

# Histologie und molekulare Pathogenese des Ovarialkarzinoms – was ist wichtig für die Praxis?

Lars-Christian Horn<sup>1</sup>, Jens Einenkel<sup>2</sup>,  
Anne Kathrin Höhn<sup>1</sup>

## Zusammenfassung

Morphologische Subtypen des Ovarialkarzinoms sind durch epidemiologische, molekularbiologische, morphologische sowie klinisch-therapeutische und prognostische Unterschiede charakterisiert. Die low-grade serösen und die muzinösen Ovarialkarzinome weisen Mutationen von b-raf bzw. k-ras und die endometrioiden sowie klarzelligen Karzinome Veränderungen von  $\beta$ -Catenin, der Tumorsuppressorgene PTEN bzw. ARID1A sowie eine Aktivierung des PIK-3CA-Signalweges auf. Dies macht den Einsatz spezifischer Inhibitoren im Sinne einer zielgerichteten Therapie in zukünftigen Behandlungsstrategien möglich. Die prognostisch ungünstigeren high-grade serösen Ovarialkarzinome weisen p53-Mutationen auf sowie eine Assoziation zu BRCA-Mutationsträgerinnen. Aufgrund der Inaktivierung der BRCA-abhängigen DNA-Reparatur auch bei sporadischen Ovarialkarzinomen wird der Einsatz von PARP-Inhibitoren diskutiert, der jedoch im klinischen Alltag allenfalls mittelfristig zu erwarten ist.

## Einleitung

Mit rund 90 % ist die Majorität aller malignen Tumoren des Ovars epithelialen Ursprungs (Gilks & Prat 2009, Li et al. 2012). Anhand ihrer mikroskopischen, immunhistochemischen und molekularpathologischen Charakteristika lassen sich die Ovarial-

karzinome (OCX) in verschiedene histologische Subtypen mit unterschiedlichen Häufigkeiten untergliedern (Soslow 2008, Gilks et al. 2008; Abb. 1), die auch in der WHO-Klassifikation (Lee et al. 2003) verankert sind. Die Rationale für die Subtypisierung ergibt sich aus Unterschieden in

den morphologisch durch die G3 serösen und undifferenzierten OCX, die Transitionalzellkarzinome sowie maligne Müllersche Mischtumoren repräsentiert (Kurman & Shih 2011, McCluggage 2011, Li et al. 2012, delCarmen et al. 2012, Ali et al. 2012, Vang et al. 2009).

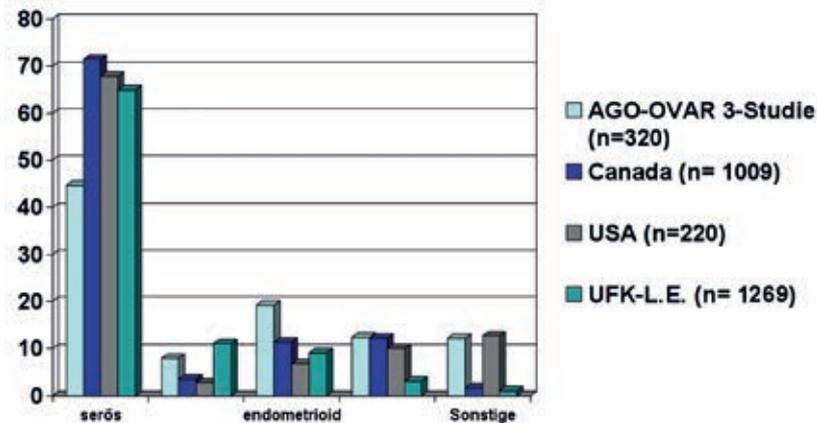


Abb. 1: Verteilung histologischer Subtypen des Ovarialkarzinoms (Komoss et al. 2009, Köbel et al. 2010, Seidman et al. 2004)

- Epidemiologie,
- genetischen Risikofaktoren,
- Vorhandensein von Vorläufer- bzw. Risikoläsionen,
- Ausbreitungsmuster,
- molekularer Pathogenese,
- Chemotherapiesensitivität sowie
- Prognose.

Ungeachtet der jeweils spezifischen Charakteristika lassen sich zwei große Gruppen unterscheiden:

- 1) **Typ I-Tumoren** umfassen eine heterogene Gruppe meist langsam progredienter, prognostisch relativ günstiger verlaufender „low-grade“ OCX, assoziiert mit morphologisch fassbaren Vorläuferläsionen und spezifischen genetischen Veränderungen, zu denen histologisch die G1 (und G2) serösen, die muzinösen, endometrioiden und klarzelligen OCX gehören.

