamen **Veregen und Polyphenon E**) für die Behandlung von Genitalwarzen aufgrund der humanen Papillomvirus-Infektion zugelassen. Eine randomisierte kontrollierte Studie zeigte, dass der definierte Extrakt (**55% Epigallocatechingallat**) wirksam und sicher für genitale und Perianalwarzen [\(1\)](#) ist. Eine systematische Überprüfung und Meta-Analyse von 3 Studien (1247 Probanden) mit 10% und 15% Polyphenon E im Jahr 2011 bestätigte die Wirksamkeit bei der Behandlung von externen Anogenitalwarzen [\(2\)](#). Eine andere Studie zeigte, dass die Behandlung mit dem aus Grüntee stammendem Extrakt im Vergleich zu herkömmlichen pharmazeutischen Behandlungen geringere Behandlungskosten ergaben [\(3\)](#).

-- Unser Therapievorschlag: Viel grünen Tee trinken. Extrakte auf Verträglichkeit prüfen.

-- Therapeutische Impfung wirkt nicht.

Prophylaxe mit hoher Akzeptanz der HPV-Impfung

könnte die HPV-Infekte nicht nur im unteren Oesophagus eradizieren.



Fall 2

PD Dr. R. Danebrock

Minden

Anamnese:

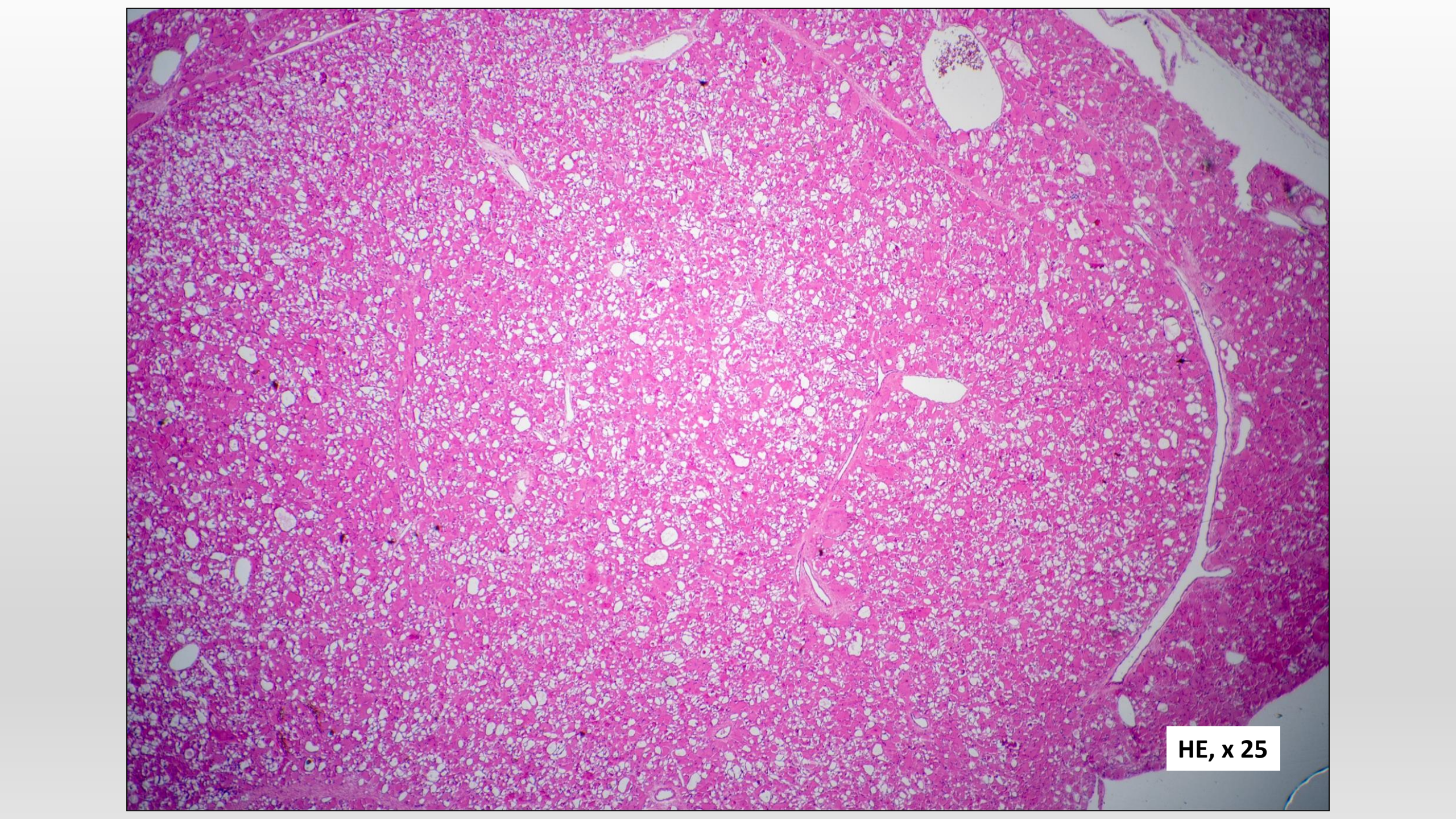
- 76-jähriger Patient
- 2002:
 - Diagnose – OP
 - Rezidivierender Husten
 - Schluckbeschwerden
 - Druckgefühl im Hals
- 2005: 1. Rezidiv, erneute OP
- 2018: 2. Rezidiv, erneute OP



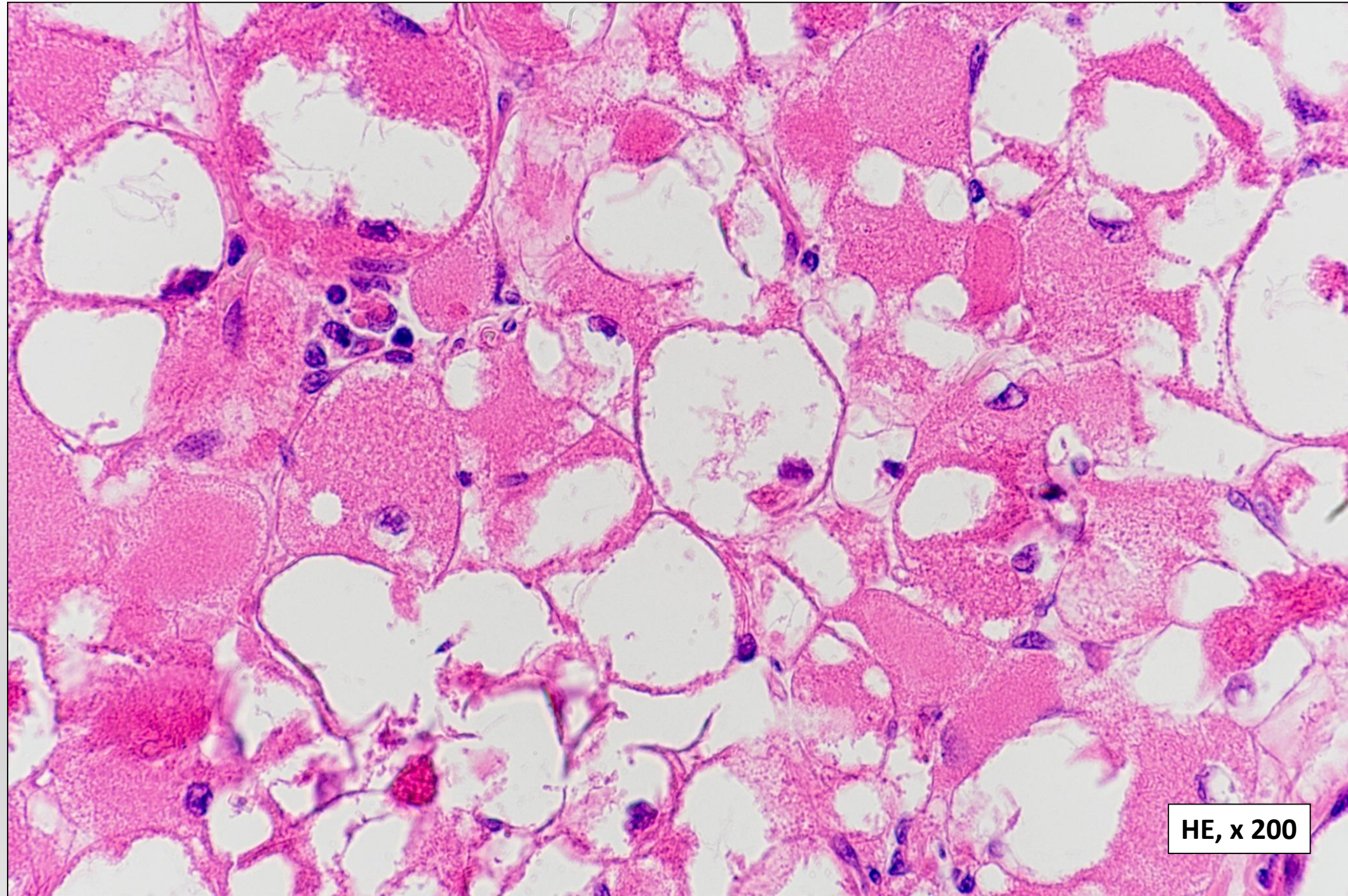
Makroskopie:

2005: 1 x 1 x 0,4 cm große hellbraune Gewebstücke

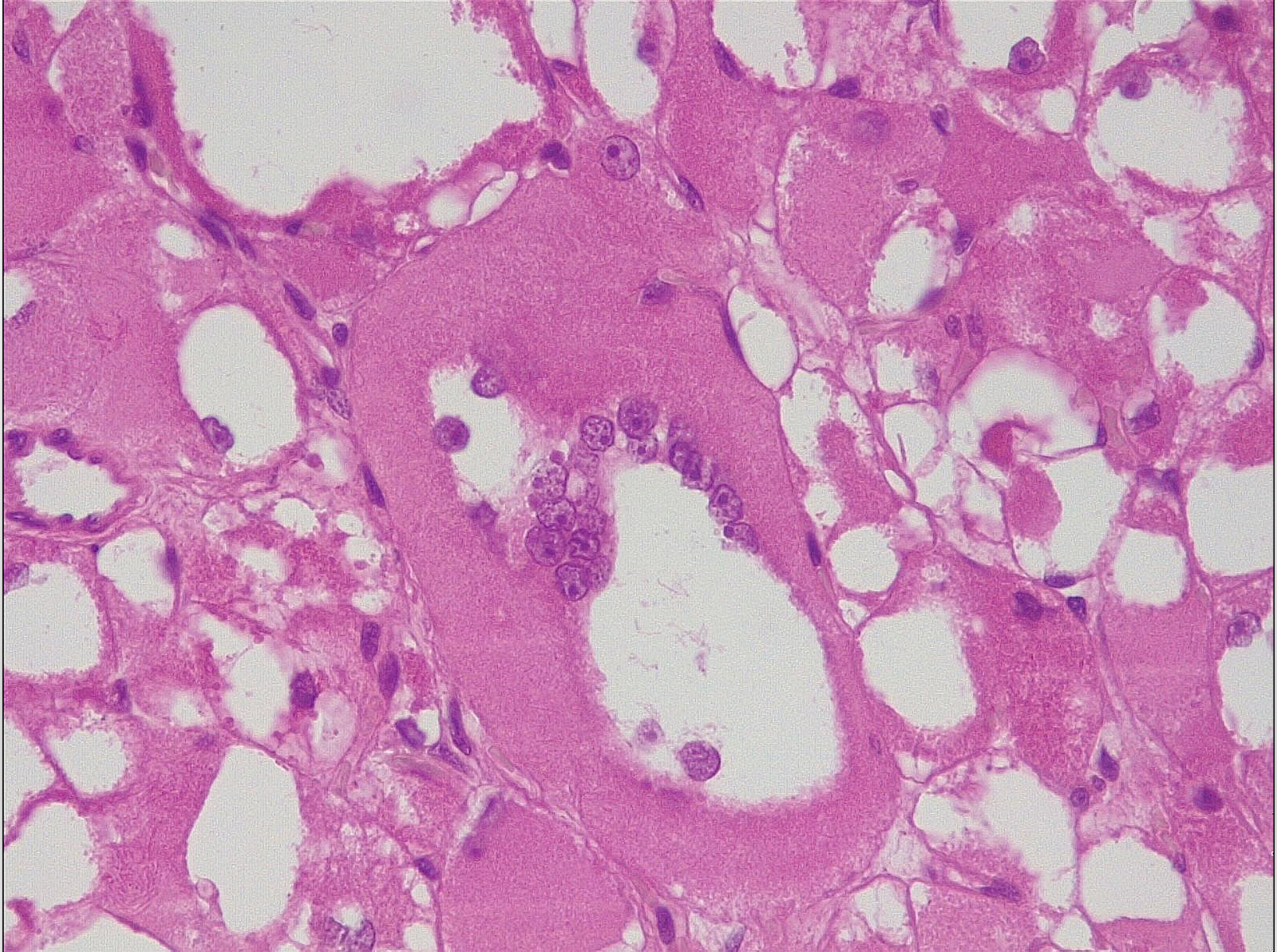
2018: 3 x 2,5 x 0,5 cm große hellbraune Gewebstücke

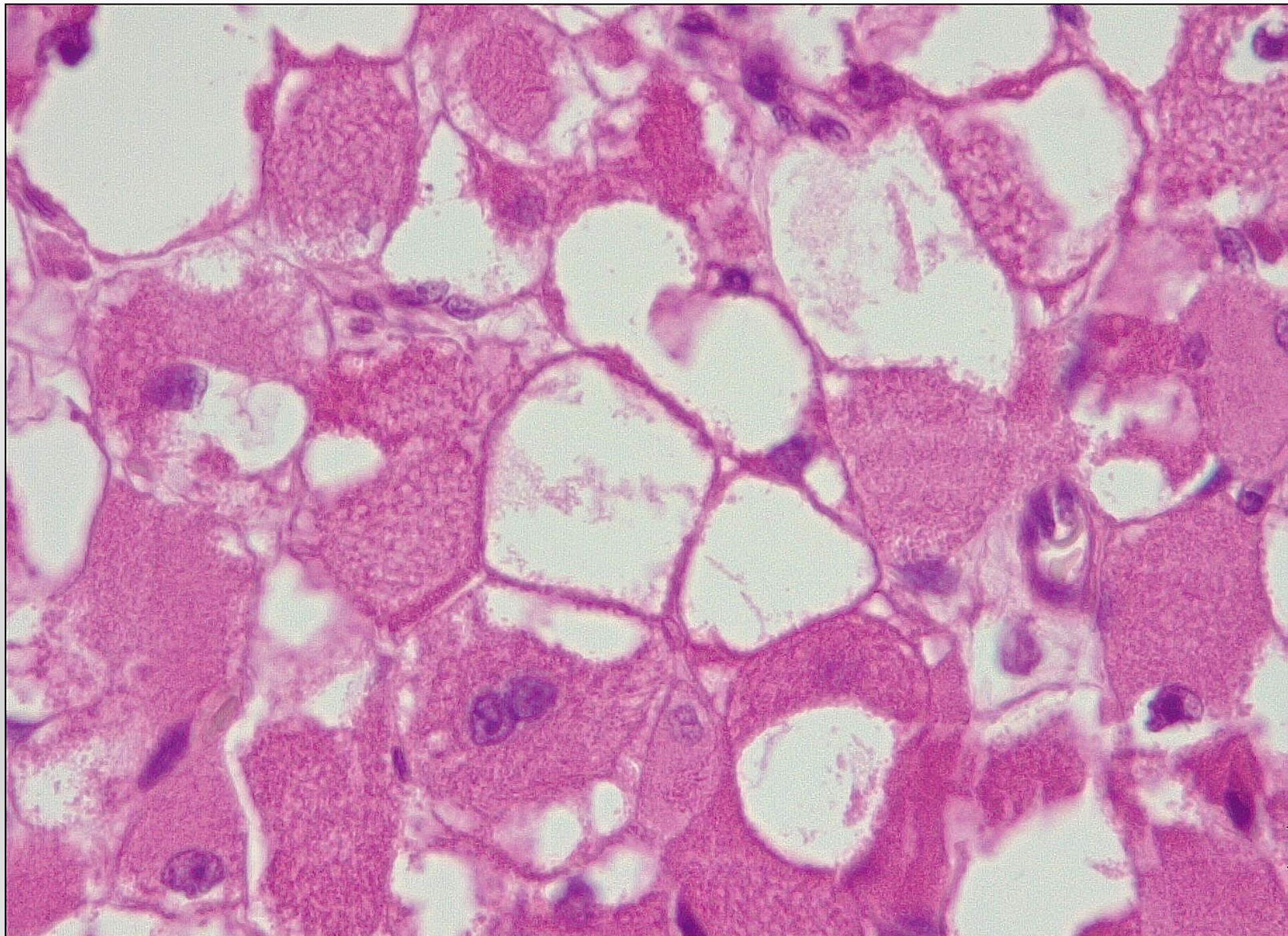


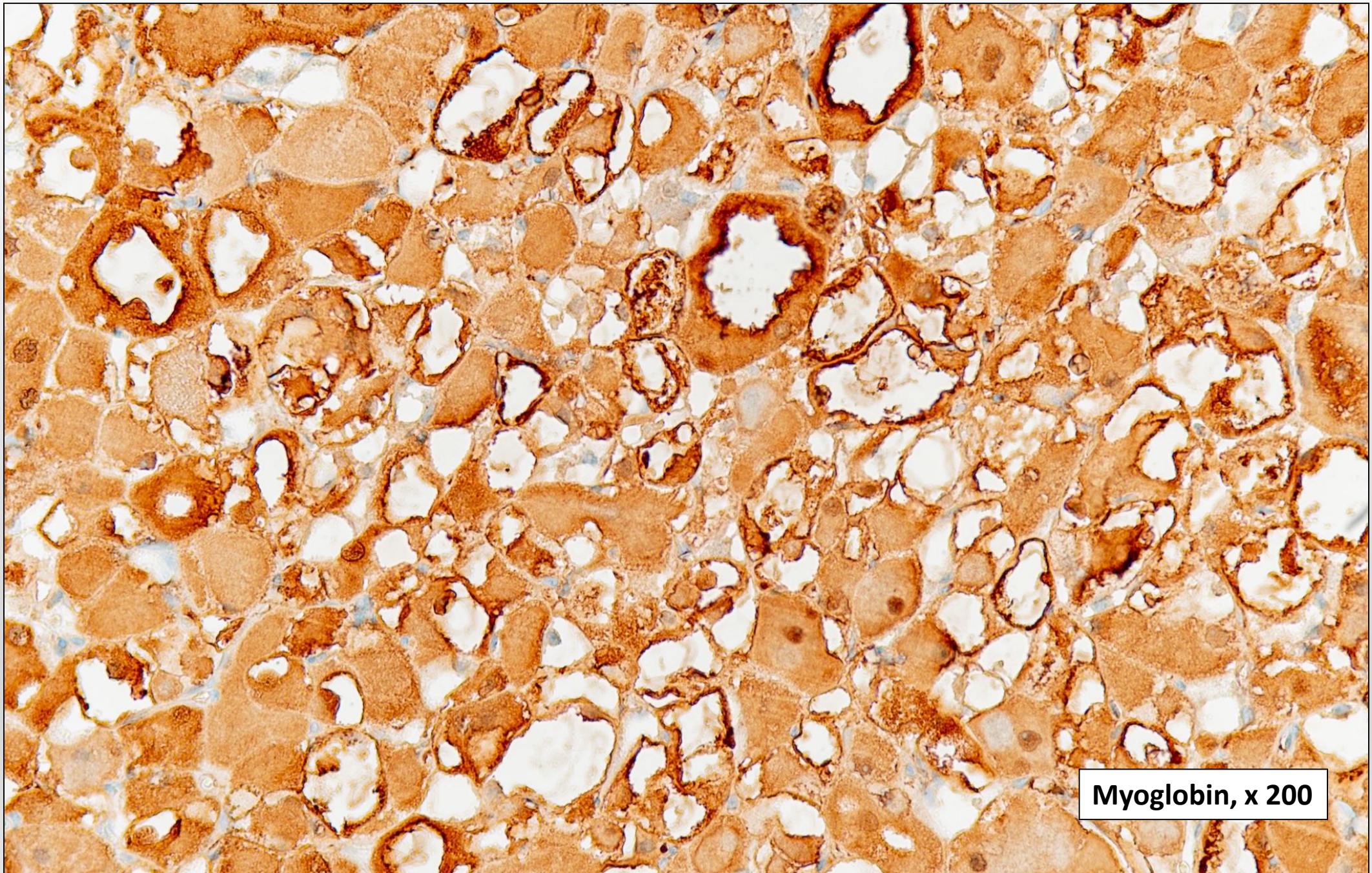
HE, x 25



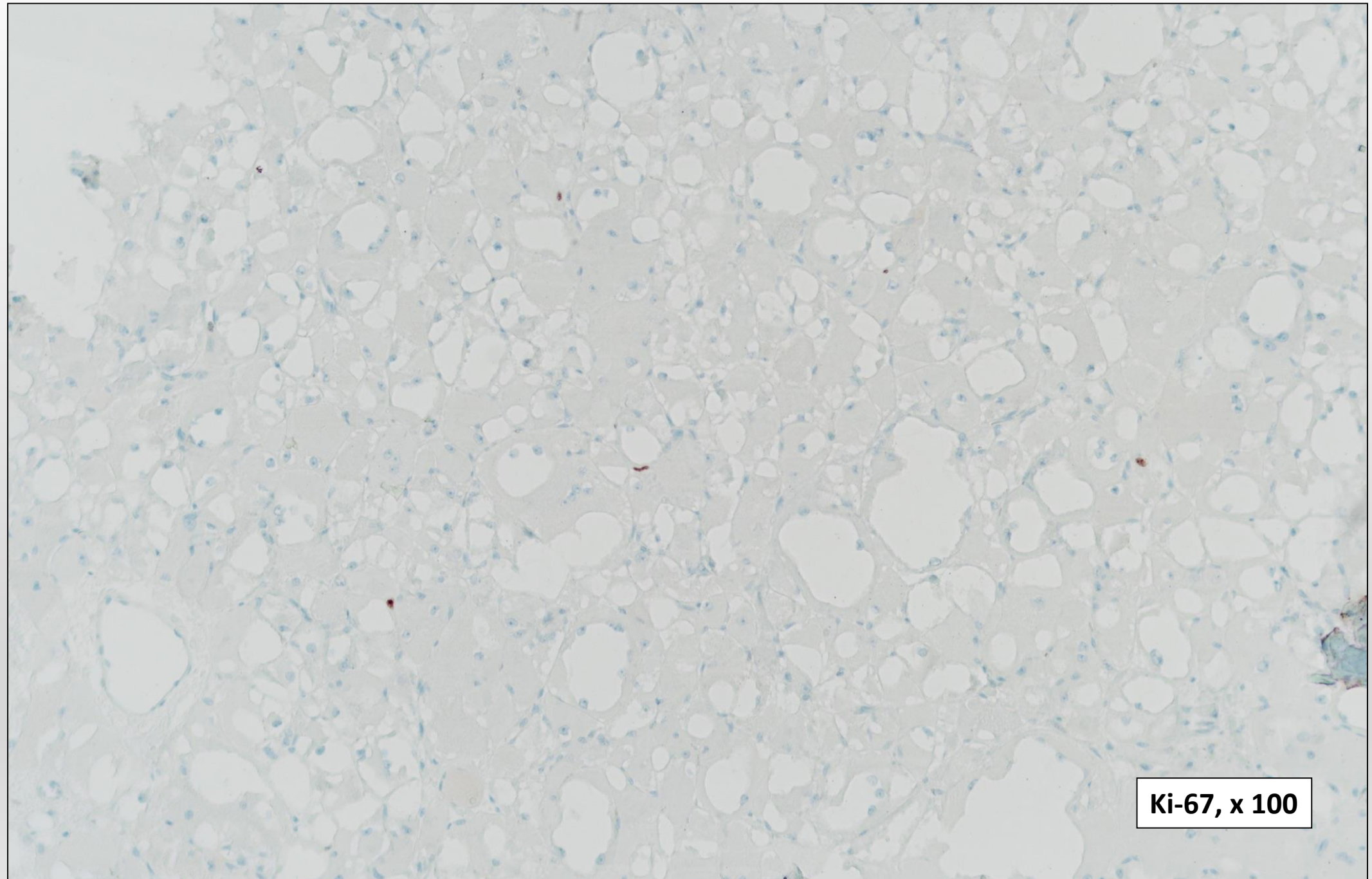
HE, x 200







Myoglobin, x 200



Ki-67, x 100

Diagnose:

Rhabdomyom vom adulten Typ im Hypopharynx rechts

(2. Rezidiv: Erstdiagnose 2002)

Rhabdomyome

- gutartiger Weichgewebstumor
- 2% aller vom Skelettmuskel ausgehenden Tumoren

Kardial / Extrakardial

Kardiale Rhabdomyome:

- Neugeborene/Kinder < 10 Jahre
- assoziiert mit tuberöser Sklerose (ca. 50%)
- eher hamartomatös
- oft spontane Regression

Extrakardiale Rhabdomyome

- 3 klinische und histologische Subtypen
- adult (50%), fetal (40%) und genital (10%)

- Extrakardiale fetale Rhabdomyome: Überwiegend Kinder, Kopf-Hals-Bereich
- Extrakardiale genitale Rhabdomyome: Polypoide Tumoren in Vulva/Vagina, Frauen mittleren Alters.

Extrakardiale adulte Rhabdomyome

- Extrem selten
- Alter: 40 – 70 J.; Männer >> Frauen (3-6 : 1)
- 70-75% Kopf-/Halsbereich (Mucosa des Pharynx, des Mundbodens und des Larynx)
- Symptome im Kopf-Halsbereich (parapharyngeal):
 - Halsschmerzen
 - Dysphagie
 - Hörprobleme
 - Tastbarer Tumor am Hals
- Sehr selten: Extremitäten, Ösophagus, Magen, Mediastinum
- Meist unifokal, ca. 15-20% multifokal
- Benigne, Rezidive gewöhnlich bei inkompletter Resektion

Differentialdiagnosen

- Granularzelltumor
- Onkozytom
- Fetales Rhabdomyom
- Hibernom
- Paragangliom
- Rhabdomyosarkom



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Rätselecke 29.04.2023

Fall 3

Björn Sander



Medizinische Hochschule
Hannover

Anamnese

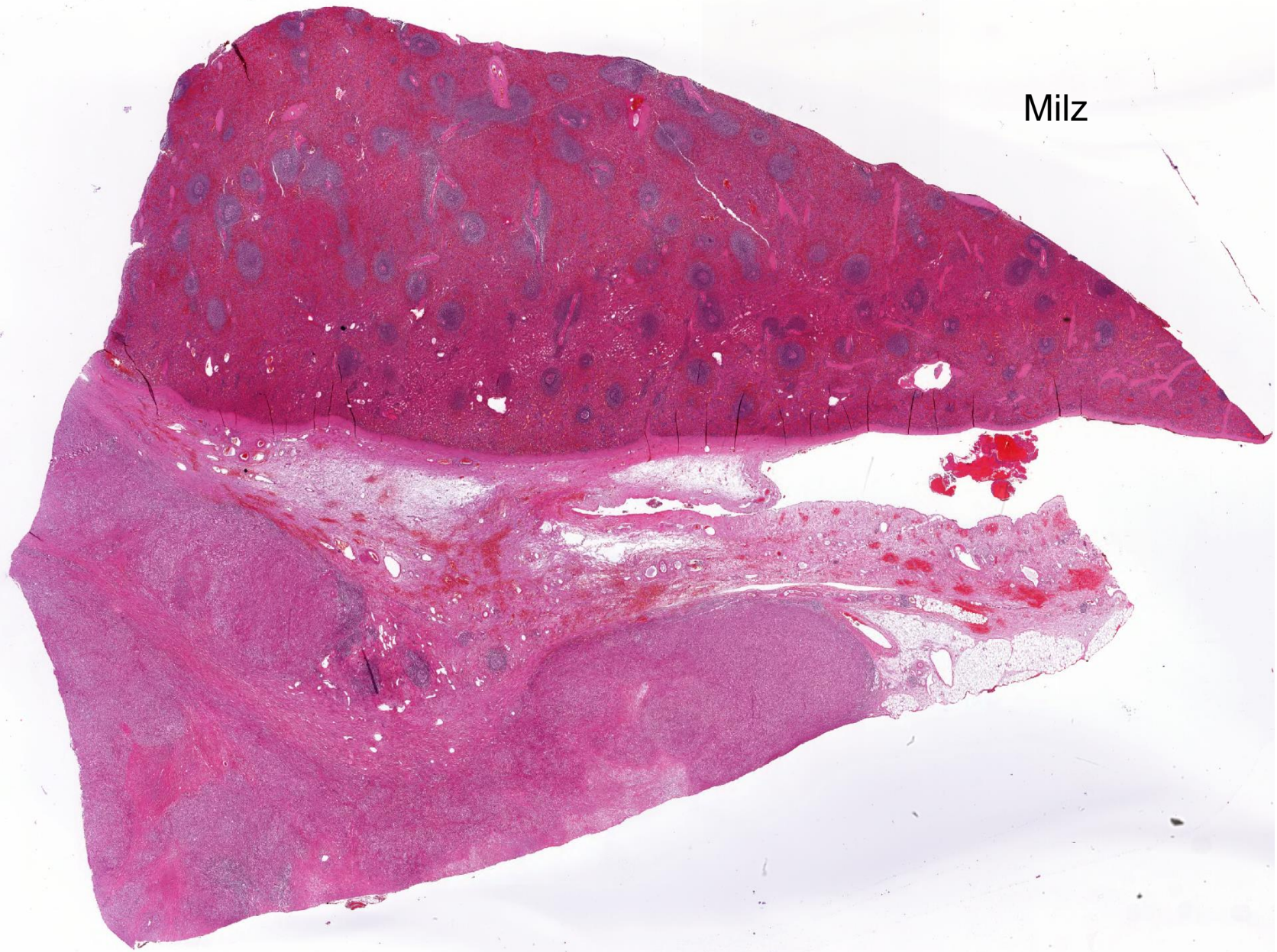
- **52 j. Patientin**
- Adipositas
- Z. n. Hysterektomie und Appendektomie
- Mutter: Colon-Ca. mit 39 J. Onkel mütterlicherseits: Colon-Ca. und weitere Neoplasien in jungem Alter
- Rehabilitationsmed. Behandlung bei Rückenschmerzen
- Bei Blutdruckspitzen **V. a. Phäochromozytom**
- Bildgebung: **abdomineller Tumor im linken Oberbauch**, Endokrinologie ohne wegweisenden Befund
- Bioptisch maligne Spindelzellneoplasie unklarer Differenzierung
- **Operative Resektion** des Tumors

Makroskopie

- En-bloc-Resektat Pankreasschwanz, Milz, linke Niere
- Maximal 14 cm durchmessender retroperitonealer Tumor zwischen Milz, linker Niere und Pankreasschwanz

