Ovarpathologie

Fortschritte und Veränderungen in Diagnostik und Therapie

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

die unverändert ungünstige Prognose der meisten Ovarialkarzinome mag dazu führen, die Fortschritte und Veränderungen der letzten Jahre hinsichtlich Diagnostik und Therapie nicht gebührend zu würdigen. Diese Fortschritte beziehen sich auf die Klassifikation der verschiedenen Subtypen, die noch genauere Abgrenzung gegenüber den Borderlinetumoren, die Pathogenese und die molekularen Eigenschaften.

Besonders markant war in letzter Zeit der Erkenntnisgewinn bei der Gruppe der serösen Ovarialtumoren. So wird heute von einem dualistischen Modell ausgegangen, bei dem auf der einen Seite der seröse Borderlinetumor und das niedrigmaligne seröse Karzinom stehen, auf der anderen Seite das hochmaligne seröse Karzinom. Niedrigmaligne seröse Karzinome entstehen demzufolge über die Vorstufe des serösen Borderlinetumors. Bei den hochmalignen serösen Karzinomen gibt es eine solche Vorstufe dagegen nicht. Die morphologischen Befunde, die zu dieser Unterteilung in niedrig- und hochmaligne Karzinome geführt haben, werden durch molekulare Daten gestützt. Dabei finden sich in den beiden Gruppen unterschiedliche genetische Alterationen. Bemerkenswert ist ferner, dass sich möglicherweise alle serösen Neoplasien des Ovars, des Peritoneums und der Tube von den Tubenfimbrien ableiten lassen.

Die diagnostischen Probleme bei den serösen Ovarialkarzinomen konzentrieren sich zum einen auf die Abgrenzung

vom serösen Borderlinetumor, zum anderen auf die korrekte Einordnung des Differenzierungsgrads, wobei neben der Kernmorphologie auch das Wachstumsmuster eine besondere Rolle spielt. Die differenzialdiagnostische Unterscheidung von anderen, nichtovariellen Tumoren tritt bei den serösen Tumoren eher in den Hintergrund.

Sie spielt aber eine entscheidende Rolle bei der Abgrenzung muzinöser und endometrioider Ovarialkarzinome von Metastasen kolorektaler, pankreatobiliärer und mammärer Adenokarzinome. Generell gilt, dass eine „ungewöhnliche“ Tumorphistologie, die nicht sofort an einen der bekannten Subtypen des Ovarialkarzinoms denken lässt, den Verdacht auf eine Karzinommetastase im Ovar lenken muss. Dies ist keine seltene Situation, da allgemein davon ausgegangen wird, dass es sich bei ca. 10% der Ovarialmalignomen um Metastasen handelt. Es versteht sich von selbst, dass die korrekte Unterscheidung von ovariellem Primärtumor und Metastase für die Auswahl des geeigneten operativen Vorgehens, der Art der Chemotherapie sowie der Prognoseabschätzung von erheblicher Bedeutung ist. Sinnvoll, wenn auch nicht in allen Fällen eindeutig, sind bei der Differenzialdiagnose immunhistochemische Untersuchungen unter Verwendung eines Antikörperpanels mit Antikörpern gegen CK7, CK20, PAX8 und Östrogen- (ER), evtl. auch Progesteronrezeptoren (PR). Hinzutreten kann p16, falls die Möglichkeit einer Metastase eines Adenokarzinoms der Zervix im Raum steht.

Liegt ein primärer maligner oder potenziell maligner Ovarialtumor vor, muss in der Diagnose die TNM-Klassifikation und ggf. auch das FIGO-Stadium angegeben werden. Wegen der neuen Erkenntnisse zur Pathogenese und der Ergebnisse klinischer Studien zur Prognose des Ovarial-, Tuben- und primären Peritonealkarzinoms hat die FIGO eine neue Klassifikation erarbeitet, die seit dem 01.01.2014 gültig ist und zur Stadieneinteilung des Ovarial-, Tuben- und primären Peritonealkarzinoms sowie der malignen Keimzelltumoren und der potenziell malignen Keimstrangstromatumoren angewendet werden soll. Wesentliche Änderungen betreffen die Subkategorisierung des Stadiums IC/1c, die Unterteilung der regionären Lymphknotenmetastasen anhand ihrer Größe ($\leq$ / $>$ 10 mm) und die Unterteilung der Fernmetastasen in ein Stadium IVA und IVB. Bis eine neue TNM-Klassifikation zur Verfügung steht, kann zur Ergänzung die neue FIGO-Klassifikation 2014 mit angegeben werden.

Ähnlich wie sich die Diagnostik und Therapie beim Ovarialkarzinom verbessert haben, ist auch das Verständnis für das biologische Verhalten der verschiedenen Zelltypen im Ovarialkarzinom gewachsen. Im Vordergrund stehen dabei in den letzten Jahren die Tumorstammzellen („cancer stem cells“, CSC). Von ihnen weiß man, dass sie nur einen sehr geringen Anteil in einer Tumorzellpopulation ausmachen, dass aber nur sie ein tumorigenes Potenzial besitzen und zur Selbsterneuerung und Differenzierung in weitere Zelltypen in der Lage sind. Struk-

turell sind die CSC durch verschiedene Oberflächenmerkmale und Veränderungen in bestimmten Signalwegen charakterisiert. Trotz klar definierter funktioneller Eigenschaften zeigen aber die äußeren und inneren strukturellen Merkmale der CSC individuelle und entitätsspezifische Unterschiede, die eine Identifizierung und Anreicherung erschweren. Offensichtlich lassen sich jedoch klinische Charakteristika des Krankheitsverlaufs beim Ovarialkarzinom gut anhand des Tumorstammzellmodells erklären.

