

Pathologe 2016 · 37:500–511  
DOI 10.1007/s00292-016-0230-4  
Online publiziert: 13. Oktober 2016  
© Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist  
eine Open-Access-Publikation.

Redaktion  
H.A. Baba, Essen



S. F. Lax

Institut für Pathologie, LKH Graz Süd-West, Standort West, Akademisches Lehrkrankenhaus der  
Medizinischen Universität Graz, Graz, Österreich

# Neues in der WHO-Klassifikation 2014 der Tumoren des Corpus uteri

## Hintergrund

Die 2014 publizierte WHO-Klassifikation der Tumoren der weiblichen Fortpflanzungsorgane weist gegenüber der letzten WHO-Klassifikation 2003 einige Änderungen auf, von denen die wichtigsten in **Infobox 1** zusammengefasst sind [4, 45]. Im Bereich des Corpus uteri wurden zum einen die Klassifikationen vereinfacht (z. B. Endometriumhyperplasie, Vorläuferläsionen des Endometriumkarzinoms), zum anderen wurden neue Entitäten eingeführt bzw. bereits bekannte Entitäten wieder etabliert (z. B. High-grade-Stromasarkom des Endometriums). Der folgende Übersichtsartikel beschäftigt sich speziell mit den Änderungen der WHO-Klassifikation und versucht, diese näher zu erläutern.

## Epitheliale Tumoren und Vorläuferläsionen

### Vorläuferläsionen

Die Vorläuferläsionen wurden von 4 auf 2 Kategorien reduziert. Als Vorläuferläsionen werden die Endometriumhyperplasie ohne Atypien sowie die atypische Endometriumhyperplasie angeführt. Letztere wird synonym auch als endometrioides intraepitheliales Neoplasie bezeichnet (gängige Abkürzung: AEH/EIN). Dabei wurden von

Ich widme diese Arbeit Frau Professor Dr. med. Gisela Dallenbach-Hellweg zu ihrem 90. Geburtstag und unserem gemeinsamen Freund, meinem Mentor Professor Robert J. Kurman.

dem von George Mutter und Jan P. Baak entwickelten EIN-Konzept z. T. Kriterien übernommen, beispielsweise die Bestimmung der zellulären Atypie im Vergleich zu den unauffälligen benachbarten Drüsen. Auf die 4-stufige Einteilung nach Architektur und Zytologie (**Tab. 1**) wurde verzichtet, da mit der 2-stufigen Klassifikation eine wesentlich bessere Reproduzierbarkeit gegeben ist. Als Faustregel kann herangezogen werden, dass die meisten Hyperplasien ohne Atypien eine einfache (glandulär-zystische), die meisten atypischen Hyperplasien eine komplexe Architektur aufweisen (**Abb. 1**). Dennoch besteht die Möglichkeit, dass eine Hyperplasie ohne Atypien eine komplexe Bauweise aufweist, d. h. aus dicht liegenden Drüsen besteht.

Wesentliche Kriterien für die zelluläre Atypie sind:

- vergrößerte, oft runde und polymorphe Kerne,
- Verlust der Polarität und
- deutliche Nukleolen.

Das Ausmaß der nukleären Atypie kann sowohl qualitativ als auch quantitativ variieren und unterliegt einer gewissen subjektiven Intra- und Interobservervariabilität. Letztere ist und bleibt problematisch. Die atypische Hyperplasie kann mit metaplastischen Veränderungen einhergehen, die aber weder für die Diagnosestellung, noch für das klinische Vorgehen eine Konsequenz haben. Dazu zählen eine plattenepitheliale Differenzierung sowie eine sekretorische, muzinöse, ziliäre und eosinophile Metaplasie. Die atypische Hyperplasie geht

mit einer Reihe molekularer Veränderungen einher, die im Rahmen der Diagnostik in Form immunhistochemischer Untersuchungen eine Rolle spielen können. Dazu zählen die Inaktivierung von PAX2 und „phosphatase and tensin homolog“ (PTEN), aber auch die nukleäre Sequestrierung von  $\beta$ -Catenin und das Auftreten einer Mikrosatelliteninstabilität [32, 33]. Insbesondere die Inaktivierung von PAX2 und PTEN kann als diagnostisches Hilfsmittel herangezogen werden, vorausgesetzt die Antikörper sind gut validiert.

## Endometriumkarzinom

### Endometrioides Karzinom und Varianten

Die Klassifikation des Endometriumkarzinoms wurde gegenüber 2003 nur geringfügig verändert (**Tab. 2**). In die Klassifikation eingeflossen sind die Begriffe der Typ-1- und Typ-2-Karzinome. Unter *Typ-1-Karzinomen* werden die

#### Infobox 1 Wesentliche Änderungen in der WHO-Klassifikation 2014 für das Corpus uteri

- Zweistufige Unterteilung der Endometriumhyperplasie
- Biologische Einteilung des Endometriumkarzinoms: Typ 1 und Typ 2
- Neuroendokrine Tumoren
- Dedifferenziertes Karzinom
- Leiomyomvarianten: kein atypisches Leiomyom
- High-grade-Sarkom des Endometriumstromas
- Undifferenziertes Sarkom des Uterus
- Keimstrangartiger Tumor des Uterus

**Tab. 1** WHO-Klassifikation 2014 der Vorstufen des Endometriumkarzinoms im Vergleich mit früheren Klassifikationen

Klassifikation nach Dallenbach-Hellweg	WHO-Klassifikation 1994/2003	WHO-Klassifikation 2014
Glandulär-zystische Hyperplasie Adenomatische Hyperplasie Grad 1	Einfache Hyperplasie ohne Atypien	<i>Endometriumhyperplasie ohne Atypien</i>
Grad 2	Komplexe Hyperplasie ohne Atypien	
Grad 3	Einfache atypische Endometriumhyperplasie Komplexe atypische Endometriumhyperplasie	<i>Atypische Endometriumhyperplasie/EIN</i>

*EIN* endometrioides intraepitheliales Neoplasie

**Tab. 2** Histopathologische Klassifikation des Endometriumkarzinoms (WHO 2014)

Endometrioides Adenokarzinom	
Endometrioides Adenokarzinom, Varianten	Sekretorische Variante Flimmerzellvariante Villoglanduläre Variante Variante mit plattenepithelialer Differenzierung
Muzinöses Adenokarzinom	
Seröses Adenokarzinom	
Klarzelliges Adenokarzinom	
Gemischtes Karzinom	
Undifferenziertes Karzinom	Monomorpher Typ Dedifferenzierter Typ
Neuroendokrine Tumoren	Gut differenzierter neuroendokriner Tumor (Karzinoid) Schlecht differenziertes kleinzelliges neuroendokrines Karzinom Schlecht differenziertes großzelliges neuroendokrines Karzinom
Andere Karzinome	

**Tab. 3** Dualistisches Modell des Endometriumkarzinoms

	Typ-1-Karzinome	Typ-2-Karzinome
Östrogen-Bezug	Ja	Nein
Endometrium	Meist Hyperplasie	Meist Atrophie; EIC
Östrogen- und Progesteronrezeptoren	Meist positiv	Meist negativ oder schwach positiv
Alter	55–65 Jahre	65–75 Jahre
Prognose	Günstig	Ungünstig
Stadium	Meist Stadium I	Meist Stadium II–IV
Histologischer Subtyp	Endometrioid + Varianten; muzinös	Serös, klarzellig
Molekulare Alterationen	PTEN-Inaktivierung Mikrosatelliteninstabilität β-Catenin-Mutationen K-ras-Mutationen	P53-Mutationen E-Cadherin-Inaktivierung
Molekulare Typen (TCGA)	„Hypermutated, copy number low“	„Copy number high (serous-like)“

*EIC* „endometrial intraepithelial carcinoma“, *PTEN* „phosphatase and tensin homolog“, *TCGA* „The Cancer Genome Atlas“

endometrioiden Karzinome mit ihren Varianten (mit plattenepithelialer Differenzierung, villoglandulär und sekretorisch) sowie die muzinösen Karzinome summiert. Zu den *Typ-2-Karzinomen* zählen das seröse und das klarzellige Karzinom. Diese Begriffe gehen auf die Arbeiten von Bohkman [3] und in der Folge der Arbeitsgruppe um Robert J. Kurman zurück (Tab. 3; [25, 26, 41]).

Das FIGO Grading wurde trotz seiner Probleme in der Reproduzierbarkeit belassen. Immunhistochemisch exprimieren die endometrioiden Karzinome meist kräftig und diffus Östrogen- und Progesteronrezeptoren und zeigen in mehr als 50 % der Fälle einen Verlust von PTEN (Abb. 2). Die Varianten des endometrioiden Karzinoms sind ohne klinische Bedeutung. Während endometrioides Karzinome mit plattenepithelialer Differenzierung relativ häufig sind und zwischen 10 und 25 % der endometrioiden Karzinome umfassen, sind die sekretorischen und villoglandulären Varianten mit ca. 2 % selten. Die ebenfalls seltenen muzinösen Karzinome, die zu mehr als 50 % aus muzinös differenzierten Zellen bestehen müssen, bleiben eine eigene Entität. Viel häufiger findet sich eine muzinöse Differenzierung aber innerhalb eines endometrioiden Adenokarzinoms. Im Gegensatz zu muzinösen Karzinomen der Zervix sind die muzinösen Endometriumkarzinome positiv für Östrogen- und Progesteronrezeptoren, zeigen häufig aber auch eine diffuse kräftige Immunreaktivität für p16 [6]. Die muzinöse Differenzierung ist oft mit einer plattenepithelialen Komponente vergesellschaftet [28]. Andererseits können muzinöse Proliferationen auch in einem atrophem Endometrium vorkommen und aufgrund ihrer komplexen Architektur einer atypischen Hyperplasie ähneln [34]. Als differenzialdiagnostisches Kriterium gegenüber der atypischen Hyperplasie dient das Fehlen zellulärer Atypien, gegenüber einem Karzinom zusätzlich das Fehlen eines konfluenten Wachstumsmusters.

