

Pathologie 2014 · 35:314–321  
DOI 10.1007/s00292-014-1906-2  
Online publiziert: 12. Juni 2014  
© The Author(s) (2014). This article is published with open access at link.springer.com

Schwerpunktherausgeber  
D. Schmidt, Mannheim

J. Diebold  
Pathologisches Institut, Luzerner Kantonsspital, Luzern

# Seröse Tumoren des Ovars

**Molekularpathologische Befunde der letzten Jahre erlaubten eine Weiterentwicklung der Klassifikation seröser Ovarialneoplasien. Zudem konnten neue Hypothesen zur Entstehung dieser Tumoren erarbeitet werden. In der vorliegenden Übersicht wird versucht, einen Überblick über die wichtigsten Entwicklungen zu geben.**

## Dualistisches Konzept der serösen Tumoren des Ovars

Seröse Borderlinetumoren (SBT) und seröse Low-grade-Karzinome (LGSC) weisen übereinstimmende molekulare Veränderungen auf. Charakteristisch sind für beide Tumoren Mutationen im *KRAS*- oder *BRAF*-Gen. Dadurch grenzen sie sich vom viel häufigeren serösen High-grade-Karzinom (HGSC) ab. HGSC sind durch Mutationen im *TP53*-Gen und durch Funktionsverlust des *BRCA*-Gens charakterisiert, *KRAS* und *BRAF* sind typischerweise nicht alteriert [9].

Das HGSC stellt die Krankheitsentität dar, welche gemeint ist, wenn ganz allgemein vom Ovarialkarzinom gesprochen wird. Es handelt sich um eine hoch aggressive, unbehandelt rasch tödlich verlaufende Krebserkrankung. LGSC zeichnen sich hingegen durch langjährige Krankheitsverläufe aus [1, 20]. SBT können sich einerseits gutartig verhalten, andererseits im Verlauf in ein LGSC transformieren.

In der täglichen Diagnostik der serösen Tumoren im Ovar geht es daher darum, folgende Tumoren sicher von einander zu unterscheiden:

- seröses Zystadenom,

- seröser Borderlinetumor,
- seröses Low-grade-Karzinom und
- seröses High-grade-Karzinom.

Eine zusätzliche Herausforderung besteht in der Interpretation assoziierter extraovarieller Manifestationen.

## Benigner seröser Ovarialtumor (seröses Zystadenom)

Benigne seröse Ovarialtumoren manifestieren sich makroskopisch als ein- oder mehrkammerige Zysten, die mikroskopisch von einschichtigem Epithel ausgekleidet sind, welches zumindest fokal eine eindeutige tubare Differenzierung mit Nachweis zilienträger Epithelzellen aufweisen muss. Eine begleitende Stromakomponente (*seröses Zystadenofibrom*) und eine plump-polypöse Architektur sind innerhalb des Spektrums benignen seröser Ovarialtumoren möglich. Seröse Läsionen mit einem Zystendurchmesser von unter 1 cm werden als *Inkusionszysten* bezeichnet. Definitionsgemäß dürfen Kriterien, die für einen serösen Borderlinetumor (SBT) sprechen (Mehrschichtigkeit des Epithels, Atypie, Mitosen), nicht vorliegen.

Gelegentlich zeigen seröse Zystadenome Areale, die an einen SBT denken lassen. Machen diese Bereiche weniger als 10% des Tumors aus, ist die Klassifikation als *seröses Zystadenom mit fokaler gesteigerter Epithelproliferation* adäquat. Sollte ein derartiger Tumor jedoch mit extraovariellen Implants assoziiert sein, muss er als Borderlinetumor bezeichnet werden [7].

## Seröser Borderlinetumor und seröses Low-grade-Karzinom

### Klinische Aspekte

Seröse SBT sind in der täglichen diagnostischen Praxis häufig, LGSC hingegen selten. Umso wichtiger ist die sichere differenzialdiagnostische Unterscheidung, wobei festzuhalten ist, dass für den klinischen Verlauf und das Schicksal der Patientinnen letztlich die assoziierten peritonealen Läsionen allein entscheidend sind.

