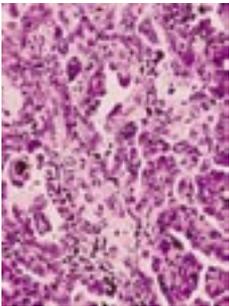


Epitheliale Ovarialkarzinome

Wo haben sie ihren Ursprung und was ist der erste Schritt in der Tumorigenese?



Ovarialkrebs ist eine sehr heterogene Krankheit. In der Mehrzahl der Fälle lassen sich frühe Stadien, die Aussicht auf Heilung hätten, nicht entdecken. Unter den epithelialen Tumoren sind insbesondere die histologisch ungünstigen serösen Ovarialkarzinome, die sich bei ihrer Entdeckung ausnahmslos bereits über benachbarte peritoneale Oberflächen ausgebreitet haben, mit einer sehr hohen Letalität behaftet. Demzufolge finden sich seröse Karzinome im Becken in unterschiedlicher Lokalisation – der ovariellen Oberfläche (einschließlich „Müller“-Inklusionszysten), dem distalen Tubenepithel und der peritonealen Auskleidung. Von solchen pelvinen serösen Karzinomen wird heute vielfach angenommen, dass sie Varianten ein und desselben malignen Tumors sein könnten. Ihre Entwicklungsbiologie ist aktuell Gegenstand intensiver Forschungstätigkeit. So wurde in den letzten Jahren insbesondere gezeigt, dass die Ovarien vielfach nicht der Entstehungsort seröser Ovarialkarzinome sind, und der Begriff Ovarialkrebs vielfach auf ovarielle Metastasen eines anderen im Becken lokalisierten primären serösen Karzinoms angewandt wird. Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen aus molekularbiologischen Studien und klinischen wie auch histopathologischen Befunden haben dazu geführt, dass ein neues Modell der Pathogenese von Ovarialkrebs mit zwei unterschiedlichen Entwicklungsgängen entwickelt wurde.

Nach dem neuen Modell der ovariellen Karzinogenese lassen sich nach Kurman et al. (2008) alle epithelialen Tumoren der ovariellen Oberfläche nach histologischen Gesichtspunkten in zwei Gruppen mit deutlich unterschiedlicher Aggressivität einteilen [1, 2]:

Typ I umfasst endometroide, muzinöse, Klarzell- und gut differenzierte mikropapilläre, seröse Karzinome, die vorwiegend in der ovariellen Rindenzone entdeckt werden, häufig auf eine oder zwei Zysten beschränkt sind, und deren Entwicklung oft „gemächlich“ stufenweise aus gut charakterisierten Vorstufen von benigne zu maligne voranschreitet. Diese Tumoren zeichnen sich durch relative genetische Stabilität aus. Definier-

te Mutationen treten in bestimmten Onkogenen und Tumorsuppressorgenen auf.

Zu Typ II zählen mäßig und schlecht differenzierte seröse Karzinome, von denen die meisten auf der ovariellen Oberfläche entdeckt werden, und bei denen häufig die Tuben, die Mesenterien und das Omentum involviert sind. Ferner gehören auch maligne gemischte mesodermale Tumoren und undifferenzierte Karzinome in die Gruppe der Typ-II-Tumoren. Kennzeichnend für diese Tumoren sind Auftauchen „wie aus dem Nichts“, rasantes Wachstum, p53-Mutationen und genetische Instabilität.

Die Propagierung eines zweistufigen Systems für Ovarialkarzinome, das nur noch zwischen gut und

schlecht differenzierten Tumoren unterscheidet – wie es bereits Malpica et al. (2004) anhand der Bewertung

Das Zweistufen-System für epitheliale Ovarialkarzinome unterscheidet zwischen endometroiden, muzinösen, Klarzell- sowie gut differenzierten serösen Tumoren einerseits und den schlecht differenzierten serösen Tumoren andererseits.