Anders als bei den malignen Lymphomen und den soliden Tumoren des Kindesalters gehört das Einholen einer diagnostischen Zweitmeinung vor einer weiterführenden Therapie bei den meisten Tumoren im Erwachsenenalter noch nicht zum Standard. Dies gilt auch für das Ovarialkarzinom. Aus retrospektiven Analysen ist jedoch bekannt, dass eine signifikante Anzahl ovarieller Borderlinetumoren, Ovarialmetastasen und nicht-epithelialer Tumoren als Ovarialkarzinome fehldiagnostiziert werden mit der Folge unnötiger Morbidität, nicht zielgerichteter Therapie und verminderter wissenschaftlicher Evidenz von Studien. Dabei schwanken die Angaben aus der Literatur über die Häufigkeit der Borderlinetumoren, die fälschlicherweise als Ovarialkarzinom eingestuft wurden, ganz erheblich zwischen 15 und 42%. Im Vergleich dazu wurde in der AGO-OvarII (ICON-7)-Studie nur bei 6,8% der Fälle eine klinisch relevante Diskrepanz (Konsequenz für die Behandlung der Patientin) festgestellt. Diese geringe Anzahl an Fehldiagnosen ist eindrucksvoll, lässt sich aber durch eine zeitnahe spezialisierte Zweitbegutachtung noch weiter reduzieren. Ein Konzept hierzu noch vor einer Randomisierung in Therapiestudien wurde in der AGO-Vision-1-Studie zwischenzeitlich erfolgreich erprobt.

Vor allem die ovariellen Metastasen der Adenokarzinome aus dem oberen Gastrointestinaltrakt und der Appendix bereiten nicht selten Schwierigkeiten bei der Abgrenzung gegenüber den muzinösen Borderlinetumoren des Ovars und den muzinösen Ovarialkarzinomen. Die Beachtung klinischer Unterschiede ist hierbei für die Differenzialdiagnose von entscheidender Bedeutung. Im Gegen-

satz zu den meist unilateralen, auf das Ovar beschränkten primären muzinösen Ovarialtumoren weisen ein bilaterales Wachstum in beiden Ovarien, ein Befall des Peritoneums und eine akute abdominelle Symptomatik auf ein metastatisches Geschehen hin. Eine besondere klinische Situation stellt das Krankheitsbild des Pseudomyxoma peritonei dar, bei dem sich entweder Schleimansammlungen und/oder Knoten an der peritonealen Oberfläche finden, histologisch entweder nur Schleim (disseminierte peritoneale Adenomuzinose) oder schleimassoziiert mit atypischen Zellen (peritoneale muzinöse Karzinomatose). Prognostisch unterscheiden sich diese beiden Formen deutlich voneinander. Eine wesentliche Neuerung in der neuen WHO-Klassifikation (2014) ist der Ausschluss der muzinösen Tumoren vom endozervikalen Typ aus der Gruppe der muzinösen Tumoren. Gründe hierfür sind zum einen die Tatsache, dass diese Tumoren neben muzinösen Zellen auch weitere Zelltypen, z. B. ziliärentragende Zellen enthalten, zum anderen ihre häufige Assoziation mit Endometriosen und ein Verlust des *ARID1A*-Gens, wie er auch bei den endometrioiden und klarzelligen Tumoren zu beobachten ist.

Erst in den letzten Jahren ist die Bedeutung der Endometriose für die Entstehung des Ovarialkarzinoms deutlich geworden. In einem geringen Prozentsatz ist die Endometriose entweder mit der Tumorerkrankung assoziiert oder führt über das Stadium der atypischen Endometriose zu einer Neoplasie. Charakteristische endometrioseassoziierte Ovarialkarzinome sind das endometrioides und das klarzellige Adenokarzinom sowie das niedrigmaligne seröse Karzinom. Generell haben Ovarialkarzinome mit Nachweis einer Endometriose eine günstigere Prognose als solche ohne einen solchen Nachweis. Weitere Tumoren, die in Assoziation mit einer Endometriose beobachtet werden, sind das Müller-Adenosarkom, das endometrioides Stromasarkom und der seromuzinöse Borderlinetumor. Neben den morphologischen Befunden sprechen auch neuere molekulare Befunde für die Entstehung der genannten Karzinome aus einer Endometriose. Sowohl beim endometrioi-

den als auch beim klarzelligen Adenokarzinom ist ein „loss of heterozygosity“ (LOH) auf verschiedenen Genloci nachweisbar. Beim endometrioiden Adenokarzinom werden Mutationen in den Genen *CTNNB1* (β -Catenin), *PTEN*, *KRAS* und *ARID1a* beobachtet, beim klarzelligen Karzinom ebenfalls Mutationen des *ARID1a*-Gens, darüber hinaus solche des *PIK3CA*-Gens und weniger häufig Mutationen des *PPP2R1A*- und des *KRAS*-Gens.

In einer von den beiden Organkommissionen Ovar und Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) unterstützten Studie sollen nun weitere Daten für einen Zusammenhang zwischen Endometriose und Tumorgenese gesammelt werden. Über die morphologischen Befunde hinaus werden dabei molekulare Befunde eine große Rolle spielen.

Ihr

Prof. Dr. Dietmar Schmidt

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. D. Schmidt
synlab MVZ
Pathologie Mannheim GmbH
A2,2, 68159 Mannheim
dischmi57@gmail.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Schmidt gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.