

# Ovarialkarzinome

## Spiegeln die Subtypen verschiedene Erkrankungen wider?

Obwohl Ovarialkarzinome traditionell in histologische Subtypen (serös, endometrioid, klarzellig, muzinös) eingeteilt werden, ist die Therapie einheitlich und richtet sich nach dem häufigsten Subtyp – dem „high-grade“ serösen Karzinom. Onkologen wissen seit Langem, dass bestimmte Subtypen, z. B. klarzellige Ovarialkarzinome, schlecht auf Chemotherapie ansprechen [27]. Ohne reproduzierbare histopathologische Subtypisierung sind wiederum keine subtypenspezifischen klinischen Studien zu neuen Therapieansätzen möglich. Uneinheitliche morphologische Kriterien führten zu einer vermehrten Diagnose von seltenen Subtypen wie z. B. transitionalzellige und undifferenzierte Karzinome [4, 25]. Auch eine sensitive Auslegung der Untergrenze von 10% Tumorfläche für die Diagnose eines gemischten Karzinoms führten zu einer Inflation dieser Diagnose, sodass gemischte Karzinome in einigen Studien bis zu 10% ausmachten [6]. Vermehrt wurden High-grade-Karzinome mit vornehmlich glandulärer Architektur als endometrioid klassifiziert. Alles in allem war die Reproduzierbarkeit der Subtypen zwischen verschiedenen Pathologen allenfalls moderat ( $\kappa=0,55$ ; [14]).

Molekulargenetische Erkenntnisse der letzten Jahre identifizierten WT1 als Marker für seröse Karzinome [23]. Seröse Karzinome lassen sich anhand von kritischen Mutationen in „low-grade“ und „high-grade“ unterscheiden [26]. Klarzellige Karzinome weisen im Gegensatz zu high-grade serösen kaum TP53-Mutationen auf [10]. Seröse Karzinome high-grade und

endometrioid Karzinome high-grade lassen sich nicht in ihren mRNA-Expressionsmuster unterscheiden [19].

Basierend auf diesen Erkenntnissen stellten wir die Hypothese auf, dass Subtypen mit Hilfe von leicht modifizierten aktuellen WHO-Kriterien reproduzierbar zu klassifizieren sein sollten und dass diese Klassifikation mit molekularen Veränderungen korrelieren sollte.

### Methoden

Mehr als 1000 Ovarialkarzinome aus einer populationsbasierten Kohorte in British Columbia wurden einer vollständigen histopathologischen Zweitbegutachtung unterzogen ([8], und C. Blake Gilks in persönlicher Kommunikation). 50 konsekutive Fälle wurden 2 weiteren Gynätopathologen vorgestellt und die Übereinstimmung mittels  $\kappa$ -Statistik bestimmt.

Basierend auf den aktuellen WHO-Kriterien [28] wurden folgende Subtypen unterschieden: serös, endometrioid, klarzellig, muzinös und unklassifizierbar/andere. Seröse Karzinome wurden durch Anwendung des WHO-Gradings [24] in low-grade (Grad 1) und high-grade (Grad 2/3) unterteilt. Diese Methodik zeigte eine gute Übereinstimmung mit der von Malpica et al. [15] vorgeschlagenen zweistufigen Einteilung.

Gemischte Karzinome wurden streng nach den WHO Richtlinien diagnostiziert, d. h. dass mindestens 10% der Tumorfläche oder ein kompletter histologischer Schnitt von 10 Schnitten eindeutige eine weitere Differenzierung zeigte.

Für die Diagnose von undifferenzierten Karzinomen wurde die WHO-Definition leicht modifiziert. Karzinome wurden nur als undifferenziert klassifiziert, wenn sie keinerlei Anteile eines anderen Subtypen aufwiesen. Eine Untergruppe von 541 Ovarialkarzinomproben wurde zur Konstruktion eines „tissue micro array“ verwendet. Diese Patienten waren für den wichtigsten Prognosefaktor, kein makroskopischer Tumorrest, adjustiert. Klinische Parameter sowie Nachbeobachtung wurden von der „Cheryl Brown Ovarian Cancer Unit“ in British Columbia zur Verfügung gestellt.

### Resultate

Die „Interobserver-Übereinstimmung“ der Subtypen war mit einem  $\kappa$ -Wert von 0,77 sehr gut, die Übereinstimmung beim WHO- (so genanntes Silverberg-) Grading mit einem  $\kappa$ -Wert von 0,40 mäßig [8]. Folgende Subtypen wurden am häufigsten reklassifiziert:

- 28% der endometrioiden Karzinome zu serösen,
- 15% der serösen zu klarzelligen,
- 5% der serösen zu endometrioiden,
- 4% der endometrioiden zu klarzelligen.