- 2) **Typ II-Tumoren** sind schnell progrediente, prognostisch ungünstige „high-grade“ OCX, werden meist in fortgeschrittenem Stadium entdeckt, zeigen eine hochgradige genetische Instabilität, häufig p53-Mutationen und wer-

## Histologische Subtypen, Vorläuferläsionen und Molekularbiologie

Die wichtigsten Erkenntnisse der letzten Jahre betreffen die Tatsache, dass zwischen den low- und high-grade serösen Ovarialkarzinomen in Pathogenese, Molekularbiologie sowie Therapie und Prognose fundamentale Unterschiede bestehen.

### Low-grade (LG) seröse Ovarialkarzinome

Sie entsprechen histologisch den G1 (und G2) serösen OCX (Malpica et al. 2004, 2007; Abb. 2a) und zeigen keine Assoziation zu BRCA 1/2-Mutationsträgerinnen (Vineyard et al. 2011, Diaz-Padilla et al. 2012). Nicht selten finden sich in der Nachbarschaft noch Reste eines serösen Zystadenoms oder Borderline-Tumors, die Vorläuferläsionen darstellen (Abb. 2a, b), so dass in Analogie zu einem der pathogenetisch relevanten Signalwege beim kolorektalen Adenokarzinom von einer Adenom-Karzinom-Sequenz gesprochen werden kann. In bis zu 50 % finden sich aktivierende Mutationen des Onkogens b-raf (rapidly accelerated fibrosarcoma) das Bestandteil des Bestandteil des RAS-RAF-Signalweges ist

<sup>1</sup> Abteilung für Mamma-, Gynäko- und Perinatalpathologie, Institut für Pathologie, Zentrum für Diagnostik, Universitätsklinikum Leipzig AöR

<sup>2</sup> Abteilung Gynäkologische Onkologie, Universitätsfrauenklinik (Triersches Institut), Zentrum für Frauen- und Kindermedizin, Universitätsklinikum Leipzig AöR

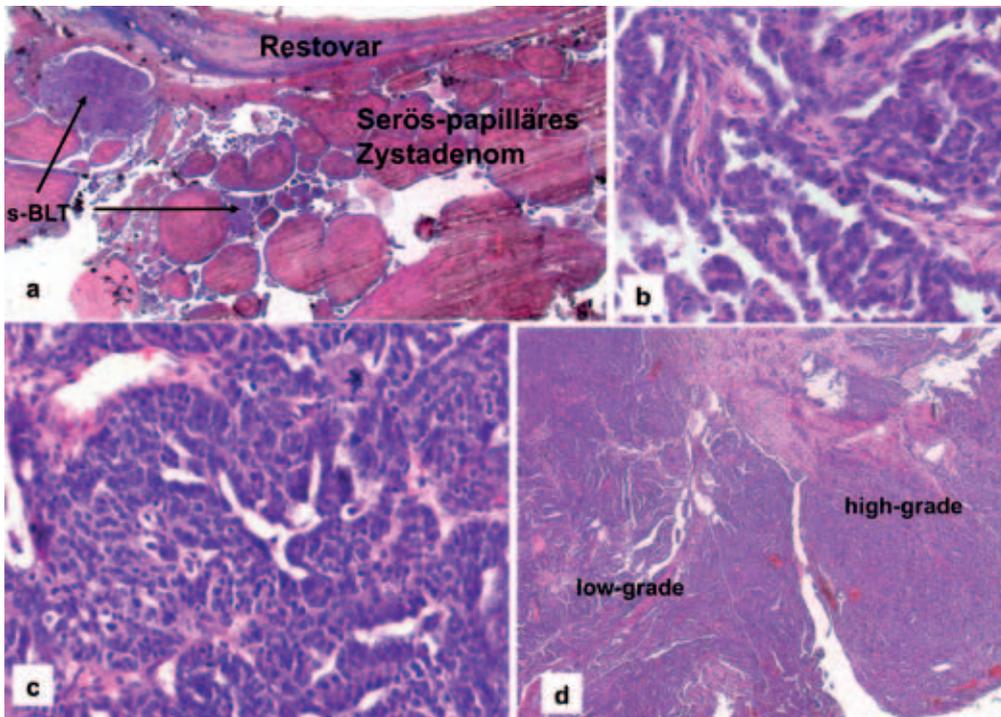


Abb. 2: Seröses Ovarialkarzinom  
 a) serös-papilläres Zystadenom mit fokalem Übergang in einen serösen Borderline-Tumor (s-BLT)  
 b) low-grade seröses Ovarialkarzinom  
 c) high-grade seröses Ovarialkarzinom  
 d) Nebeneinander eines low-grade und high-grade serösen Ovarialkarzinoms in ein und demselben Tumor

