

Gynäkologische Pathologie II

Pathologie des inneren Genitales

Ovar und Tuba uterina II

Paul Ziegler, PhD

Dr. Senckenbergisches Institut für Pathologie

paul.ziegler@unimedizin-ffm.de



Systematik der Ovarialtumoren

1. **Tumoren des Oberflächenepithels** (ca. 75 %)
2. **Tumoren des Keimstrang-Stromas** (5-10 %)
3. **Tumoren der Keimzellen** (10-20%, v.a. im Kindes- und Jugendalter)

1. Epitheliale Tumoren (ca. 75% aller Ovarialtumoren)

histologischer Typ:

		serös	muzinös	endometroid
	<u>benigne</u>	Seröses Zystadenom	Muzinöses Zystadenom	Endometroides Zystadenom
	<u>Borderline</u>	Seröser Borderlinetumor	Muzinöser Borderlinetumor	Endometroider Borderlinetumor
	<u>maligne</u>	Low grade seröses Adenokarzinom	Muzinöses Adenokarzinom	Endometroides Adenokarzinom
		High grade seröses Adenokarzinom		

1. Epitheliale Tumoren (ca. 75% aller Ovarialtumoren)

histologischer Typ:

		serös	muzinös	endometroid
50-60%	<u>benigne</u>	Seröses Zystadenom	Muzinöses Zystadenom	Endometroides Zystadenom
10-20%	<u>Borderline</u>	Seröser Borderlinetumor	Muzinöser Borderlinetumor	Endometroider Borderlinetumor
30-40%	<u>maligne</u>	Low grade seröses Adenokarzinom	Muzinöses Adenokarzinom	Endometroides Adenokarzinom
		High grade seröses Adenokarzinom		

1. Epitheliale Tumoren

Histogenese:

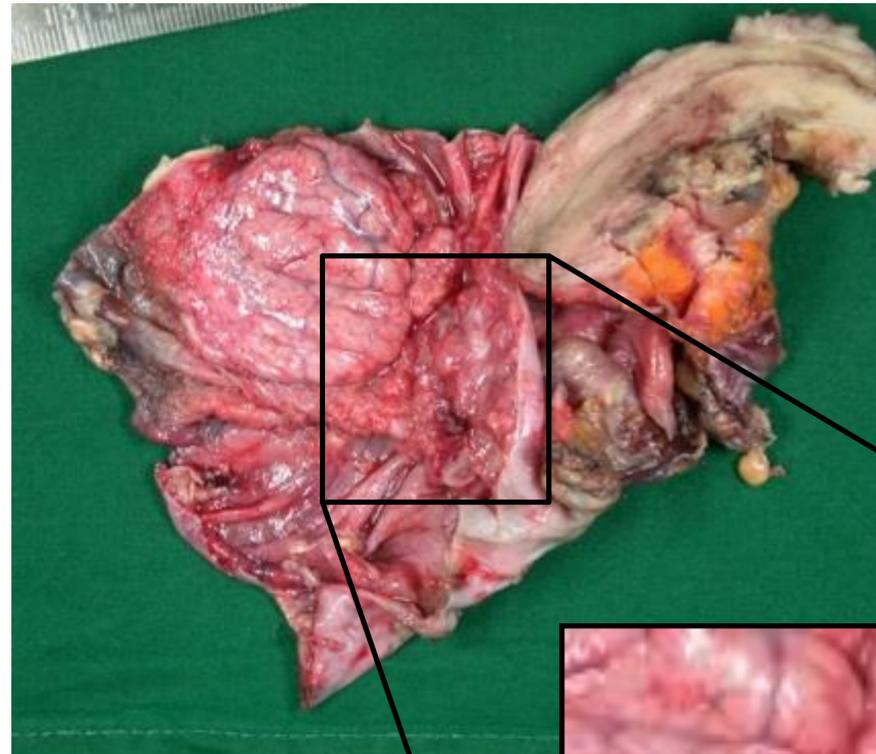
- Ursprungsgewebe ovarielle Deckzellschicht (rezidiertes Ovulationstrauma, Entzündung, hormonelle Einflüsse) und Oberflächenepithel der Fimbrie
- **Konsekutive Mutationen** mit Konsequenz unterschiedlich differenzierter Tumortypen