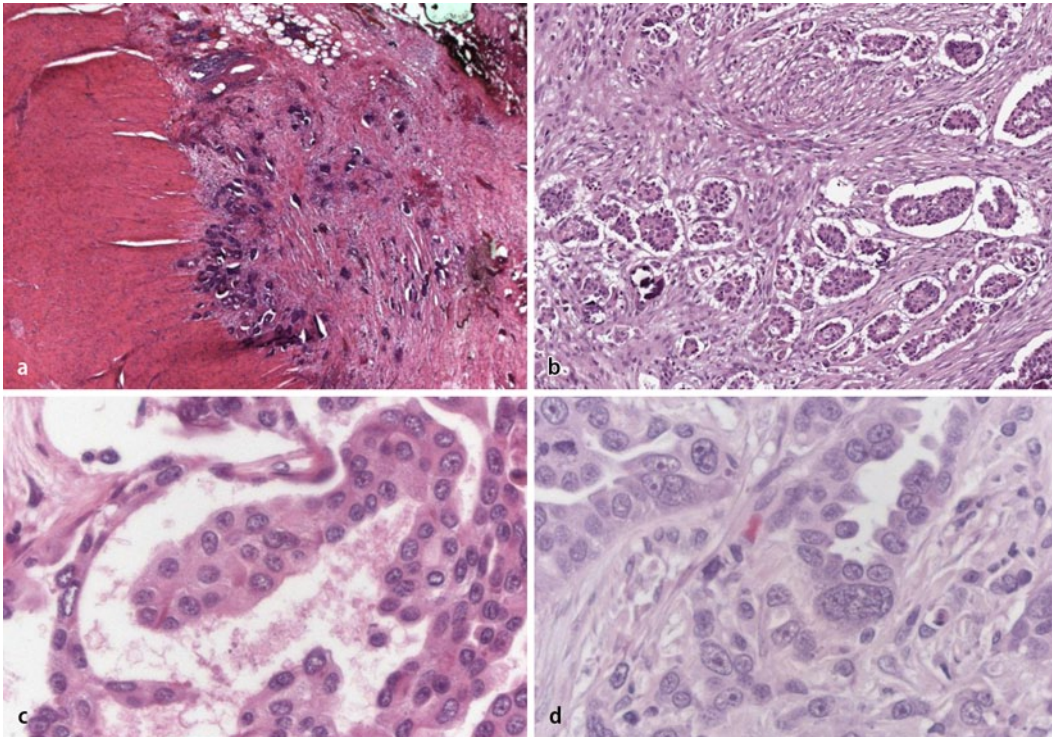
Viele LGSC befinden sich schon zum Zeitpunkt der Diagnose in einem fortgeschrittenen Stadium (>pT1) mit konsekutiv ungünstigem Verlauf. Wenn hingegen ein SBT oder ein LGSC auf das Ovar beschränkt ist und keine Beteiligung der Ovaroberfläche vorliegt (pT1a), ist die Prognose exzellent. Eine alleinige Tumorektomie im Sinne einer Zystektomie ist dennoch nicht empfehlenswert, da ein signifikantes Rezidivrisiko besteht.

Die Manifestation eines SBT an der Ovaroberfläche, eine mikropapilläre Architektur und eine Mikroinvasion ins Ovarstroma gehen mit einem erhöhten Risiko für extraovarielle Manifestationen einher. Diese sog. Implants bedeuten für die Patientin mit SBT eine Verschlechterung ihrer Prognose aufgrund des langjährig erhöhten Risikos eines Rezidivs und der Möglichkeit der Progression zu einem LGSC.

Aufgrund der überragenden Bedeutung der peritonealen Pathologie ist die sorgfältige Suche nach derartigen Herden mittels Omentektomie und Samplingbiopsien angezeigt. Dies gilt v. a. für SBT im

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 1** ◀ Seröses Low-grade- (LGSC) vs. seröses High-grade-Karzinom (HGSC). **a** LGSC mit Infiltration der Muscularis propria des Dünndarms, **b** LGSC mit charakteristischen spaltförmigen Hohlräumen, **c** Niedriggradige nukleäre Atypie eines LGSC, **d** hochgradige nukleäre Atypie eines HGSC

Stadium >pT1a, bei Mikroinvasion und mikropapillärer Architektur.

Bemerkenswerterweise ist eine Manifestation eines SBT in Lymphknoten nicht mit ungünstigem Verlauf assoziiert, eine Lymphonodektomie ist daher bei SBT nicht indiziert.

### Morphologische Unterscheidung

LGSC unterscheiden sich von SBT durch invasives Wachstum. Morphologisch sind dabei 3 verschiedene Muster möglich:

- Stromainfiltration in Form von Einzelzellen und irregulären Zellgruppen,
- Infiltration in Form von Zellnestern, die von der Umgebung durch spaltförmige Hohlräume getrennt sind (▣ **Abb. 1a, b**),
- Epithelzellgruppen an der Oberfläche großer fibrovaskulärer Papillen, die in Gewebespalten liegen.

Psammomkörperchen sind in LGSC häufig zu finden. Das *Psammokarzinom* ist eine Variante des LGSC, bei dem mehr als 75% der Zellnester mit psammomatösen Verkalkungen assoziiert sind. Die Tumorzellen eines LGSC können einen Nukleolus aufweisen, die Mitoserate

liegt per definitionem bei unter 12 Mitosen/10 HPF (s. unten).

SBT sind im Ovar als Zysten und/oder an der Ovaroberfläche entwickelt. Das morphologische Erscheinungsbild innerhalb der Tumoren ist meist sehr gleichförmig. Am häufigsten findet sich eine papilläre Architektur mit mehrreihigem Epithel, das eine niedrig- bis mittelgradige Atypie aufweist. Die Kerne der Tumorzellen können einen kleinen Nukleolus enthalten. Mitosen finden sich vereinzelt. Eine höhergradige Epithelproliferation in einem SBT kann mit einem kribriformen oder mikropapillären Baupattern einhergehen.

Für die Diagnose eines *mikropapillären SBT* wird eine Mindestausdehnung dieses Architekturaspekts von 5 mm gefordert. Da diese Variante des SBT gehäuft mit extraovariellen Implantaten assoziiert ist, sollte sie im diagnostischen Bericht ausdrücklich erwähnt werden.