### Seröses Karzinom

Beim *serösen Karzinom* wird die Möglichkeit eines drüsigen oder soliden

Wachstumsmusters betont. Das *seröse intraepitheliale Karzinom des Endometriums (SEIC)* wird nicht als Vorläuferläsion, sondern als Oberflächenkarzinom betrachtet, da es mit invasiven Tumoren außerhalb des Uterus bzw. einer ausgedehnten peritonealen Metastasierung einhergehen kann. Seröse Karzinome sind nicht immer papillär gebaut, sondern können ein drüsiges oder solides Muster aufweisen [40] (▣ Abb. 3). Die Tatsache, dass hinter einem drüsig gebauten Endometriumkarzinom mit hochgradigen zellulären Atypien ein seröser Phänotyp stecken kann, wird daher in der neuen WHO-Klassifikation speziell betont („high-grade adenocarcinoma with ambiguous features“ [16]).

Für die Diagnosestellung ist die Immunhistochemie mit p53-Antikörpern hilfreich, da seröse Karzinome in mindestens 80–90 % Mutationen im TP53 Gen aufweisen, die zu einer Akkumulation des Proteins im Zellkern führen. Diese führt in der Immunhistochemie typischerweise zu einer diffusen starken Reaktivität oder seltenerweise, bei einem trunkierten, immunhistochemisch nicht detektierbaren Protein zur völligen Negativität. Diese beiden Reaktionsmuster werden auch als „Alles-oder-Nichts-Muster“ bzw. engl. „all or null pattern“ bezeichnet und sind ebenso wie ein hoher Ki-67-Färbeindex typisch für seröse Karzinome und daher diagnostisch aussagekräftig [27, 44]. Die Ergänzung mit WT-1 erlaubt Aussagen zur Herkunft des Tumors. Während seröse Karzinome mit Ursprung vom Endometrium typischerweise WT-1-negativ sind, legt eine WT-1-Positivität einen Ursprung im Bereich von Tuben, Ovarien oder Peritoneum nahe und sollte zur besonders genauen Abklärung dieser Organe führen [12].

### Klarzelliges Karzinom

Diese Karzinome sind wie die serösen Karzinome durch eine deutliche Kernatypie charakterisiert und fallen durch ihre typische schuhnagelartige oder polygonale Zellform auf (▣ Abb. 4). Bei der Diagnosestellung des klarzelliges Karzinoms kann die Immunhistochemie mit Antikörpern gegen HNF1- $\beta$  unterstützen [17]. Auch eine Immunreaktivität für Napsin A und Racemase (AMACR),

Pathologe 2016 · 37:500–511 DOI 10.1007/s00292-016-0230-4  
© Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

S. F. Lax

## Neues in der WHO-Klassifikation 2014 der Tumoren des Corpus uteri

### Zusammenfassung

Die Änderungen in der WHO-Klassifikation 2014 umfassen mehrere Tumorentitäten des Corpus uteri, wobei es einerseits zu einer Vereinfachung der Klassifikation, andererseits zu einer Einführung neuer Entitäten kam. Aus der Fülle der Änderungen seien genannt: Bei den Vorläuferläsionen des Endometriumkarzinoms wird nunmehr zwischen Endometriumhyperplasie ohne Atypien und atypischer Endometriumhyperplasie unterschieden, wobei letztere synonym als endometrioides intraepitheliales Neoplasie (EIN) bezeichnet werden kann. Beim Endometriumkarzinom wird zwischen Typ-1- (endometrioid inkl. Variante und muzinös) und Typ-2-Karzinomen (serös und klarzellig) unterschieden. Für die Diagnosestellung eines serösen Karzinoms ist bei unklarer Histomorphologie eine p53-Immunhistochemie mit einem „Alles-oder-nichts-Muster“ hilfreich. Die neuroendokrinen Karzinome werden ähnlich wie im Gastrointestinaltrakt in gut differenzierte neuroendokrine

Tumoren und schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (klein- bzw. großzellig) untergeteilt. Leiomyosarkome des Uterus sind typischerweise „high grade“ und durch eine ausgeprägte zelluläre Atypie und eine lebhaft mitotische Aktivität charakterisiert. Low-grade-Neoplasien des Endometriumstromas zeigen häufig Fusions-Gene wie z. B. JAZF1/SUZ12. Das High-grade-Stromasarkom des Endometriums ist durch Überexpression von Cyclin-D1 und Anwesenheit des Fusions-Gens YWHAE-FAM22 neu definiert und gegenüber dem undifferenzierten Sarkom des Uterus abzugrenzen. Karzinosarkome (maligne Müller-Mischtumoren, MMMT) zeigen biologische und molekulare Ähnlichkeiten mit High-grade-Karzinomen.

### Schlüsselwörter

High-grade-Karzinome · Endometrium · Myometrium · Typ-1-Karzinome · Typ-2-Karzinome

## New features in the 2014 WHO classification of uterine neoplasms

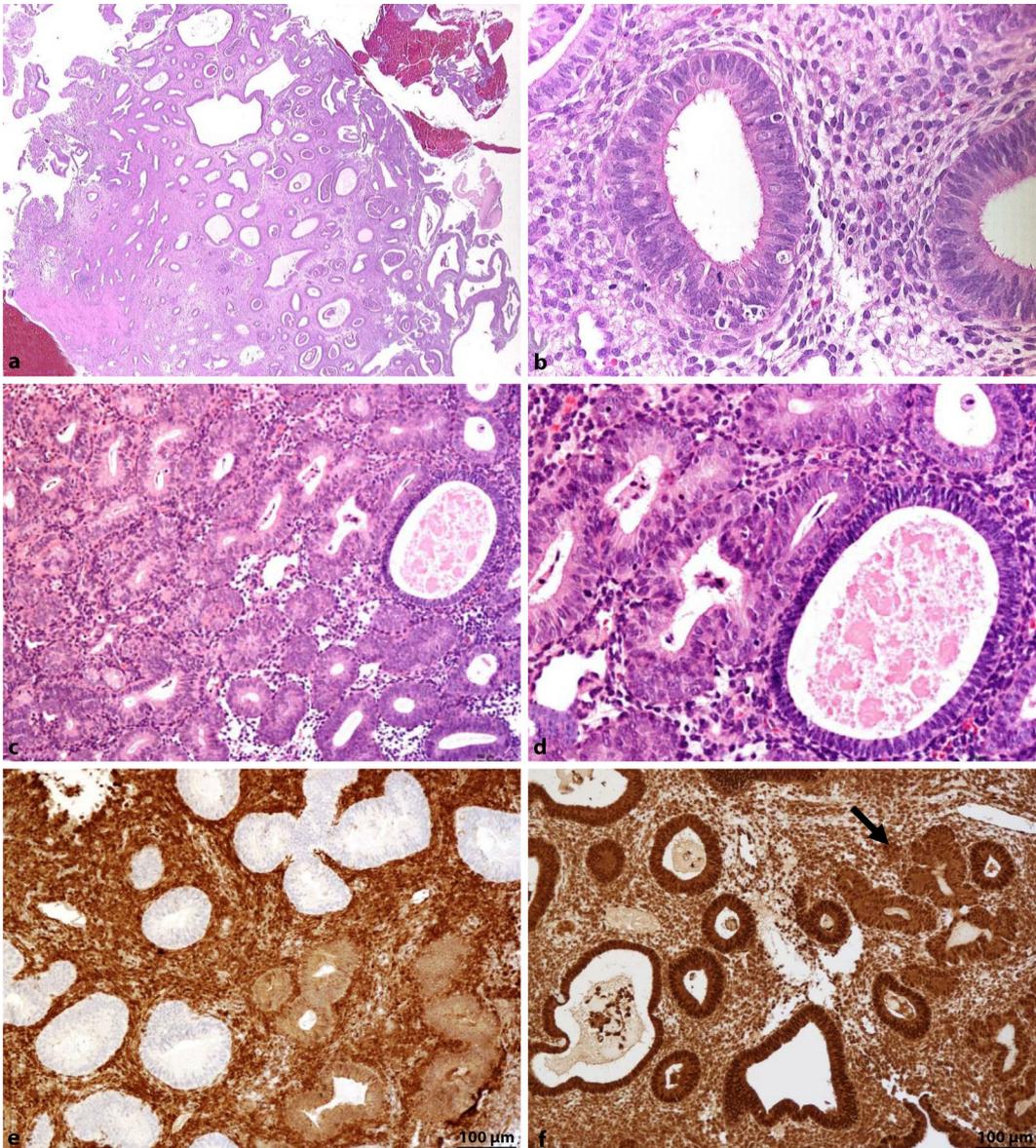
### Abstract

The 2014 World Health Organization (WHO) classification of uterine tumors revealed simplification of the classification by fusion of several entities and the introduction of novel entities. Among the multitude of alterations, the following are named: a simplified classification for precursor lesions of endometrial carcinoma now distinguishes between hyperplasia without atypia and atypical hyperplasia, the latter also known as endometrioid intraepithelial neoplasia (EIN). For endometrial carcinoma a differentiation is made between type 1 (endometrioid carcinoma with variants and mucinous carcinoma) and type 2 (serous and clear cell carcinoma). Besides a papillary architecture serous carcinomas may show solid and glandular features and TP53 immunohistochemistry with an “all or null pattern” assists in the diagnosis of serous carcinoma with ambiguous features. Neuroendocrine neoplasms are categorized in

a similar way to the gastrointestinal tract into well differentiated neuroendocrine tumors and poorly differentiated neuroendocrine carcinomas (small cell and large cell types). Leiomyosarcomas of the uterus are typically high grade and characterized by marked nuclear atypia and lively mitotic activity. Low grade stromal neoplasms frequently show gene fusions, such as JAZF1/SUZ12. High grade endometrial stromal sarcoma is newly defined by cyclin D1 overexpression and the presence of the fusion gene YWHAE/FAM22 and must be distinguished from undifferentiated uterine sarcoma. Carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumors MMMT) show biological and molecular similarities to high-grade carcinomas.