1. Epitheliale Tumoren

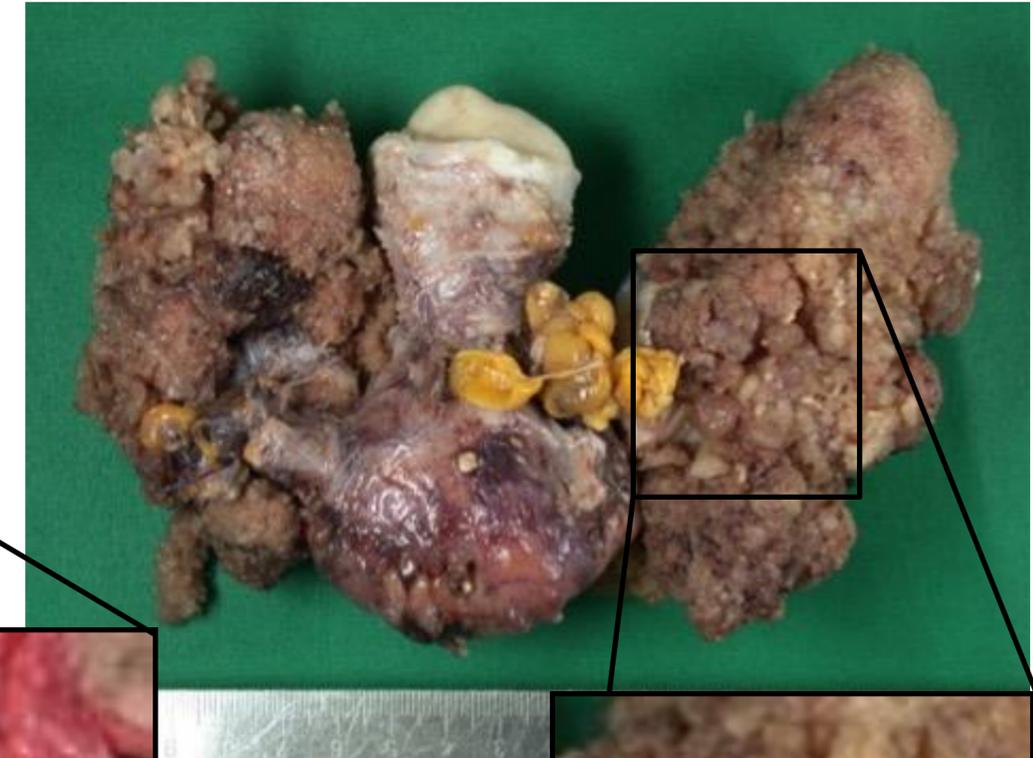
Seröses Zystadenom /
Zystadenofibrom



Seröser Borderline-Tumor

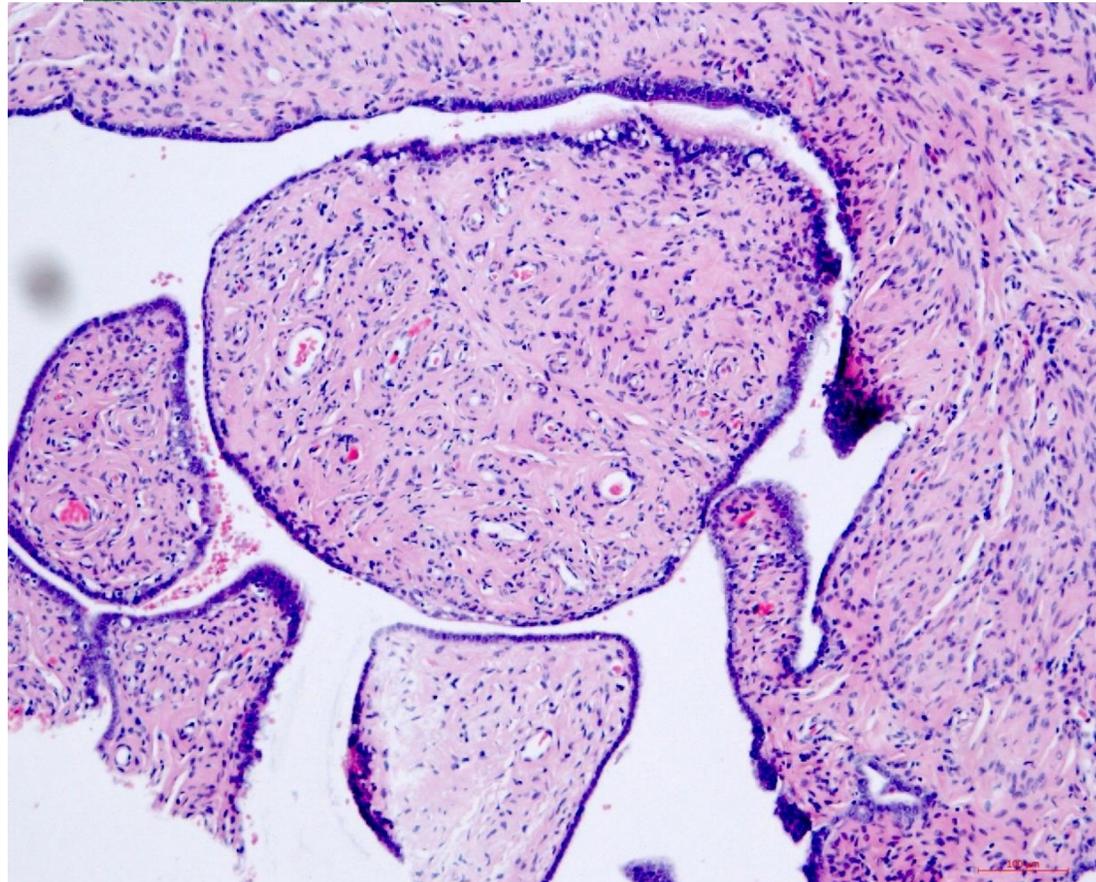


Seröses Karzinom

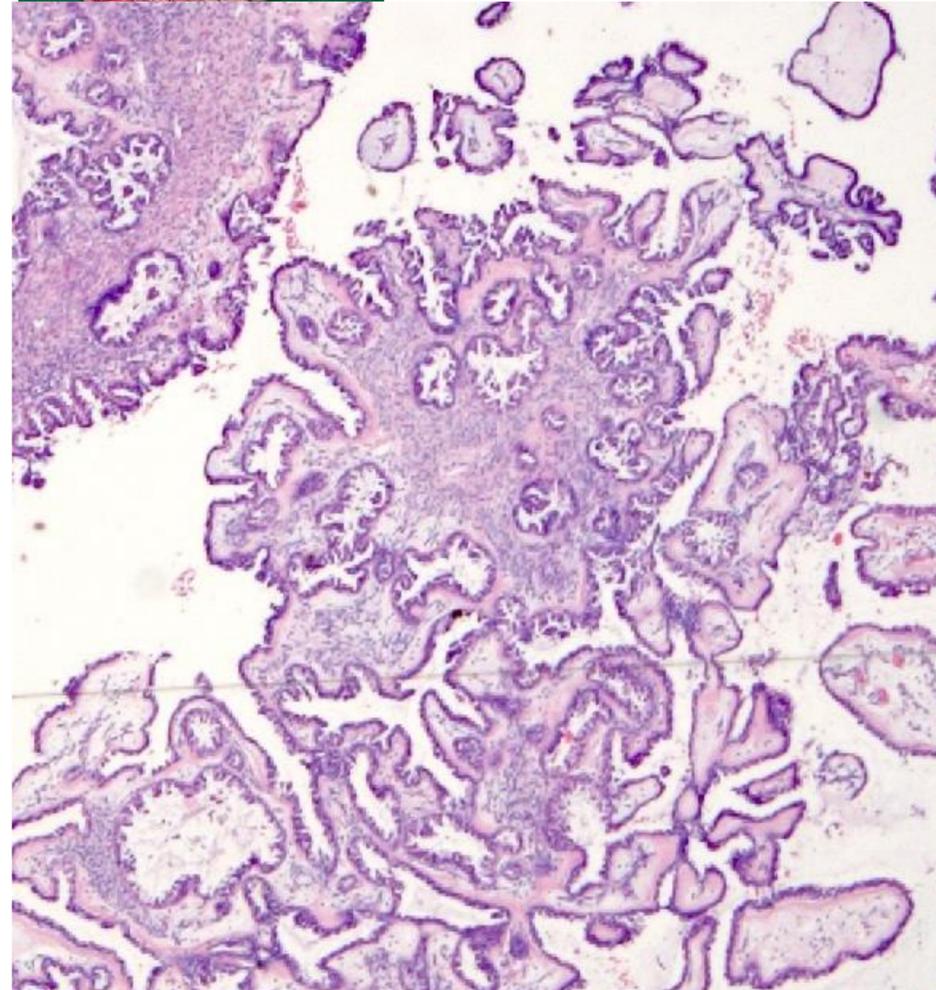


1. Epitheliale Tumore

Seröses Zystadenom /
Zystadenofibrom



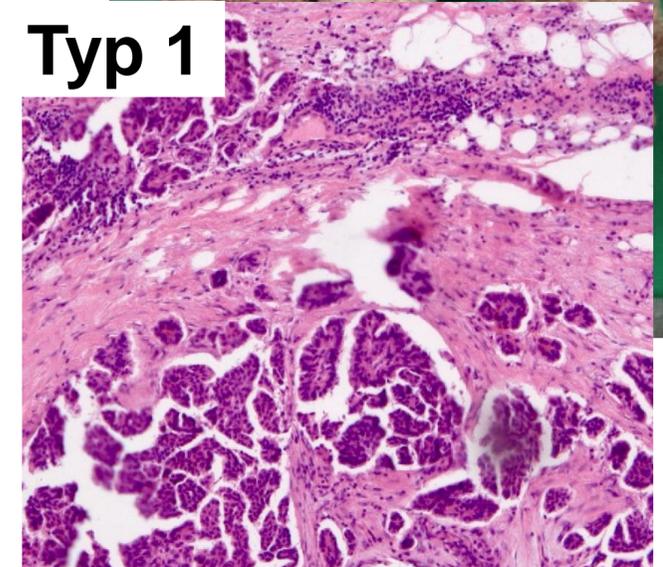
Seröser Borderline-Tumor



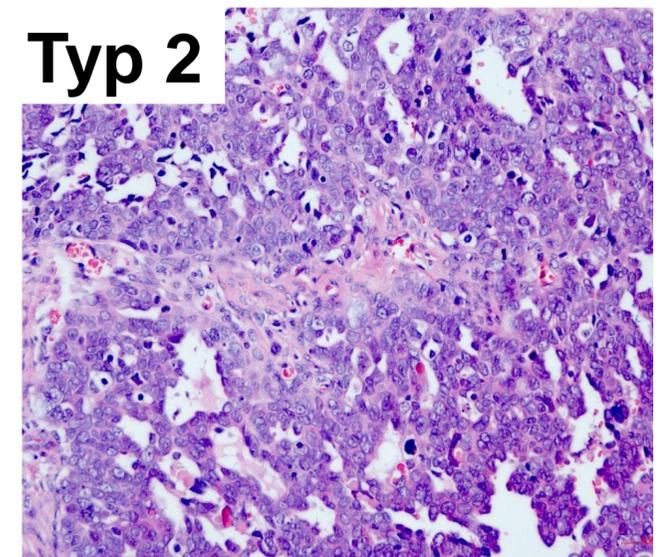
Seröses Karzinom



Typ 1



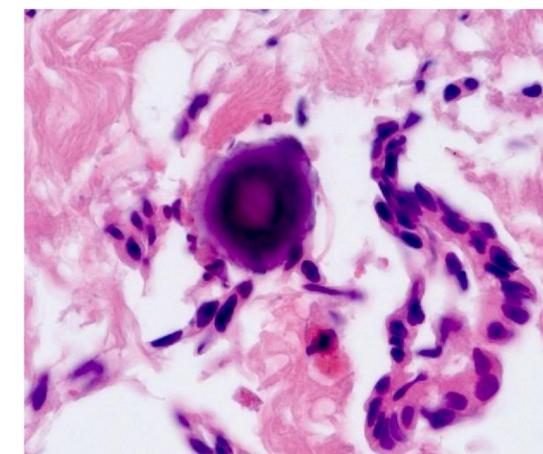
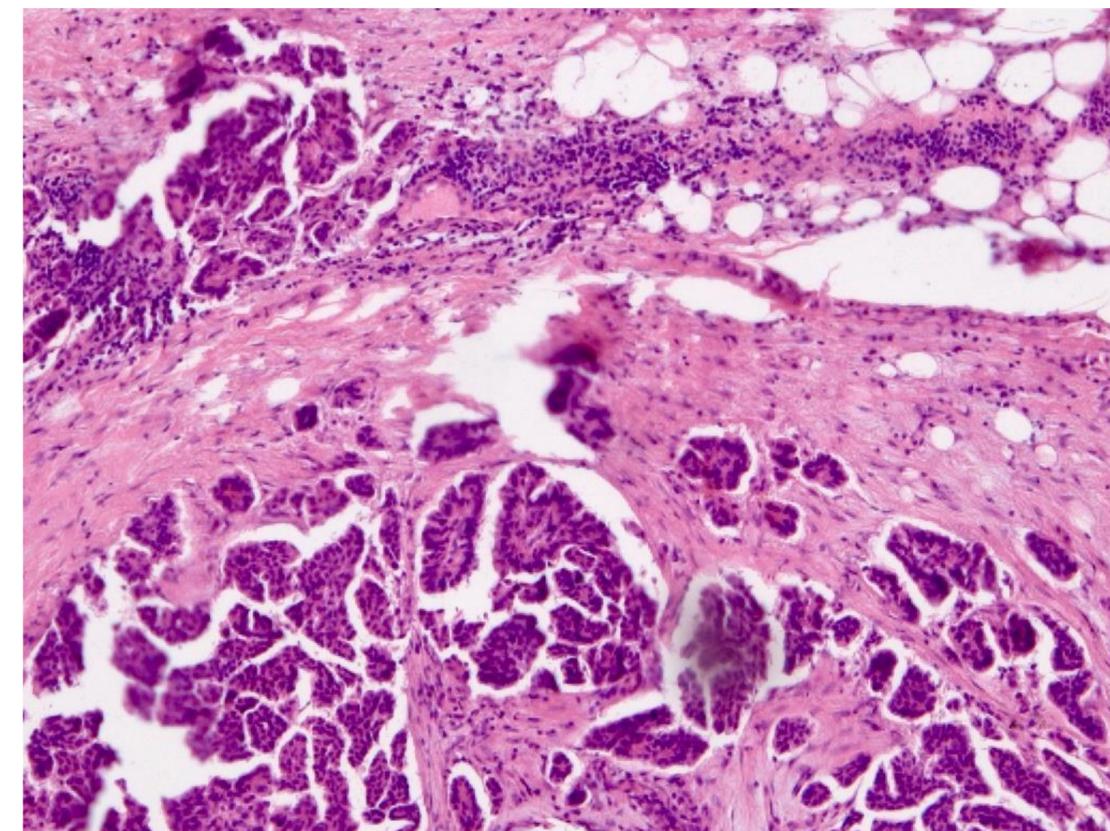
Typ 2



Seröse Ovarialkarzinome

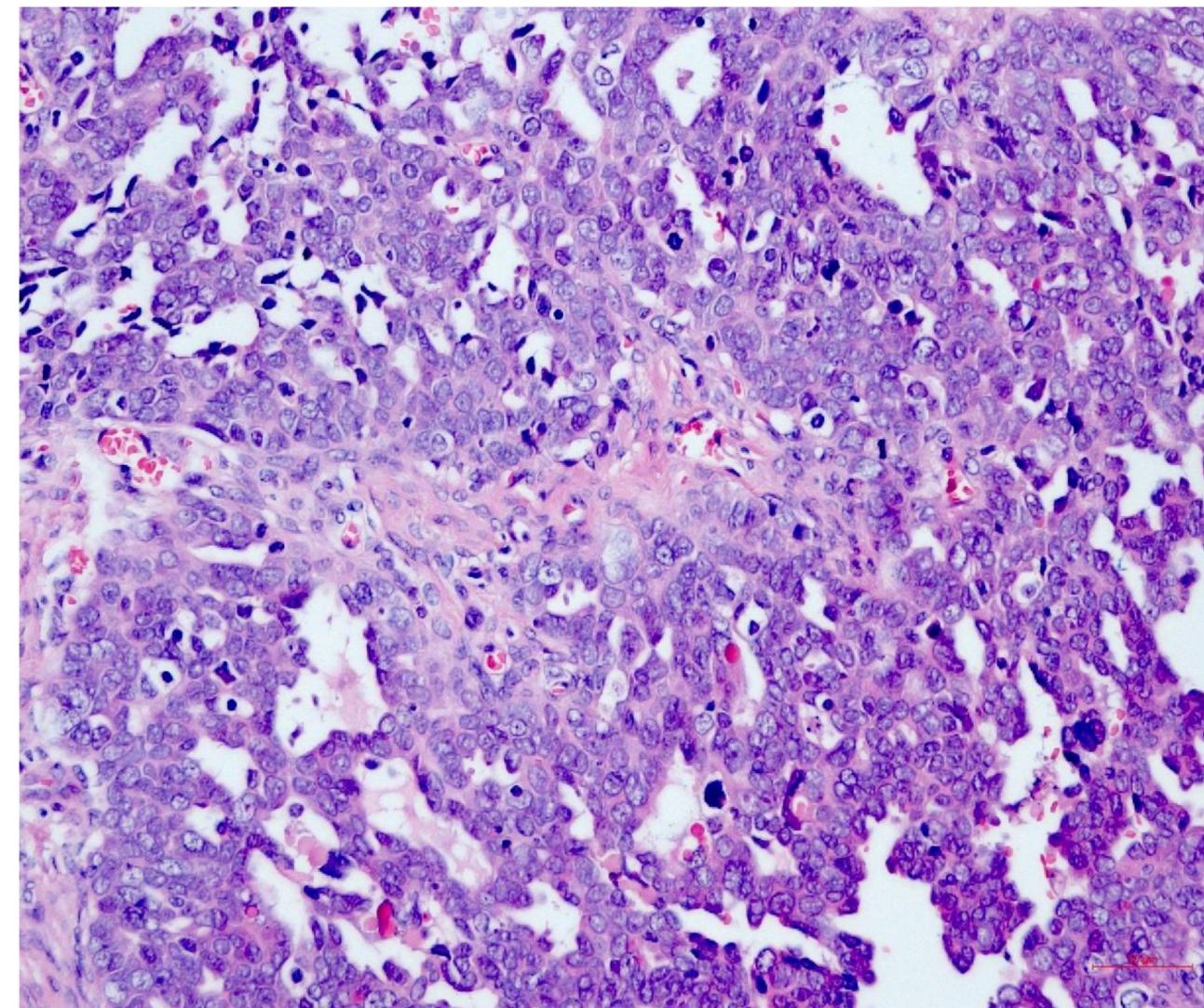
analog der Endometrium-Karzinome:

- **Typ I:**
- **Low grade seröses Adenokarzinom des Ovars**
- Gut differenziert, geringe Atypien der Kerne
- Papilläre Strukturen
- Wenige Mitosen
- Häufig Psammomkörperchen
- *KRAS*- und *BRAF*-Mutation
- *P53* Wildtyp



Seröse Ovarialkarzinome

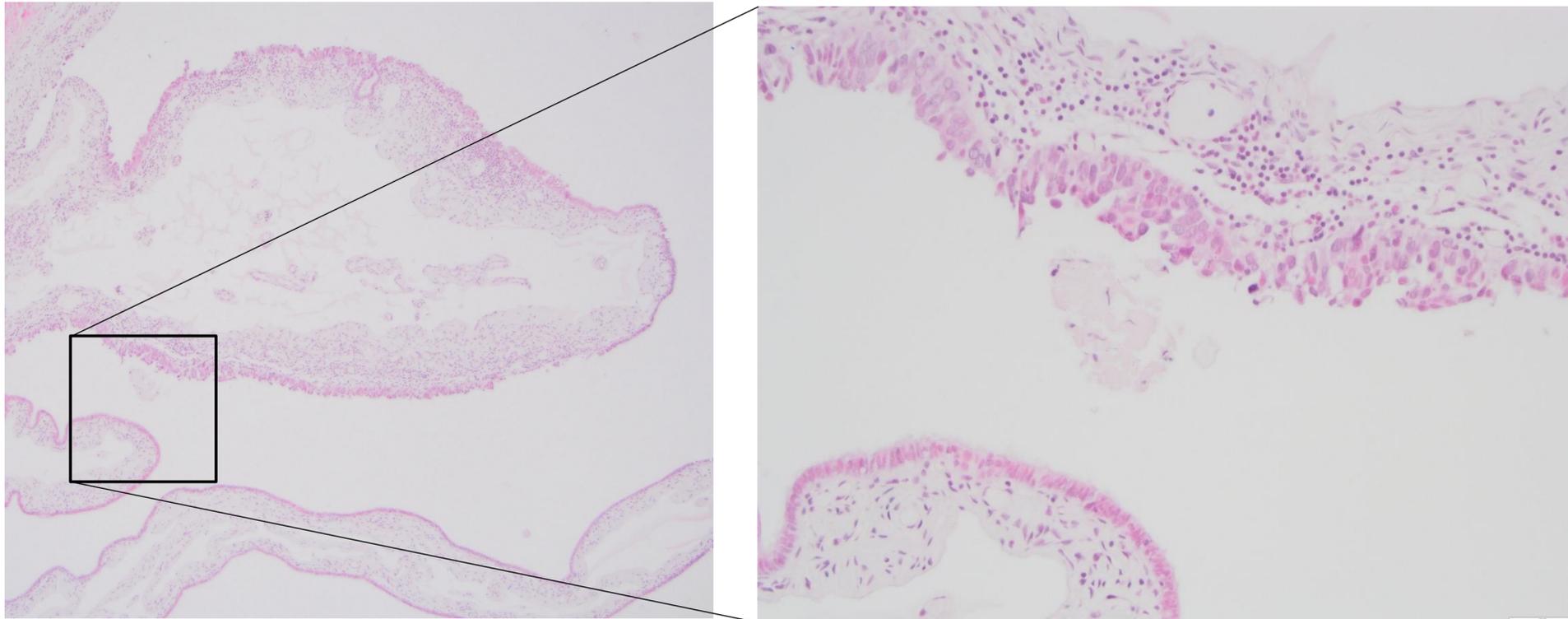
- **Typ II:**
- **High grade seröses Adenokarzinom des Ovars**
- Gering differenziert, hohe Kernpleomorphie
- Höhergradige Kernatypien
- Spaltförmige Räume zwischen Tumorzellen
- Hohe Mitoserate,
- *P53* Mutationen, *BRCA*-Mutationen, chromosomale Instabilität



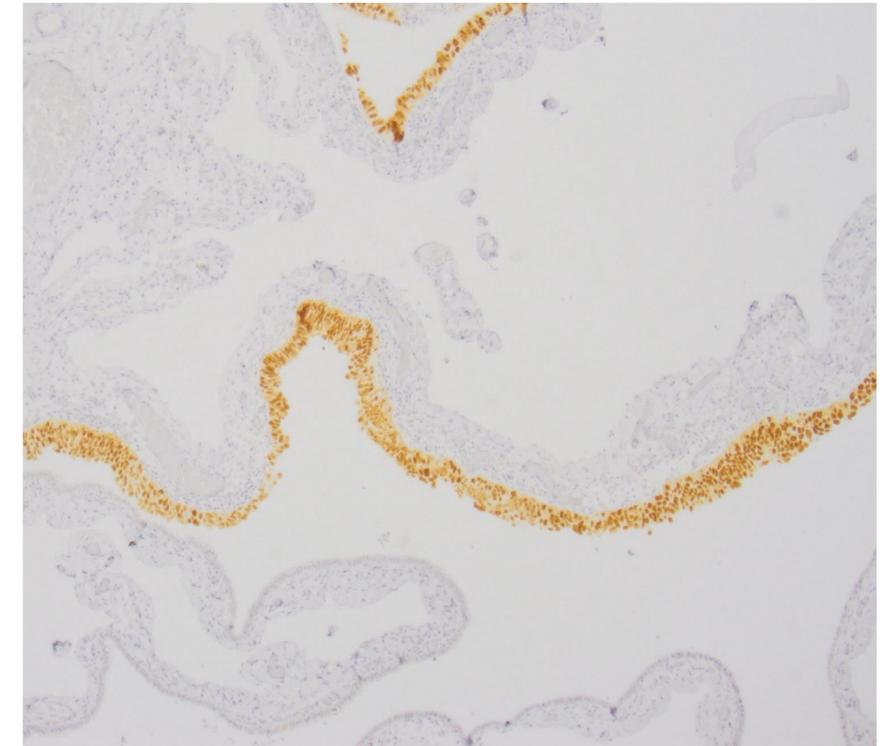
Seröse Adenokarzinome

- Konzept: Duale Tumorgenese
- Low grade seröse Ovarialkarzinome entstehen aus serösen Borderline-Tumoren.
- aber: High grade seröse Ovarialkarzinome entstehen primär aus peritonealen/serösen Karzinomen aus Tubenepithel
- Vorläuferläsion: STIC (Seröse Tubare Intraepithelialen Karzinome), gefunden in prophylaktischen Ovarektomien bei *BRCA*-Mutationsträgerinnen
- Aktuelle Tumorklassifikation (TNM) und FIGO-Klassifikation für Tumoren des Ovars, der Tuben und primären Peritonaltumoren gemeinsam

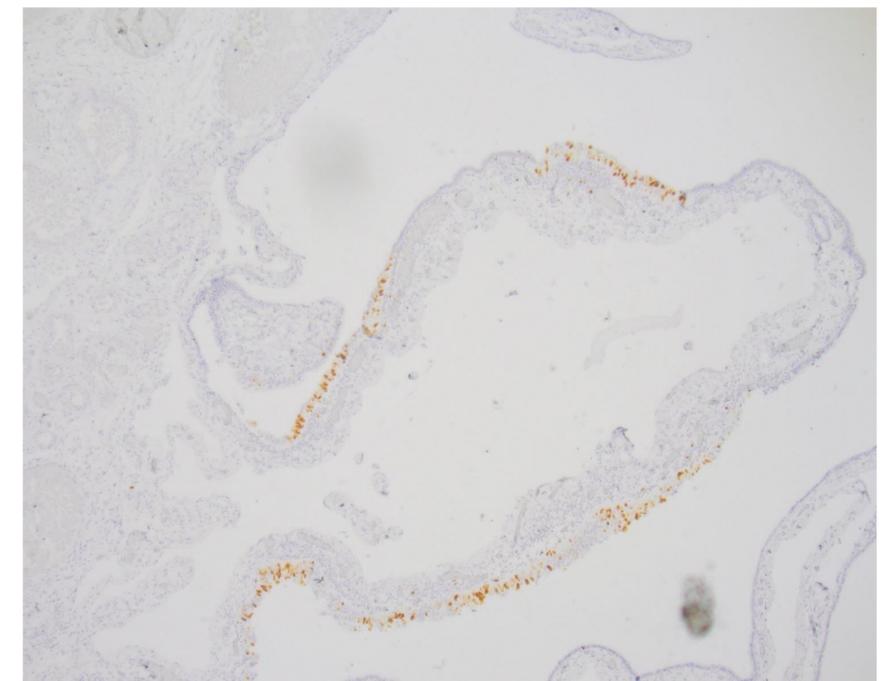
Seröse tubare intraepitheliale Karzinome (STIC)