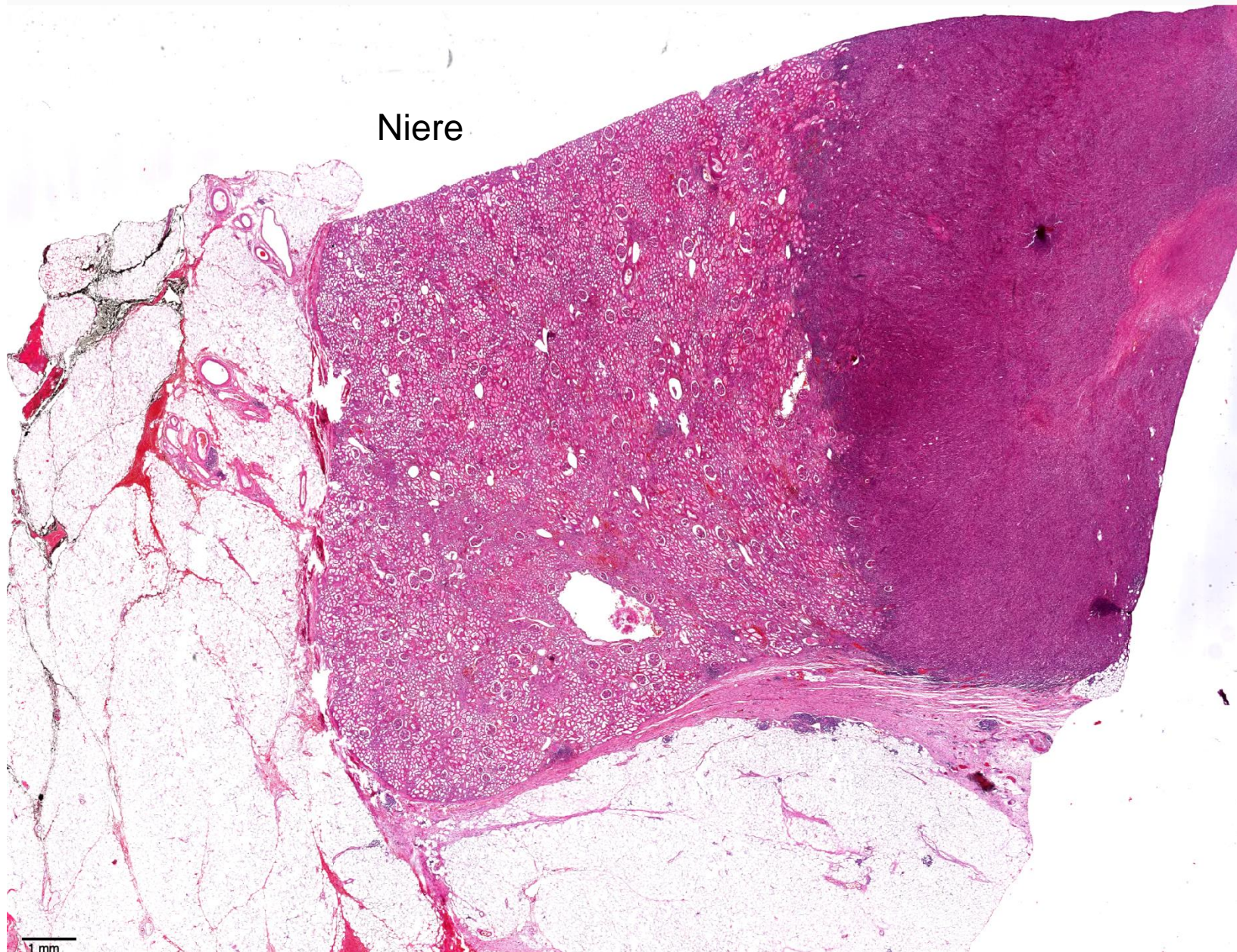
Mikroskopie

Milz

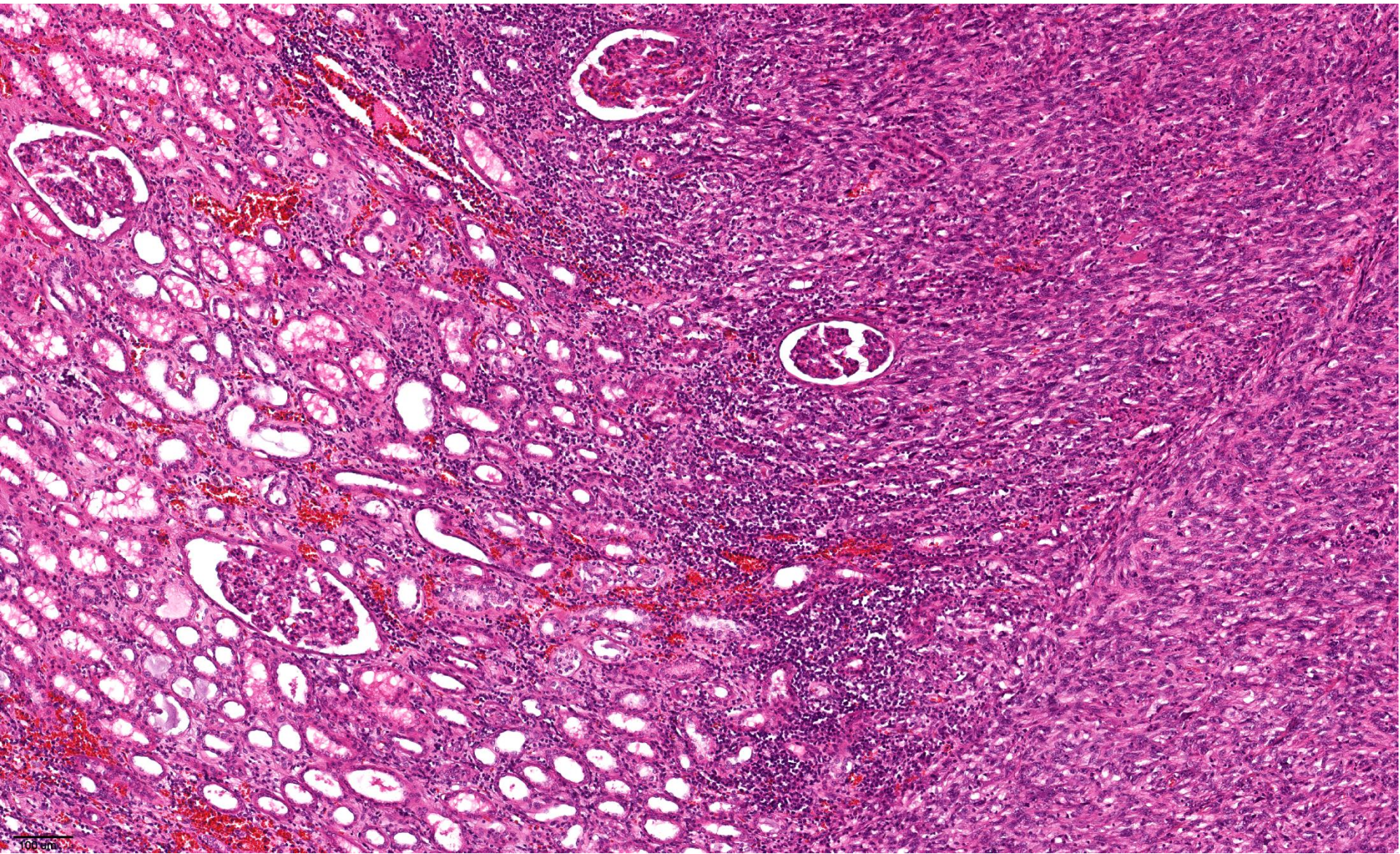


1 mm

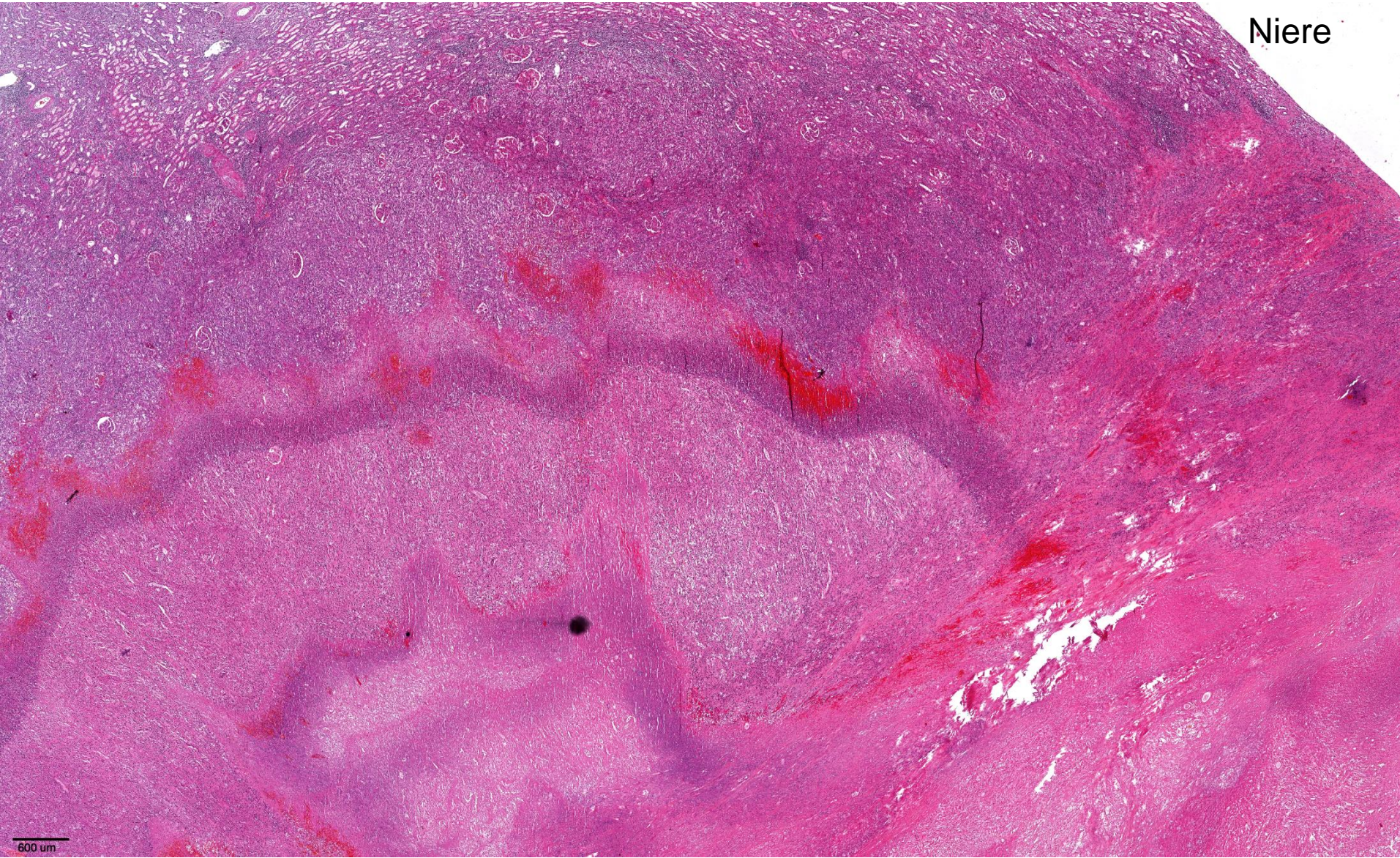
Niere



1 mm

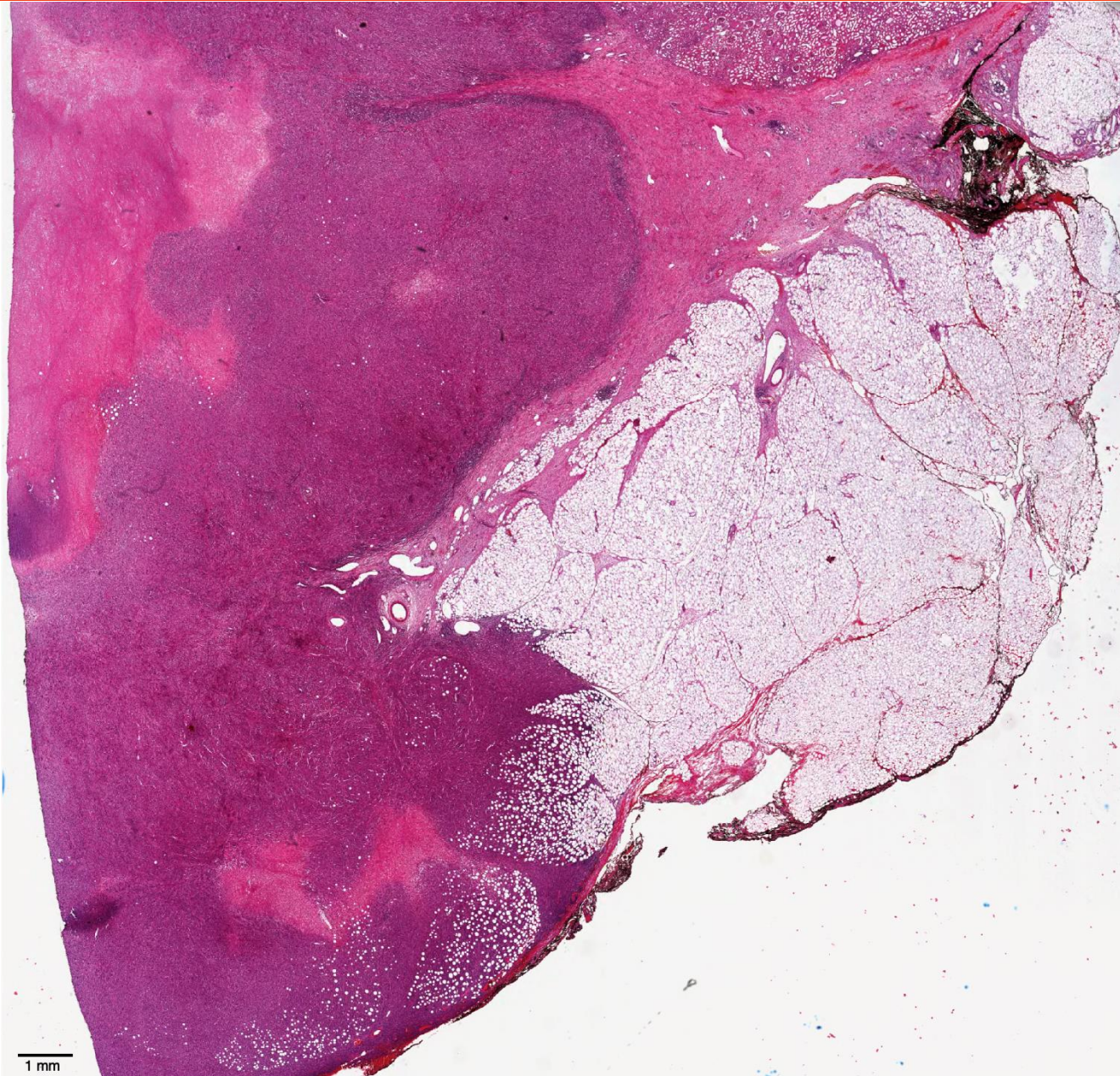


Niere

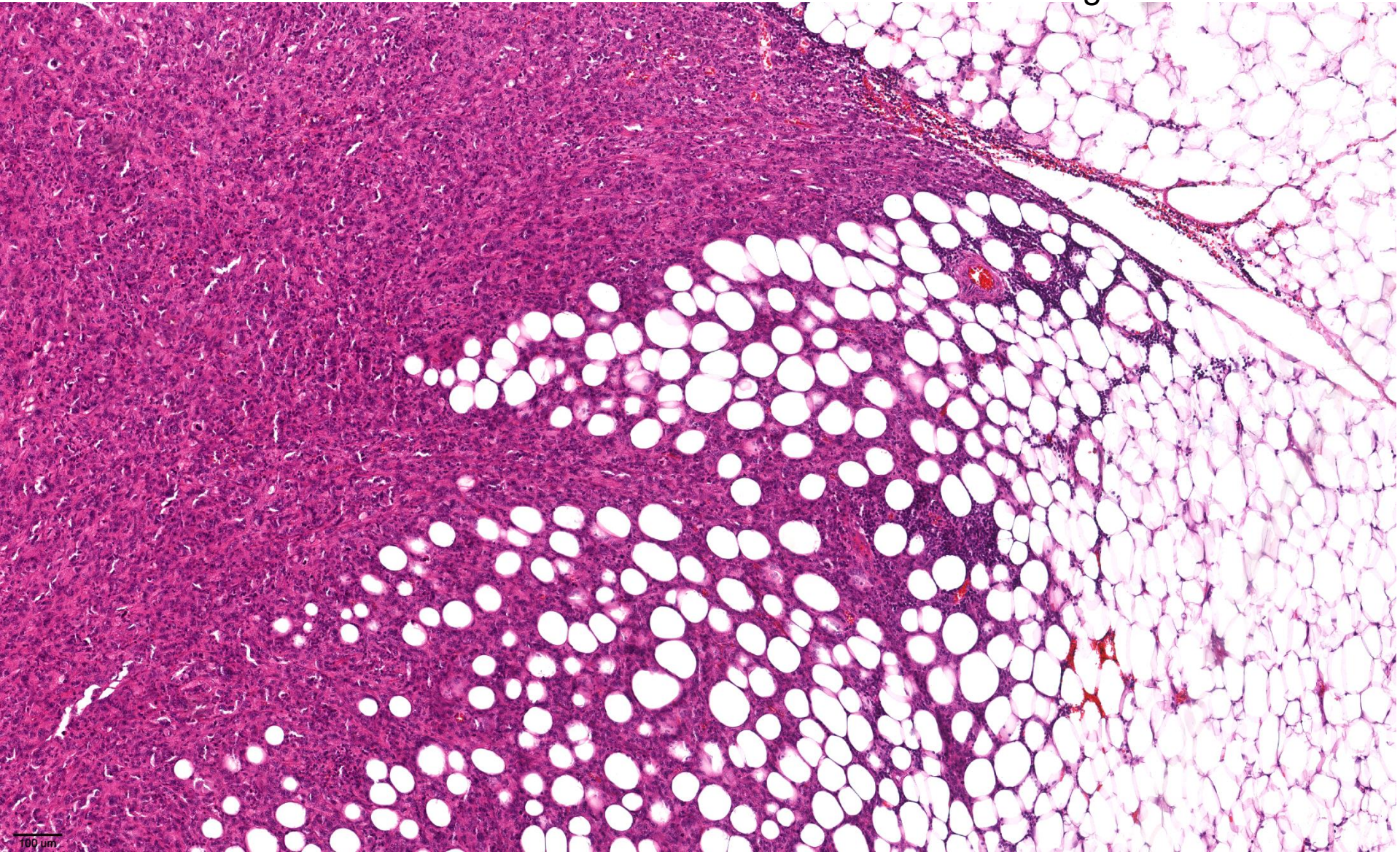


600 um

Niere

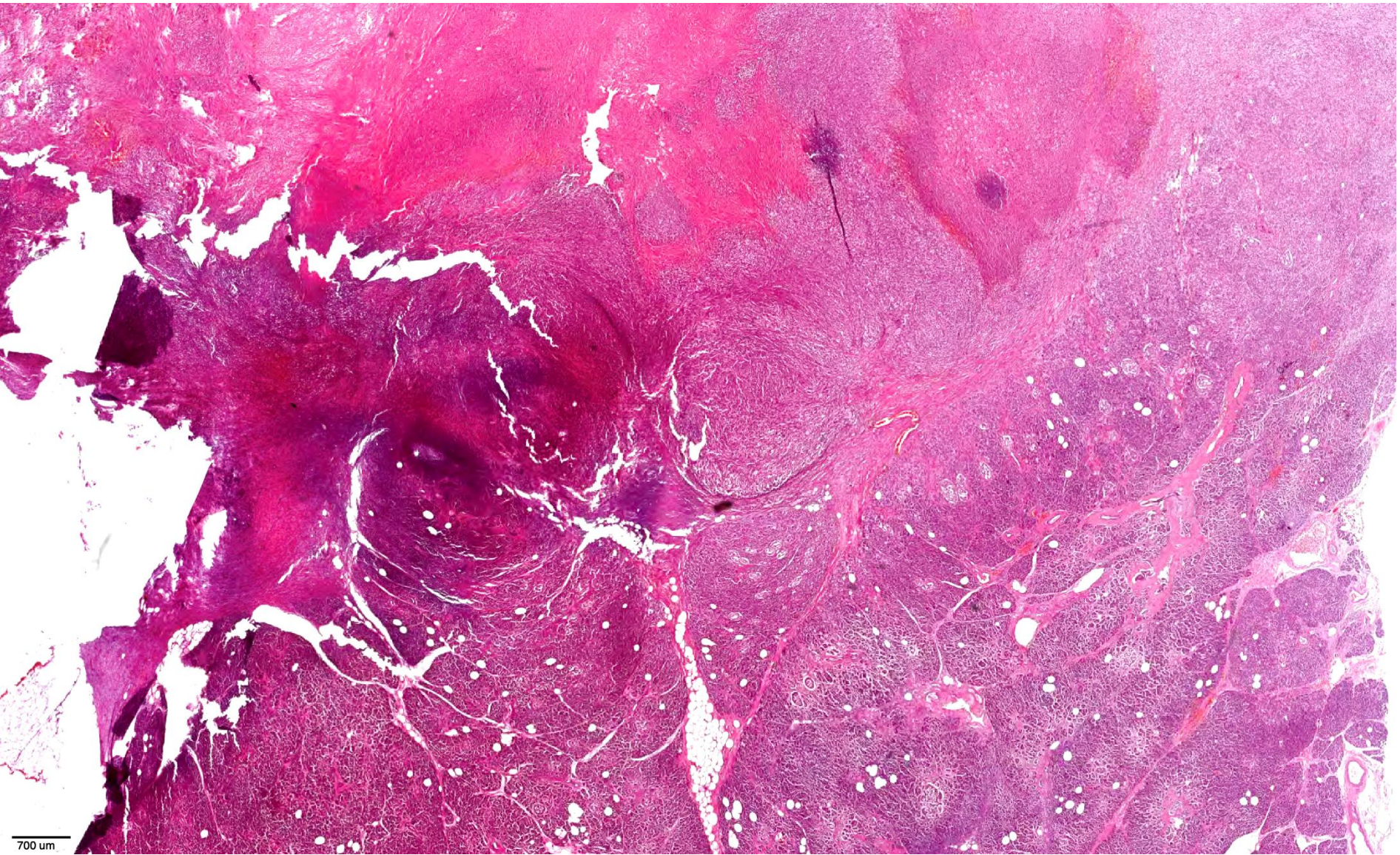


Perirenales Fettgewebe



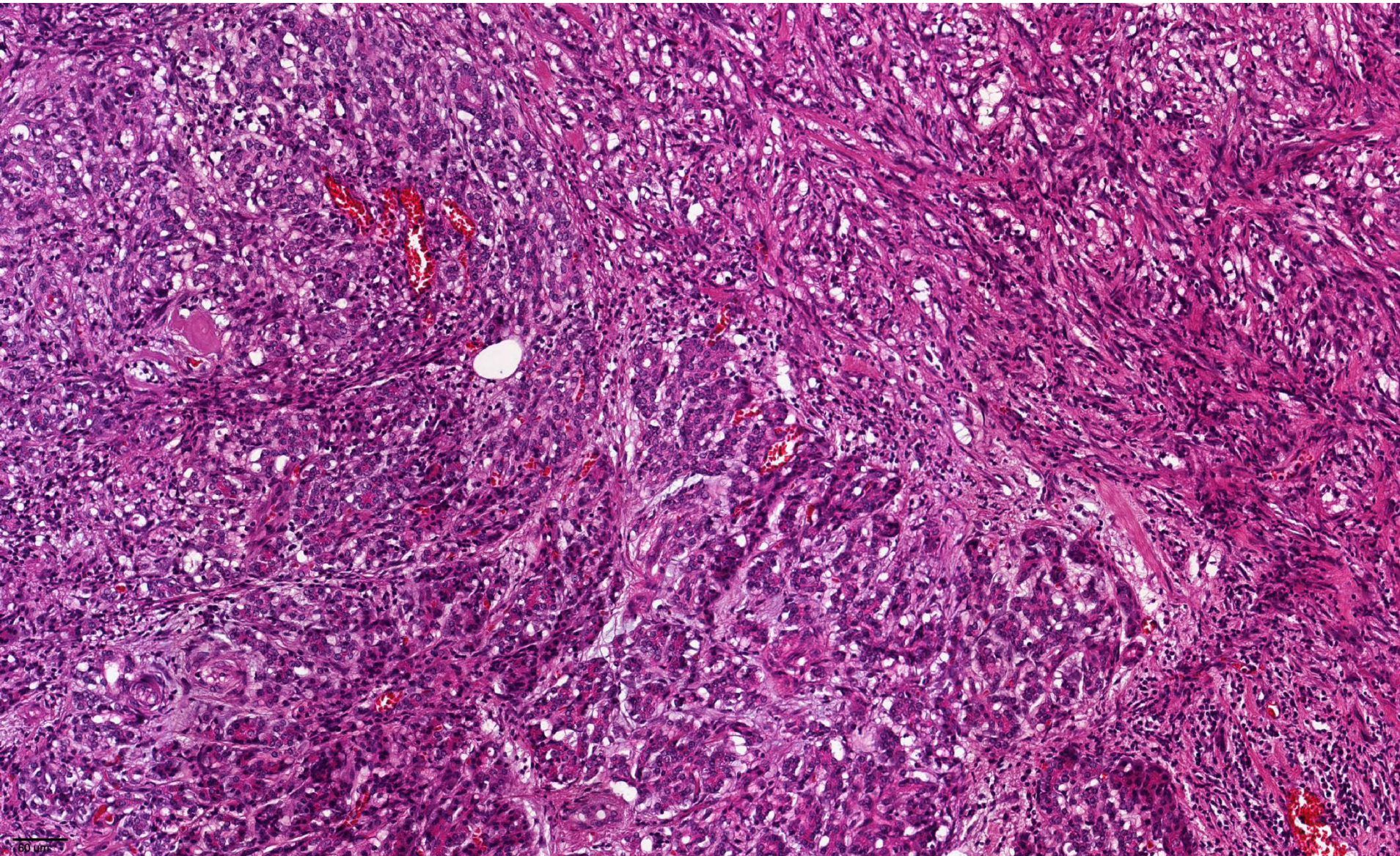
100 µm

Pankreas

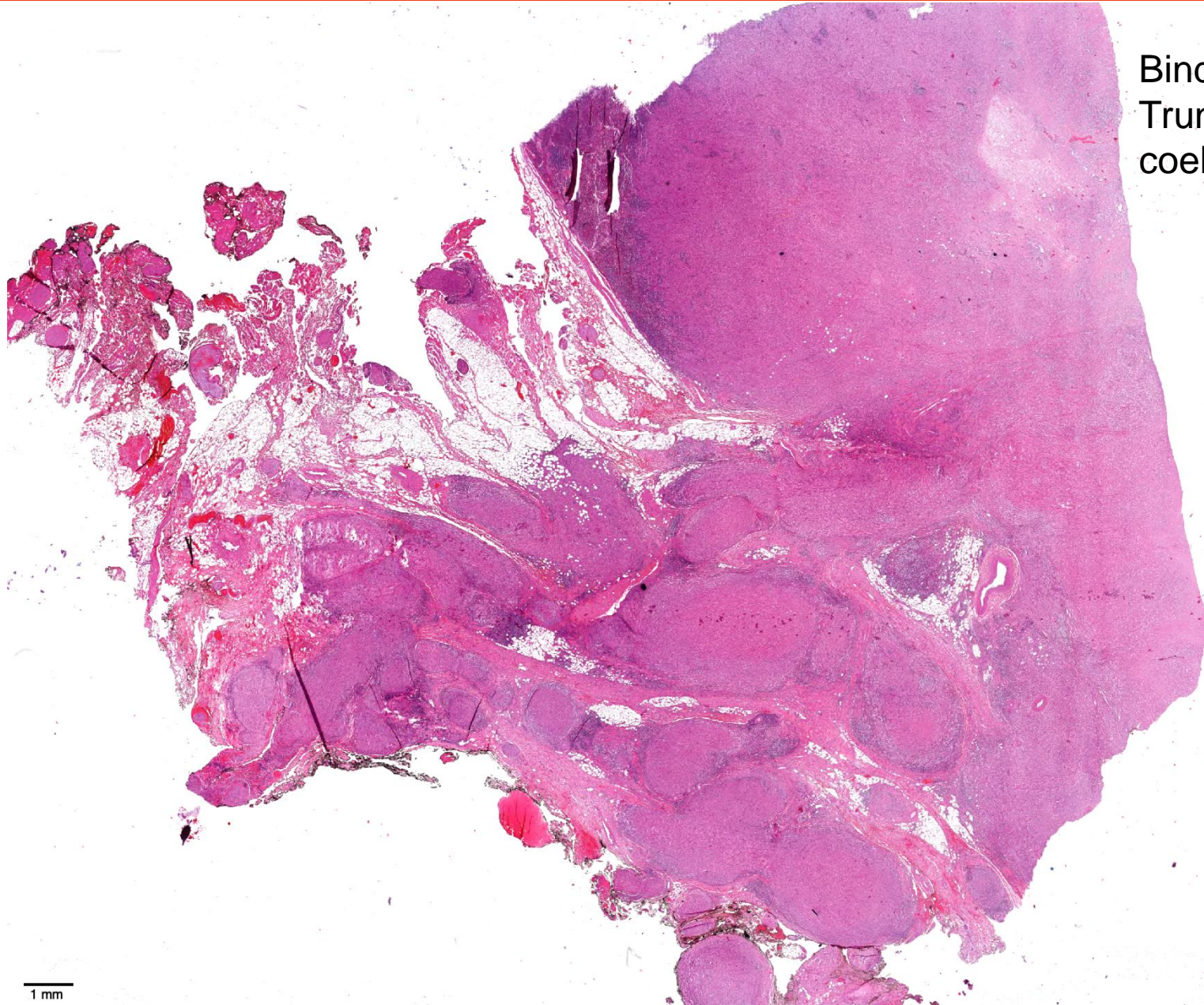


700 um

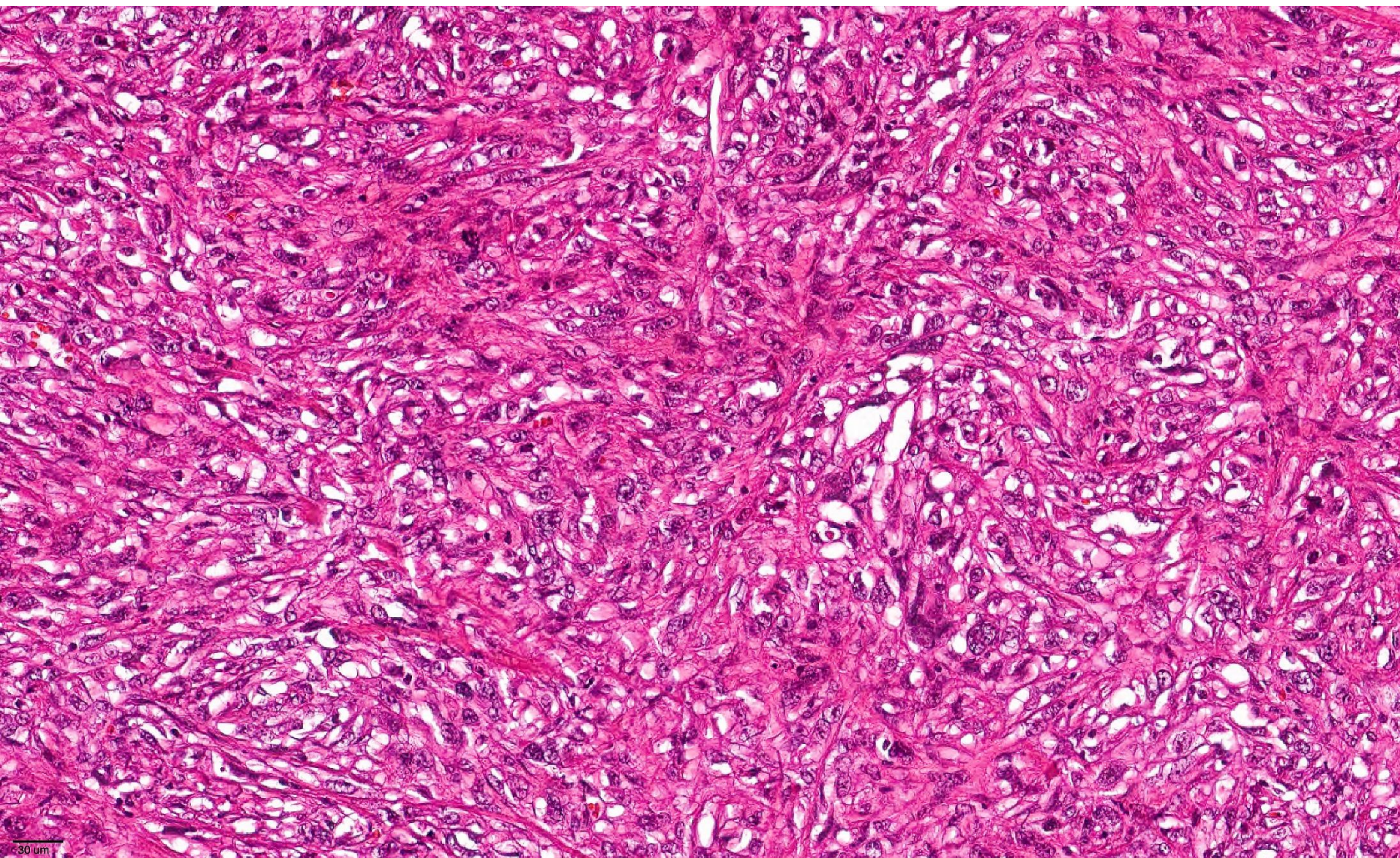
Pankreas

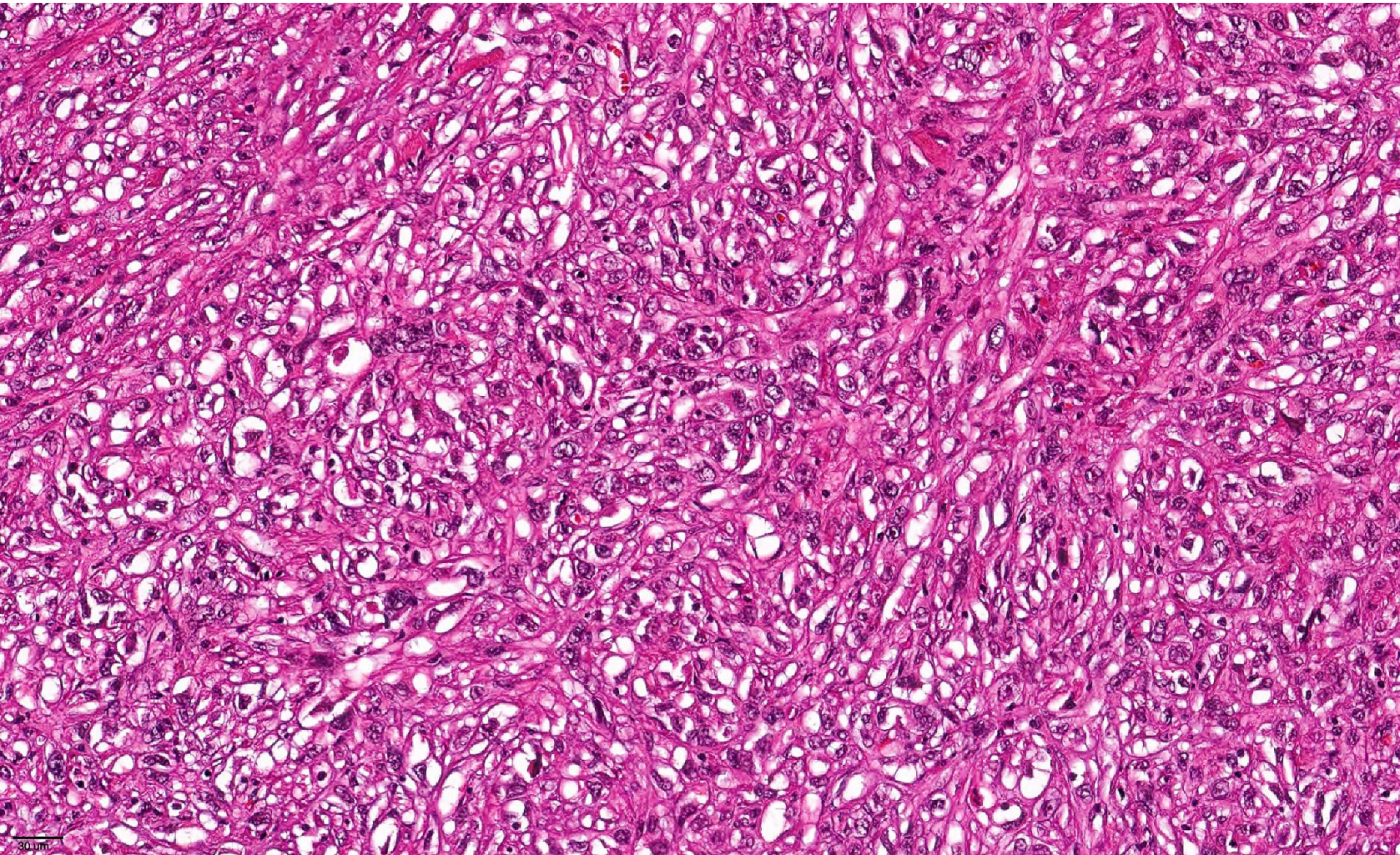


Bindegewebe am
Truncus
coeliacus



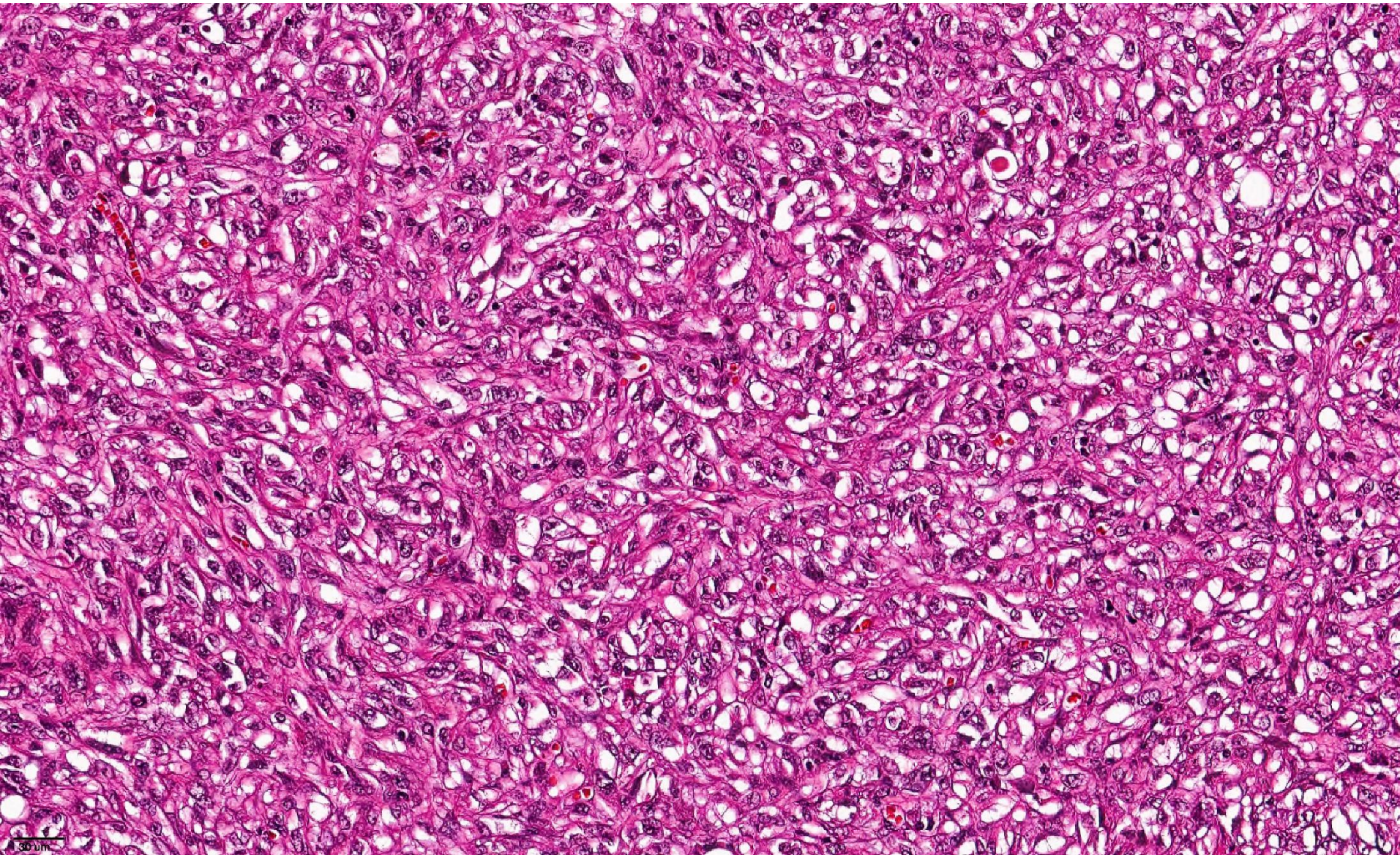
1 mm





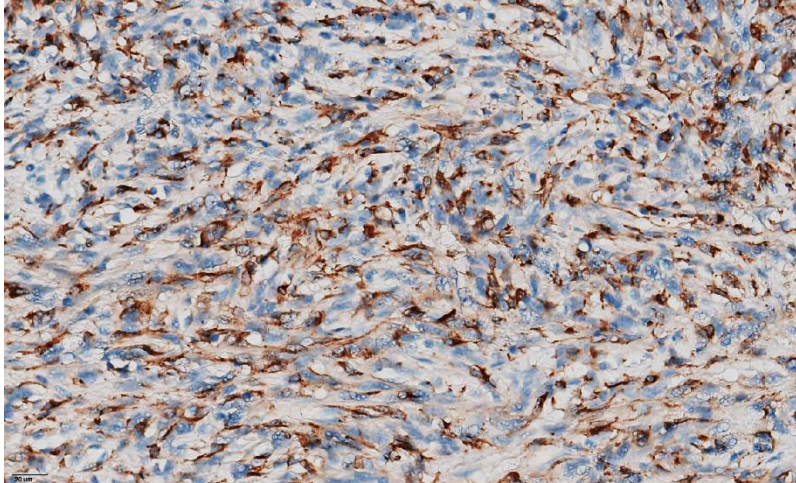
Immunhistochemie

- CK8/18, CK5/14, CK7, CK20, p40, GATA3, Uroplakin III negativ
- PAX8 negativ
- DOG1, CD117, CD34 negativ
- INSM1 negativ
- Melan A, SOX10, S100 negativ
- ERG negativ
- CD20, CD3, CD30, ALK, TdT, MPO, CD123 negativ
- MDM2-FISH negativ

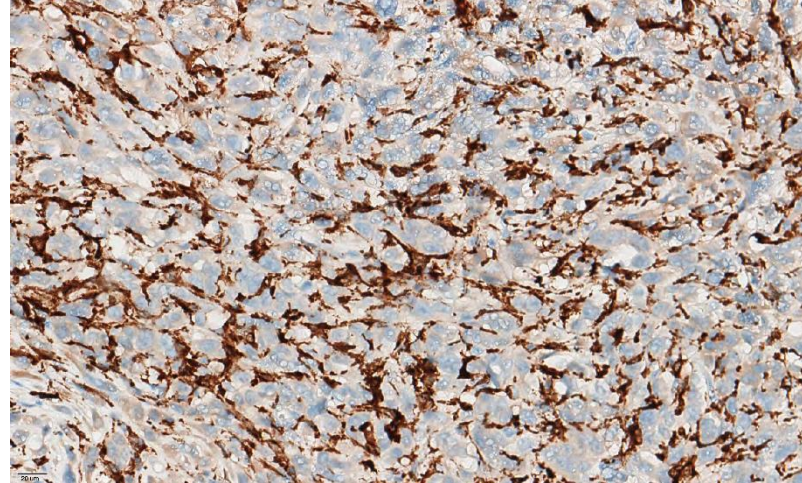


Immunhistochemie

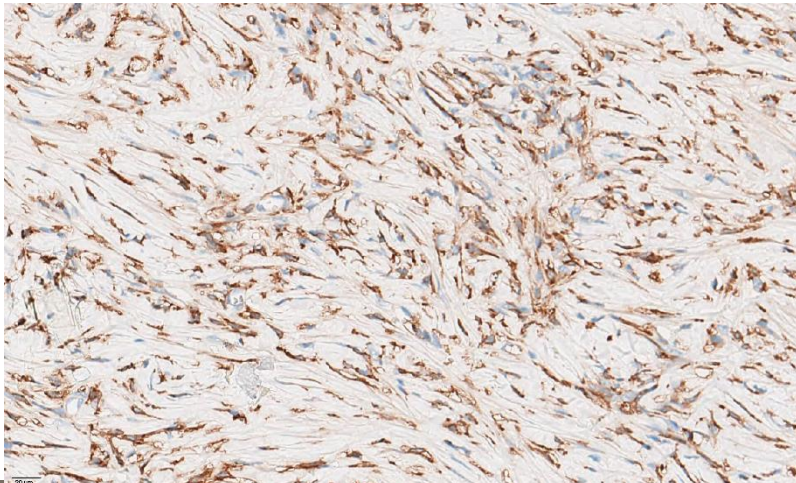
CD68 (PGM1)



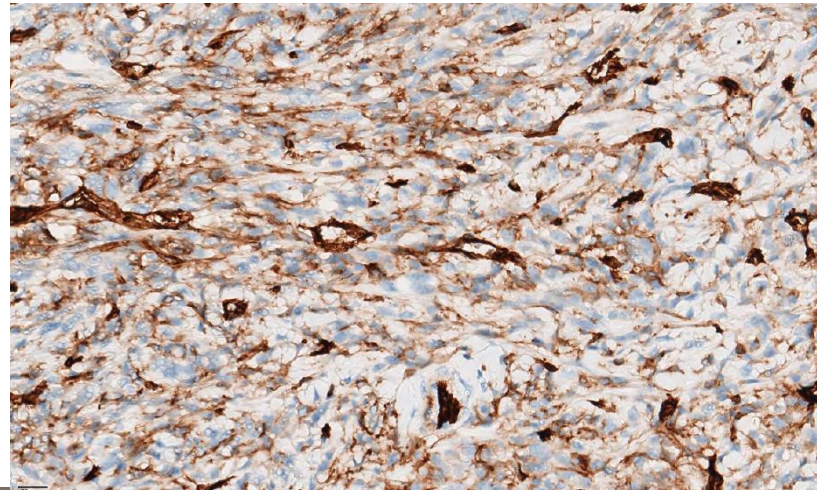
CD163



CD14



CD31



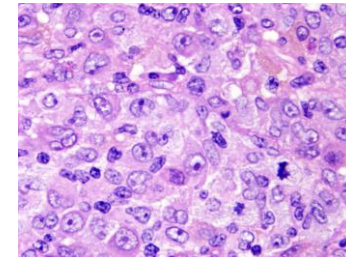
Histiozytäres Sarkom – Differentialdiagnosen

Histiozytäres Sarkom

CD68+, CD163+, CD14+, CD31+, Lysozym+, CD4+, S100-

Langerhanszell-Histiozytose/Sarkom

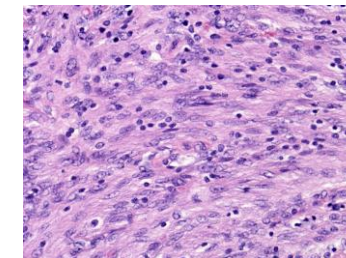
S100+, CD1a+, Langerin/CD207+



LHS
WHO 5. ed.