### Keywords

High grade carcinoma · Endometrium · Myometrium · Type 1 carcinoma · Type 2 carcinoma



**Abb. 1** ◀ Vorläuferläsionen des Endometriumkarzinoms. Endometriumhyperplasie ohne Atypien mit zystischen Drüsen (a) und einem pseudostratifizierten Epithel (b). Das Verhältnis von Drüsen zu Stroma ist dabei gewahrt. Atypische Endometriumhyperplasie mit dicht liegenden Drüsen (c) und mit ungeordneten Zellkernen mit Nukleolen (d). Auffallend ist der Unterschied zu einer eingeschlossenen nicht-atypischen Drüse. Die atypischen Drüsen zeigen immunhistochemisch einen Verlust von PTEN (e, zytoplasmatische Färbung) und PAX-2 (f, Kernfärbung, Pfeil). PTEN „phosphatase and tensin homolog“

die in der neuen WHO-Klassifikation aber nicht angeführt sind, sowie ein Verlust der Immunreaktivität für ARID1A können für die Diagnosestellung des klarzelliges Karzinoms herangezogen werden [13, 46]. Das p53-Färbemuster ist bei klarzelliges Karzinomen meist heterogen, selten aber diffus positiv oder völlig negativ. Die Östrogenrezeptoren sind meist völlig negativ oder sehr schwach positiv [27]. Eine Übersicht über die immunhistochemische Typisierung des Endometriumkarzinoms vermittelt (Tab. 4).

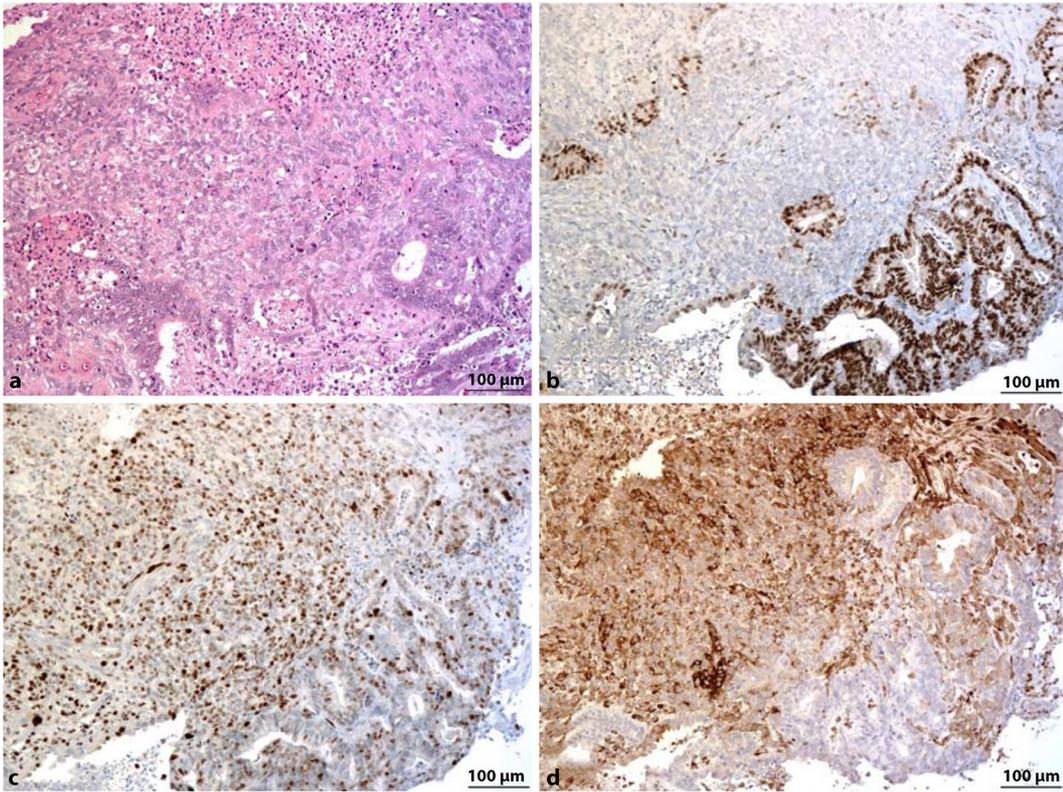
### Gemischte Karzinome

Als gemischte Karzinome werden nunmehr Tumoren mit 2 oder mehr unterschiedlichen histologischen Subtypen definiert, von denen zumindest einer zu den Typ-2-Karzinomen zählt. Diese Definition hat sich somit gegenüber der vergangenen Klassifikation verändert. Für die Diagnostik gemischter endometrioider und seröser Karzinome werden immunhistochemische Untersuchungen mit einem Panel aus Antikörpern gegen PTEN, p53 und p16 empfohlen. Seröse Karzinome zeigen dabei häufig eine diffuse kräftige Reaktion mit Antikörpern gegen p53 und p16 und selten einen Verlust von PTEN, während

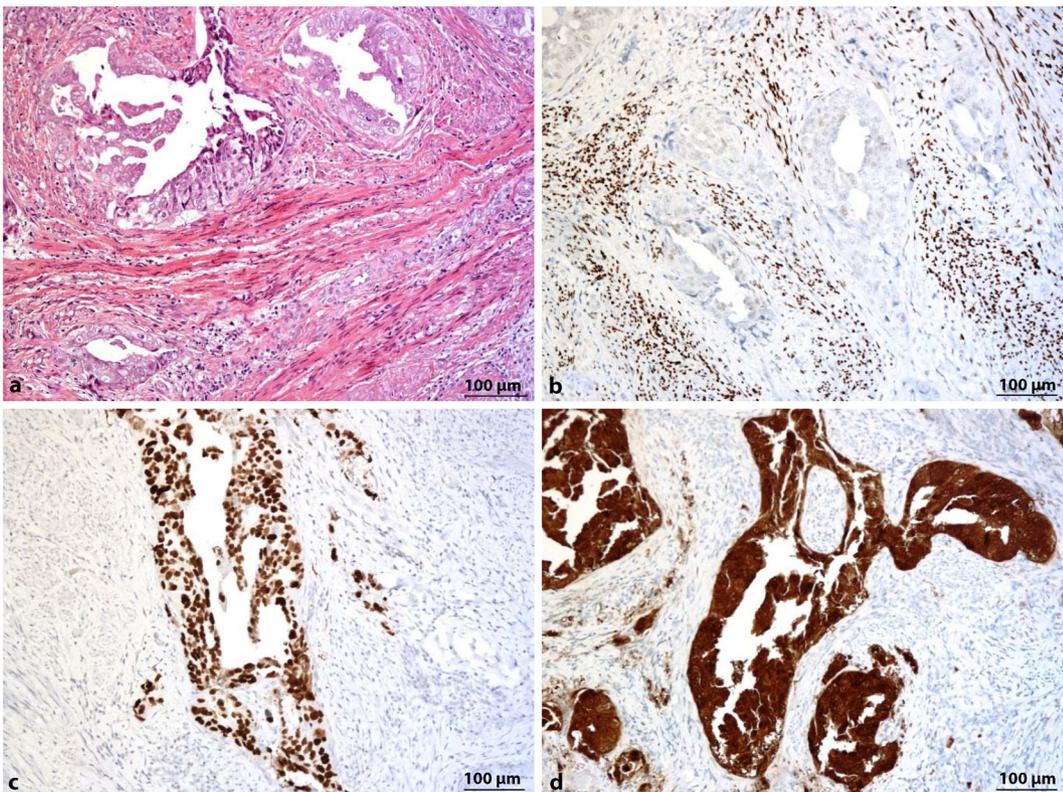
endometrioides Karzinome häufig einen Verlust von PTEN und ein heterogenes Färbemuster für p16- und p53 aufweisen. In einem gemischten Karzinom scheint eine seröse Komponente bereits ab einem Anteil von 5 % die Prognose ungünstig zu beeinflussen, allerdings bei stark eingeschränkter Evidenz [37].