P53



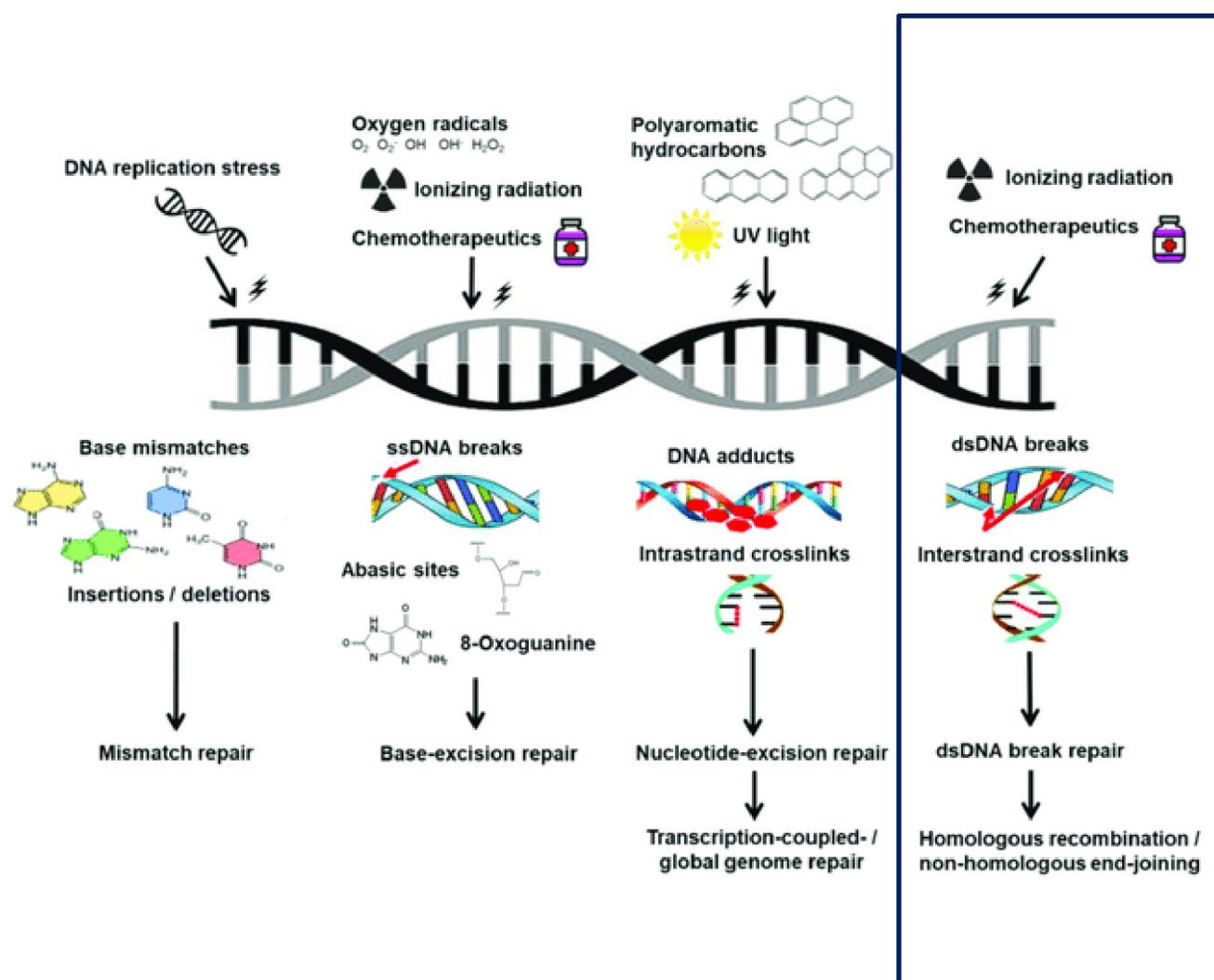
Ki-67



Pathologie des inneren Genitales Ovar und Tuba uterina - Essentielles zur Stadieneinteilung

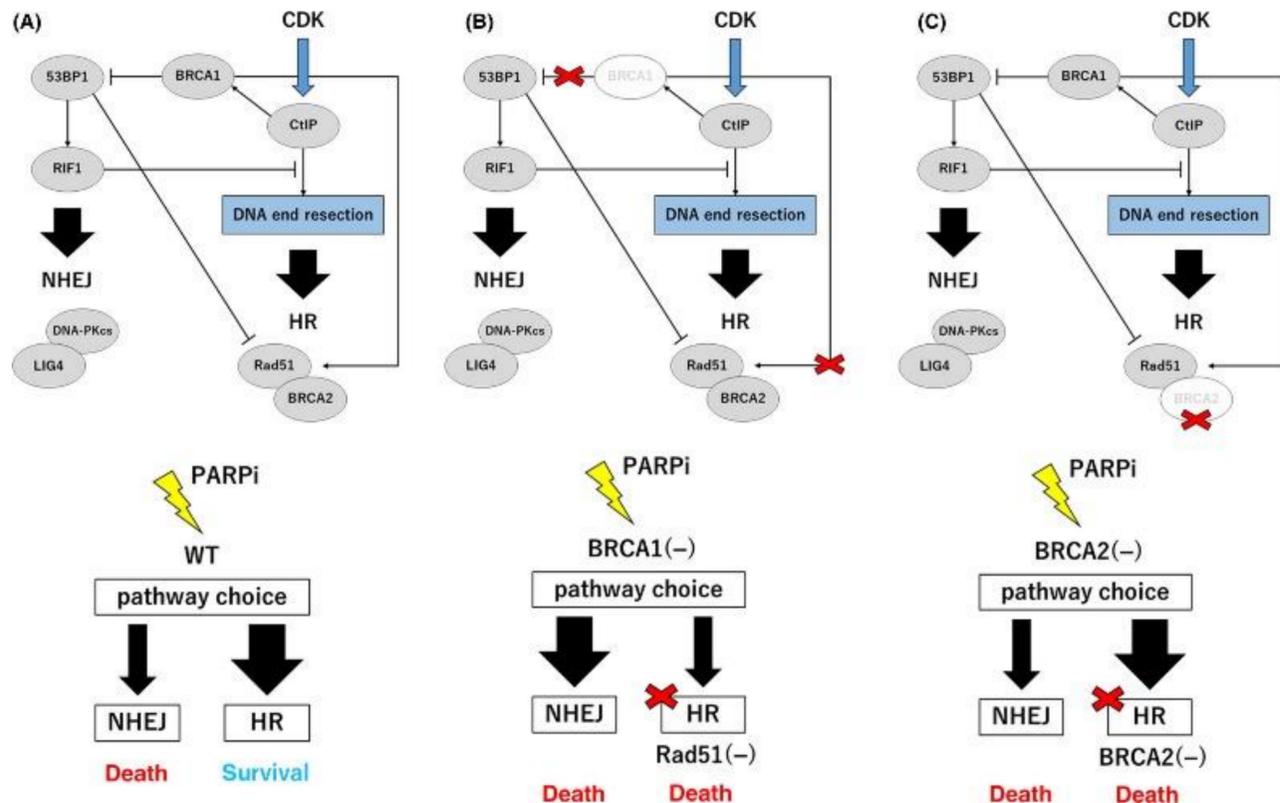
- pTNM- Klassifikation:
 - Anwendung für maligne Tumoren und Borderline-Tumoren
 - gültig für epitheliale und stromale Tumoren
 - Prognostisch relevanter Sprung von Stadium I/II zu Stadium III/IV
- **Stadium I**
 - Begrenzt auf Ovarien und/oder Tuben
 - Maligne Zellen in der Peritoneallavage, Intaktheit der Ovaroberfläche/ Tumor an der Oberfläche/ Kapselruptur
- **Stadium II**
 - Tumor breitet sich außerhalb der Tuben oder der Ovarien aus, jedoch noch innerhalb des kleinen Beckens
- **Stadium III und IV**
 - Ausbreitung außerhalb des kleinen Beckens, Fernmetastasen

Therapiekonzept: Homologe Rekombinationsdefizienz (HRD)



- HRD wird durch Verlust von (BRCA1 und 2, aber auch anderen Genen) ausgelöst
- HRD führt zu spezifischen genomischen Veränderungen (LST, LOH, TAI)
- Molekularpathologische Testung (BRCA-Mutationen oder Deletionen, HRD Assays)
- Ca. 50 % der Patientinnen mit high-grade serösem Ovarialkarzinom haben HRD
- Therapie: Gezielte Induktion von DNA-Schaden durch PARP-Inhibitoren (z.B. Olaparib) -> Zellen müssen NHEJ machen und sterben ab

Therapiekonzept: Homologe Rekombinationsdefizienz (HRD)



- HRD wird durch Verlust von (BRCA1 und 2, aber auch anderen Genen) ausgelöst
- HRD führt zu spezifischen genomischen Veränderungen (LST, LOH, TAI)
- Molekularpathologische Testung (BRCA-Mutationen oder Deletionen, HRD Assays)
- Ca. 50 % der Patientinnen mit high-grade serösem Ovarialkarzinom haben HRD
- Therapie: Gezielte Induktion von DNA-Schaden durch PARP-Inhibitoren (z.B. Olaparib) -> Zellen müssen NHEJ machen und sterben ab

Systematik der Ovarialtumoren

- 1. Tumoren des Oberflächenepithels (ca. 75 %)**
- 2. Tumoren des Keimstrang-Stromas (5-10 %)**
- 3. Tumoren der Keimzellen (10-20%, v.a. im Kindes- und Jugendalter)**

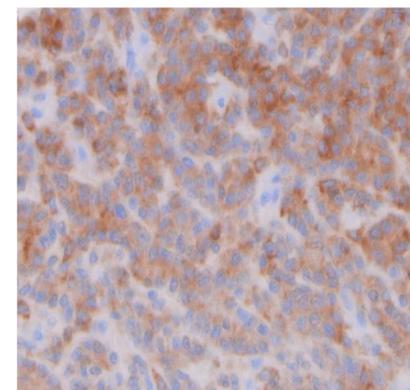
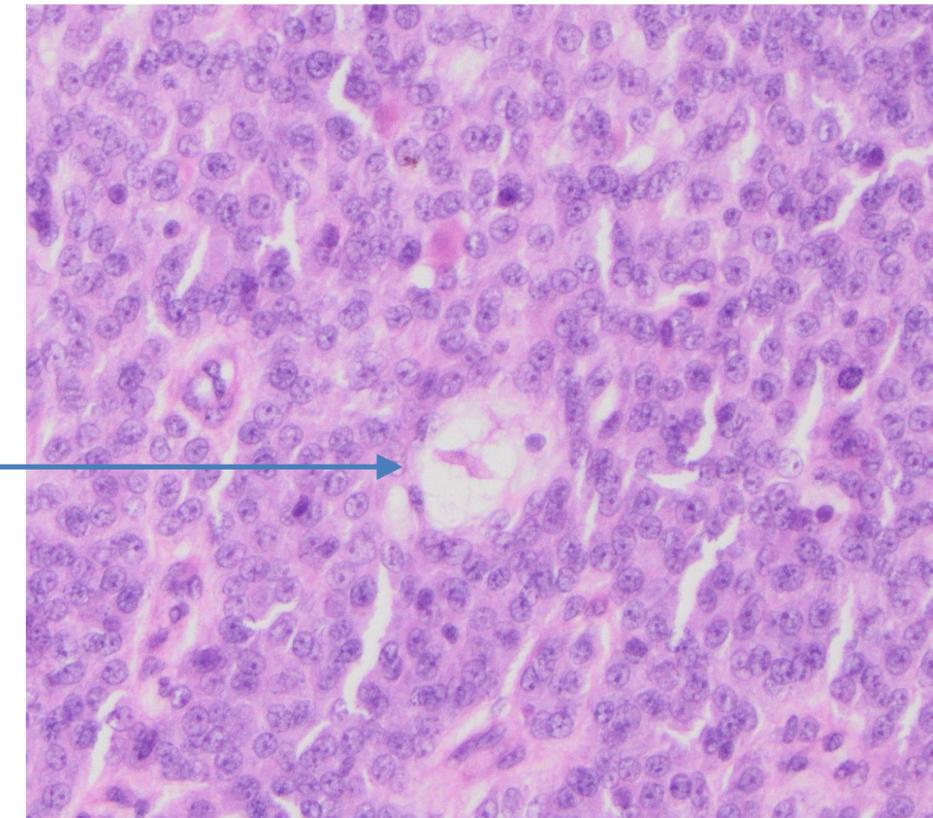
2. Tumoren des Keimstrang-Stromas (5-10 %)