oder des k-ras-Onkogens (Kirsten rat sarcoma viral oncogene), welches in die Zellzyklusregulation eingebunden ist, sowie in ~10% Her-2/neu-Alterationen, jedoch keine p53-Mutationen (Singer et al. 2003, Kurman & Shih 2011, Gilks & Prat 2009) aufweist. Das Ansprechen auf die konventionelle Chemotherapie mit Carboplatin/Taxol ist vergleichsweise schlechter als die des high-grade OCX (Crispens et al. 2002, Diaz-Padilla et al. 2012). Selten, insbesondere in einer Rezidivsituation, kann es zur Transformation eines low-grade in ein high-grade seröses OCX kommen (Garg et al. 2012, Quddus et al. 2009). Zwei bis 3 % aller high-grade OCX zeigen fokal einen low-grade Anteil (Dehari et al. 2007, Malpica & Deavers 2004, Abb. 2a). Aufgrund der Mutationen im b-raf oder k-ras Gen sind die low-grade OCX Kandidaten für Inhibitoren des MEK-MAPK-Signalweges (Pohl et al. 2005); wobei Phase II-Studien in der Rezidivsituation und eine GOG-Studie bereits existieren (Schmeler & Gershenson 2008, Diaz-Padilla et al. 2012).

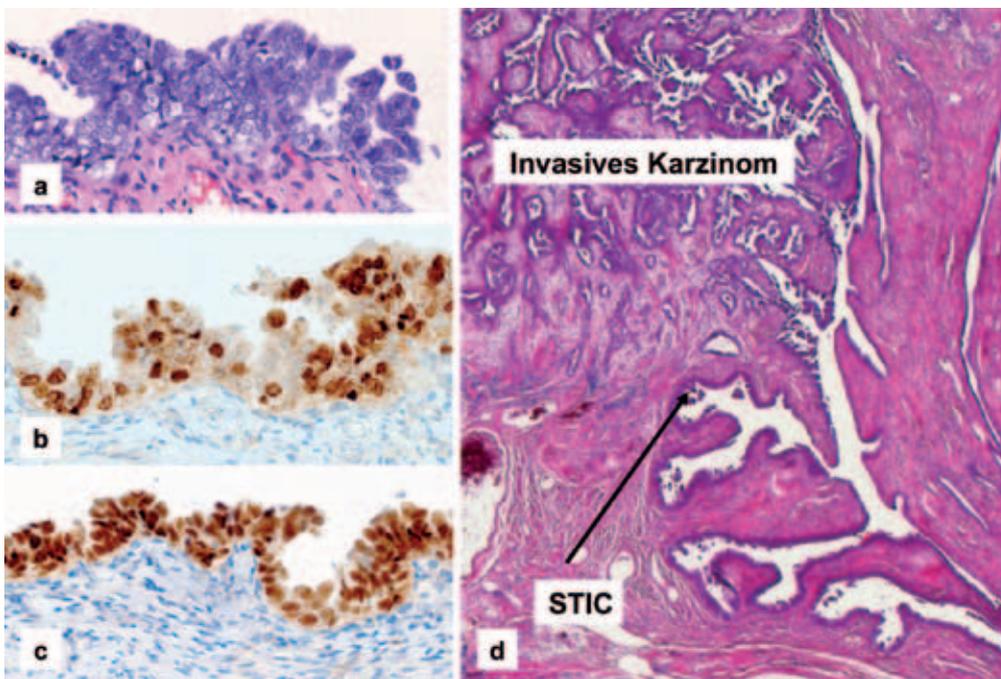


Abb. 3: Pathogeneseweg des high-grade serösen Ovarialkarzinoms über den Fimbrientrichter der Tube:  
 a) bis c) seröses tubares in situ-Karzinom (STIC) mit Nachweis polymorpher mehrschichtiger Epithelien (a), mit nukleärer p53-Expression (b) und diffuser proliferativer Aktivität mit Nachweis von Ki-67 (c).  
 d) STIC mit benachbartem invasivem Tubenkarzinom des Fimbrientrichters