zytologischer Atypien für ausschließlich seröse Ovarialkarzinome ange-

regt hatten [3] – wird auch durch Untersuchungen von Vang et al. (2008) unterstützt. Deren Ergebnisse legen nahe, dass die traditionelle Untergruppierung in mäßig (G2) und schlecht differenzierte (G3) Tumoren biologisch nicht valide ist. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich Häufigkeit von Mutationen im Tumorsuppressor-Gen p53 und extremer Chemoresistenz (extreme drug resistance = EDR) feststellen [4]. Im Gegensatz dazu haben gut differenzierte mikropapilläre seröse Karzinome unterschiedliche molekulargenetische und klinische Merkmale sowie differente EDR-Profile, was die Einstufung als eigenständige Tumorentitäten rechtfertigt [5].

Molekulare Signaturen bei epithelialer Karzinogenese lassen zwei unterschiedliche Entwicklungsgänge erkennen

Auch mithilfe von Expressionsprofilen des gesamten Genoms konnte für Ovarialkarzinome eine solide molekulare Basis geschaffen werden, in der sich die Unterschiede in der Histologie und im Tumorgang widerspiegeln. In einem ausführlichen Review geben Farley et al. (2008) Einblicke in moderne molekulargenetische Arbeitsmethoden und referieren Arbeiten, in denen gezeigt wird, dass Gene, die eine Rolle bei Zellproliferation, Invasion, Motilität, chromosomaler Instabilität und Stummschalten von Genen spielen, in serösen Karzinomen niederen und hohen Grades differenziell exprimiert werden. Das sind starke Indizien dafür, dass sich niedriggradige und hochgradige Ovarialtumoren auf unterschiedlichen „Schienen“ entwickeln [6].

Verschiedene genetische Faktoren der endometrioiden, Klarzell- und mukösen Tumoren sind in **Tabelle 1** aufgeführt [7]. Vielfach kommt Mikrosatelliteninstabilität hinzu. Allerdings nehmen die unter Typ I aufgeführten relativ seltenen Klarzellkarzinome eine Sonderstellung ein. Sie stehen zwar häufig im Zusammenhang mit Vorläufer-Läsionen wie Endometriose und

Tabelle 1: Zusammenfassung verschiedener Parameter, die bei der pelvinen epithelialen Tumorigenese eine Rolle spielen

Tumor	Ort	Ursprung	Ziel-Zelle	Genetik	Benigner Vorläufer	Typische Verteilung und Verhalten
Muzinös (I)	Ovar	MIC	Müller*	HOXA11 K-ras BRAF C-Myc	Zystadenom Adenofibrom	Unilateral, intrazystisch, lokalisiert
Muzinös (M)	Ovar	Endometriose MIC	Memoid	Unklar	Endometriom Borderline	Uni- oder bilateral intrazystisch, lokal begrenzt
Endometrioid	Ovar	Endometriose MIC	Memoid	HOXA10 PTEN BRAF β-Catenin C-Myc	Endometriom Adenofibrom	Uni- oder bilateral intrazystisch, lokal begrenzt, Fernausbreitung
Klarzell	Ovar	Endometriose MIC	Memoid	Diverse C-Myc	Endometriom Adenofibrom	Uni- oder bilateral Fernausbreitung
GD serös	Ovar	MIC	Müller*	K-ras	Zystadenom Adenofibrom	Bilateral, intrazystisch od. Oberfläche, peritoneale Ausbreitung
SD serös	Fimbrien	Endosalpinx	Sekretorische Zelle	p53	p53-Signatur	Unilateral, intraepithelial, minimale Invasion, Serosabefall
SD serös	Ovar	MIC Endometriose	Sekretorische Müller Zelle	p53 C-Myc	Endometriom Zystadenom	Dominante Masse, bilateral, Oberfläche, peritoneale Ausbreitung
SD serös	Ovar	OOE	OOE od. Müller*	p53	? p53-Signatur	Bilat. Beteiligung der Oberfläche, peritoneale Ausbreitung

MIC = Müller-Inklusionszyste; Memoid = Müller-Epithel mit endometroider Differenzierung; Muzinös (M) = Müller muzinöse Tumoren; Muzinös (I) = muzinöse Tumore vom intestinalen Typ; GD = gut differenziert; SD = schlecht differenziert; OOE = ovarielles Oberflächenepithel; * Generisches Müller-Epithel (Zilien- und sekretorische Zellen)

Nach Jarboe EA, et al. 2008. Histopathology 53:127-138.