- Granulosazelltumoren (adult/juvenil)
 - Sertoli-Zelltumoren
 - Thekom-/Fibromgruppe
 - Leydig-Zelltumoren
 - (Brenner-Tumor (benigne/maligne) → Urothelial differenziert
- Derivate des primitiven Keimstranges
- Sexuell determiniertes Mesenchym
- 75 % produzieren Steroidhormone -> Zyklusstörungen
 - Leitsymptome: Postmenopausenblutung, Endometriumhyperplasie, Amenorrhoe oder (selten im Kindesalter) durch Pubertas praecox
 - vielfältige Morphologie: Epitheliale und mesenchymale Elemente können allein oder kombiniert, in luteinisierten und nichtluteinisierten Form vorkommen.
 - Morphologie alleine kann das biologische Verhalten nicht sicher abschätzen
 - meistens semimaligne, relativ gute Prognose

2. Tumoren des Keimstrang-Stromas

Granulosazelltumor (adult/juvenil)

- häufigster Keimstrang-Stromatumor
- Call-Exner Körperchen
- positiv für Inhibin A
- Histomorphologie korreliert nicht mit biologischem Verhalten
- Rezidive und Metastasen häufiger bei Tumoren über 15 cm, beidseitigen Tumoren und ovarüberschreitendem Wachstum sowie Oberflächenruptur
- adulter Typ: 20% maligne
juveniler Typ: 5% maligne

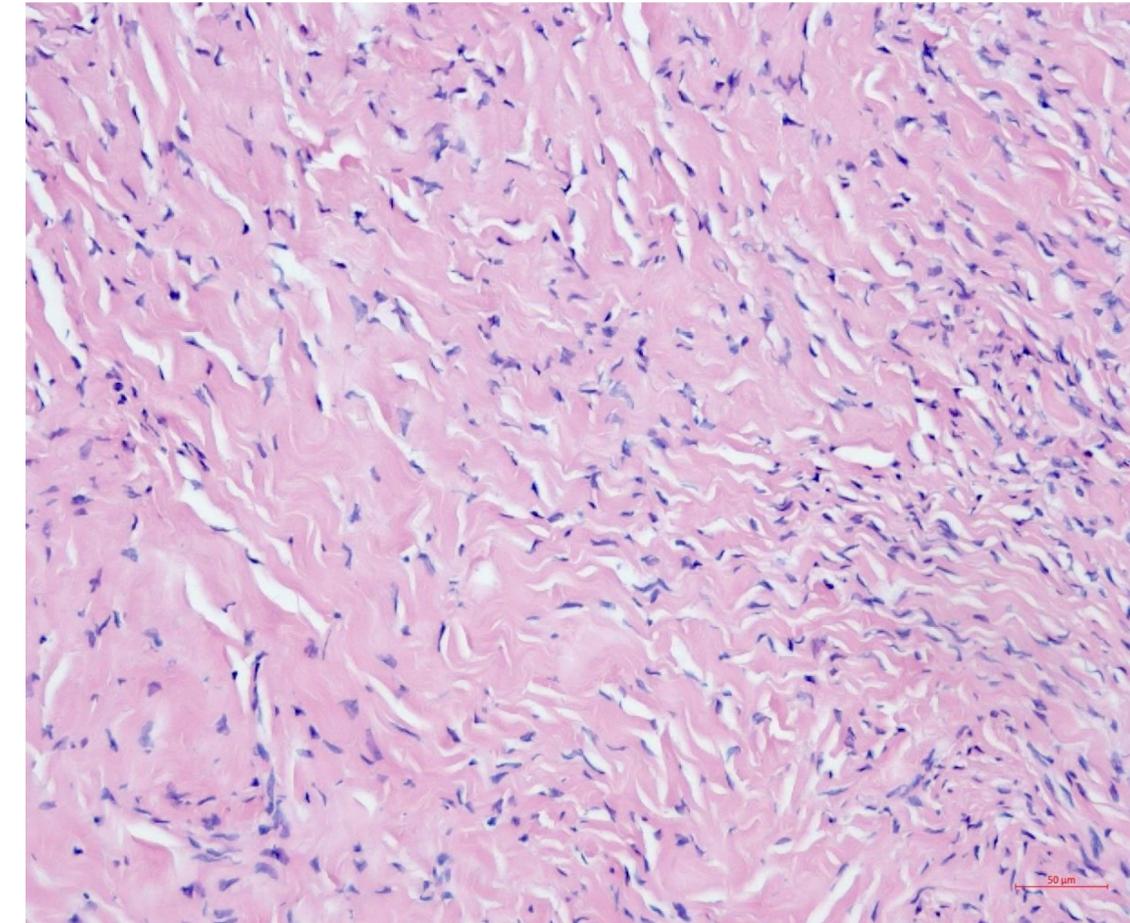


Inhibin A-IHC

2. Tumoren des Keimstrang-Stromas

Ovarialfibrom

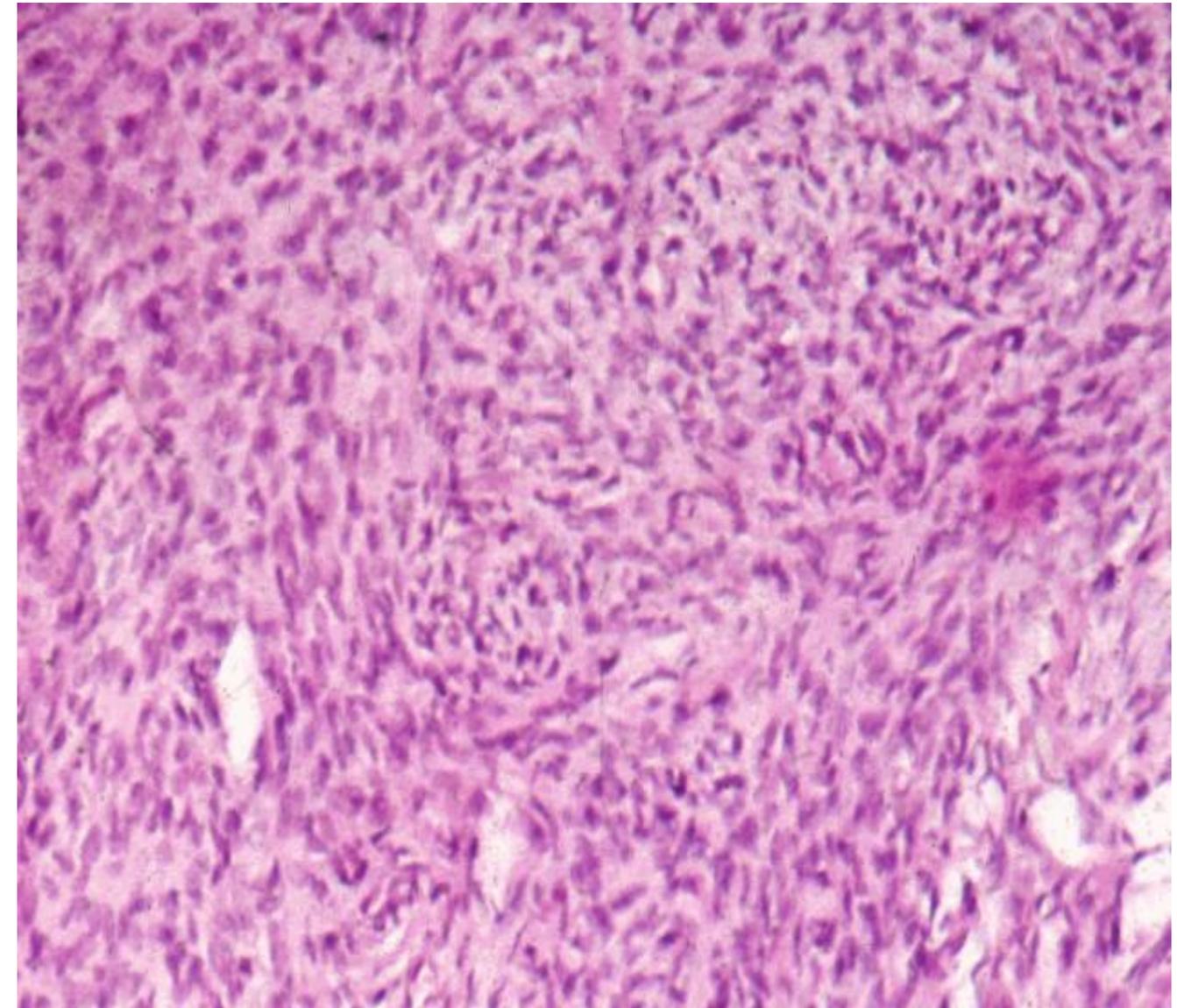
- Etwa 4% aller Ovarialtumoren
- Mittleres Alter: 50. LJ
- Makro: Kugelige, derbe Tumoren mit weißer Schnittfläche
- Histo: Kollagenfaserreiche Züge und Fibroblasten
- Nahezu immer benigne
- 1% Meigs-Syndrom: Aszites + Hydrothorax