*High-grade (HG) seröse Ovarialkarzinome (Abb. 2c)*

Sie sind die häufigsten Karzinome des Ovars, werden im Gegensatz zu den LG-Tumoren in der Regel in fortgeschrittenem Stadium (FIGO III/IV) diagnostiziert (Köbel et al. 2010) und zeigen eine deutliche Assoziation zu BRCA 1/2-Mutationen (Shaw et al. 2002, Diaz-Padilla et al. 2012). Rund 95 % weisen eine Mutation des p53-Tumorsuppressorgens auf (Köbel et al. 2008). Ungeachtet einer initialen Platinsensibilität von ~75 % (duBois et al. 2003) sind sie durch eine ungünstige Prognose und hohe Letalität charakterisiert. Aufgrund einer Inaktivierung von BRCA 1/2 auch bei sporadischen HG-OCX in 40 bis 50 % wird der therapeutische Einsatz von PARP-Inhibitoren diskutiert (Mukhopadhyay et al. 2011, Ratner et al. 2012), der jedoch im klinischen Alltag allenfalls mittelfristig zu erwarten ist.

Aufgrund des fehlenden Nachweises von Vorläuferläsionen der HG-OCX wurde eine de-novo-Entstehung aus

## Dualistisches Modell seröser OCX

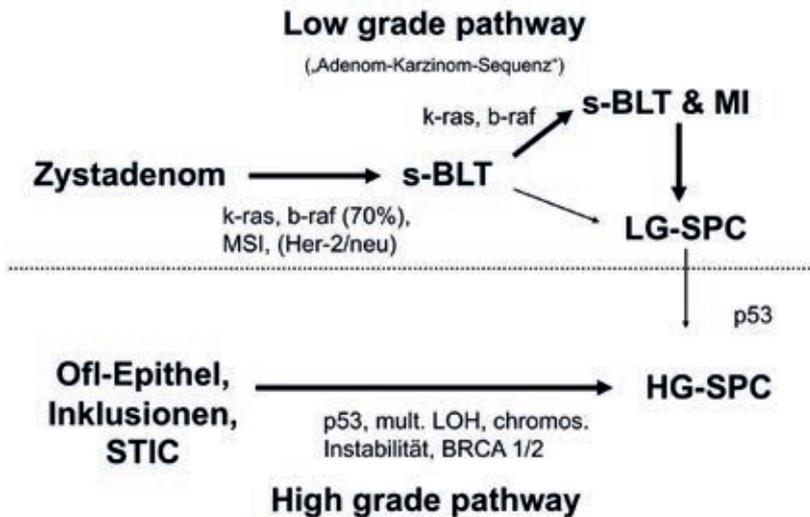


Abb. 4: Dualistisches Modell der molekularen Pathogenese seröser Ovarialkarzinome (Kurman & Shih 2011, McCluggage 2011, Gilks & Prat 2009).

dem ovariellen Oberflächenepithel postuliert.

Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts ([www.rki.de](http://www.rki.de)) beträgt das Lebenszeitrisiko für das OCX in der BRD 1,5 %. Bei BRCA 1/2-Mutationsträgerinnen steigt dieses auf 15 bis 46 %, lässt sich jedoch durch eine prophylaktische Adnexektomie um 85 % reduzieren (Domchek et al. 2011, Powell et al. 2011). Systematische Untersuchungen prophylaktischer Adnexektomiepräparate von BRCA 1/2-Mutationsträgerinnen haben ergeben, dass diese bei ~8 % Neoplasien im Bereich des Fimbrientrichters (7 % seröse in-situ und 1 % invasive Karzinome) aufweisen (Shaw et al. 2009, Mingels et al. 2012). Retrospektive Analysen von Tubenresektaten von Patientinnen mit serösen Ovarial- oder Peritonealkarzinomen zeigten in bis zu 66 % Neoplasien am Fimbrientrichter (Abb. 3; Przybycin et al. 2010, Leonhardt et al. 2011), die als Ausgangspunkt bzw. Vorläuferläsionen dieser HG-OCX angesehen werden (Kurman & Shih 2011, McCluggage 2011, Li et al. 2012). Bei serösen high-grade Ovarialkarzinomen ohne Nachweis von Neoplasien am Fimbrientrichter wird als Ausgangspunkt nach wie vor das ovarielle Deckepithel bzw. das Epithel ovarieller Inklusionszysten angenommen (Kurman & Shih 2011, Bell et al. 2005) und ein

„tubal/Fallopian“ bzw. „ovarian pathway“ in der Pathogenese seröser high-grade Karzinome des weiblichen Beckens diskutiert.