Klarzell-Borderlinetumoren und weisen auch keinen hohen Grad an genetischer Instabilität auf, doch sie sind fast immer schlecht differenziert, so dass sie eigentlich weder richtig zu Typ I noch zu Typ II gehören.

Genexpressionsprofile liefern starke Indizien für differenzielle Karzinogenese-Sequenzen von gut und schlecht differenzierten Ovarialtumoren.

Seröse Karzinome vom Typ I entstehen im Ovar. Es finden sich zumeist K-ras- und andere Mutationen, nicht aber Mutationen im Tumorsuppressor-Gen p53. Der Tumor besteht aus einer Mischung von Zellen mit sekretorischen und ziliären Differenzierungsmerkmalen. Im Gegensatz dazu sind

in serösen Karzinomen vom Typ-II p53-Mutationen regelmäßig nachgewiesen worden. Die Angaben hierzu schwanken zwischen 50 % und 80 %. Den höchsten Anteil an p53-Mutationen identifizierten jüngst Salani et al. (2008) mit 80,3 % in DNA-Proben aus affinitätsgereinigten Zellen von 71 hochgradigen serösen Ovarialkarzinomen [8]. Sie fanden darüber hinaus, dass p53 nicht direkt in die Entwicklung von Chemoresistenz involviert ist.

Bei der Suche nach initialen Ereignissen in der Karzinogenese von schlecht differenzierten serösen Tumoren ist man auf einen Prozess gestoßen, der als p53-Signatur bezeichnet wird. Dessen Merkmale sind [7]:

- Lokalisation in Fimbrien >80 %
- Intensive Immunreaktivität
- Sekretorische Zellen betroffen
- Nachweis von Doppelstrangbrüchen über γ-H2AX →

Tabelle 2: Definition pelviner seröser Karzinome nach FIGO- und WHO-Klassifikationen**Tuba uterina**

- Übergang von normal in intraepitheliales Tubenkarzinom
- Größte Tumormasse im Tubenlumen oder Fimbrien
- Fehlen eines primär endometrialen Kandidaten
- Kein oder minimaler Tumor auf der Ovaroberfläche

Ovar

- Größte Tumormasse betrifft Ovar
- Involvierung des Ovarparenchyms

Peritoneum

- Größte Tumormasse betrifft peritoneale Oberfläche
- Keine oder minimale Involvierung von Tube und Ovar
- Beteiligung des Ovars ist oberflächlich

Nach Kindelberger DW, et al. 2007.

- Hoher Anteil an p53-Mutationen
- Gelegentlich Verbindung mit malignem Epithel.

Dieses frühe genetische Merkmal, von dem angenommen wird, dass mit ihm die seröse Karzinogenese schlecht differenzierter Tumoren in Gang kommt, steht offenbar nicht mit den Ovarien im Zusammenhang. Folkins et al. (2008) fanden keine p53-Signaturen in „Müller“-Inklusionszysten. Hingegen waren sie bei Breast Cancer (BRCA)-Mutation-positiven Frauen häufig in der Tube nachzuweisen [9].

Die frühesten erkennbaren neoplastischen Veränderungen wurden auch in intraepithelialen Tubenkarzinomen beschrieben. Sie zeigen sekretorische oder undifferenzierte Zellen ohne Zilien, d.h. im Gegensatz zu gut differenzierten serösen Tumoren sind die schlecht differenzierten Tumoren dadurch gekennzeichnet, dass ihnen die Fähigkeit zur Ausdifferenzierung in Zilien-tragende Zellen verloren gegangen ist.

Wo sind pelvine seröse Karzinome primär lokalisiert?