Für die größte Gruppe der reklassifizierten Karzinome (endometrioid zu serös) wurde im Nachhinein die Expression WT1 bestimmt. Die umgruppierten serösen Karzinome, welche vormals als endometrioid klassifiziert waren, exprimierten zu 70% WT1 (die restlichen serösen Karzinome

zu 80%). Die reklassifizierte endometrioid-Gruppe wies eine WT1-Expression von 3% auf. Unklassifizierbare, undifferenzierte, transitionalzellige und plattenepitheliale Karzinome machten zusammen nur 2% aus. Die häufigsten gemischten Karzinome waren mit einer Frequenz von 2% klarzellig/endometrioid und von 1% endometrioid/muzinös.

Eine multivariable Überlebensanalyse zeigte, dass die neu klassifizierten Subtypen ein signifikanter Prognosefaktor – unabhängig vom Stadium – waren, das ebenfalls im Review-Prozess einheitlich angewendete WHO- (so genanntes Silverberg-) Grading dagegen nicht [8].

## Diskussion

Eine reproduzierbare Klassifikation von Ovarialkarzinomen ist die Grundlage für subtypenspezifische Studien in Forschung und Therapie. Reproduzierbar heißt, zu unterscheiden, was unterscheidbar ist. Wegen der Korrelation mit molekularen Veränderungen lässt sich diese Subtypenklassifikation mit molekularen (auch immunhistologischen) Markern untermauern. Diese Klassifikation sollte sich grundlegend nach den aktuellen WHO-Kriterien richten. Einer Inflation von seltenen Diagnosen und immer komplizierteren Sub-Sub-Typisierungen zumindest auf morphologischer Basis ist Einhalt zu gebieten. Prägnantestes Beispiel ist die Überdiagnose von high-grade endometrioiden Karzinomen, welche aus Sicht des Autors zumeist besser als high-grade seröse diagnostiziert werden sollten. Endometrioid Karzinome sollten nur diagnostiziert werden, wenn morphologische Kriterien vorliegen, welche man im Uterus akzeptieren würde, was in Übereinstimmung mit traditionellen Richtlinien ist:

*„In such cases the designation endometrioid carcinoma probably should be reserved for these tumors with a predominant differentiation in the direction of tubular glands, whereas tumors with an intermediate pattern should be classified as serous.“*

(Scully 1977 [20])

Dieses Vorgehen begründet sich durch die bereits zitierten Expressionsanalysen [19] sowie die homogene Expression des serösen Markers WT1 (70–80%). Endometrioid Karzinome high-grade sind im

Endometrium nicht häufiger als im Ovar (7% vs. 6%; [8, 13]). Dies ist für die prognostische Aussagekraft der Subtypen besonders wichtig, da eine Mischung von endometrioiden und serösen Karzinomen diese einschränkt, weil die serösen mit der schlechtesten und die endometrioiden mit der besten Prognose assoziiert sind.

Subtypenspezifische Studien führten bereits zu einer Reihe von neuen Erkenntnissen. BRCA-Mutationen sind auf seröse Karzinome high-grade beschränkt [17, 21]. Die histopathologische Diagnose dieses Subtyps sollte das Angebot einer genetischen Beratung zur Folge haben, mit der zusätzlichen Möglichkeit, diesen Patientinnen eine studienbasierte spezifische Therapie anzubieten (PARP1-Inhibitoren; [5]).

Eine sichere Diagnose von klarzellig Karzinomen wird in der Zukunft sicher Bedeutung gewinnen, da Onkologen das schlechte Ansprechen dieses Subtyps auf die platinbasierte Chemotherapie erkannt haben. Wie für andere Fragestellungen, können immunhistologische Marker bei der Diagnosefindung hilfreich sein [12]. Die Diagnose eines gemischten klarzellig/serösen Karzinoms sollte nur mit größter Vorsicht gestellt werden, da es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um ein seröses Karzinom mit klarzelligen Veränderungen handelt [9]. Für klarzellige Karzinome wurde ein Prognosemarker validiert: Die Expression von „Insulin like growth factor II“-mRNA-bindendes Protein-3 (IGF2 BP3) war von schlechter prognostischer Signifikanz in 130 Tumoren unserer Kohorte (eigene unpublizierte Beobachtung). Diese Korrelation wurde in einem auswärtigen Kollektiv von 150 klarzelligen Karzinomen bestätigt. IMP3 als mRNA-bindendes Protein hat ein onkofetales Expressionsmuster und wird wahrscheinlich durch Methylierung im adulten Gewebe nicht exprimiert. Globale Hypomethylierung, wie für Ovarialkarzinome beschrieben [2], kann in klarzelligen Ovarialkarzinomen die Reexpression von IMP3 bedingen. Durch die Anwendung von Methylasen lässt sich die Expression möglicherweise hemmen.