Von einer *Mikroinvasion* spricht man, wenn die invasiven Herde die Größe von 3 mm Durchmesser bzw. 10 mm<sup>2</sup> nicht überschreiten. Das morphologische Bild der invasiven Foci entspricht dem eines LGSC (▣ **Abb. 2a, b**).

Die Unterscheidung der genannten Entitäten erfolgt ausschließlich mor-

phologisch, immunhistologische Zusatzuntersuchungen helfen hier nicht [7].

### Extraovarielle Implants bei SBT

Extraovarielle Herde, die mit SBT assoziiert sind, werden als Implants bezeichnet. Der Begriff suggeriert, dass diese Epithelproliferate durch Abschilfern von Epithelzellen aus dem Borderlinetumor entstehen und Ausdruck einer intraperitonealen Streuung sind. Tatsächlich haben molekularpathologische Analysen Argumente dafür erbracht, dass diese Theorie stimmen könnte. So konnte von verschiedenen Arbeitsgruppen an einer statistisch signifikanten Zahl von SBT mit assoziierten Implants gezeigt werden, dass SBT mit einer *KRAS*-Mutation in den Implants praktisch immer die identische Mutation aufweisen [2, 6].

In der diagnostischen Praxis ist die Identifikation *invasiver Implants* die wichtigste Aufgabe. Ihr histologisches Bild ist identisch mit einem LGSC. Es handelt sich um irreguläre, infiltrativ-destruktiv wachsende Epithelproliferate, die präexistente Gewebestrukturen wie Fettgewebe oder Muskulatur ersetzen und zerstören. Bei Gewebeproben aus dem Omentum ist für diese Diagnose zu fordern, dass das Fettgewebe eindeutig durch Tumorgewebe er-

setzt ist (■ **Abb. 2g, h**). Oberflächliche papilläre Zellgruppen von serösem Epithel, eingebettet in fibroblastenreiches Stroma, reichen hierfür nicht aus und werden als desmoplastische Implants klassifiziert.

Liegen für die Beurteilung ausschließlich oberflächliche Biopsien fibroblastenreicher seröser Epithelproliferate zur Beurteilung vor, werden sie ebenfalls als nichtinvasive Implants eingeordnet, da man davon ausgeht, dass sie sich leicht von der Gewebeunterlage haben „abzupfen“ lassen und daher kein infiltratives Wachstum vorliegt.

Bei *nichtinvasiven Implants* werden 2 Formen unterschieden: epitheliale und desmoplastische Implants. *Epitheliale Implants* sind leicht zu diagnostizieren. Sie finden sich an der peritonealen Oberfläche oder in mesothelialen Einfaltungen des Omentums und gleichen einem typischen ovariellen SBT (■ **Abb. 2c, d**). *Desmoplastische Implants* können hingegen im Einzelfall schwierig von einem invasiven Implant zu unterscheiden sein. In ihnen dominiert Bindegewebe, in das irreguläre Drüsen und Einzelzellen eingebettet sind. Insgesamt erinnert das Stroma an Granulationsgewebe. Außerdem macht die Läsion in der Übersicht einen gut abgegrenzten plaqueartigen Eindruck (■ **Abb. 2e, f**).

Eine *Lymphknotenbeteiligung* im Rahmen von SBT weist dasselbe bereits beschriebene morphologische Spektrum auf. Papilläre seröse Epithelproliferate, die wie nichtinvasive Implants aussehen, sind häufig mit nodaler Endosalpingiose assoziiert. Subkapsuläre, wenig atypische eosinophile Zellgruppen sind ebenfalls nicht von prognostischer Relevanz. Hingegen ist eine Lymphknotenmanifestation unter dem Bild eines LGSC mit invasivem Wachstumsmuster wahrscheinlich mit ungünstigem Verlauf assoziiert [7].

Die Terminologie für die verschiedenen Situationen, in denen sich eine seröse Epithelproliferation sowohl in Form eines Ovar tumors als auch extraovariell manifestiert, ist etwas verwirrend und in ■ **Tab. 1** zusammengefasst.

Pathologe 2014 · 35:314–321 DOI 10.1007/s00292-014-1906-2

© The Author(s) (2014). This article is published with open access at link.springer.com

J. Diebold

## Seröse Tumoren des Ovars

### Zusammenfassung

Aufgrund verschiedener Muster molekularer Veränderungen wird heute von einem dualistischen Modell der serösen Tumoren ausgegangen, wobei seröse Borderlinetumoren (SBT) und seröse Low-grade-Karzinome (LGSC) auf der einen Seite von serösen High-grade-Karzinomen (HGSC) auf der anderen Seite unterschieden werden. Der klinische Verlauf und die Art der Therapie von SBT und LGSC hängen entscheidend davon, ob sie mit extraovariellen Manifestationen einhergehen. Sogenannte invasive Implants von SBT entsprechen morphologisch dem Bild eines LGSC. Für die Unterscheidung von LGSC und HGSC hat sich das M.D.-Anderson-Gradingssystem etabliert.