Schlecht differenzierte seröse Ovarialkarzinome sind mit einer sehr hohen Letalität behaftet. Das ist im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass sie sich bei ihrer Entdeckung praktisch ausnahmslos bereits über benachbar-

te peritoneale Oberflächen ausgebreitet haben. Wird der Tumor entdeckt, lässt sich die primäre Lokalisation oft nicht mehr feststellen. Daher richten sich Histopathologen bei der Klassifizierung von ovariellen, tubaren und primär peritonealen serösen Karzinomen gegenwärtig nach der Verteilung der Tumoren auf vorgenannte Strukturen und das Vorhandensein bzw. Fehlen von Vorläufer-Läsionen (**Tabelle 2**). Letzteres können intraepitheliale Karzinome oder prädisponierende Veränderungen wie endometroide Zysten, Zystadenome und Borderlinetumoren sein.

Intraepitheliale Karzinome bei serösen ovariellen und peritonealen Tumoren wurden selten identifiziert. Das ist zumindest ein indirektes Indiz dafür, dass Ovarialkarzinome ihren Ursprung gar nicht in den Ovarien haben, sondern sich unter Umständen primär in der distalen Tube entwickeln. Bestätigt sich das, sind unter Umständen dramatische Veränderungen in den wissenschaftlichen Fragestellungen sowie auch im klinischen Umgang mit dieser Krankheit zu erwarten.

In den letzten Jahren nahm die Forschungsaktivität auf dem Gebiet der serösen Karzinogenese wieder richtig Fahrt auf, wobei insbesondere Indizien für die Entstehung von Ovarialkrebs auch in der Tube angehäuft wurden (**Tabelle 3**) [10-15]. Ferner impliziert die Lokalisation schlecht differenzierter seröser Karzinome in Ovar, Tube und Peritoneum mit zahlreichen auffälligen klinischen und molekulargenetischen Übereinstimmungen, dass es sich um Varianten derselben Tumorentität handeln könnte. Am wenigsten ist bislang die Einbeziehung der peritonealen Karzinome gesichert. Allerdings kommen „Müller“-Inklusionen in Form von Endosalpingiose und Endometriose auch im Peritoneum häufig vor.

Es gibt eine Reihe von Gründen, die es wichtig erscheinen lassen, Klarheit über die Ursprungsorte und den Entwicklungsgang pelviner seröser Karzinome zu schaffen [10]: (1) Ihre Aufklärung ist Voraussetzung für

mögliche Strategien zur Prävention und frühen Entdeckung von Ovarialkrebs. (2) Prophylaktische operative Eingriffe bei Trägerinnen von Mutationen in Suszeptibilitätsgenen (*BRCA1*, *BRCA2*) sollten sich auf die Gewebe mit dem höchsten malignen Entartungsrisiko konzentrieren. (3) Eine gezielte Probenentnahme für histopathologische Untersuchungen erfordert die genaue Kenntnis der Risikogewebe. (4) Erst wenn das Gebiet mit dem höchsten Entartungsrisiko identifiziert ist, lassen sich für den Ursprungsort realistische Inzidenzraten ermitteln.

Kindelberger et al. (2007) analysierten die Beziehung zwischen in-

Neueren Befunden zufolge sind die distalen Eileiter Ursprungsort zahlreicher schlecht differenzierter seröser Ovarial-, Tuben- und Peritonealkarzinome [10-15].

traepithelialen (nicht-invasiven) Tubenkarzinomen und pelvinen serösen Karzinomen. Sie untersuchten nach Salpingo-Oophorektomien die komplette Adnexe – insbesondere aber die Fimbrien – nach einem strengen Protokoll. In 41 Fällen, von denen fünf als Tuben-, sechs als peritoneale und 30 als Ovarialkarzinome klassifiziert wurden, ließen sich auch intraepitheliale Tubenkarzinome nachweisen. Fünf der intraepithelialen Tubenkarzinome und Ovarialkarzinome derselben Adnexe enthielten identische p53-Mutationen. Die Autoren folgern, dass intraepitheliale Neoplasien in der Tube ein plausibler Ursprung sowohl von von Tuben- peritonealen als auch Ovarialkarzinomen sind [13].