2. Tumoren des Keimstrang-Stromas

Thekom

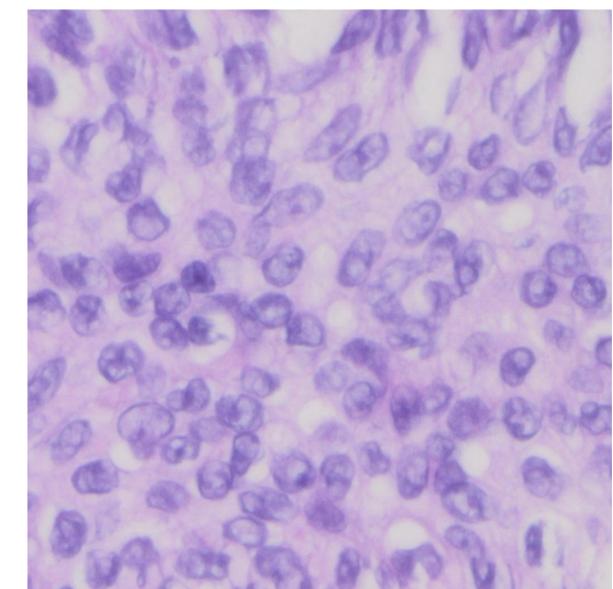
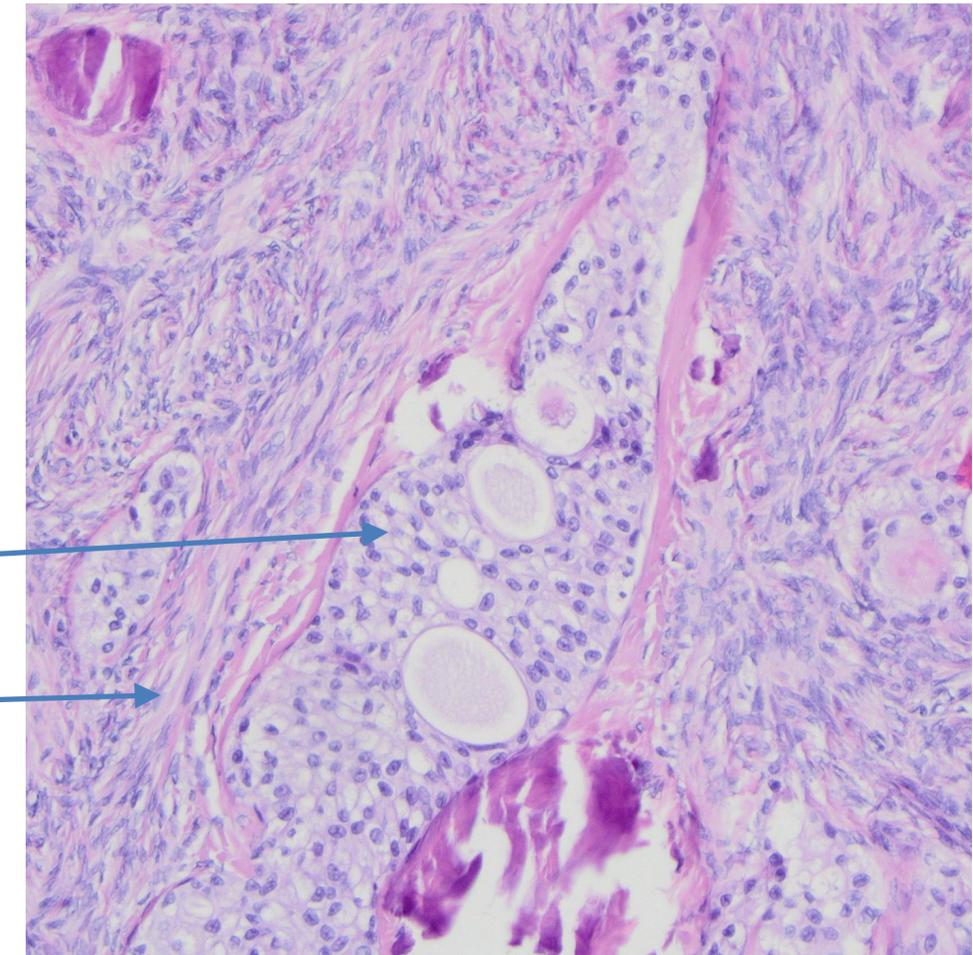
- selten
- meist postmenopausal
- > 80% Östrogenproduktion
- Makro: kugelig; homogen gelb
- Histo: Epitheloide Thekazellen, klares Zytoplasma
- Fast immer benigne
- Überschneidungen mit Fibromen -> eine Gruppe



2. Tumoren des Keimstrang-Stromas

Brenner Tumor

- Urothelial differenzierte Zellnester
- Fibröses Stroma
- Benigne: wenige Mitosen



Systematik der Ovarialtumoren

- 1. Tumoren des Oberflächenepithels (ca. 75 %)**
- 2. Tumoren des Keimstrang-Stromas (5-10 %)**
- 3. Tumoren der Keimzellen (10-20%, v.a. im Kindes- und Jugendalter)**

3. Tumoren der Keimzellen

- Ursprung: primitive **omnipotente Keimzelle**
- Kann sich auch zu Neoplasien mit embryonaler und extraembryonaler Differenzierung entwickeln
- Häufig Anteile aller drei Keimblätter:
Ektoderm, Entoderm, Mesoderm
- **Histologie identisch mit Keimzelltumoren des Hodens, jedoch im Ovar
> 95% benigne, < 5% maligne (Hoden: fast immer maligne)**

3. Tumoren der Keimzellen

Typen:

- Dysgerminom (entspricht Seminom des Hodens)
- Dottersacktumor
- Embryonales Karzinom
- Chorionkarzinom
- **Teratom**

3. Tumoren der Keimzellen

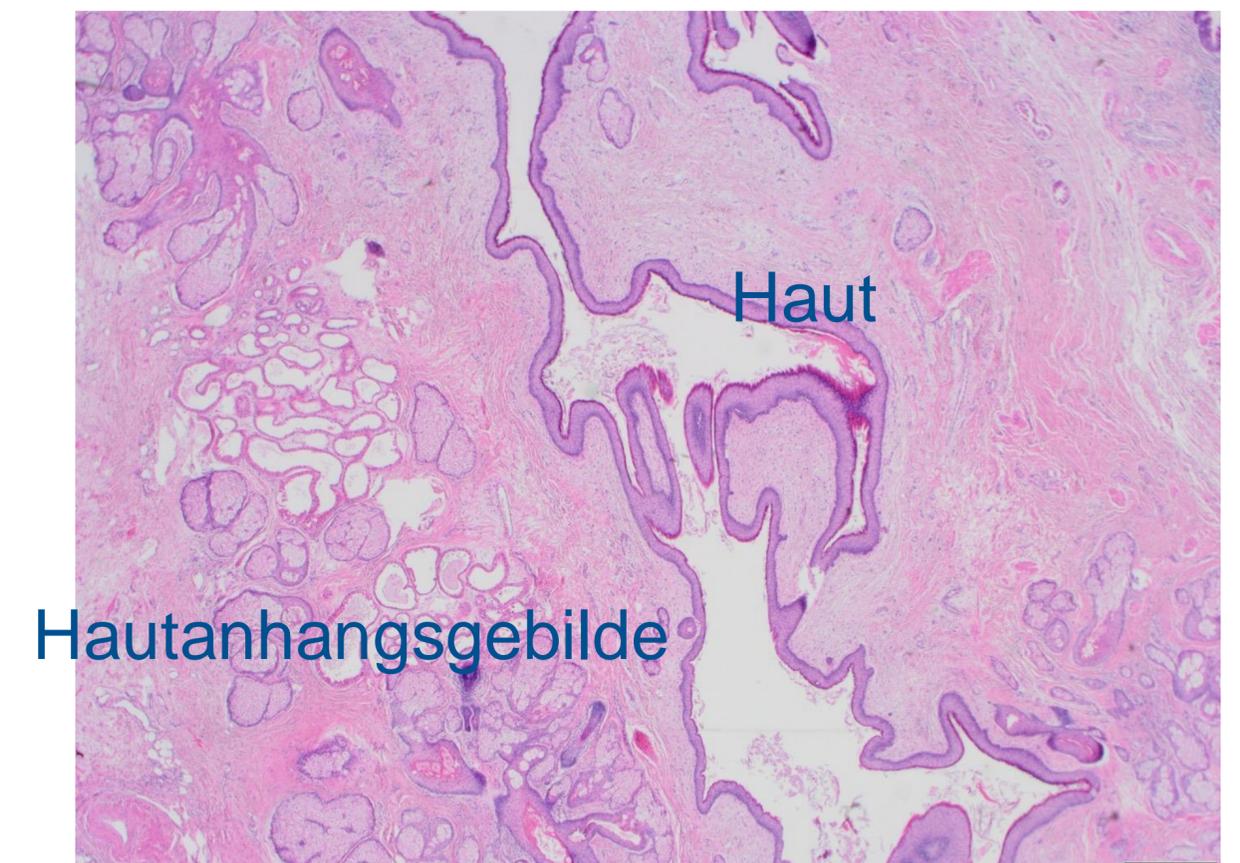
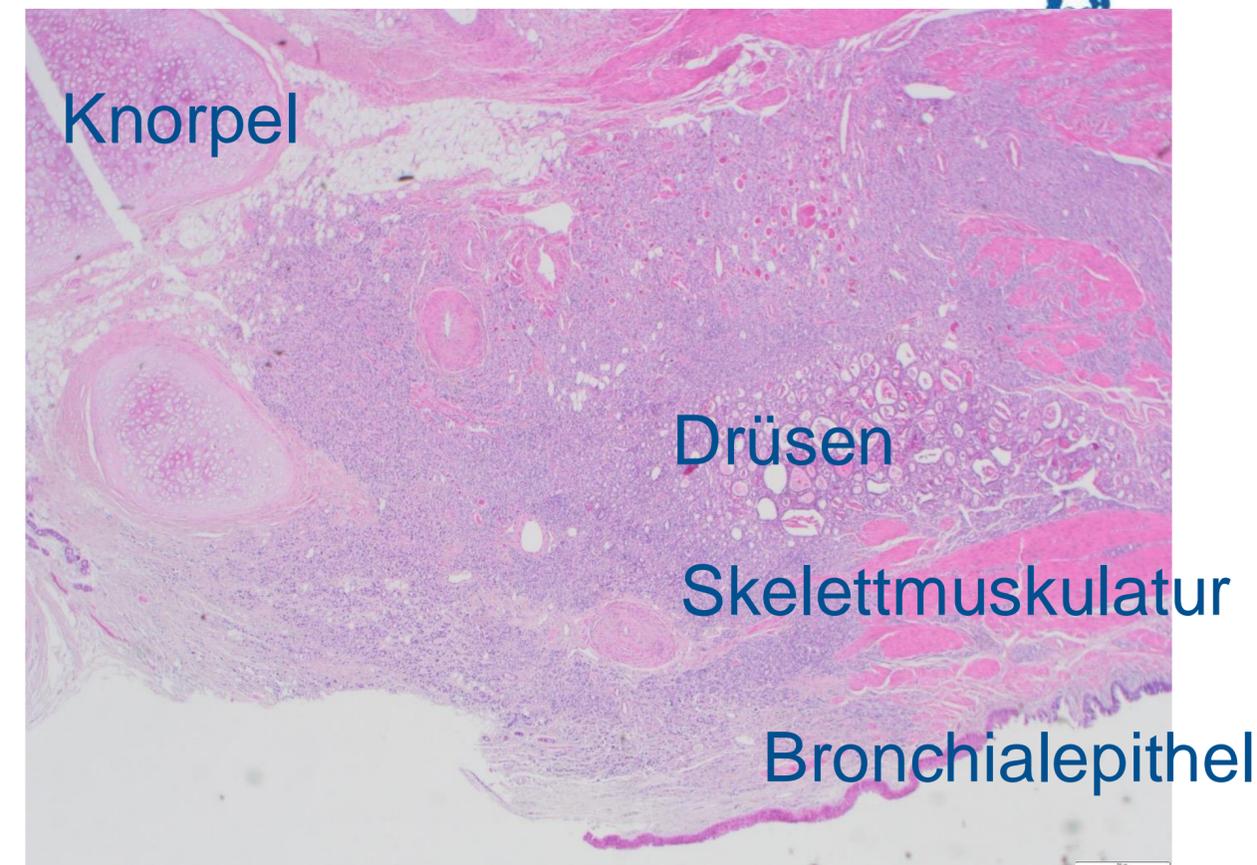
Teratom