HGSC weisen ein breites Spektrum an Wachstumsmustern auf, zu dem auch ein transitionalepithelähnlicher Typ gehört. Karzinosarkome sind ebenfalls als HGSC-Variante zu interpretieren. Die neue Theorie, nach der sich alle serösen Neoplasien des Ovars, Peritoneums und der Tube von den Tubenfimbrien ableiten, lässt die Bezeichnung „Ovarialkarzinom“ als nicht mehr angemessen erscheinen.

### Schlüsselwörter

Seröser Borderlinetumor · Seröses Karzinom · Ovar · Tube · Peritoneum

## Serous ovarian tumors

### Abstract

Because of different patterns of molecular changes, a dualistic model of serous tumors is now assumed with serous borderline tumors (SBT) and low-grade serous carcinomas (LGSC) on one side and high-grade serous carcinomas (HGSC) on the other. The clinical course and the type of treatment of SBT and LGSC depend crucially on whether they are associated with extraovarian manifestations. So-called invasive implants of SBT correspond morphologically to LGSC. The MD Anderson grading system has become established for the distinction between LGSC and

HGSC, HGSC shows a wide range of growth patterns, including a transitional epithelial-like type. Carcinosarcomas can be interpreted as HGSC variants. Considering the new theory that all serous neoplasms of the ovary, peritoneum and fallopian tubes are derived from the tubal fimbria, the term “ovarian carcinoma” seems no longer appropriate.

### Keywords

Serous borderline tumor · Serous carcinoma · Ovary · Fallopian tube · Peritoneum

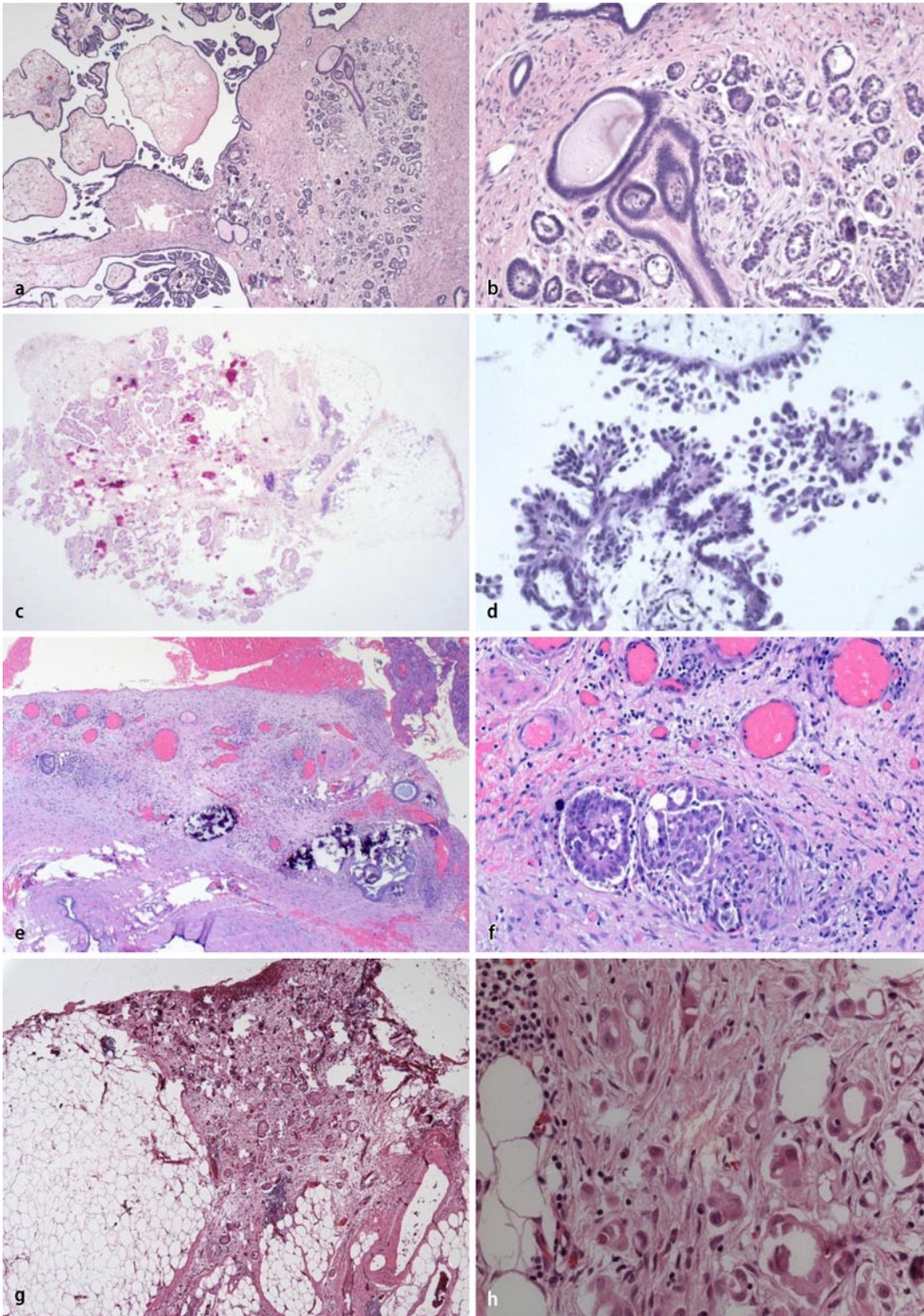
## Unterscheidung zwischen LGSC und HGSC

Für die Unterscheidung zwischen LGSC und HGSC hat sich das M.D.-Anderson-Gradingssystem als am besten praktikabel erwiesen [3, 14]. Da es als Hauptkriterium die nukleäre Atypie und als sekundäres Kriterium die Mitosezahl verwendet, kann es als robustes Instrument für die tägliche Routine angesehen werden.