Salvador et al. (2008) wiesen chromosomale Instabilität in tubaren Vorläufer-Läsionen von serösen Karzinomen nach. Zudem berichteten sie, dass Karzinome der tubaren Mukosa und Ovarialtumoren in den meisten

Fällen ähnliche genetische Anomalien aufweisen. Das deutet auf einen monoklonalen Ursprung entweder in den Ovarien, dem Peritoneum oder den Tuben hin [16].

Sonderrolle primärer seröser peritonealer Karzinome?

Die Ansicht, schlecht differenzierte seröse Karzinome der Ovarien, der Tube und des Peritoneums seien Varianten des selben Malignoms (Krebsentität), sollte sich außer in der histopathologischen Ähnlichkeit auch klinisch in gemeinsamen Risikofaktoren widerspiegeln. Diesbezüglich hat die Australian Ovarian Cancer Study Group Risikofaktoren für Tuben- wie auch primäre Peritonealkarzinome untersucht, und diese mit denen für invasive seröse Ovarialkarzinome verglichen [17]. In dieser Fallkontrollstudie bestätigten sich die bekannten Zusammenhänge zwischen Parität, Anwendung von Kontrazeptiva, Stillperioden, Body Mass Index, Anwendung von Hormonersatztherapien, Tubensterilisation so-

Das ovarielle Oberflächenepithel und die Müller-Gänge haben im Zöломepithel einen gemeinsamen epithelialen Ursprung.

wie Talk-Exposition und dem Risiko für serösen Ovarialkrebs. Für Tubenkarzinome ergab sich ein auffallend ähnliches Risikoprofil wie für seröse Ovarialkarzinome. Im Gegensatz dazu stand primärer Peritonealkrebs nicht mit Stillen in Verbindung, und bei Frauen, die geboren hatten, und bei adipösen Frauen stieg das Risiko für Peritonealkrebs an (Odds Ratios: 1,8; 95 % CI = 0,8-3,9 bzw. 2,1; 95 % CI = 1,3-3,4). Bei Anwendung hormoneller Kontrazeptiva sank das Krebsrisiko für alle drei Lokalisationen. Die Sonderstellung für primäre Peritonealkarzinome kann auf eine

separaten Entwicklungsgang hinweisen. Hierfür sprechen auch die Ergebnisse einer aktuell erschienen Arbeit, die zeigen, dass eine ausgewählte Gruppe von kleinen, nicht-kodierenden RNA-Sequenzen mit einer Länge von ca. 22 Nukleotiden, so genannte MicroRNA (miRNA) in Tumoren herunterreguliert sind, die den Kriterien der Gynaecological Oncology Group für primäre peritoneale Karzinome entsprechen [18].

In welcher Zellpopulation findet seröse Karzinogenese statt?

Als mögliche Kandidaten für die seröse Karzinogenese im Becken kommen die Zellen des ovariellen Oberflächenepithels, der „Müller“-Inklusionszysten, von Endometrioseherden und des Tubenepithels in Frage.

Das ovarielle Oberflächenepithel auf den nicht ovulierenden Eierstöcken ist ein ortsgebundenes Mesothel, das sowohl epitheliale als auch mesenchymale Merkmale aufweist. Dementsprechend hat es die Fähigkeit beibehalten, sich in Richtung eines stromalen Phänotyps zu differenzieren. Das erfolgt als Reaktion auf Stimuli wie Ruptur (Ovulation) oder Explantation (Gewebekultur), die regenerative (Reparatur)-Prozesse auslösen. Andererseits ist das ovarielle Oberflächenepithel in der Lage, komplexe epitheliale Merkmale auszubilden, wie sie den sich von den Müller-Gängen ableitenden Epithelien (Eileiter, Endometrium, Zervix) eigen sind. Letzteres erfolgt bei metaplastischer Transformation, der Entwicklung zu benignen Tumoren und der neoplastischen Progression. Bei der ovariellen Karzinogenese entsteht nicht wie in den meisten anderen Organen im Verlauf der neoplastischen Progression ein weniger differenziertes Epithel, sondern das eher primitive ovarielle Oberflächenepithel verliert dabei seine stromalen Eigenschaften und nimmt Charakteristika der von den Müller-Gängen abgeleiteten Epithelien an. Überwiegend entstehen seröse, d.h. tubenartige Ovarialkarzinome [19].