- Definition: Keimzelltumoren mit Differenzierung in Gewebe des Ento-, Ekto- und Mesoderms
- häufigster Keimzelltumor des Ovars
- 99% benigne
- 2 Typen:
reifes und unreifes Teratom

3. Tumoren der Keimzellen

Reifes Teratom

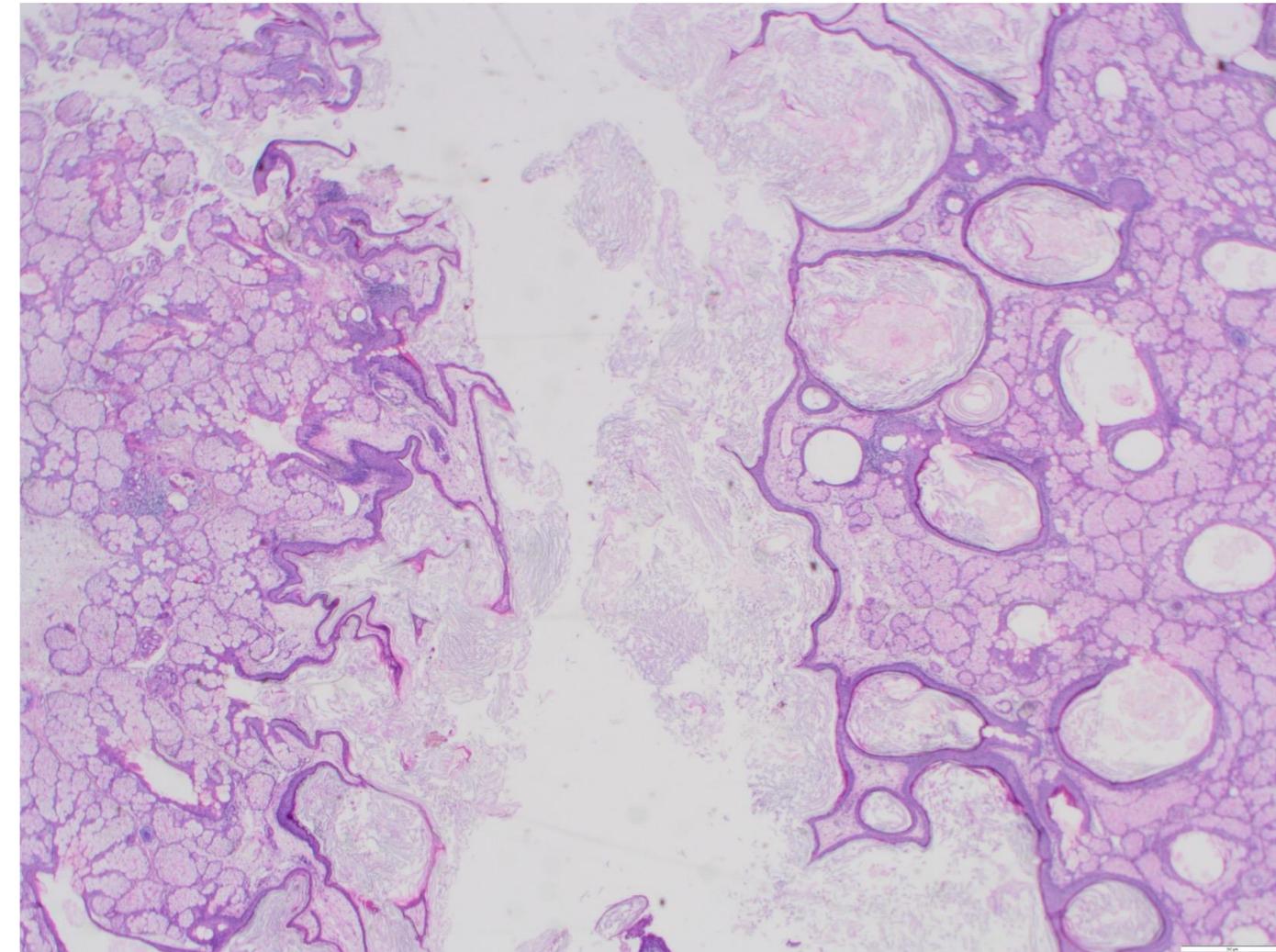
- ekto-, ento- und mesodermal differenziertes Gewebe mit gleichem histologischem Aufbau wie normales Gewebe



3. Tumoren der Keimzellen

Reifes Teratom

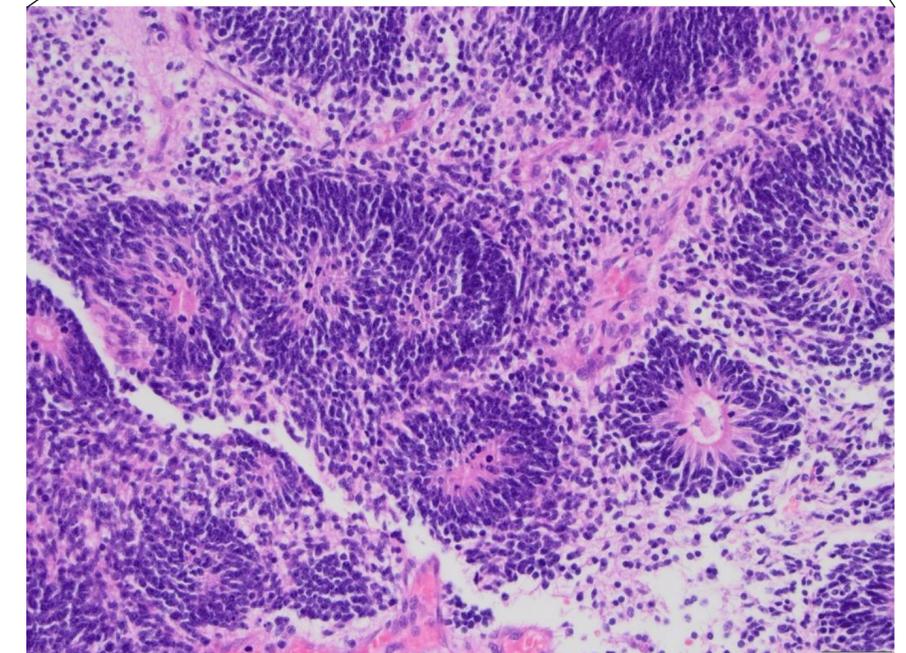
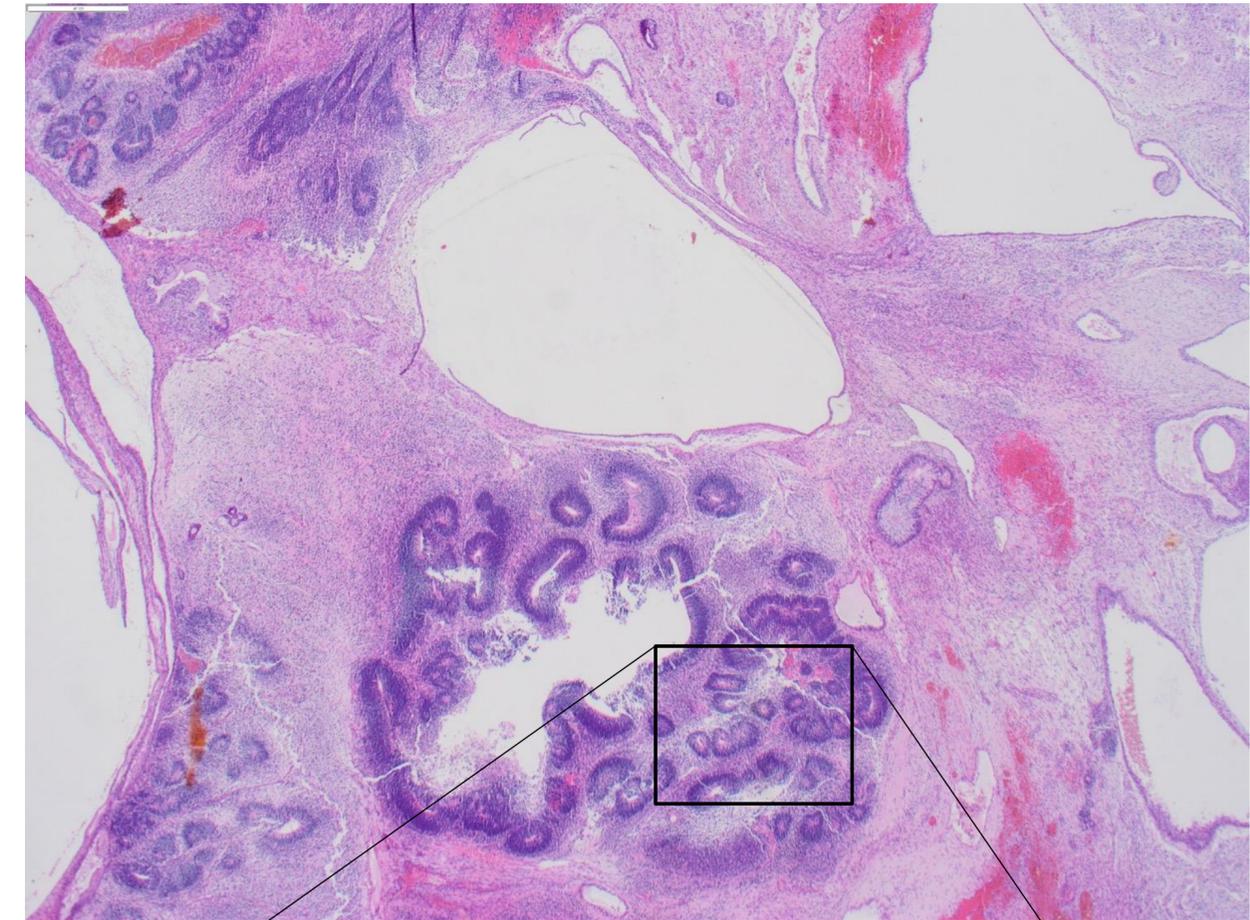
- häufig: **Dermoidzyste**
- enthält Haut, Hautanhangsgebilde und Haare, Talg, Zähne
- tritt auch bilateral auf