### Undifferenzierte Karzinome

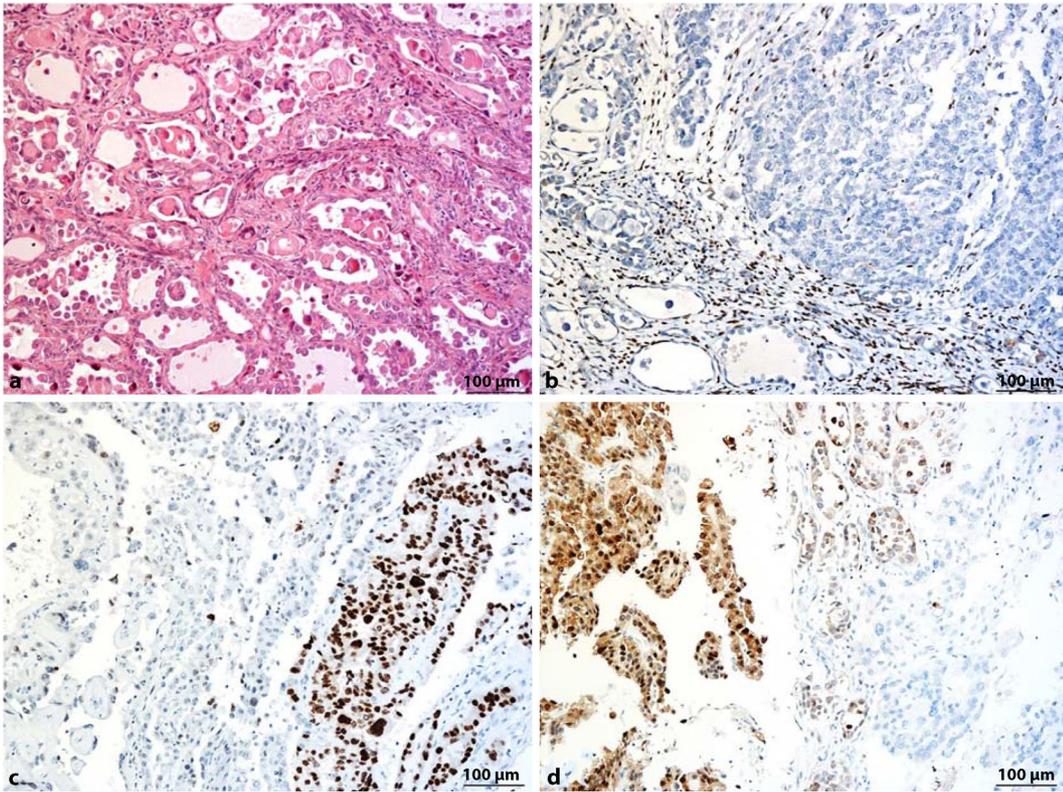
Eine Erweiterung gab es bei den undifferenzierten Karzinomen, bei denen zwischen einem monomorphen und einem dedifferenzierten Subtyp unterschieden wird. Das *monomorphe undifferenzierte Karzinom* besteht ausschließlich aus einer undifferenzierten Komponente,



**Abb. 2** ◀ Endometrioides Karzinom mit drüsigen und soliden Anteilen (a), die sich immunohistochemisch für ER (b), p53 (c) und PTEN (d) unterscheiden. Der solide, schlechter differenzierte Anteil zeigt einen Verlust von ER, ein mutationsspezifisches Muster für p53 und ein intaktes PTEN. ER Östrogenrezeptor, PTEN „phosphatase and tensin homolog“



**Abb. 3** ◀ Seröses Karzinom mit glandulärem Bau (a). Immunohistochemisch sind die Tumorzellen nur vereinzelt schwach positiv für ER (b), zeigen ein mutationsspezifisches „Alles“-Muster für p53 (c) und eine kräftige diffuse Reaktion für p16 (d). ER Östrogenrezeptor



**Abb. 4** ◀ Klarzelliges Karzinom mit drüsiger Struktur und typischer „Hobnail“-Zytologie (a). Die Tumorzellen sind ER-negativ (b), fokal positiv („heterogen“) für p53 (c) und p16 (d). ER Östrogenrezeptor

die keinerlei drüsigen Bau aufweist. Die Zellen sind meist klein bis mittelgroß und können ohne immunohistochemische Untersuchungen schwer von einem Lymphom oder einem Stromasarkom unterschieden werden. Es gibt auch fließende Übergänge zu High-grade-neuroendokrinen Karzinomen. Im Gegensatz zu den monomorphen sind *dedifferenzierte Karzinome* durch eine zweite gut oder mäßig differenzierte endometrioides Karzinomkomponente charakterisiert, die als Kollisionstumor imponiert [42] (▣ **Abb. 5**). Die undifferenzierte Komponente kann den Großteil des Tumors einnehmen und infiltrierte häufig in die Uteruswand bzw. in Gefäße. Die dedifferenzierten Karzinome gehen häufig mit einer Mikrosatelliteninstabilität einher und kommen auch bei Patientinnen mit Lynch-Syndrom vor [15].

Das klinische Verhalten der undifferenzierten Karzinome ist aggressiv, wobei insbesondere eine Abgrenzung zum günstiger verlaufenden niedrig differenzierten endometrioiden Karzinom von Bedeutung ist. Immunhistochemisch sind die undifferenzierten Karzinome typischerweise Östrogen(ER)- und Pro-

gesteron(PR)-Rezeptoren-negativ und auch die Reaktion mit Panzytokera-  
ntinantikörpern kann negativ ausfallen. Eine Immunreaktivität mit Antikörpern gegen Chromogranin A und Synaptophysin kann fokal vorkommen.

### Neuroendokrine Tumoren

Eine neue Kategorie stellen die neuroendokrinen Tumoren dar, die vergleichbar ihrem gastrointestinalen Pendant unterteilt wurden. Man unterscheidet zwischen gut differenzierten („low-grade“) Tumoren (Karzinoidtumoren oder auch gut differenzierte endokrine Tumoren Grad 1) und „high-grade“ (schlecht differenzierten) neuroendokrinen Karzinomen (kleinzellige neuroendokrine Karzinome, kleinzellige Karzinome oder neuroendokrine Karzinome vom kleinzelligen Typ Grad 3). In der High-grade-Gruppe wird zwischen einem klein- und einem großzelligen neuroendokrinen Karzinom unterschieden. Aufgrund der Seltenheit liegen kaum größere Datenmengen vor. Über gut differenzierte neuroendokrine Tumoren liegen nur einzelne Fallberichte vor. Während die kleinzelligen neuroendokrinen Karzi-

nome ihrem kleinzelligen Pendant aus der Lunge ähneln, sind die großzelligen neuroendokrinen Karzinome durch eine nestförmige, trabekuläre oder strangförmige Anordnung mit peripherer Palisadenstellung charakterisiert [19]. Für die Diagnosestellung eines großzelligen neuroendokrinen Karzinoms sollte zumindest in einem Teil des Tumors (mehr als 10 % der Tumorzellen) ein neuroendokrines Wachstumsmuster vorhanden sein mit Expression eines oder mehrerer neuroendokriner Marker wie Chromogranin A, Synaptophysin bzw. CD56 (NCAM), wobei die Spezifität des Letzteren als gering eingestuft wird.

### Metaplastische Veränderungen

Metaplastische Veränderungen stellen häufige gutartige Zellveränderungen dar, die häufig nicht zu einem differenzierten Zelltyp führen. Dies widerspricht der üblichen Definition der Metaplasie, bei der eine reife Zelle in eine andere reife Zelle umgewandelt wird. Metaplastische Veränderungen sind typischerweise mit pathologischen Veränderungen des Endometriums wie Hyperplasie, Endometritis, Abstoßung

**Tab. 4** Immunhistochemische Typisierung des Endometriumkarzinoms

Histologischer Typ	Wesentliche Marker
Endometrioid G1/2 inkl. Varianten	ER++/+++, PR++/+++, p53-Wildtyp <sup>a</sup> , Ki-67+/+++, PTEN-/+, p16 heterogen
Endometrioid G3 inkl. Varianten	ER++/+, PR+/+, p53 heterogen, Ki-67+/+++, PTEN-/+
Muzinös	ER++/+++, PR++/+++, p53-Wildtyp, Ki-67+/+++, PTEN-/+, p16 +++ (diffus)
Serös	ER+, PR+, p53-Mutiert <sup>a</sup> , Ki-67+++, PTEN++, p16+++
Klarzellig	ER-/+, PR-/+, p53 heterogen, PTEN+/-, p16+/-, HNF1β++, Napsin A++, Racemase++, ARID1A-/+

<sup>a</sup>P53-Immunreaktivität: Unter Mutiert versteht man ein Alles-oder-Nichts-Muster, d. h. eine diffuse kräftige Positivität oder eine völlige Negativität, unter Wildtyp ein überwiegend schwaches bis mäßiges Färbemuster. Auch eine heterogene kräftige Färbereaktion kann mit Mutationen einhergehen [26].  
ER Östrogenrezeptor, PR Progesteronrezeptor, PTEN „phosphatase and tensin homolog“

vergesellschaftet, können aber auch bei Karzinomen vorkommen, wobei sich mehrere unterschiedliche Typen gleichzeitig finden können [5]. Die Metaplasie hat per se keine klinische Relevanz, diese hängt vielmehr von der zugrunde liegenden Läsion ab. Die papilläre synzytiale Metaplasie ist häufig mit einer Abstoßung assoziiert und Ausdruck einer Regeneration. Sekretorische Veränderungen finden sich typischerweise in Form der Veränderungen der frühen Sekretionsphase und sind Ausdruck einer Simulation durch Gestagene. Aber auch papilläre Proliferate des Endometriums werden unter Metaplasie subsumiert.

## Mesenchymale Tumoren

### Glattmuskuläre (leiomyogene) Tumoren

Hinsichtlich des biologischen Verhaltens werden drei Gruppen unterschieden, die benignen Leiomyome, die malignen Leiomyosarkome und glattmuskuläre Tumoren unsicherer maligner Potenz („smooth muscle tumours of uncertain malignant potential“, STUMP). Eine gewisse Überschneidung gibt es nach wie vor zwischen einzelnen Kategorien der benignen Leiomyome und der Gruppe der STUMP. Dazu sollte eine zukünftige revidierte Klassifikation mehr Klarheit schaffen. Die Varianten des Leiomyoms sind in **Tab. 5** aufgelistet.