FDC Sarkom

CD21+, CD23+, CD35+



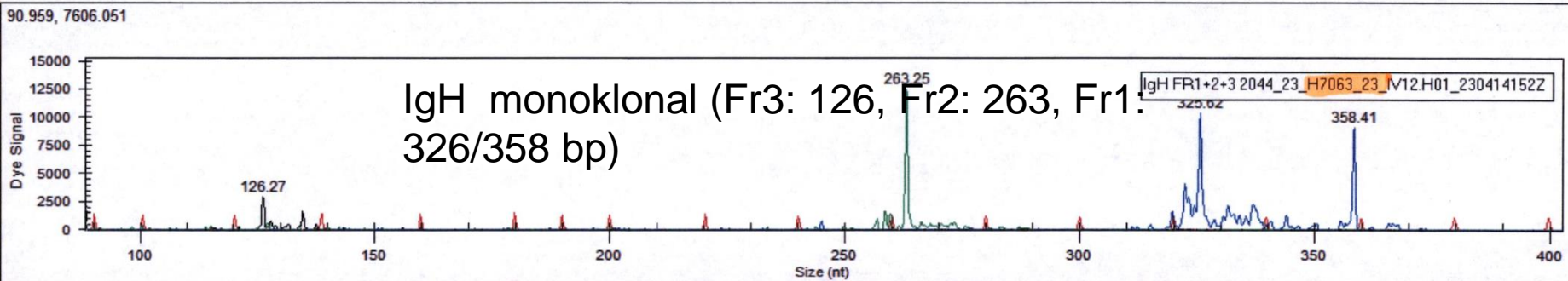
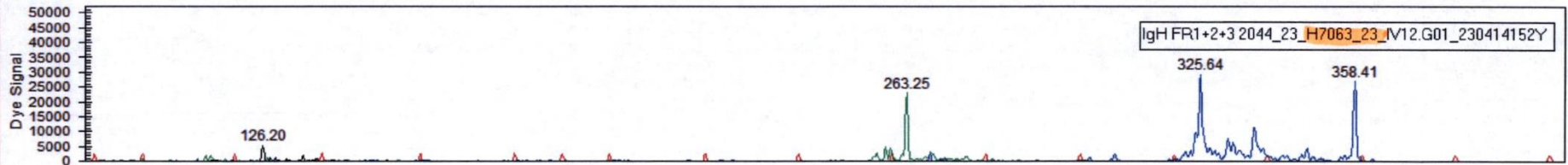
FDC-Sarkom
WHO 5. ed.

IDC Sarkom

S100+, CD45+, CD4+, CD43+, CD21-, CD23-, CD35-, CD1a-, Langerin-

Andere Histiozytosen (Erdheim-Chester, ALK-positive Histiozytosen)
(systemisch, ALK-Testung)

IgH Klonalitätsanalyse



IgH monoklonal (Fr3: 126, Fr2: 263, Fr1: 326/358 bp)

Assoziation mit indolentem B-Zell-Lymphom?

Klonale Rearrangements in soliden hämatologischen Tumoren

Huang et al. High frequency of clonal Ig and T-cell receptor gene rearrangements in histiocytic and dendritic cell neoplasms. Oncotarget. 2016 Nov 29;7(48)

Langerhans-Zell-Histiozytosen (n=8):

ca. 75 % IgH und/oder IgKappa

FDC Sarkome (n=9):

ca. 78 % IgH und/oder IgKappa

Histiozytäre Sarkome (n=3):

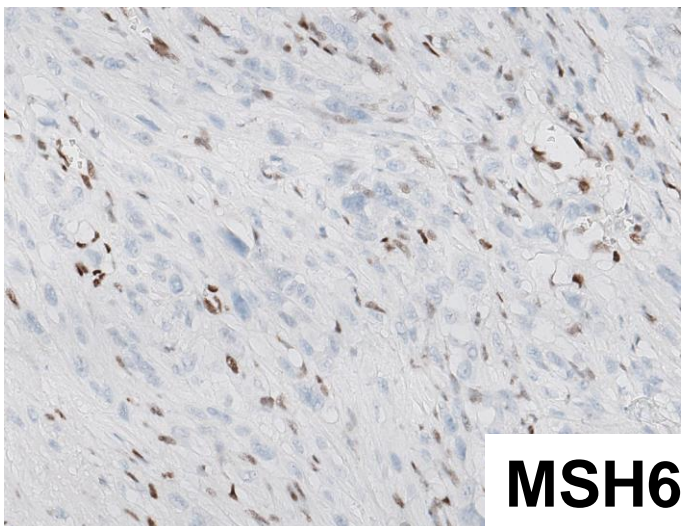
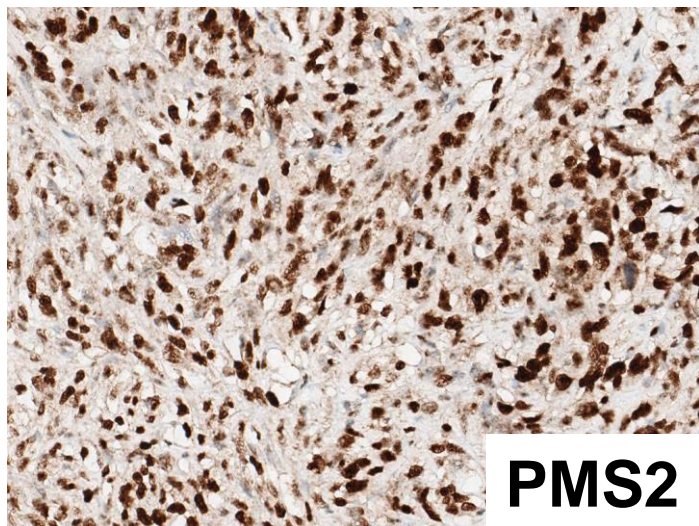
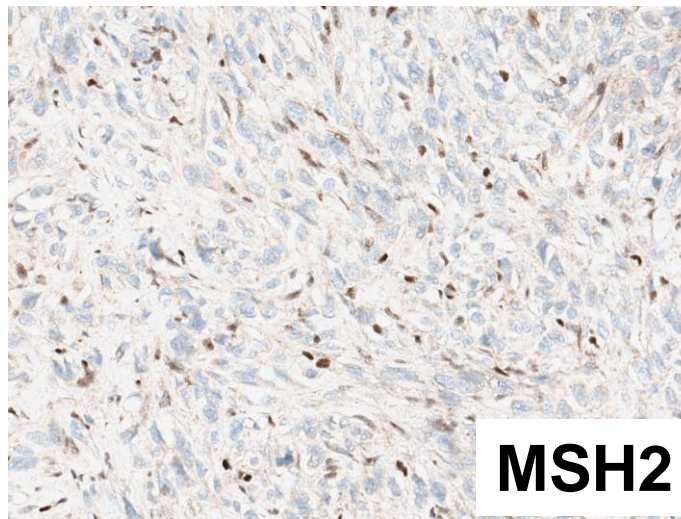
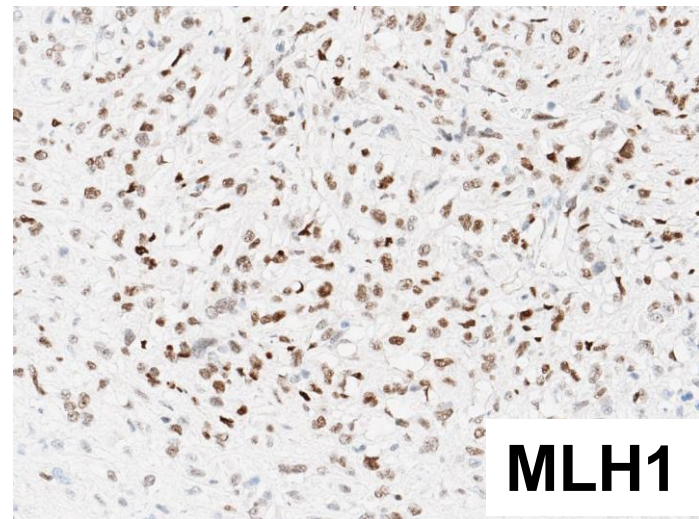
ca. 33 % IgKappa

Sollte eine Sequenzierung bei histiozytären Sarkomen erfolgen?

- Hauptsächlich MAPK-Gene betroffen (*KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *NF1* etc.)
- Zudem *PI3K/AKT/mTOR*-Weg
- *CDKN2A/B*-Deletionen

Egan C, Lack J, Skarshaug S, Pham TA, Abdullaev Z, Xi L, Pack S, Pittaluga S, Jaffe ES, Raffeld M. The mutational landscape of histiocytic sarcoma associated with lymphoid malignancy. *Mod Pathol.* 2021 Feb;34(2):336

Mikrosatellitenanalyse



BAT-25
BAT-26
NR-21
NR-24
NR-27
MSI, 3 von 5 Markern
instabil

Diagnose

Mikrosatelliten-instabiles histiozytäres Sarkom mit Nachweis eines klonalen IgH-Rearrangements

Verdacht auf Lynch-Syndrom

Fall 4

Kasuistisches Forum

29.04.2023

Florian Länger

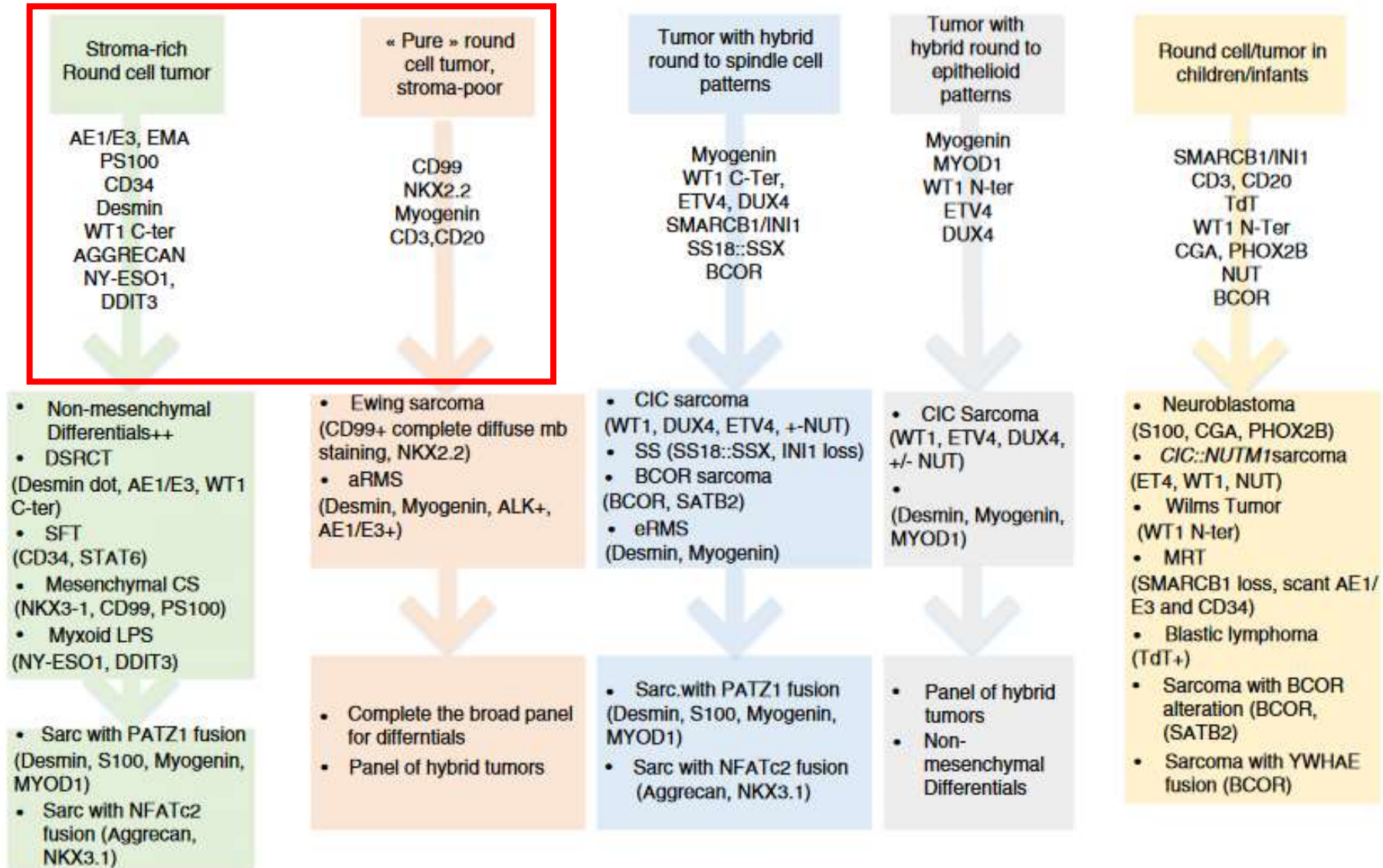
Institut für Pathologie
Medizinische Hochschule Hannover



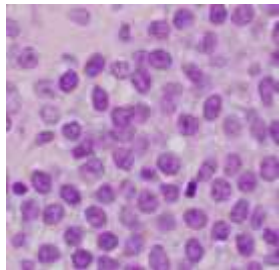
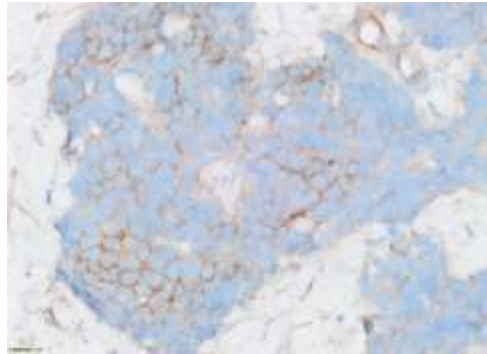
Fall 4 Kasuistisches Forum 04/23

Algorithmen

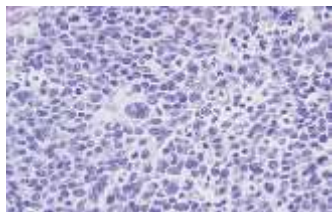
CD99
Desmin
CK8/18
NKX2.2
WT1



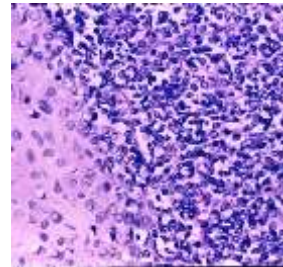
CD99



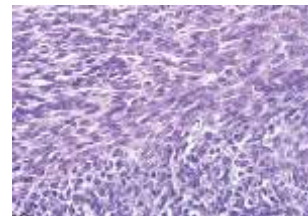
Ewing-Sarkom
Gruppe
(NKX2.2)



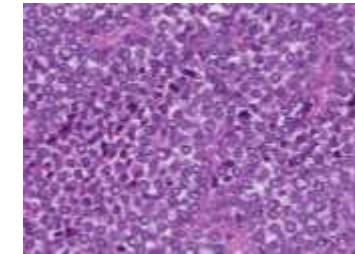
Rhabdomyosarkom
(MyoD1, Myogenin)



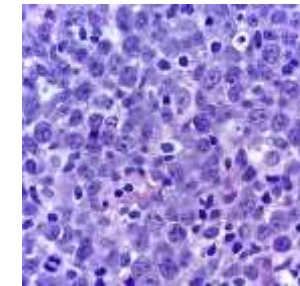
mesenchymales
Chondrosarkom
(SOX9 positiv)



Synovialzellsarkom
(SS18, TLE1 positiv)

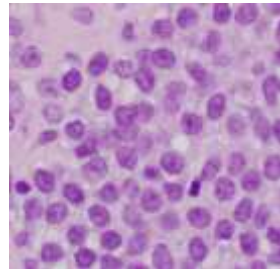
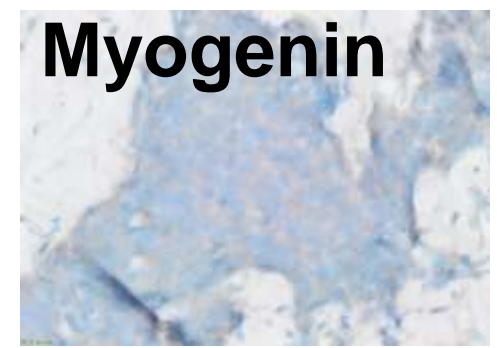
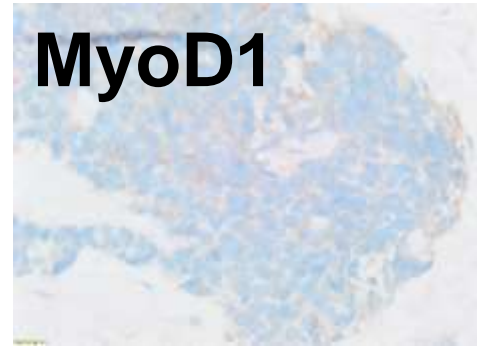
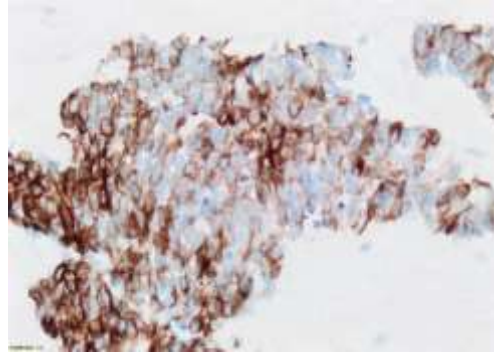


NUT-Karzinom
(NUT, p40)

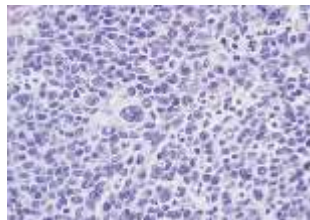


Lymphom
(CD3, CD20,
TdT, CD30)

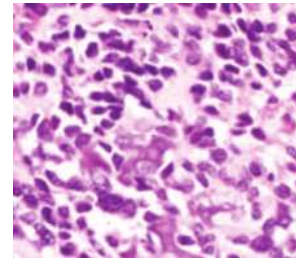
Desmin



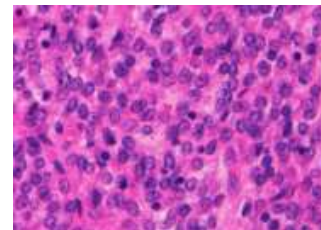
Ewing-Sarkom
Gruppe
(NKX2.2)



Rhabdomyosarkom
(MyoD1, Myogenin)

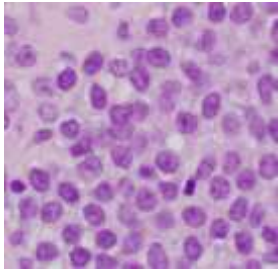
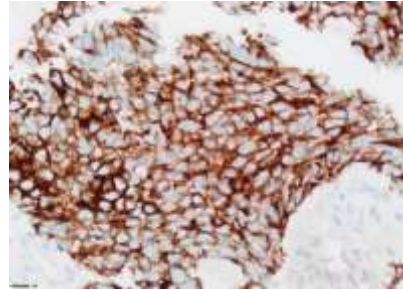


kleinzelliges
Osteosarkom
(Matrix, SATB2)

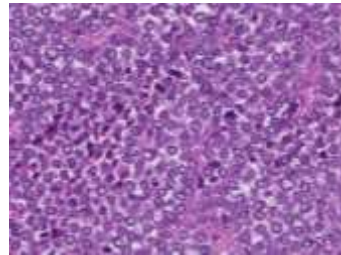


Stromasarkom
(CD10, Cyklin D1)

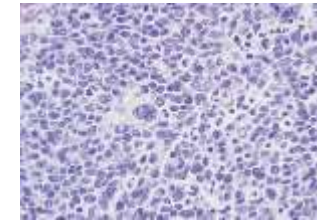
Keratin



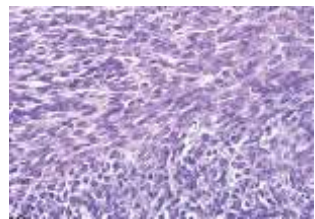
Ewing-Sarkom
Gruppe
(NKX2.2)



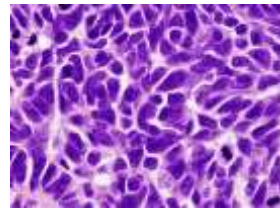
NUT-Karzinom
(NUT, p40)



Rhabdomyosarkom
(MyoD1, Myogenin)

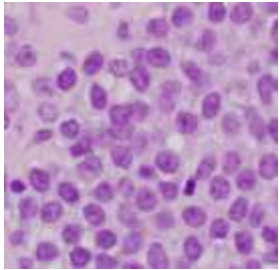
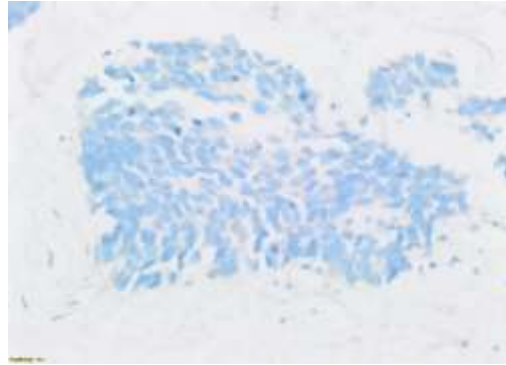


Synovialzellsarkom
(SS18, TLE1 positiv)



Kleinzeller
(TTF1, INSM1)

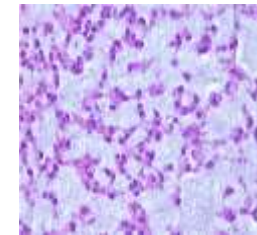
NKX2.2



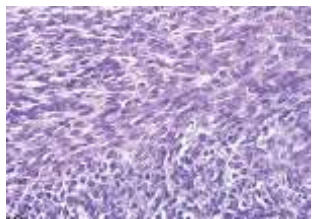
Ewing-Sarkom
Gruppe
(variabel NKX2.2)



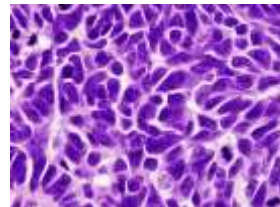
Neuroblastom
(PHOX2B)



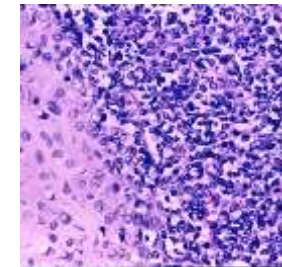
Extraskeletales
myxoides
Chondrosarkom
(NR4A3)



Synovialzellsarkom
(SS18, TLE1 positiv)

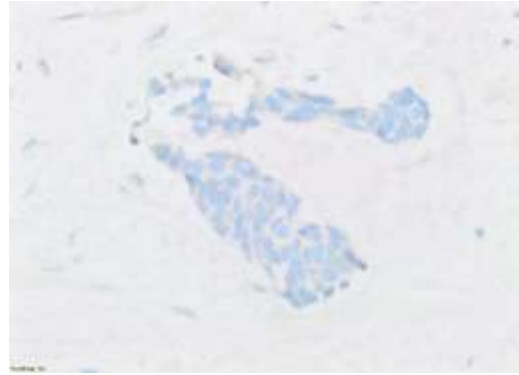


Kleinzeller
(TTF1, INSM1)

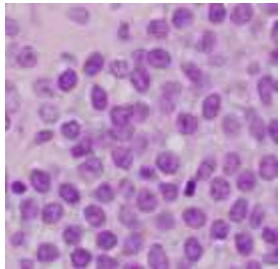


mesenchymales
Chondrosarkom
(SOX9 positiv)

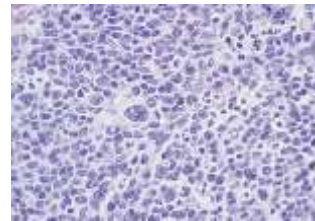
WT1



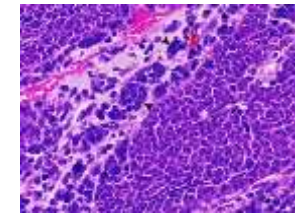
(6F-H2 aminoterminal)



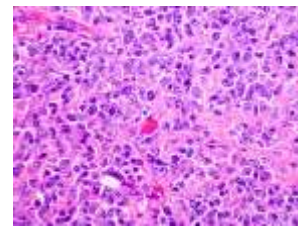
Ewing-Sarkom
Gruppe
(NKX2.2)



Rhabdomyosarkom
(MyoD1, Myogenin)

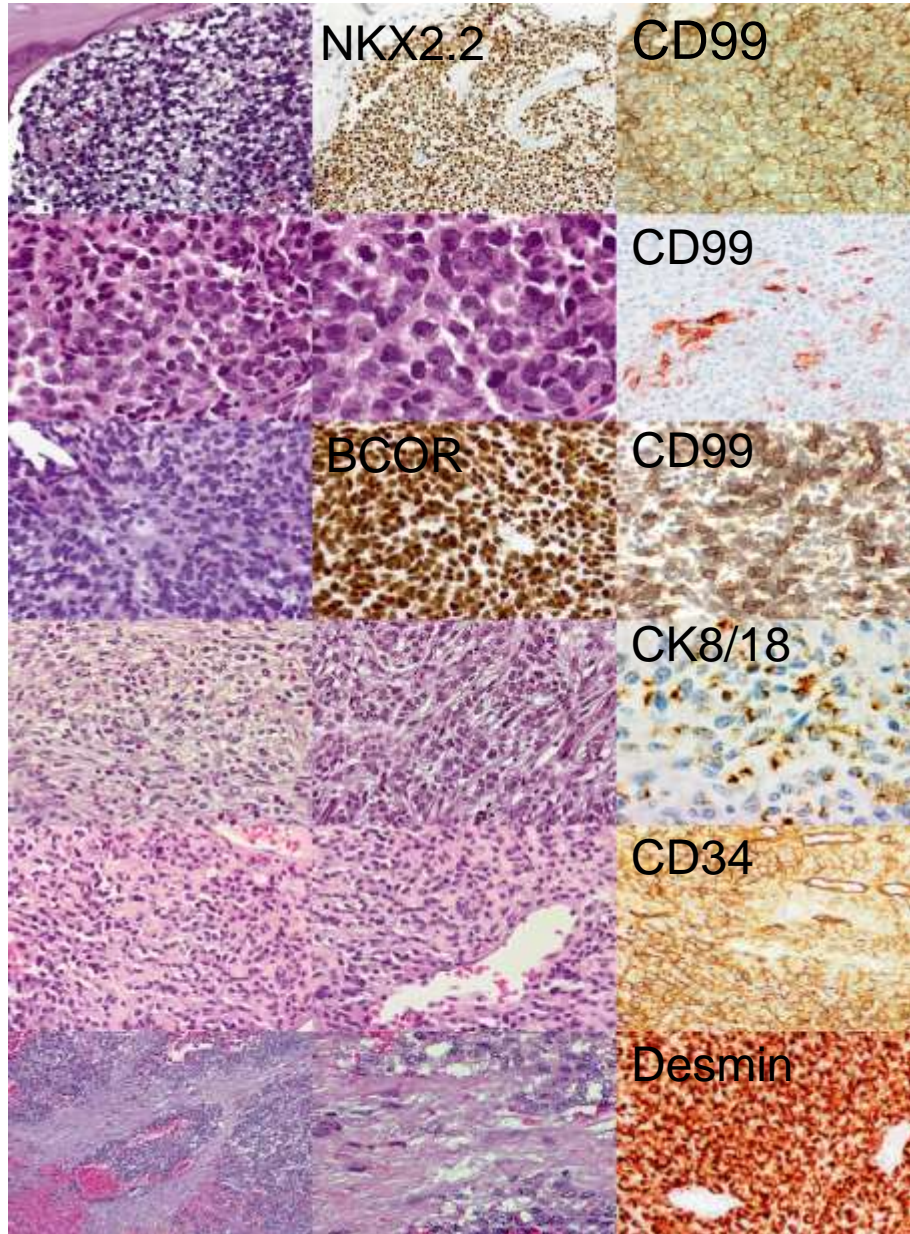


Wilms-
Tumor



Rhabdoid Tumor
(INI1-Verlust)

Differentialdiagnose klein-rund-blauzelliger Sarkome



Ewing Sarkom

atypisches
Ewing
Sarkom

EWSR1-NFATC2 Sarkom

EWSR1-PATZ1 Sarkom

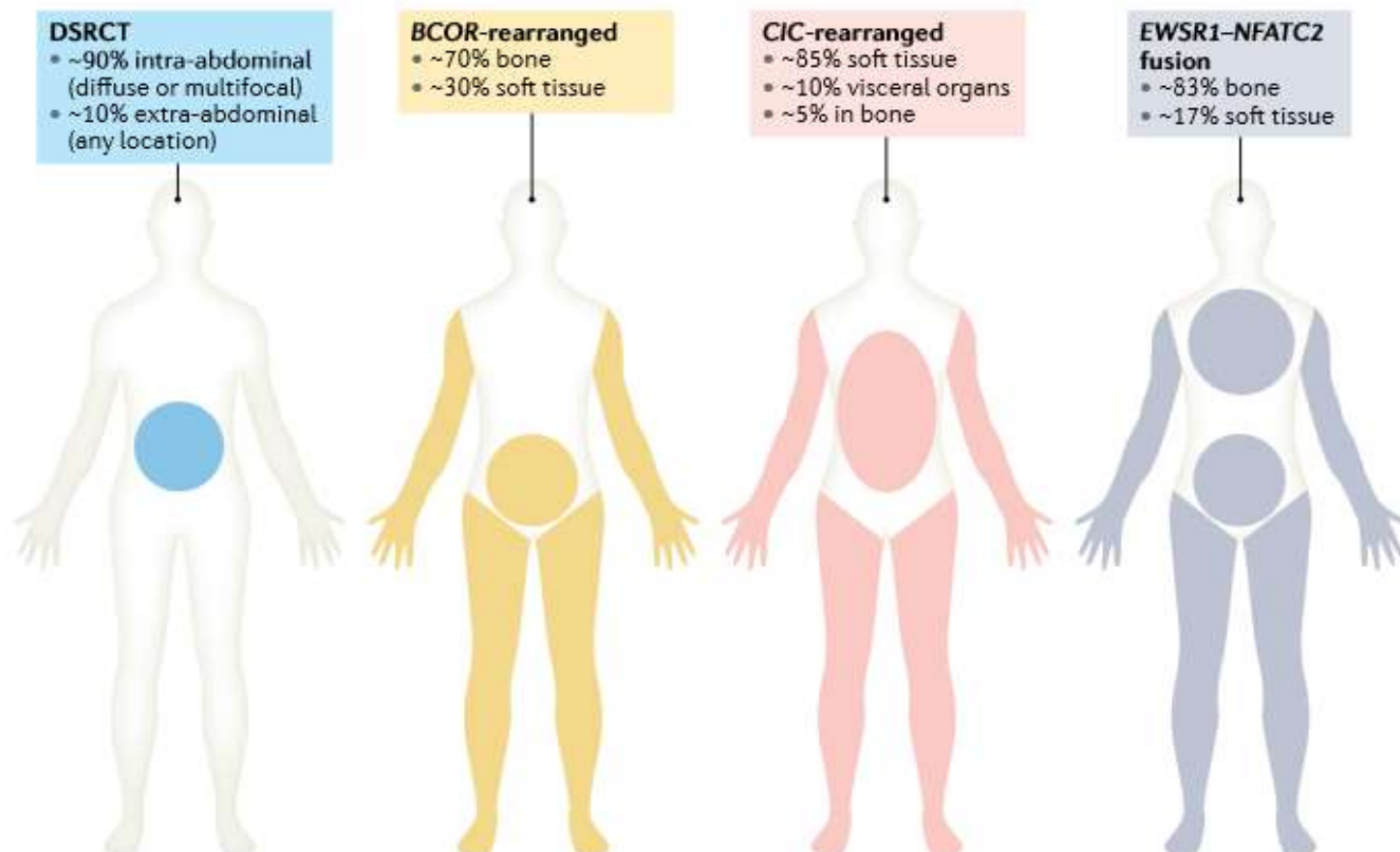
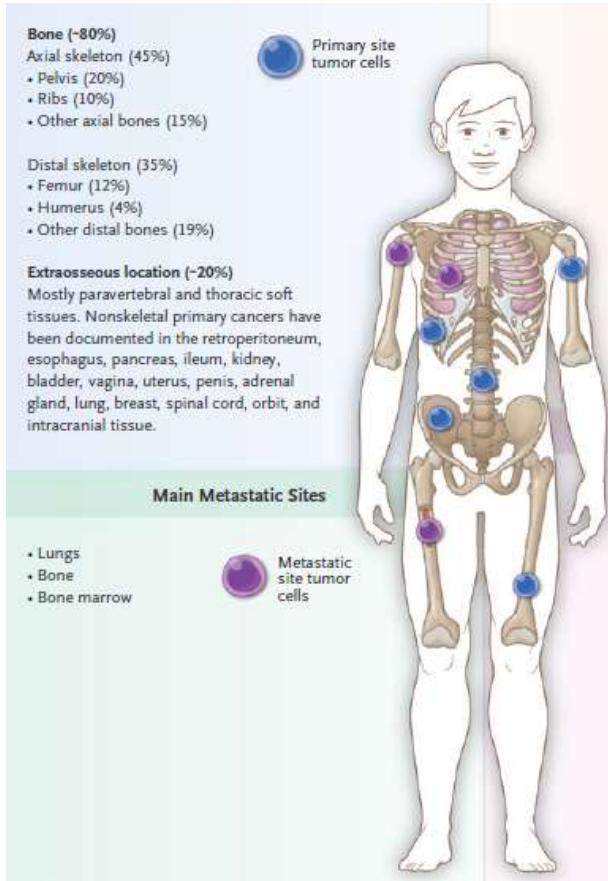
Desmoplastisches Rundzellsarkom

BCOR-transloziertes Sarkom

CIC-transloziertes Sarkom

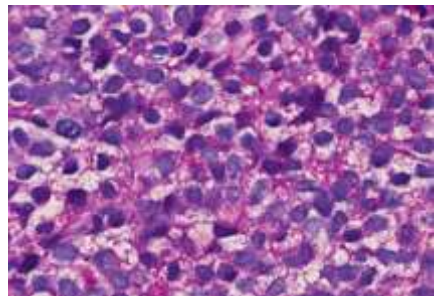
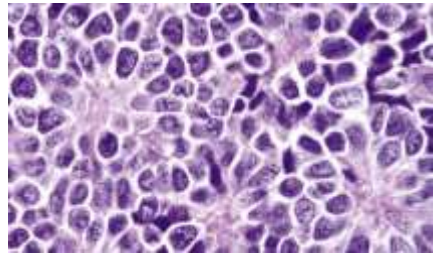
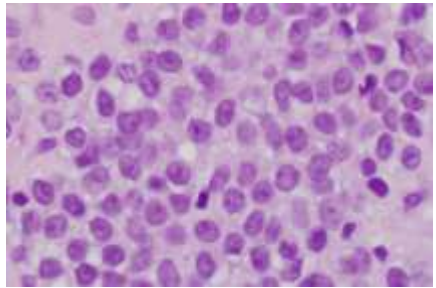
Fall 4 Kasuistisches Forum 04/23

Hilft die Klinik weiter?

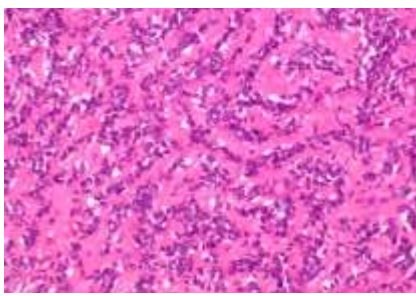
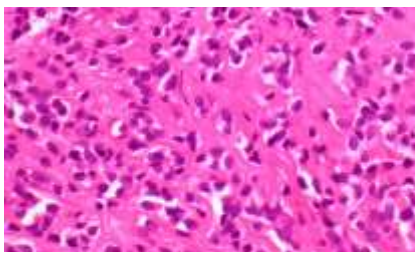
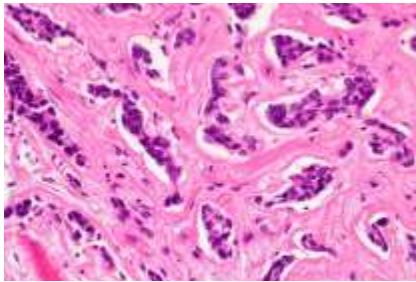


Hilft die Morphologie weiter?