3. Tumoren der Keimzellen

Unreifes Teratom

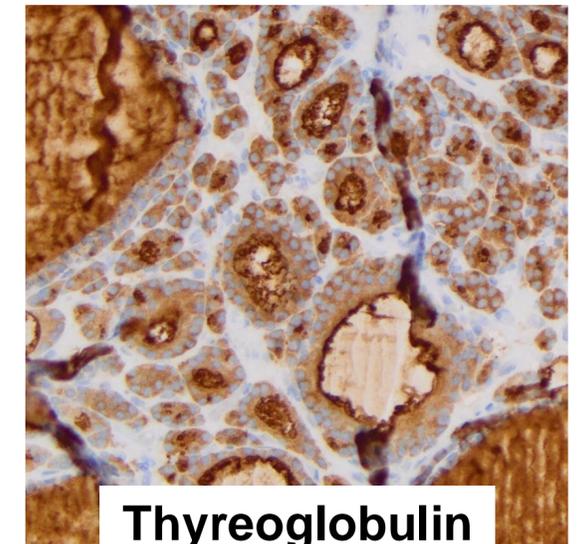
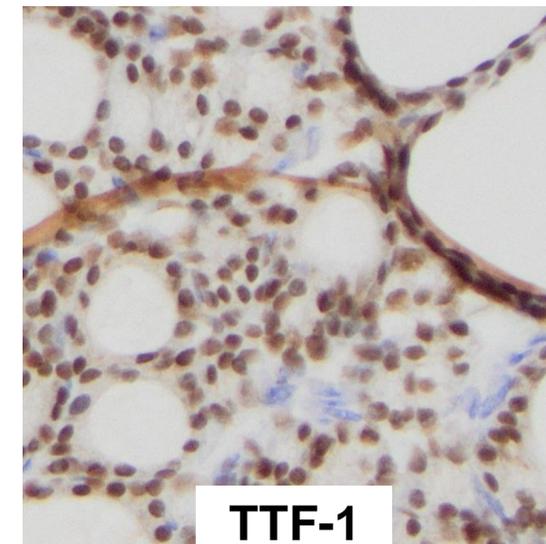
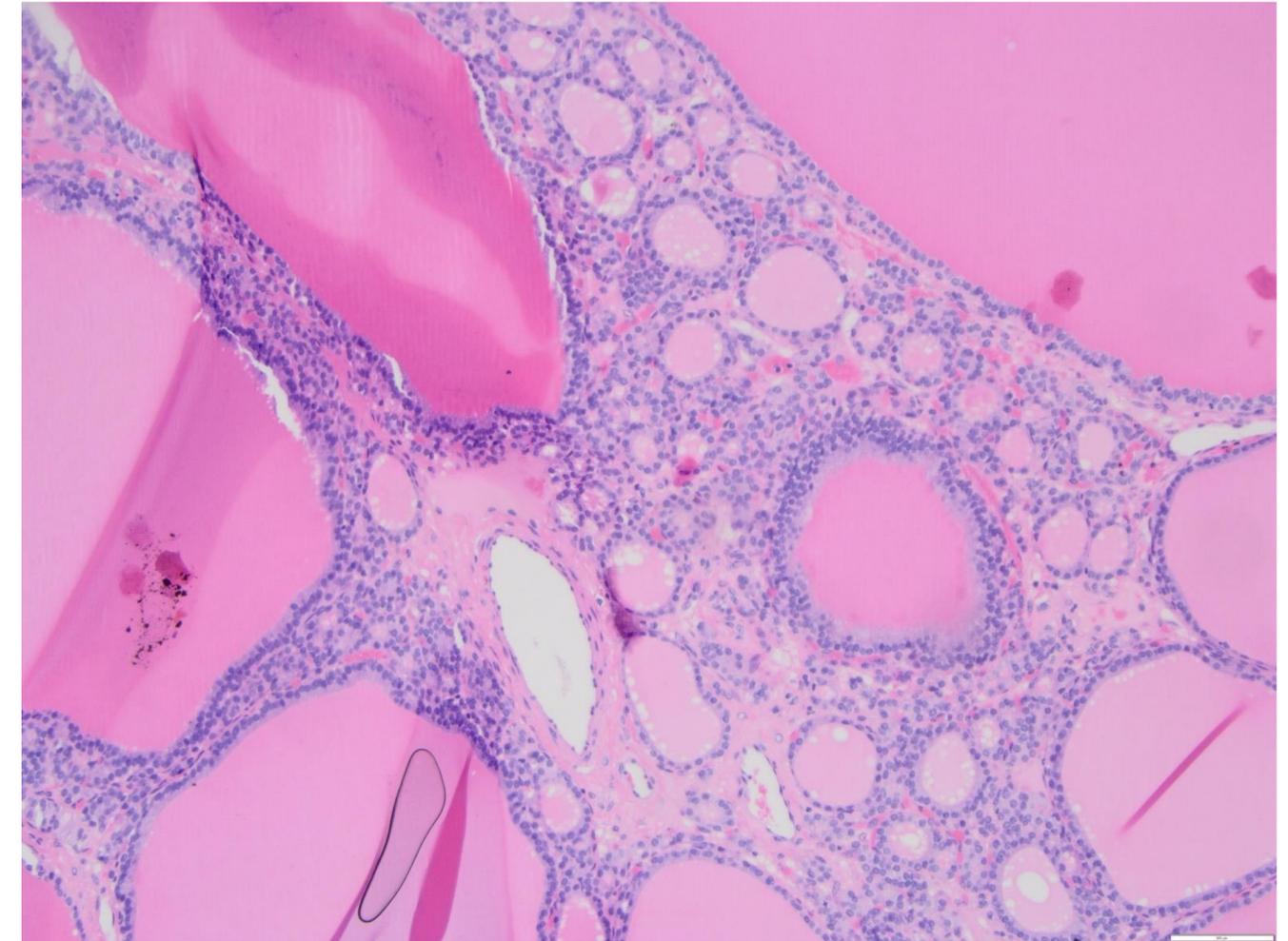
- “unreifes Gewebe” = Gewebe der Fetalperiode
- Prognosebestimmend: unreife neurogene Strukturen (**Neurotubuli**)
- Potenziell maligne
- ggf. Chemotherapie



3. Tumoren der Keimzellen

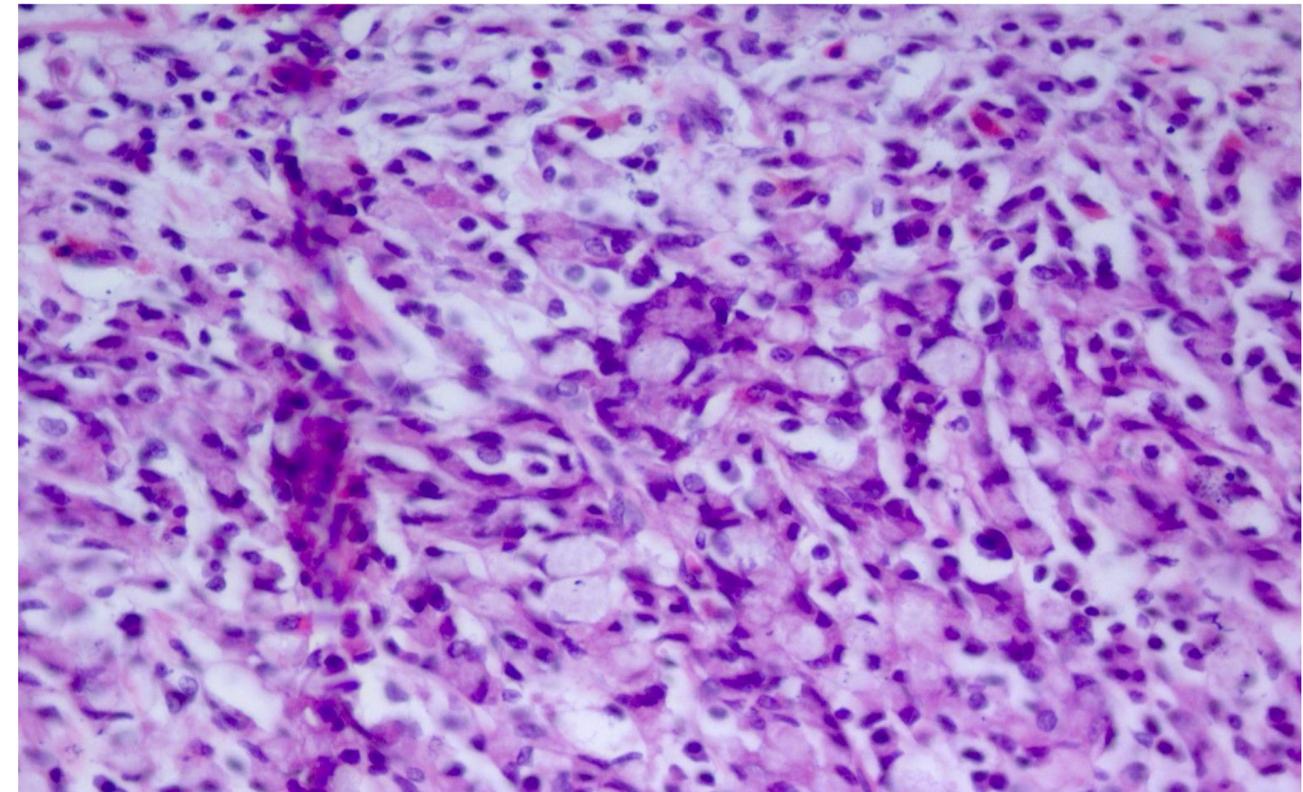
Reifes Teratom

- Teratom als Schilddrüsengewebe differenziert
- “Struma ovarii”



Metastasen im Ovar

- 10-15% aller malignen Ovarialtumoren
- Häufig bilateral
- Überwachsen Corpora albicantia
- Häufigste Primärtumoren
 - Endometrium 30%
 - Mamma 15-20%
 - Gastrointestinaltrakt 15-20%
(Krukenberg-Tumor)
 - maligne Melanome 15%



Pathologie des inneren Genitales: Ovar und Tuba uterina

Zusammenfassung:

- **Zysten und Tumoren des Ovars entstehen aus**
 - **Oberflächenepithel (Mesothel) bzw. Tubenepithel**
 - **Keimstrang-Stroma**
 - **Keimzellen**
- **Meist benigne Befunde, doch auch zahlreiche Formen maligne Tumoren!**
- **Leitsymptome: Schmerzen (bei großen Zysten/Tumoren), Zyklusstörungen bzw. hormonelle Ungleichgewichte!**
- **Duale Tumorgenese der serösen Ovarialkarzinome**
 - **Low grade: Vorläuferläsionen seröse Borderlinetumoren**
 - **High grade: STICs (gehäuft bei BRCA-Mutationsträgerinnen)**

Gynäkologische Pathologie II

Pathologie des inneren Genitales

C: Ovar und Tuba uterina

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Besondere Lernziele:

Systematik der Ovarialtumoren

Duale Tumorgenese

Keimzelltumoren – geschlechtsspezifische Unterschiede

Teratom - Prognose