Ein HGSC kann diagnostiziert werden, wenn als *Primärkriterium* die *Zellkerne* eine Größenvariation von  $\geq 3:1$ , irreguläres Chromatin und eventuell Makronukleoli aufweisen. Das Areal mit der stärksten nukleären Atypie ist entscheidend. Die meisten HGSC weisen zumindest abschnittsweise Tumorzellen- oder bizarre Tumorzellen auf (■ **Abb. 1c, d**).

Sind die nukleären Kriterien nicht erfüllt, kommt als *Sekundärkriterium* die *Mitosezahl* zum Einsatz. Mehr als 12 Mitosen/10 HPF sind der Grenzwert. In der Originalpublikation wurde ein Olympus-BX-40-Mikroskop verwendet. Aus dieser Angabe lässt sich ableiten, dass ein HPF-Gesichtsfelddurchmesser von ca. 0,55 mm die Grundlage für diesen Wert darstellt.

Diese Kriterien erlauben in den allermeisten Fällen die sichere Unterscheidung seröser Ovarialkarzinome mit aggressivem Verhalten (HGSC) von solchen, die einen indolenteren langjährigen Verlauf (LGSC) zeigen. Diagnostische Probleme können allerdings dann entstehen, wenn ausschließlich kleine Biopsien zur Verfügung stehen und in diesen weder die nukleäre Atypie noch die Mitosezahl eine eindeutige Einordnung erlaubt. In dieser



**Abb. 2** ◀ Morphologisches Spektrum der ovariellen und extraovariellen Manifestationen bei serösen Borderlinetumoren. **a** und **b** Seröser Borderlinetumor mit Mikroinvasion, **c** und **d** nichtinvasive epitheliale Implants im Peritoneum, **e** und **f** nichtinvasives desmoplastisches Implant an der serosalen Oberfläche der Tube, **g** und **h** invasives Implant im Omentum

Situation können die eingangs skizzierten molekularpathologischen Charakteristika helfen. Eine immunhistologische p53-Analyse, deren Ergebnis für eine *TP53*-Mutation spricht, stellt ein wertvolles Argument für ein HGSC dar. Dabei gilt sowohl eine durchgehend starke p53-Expression in den Tumorzellen (Hinweis auf

eine „missense“ *TP53*-Mutation) als auch der vollständige p53-Expressionsverlust (sogenannter „Null“-Typ bei „nonsense“ *TP53*-Mutation) als hinweisend [11].

Festzuhalten bleibt, dass im Extremfall wenige, hochgradig atypische Epithelzellen vom serösen Typ für die Diagnose eines HGSC mit allen klinischen Kon-

sequenzen einschließlich einer Chemotherapie ausreichen, auch wenn invasives Wachstum nicht zweifelsfrei zu belegen ist [7].

## Subgrading von HGSC

Wie oben dargelegt, geht es in der täglichen Routinediagnostik in erster Linie darum, zwischen LGSC und HGSC zu unterscheiden. Hierfür sollen die genannten Kriterien verwendet werden. Unbestritten ist die Tatsache, dass auch 3-stufige Gradingssysteme prognostische Aussagekraft besitzen. Eine Subklassifikation der HGSC in mäßig und gering differenzierte Karzinome (Grad 2 und 3) bringt somit möglicherweise Zusatzinformationen bzgl. des weiteren Krankheitsverlaufs. Zu diesem Zweck empfiehlt sich die Verwendung des Shimizu-Silverberg-Gradingystems [15, 21].

Zumeist wird das Ergebnis aktuell keinen Einfluss auf klinische Entscheidungen haben. Eine mögliche Ausnahme stellen die Ovarialkarzinome im Stadium pT1a und pT1b dar. Bei histologischem Grad 2 wird in diesen Fällen momentan nur nach individueller Entscheidung eine Chemotherapie gegeben. Die Klassifikation eines HGSC als G2-Karzinom könnte also eventuell zu einer Untertherapie führen. Solange Ovarialkarzinomleitlinien nicht die neueren Kenntnisse zur unterschiedlichen Biologie der verschiedenen histologischen Typen des Ovarialkarzinoms berücksichtigen, sollte v. a. aus pragmatischen Gründen einem HGSC standardmäßig ein Grad 3 zugeordnet werden.

## Morphologisches Spektrum des HGSC

Seröse HGSC weisen ein breiteres Spektrum an Wachstumsmustern auf, als es in

der Vergangenheit gewürdigt wurde [7]. Besonders charakteristisch ist eine *papilläre Architektur*. Fibrovaskuläre Papillen finden sich dabei seltener als solide Prolifere mit schlitzförmigen Spaltbildungen. Psammomkörperchen können assoziiert sein.