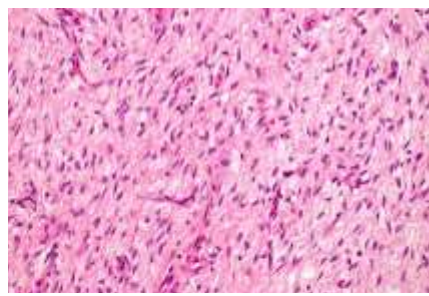
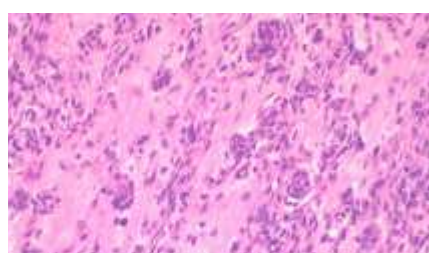
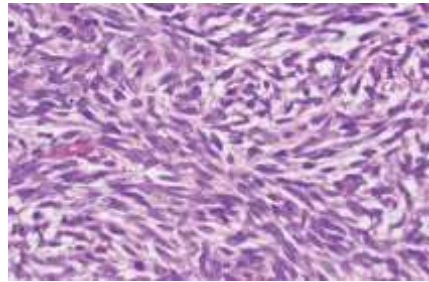
Ewing



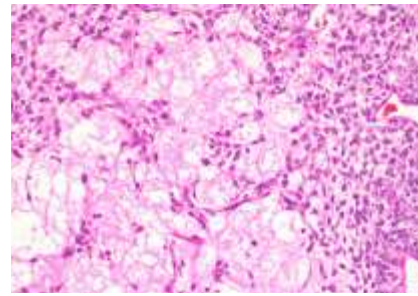
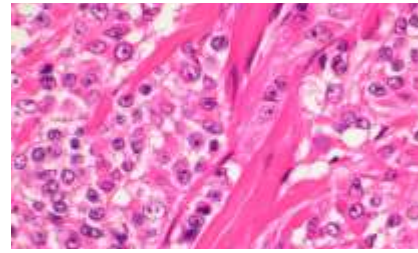
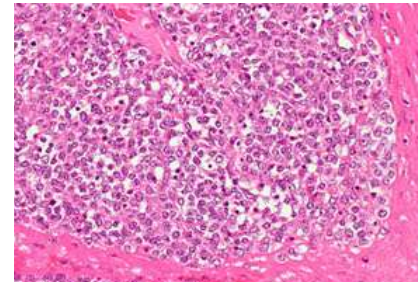
NFATC2



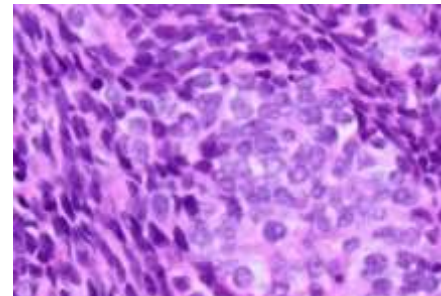
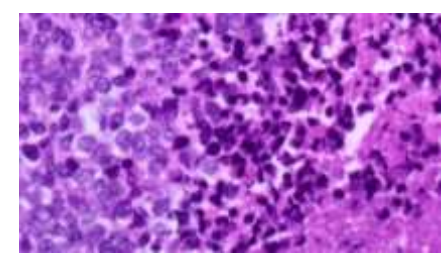
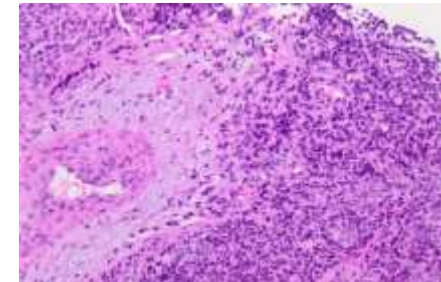
BCOR



CIC



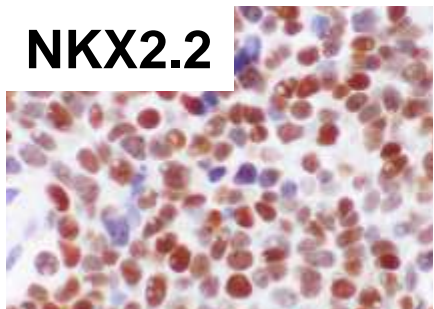
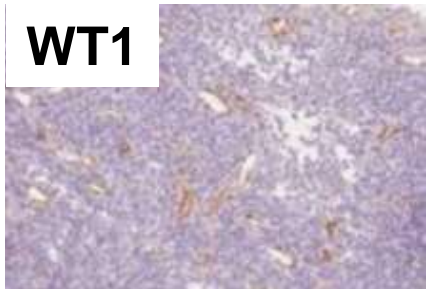
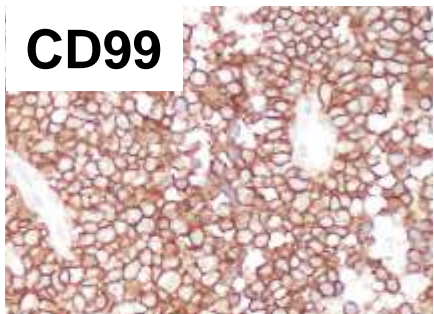
DSRCT



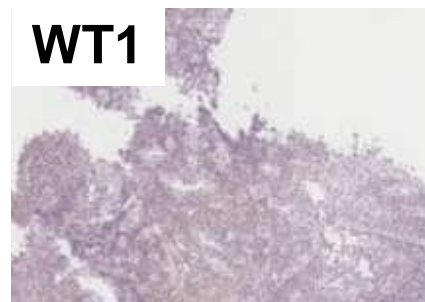
Fall 4 Kasuistisches Forum 04/23

Hilft die Immunhistologie weiter?

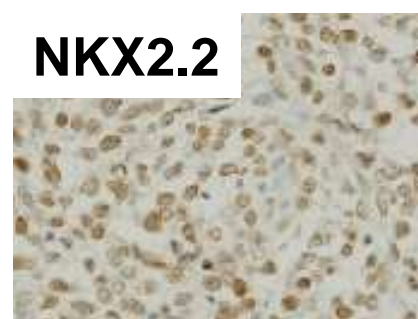
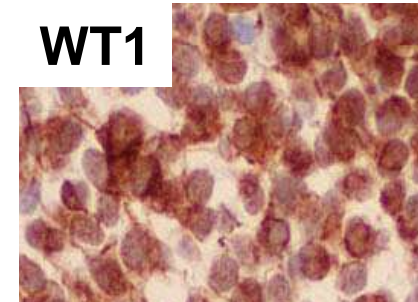
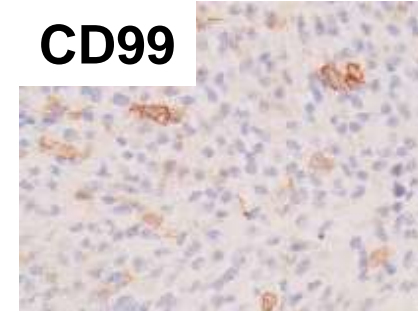
Ewing



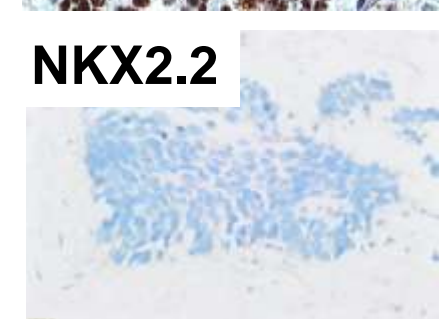
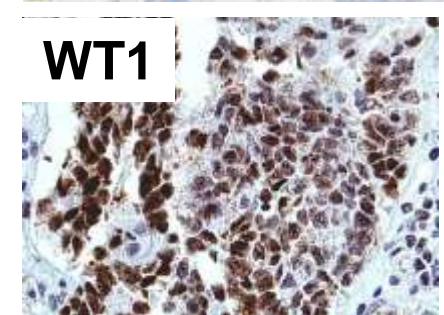
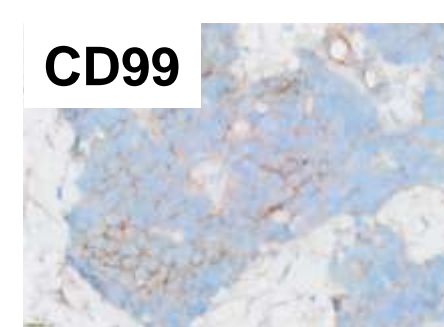
BCOR



CIC



DSRCT



Fall 4 Kasuistisches Forum 04/23

Hilft die FISH oder MolPath weiter?

Molekularzytogenetischer Befund:
 Es kam eine für den Genlocus 22q12 (EWSR1) spezifische Sonde zum Einsatz (ZytoLight SPEC EWSR1, ZytoVision). Es wurden 100 Zellkerne ausgezählt: 100% der Zellkerne zeigten 1-4 Fusions-signale und 1 Split-Signal.

Karyotyp (ISCN): `nuc ish (EWSR1x2-5,5'EWSR1con3'EWSR1x1)[100]`

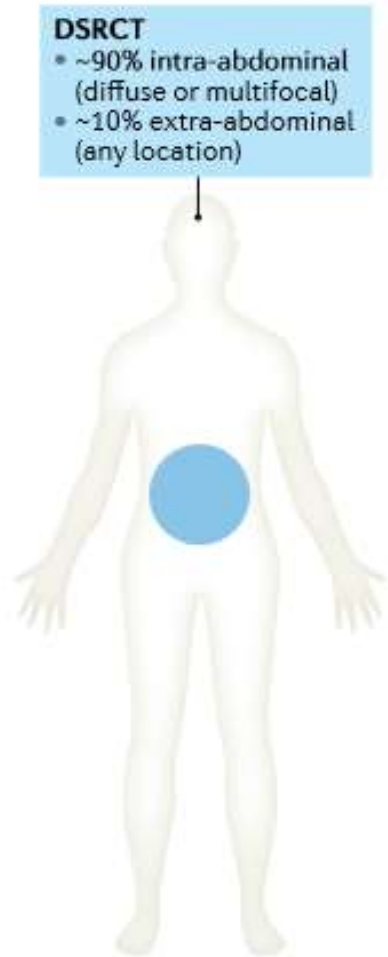
Bewertung:
 Zusammenfassend ergibt sich ein Rearrangement des EWSR1-Gens in einem signifikanten Anteil der untersuchten Zellkerne.

EWS1(exon7)-WT1(exon7) Fusion nachzuweisen.

Bruchpunkt chr22:29683123,chr11:32414301 mit 506 RNA-Reads mit 85 unabhängigen Startpunkten.

Entitäten mit EWSR1 Fusion	Fusionspartner
Ewing & atypische Ewing	FLI1, ERG, ETV1, ETV4, FEV, NFATC2, POU5F1, SMARCA5, PTAZ1, SP3
Desmoplastic small round cell tumor	WT1
Myxoides Liposarkom	DDIT3
Extraskellettales myxoides Chondrosarkom	NR4A3
Angiomatoides fibröses Histiozytom	CREB1, ATF1
Klarzellsarkom Weichteile	ATF1
Klarzellsarkom GIT	CREB1
Pulmonales myxoides Sarkom	CREB1
Myoepitheliale Tumore	ATF1, POU5F1, PBX1, ZNF444
Angiosarkom	ATF1
Fibromyxosarkom	CREB3L1
Rhabdomyosarkom	TFCP2

Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT): Klinik



Adoleszente & junge Erwachsenen (meist männlich)

0,5 Fälle / 1 Million Einwohner

90% im Abdomen, meist multifokal

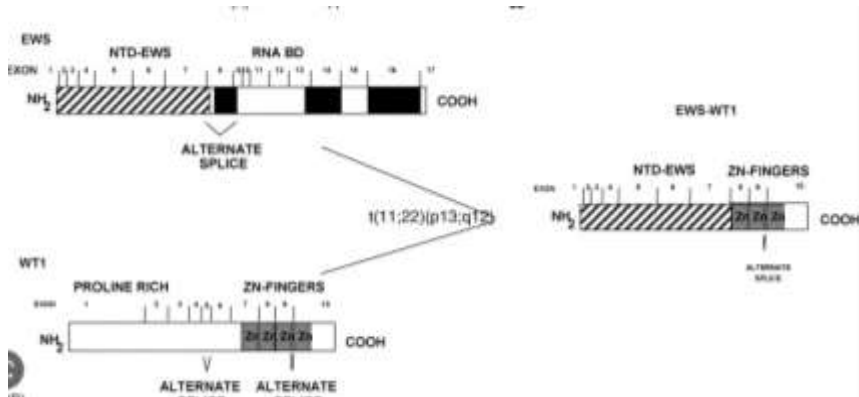
sehr selten Ovar, Schädel, Gehirn

zum Diagnosezeitpunkt 30-50% mit Metastasen (Leber, Lunge)

5-20% 5-Jahres Überleben

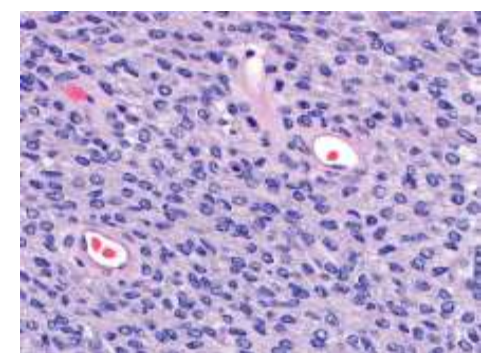
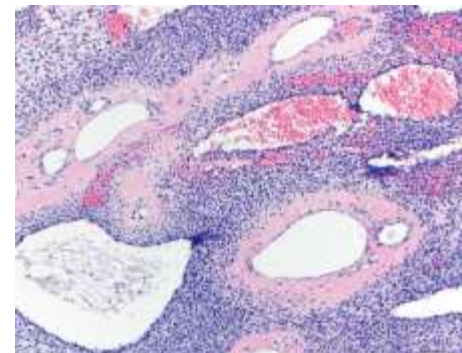
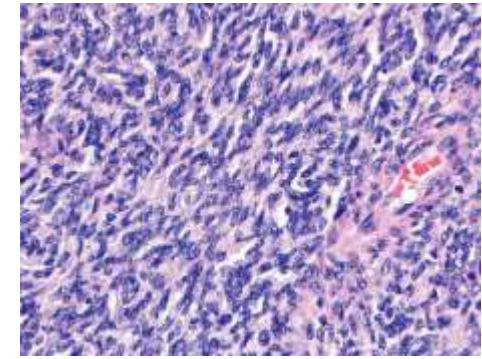
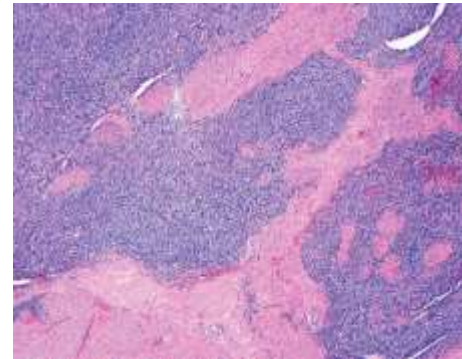
Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT): Genetik

EWSR1-WT1 Fusion



sehr spezifisch für DSRCT

nur sehr selten in anderen Tumoren beschrieben:

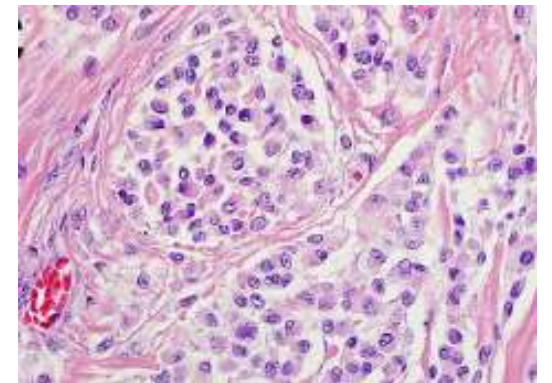
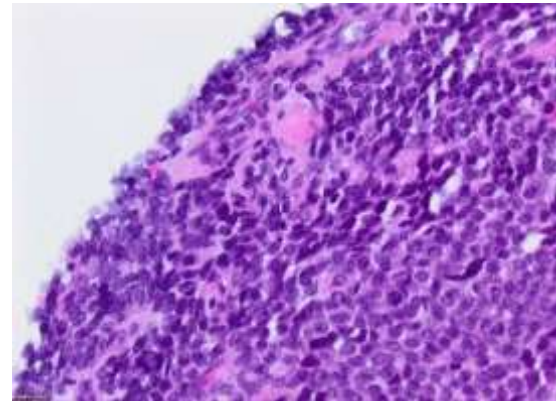
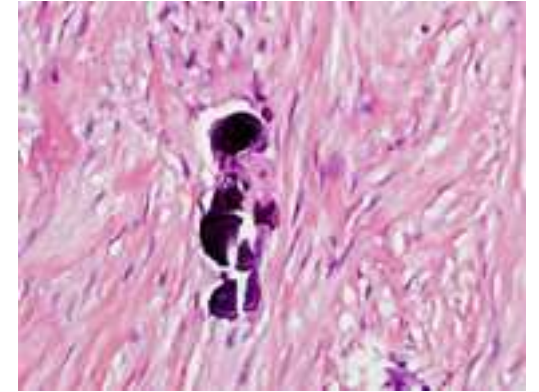
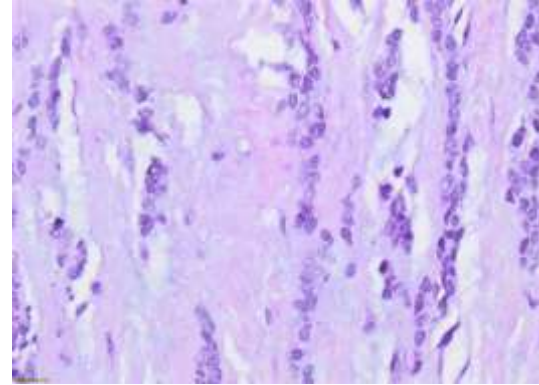
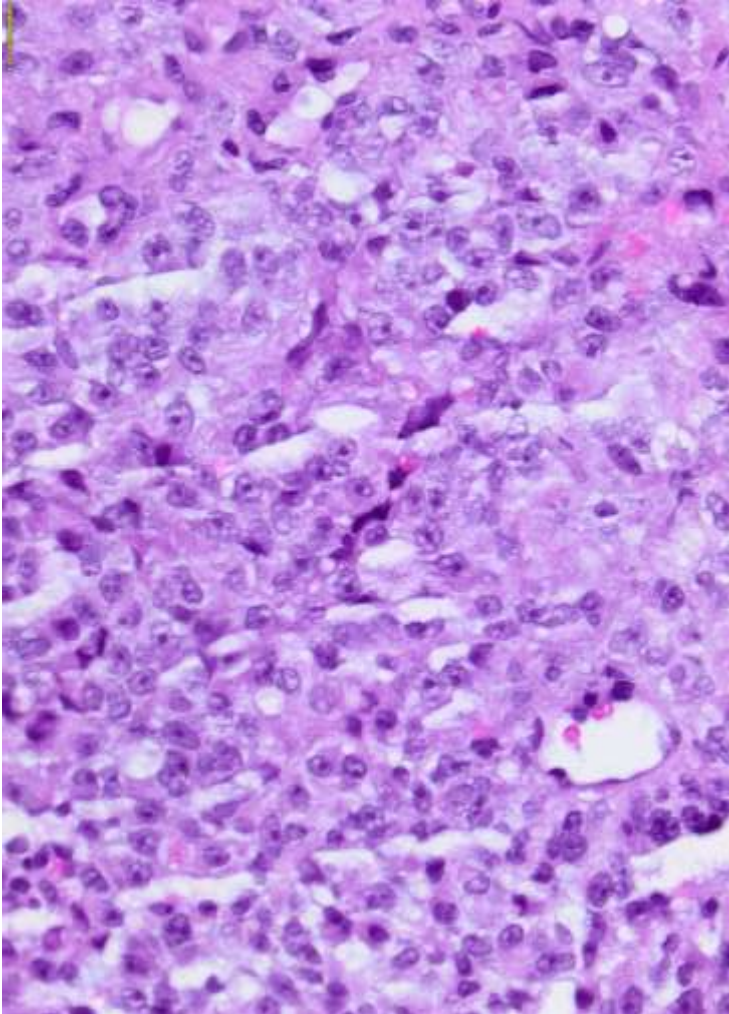


Weitere Alterationen

FGFR4 (7%), ARID1A (6%),

NF1 (3%), TP53 (3%)

Morphologische Varianten



Immunhistologie DSRCT

>80%	Cytokeratin, EMA Desmin, Vimentin NSE WT1
50%	CD15, CD57
25%	Synaptophysin, PGP 9.5 CA-125, NKX 2.2
10%	CD99 S-100, Neurofilament, GFAP sm-Aktin, α-Aktin Chromogranin A

Fall 4 Kasuistisches Forum 04/23

Relevante (neuere) diagnostische Antikörper
bei Rundzellsarkomen

Antikörper	Hauptspezifität
NKX2.2	Ewing Sarkom
NKX3.1	NFATC2
SS18	Synovialzellsarkom
DUX4	CIC-DUX Sarkom
NUT	NUT Karzinom
PAX7	Ewing Sarkom
AGGRECAN	Non-ETS Ewing
BCOR	BCOR Sarkom
PHOXB2	Neuroblastom
NTRK 1,2,3	BCOR Sarkom

MOLECULAR ALTERATIONS: SOFT TISSUE

ADIPOCYTIC	Lipoblastoma	Rearr PLAG1 (8q12)
	Hibernoma	Rearr w/ 11q13 breakpoint
	Chondroid Lipoma	t(11;13) - c11orf95-MRTFB
	SM/PM Lipoma	Del RB1 (13q14)
	ASPLT	
	ALT/WDL	Amp MDM2, CDK4 (12q14-15)
	MLS	t(12;16) - FUS-DDIT3* t(12;22) - EWSR1-DDIT3

(PERIVASCULAR)	AVM/Hemangioma	Act MAP2K1 (15q22)
	Lymphangioma	PIK3CA (3q26) [subset]
	Glomus Tumor	Rearr NOTCH1/2/3 (9q34/1p12/19p13)
	Myopericytoma	PDGFRB (22q22)
	Myofibroma	
	Atypical Myofibroma	t(6;11) - SRF-RELA
	Anastomosing HA	Act GNAQ/GNA14 (9q21)
	Epithelioid HA	Rearr FOS (14q24) / FOSB (19p13)
	EHE	t(1;3) - WWTR1-CAMTA1* t(X;11) - YAP1-TFE3
	PMHE	t(7;19) - SERPINE-FOSB* t(7;19) - ACTB-FOSB
	TA/KHE	GNA14 (9q21) [subset]
Angiosarcoma	Amp MYC (8q24) [subset]	

(MYO)FIBROBLASTIC / FIBROHISTIOCYTIC	Nodular Fasciitis	USP rearrangements (17p13) t(17;22) - USP6-MYH9*
	Cellular FTS	
	Acral Fibromyxoma	Del RB1 (13q14)
	Cellular Angiofibroma	
	Myofibroblastoma	
	Angiofibroma (ST)	t(5;8) - AHRR-NCOA2
	CAF	t(2;5) - FN1-FGF1
	Fibromatosis	Act CTNNB1(3p22) / Inact APC (5q22)
	Lipofibromatosis	Rearr EGFR (7p11)
	Desmoplastic FB	t(2;11) - FOSL1 upreg (11q13)
	FHI	In/del EGFR exon 20 (7p11)
	Supf CD34 FBT	Rearr PRDM10 (11q24) [subset]
	SFT	Paracentric inv 12q - NAB2-STAT6
	IMT	Rearr ALK (2q23)
	Deep FH	Rearr PRKCB/D (16p12/3p21)
	TSGCT	Rearr CSF1 (1p13)
	EIMS	t(2;20;2) - RANBP2/RRBP1-ALK
	DFSP / Giant Cell FB	t(17;22) - COL1A1-PDGFB*
	IFS	t(12;15) - ETV6-NTRK3
LGFMS	t(7;16) - FUS-CREB3L2	
SEF	t(11;22) - EWSR-CREB3L1	
MIFS	t(1;10) - No fusion protein	

SMKS MUSCLE	Leiomyoma	Rearr PLAG1 (8q12) / HMGA2 (12q14)
	GIST	GoF KIT[ex11]/PDGFRA[ex18] (4q12) Inact SDH A/B/C/D
	Fetal Rhabdomyoma	LoF PTCH1 (9q22)
	ARMS	t(2;13) - PAX3-FOXO1* t(1;13) - PAX7-FOXO1
	SpC/ScI RMS	MYOD1 L122R (11p15)

PERIPHERAL NERVE SHEATH	GrCT	LoF ATP6AP1*2 (Xq28/Xp11)
	Benign Triton Tumor	CTNNB1 exon 3 (3p22)
	Perineurioma	Del NF1/NF2 (17q11/22q12)
	ScI Perineurioma	10q24 alterations
	Schwannoma	Inact/loss NF2 (22q12)
	Neurofibroma	Inact NF1 (17q11)
	MPNST	Del PRC (EED, SUZ12)
	Epithelioid MPNST	Inact SMARCB1 (22q11)
MMNST	PRKAR1 [CNC1] (17q24) / CNC2 (2p16)	

BCS	BCOR Sarcoma	BCOR ITD (Xp11) t(X;X) - BCOR-CCNB3
	CIC Sarcoma	t(4;19) / t(10;19) - CIC-DUX4
	Ewing Sarcoma	t(11;22) - EWSR1-FLI1* t(21;22) - EWSR1-ERG
	NFATC2 RCS	t(20;22) - NFATC2-EWSR1 t(16;20) - NFATC2-FUS

UNCERTAIN DIFFERENTIATION	AFH	t(2;22) - EWSR1-CREB1* t(12;16;22) - FUS/EWSR1-ATF1
	Deep Angiomyxoma	Rearr HMGA2 (12q14)
	IM Myxoma	Act GNAS (20q13)
	Myoepithelioma	Rearr EWSR1 (22q12)
	Chondroma (ST)	Rearr 12q13-25 (± HMGA3) t(2;8/10) - FN1-FGFR1/2 [subset]
	HFLT	t(1;10) - No fusion protein Inv. TGFBR1 +/-or OGA [MGEA5]
	PHAT	
	NTRK-SCN	Rearr NTRK1*2/3 (1q23/9q21/15q25)
	OMFT	Rearr PHF1 (6p21) [subset]
	PEComa	Del/LoH TSC2 (16p13)* Rearr TFE3 (Xp11)
	PMT	t(2;5/8) - FN1-FGF1/FGFR1
	ASPS	t(X;17) - ASPL-TFE3
	CCS	t(12;22) - EWSR1-ATF1
	DSRCT	t(11;22) - EWSR1-WT1
	EMC	t(9;22) - NR4A3-EWSR1/TAF15
	Epithelioid SA	Inact/Loss SMARCB1 (22q11) [Subset of MEC]
Rhabdoid Tumor		
Myoepithelial CA		
Intimal Sarcoma	Gain/Amp MDM2, PDGFRA/EGFR (12q12-15, 4q12)	
Synovial Sarcoma	t(X;18) - SS18-SSX1*2/3	

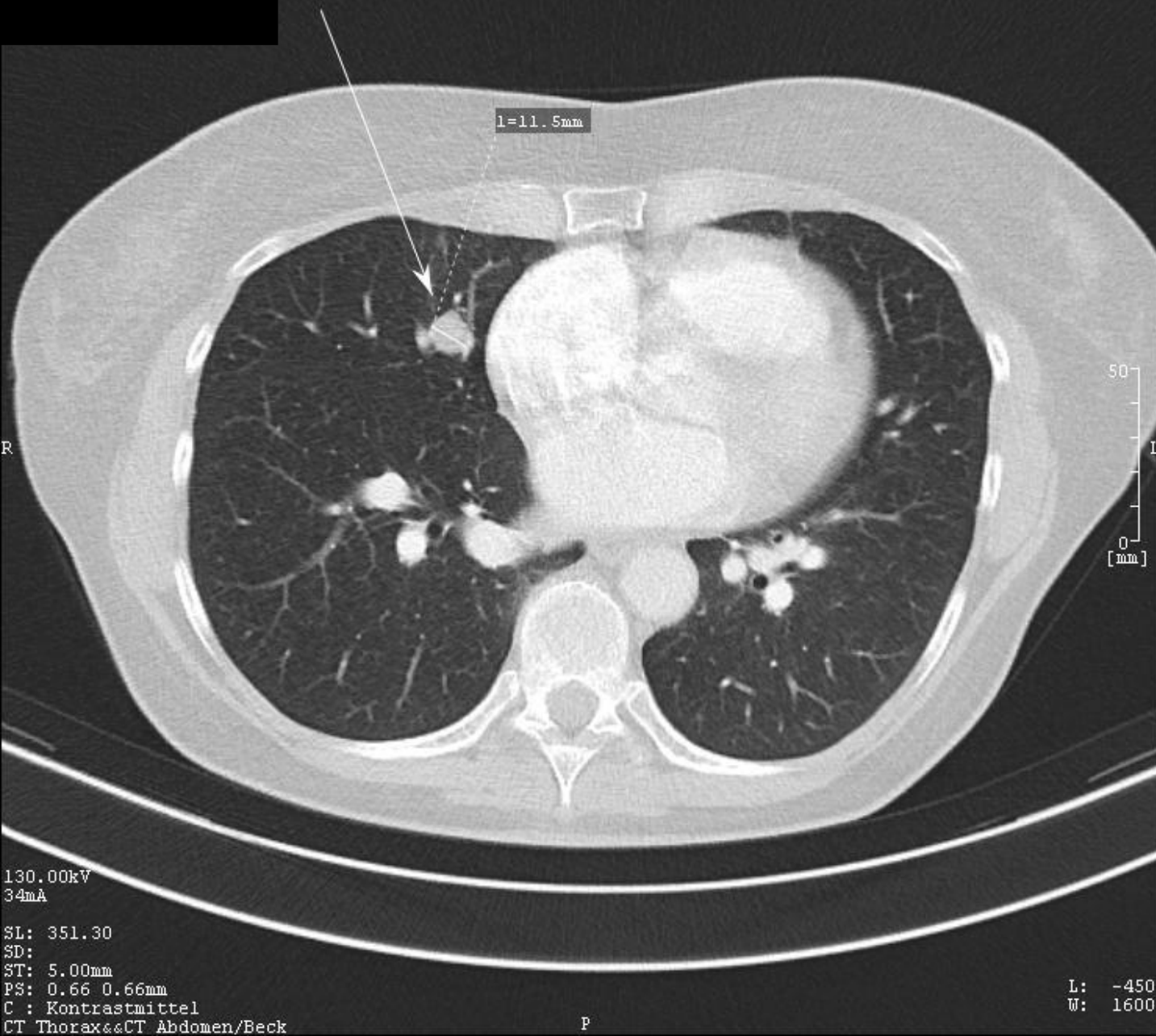
Literatur

- Chang F.** Desmoplastic small round cell tumors: cytologic, histologic, and immunohistochemical features. Arch Pathol Lab Med. 2006 130:728-732
- Thway K,** Fisher C. Mesenchymal Tumors with EWSR1 Gene Rearrangements. Surg Pathol Clin. 2019 12:165-190
- Schildhaus HU, Evert M. Rundzellige Sarkome. Pathologe. 2019 40:366-380
- Al-Ibraheemi A,** Broehm C, Tanas MR et al. Desmoplastic Small Round Cell Tumors With Atypical Presentations: A Report of 34 Cases. Int J Surg Pathol. 2019 27:236-243
- Haybaeck J,** Roessner A. Maligne Rundzelltumoren : Das Ewing-Sarkom und jenseits davon Pathologe. 2020 41:116-122
- Schoolmeester JK,** Folpe AL, Nair AA, Halling K, Sutton BC, Landers E, Karnezis AN, Dickson BC, Nucci MR, Kolin DL. EWSR1-WT1 gene fusions in neoplasms other than desmoplastic small round cell tumor: a report of three unusual tumors involving the female genital tract and review of the literature. Mod Pathol. 2021 34:1912-1920
- Wong YP,** Buckley K, Iwenofu OH et al. Selective Immunoreactivity for WT1 Carboxy-Terminus Distinguishes Desmoplastic Small Round Cell Tumor From its Histologic Mimics. Pediatr Dev Pathol. 2022 25:504-510
- Le Loarer F,** Baud J, Azmani R et al. Advances in the classification of round cell sarcomas. Histopathology. 2022 80:33-53
- Cidre-Aranaz F,** Watson S, Amatruda JF, et al. Small round cell sarcomas. Nat Rev Dis Primers. 2022 8:66
- Yoshida A.** Ewing and Ewing-like sarcomas: A morphological guide through genetically-defined entities. Pathol Int. 2023 73:12-26

Fall 5

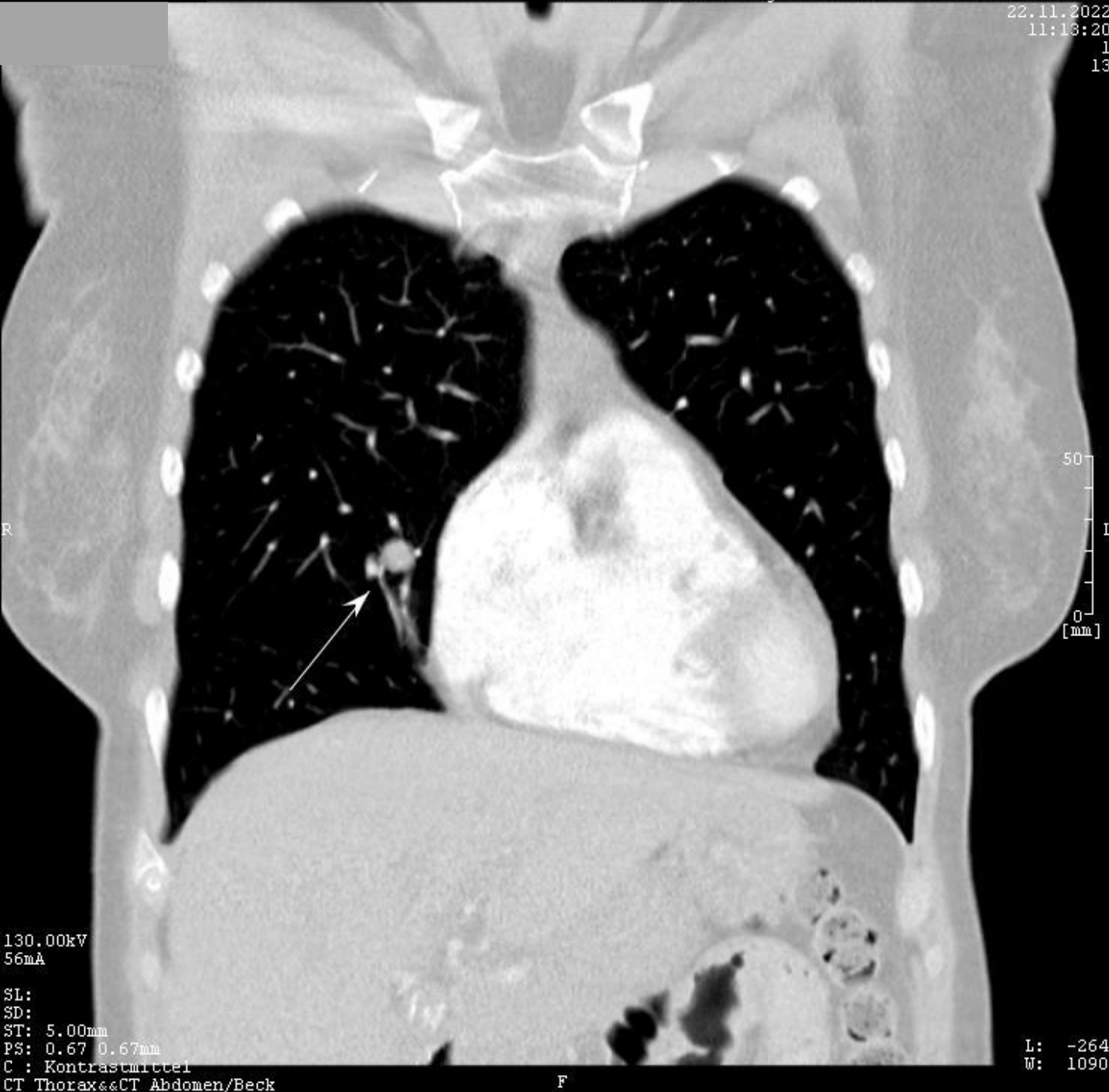
Rätselecke 29-04-2023

M. Graef / von Wasielewski
MVZ Pathologie Hildesheim Hannover-Zentrum GmbH



Fall 5

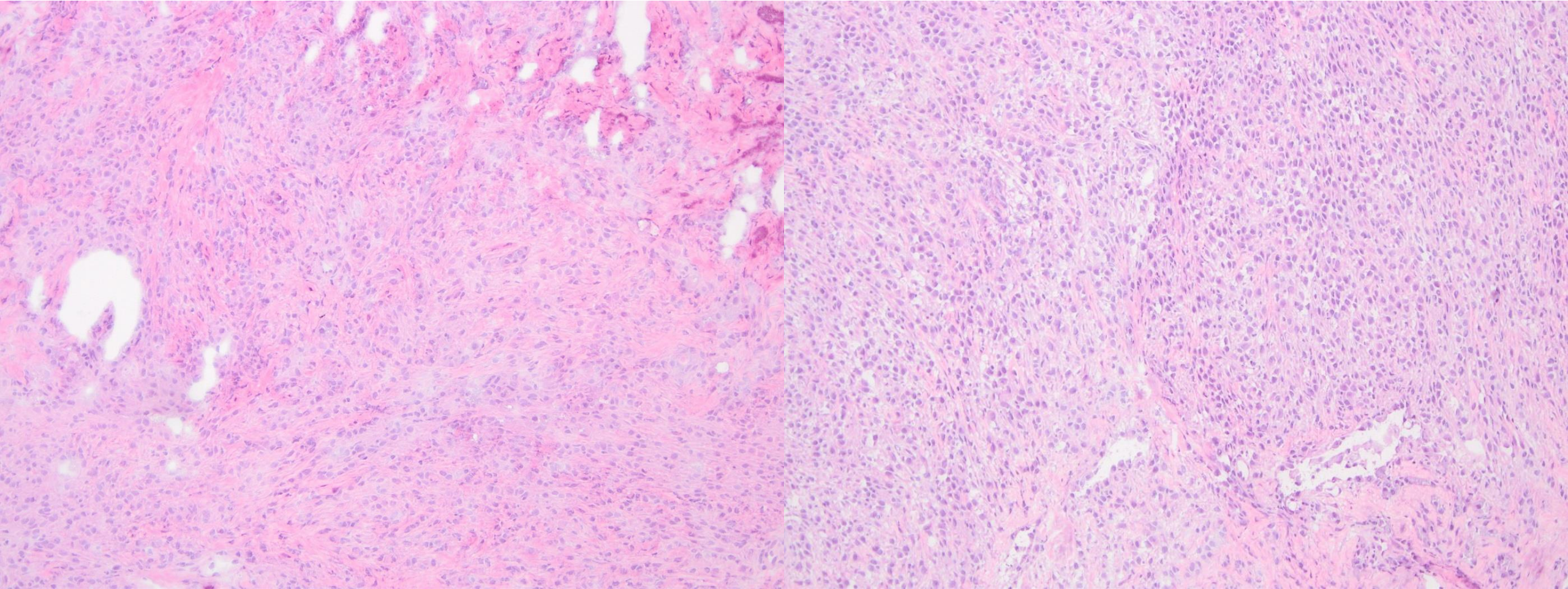
- 55 jährige Patientin mit einem glatt begrenzten solitären Lungenrundherd im Mittellappen. Malignomverdächtig.
- Klinische DD:
 - Karzinoid, Hamartom, Metastase, Hämangioendotheliome, fibröse Pleuratumore u.a.m.