Das dualistische Modell der Pathogenese seröser OCX ist in Abb. 4 zusammengefasst.

### Muzinöse Ovarialtumoren

Dabei handelt es sich in der Regel um große Tumoren (>10cm), die zumeist unilateral auftreten (Seidman et al. 2003, Leen & Singh 2012). 10 bis 15 % aller Ovarialtumoren zeigen eine muzinöse Histologie; die Majorität (~80 %) sind benigne Zystadenome, 10 bis 15 % sind muzinöse Borderlinetumoren und nur 3 bis 4 % muzinöse Karzinome (Koonings et al. 1989). Histologisch unterscheidet man den mit >90 %

deutlich häufigeren intestinalen vom endozervikalen Subtyp (Abb. 5). Rund drei Viertel der muzinösen Borderlinetumoren und 56% der muzinösen OCX zeigen eine aktivierende k-ras-Mutation und in 15 bis 20 % liegt eine Amplifikation von Her-2/neu vor (Sieben et al. 2004, Gilks & Prat 2009, Gemignani et al. 2003, Seidman et al. 2003). Das in der Pathogenese colorektaler Karzinome eine Rolle spielende Tumorsuppressorgen RNF-43 auf 17q22 konnte kürzlich auch bei muzinösen Borderlinetumoren in 9 % und muzinösen OCX in 21 % nachgewiesen werden (Ryland et al. 2013). Studien der letzten Jahre legen nahe, dass mit einer Ansprechrate von 15 bis 35 % auf eine platinhaltige Chemotherapie diese geringer ist als für die HG-serösen OCX (Hess et al. 2004, Pectasides et al. 2005). Die mit 15 bis 20 % relativ hohe Rate an Her-2/neu-Amplifikationen legt die Anwendung von Trastuzumab nahe, dazu gibt es jedoch bisher keine Studien.

### Endometrioides Ovarialkarzinom (Abb. 6)

Sie stellen ~10 % aller Ovarialkarzinome und werden zumeist im FIGO-Stadium I/II bei peri- bzw. postmeno-

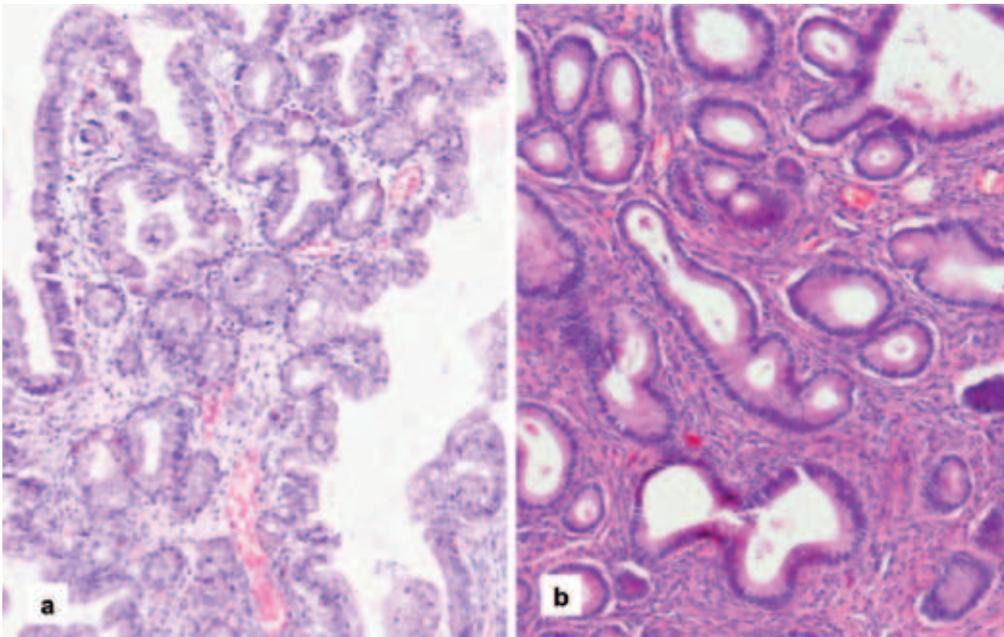


Abb. 5: Histologische Subtypen muzinöser Ovarialtumoren:  
 a) muzinöses Karzinom vom intestinalen Subtyp mit Nachweis von Becherzellen und Paneth'schen Körnerzellen im Epithel  
 b) muzinöses Adenofibrom vom endozervikalen Subtyp.