Praktisch bedeutsame Varianten sind das zellreiche Leiomyom, das mitotisch aktive Leiomyom und das Leiomyom mit bizarren Zellkernen. Das *zellreiche Leiomyom* kann einem Stromatumor des Endometriums ähneln, insbesondere wenn eine rundzellige Zytomorphologie vorliegt. Im Gegensatz zu den Stromatumoren fehlen aber dickwandige kleine Blutgefäße vom Arteriolentyp. Die Immunreaktivität mit Antikörpern gegen Caldesmon und Desmin ist diagnostisch bedeutsam. Wichtig ist, dass CD10 in bis zu 40 % der zellreichen Leiomyome vorkommen kann und daher ohne diagnostische Bedeutung ist. *Leiomyome mit bizarren Zellkernen*, synonym als symplastische Leiomyome bezeichnet, müssen von Leiomyosarkomen unterschieden werden [11].

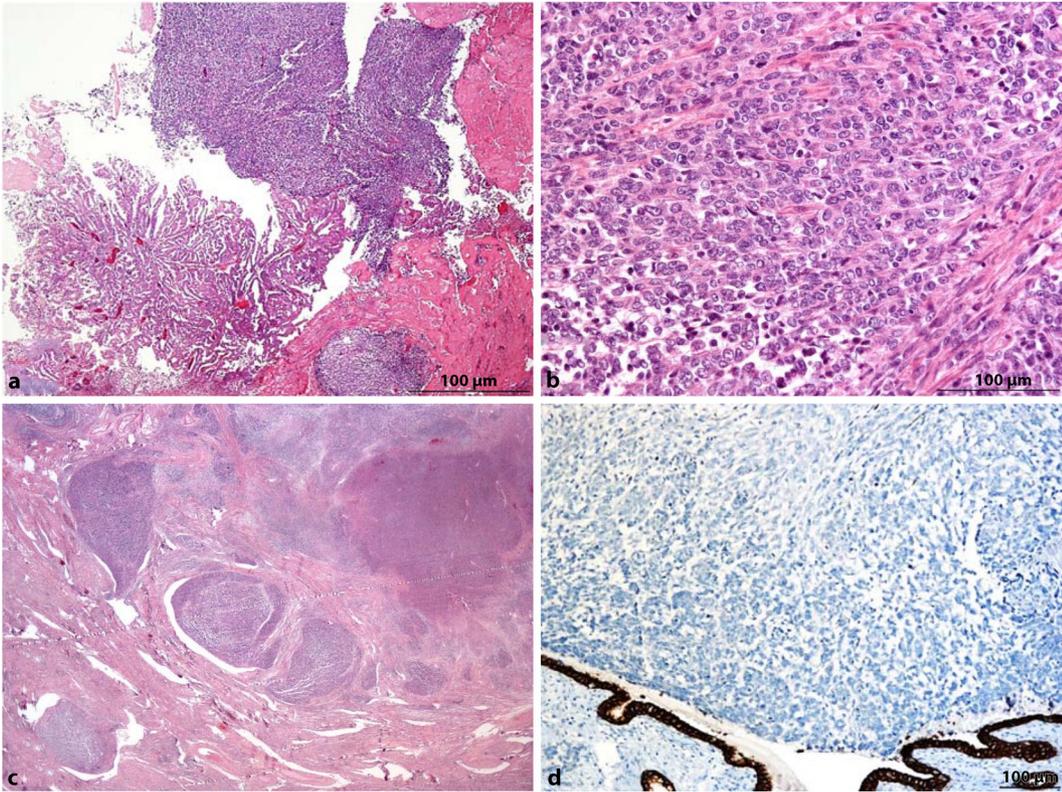
Der Begriff „atypisches Leiomyom“ der WHO-Klassifikation 2003 wird jetzt vermieden. Typischerweise finden sich im Hintergrund glatte Muskelzellen ohne Atypien, die Zellen mit bizarren Zellkernen erscheinen quasi wie eine zweite Komponente. Charakteristisch ist der Mitosegehalt ohne das Auftreten atypischer Mitosen und Tumorzellnekrosen. Nekrosen vom Infarkttyp können hingegen vorkommen. Aktuelle große Untersuchungen haben gezeigt, dass Leiomyome mit bizarren Zellkernen weder mit Rezidiven noch mit Metastasen assoziiert sind [9]. *Mitotisch aktive Leiomyome* können zwar mehr als 10 Mitosen pro 10 Gesichtsfelder aufweisen, zeigen aber typischerweise weder zytologische Atypien noch Tumorzellnekrosen [35]. Sie kommen in der reproduktiven Altersgruppe vor und können auch mit Hormontherapie assoziiert sein [2]. Eine neue, histomorphologisch aber noch nicht exakt charakterisierte Gruppe von Leiomyomen kommt bei Patientinnen mit Keimbahnmutationen im Fumarat-Hydratase(FH)-Gen vor und ist häufig mit Nierenzellkarzinomen vergesellschaftet. Deutliche nukleäre Atypien sind in dieser Subgruppe nicht ungewöhnlich [39].

**Glattmuskuläre Tumoren unsicherer maligner Potenz**  
Die Gruppe der glattmuskulären Tumoren unsicherer maligner Potenz (STUMP) umfasst Tumoren mit Verdacht auf Malignität [20]. Ein maligner Tumor kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, dessen diagnostische Kriterien sind aber nicht erfüllt. Dazu zählen Tumoren, bei denen der Mitoseindex höher als in einem gewöhnlichen Leiomyom ist, aber für die Diagnose eines Leiomyosarkoms nicht ausreicht oder bei denen der Nekrosetyp nicht mit Sicherheit bestimmt werden kann. Weiter werden bestimmte Tumoren mit epitheloiden oder myxoiden Veränderungen als STUMP kategorisiert. Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs ist für solche Tumoren relativ gering und basiert auf nur wenigen Untersuchungen in der Literatur. Da die meisten derartigen Tumoren nicht rezidivieren, wird von einigen Experten auch der Begriff der „atypischen leiomyogenen Neoplasie“

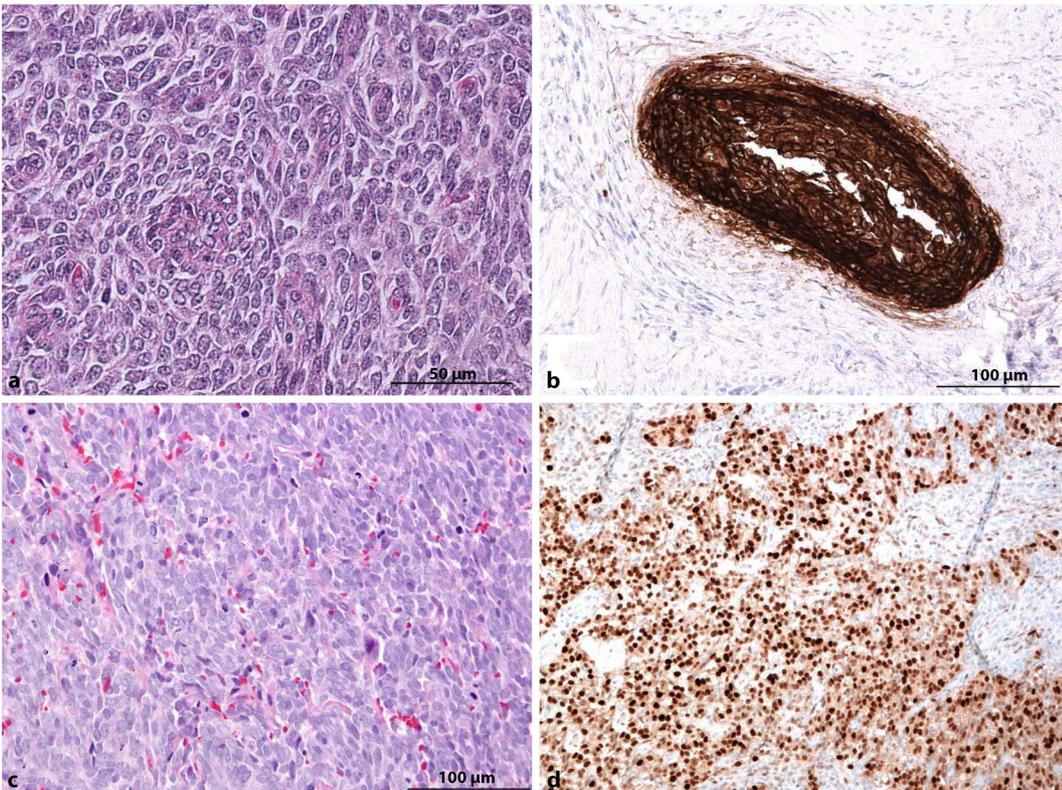
**Tab. 5** Varianten des Leiomyoms des Uterus<sup>a</sup>

Typ	ICD-O-Code
Zellreiches Leiomyom	8892/0
Leiomyom mit bizarren Zellkernen	8893/0
Mitotisch aktives Leiomyom	8890/0
Hydropisches Leiomyom	8890/0
Apoplektisches Leiomyom	8890/0
Lipomatöses Leiomyom (Lipoleiomyom)	8890/0
Epitheloides Leiomyom	8891/0
Myxoides Leiomyom	8896/0
Dissezierendes (kotyledonartiges) Leiomyom	8890/0
Diffuse Leiomyomatose	8890/0
Intravenöse Leiomyomatose	8890/0
Metastasierendes Leiomyom	8896/0

<sup>a</sup>Die neuen ICD-O-Codes wurden 2013 vom IARC-/WHO-Komitee anerkannt. Übliche Leiomyome werden mit dem ICD-O-Code 8890/0 versehen