Background

- 55 y
- Cervix-Ca 2013
- Mamma-Ca 10/22
 - NST; G3 unter HT
- Staging vor gepl. neoad. Chemo
- Befund!
- uniportal thorakoskopische Keilresektion aus dem Mittellappen mit Schnellschnittuntersuchung

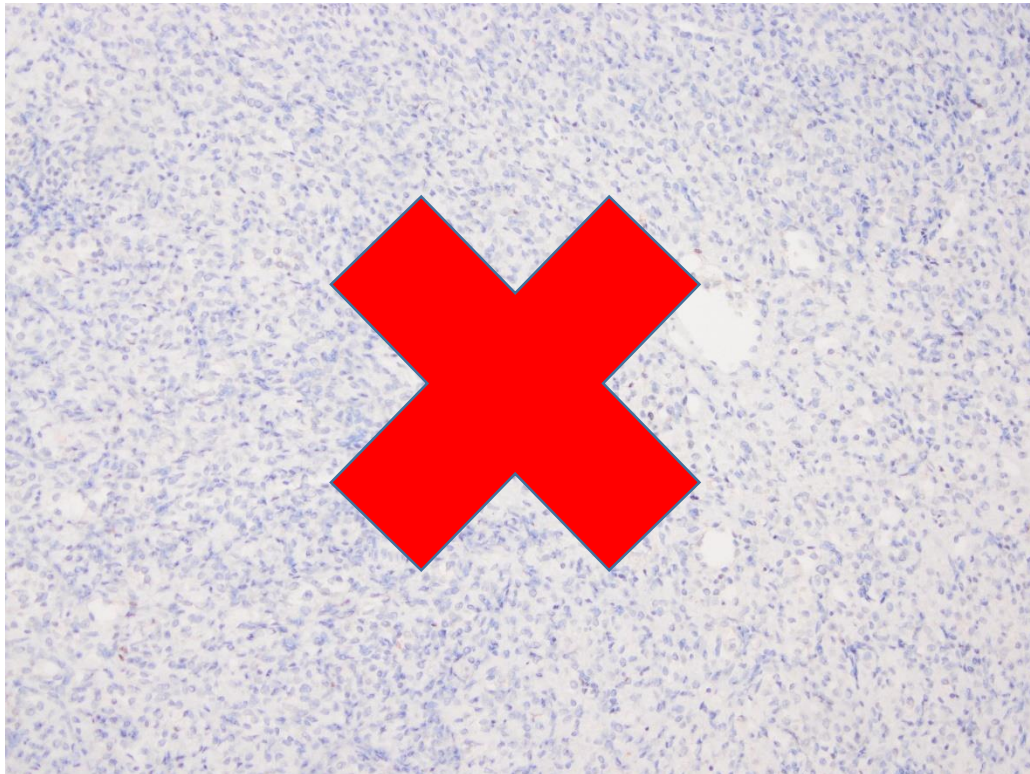
Lungenkeil Schnellschnitt



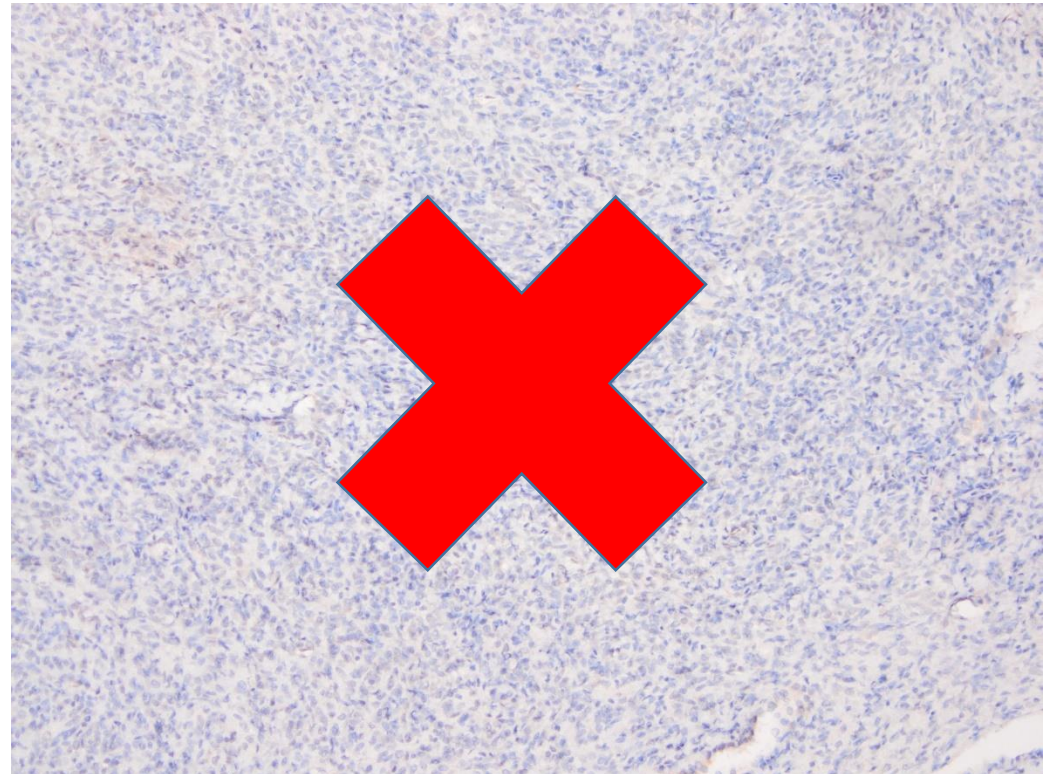
„Solide wachsender, nicht kleinzelliger Tumor. V.a. Carcinom. Intraoperativ nicht zu entscheiden, ob Primarius oder Metastase. Resektion im Gesunden.“

Immunhistologie

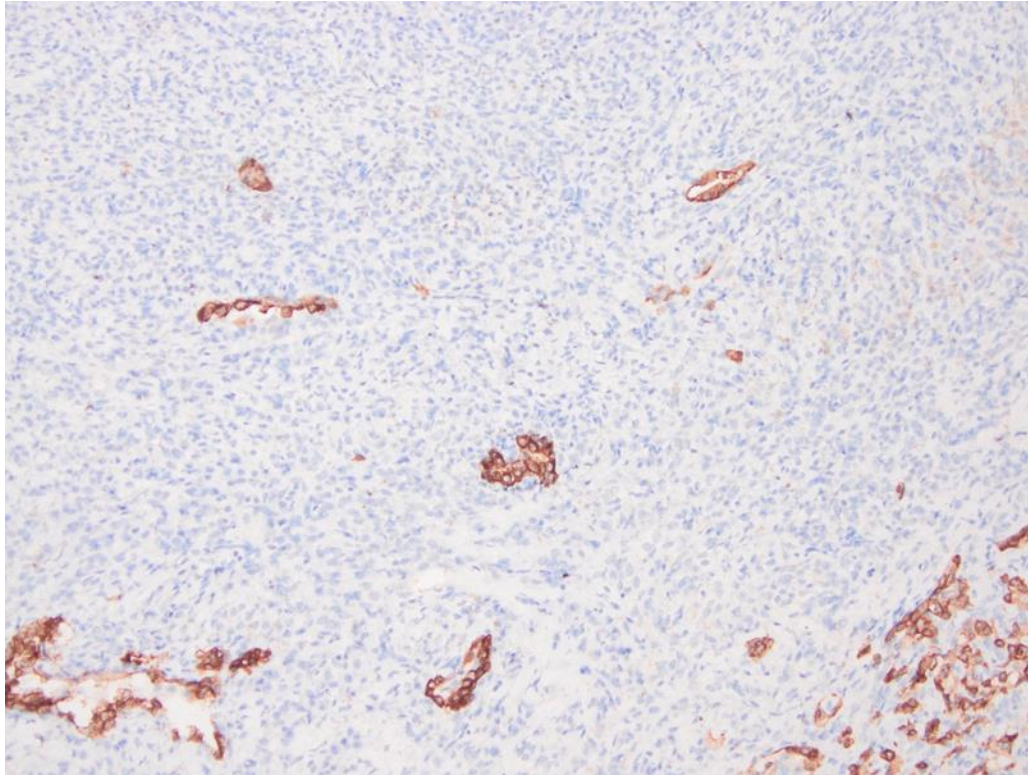
GATA3 – Mamma



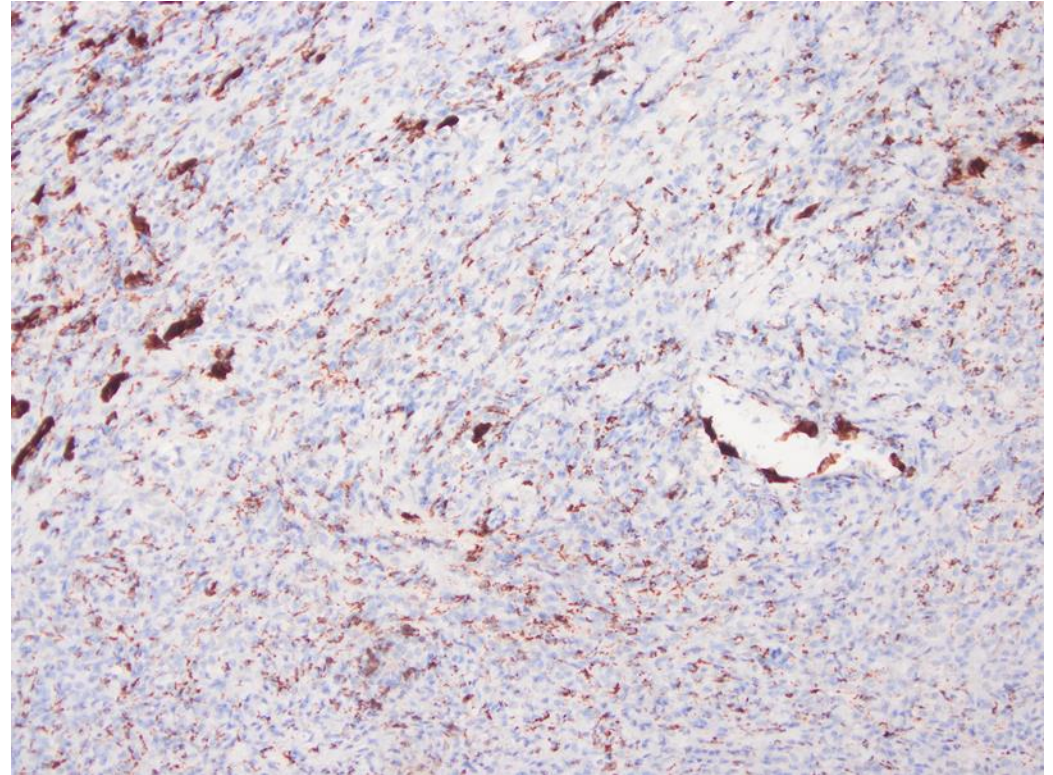
P40 – Plattenepithel



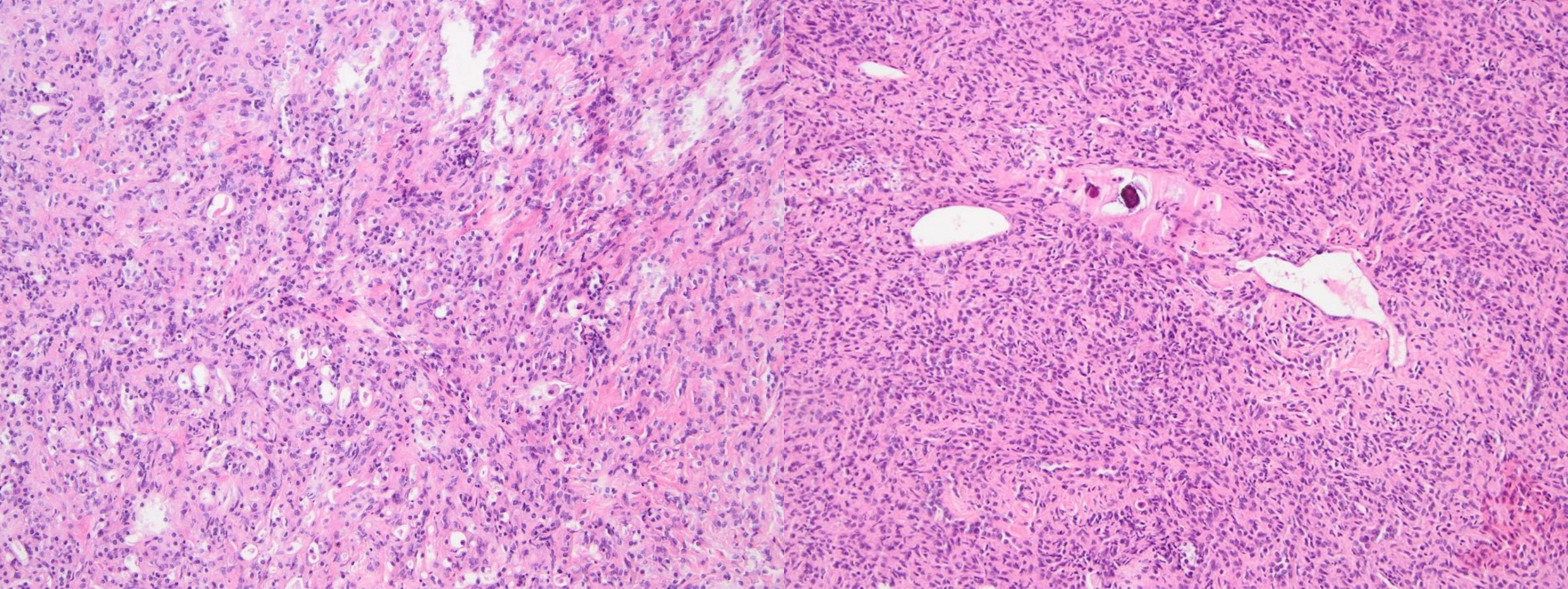
Pan-CK – Epithelialer Ursprung?

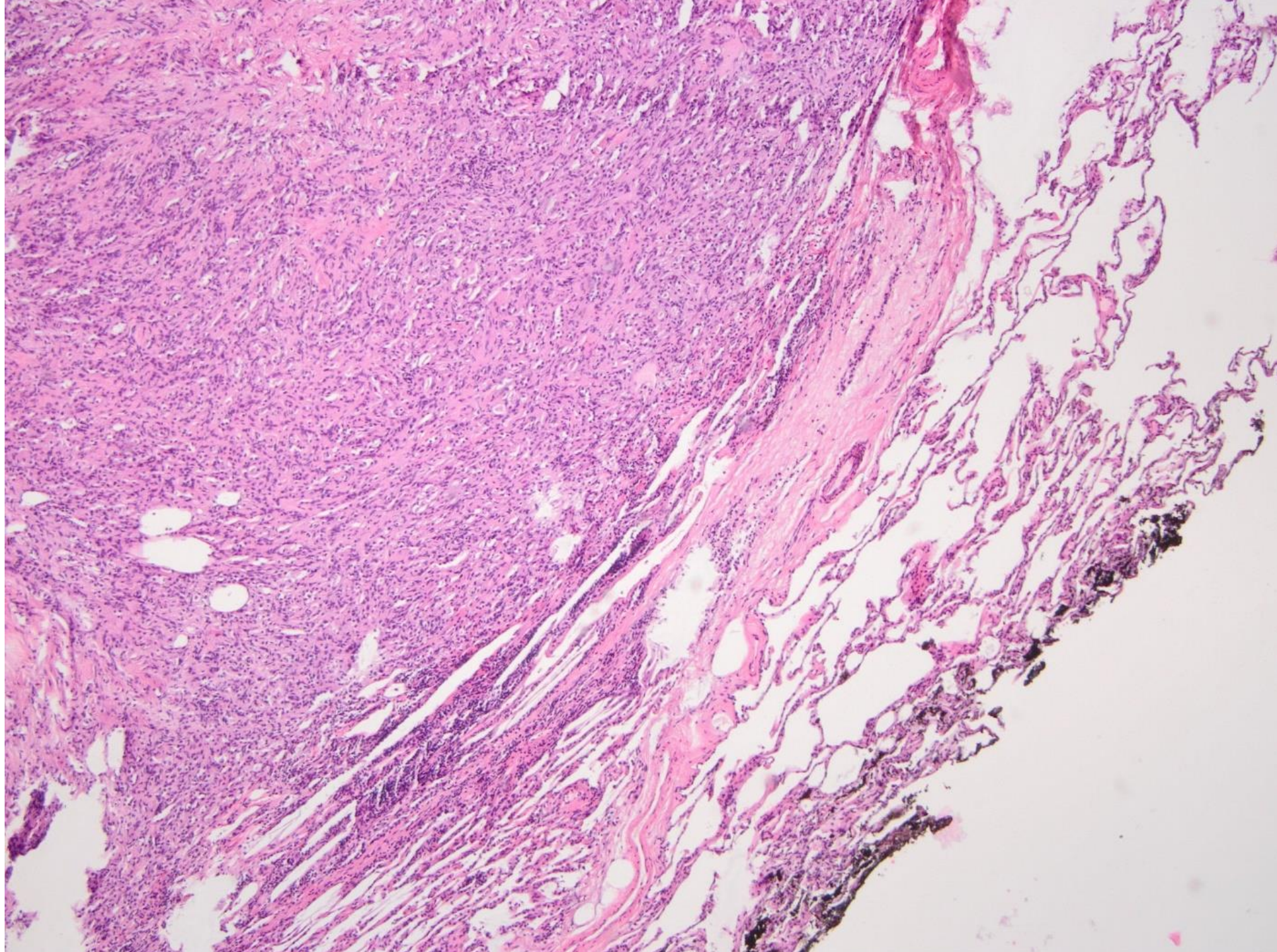


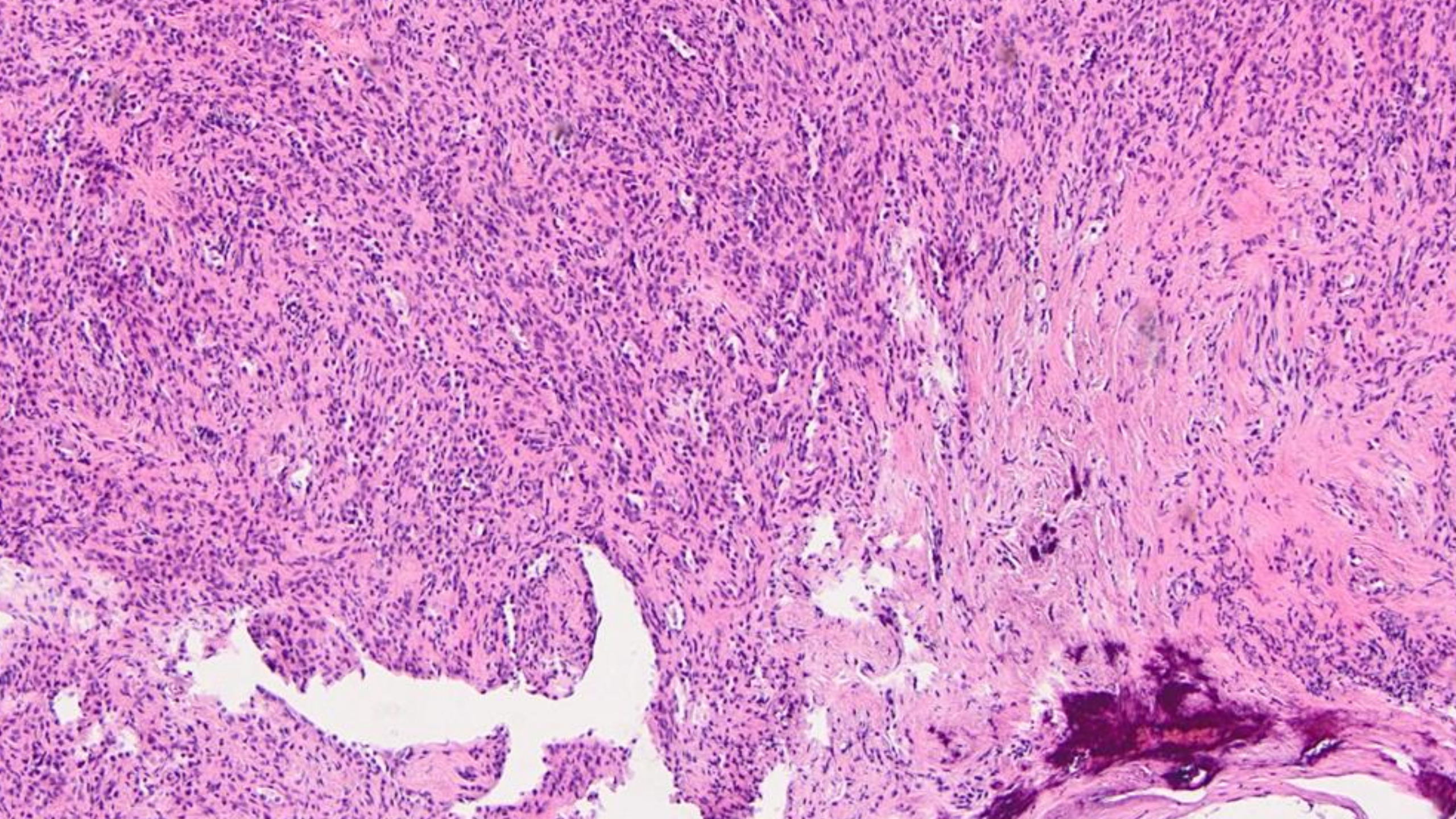
CD68 – Histiozytär?



Paraffin







Makroskopie (Bsp.)

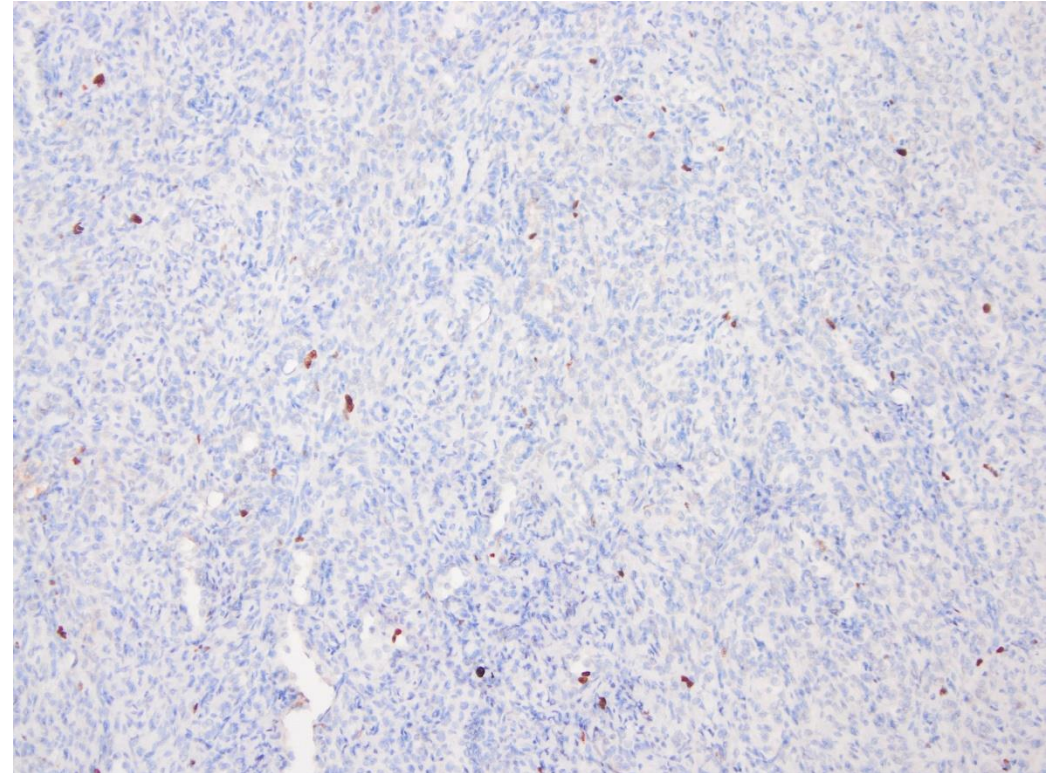
- gut umschrieben
- Schnittfläche:
 - grau-weißlich bis gelblich
 - hämorrhagische Areale
 - zystische Abschnitte
 - teilweise Verkalkungen
- Durchschnitt 2,8 cm groß (0,4-8,2 cm)



CD31 – Endothelialer Ursprung?

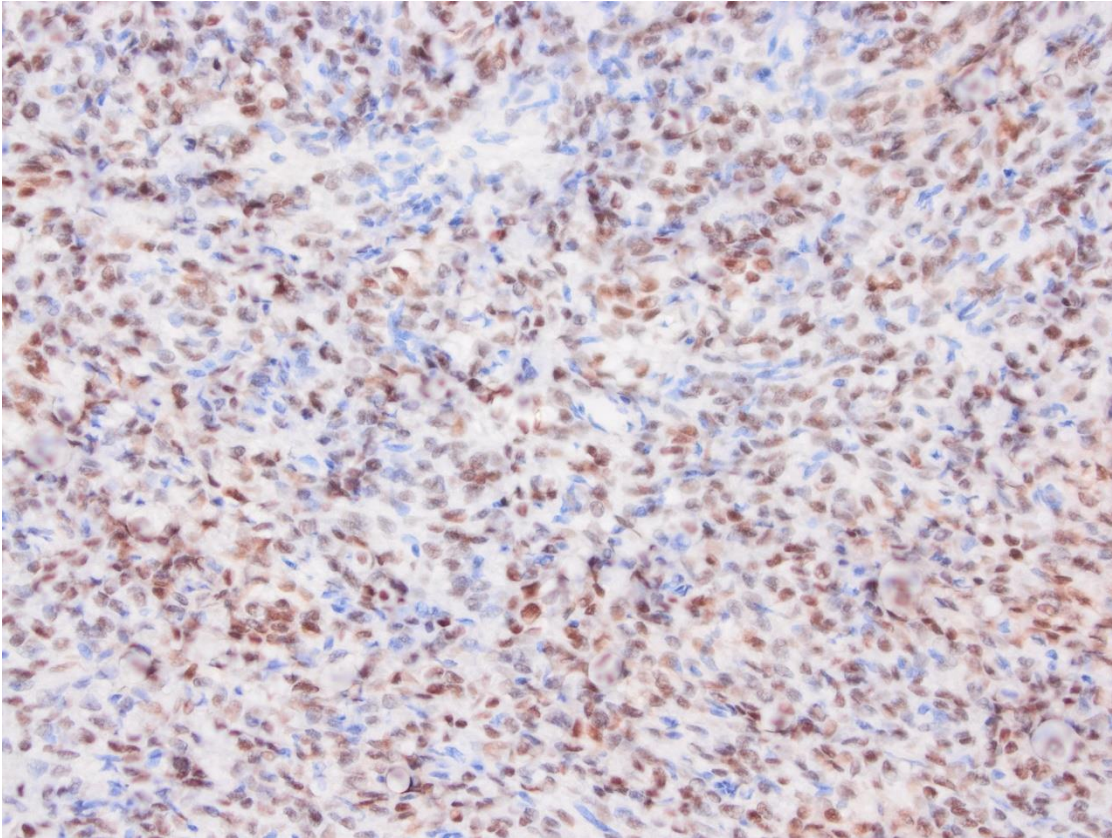


Ki-67 – proliferative Aktivität

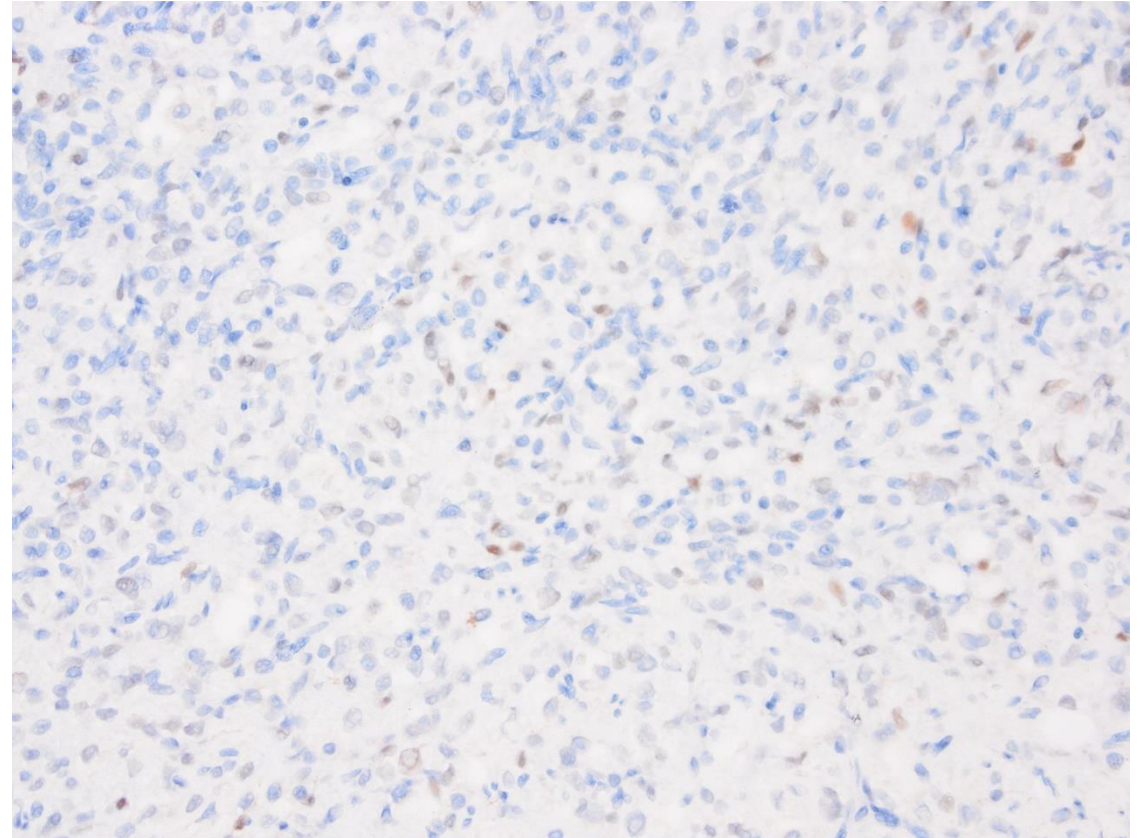


Sklerosierendes Pneumozytom?!

TTF1 – Oberflächenzellen+Stromazellen!



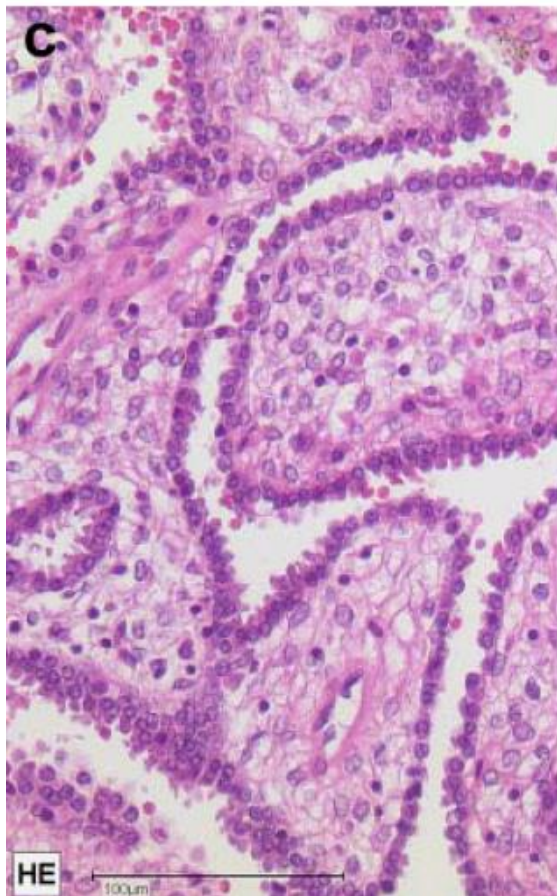
PR – Stromazellen !



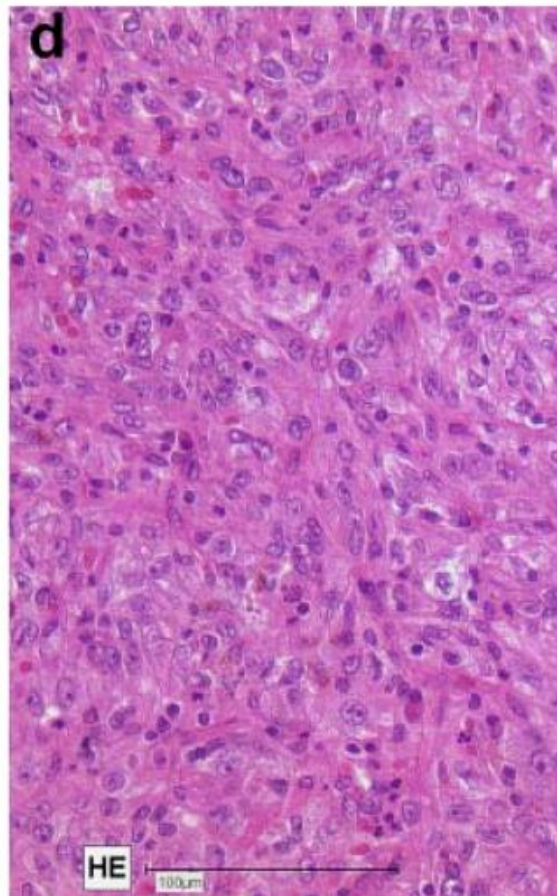
Definition

- Seltene Neoplasie pneumozytären Ursprungs (Alveolarepithel)
- **2 Zelltypen:**
 - a) **Oberflächenzellen** die Typ II Pneumozyten ähneln
 - b) **Runde Stromazellen**
- Erstbeschreibung 1956 (Liebow, Hubbell) als „sklerosierendes Hämangiom“ der Lunge.

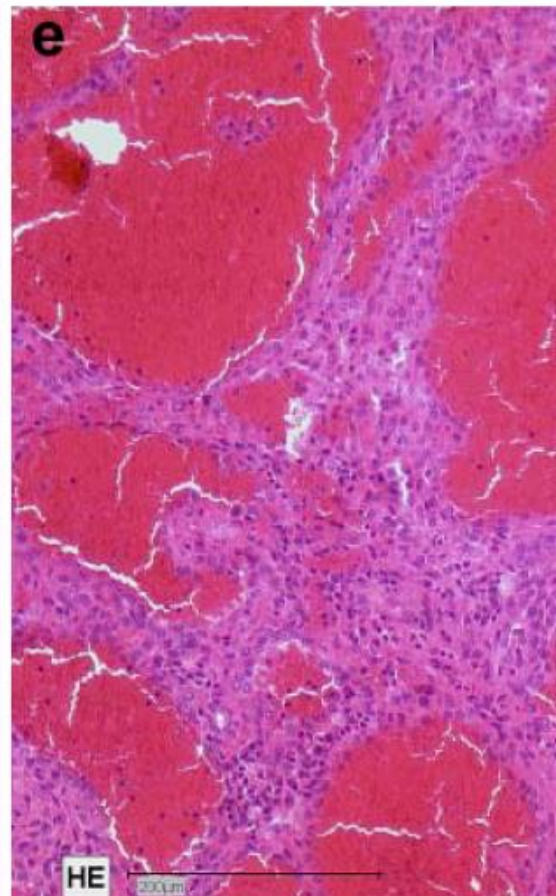
Verschiedene Wachstumsmuster



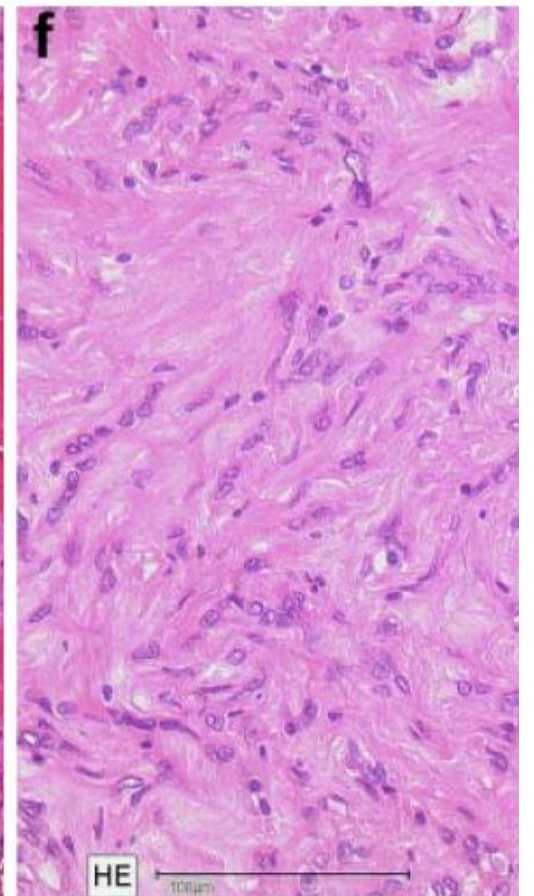
papillär



solide



hämangiomatoid



sklerosierend

Histologie

- Hauptmerkmal: 2 neoplastische Zelltypen

Oberflächenzellen (Typ II – like)

Runde Stromazellen

- wenig Mitosen, Ki-67 niedrig
- Spalträume
- intratumoral bunte Entzündung
- Fibrose mit Kalzifizierungen
- keine Kapsel / Pseudokapsel, randlich Entzündung

Epidemiologie

- 1-5% der Lungentumoren sind benigne
- Pneumozytom
 - Europa 3-5 % der benignen Lungentumore
 - Asien 30%
- Altersspektrum 11.-80. LJ.
- Maximum 5. Lebensdekade
- Frauen > Männer (5x)
- Zählt zu den gutartigen epithelialen Lungentumoren, auch wenn sehr selten Lymphknotenmetastasen beschrieben worden sind.
- ICD-O: M8832/0 (WHO Classification of Tumors 2021)

Copyright © 2003 The Yonsei University College of Medicine

Sclerosing Hemangioma with Lymph Node Metastasis

Kyung Hee Kim,^{✉1} Hae Joung Sul,² and Dae Young Kang²

¹Department of Pathology, Eulji University Hospital, Daejeon, Korea.