Die Expression von Klasse-I-Histondeacetylasen ist ein unabhängiger prognostischer Marker in endometrioiden Karzinomen des Ovars. Dies legt eine An-

Pathologe 2008 · [Suppl 2] 29:160–162  
DOI 10.1007/s00292-008-1028-9  
© Springer Medizin Verlag 2008

M. Köbel

## Ovarialkarzinome. Spiegeln die Subtypen verschiedene Erkrankungen wider?

### Zusammenfassung

Ovarialkarzinome werden klinisch als monolithische Entität behandelt. Ursachen sind einerseits fehlende Therapieoptionen, aber auch eine fehlende Reproduzierbarkeit der histopathologischen Subtypen. Klinische Therapieentscheidungen basieren auf einem universellen Grading-System. Mit leichten Modifikationen der WHO-Kriterien wurde gezeigt, dass die Subtypisierung (serös, endometrioid, klarzellig, muzinös) eine reproduzierbare Stratifizierung in prognostisch relevante Gruppen erlaubt. Da diese Subtypen sich hinsichtlich epidemiologischer Risikofaktoren, Vorläuferläsionen, molekularer Veränderungen und klinischer Verläufe unterscheiden, sind auch subtypenspezifische Screening- und Therapiestrategien nötig.

### Schlüsselwörter

Ovarialkarzinom · Subtypen · Grading · Serös · Endometrioid

## Ovarian carcinoma. Do the subtypes reflect different diseases?

### Abstract

Lack of therapeutic options and poor reproducibility of histopathological subtypes have been the reasons that ovarian carcinomas are currently treated as monolithic entity. Histopathological grading is used to identify those patients who can be spared adjuvant therapy. With slight modifications of the WHO based subtype classification we have shown that subtypes (i.e. serous, endometrioid, clear cell, mucinous) can be reproducibly used to stratify patients according to disease-specific survival. As these pathologically identifiable subtypes have different epidemiologic and genetic risk factors, precursor lesions, molecular abnormalities and clinical behaviour, screening and management strategies have to be subtype-specific.

### Keywords

Ovarian carcinoma · Subtypes · Grade · Serous · Endometrioid

wendung von Histondeacetylase-Inhibitoren in diesem Subtyp nahe. Die Expression dieser Zielproteine könnte als prädiktiver Marker für diese gezielte Therapie bestimmt werden [30].

ERBB2 (HER2) wurde als therapeutisches Ziel in Ovarialkarzinomen propagiert [7]. Nach enttäuschendem klinischem Ansprechen [3] zeigten nachfolgende Studien nur eine geringe Frequenz von Amplifikationen in Ovarialkarzinomen [18, 16, 29]. Der muzinöse Karzinomtyp zeigt hingegen eine Amplifikationsrate von 18% (J. McAlpine, persönliche Mitteilung), was in der Größenordnung von Mammakarzinomen liegt [11]. Eine Trastuzumab-Therapie in rezidivierten muzinösen Karzinomen sollte als Option in Betracht gezogen werden, wenn die Immunhistologie eine entsprechende Überexpression anzeigt.

### Fazit für die Praxis

**Es ist an der Zeit zu akzeptieren, dass sich die Subtypen des Ovarialkarzinoms grundlegend unterscheiden, und zwar hinsichtlich ihres biologischen Verhaltens, ihrer klinischen Präsentation und den zugrunde liegenden molekularen Veränderungen [22]. Aus diesem Grund ist es aus Sicht des Autors falsch, auch wenn es noch häufig erfolgt [1], Subtypen in Studien zu kombinieren. Pathologen müssen in der Lage sein, die 5 wichtigsten Subtypen (high-grade serös, endometrioid, klarzellig, muzinös, low-grade serös) reproduzierbar zu klassifizieren. Denn nur subtypenspezifische Studien werden neue Erkenntnisse liefern, um das klinische Management zu verbessern. Hierfür bietet die morphologische Vielfalt mit der Korrelation zu molekularen Veränderungen eine einmalige Chance.**

### Korrespondenzadresse

**Dr. M. Köbel**

Department of Pathology, Genetic Pathology Evaluation Centre, Vancouver General Hospital and the University of British Columbia  
West 10th Avenue, V5Z 4E3 Vancouver, BC  
Canada  
martin.koebel@vch.ca