pausalen Frauen diagnostiziert (Gilks & Prat 2009). Bis zu 42 % zeigen ipsilateral eine ovarielle oder Beckenendometriose (McMeekin et al. 1995), wobei insbesondere in der asiatischen Bevölkerung die ovarielle Endometriose ein Risikofaktor für ein endometrioides bzw. klarzelliges OCX darstellt (Kobayashi 2010). Etwas mehr als ein Viertel der endometrioiden OCX (28 %) tritt bilateral auf und in 15 bis 20 % koinzident mit einem Endometriumkarzinom

(Falkenberry et al. 1996, Irving et al. 2005, Singh 2010), was die Differenzialdiagnose zwischen separaten Tumorentitäten bzw. der ovariellen Metastasierung des Endometriumkarzinoms erschweren kann. Molekularpathologisch stehen somatische Mutationen von  $\beta$ -Catenin (38 bis 50 %) und des Tumorsuppressorgens PTEN (20 bis 46 %; Catusus et al. 2004) im Vordergrund, eine Aktivierung des PIK-3CA-Pathways ist seltener.

Das Risiko von Patientinnen mit einem HNPCC für ein OCX beträgt 10 bis 20 % (Drake et al. 2003), wobei diese zumeist endometrioider Histologie zeigen (Singh 2010, Lu et al. 2012). Endometrioider haben im Vergleich zu serösen OCX eine bessere Prognose mit offenbar guter Chemotherapiesensitivität (Gilks et al. 2008).

*Klarzellige Ovarialkarzinome (Abb. 6)*  
 Mit ~10 % sind klarzellige OCX relativ selten und werden oft im FIGO-Stadium I/II diagnostiziert, wobei sie im Vergleich zu anderen low-grade OCX desselben Stadiums eine vergleichsweise schlechtere Prognose zeigen (Gilks et al. 2008, Sugiyama et al. 2000). Dieser histologische Subtyp ist bei Asiatinnen häufiger anzutreffen (delCarmen et al. 2012). Patientinnen mit nachweisbarer ipsilateraler ovarieller Endometriose sollen einen günstigeren Verlauf zeigen (Komiyama et al. 1999, Orezzoli et al. 2008, Veras et al. 2009). Molekularpathologisch finden sich eine Inaktivierung des Tumorsuppressorgens ARIDIA-1A (~50 %), eine Aktivierung des PIK-3CA-Pathways (~50 %) und Deletionen im PTEN-Gen (~20 %; Köbel et al. 2009, Pectasides et al. 2006, Orezzoli et al. 2008, Campbell 2004, Sato et al. 2000). Mit 15 bis 45 % zeigt sich eine eher geringe Chemosensitivität (Crotzer et al.

Tabelle 1: Assoziation zu genetischen Tumorsyndromen sowie molekularbiologische und kliniko-pathologische Charakteristika verschiedener histologischer Subtypen des Ovarialkarzinoms (in Anlehnung an Gilks & Prat 2009, Kurman & Shih 2011, Köbel et al. 2010, Diaz-Padilla et al. 2012, Ryland et al. 2013)

	HG-serös	LG-serös	muzinös	endometrioid	klarzellig
Häufigkeit	40 – 70%	5 – 10%	~5%	~10%	~10%
Risikokonstellation	BRCA 1/2	?	?	HNPCC	?
Vorläuferläsion	STIC	s-BLT	m-BLT	Endometriose	Endometriose
Ausbreitungsmuster	diffus abdominal	Abdomen	Ovar	kleines Becken	kleines Becken
Molekularpathologie	BRCA, p53	b-raf, k-ras	k-ras, Her-2 RNF-43	PTEN, $\beta$ -Catenin	ARIDIA-1A, PIK-3CA, PTEN
CX-Response	hoch	intermediär	niedrig	hoch	niedrig
Prognose	schlecht	intermediär	gut	gut	intermediär
Neue Therapien	PARP-Inhibitoren	b-raf-Inhibitoren	Trastuzumab	?	PIK-3CA-Inhibitoren

HG-serös = high-grade serös, LG-serös = low-grade serös, STIC = seröses tubares in-situ Karzinom, s-BLT = seröser Borderlinetumor, m-BLT = muzinöser Borderlinetumor, CX-Response = Chemotherapiesensitivität

2007). Aufgrund der Aktivierung des PIK-3CA-Pathways ist der Einsatz von spezifischen Inhibitoren (zum Beispiel API-59\_0MI, CCI 779 oder RAD001) beim klarzelligen OCX denkbar (Kuo et al. 2009).