²Department of Pathology, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea.

✉Reprint address: requests to Dr. Kyung Hee Kim, Department of Pathology, Eulji University Hospital, 24-14 Mok-dong, Jung-gu, Daejeon 301-808, Korea. Tel: 82-42-259-1719, Fax: 82-42-259-1494, Email: phone330@emc.eulji.ac.kr

Received April 12, 2002; Accepted July 10, 2002.

Case Report | [Published: 14 July 2020](#)

Pulmonary sclerosing pneumocytoma with mediastinal lymph node metastasis: a case report

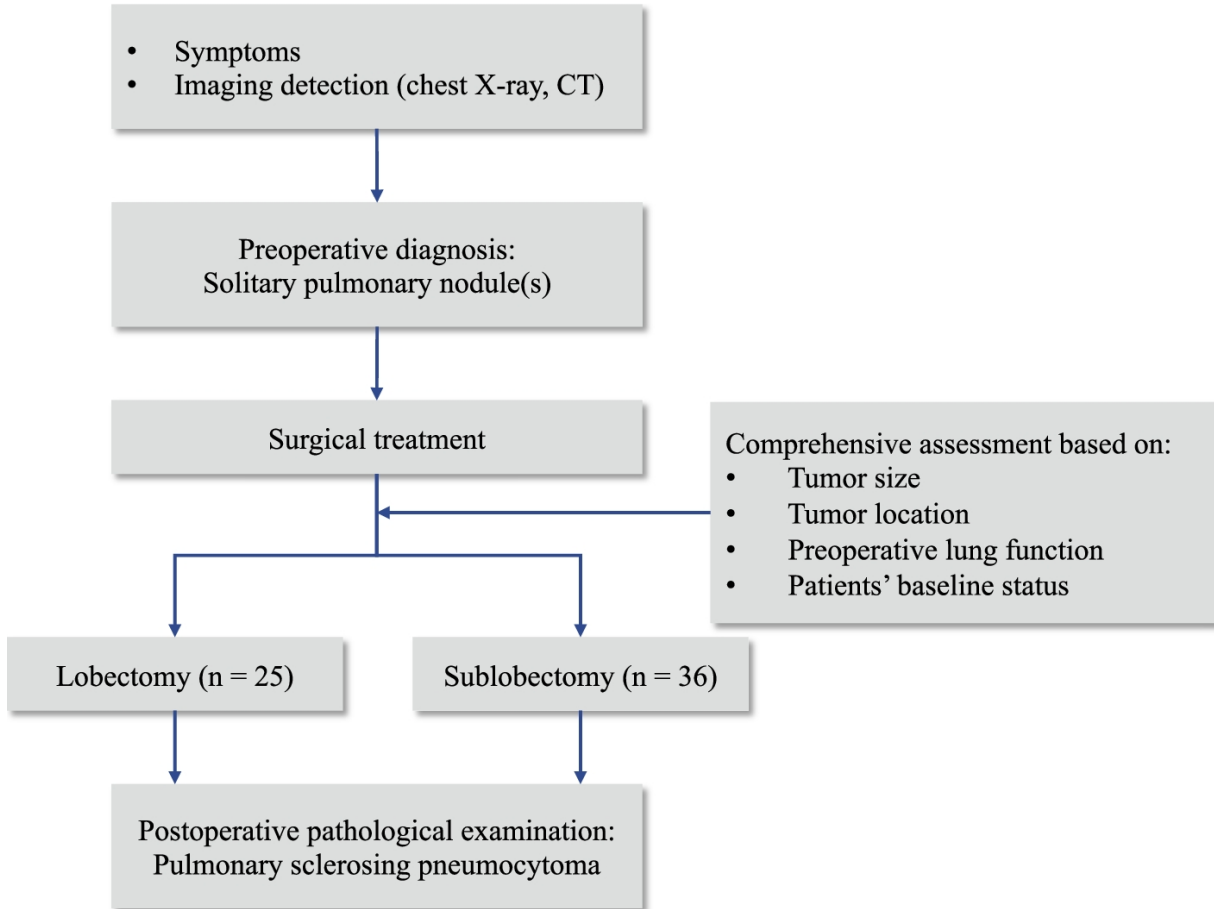
[Gökhan Kocaman](#) [✉], [Mustafa Bülent Yenigün](#), [Cevriye Cansız Ersöz](#), [Serpil Dizbay Sak](#) & [Serkan Enön](#)

General Thoracic and Cardiovascular Surgery **69**, 142–146 (2021) | [Cite this article](#)

457 Accesses | **8** Citations | [Metrics](#)

Bislang 27 Fälle mit Lymphknoten-Metastasen publiziert

Pneumozytom



Markers	Round cells (% of cases)	Surface cells (% of cases)
Pan-cytokeratin	-	+
EMA	+ membranous	+ membranous
Low molecular weight keratin (CAM 5.2)	+ focal (17%)	+
Cytokeratin 7	+ focal (31%)	+
Cytokeratin 20	-	-
High molecular weight keratin (CK 5/6; K903)	-	-
TTF-1	+ nuclear (92%)	+ nuclear (97%)
Pro-Sp A and pro-SpB	-	+
Clara cell antigen	-	+
Vimentin	+	+
S-100 protein	-	-
SMA	-	-
Factor VIII	-	-
Calretinin	-	-
Estrogen receptors	+ (7%)	-
Progesterone receptors	+ (61%)	-
Chromogranin	-	-
Synaptophysin	-	-
Leu-7	-	-

Ätiologie und Pathogenese

- unbekannt
- spekulativ:
 - hormonelle Faktoren
 - Einnahme pflanzlicher Schmerzmittel (z.B.Chinesische Engelwurz,...)
 - Umwelteinflüsse
 - ...
- AKT1 Mutation (Zellproliferation,..)
- Beta-Catenin Mutation
- auch: PTEN, BRAF V600E, BLM, KMT2D

Diagnose:
Sklerosierendes Pneumozytom

Danke für Ihre Aufmerksamkeit.

-Rätsellecke -Pathologie - Hannover -

Der Biomarker HRD – Homologe Rekombination Defizienz

Übersichtsvortrag

N. Wethkamp



Pathologisches Institut

„Hallmarks of Cancer“

„Genomischer Stress“

- Strahlung
- DNA-Replikationsfehler
- ROS
- ...

Σ : ~ 60.000 DNA-Schäden / Zelle / Tag*

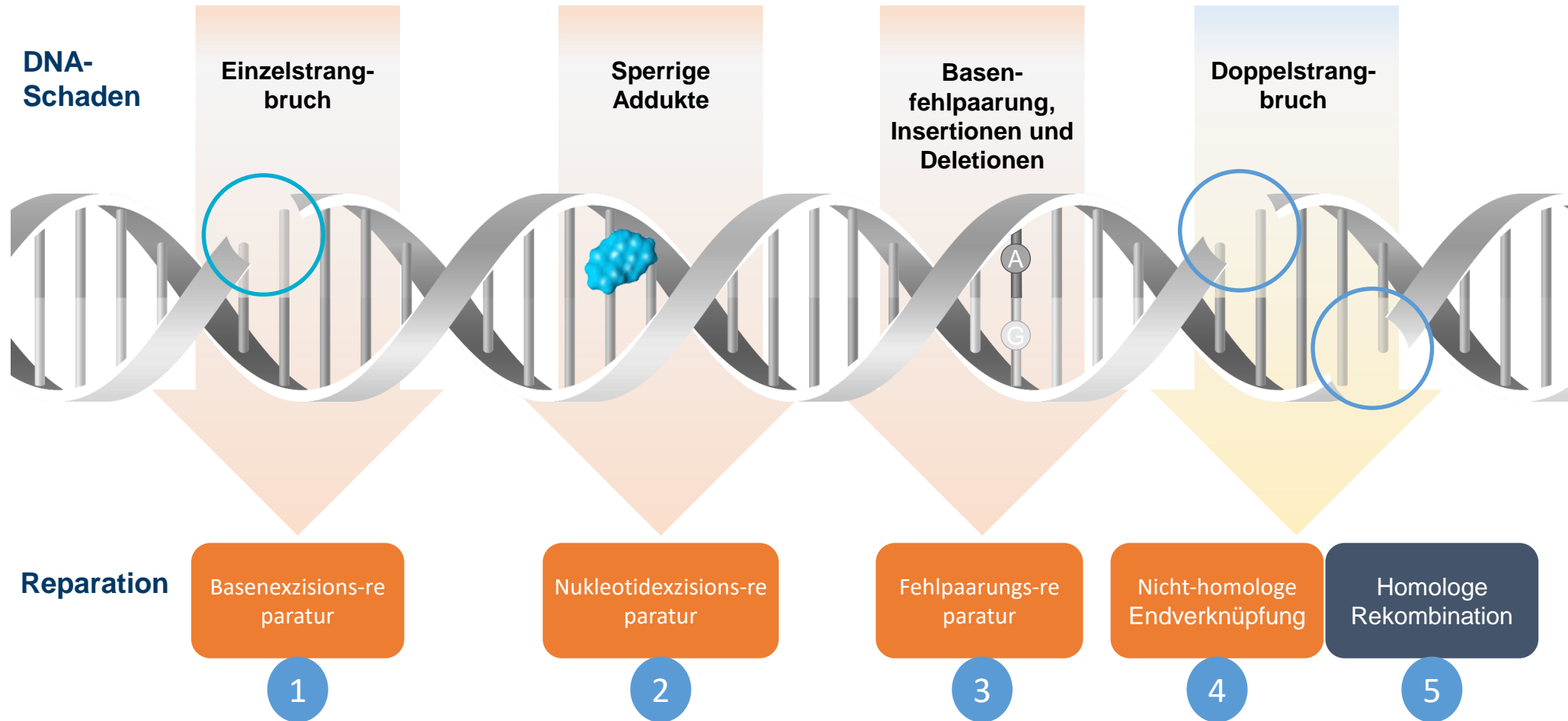
Fehlerhafte DNA-Reparatur



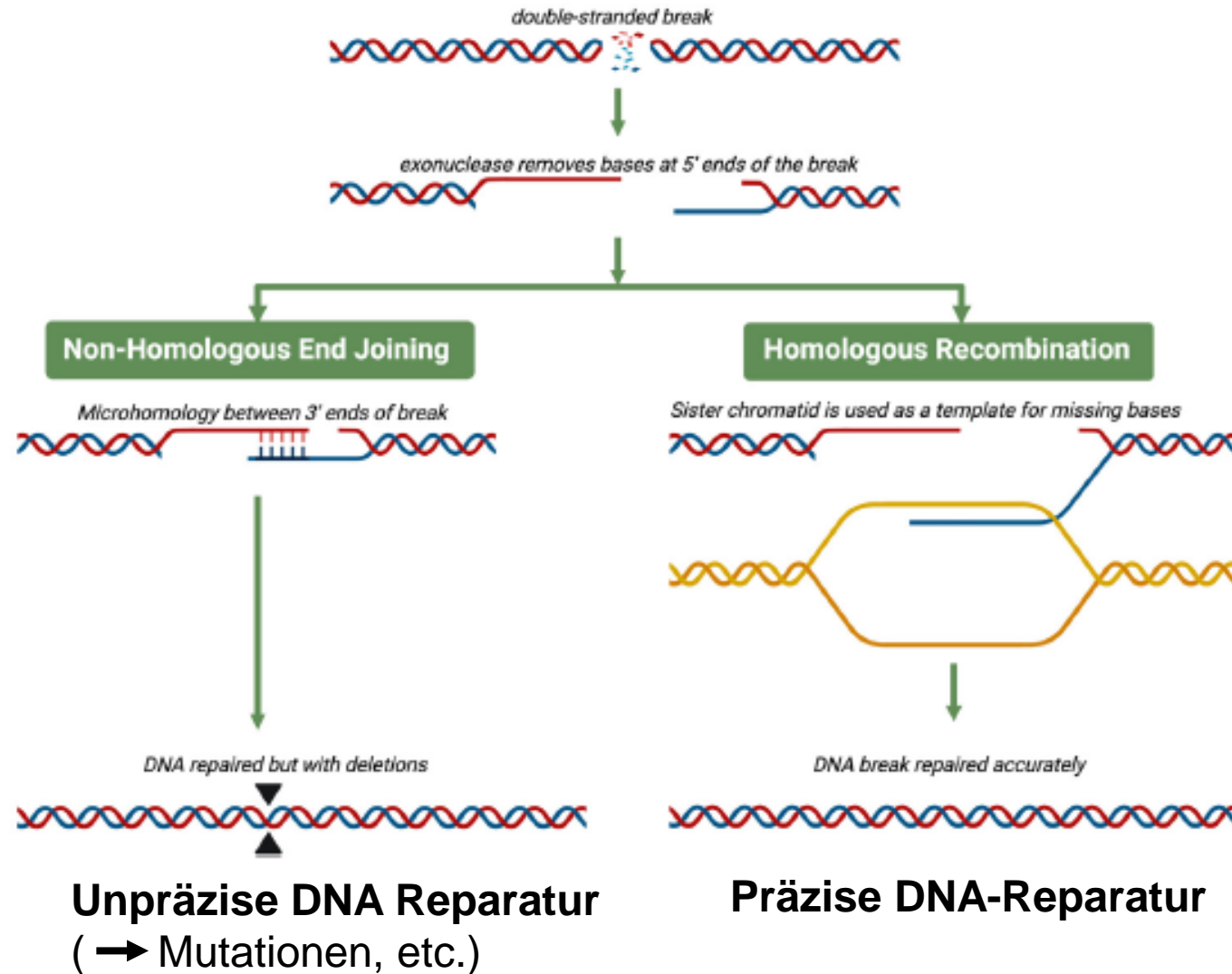
Hanahan & Weinberg, 2011

* Bernstein et al., 2012

Mechanismen der DNA-Reparatur



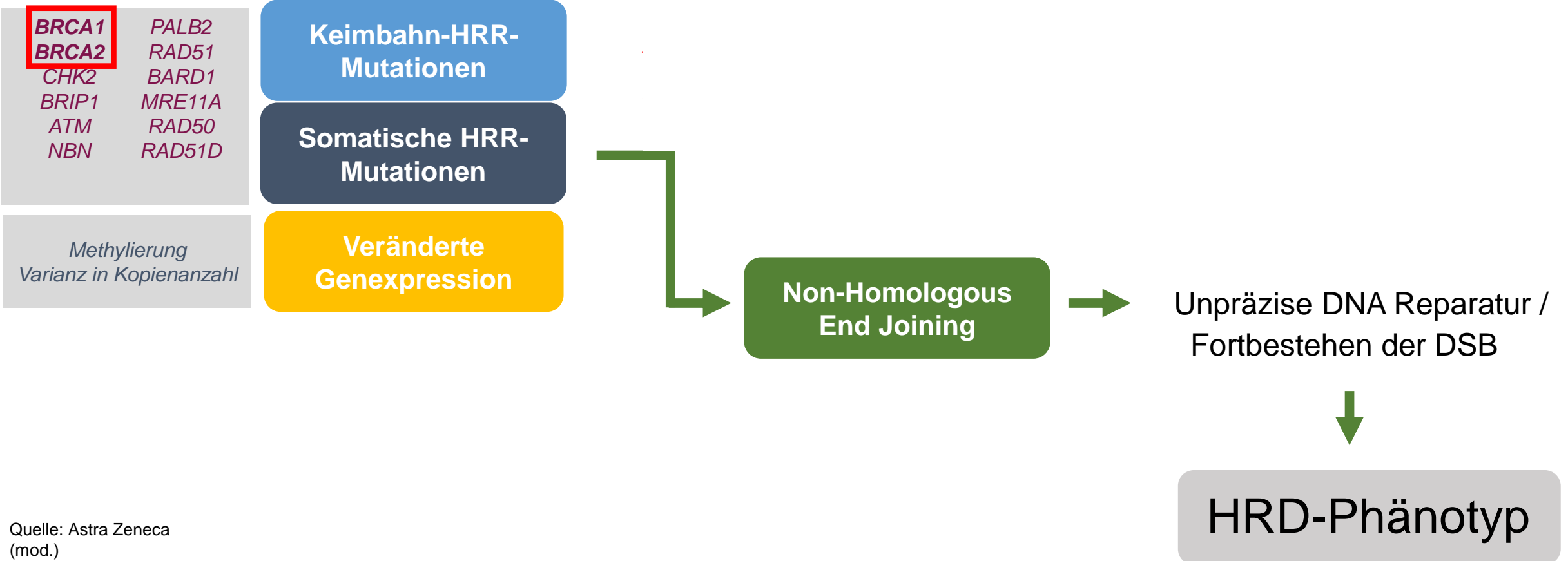
DNA-Reparatur: DNA-Doppelstrangbrüche



Homologer DNA-Bereich
auf Schwester-
Chromatid dient
als Matrize!

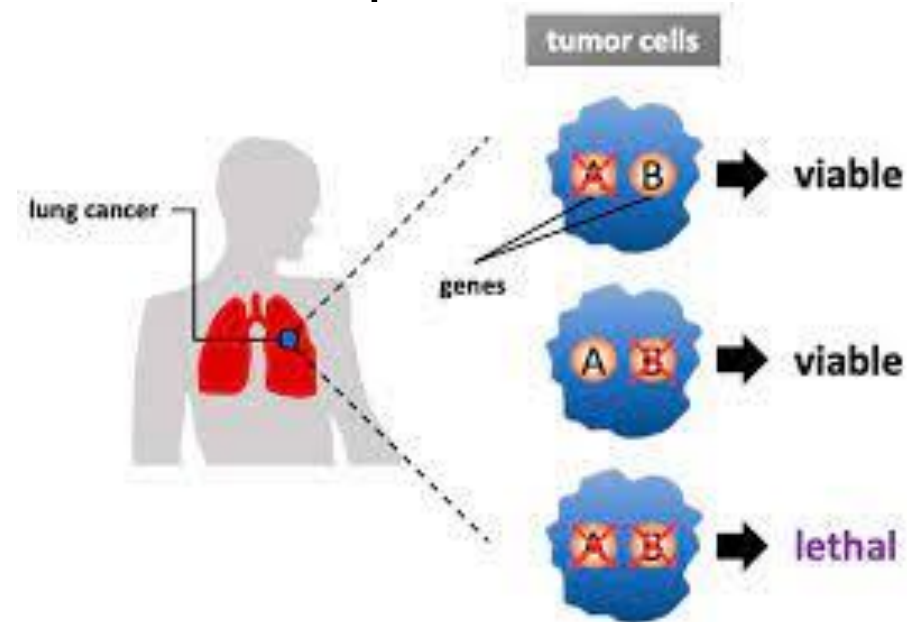
Die Homologe Rekombination kann gestört sein

Genomische Aberration in HRR-Genen



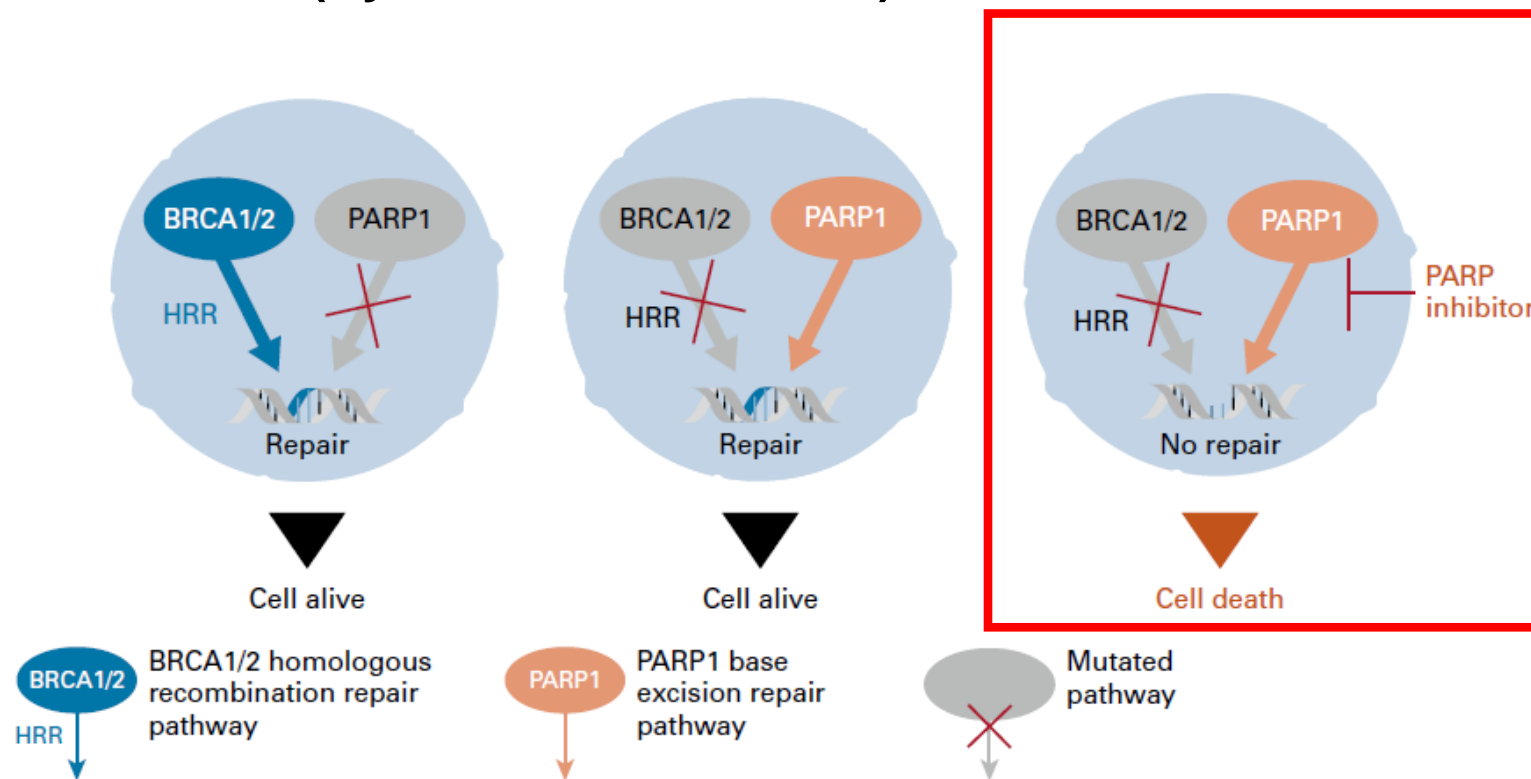
HRD – Biomarker für eine PARPi-Therapie

- PARP - Poly (ADP-Ribose) Polymerase
- PARP-Familie umfasst aktuell 17 Proteine (→ PARP1)
- spielen eine Schlüsselrolle bei der Basenexzisions-DNA Reparatur
- Therapiekonzept von PARPi beruht auf dem Prinzip der „**Synthetischen Letalität**“:



HRD – Biomarker für eine PARPi-Therapie

Wirkungsweise von PARPi (Synthetische Letalität):



~50% der Ovarialkarzinome sind HRD+

Gourley et al., JCO, 2019 (mod.)

➔ PARP-Inhibition in HRD-positiven Zellen induziert den Zelltod (Selektive Therapie – kein Effekt auf „normale Zellen“)

Nachweis von HRD Positivität

Mutationsanalyse von BRCA und weiterer HRR-Gene mittels NGS-Sequenzierung

- Kommerzielle NGS-Panels verfügbar zur HRR-Mutationsanalyse



TSO500


HRR-Panel


HRR-Panel


OCA-Panel


HANDLE HRR NGS Panel

 **Ergebnis:** Liste von „veränderten“ Genen... **funktionelle Relevanz der Varianten?**
(führt die Variante zu einem HRR Funktionsverlust?)

Bewertung von Genvarianten

Variante: BRCA2:
p.Q499*, c.1495C>T ???

Fragliche Aspekte:

- Ist Variante beschrieben, wenn Ja wie?
- Auftreten der Variante in der Bevölkerung
- Ist die Variante mit Auftreten von Krankheiten assoziiert?
Tritt Variante familiär gehäuft auf?
- Hat Variante Effekt auf Proteinfunktion?
- Ist Variante phylogenetisch konserviert?
- ...

[Sharon E. Plon et al., Human Mutation 29:1282-1291, 2008](#)

Klasse 1	Klinisch nicht relevant	nicht pathogen
Klasse 2		Wahrscheinlich nicht pathogen
Klasse 3	?	Signifikanz unklar
Klasse 4	Klinisch relevant	Wahrscheinlich pathogen
Klasse 5		pathogen HRD+

Datenbank-Recherche

HRR-Mutation vs. HRD vs. BRCAness

Pathogene BRCA Mutation (HRR-Gen)



HRD+

Pathogene Mutation im anderen HRR-Gen



HRR+



HRD+
(BRCAness)

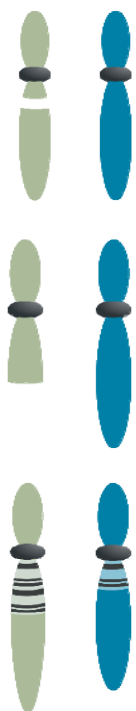
Unklare Mutation im HRR-Gen



?

Nachweis von HRD⁺ über „Genomic Scars“

Biomarker für Genomic Scars:



Loss of Heterozygosity (LOH):

Verlust der Heterozygotie, d. h. Vorliegen von Einzelallelen

Telomeric Allelic Imbalance (TAI):

Diskrepanz in der 1:1-Allelrate am Chromosomenende (Telomer)

Large-Scale State Transitions (LST):

Große Umlagerungen zwischen

- Regionen mit normaler und veränderter DNA
- Regionen mit jeweils veränderter DNA

GI-
Score

HRD: Bestimmung des „cut off“ Wertes

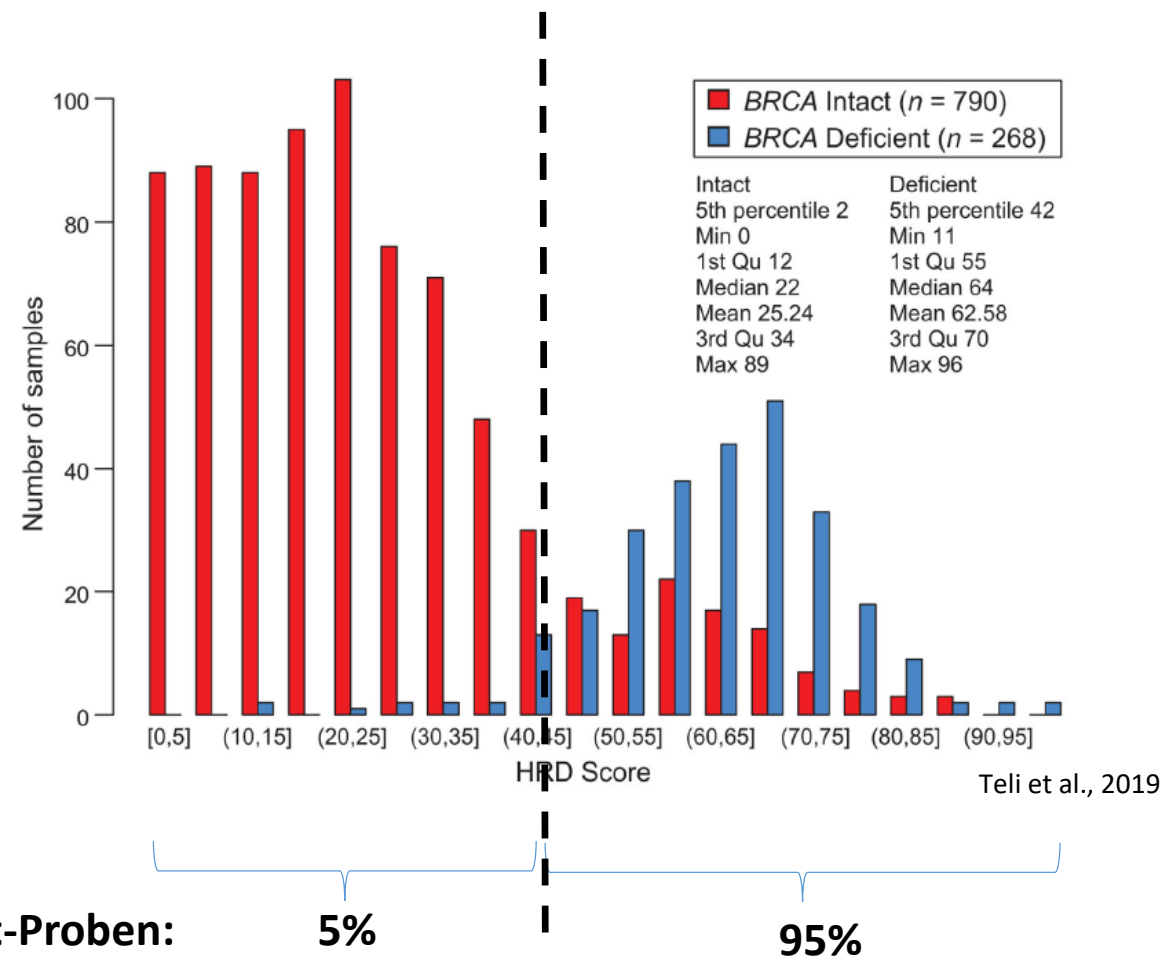


- GIS: „Anzahl“ der Chromosomalen Veränderungen (LOH/TAI/LST) → cut off ≥ 42
- Annahme: alle BRCAmut sind HRD+
- Vorgabe: Assay soll sehr sensitiv sein (95%)



HRD Score: 42

5. Percentile: HRD 42:



HRD-Diagnostik

MYRIAD
myChoice[®] CDx^{PLUS}

FOUNDATION[®] ONE[®] CDx
CDx BRCA LOH

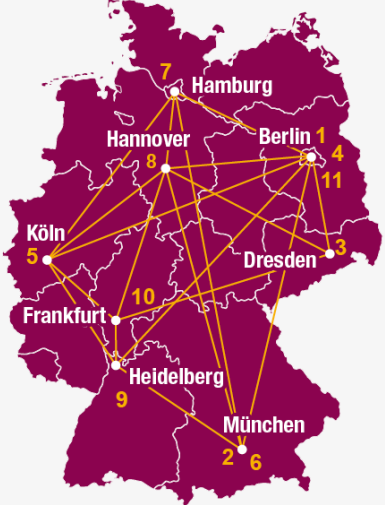
HRR Parameter	HRDpos	HRDneg
g/sBRCA1/2 LOH } TAI } mittl. HRD Score LST }	BRCA1/2 mut und/oder HDR Score ≥ 42	BRCA1/2 wt und HRD < 42
g/sBRCA1/2 LOH	BRCA1/2 mut und/oder LOH high d.h. ≥ 16	BRCA1/2 wt und LOH low d.h. < 16

➔ HRD-Nachweis erfolgt ausschließlich in Zentrallabors

➔ Flächendeckende Diagnostik-Versorgung?

HRD-Assay: Harmonisierungsstudie

Ziel: Validierung von lokalen Tests vs. Myriad myChoice Test

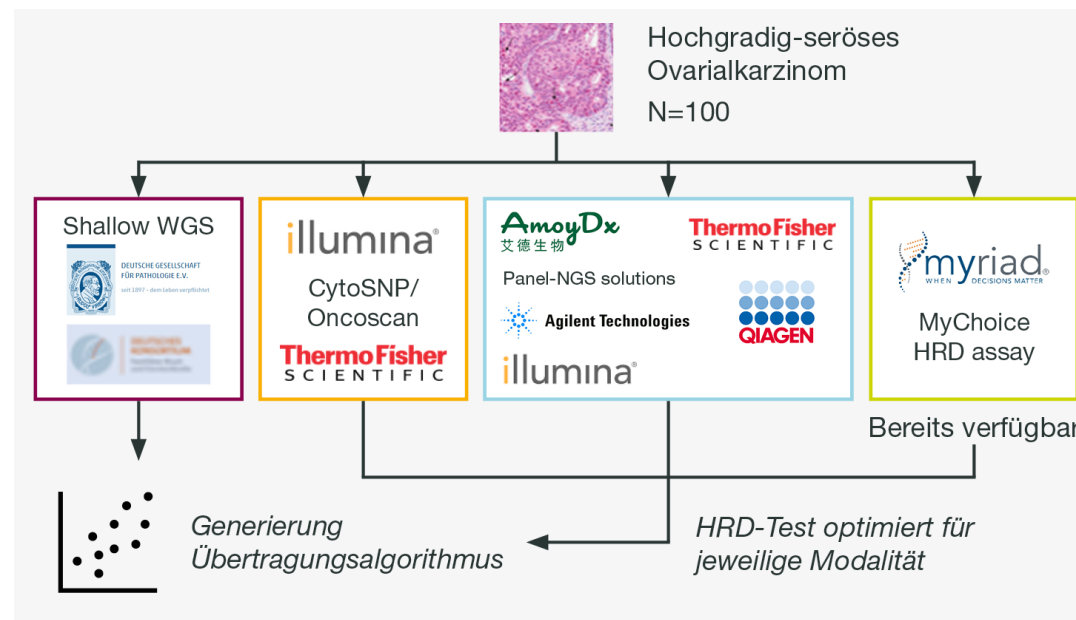


Kooperationsprojekt der NOGGO

- 1 **NOGGO e.V.**
Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie
Schwedenstr. 9 | 13359 Berlin
- 2 **Prof. Dr. Wilko Weichert**
Institut für Pathologie
Technische Universität München
Trogerstr. 18 | 81675 München
- 3 **Prof. Dr. Gustavo Baretton**
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Dresden
Schuberstr. 15 | 01307 Dresden
- 4 **Prof. Dr. Michael Hummel**
(Leitung Molekularpathologie)
Institut für Pathologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
- 5 **Prof. Dr. Sabine Merkelbach-Bruse**
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Str. 62 | 50937 Köln
- 6 **Prof Dr. Roland Rad**
(Bioinformatik)
Funktionelle Genomik, TranslaTUM
Technische Universität München
Einsteinstraße 25 | 81675 München
- 7 **Prof. Dr. Lukas Heukamp**
Institut für Pathologie und
Hämatopathologie
Fangdieckstr. 75a | 22547 Hamburg
- 8 **Prof. Dr. Ulrich Lehmann**
Institut für Pathologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1 | 30625 Hannover
- 9 **Prof. Dr. Albrecht Stenzinger**
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 224
06221 Heidelberg
- 10 **Prof. Dr. Peter Wild**
Institut für Pathologie
Universitätsklinikum Frankfurt
Theodor-Stern-Kay 7 | 60590 Frankfurt
- 11 **Prof. Dr. Ioana Braicu**
Klinik für Gynäkologie
Charité Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin

Tumor Bank Ovarian Cancer Netzwerk (TOC) und Bio-Statistiken

HRD-Assay: Harmonisierungsstudie



Verwendete Technologien:

- CytoSNP/OncoScan (MicroArray-basierte SNP-Analyse):
- Shallow Whole Genome Sequencing (Low Pass-/ Low-Coverage WGS):
- NGS-Panels:

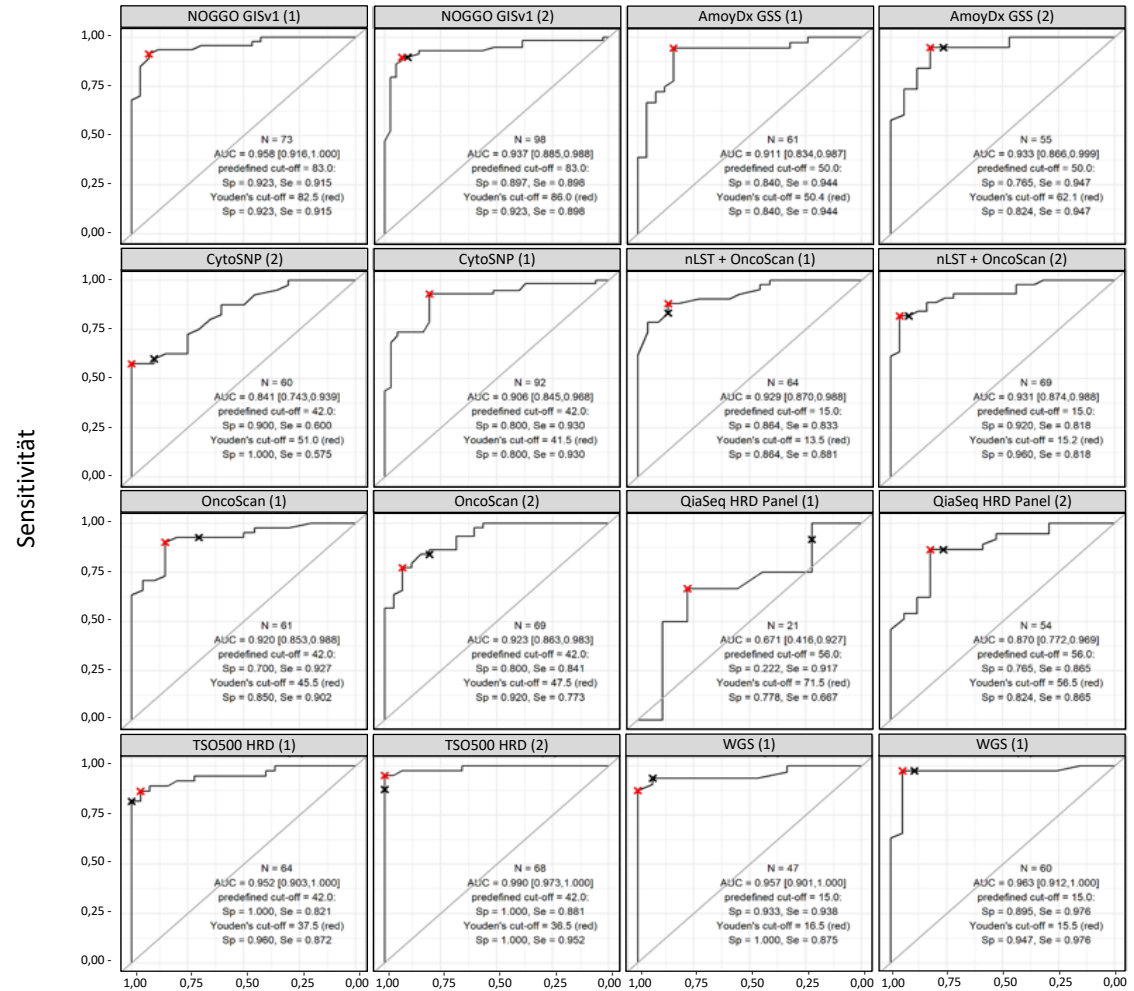
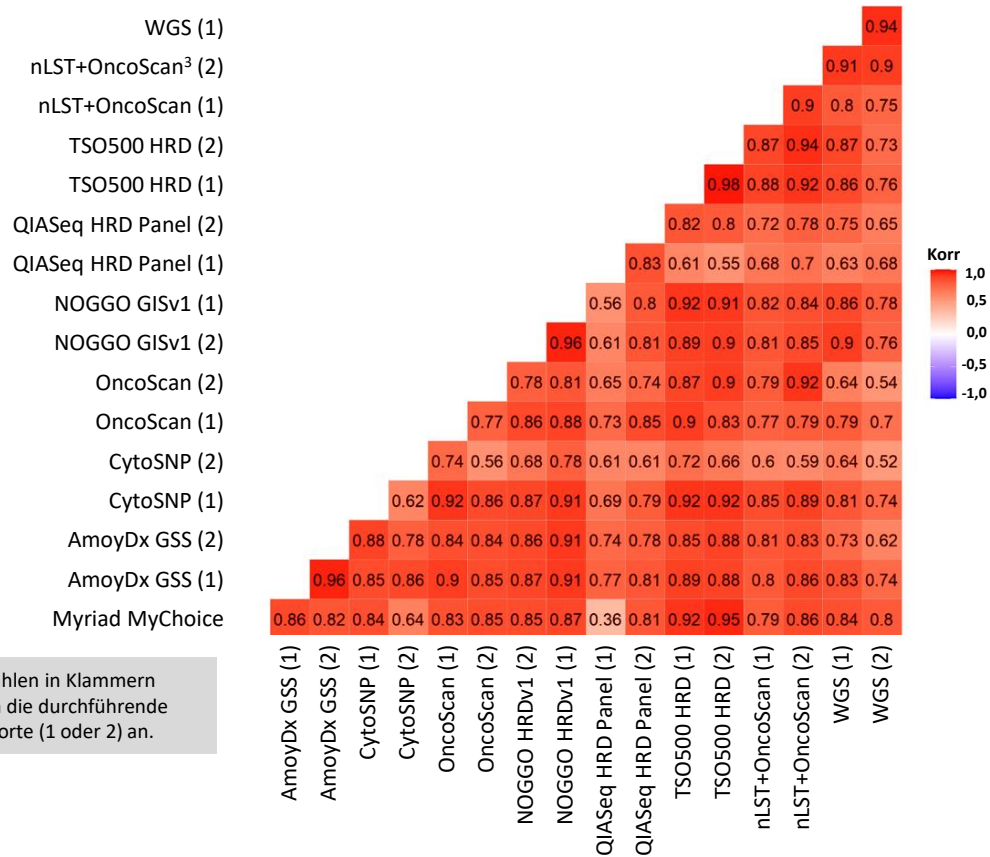
LOH/TAI/LST