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- Bartel F, Jung J, Bohnke A et al. (2008) Both germ line and somatic genetics of the p53 pathway affect ovarian cancer incidence and survival. *Clin Cancer Res* 14: 89–96
- Barton CA, Hacker NF, Clark SJ, O'Brien PM (2008) DNA methylation changes in ovarian cancer: implications for early diagnosis, prognosis and treatment. *Gynecol Oncol* 109: 129–139
- Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D et al. (2003) Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 21: 283–290
- Eichhorn JH, Young RH (2004) Transitional cell carcinoma of the ovary: a morphologic study of 100 cases with emphasis on differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 28: 453–463
- Farmer H, McCabe N, Lord CJ et al. (2005) Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 434: 917–921
- Fogel M, Gutwein P, Mechttersheimer S et al. (2003) L1 expression as a predictor of progression and survival in patients with uterine and ovarian carcinomas. *Lancet* 362: 869–875
- Gabriel B, Fischer DC, Kieback DG (2002) Molecular mechanisms in signal transduction: new targets for the therapy of gynecologic malignancies. *Oncologie* 25: 240–247
- Gilks CB, Ionescu D, Kalloger SE et al. (2008) Tumor cell type can reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma. *Hum Pathol* (in press)
- Han G, Gilks C, Leung S et al. (2008) Interobserver variation in diagnosing mixed ovarian epithelial carcinoma with a clear cell component. *Am J Surg Pathol* (in press)
- Ho ES, Lai CR, Hsieh YT et al. (2001) p53 mutation is infrequent in clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 80: 189–193
- Jensen KC, Turbin DA, Leung S et al. (2008) New cutpoints to identify increased HER2 copy number: analysis of a large, population-based cohort with long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*
- Köbel M, Kalloger SE, Carrick J et al. (2008) A limited panel of immunomarkers can reliably distinguish between clear cell and high-grade serous carcinoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* (in press)
- Köbel M, Langhammer T, Huttelmaier S (2006) Ezrin expression is related to poor prognosis in FIGO stage I endometrioid carcinomas. *Mod Pathol* 19: 581–587
- Lund B, Thomsen HK, Olsen J (1991) Reproducibility of histopathological evaluation in epithelial ovarian carcinoma. Clinical implications. *APMIS* 99: 353–358
- Malpica A, Deavers MT, Tornos C et al. (2007) Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 31: 1168–1174
- Mayr D, Kanitz V, Amann G et al. (2006) HER-2/neu gene amplification in ovarian tumours: a comprehensive immunohistochemical and FISH analysis on tissue microarrays. *Histopathology* 48: 149–156
- Press JZ, De Luca A, Boyd N et al. (2008) Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA1 loss have distinct molecular abnormalities. *BMC Cancer* 8: 17: 17
- Riener EK, Arnold N, Kommos F et al. (2004) The prognostic and predictive value of immunohistochemically detected HER-2/neu overexpression in 361 patients with ovarian cancer: a multicenter study. *Gynecol Oncol* 95: 89–94
- Schwartz DR, Kardia SL, Shedden KA et al. (2002) Gene expression in ovarian cancer reflects both morphology and biological behavior, distinguishing clear cell from other poor-prognosis ovarian carcinomas. *Cancer Res* 62: 4722–4729
- Scully RE (1977) Ovarian tumors. A review. *Am J Pathol* 87: 686–720
- Shaw PA, McLaughlin JR, Zweemer RP et al. (2002) Histopathologic features of genetically determined ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 21: 407–411
- Shih I, Kurman RJ (2004) Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 164: 1511–1518
- Shimizu M, Toki T, Takagi Y et al. (2000) Immunohistochemical detection of the Wilms' tumor gene (WT1) in epithelial ovarian tumors. *Int J Gynecol Pathol* 19: 158–163
- Shimizu Y, Kamoi S, Amada S et al. (1998) Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. I. Prognostic significance of histopathologic features—problems involved in the architectural grading system. *Gynecol Oncol* 70: 2–12
- Silva EG, Tornos C, Bailey MA, Morris M (1991) Undifferentiated carcinoma of the ovary. *Arch Pathol Lab Med* 115: 377–381
- Singer G, Stohr R, Cope L et al. (2005) Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol* 29: 218–224
- Takano M, Kikuchi Y, Yaegashi N et al. (2006) Clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective multicentre experience of 254 patients with complete surgical staging. *Br J Cancer* 94: 1369–1374
- Tavasolli FA, Devilee P (2003) World health organization classification of tumours. Tumours of the breast and the female genital organs, *IARC, Genf*
- Tuefferd M, Couturier J, Penault-Llorca F et al. (2007) HER2 status in ovarian carcinomas: a multicenter GINECO study of 320 patients. *PLoS ONE* 2: e1138
- Weichert W, Denkert C, Noske A et al. (2008) Expression of class I histone deacetylases indicates poor prognosis in endometrioid subtypes of ovarian and endometrial carcinoma. *Neoplasia* (in press)