**Abb. 5** ◀ Dedifferenziertes Karzinom mit einem gut differenzierten endometrioiden und einem undifferenzierten kleinzelligen Anteil (a, b). Letzterer infiltriert in die äußere Myometriumhälfte und in multiple Gefäße (c) und ist negativ für Zytokeratine (d)



**Abb. 6** ◀ Sarkome des Endometriumstromas. Low-grade-Sarkom (JJAZ1/SUZ12, a) mit monomorpher kleinzelliger Zytologie und Immunreaktivität für CD10 (b). High-grade-Sarkom (YWHAE/FAM22) mit atypischer Zytologie (c) und Immunreaktivität für Cyclin-D1 (d)

**Tab. 6** Kriterien für glattmuskuläre Tumoren unsicherer maligner Potenz (STUMP). (Modifiziert nach [4])

Tumorzellnekrosen	Zelluläre Atypien (++)/+++)	Mitosegehalt	Rezidivrate laut Literatur
Keine	Fokal/multifokal	<10/10 HPF	13,6% (3/22 Fällen)
Keine	Diffus	<10/10 HPF	10,4% (7/67 Fällen)
Vorhanden	Keine	<10/10 HPF	26,7% (4/15 Fällen)
Keine	Keine	>10/10 HPF	0

HPF „high power field“

oder „atypischen leiomyogenen Tumoren“ bevorzugt. Wichtig ist, dass diese Diagnose nur selten gestellt wird. Zu den STUMP werden folgende Tumoren gezählt (■ Tab. 6):

1. Im Wesentlichen zählen zu dieser Gruppe Tumoren mit fokaler oder multifokaler sowie diffuser zellulärer Atypie, weniger als 10 Mitosen pro 10 „high power field“ (HPF) und fehlender Tumorzellnekrose. Für derartige Tumoren gibt es in der Literatur eine Rezidivwahrscheinlichkeit von bis zu 13,6%. Bei derartigen Tumoren gibt es aber auch eine Überschneidung mit der Gruppe der Leiomyome mit bizarren Zellkernen, bei denen laut Literatur wiederum keine Rezidive bekannt sind.
2. Eine weitere Gruppe von Tumoren zeigt keine Atypien, jedoch Tumorzellnekrosen und weniger als 10 Mitosen pro 10 HPF. Bei diesen Tumoren ist eine Rezidivhäufigkeit von 26,7% beschrieben, allerdings anhand von insgesamt 15 Fällen in der Literatur, somit handelt es sich um eine Rarität.
3. Eine dritte Gruppe von Tumoren zeigt weder Atypien noch Tumorzellnekrosen, jedoch einen hohen Mitosegehalt von 15 pro 10 HPF und mehr. Bei diesen Tumoren wurde kein Rezidiv berichtet. Hier gibt es eine klare Überschneidung mit mitosereichen Leiomyomen. Somit ist die Kategorie der STUMP auf Basis der bestehenden WHO-Klassifikation höchst problematisch und nicht gut ausgereift. Weitere Untersuchungen an großen Kollektiven bzw. Multicenterstudien sind daher erforderlich, ebenso die Entwicklung molekularer Parameter für die exakte Diagnose.

### Leiomyosarkome

Leiomyosarkome mit konventioneller spindelzelliger Morphologie sind durch hochgradige zelluläre Atypien und eine deutliche (engl. „brisk“) mitotische Aktivität charakterisiert. Im Text der WHO-Klassifikation hat man dabei keine exakte Mitoseanzahl festgelegt. Tumorzellnekrosen sind im Gegensatz zur WHO-Klassifikation 2003 aufgrund der Schwierigkeiten bei der Reproduzierbarkeit sowie der erhöhten Intraobservervariabilität im diagnostischen Algorithmus in den Hintergrund gerückt. Dennoch wurde versucht, die Tumorzellnekrosen, die etwa in einem Drittel der Leiomyosarkome vorkommen, klar gegenüber den Nekrosen vom Infarkttyp abzugrenzen. Der irreführende Begriff der hyalinen Nekrose wird jedoch in dieser Klassifikation vermieden. Weitere wesentliche Kriterien für Malignität, auf die diagnostisch zu achten ist, sind eine Gefäßinvasion und ein infiltratives Wachstum in die Umgebung.

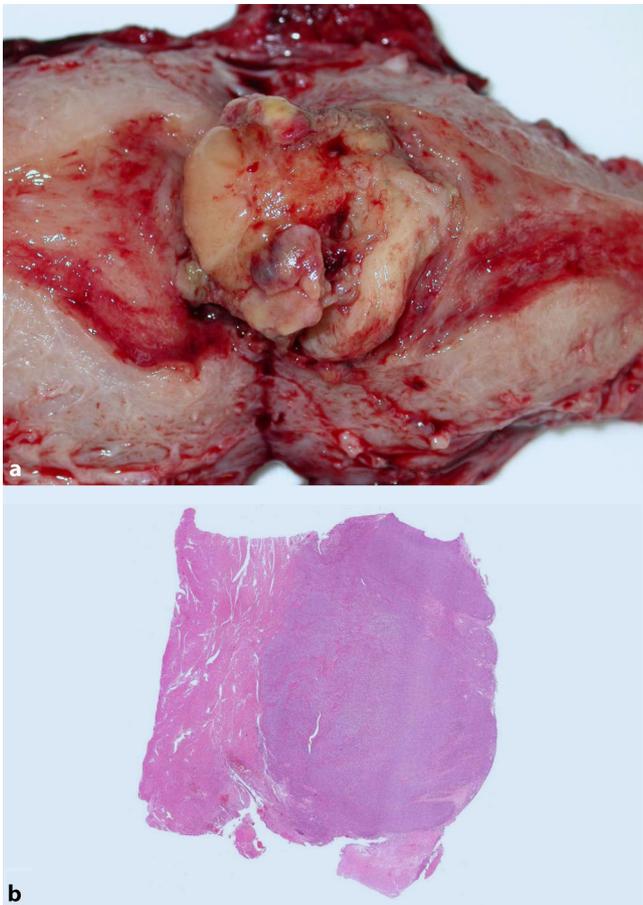
Ein Gradingssystem für Leiomyosarkome des Uterus hat sich nicht etabliert. Leiomyosarkome mit konventioneller Zytomorphologie sind per definitionem „high grade“. Für die Diagnose myxoider und epitheloider Leiomyosarkome wird ein geringerer Mitosegehalt (bereits ab 4 pro 10 HPF für die epitheloiden Leiomyosarkome) angenommen. Epitheloide Leiomyosarkome können z. T. durch eine nur geringe zelluläre Polymorphie charakterisiert sein, bei myxoiden Leiomyosarkomen ist die Zellpolymorphie typischerweise ausgeprägt.

Für die Differenzialdiagnostik glattmuskulärer und stromaler Tumoren wird die Kombination von Antikörper gegen Caldesmon und CD 10 empfohlen. Antikörper gegen Glattmuskelaktin (SMA) können auch mit Stromatumoren

reagieren und sind daher ungeeignet, seltenerweise auch Antikörper gegen Desmin [36]. Für die Dignitätsbestimmung, speziell für die Abgrenzung zwischen STUMP, Leiomyomen mit bizarren Zellkernen und Leiomyosarkomen, ist der Wert der Immunhistochemie (z. B. p53, p16, Ki-67) umstritten [7, 31].

### Stromatumoren und deren Verwandte

Neoplasien des Endometriumstromas mit klein- und rundzelliger Histomorphologie werden traditionell in benigne Stromaknoten und Stromasarkome unterteilt (■ Abb. 6). Gegenüber der WHO-Klassifikation 2003 wurde eine neue Kategorie, die High-grade-Stromasarkome eingeführt, die wie die Low-grade-Sarkome zungenförmig in das Myometrium infiltrieren, aber zytologisch einen höheren Malignitätsgrad aufweisen. Wie bereits in der WHO-Klassifikation 2003 werden Stromaneoplasien mit fokaler Infiltration bis zu maximal 3 mm zu den Stromaknoten gezählt [10]. Die genetischen Veränderungen der Stromatumoren werden in der neuen Klassifikation ausführlich behandelt. Es handelt sich dabei meist um Fusions-Gene, von denen das bedeutendste durch eine Fusion zwischen JAZF1 und SUZ12 (JJAZ1) entsteht [18]. JAZF1/SUZ12 findet sich in Stromaknoten und Low-grade-Stromasarkomen, ist aber für diese nicht spezifisch, da es sich auch in glattmuskulären und fibromyxoiden Tumoren sowie Tumoren mit keimstrangartiger Differenzierung findet. In den Low-grade-Sarkomen wurden weitere Fusions-Gene wie PHF1/GAZF1, EPC1/PHF1 und MEAF6/PHF1 beschrieben [22]. Der Nachweis dieser Genrearrangements hat u. a. aufgrund der Seltenheit der Tumoren und des Erfordernisses aufwendiger Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungs(FISH)-Untersuchungen noch keinen weit verbreiteten Eingang in die Diagnostik gefunden. Vielmehr erfolgt die Diagnosestellung auf Basis von Histomorphologie und Immunhistochemie, letztere zeigt eine Positivität für CD10 und Negativität für Glattmuskelmarker wie Caldesmon und Desmin [36]. Auch mit Antikörpern



**Abb. 7** ◀ Keimstrangartiger Tumor des Uterus mit polypöser Struktur (a) und expansivem Wachstum ins Myometrium (b)

gegen CD117 kann sich eine Immunreaktivität finden, jedoch ohne c-KIT-Mutationen [38]. Auch WT-1, ER und PR lassen sich in den Stromatumoren des Endometriums nachweisen.