Beim *glandulären Wachstumsmuster* finden sich gut erkennbare Drüsenlumina, welche jedoch von hochgradig atypischen Zellen begrenzt werden. Eine mikrozystische Architektur kann ebenfalls gefunden werden.

Bei *solider Architektur* fehlt die Ausbildung von Papillen und Lumina, fokal sind jedoch in der Regel schlitzförmige Hohlräume zu finden.

Unter *transitionalepithelähnlicher Architektur* versteht man ein morphologisches Bild, das stark an ein Urothelkarzinom erinnert. Immunhistologische Untersuchungen haben gezeigt, dass derartige Karzinome ein identisches Expressionsmuster wie die anderen Subtypen des HGSC aufweisen und daher am besten als Variante eines soliden HGSC interpretiert werden [10].

## Abgrenzung der HGSC von anderen Typen des Ovarialkarzinoms

HGSC mit dominantem glandulärem Wachstumsmuster können mit *endometrioiden Ovarialkarzinomen* verwechselt werden. Hier kann eine immunhistologische Zusatzuntersuchung Klärung bringen. Seröse Karzinome zeigen in 80% eine Expression von WT1, welche sich in endometrioiden Karzinomen nur in

weniger als 5% findet [12]. Glanduläre Adenokarzinome im Ovar mit High-grade-Atypie sind mit größerer Wahrscheinlichkeit seröse als endometrioides Karzinome. Für ein endometrioides Karzinom sprechen hingegen [11]:

- plattenepitheliale Differenzierung,
- Areale mit klarem Bild eines endometrioiden Low-grade-Karzinoms, das wie ein Endometriumkarzinom aussieht,
- assoziierte ovarielle Endometrioseherde oder Areale mit dem Bild eines endometrioiden Adenofibroms,
- ein synchrones endometrioides Endometriumkarzinom.

Die Diagnose eines *undifferenzierten Ovarialkarzinoms* sollte nur in Ausnahmefällen gestellt werden. Meistens sind in Karzinomen mit dominanter solider Architektur zumindest fokal Abschnitte zu finden, die eine seröse Differenzierung mit spaltenartigen Hohlräumen erkennen lassen, welche die Klassifikation als HGSC erlauben.

HGSC können Tumorzellen mit hellem Zytoplasma aufweisen. Dies muss von einem echten *klarzelligen Ovarialkarzinom* abgegrenzt werden. Hellzelligkeit, die mit diffuser hochgradiger Atypie und hoher mitotischer Aktivität (>10 Mitosen/10 HPF) einhergeht, ist besser mit einem serösen als mit einem klarzelligen Karzinom kompatibel. Eine fokale endometrioides Differenzierung stellt ein Argument für ein klarzelliges Karzinom dar [11]. In Zweifelsfällen können immunhistologische Zusatzuntersuchungen helfen. Positivität für WT1 und Östrogen-

Hier steht eine Anzeige.

**Tab. 1** Diagnostische Beurteilung und Terminologie extraovarieller seröser Epithelproliferate

Ovar	Extraovarielle Herde	Diagnose
Seröser Ovar tumor ohne invasives Wachstum (zytologisch „low grade“)	Nichtinvasive extraovarielle seröse Epithelproliferate (zytologisch „low grade“)	Seröser Borderlinetumor (SBT) mit nichtinvasiven Implants
Seröser Ovar tumor mit invasivem Wachstum und <3 mm maximaler Durchmesser bzw. <10 mm <sup>2</sup> (zytologisch „low grade“)	Nichtinvasive extraovarielle seröse Epithelproliferate (zytologisch „low grade“)	SBT mit Mikroinvasion sowie nichtinvasiven Implants
Seröser Ovar tumor ohne invasives Wachstum (zytologisch „low grade“)	Invasive extraovarielle seröse Epithelproliferate (zytologisch „low grade“), morphologisch einem LGSC entsprechend	SBT mit invasiven Implants
Seröser Ovar tumor mit invasivem Wachstum (zytologisch „low grade“)	Extraovarielle seröse Epithelproliferate mit invasivem Wachstum (zytologisch „low grade“)	Seröses Low-grade-Karzinom (LGSC)
Seröser Ovar tumor mit zumindest fokal eindeutiger High-grade-Atypie (Kernatypien, erhöhte Mitosezahl)	Extraovarielle seröse Epithelproliferate mit zumindest fokal eindeutiger High-grade-Atypie (Kernatypien, erhöhte Mitosezahl), im Biopsiematerial ohne klares invasives Wachstum	Seröses High-grade-Karzinom (HGSC)
Seröser Ovar tumor mit eindeutigem invasivem Wachstum und high grade Atypie	Extraovarielle seröse Epithelproliferate mit eindeutigem invasivem Wachstum und High-grade-Atypie	Seröses High-grade-Karzinom (HGSC)

rezeptor spricht für ein seröses Karzinom, die Expression von HNF-1β für ein klarzelliges Karzinom.

Wegen der oben genannten Gründe lässt sich die Diagnose eines *transitional-zelligen Ovarialkarzinoms* wahrscheinlich nur noch selten plausibel begründen.

Generell sollte bei der Klassifikation eines Ovarialkarzinoms auch der Tube Beachtung geschenkt werden. Ein intraepitheliales seröses Karzinom im Bereich der Fimbrien stützt die Zuordnung eines Karzinoms zum serösen Typ.