BRCA



Ergebnis der Studie

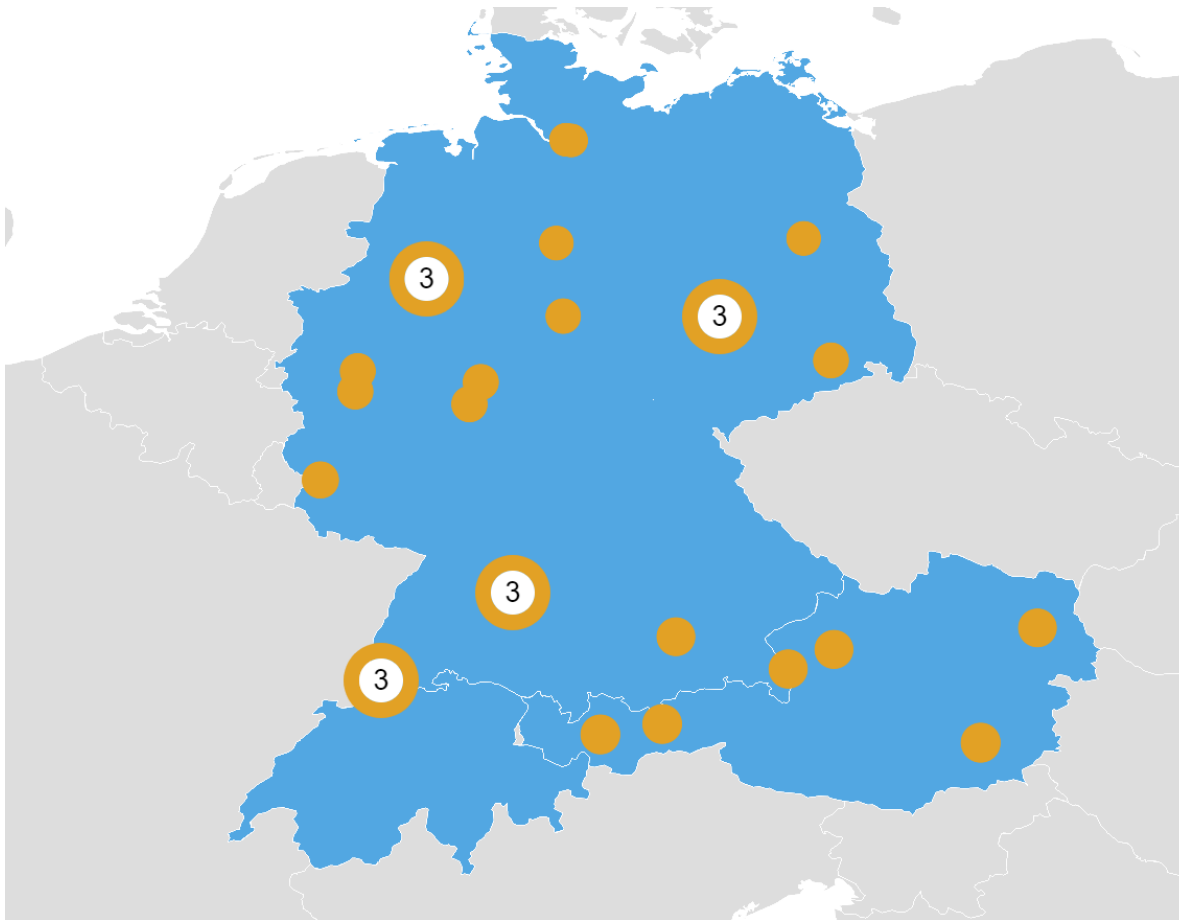
Hohe Konkordanz zwischen Myriad MyChoice® und 7 alternativen Assays



HRD-Ringversuch 2023

Jahr 2023

Ringversuch > HRD Ovarialkarzinom (MolPath)



QUIP

Qualitätssicherungs-
Initiative Pathologie GmbH

● Zertifizierte Pathologie (HRD)

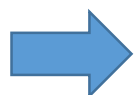


Flächendeckende, qualitätsgesicherte

HRD-Diagnostik verfügbar!

Derzeitige Zulassungssituation (Olaparib)

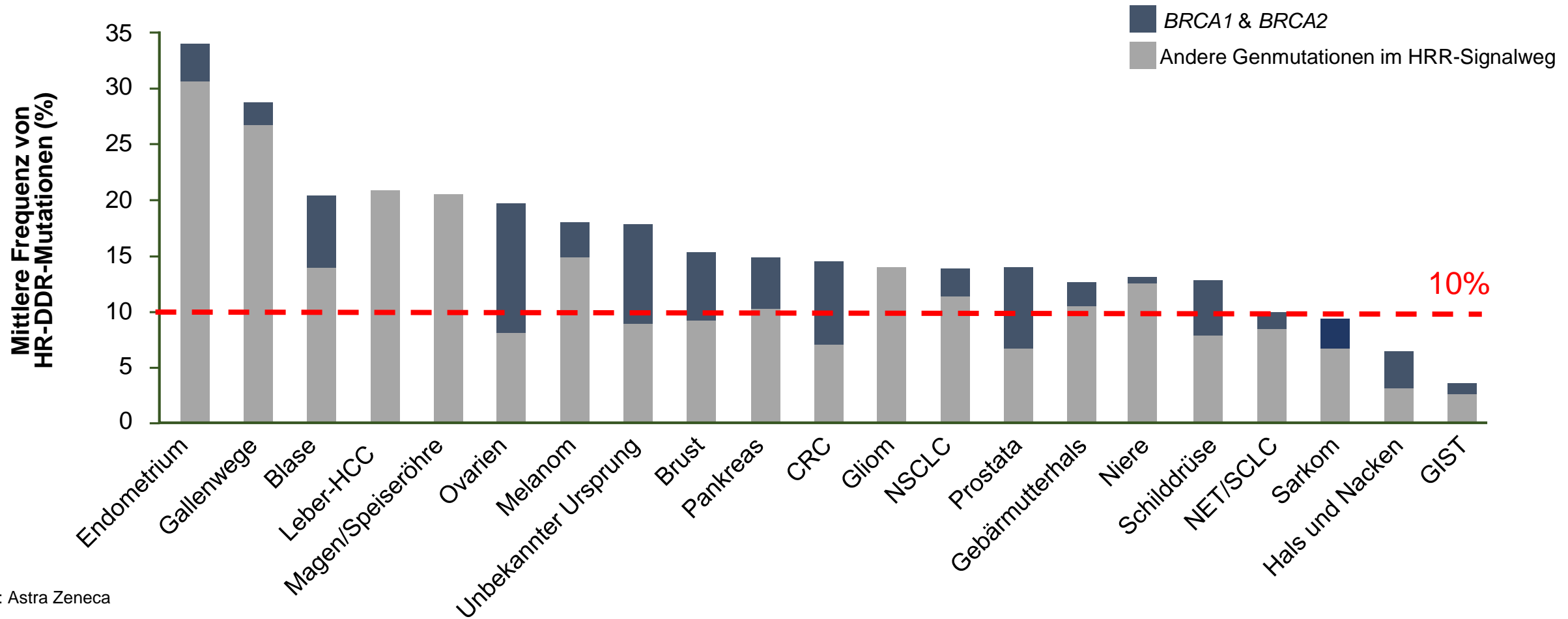
Entität	Biomarker	Anmerkung
Ovarialkarzinom	HRD+	Kombinationstherapie: Olaparib (Lynparza) mit Bevacizumab EMA + FDA
Prostatakarzinom	HRR+ sBRCAMut	Olaparib-Therapie (nur FDA) Olaparib-Therapie (EMA)
Mammakarzinom	gBRCAMut	Olaparib-Therapie
Pankreaskarzinom	gBRCAMut	Olaparib-Therapie



Auch zugelassen: Rucaparib (OvCa, PrCa), Niraparib (OvCa) und Talazoparib (MammaCa)

Ausblick: HRD in anderen Entitäten...

Häufigkeit von HRR-Mutationen



Zusammenfassung

- ✓ Genomische Instabilität ist eine Eigenschaft von Tumorzellen (fehlerhaftes DNA-Reparatursystem)
- ✓ Homologe Rekombination Reparatur (HRR) ist Teil der zellulären DNA-Reparatur
- ✓ Pathogene Mutationen in HRR-Genen (BRCA) führen zum HRD-Phänotypen
- ✓ HRD+ ist Biomarker für Ansprechen auf PARPi-Therapie (Ovarialkarzinom)
- ✓ HRD+ Nachweis kann über - HRR-Mutationsanalyse erfolgen (Bewertung von Mutationen)
 - über die Analyse von „Genomic Scars“ erfolgen (HRD Score)
- ✓ HRD-Analytik flächendeckend verfügbar



Vielen Dank
für
Ihre Aufmerksamkeit!

-Rätselecke -Pathologie - Hannover -



Pathologie & KI

Technik und Möglichkeiten

Gliederung

- Maschinelles Lernen (ML)
 - Definition und Einordnung
 - Warum jetzt?
- Künstliche neuronale Netze: Technik erklärt
- Anwendungsbeispiele in der Medizin
- Anwendungen in der Pathologie

Maschinelles Lernen – Definition

”Machine learning is a field of study that gives computers the ability to learn without being explicitly programmed.”

(Arthur Samuel, 1959)

Maschinelles Lernen – Definition

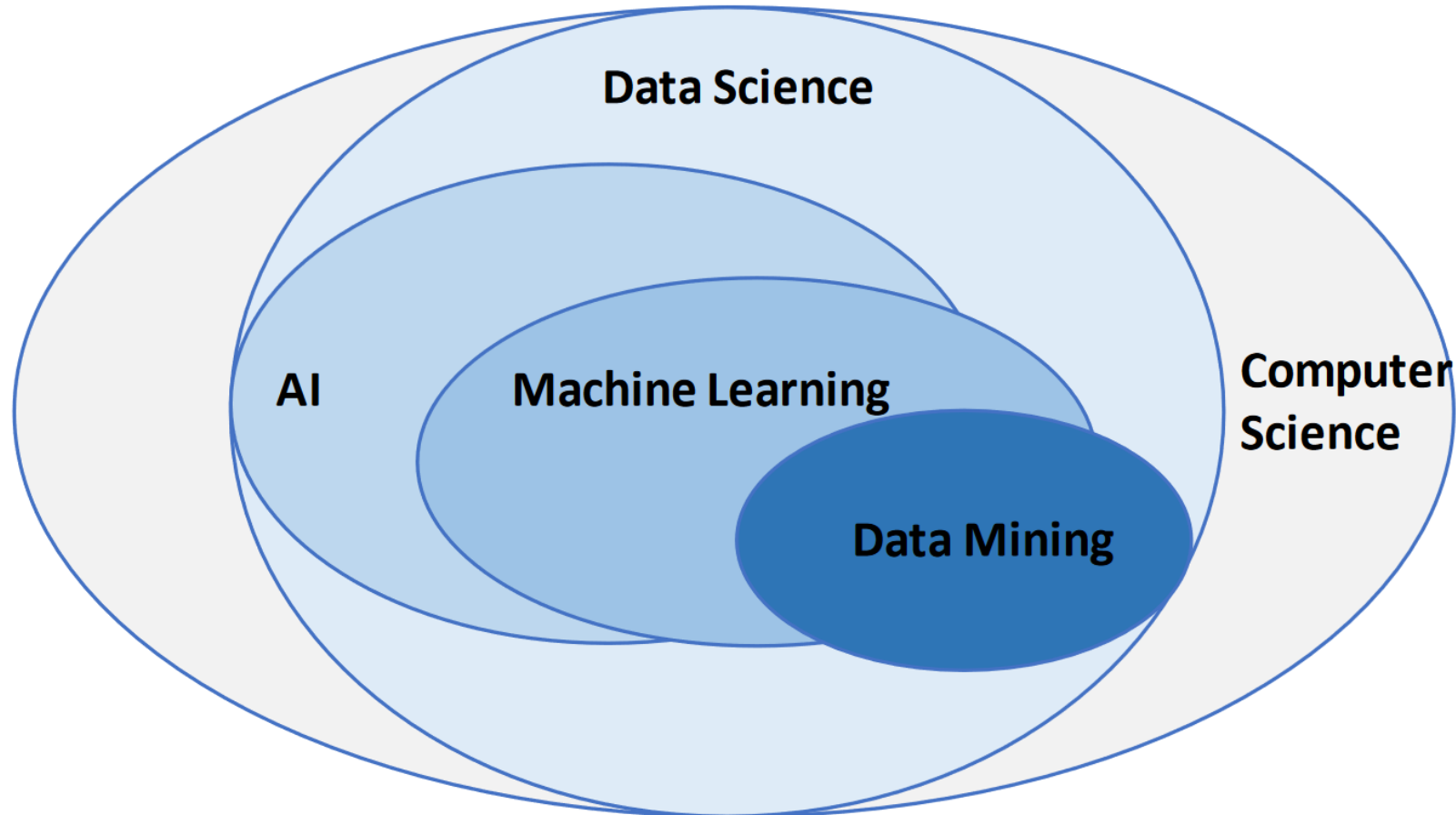
”Machine learning is a field of study that gives computers the ability to learn without being explicitly programmed.”

(Arthur Samuel, 1959)

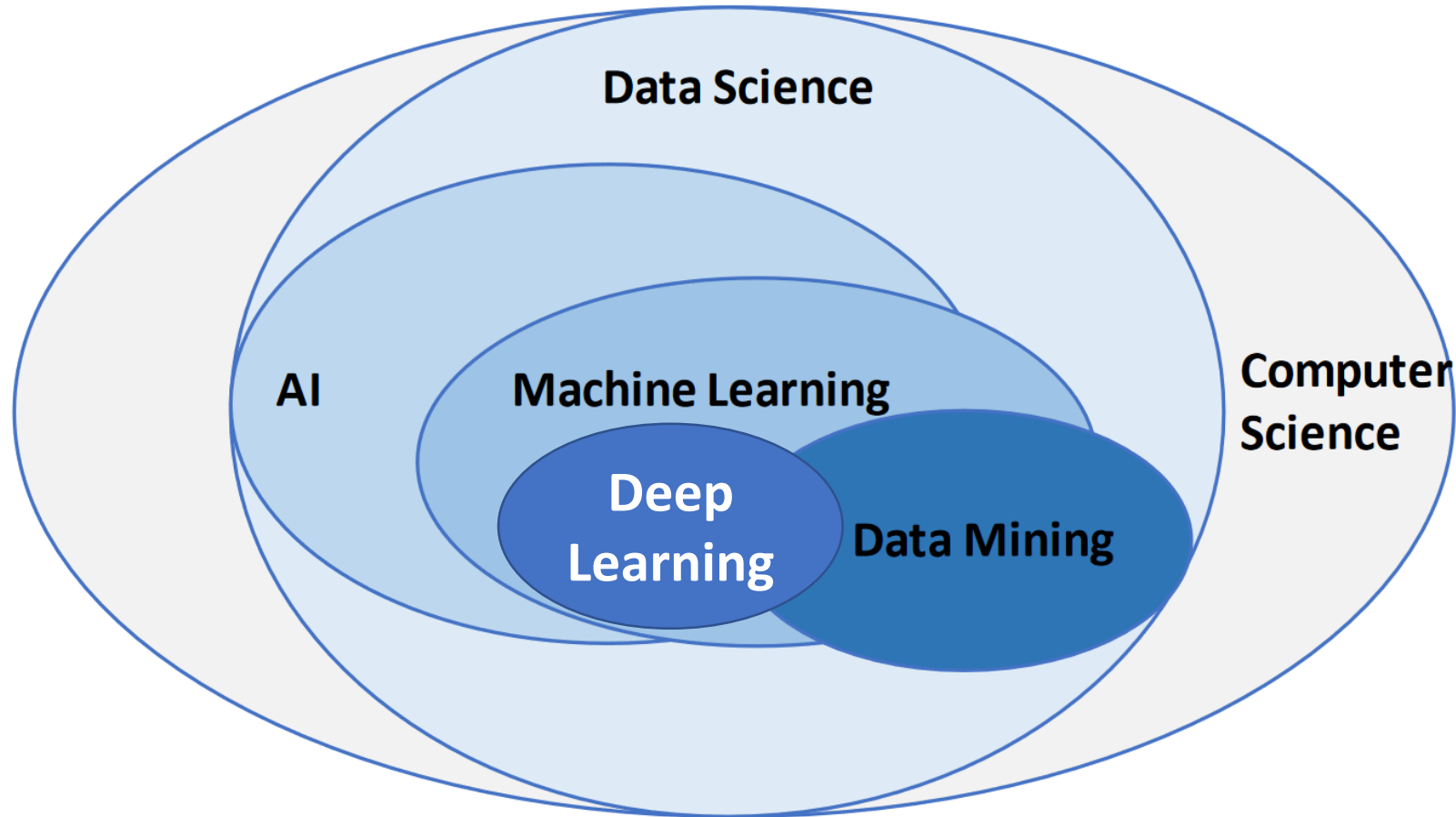
“Künstliche Intelligenz” ..?

Eine Disziplin die u.a. ML nutzt um „kognitive Funktionen“ nachzubilden.

Maschinelles Lernen – Einordnung



Maschinelles Lernen – Einordnung



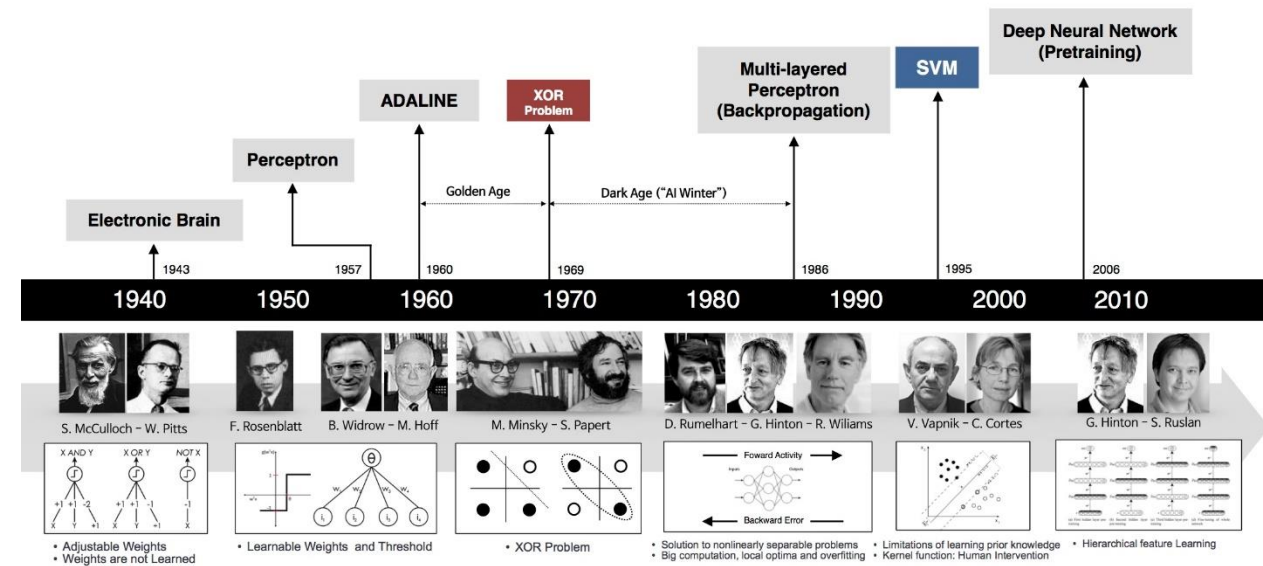
Maschinelles Lernen – Warum jetzt?

3 Wichtige Erfolgsfaktoren

Maschinelles Lernen – Warum jetzt?

3 Wichtige Erfolgsfaktoren

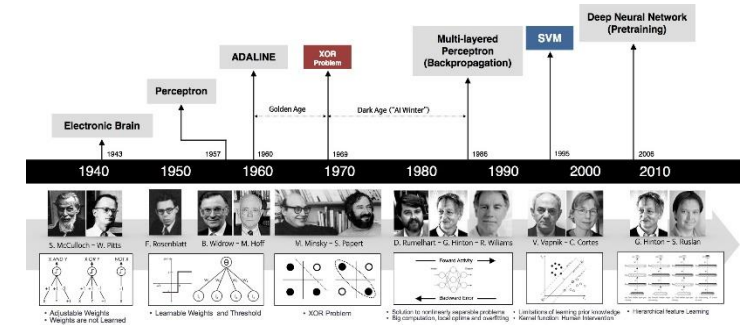
1. Algorithmen ..lange bekannt
2. Daten
3. Rechenleistung



Maschinelles Lernen – Warum jetzt?

3 Wichtige Erfolgsfaktoren

1. Algorithmen ..lange bekannt
2. Daten .. exp. Wachstum dank Digitalisierung
3. Rechenleistung

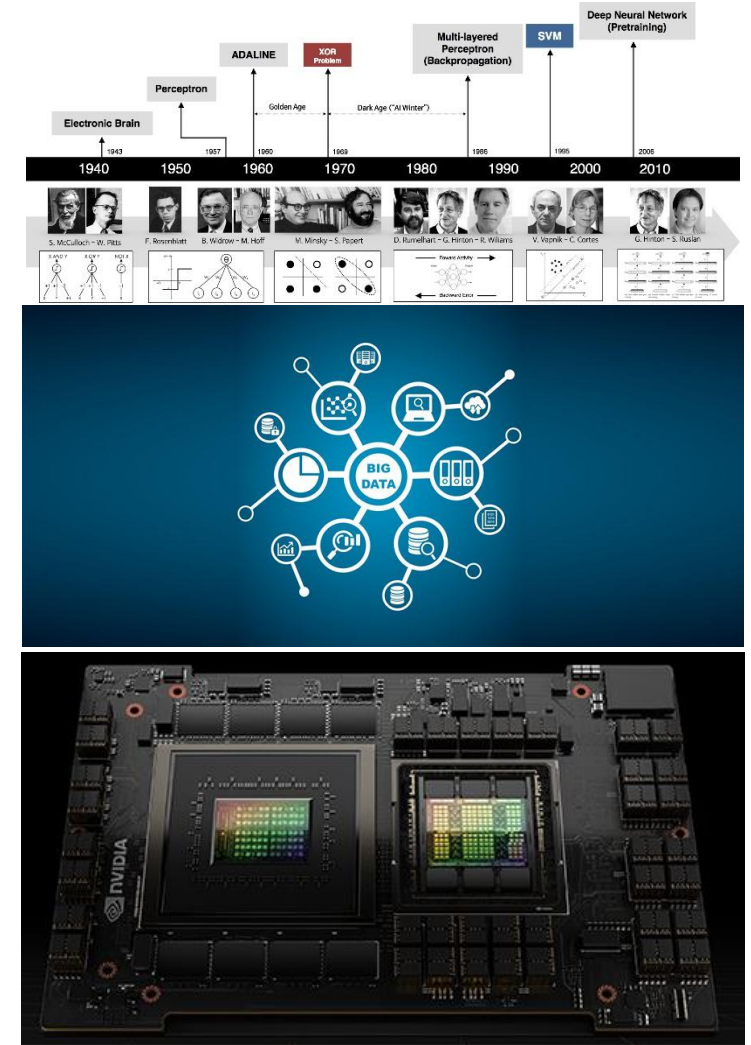


Maschinelles Lernen – Warum jetzt?

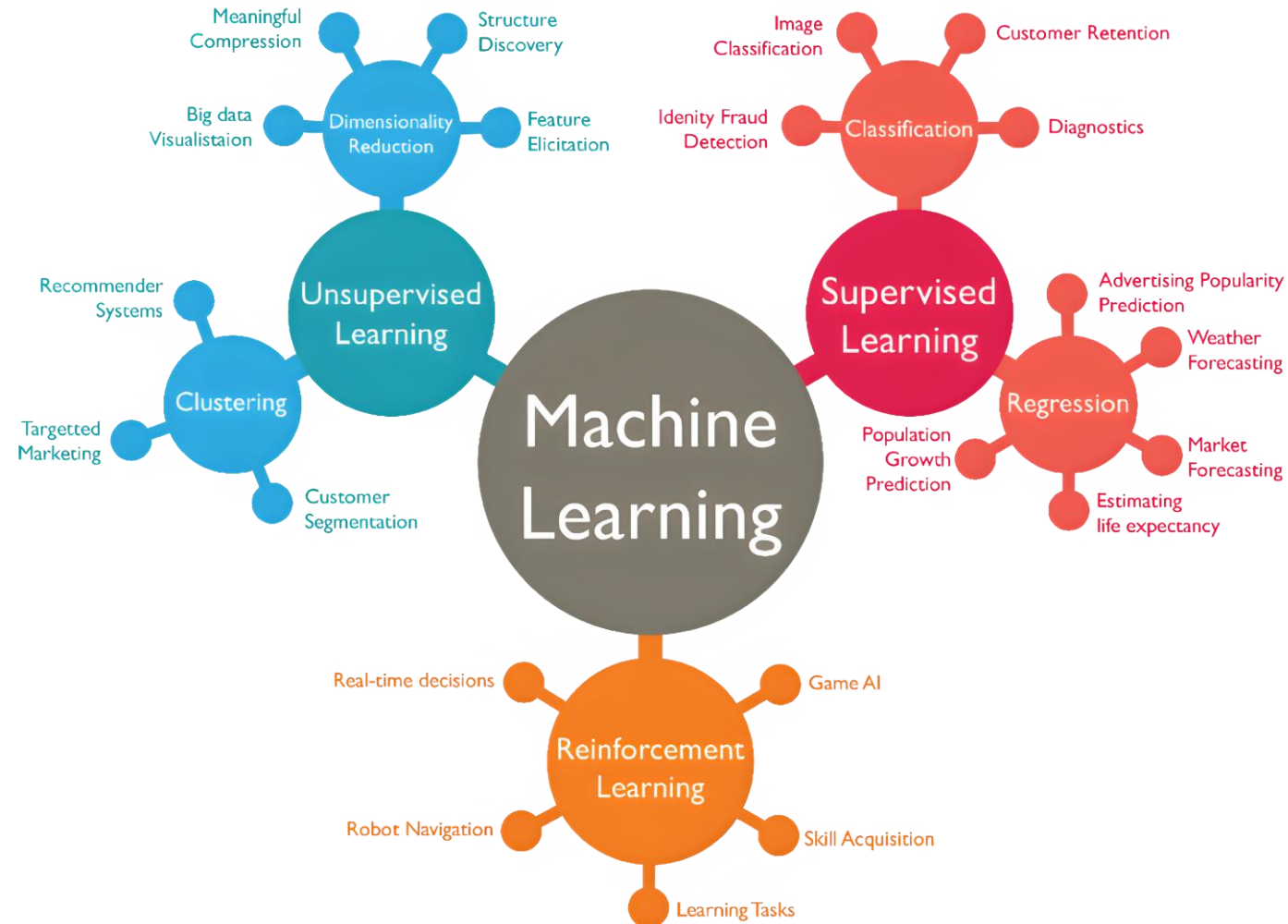
3 Wichtige Erfolgsfaktoren

1. Algorithmen ..lange bekannt
2. Daten .. exp. Wachstum dank Digitalisierung
3. Rechenleistung .. stetiger Fortschritt in Hardware (insb. GPU/TPU)

.. erst dadurch wird ML möglich und machbar.

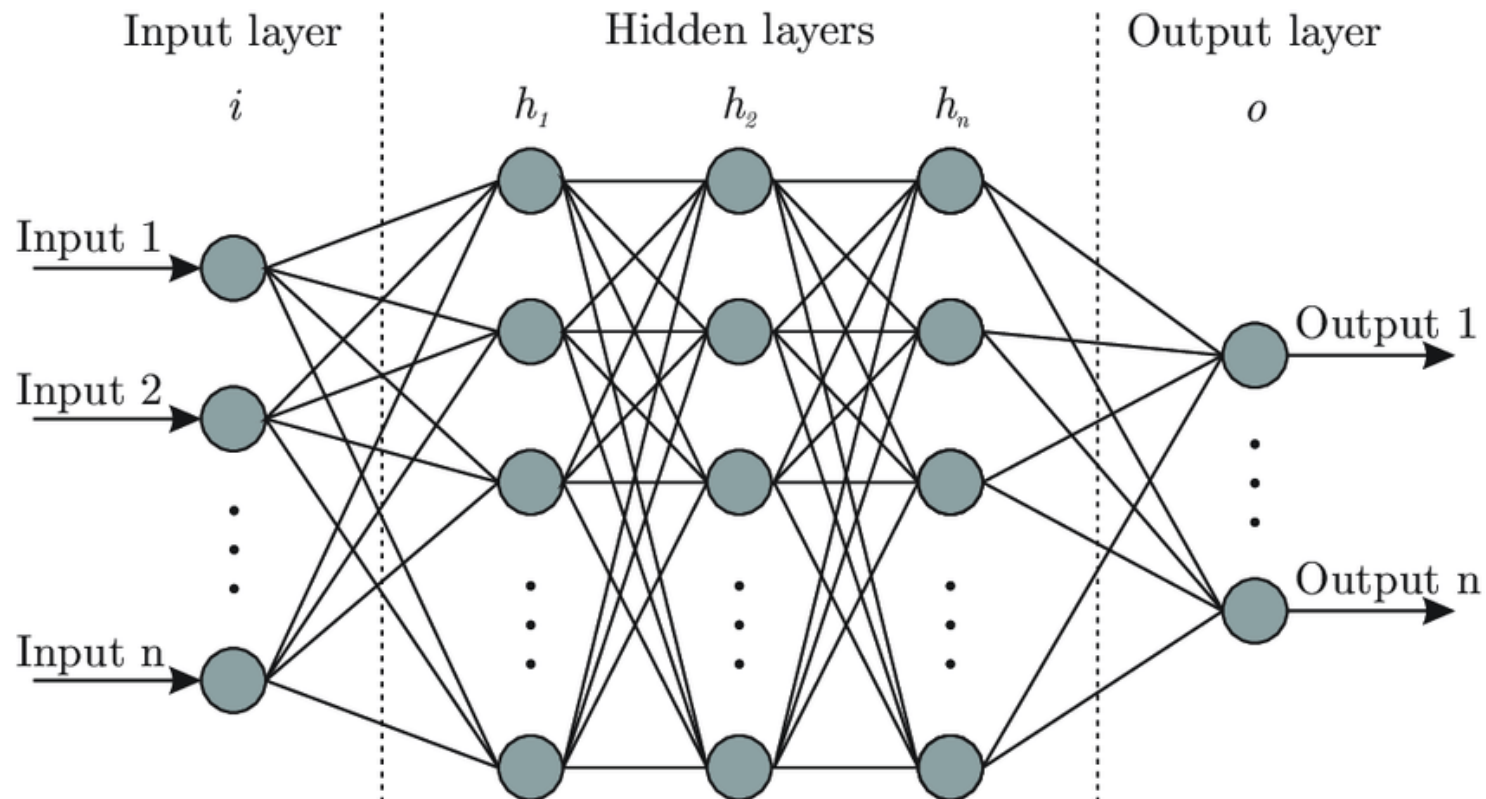


Maschinelles Lernen – Technik erklärt



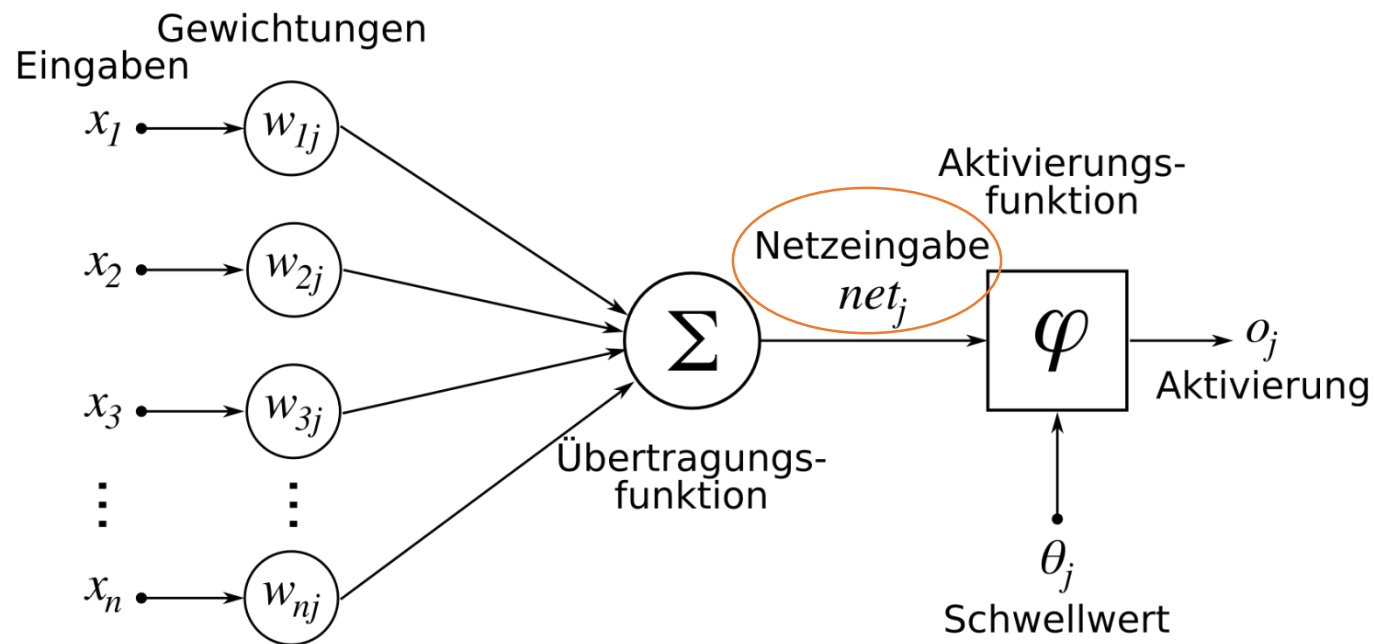
Maschinelles Lernen – Technik erklärt

Tiefe Künstliche neuronale Netze (DNN) – Multi-Layer Perceptron



Maschinelles Lernen – Technik erklärt

Künstliche neuronale Netze – Perzeptron/Neuron



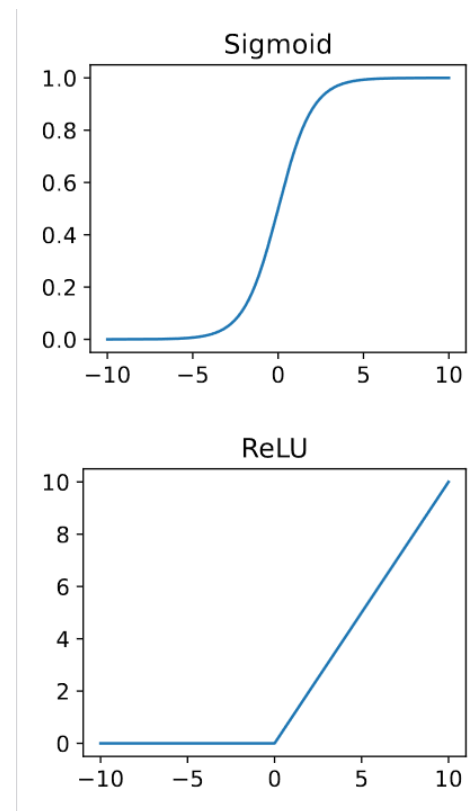
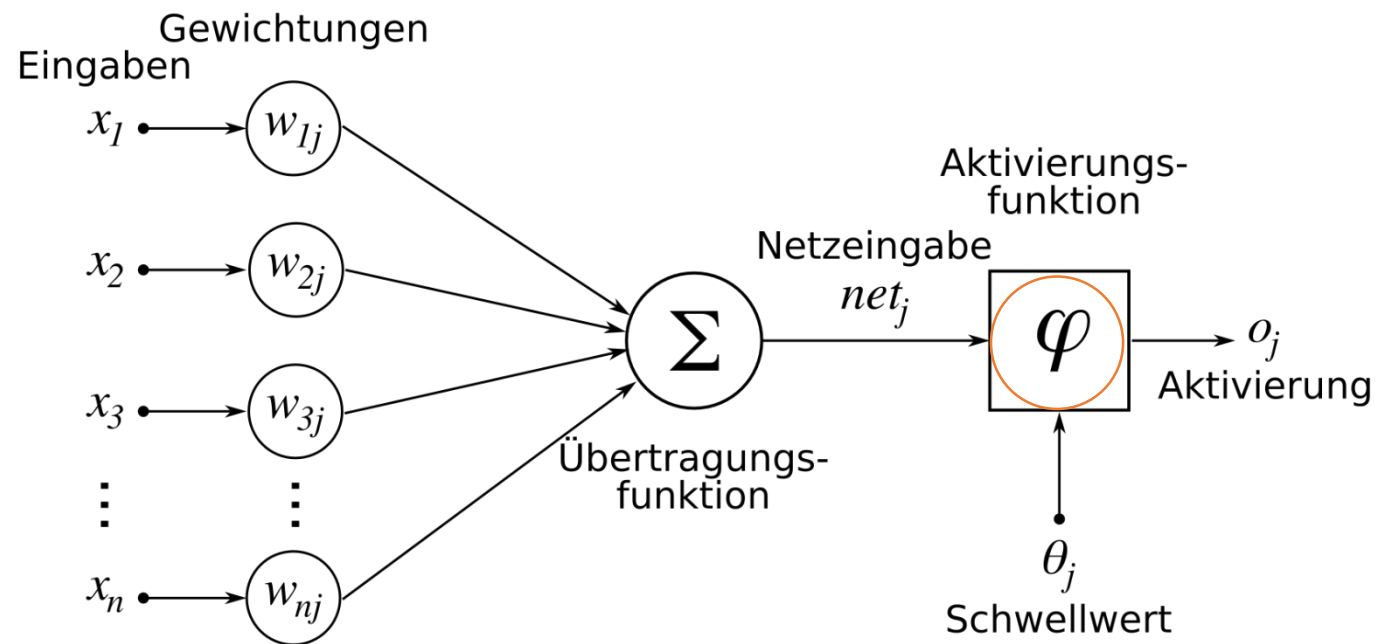
$$net_j = \sum_i x_i w_{ij}$$

$$o_j = \varphi (net_j + \theta_j)$$

$$o_j = \varphi \left(\sum_i x_i w_{ij} + \theta_j \right)$$

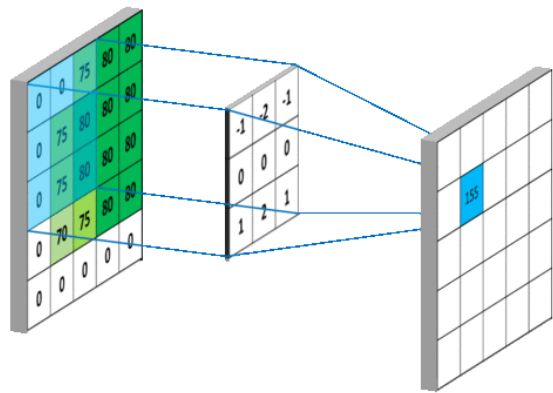
Maschinelles Lernen – Technik erklärt

Künstliche neuronale Netze – Aktivierungsfunktionen

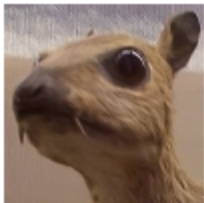


Maschinelles Lernen – Technik erklärt

Tiefe künstliche neuronale Netze
Faltungsnetze (CNN)