Als neue/alte Entität wurde das in der WHO-Klassifikation 2003 nicht enthaltene High-grade(hoch maligne)-Stromasarkom des Endometriums allerdings mit einer spezifischen Definition quasi wieder eingeführt (▣ Abb. 6). Diese sehr seltenen Tumoren können das typische Infiltrationsmuster und die charakteristische Gefäßarchitektur der Low-grade-Sarkome aufweisen, aber auch eine Mischung zwischen einer rundzelligen High-grade- und einer spindelzelligen Low-grade-Komponente zeigen. Gelegentlich sind die rundzelligen Anteile nicht kohäsiv und durch ein pseudopapilläres bzw. glanduläres Muster charakterisiert. Daneben können auch eine rhabdoide Morphologie, eine primitive neuroektodermale Differenzierung in Form von Flexner-Wintersteiner-Rosetten oder Homer-Wright-Pseudo-

rosetten vorkommen. Die mitotische Aktivität ist in der Regel mit mehr als 10 pro 10 HPF hoch, ebenso finden sich Tumorzellnekrosen. Die spindelzellige Komponente hat häufig eine myxoide Struktur. Immunhistochemisch ist die High-grade-Komponente CD10-negativ, ebenso ER- und PR-negativ, zeigt aber typischerweise eine diffuse kräftige Cyclin-D1-Positivität. Die Low-grade-Spindelzellkomponente ist meist für CD10, ER und PR diffus positiv und zeigt eine unterschiedlich heterogene Cyclin-D1-Positivität [29]. Als pathognomonische genetische Veränderung gilt das YWHAE-FAM22-Fusions-Gen, ein Ergebnis einer Translokation zwischen dem kurzen Arm von Chromosom 10 und dem langen Arm von Chromosom 17 [30].

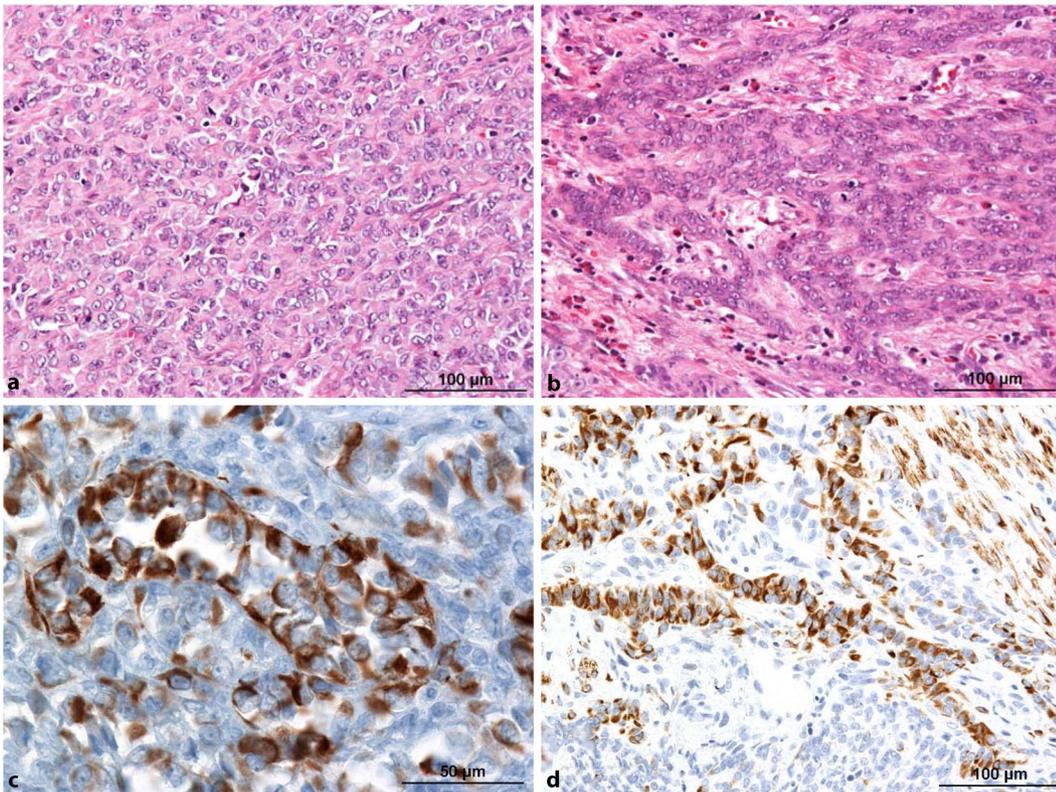
### Undifferenziertes Sarkom des Endometriumstromas

Das undifferenzierte Sarkom des Endometriumstromas der 2003er WHO-Klassifikation wurde nun zum undiffe-

renzierten Sarkom des Uterus. Dieses ist selten und kann auch innerhalb des Myometriums vorkommen. Es ist hochgradig polymorphzellig und entbehrt jede Art der Differenzierung. Im Gegensatz zum High-grade-Stromasarkom des Endometriums wächst das undifferenzierte Sarkom des Uterus expansiv, aber auch ein destruktives invasives Wachstum in das Myometrium kann vorkommen. Die Tumorzellen wachsen häufig in Platten und können ein fischgrätenartiges Muster aufweisen. Eine Kombination mit einer Low-grade-Stromaneoplasie des Endometriums im Sinne einer Überwucherung durch ein High-grade-Sarkom kann ebenfalls vorkommen, wobei aber die YWHAE/FAM22-Genfusion typischerweise fehlt. Immunhistochemisch findet sich eine Positivität für CD10, die mit einer Positivität für Cyclin-D1 kombiniert sein kann, außerdem häufig eine Positivität für p53. Auch eine herdförmige Positivität für Glattmuskelaktin, Desmin, Zytokeratin und EMA kommt vor [24].

### Keimstrangartiger Tumor des Uterus

Eine neue Tumorentität gegenüber der WHO-Klassifikation 2003 ist der keimstrangartige Tumor des Uterus (UTROSCT). Diesem fehlt das typische Fusions-Gen JAZF1/SUZ12 der Low-grade-Stromaneoplasien. Typischerweise sind die UTROSCT gut umschrieben (▣ Abb. 7). Sie können keimstrangartige Trabekel, aber auch, ähnlich einem Adenokarzinom drüsige Strukturen, sowie retiforme oder glomeruloide Strukturen ausbilden [21]. Das immunhistochemische Muster ist sehr heterogen, wobei ein Teil der Tumoren Zytokeratine exprimiert (▣ Abb. 8). Daneben findet sich eine wechselnde Positivität für verschiedene Keimstrangmarker wie Calretinin, Alpha-Inhibin, CD99, CD56 und Melan A, ebenso eine Positivität für ER und PR. Auch WT-1 und Glattmuskelmarker wie Desmin und SMA können positiv sein [43]. Das biologische Verhalten wird durch das Wachstumsmuster beeinflusst. Während Tumoren mit gut umschriebenen Rändern und einem expansiven Wachstum sich gutartig verhalten, verlaufen infiltrativ wachsende Tumoren



**Abb. 8** ◀ Keimstrangartiger Tumor des Uterus mit solidem (a) und pseudo-glandulärem Bau (b) und fokaler Immunreaktivität für Zytokeratine (c) und Desmin (d). Differenzialdiagnostisch erfolgt die Abgrenzung zum Karzinom und epithelioiden leiomyogenen Tumoren

ähnlich wie Low-grade-Stromasarkome und können mit Metastasen (Lunge) sowie Lokalrezidiven einhergehen [8].

### Gemischte epitheliale und mesenchymale Tumoren

Die umstrittene Entität des *Adenofibroms* wurde belassen, allerdings mit der Anmerkung, dass es sich dabei um sehr seltene Tumoren handelt, die häufig Formen des Adenosarkoms mit minimalen Atypien darstellen. Bei den *Adenosarkomen* wurde die Bedeutung der Überwucherung durch ein High-grade-Sarkom („sarcomatous overgrowth“) betont, die bei etwa 10 % der Adenosarkome vorkommt [23]. Eine Metastasierung tritt meistens nur bei Fällen mit sarkomatöser Überwucherung auf und ist dann mit ungünstiger Prognose vergesellschaftet [1]. Nur ein Teil der Adenosarkome geht mit einer Infiltration ins Myometrium einher. Für *maligne Müller-Mischtumoren (MMMT)* wird nunmehr der Begriff des Karzinosarkoms bevorzugt. Im Gegensatz zu dedifferenzierten Karzinomen weisen die Karzinosarkome eine Durchmischung unterschiedlicher

Tumorkomponenten auf, insbesondere auch eine Heterogenität der epithelialen Komponente [14]. Dieses Merkmal kann einen wesentlichen Hinweis für ein Karzinosarkom darstellen. Trotz der Tatsache, dass Karzinosarkome oft als Karzinome metastasieren und auch auf molekularer Ebene starke Ähnlichkeiten mit High-grade-Karzinomen aufweisen, wurde, um einer einheitlichen Tumorklassifikation Folge zu leisten, das Karzinosarkom in der Gruppe der gemischten Tumoren belassen [47].

### Fazit für die Praxis

- Vorläuferläsionen des Endometriumkarzinoms werden in Endometriumhyperplasie ohne Atypien und atypische Endometriumhyperplasie unterteilt.
- Endometrioide und muzinöse Karzinome werden als Typ-1-, seröse und klarzellige Karzinome als Typ-2-Karzinome bezeichnet.
- Seröse Karzinome können papillär, drüsig oder solide gebaut sein und zeigen einen hohen nukleären Atypiegrad sowie ein „Alles-oder-nichts-

Muster“ in der p53-Immunhistochemie.