### Karzinom („maligner Müller-Mischtumor“)

Obwohl diese Tumoren nicht in demselben Umfang analysiert wurden wie die zuvor genannten Entitäten, ist weitgehend klar, dass auf molekularer Ebene viele Gemeinsamkeiten mit dem HGSC bestehen [18]. Die epitheliale Komponente besitzt meistens Charakteristika eines HGSC, zudem wurde eine Assoziation mit einem serösen intraepitheliales Tubenkarzinom beschrieben [4]. Tumorbologisch sind Karzinome daher am besten als

Variante eines HGSC anzusehen [20]. Entsprechend werden sie heute klinisch behandelt.

### Pelvines HSGC vs. metastasiertes seröses Endometriumkarzinom

Gut dokumentiert ist, dass auch sehr oberflächliche seröse Karzinome des Endometriums, z. B. in einem endometrialen Schleimhautpolypen, ausgedehnt peritoneal metastasieren können. Manifestiert sich bei einer Patientin ein seröses Karzinom nicht nur in Ovar, Tube und/oder Peritoneum, sondern auch im Endometrium, ist der Ausgangspunkt daher am ehesten im Uterus anzunehmen. Eine Ausnahme bilden die seltenen Fälle, in denen das seröse Karzinom nur die äußeren Uteruswandschichten infiltriert hat oder andere Aspekte wie z. B. eine ausgedehnte Lymphangiome für einen sekundären Befall sprechen [7].

## Aktuelle Vorstellungen zur Genese der pelvinen serösen Tumoren und ihre praktischen Konsequenzen

Durch die sorgfältige Analyse prophylaktisch entfernter Adnexe von Trägerinnen einer BRCA1/2-Keimbahnmutation wurde die zentrale Bedeutung der Tubenfimbrien für die Entstehung der serösen Neoplasien erkannt. Es wird heute angenommen, dass sich alle serösen Tumoren des kleinen Beckens, unabhängig davon, ob sie sich primär als Tuben-, Ovar- oder Peritonealneoplasie manifestieren, direkt oder indirekt von den Tuben ableiten [13, 17, 19, 23].

Aus diesem Grund sollte heute von jeder Tube, die zur histologischen Untersuchung eingesandt wird, der Fimbrientrichter vollständig eingebettet werden [16]. Ein intraepitheliales (in situ) Tubenkarzinom (*seröses tubales intraepitheliales Karzinom, STIC*) darf dann diagnostiziert werden, wenn morphologische Epithelatypien mit einer abnormen p53-Expression (s. Abschn. „Unterscheidung zwischen LGSC und HGSC“) und einem erhöhten Ki67-Index assoziiert sind [22].

Auch wenn derzeit die therapeutische Konsequenz dieser Diagnose noch unklar ist, sollte sie den klinischen Kollegen mitgeteilt werden. Hingegen haben ausschließlich p53-positive Epithelzellgruppen im Tubenepithel ohne histomorphologisches Korrelat, die sogenannte p53-Signatur, welche als Vorläuferläsion des STIC diskutiert wird, keinen Platz in einem diagnostischen Bericht, weil damit eine gefährliche klinische Überreaktion induziert werden kann.

### Klinische Konsequenzen der neuen Theorie

Mit zunehmender Akzeptanz der neuen Theorie zur Entstehung der serösen Tumoren kommen die Konsequenzen für die klinische Praxis in den Blick. Zum einen erscheint die Bezeichnung „Ovarialkarzinom“ nicht mehr adäquat. Möglicherweise wird in Zukunft als Überbegriff von einer „pelvinen serösen Neoplasie“ gesprochen werden, wobei im Einzelfall zu präzisieren ist, wo sich diese manifestiert (Tube, Ovar, Peritoneum) und ob es sich um ein

HGSC, LGSC oder SBT handelt. Zum anderen wird die Salpingektomie eine zunehmende Bedeutung als prophylaktische Maßnahme zur Verhinderung des „Ovarialkarzinoms“ erlangen. Dies gilt nicht nur für Trägerinnen einer BRCA1/2-Keimbahnmutation, sondern für alle Frauen. Beispielsweise empfiehlt die Gesellschaft für gynäkologische Onkologie Kanadas seit 2011, dass der potenzielle prophylaktische Nutzen einer Salpingektomie mit allen Frauen besprochen werden soll, die eine Tubenligatur zur Sterilisation wünschen oder sich einer Hysterektomie z. B. wegen Blutungsstörungen unterziehen [5, 8].