### Maligne Brenner-Tumoren und Transitionalzellkarzinome

Aufgrund der Seltenheit maligner Brenner-Tumoren bzw. von Transitionalzellkarzinomen des Ovars (Abb. 6) sind diese derzeit ungenügend charakterisiert um weiterführende Schlussfolgerungen abzuleiten (Gilks & Prat 2009, McCluggage 2011). Molekularpathologisch stehen bei malignen Brenner-Tumoren Mutationen des PIK-3CA-Pathways und bei den Transitionalzellkarzinomen Alterationen des 53-Tumorsuppressorgens im Vordergrund (Cuatrecasas et al. 2009, Ali et al. 2012).

### Schlussfolgerungen

Die Rationale der Unterscheidung verschiedener morphologischer Subtypen des Ovarialkarzinoms ergibt sich aus epidemiologischen, molekularbiologischen, morphologischen sowie klinisch-therapeutischen Aspekten. In der Zukunft ist aufgrund der Verbesserung einer zielgerichteten Therapie auch beim Ovarialkarzinom mit einer zunehmenden Bedeutung dieser Subtypisierung zu rechnen.

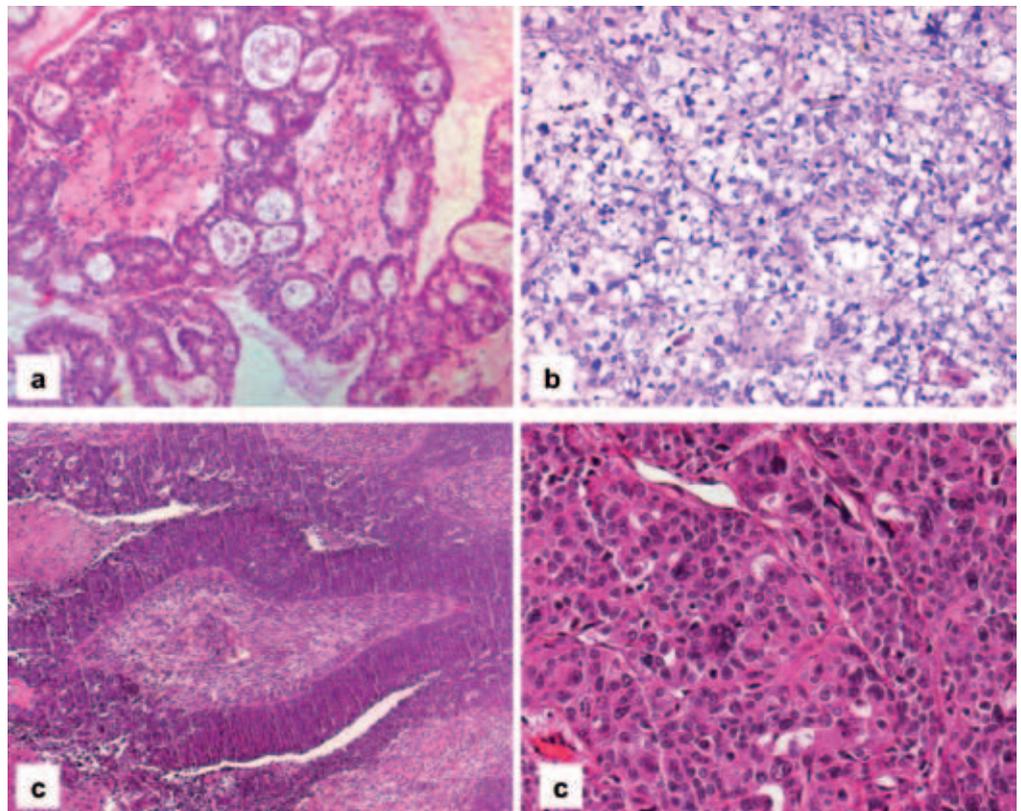


Abb. 6: Seltene histologische Subtypen des Ovarialkarzinoms in Assoziation mit einer ovariellen Endometriose: endometrioides (a) und klarzelliges Ovarialkarzinom (b) sowie des Transitionalzell-Karzinom des Ovars (c, d).