- Dedifferenzierte Endometriumkarzinome sind prognostisch ungünstige Kollisionstumoren mit einer Low-grade-endometrioiden Karzinom- und einer undifferenzierten mitunter sarkomartigen Tumorkomponente.
- Die Diagnose eines STUMP sollte nur in Ausnahmefällen gestellt werden. Die Differenzialdiagnose inkludiert Leiomyome mit bizarren Zellkernen und mitosereiche Leiomyome.

### Korrespondenzadresse

**Prim. Univ.-Prof. Dr. S. F. Lax**  
 Institut für Pathologie, LKH Graz Süd-West,  
 Standort West, Akademisches Lehrkrankenhaus  
 der Medizinischen Universität Graz  
 Göstingerstrasse 22, 8020 Graz, Österreich  
 sigurd.lax@kages.at

Open access funding provided by Medical University of Graz.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. F. Lax gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

## Literatur

1. Arend R, Bagaria M, Lewin SN et al (2010) Long-term outcome and natural history of uterine adenosarcomas. *Gynecol Oncol* 119:305–308
2. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR (1994) Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 18:535–558
3. Bokhman JV (1983) Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 15:10–17
4. Carcangiu ML, Herrington S, Kurman RJ (Hrsg) (2014) Tumours of the female genital organs. IARC Press, Lyon
5. Carlson JW, Mutter GL (2008) Endometrial intraepithelial neoplasia is associated with polyps and frequently has metaplastic change. *Histopathology* 53:325–332
6. Chekmareva M, Ellenson LH, Pirog EC (2008) Immunohistochemical differences between mucinous and microglandular adenocarcinomas of the endometrium and benign endocervical epithelium. *Int J Gynecol Pathol* 27:547–554
7. Chen L, Yang B (2008) Immunohistochemical analysis of p16, p53, and Ki-67 expression in uterine smooth muscle tumors. *Int J Gynecol Pathol* 27:326–332
8. Clement PB, Scully RE (1976) Uterine tumors resembling ovarian sex-cord tumors. A clinicopathologic analysis of fourteen cases. *Am J Clin Pathol* 66:512–525
9. Croce S, Young RH, Oliva E (2014) Uterine leiomyomas with bizarre nuclei: A clinicopathologic study of 59 cases. *Am J Surg Pathol* 38:1330–1339
10. Dionigi A, Oliva E, Clement PB et al (2002) Endometrial stromal nodules and endometrial stromal tumors with limited infiltration: A clinicopathologic study of 50 cases. *Am J Surg Pathol* 26:567–581
11. Downes KA, Hart WR (1997) Bizarre leiomyomas of the uterus: A comprehensive pathologic study of 24 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 21:1261–1270
12. Euscher ED, Malpica A, Deavers MT et al (2005) Differential expression of WT-1 in serous carcinomas in the peritoneum with or without associated serous carcinoma in endometrial polyps. *Am J Surg Pathol* 29:1074–1078
13. Fadare O, Desouki MM, Gwin K et al (2014) Frequent expression of napsin A in clear cell carcinoma of the endometrium: Potential diagnostic utility. *Am J Surg Pathol* 38:189–196
14. Ferguson SE, Tornos C, Hummer A et al (2007) Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol* 31:1653–1661
15. Garg K, Leitao MM Jr., Kauff ND et al (2009) Selection of endometrial carcinomas for DNA mismatch repair protein immunohistochemistry using patient age and tumor morphology enhances detection of mismatch repair abnormalities. *Am J Surg Pathol* 33:925–933
16. Garg K, Leitao MM Jr., Wynveen CA et al (2010) p53 overexpression in morphologically ambiguous endometrial carcinomas correlates with adverse clinical outcomes. *Mod Pathol* 23:80–92
17. Hoang LN, Han G, Mcconechy M et al (2014) Immunohistochemical characterization of prototypical endometrial clear cell carcinoma—diagnostic utility of HNF-1beta and oestrogen receptor. *Histopathology* 64:585–596
18. Hrzencjak A, Moiraf F, Tavassoli FA et al (2005) JAZF1/JJAZ1 gene fusion in endometrial stromal sarcomas: Molecular analysis by reverse transcriptase-polymerase chain reaction optimized for paraffin-embedded tissue. *J Mol Diagn* 7:388–395
19. Huntsman DG, Clement PB, Gilks CB et al (1994) Small-cell carcinoma of the endometrium. A clinicopathological study of sixteen cases. *Am J Surg Pathol* 18:364–375
20. Ip PP, Cheung AN, Clement PB (2009) Uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP): A clinicopathologic analysis of 16 cases. *Am J Surg Pathol* 33:992–1005
21. Irving JA, Carinelli S, Prat J (2006) Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors are polyphenotypic neoplasms with true sex cord differentiation. *Mod Pathol* 19:17–24
22. Jakate K, Azimi F, Ali RH et al (2013) Endometrial sarcomas: An immunohistochemical and JAZF1 re-arrangement study in low-grade and undifferentiated tumors. *Mod Pathol* 26:95–105
23. Krivak TC, Seidman JD, Mcbroom JW et al (2001) Uterine adenosarcoma with sarcomatous overgrowth versus uterine carcinosarcoma: Comparison of treatment and survival. *Gynecol Oncol* 83:89–94
24. Kurihara S, Oda Y, Ohishi Y et al (2008) Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas: Immunohistochemical and molecular genetic study of 31 cases. *Am J Surg Pathol* 32:1228–1238
25. Lax SF (2004) Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: From a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch* 444:213–223
26. Lax SF, Kurman RJ (1997) A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses. *Verh Dtsch Ges Pathol* 81:228–232
27. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM et al (1998) Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *Hum Pathol* 29:551–558
28. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM et al (1998) Comparison of estrogen and progesterone receptor, Ki-67, and p53 immunoreactivity in uterine endometrioid carcinoma and endometrioid carcinoma with squamous, mucinous, secretory, and ciliated cell differentiation. *Hum Pathol* 29:924–931
29. Lee CH, Ali RH, Rouzbahman M et al (2012) Cyclin D1 as a diagnostic immunomarker for endometrial stromal sarcoma with YWHAE-FAM22 rearrangement. *Am J Surg Pathol* 36:1562–1570
30. Lee CH, Marino-Enriquez A, Ou W et al (2012) The clinicopathologic features of YWHAE-FAM22 endometrial stromal sarcomas: A histologically high-grade and clinically aggressive tumor. *Am J Surg Pathol* 36:641–653
31. Lee CH, Turbin DA, Sung YC et al (2009) A panel of antibodies to determine site of origin and malignancy in smooth muscle tumors. *Mod Pathol* 22:1519–1531
32. Monte NM, Webster KA, Neuberger D et al (2010) Joint loss of PAX2 and PTEN expression in endometrial precancers and cancer. *Cancer Res* 70:6225–6232
33. Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sarrío D et al (2003) Abnormalities of E- and P-cadherin and catenin (beta-, gamma-catenin, and p120ctn) expression in endometrial cancer and endometrial atypical hyperplasia. *J Pathol* 199:471–478
34. Nucci MR, Prasad CJ, Crum CP et al (1999) Mucinous endometrial epithelial proliferations: A morphologic spectrum of changes with diverse clinical significance. *Mod Pathol* 12:1137–1142
35. O'Connor DM, Norris HJ (1990) Mitotically active leiomyomas of the uterus. *Hum Pathol* 21:223–227
36. Oliva E, Young RH, Amin MB et al (2002) An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus: A study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies. *Am J Surg Pathol* 26:403–412
37. Qudus MR, Sung CJ, Zhang C et al (2010) Minor serous and clear cell components adversely affect prognosis in “mixed-type” endometrial carcinomas: A clinicopathologic study of 36 stage-I cases. *Reprod Sci* 17:673–678
38. Rushing RS, Shajahan S, Chendil D et al (2003) Uterine sarcomas express KIT protein but lack mutation(s) in exon 11 or 17 of c-KIT. *Gynecol Oncol* 91:9–14
39. Sanz-Ortega J, Vocke C, Stratton P et al (2013) Morphologic and molecular characteristics of uterine leiomyomas in hereditary leiomyomatosis and renal cancer (HLRCC) syndrome. *Am J Surg Pathol* 37:74–80
40. Sherman ME, Bitterman P, Ronsenshein NB et al (1992) Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol* 16:600–610
41. Sherman ME, Bur ME, Kurman RJ (1995) p53 in endometrial cancer and its putative precursors: evidence for diverse pathways of tumorigenesis. *Hum Pathol* 26:1268–1274
42. Silva EG, Deavers MT, Bodurka DC et al (2006) Association of low-grade endometrioid carcinoma of the uterus and ovary with undifferentiated carcinoma: A new type of dedifferentiated carcinoma? *Int J Gynecol Pathol* 25:52–58
43. Staats PN, Garcia JJ, Dias-Santagata DC et al (2009) Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors (UTROSCT) lack the JAZF1-JJAZ1 translocation frequently seen in endometrial stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 33:1206–1212
44. Tashiro H, Isacson C, Levine R et al (1997) p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *Am J Pathol* 150:177–185
45. Tavassoli FA, Devilee P (Hrsg) (2003) Tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon
46. Wiegand KC, Lee AF, Al-Agha OM et al (2011) Loss of BAF250a (ARID1A) is frequent in high-grade endometrial carcinomas. *J Pathol* 224:328–333
47. Yamada SD, Burger RA, Brewster WR et al (2000) Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer* 88:2782–2786