## Fazit für die Praxis

- Aufgrund molekularer Unterschiede werden heute seröse Borderlinetumoren und seröse Low-grade-Karzinome von serösen High-grade-Karzinomen abgegrenzt.
- SBT mit Beteiligung der Ovaroberfläche, mikropapillärer Architektur oder mikroinvasivem Wachstum zeigen häufig extraovarielle Manifestationen – sogenannte Implants.
- Größte klinische Bedeutung hat die Identifikation von invasivem Wachstum, also das Erkennen von SBT mit invasiven Implants, welche morphologisch dem Bild eines LGSC entsprechen und ein gleichartiges biologisches Verhalten aufweisen.
- Das M.D.-Anderson-Gradingssystem stellt ein robustes Instrument für die Abgrenzung der LGSC von HGSC dar.
- HGSC zeigen ein breites morphologisches Spektrum (papillär, glandulär, solide und transitionalepithelähnlich) und Karzinosarkome (maligne Müller-Mischtumoren) stellen wahrscheinlich eine HGSC-Variante dar.
- Die Hypothese, dass sich alle pelvinen serösen Neoplasien (Ovar, Tube, Peritoneum) vom Epithel der Tubenfimbrien ableiten, wird zunehmend akzeptiert und aufgrund dieser Theorie die prophylaktische Bedeutung der Salpingektomie aktuell diskutiert.

## Anmerkung nach Drucklegung:

Nach der neuen WHO Klassifikation 2014 sollen invasive Implants als LGSC bezeichnet werden.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. J. Diebold

Pathologisches Institut, Luzerner Kantonsspital  
Spitalstraße, 6000 Luzern  
Schweiz  
joachim.diebold@luks.ch

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** J. Diebold gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Open Access

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

## Literatur

1. Ali RH, Kalloger SE, Santos JL et al (2013) Stage II to IV low-grade serous carcinoma of the ovary is associated with a poor prognosis: a clinicopathologic study of 32 patients from a population-based tumor registry. *Int J Gynecol Pathol* 32:529–535
2. Ardighieri L, Zeppernick F, Hannibal CG et al (2014) Mutational analysis of BRAF and KRAS in ovarian serous borderline (atypical proliferative) tumours and associated peritoneal implants. *J Pathol* 232:16–22
3. Bodurka DC, Deavers MT, Tian C et al (2012) Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 118:3087–3094
4. Brustmann H (2013) Ovarian carcinosarcoma associated with bilateral tubal intraepithelial carcinoma: a case report. *Int J Gynecol Pathol* 32:384–389
5. Chan A, Gilks B, Kwon J, Tinker AV (2012) New insights into the pathogenesis of ovarian carcinoma: time to rethink ovarian cancer screening. *Obstet Gynecol* 120:935–940
6. Diebold J, Seemüller F, Löhns U (2003) K-RAS mutations in ovarian and extraovarian lesions of serous tumors of borderline malignancy. *Lab Invest* 83:251–258
7. Gilks B (2011) Pathology of serous tumors. In: Soslowski RA, Tornos C (Hrsg) *Diagnostic pathology of ovarian tumors*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 55–73
8. GOC (The Society of Gynecologic Oncology of Canada) (2014) GOC statement regarding salpingectomy and ovarian cancer prevention. [https://www.g-o-c.org/uploads/11sept15\\_gocevidentiarystatement\\_final\\_en.pdf](https://www.g-o-c.org/uploads/11sept15_gocevidentiarystatement_final_en.pdf). Zugriffen: 01. Feb. 2014

9. Gurung A, Hung T, Morin J, Gilks CB (2013) Molecular abnormalities in ovarian carcinoma: clinical, morphological and therapeutic correlates. *Histopathology* 62(1):59–70
10. Kalloger SE, Köbel M, Leung S et al (2011) Calculator for ovarian carcinoma subtype prediction. *Mod Pathol* 24:512–521
11. Karamurzin Y, Leitao MM Jr, Soslow RA (2013) Clinicopathologic analysis of low-stage sporadic ovarian carcinomas: a reappraisal. *Am J Surg Pathol* 37:356–367
12. Köbel M, Kalloger SE, Boyd N et al (2008) Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLoS Med* 5:e232
13. Kurman RJ, Shih IeM (2011) Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *Hum Pathol* 42:918–931
14. Malpica A, Deavers MT, Lu K et al (2004) Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* 28:496–504
15. Mayr D, Diebold J (2000) Grading of ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 19:348–353
16. Medeiros F, Muto MG, Lee Y et al (2006) The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 30:230–236
17. Salvador S, Gilks B, Köbel M et al (2009) The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 19:58–64
18. Schipf A, Mayr D, Kirchner T, Diebold J (2008) Molecular genetic aberrations of ovarian and uterine carcinosarcomas – a CGH and FISH study. *Virchows Arch* 452:259–268
19. Seidman JD, Zhao P, Yemelyanova A (2011) „Primary peritoneal“ high-grade serous carcinoma is very likely metastatic from serous tubal intraepithelial carcinoma: assessing the new paradigm of ovarian and pelvic serous carcinogenesis and its implications for screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 120:470–473
20. Seidman JD, Yemelyanova A, Cosin JA et al (2012) Survival rates for international federation of gynecology and obstetrics stage III ovarian carcinoma by cell type: a study of 262 unselected patients with uniform pathologic review. *Int J Gynecol Cancer* 22:367–371
21. Shimizu Y, Kamoi S, Amada S et al (1998) Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma: testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow-up. *Cancer* 82:893–901
22. Vang R, Viswanathan K, Gross A et al (2012) Validation of an algorithm for the diagnosis of serous tubal intraepithelial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 31:243–253
23. Vang R, Shih IeM, Kurman RJ (2013) Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology* 62:44–58



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf [springermedizin.de](http://springermedizin.de)

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.