Die molekularen sowie klinikopathologischen Charakteristika histologischer Subtypen des Ovarialkarzinoms sind in Tab. 1 zusammengefasst.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:  
Prof. Dr. med. habil. Lars-Christian Horn  
Universitätsklinikum Leipzig AöR  
Institut für Pathologie  
Abteilung Mamma-, Gynäko- und  
Perinatalpathologie, Zentrum für Diagnostik  
Liebigstraße 24, 04103 Leipzig  
Tel.: 0341 9715046, Fax: 0341 9723549  
E-Mail: hornl@medizin.uni-leipzig.de

### Themenheft: Ovarialkarzinom

#### Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-1-Fetoprotein (Tumormarker)
APC	Antigen presenting cell (antigenpräsentierende Zelle)
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
BRCA	Breast cancer gene (Tumorsuppressorgene, deren Mutationen zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko für Mamma- und Ovarialkarzinom führen)
CA 125	Cancer Antigen 125 (Tumormarker)
CA 15-3	Cancer Antigen 15-3 (Tumormarker)
CA 19-9	Cancer Antigen 19-9 (Tumormarker)
CA 72-4	Cancer Antigen 72-4 (Tumormarker)
CASA	Cancer associated serum antigen (Tumormarker)
CEA	Carcinoembryonales Antigen (Tumormarker)
CLDN 3	Claudin 3 (Tumormarker)
CT	Computertomographie
CTLs	Cytotoxic T-Lymphocytes (zytotoxische T-Lymphozyten)
CVac <sup>TM</sup>	Cancer vaccine (TM Prima Biomed, Sydney, NSW, Australia)
CYFRA 21-1	Cytokeratin-21-Fragment (Tumormarker)
DCs	Dendritic cells (dendritische Zellen, Zellen der primären Immunantwort)
EOC	Epithelial ovarian cancer (epitheliales Ovarialkarzinom)
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe; <a href="http://www.who.int/figo/">http://www.who.int/figo/</a> )
FIGO-Stadien beim Ovarialkarzinom:	
I	Der Tumor ist begrenzt auf die Ovarien.

II	Der Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus.
III	Es sind Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen nachweisbar.
IV	Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet (ausgenommen Peritonealmetastasen).
FoxP3	Forkhead box P3 (immunregulatorisches Protein, Transkriptionsfaktor)
FR- $\alpha$	Folatrezeptor Alpha
G1, G2, G3	Grading (histologische Differenzierungsgrade)
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. ( <a href="http://www.gekid.de/">http://www.gekid.de/</a> )
HE 4	Humanes Epididymis Protein 4 (Tumormarker)
hK6	Human Kallikrein 6 (Tumormarker)
Ki-67	Antikörper gegen ein Protein des Zellkerns, welcher in der Immunhistochemie als ein Proliferationsmarker genutzt wird um die Wachstumsfraktion einer Zellpopulation zu bestimmen. Das nukleäre Protein wird während der aktiven Phasen des Zellzyklus (G1-, S-, G2- u. M-Phase) exprimiert, nicht hingegen von ruhenden Zellen (G0-Phase)
KRG	Krebsregistergesetz (Weitere Hinweise unter: Dtsch Arztebl 2012; 109(51-52): A-2568 / B-2107 / C-2059)
MES	Mesothelin (Tumormarker)
M-FP	Mannan Fusionsprotein
$\mu$ m	Mikrometer
mRNA	Messenger ribonucleotid Acid (Boten-Ribonukleinsäure)
MRT	Magnetresonanztomographie

MUC-1	Mucin 1 (Protein der Zellmembran, entspricht Tumormarker CA 15-3)
OCX	Ovarialkarzinom
OPN	Osteopontin (Tumormarker)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression free survival (Progressionsfreies Überleben)
PTEN	Phosphatase and tensin homolog (Tumorsuppressorgene bzw. Phosphatase in der Zellzyklusregulation)
RMI	Risk of Malignancy Index (Risiko-Score für eine Dignitätsbeurteilung berechnet aus verschiedenen klinischen Variablen wie Menopausenstatus, sonographischen Befund und Tumormarker)
ROMA	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (Risiko-Score zur Beurteilung der Dignität von Ovarialtumoren berechnet aus Menopausenstatus und den Tumormarkern CA 125 und HE 4)
RR	Relatives Risiko
SMRP	Soluble mesothelin-related peptid (Tumormarker)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VEGF	Vascular endothelial growth factor (Signalprotein in der Vaskulo- und Angiogenese)
VNTR-Fragment	Variable number tandem repeats (Minisatelliten-DNA)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut ( <a href="http://www.krebsdaten.de">www.krebsdaten.de</a> )