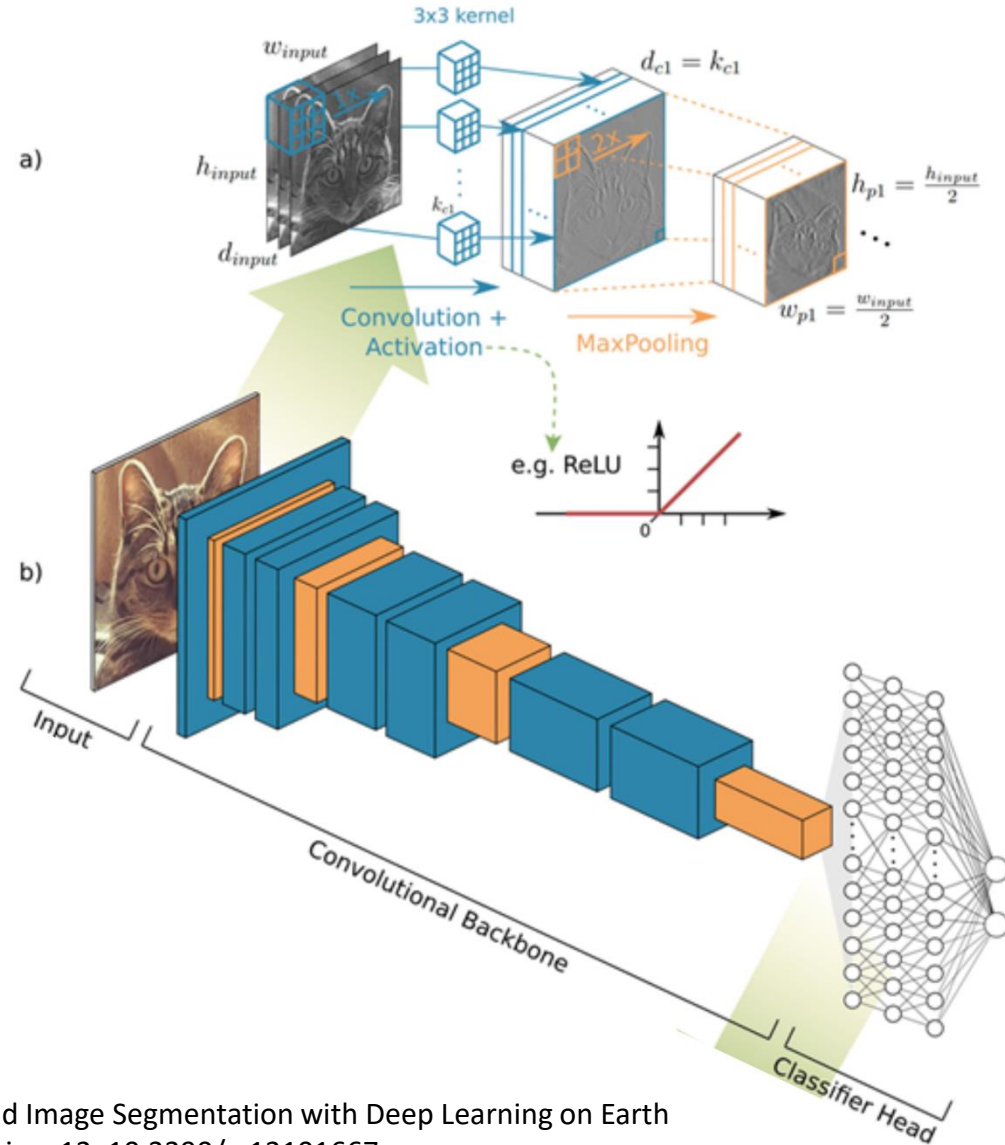
Input image



Convolution Kernel

$$\begin{bmatrix} -1 & -1 & -1 \\ -1 & 8 & -1 \\ -1 & -1 & -1 \end{bmatrix}$$

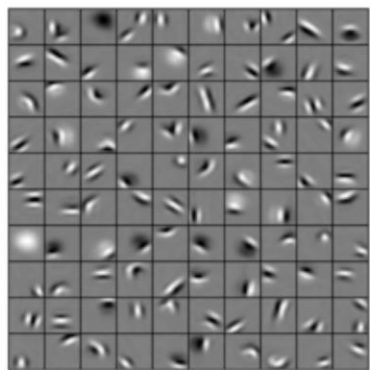
Feature map



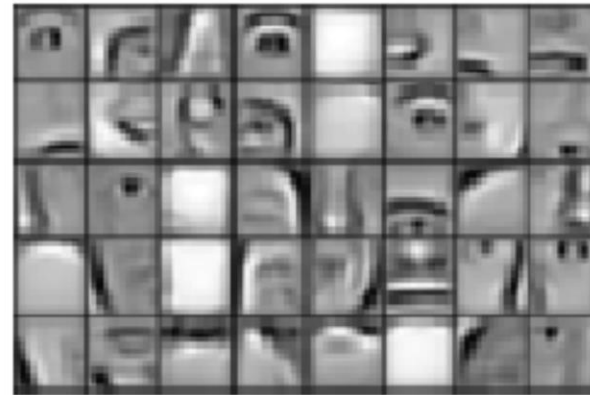
Maschinelles Lernen – Technik erklärt

Tiefe künstliche neuronale Netze – Faltungsnetze (CNN)

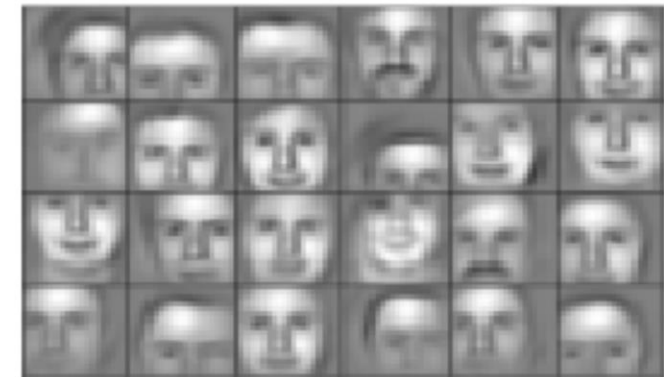
Erlernte Abstraktion bedeutsamer Merkmale



...



...



Low Level Feature

Mid Level Feature

High Level Feature

Abstrakte Representation in den tiefen Schichten des Netzwerks

Anwendungsbeispiele – Medizin

- EKG-Analysen
- Melanom-Erkennung
- EEG-Analysen
 - Schlafzustände, Gemütszustände, Diagnostik (z.B. Parkinson, Epilepsie)
- Drug discovery:
 - Vorhersage zu Drug-Target Interaktion
- Genomics analysis:
 - Zusammenhang Genexpression – Krankheit
- ...

Anwendungsbeispiele – Pathologie

Bildanalyse – Mustererkennung – Tumorerkennung

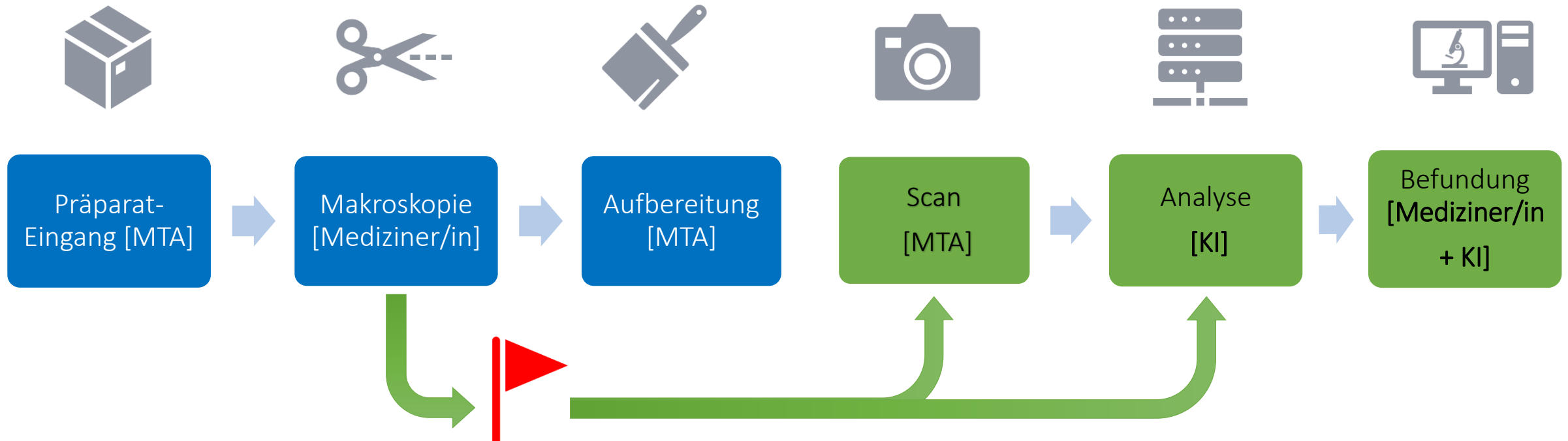
- Intelligentes Assistenzsystem für Pathologen und Pathologinnen
 - Höhere Effizienz
 - Höhere Standardisierung
 - Kostenersparnisse
- Semi- bis voll automatisierte Befundung denkbar
- Qualitätskontrolle



Patienten-Benefit

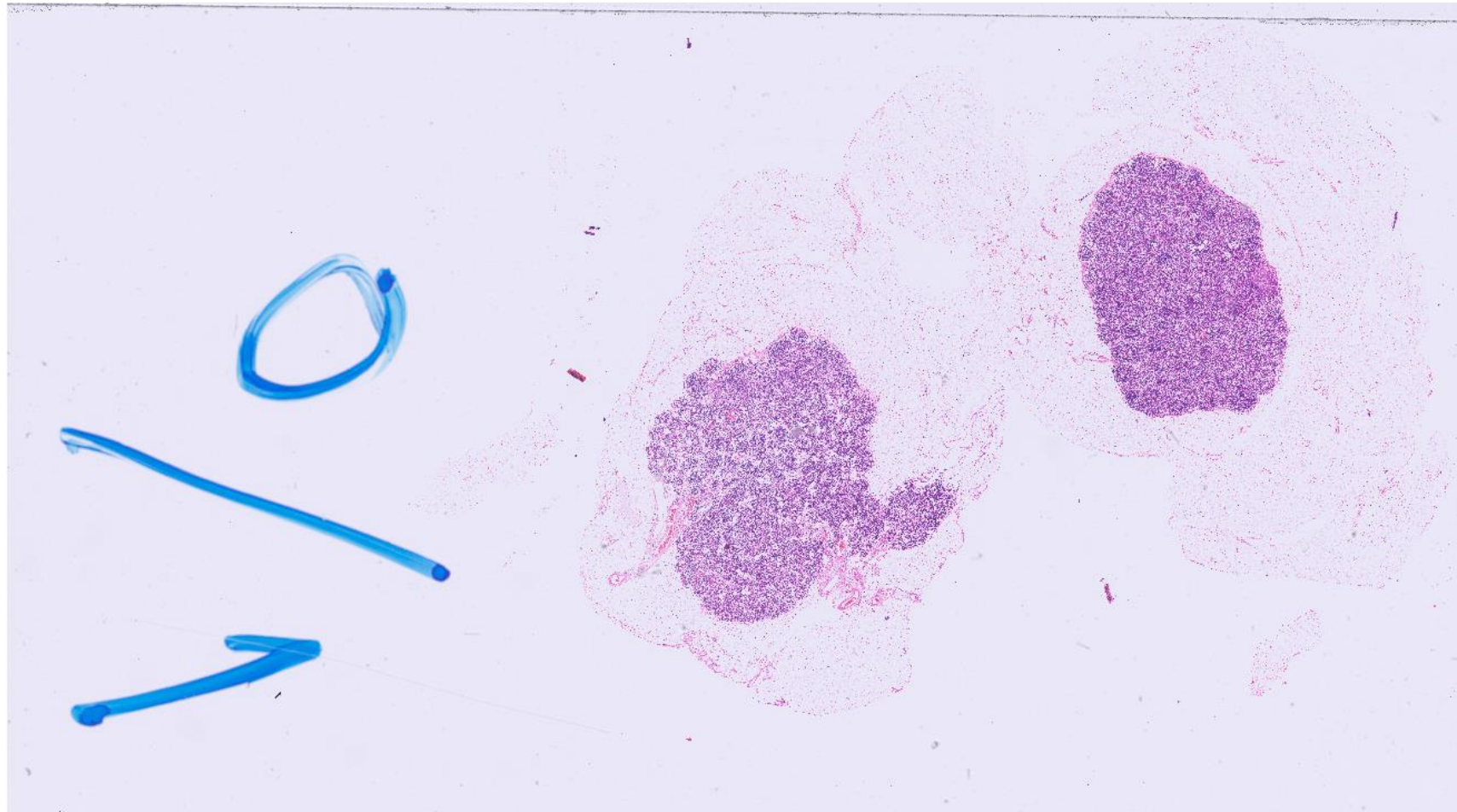
Anwendungsbeispiele – Pathologie

Semi- bis voll automatisierte Befundung / Qualitätskontrolle



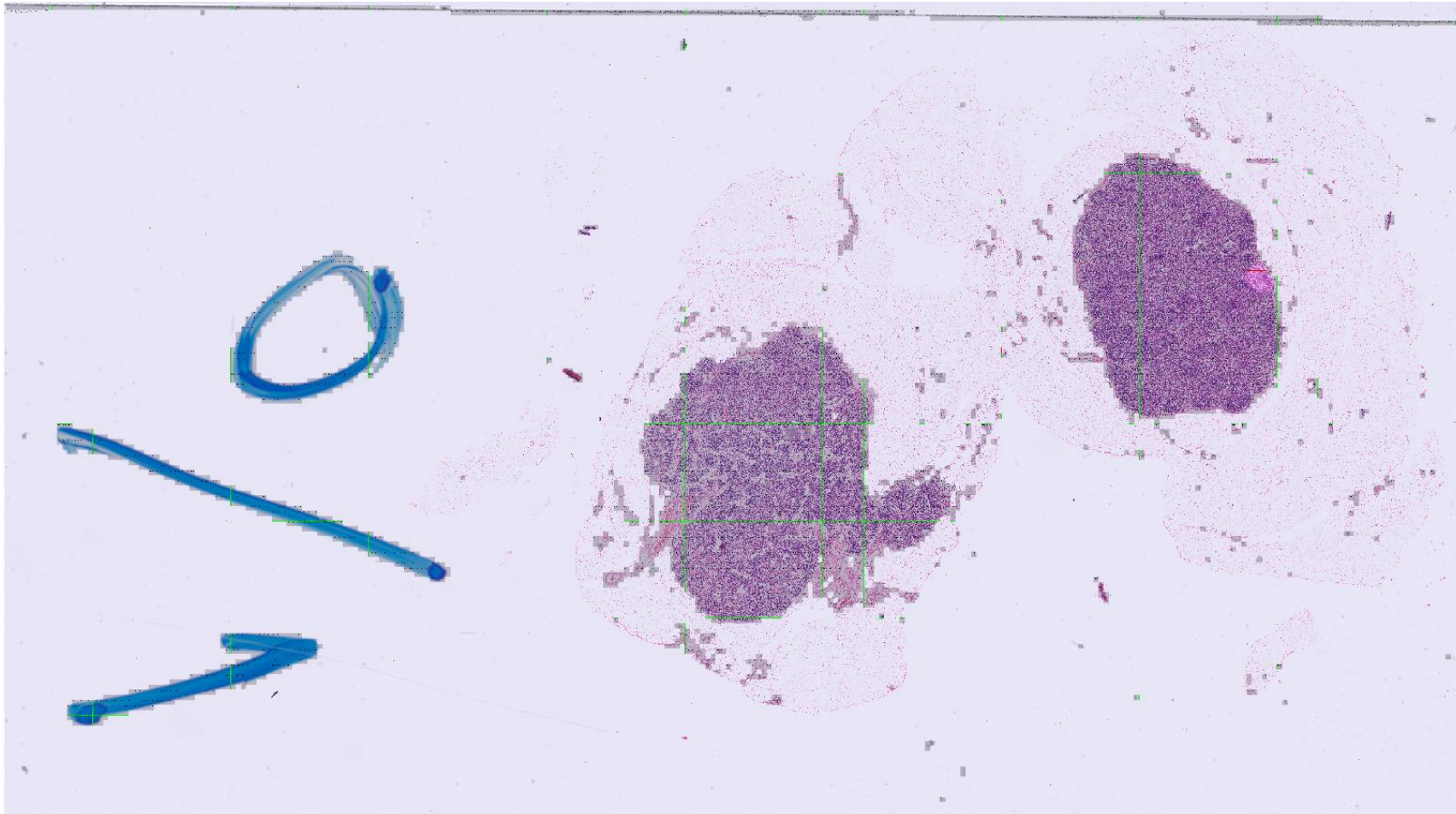
Anwendungsbeispiele – Pathologie

Semi- bis voll automatisierte Befundung / **Qualitätskontrolle**



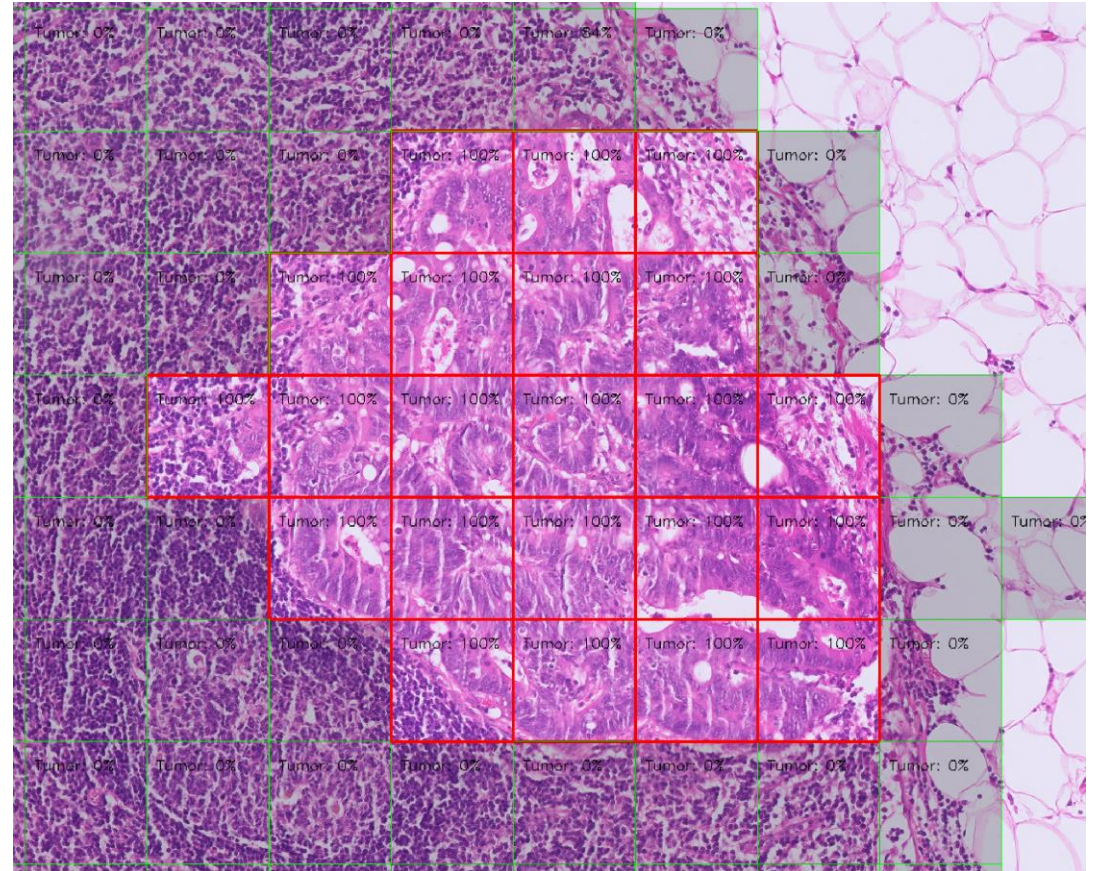
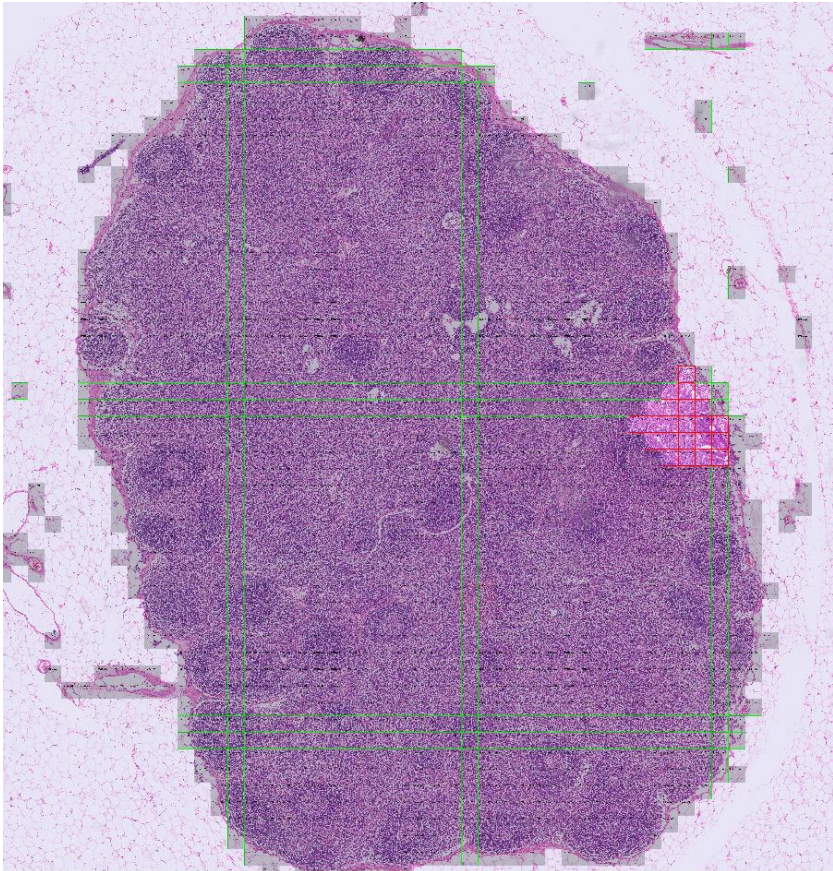
Anwendungsbeispiele – Pathologie

Semi- bis voll automatisierte Befundung / **Qualitätskontrolle**



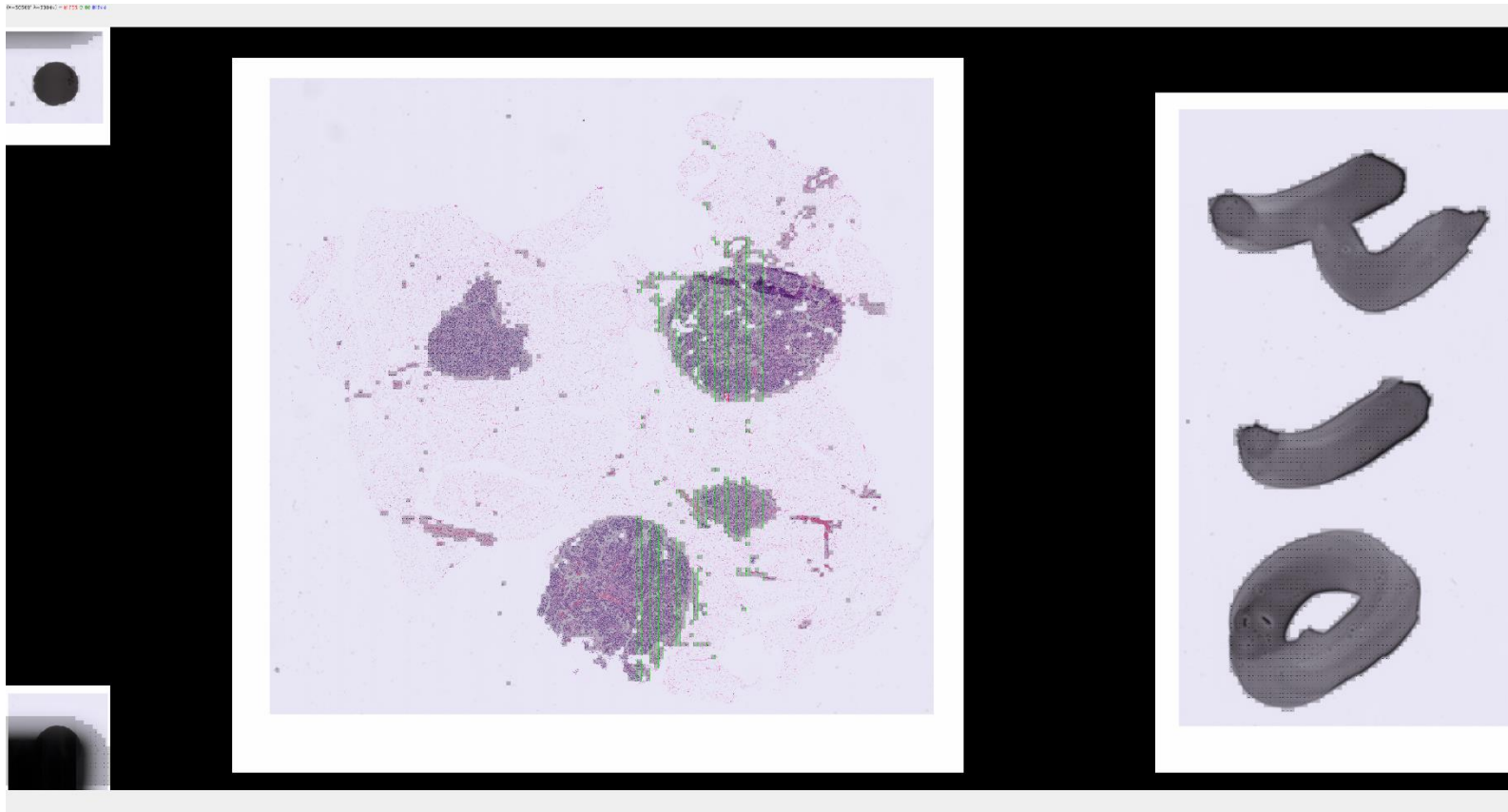
Anwendungsbeispiele – Pathologie

Semi- bis voll automatisierte Befundung / **Qualitätskontrolle**

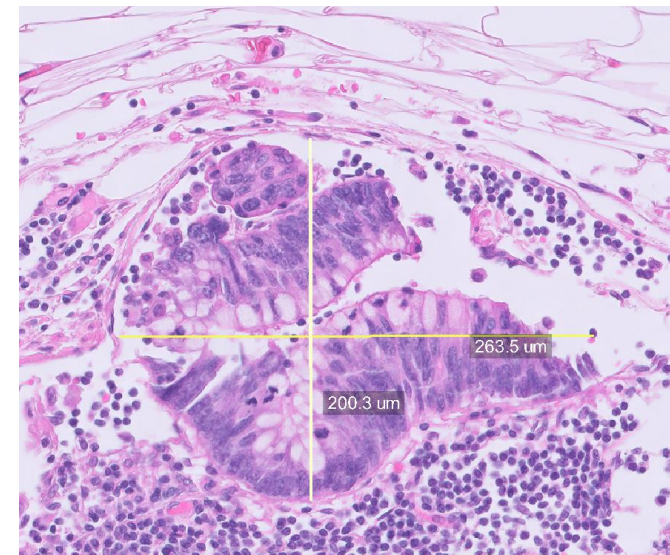
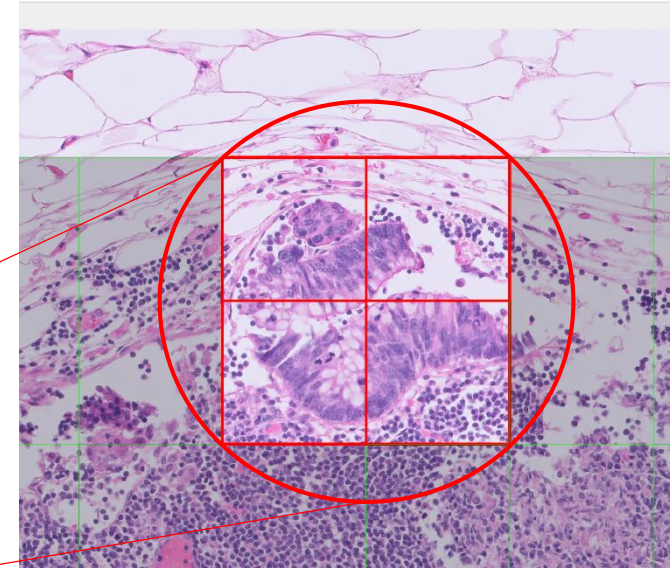
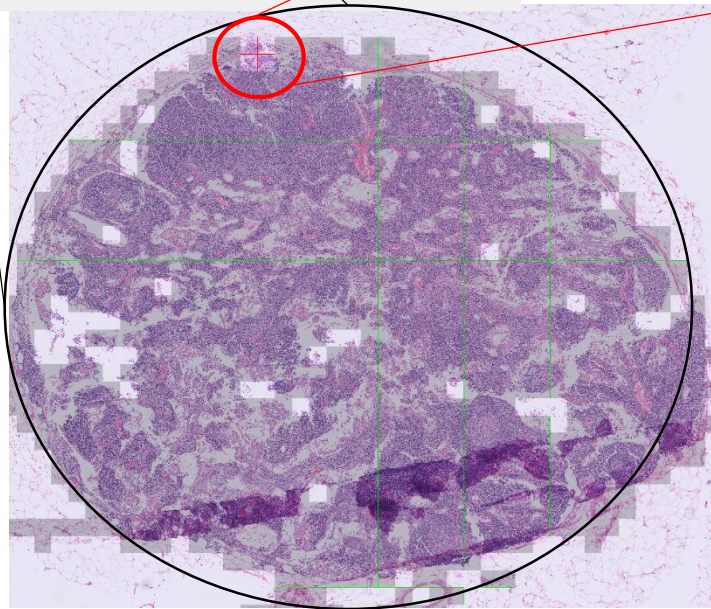
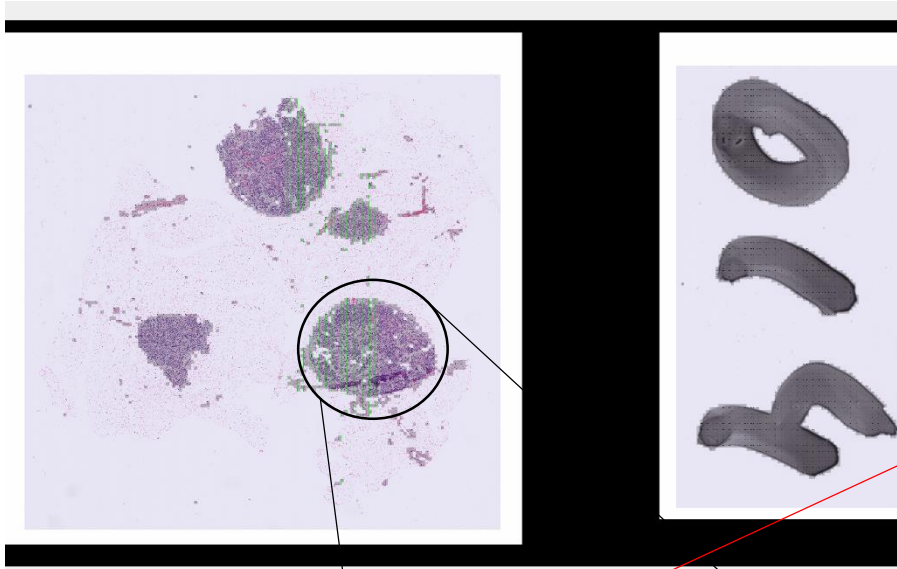


Anwendungsbeispiele – Pathologie

Semi- bis voll automatisierte Befundung / **Qualitätskontrolle**



Anwendungsbeispiele – Pathologie



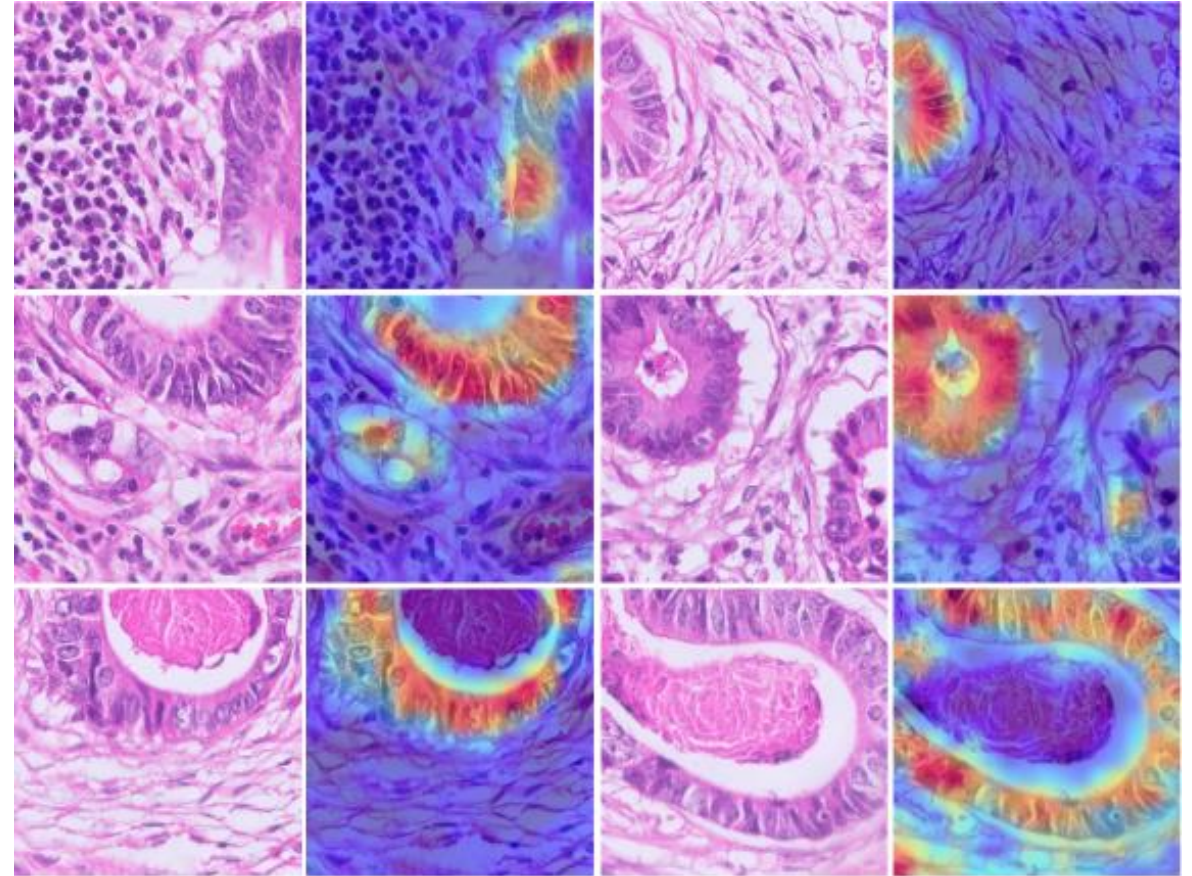
Anwendungsbeispiele – Pathologie

Bildanalyse – Tumorerkennung

- **Erklärbarkeit**

*Sehen mit den Augen eines
künstl. neuronalen Netzes*

Gradient-weighted Class
Activation Mapping (Grad-CAM)



Pathologie & KI

Technik und Möglichkeiten

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.