Tabelle 3: Befunde, die den distalen Eileiter als Ursprungsort seröser Karzinome unterstützen

- Ähnlichkeit der Expressionsprofile zwischen serösen Ovarialkarzinomen und dem Epithel des Eileiters
- Existenz tubärer Karzinome in Tiermodellen, bei denen ein hohes Risiko für Ovarialkarzinome besteht
- Entdeckung früher Tubenkarzinome bei mehr als 70 % prophylaktischer Salpingo-Oophorektomien bei familiär belasteten Frauen (BRCA+)
- Entdeckung früher Tubenkarzinome in der Hälfte der Fälle von ovariellen und primär peritonealen serösen Karzinomen – ungeachtet familiärer Belastung
- Bestätigtes metastatisches Potenzial der nicht-invasiven Karzinome der distalen Eileiter
- Identische p53-Mutationen in Tumoren der distalen Tuben und entfernt lokalisierten serösen Karzinomen der Ovarien und des Peritoneums
- Putativer Verläufer (p53-Signatur) in der distalen Tube, der gemeinsame Merkmale mit Tubenkarzinomen einschließlich dem Nachweis von DNA-Schäden, von p53-Mutationen, der Beschränkung auf sekretorische Zellen und die Lokalisation auf Fimbrien aufweist
- Seltenheit der p53-Signatur in der normalen ovariellen Rinde bei BRCA-Mutation-positiven Frauen
- Kontinuität zwischen p53-Signatur und frühem Tubenkarzinom, wodurch der Übergang von einem zum anderen unterstützt wird.

Nach Jarboe EA, et al. 2008

Was spricht für einen Ursprung seröser Karzinome im ovariellen Oberflächenepithel?

Das ovarielle Oberflächenepithel – auch das in Inklusionszysten – galt lange Zeit als hauptsächliches, wenn nicht einziges Ursprungsgewebe von epithelialen Ovarialkarzinomen. Nach „Schulbuchweisheit“ nimmt die ovarielle Karzinogenese ihren Ursprung im ovariellen Oberflächenepithel bzw. in Inklusionszysten. Von da aus verbreitet sich der Tumor auf benachbarte Organe im Becken und der Bauchhöhle. Später siedeln sich auch Fernmetastasen ab. Argumente, die eine solche Ätiologie stützen, begründen sich im Wesentlichen auf histopathologische Indizien, entwicklungsbiologi-

sche Gesichtspunkte und Erkenntnisse an tierexperimentellen Modellen. Andererseits wurden Dysplasien und frühe Stadien hochgradiger seröser Karzinome in Verbindung mit dem ovariellen Oberflächenepithel allenfalls sporadisch beobachtet. Am häufigsten waren sie in epithelialen Einschlusszysten.

Tubare Metaplasien des ovariellen Oberflächenepithels lassen sich morphologisch anhand der hochzylindrischen Gestalt und Zilien als Oberflächendifferenzierung sowie histochemisch anhand der Expression von E-Cadherin, CA-125 und dem Ovidukt-spezifischen Glykoprotein (OVGP) nachweisen [20]. Dass hierbei die Fähigkeit des ovariellen Oberflächenepithels, sich tubar zu differenzieren, zum Ausdruck kommt, und es sich nicht um Ablagerungen von Eileiterepithel handelt, wird durch Übergänge von nicht-spezifischem zu metaplastischem ovariellen Oberflächenepithel deutlich. Außerdem kommen solche Metaplasien am häufigsten in Inklusionszysten vor.

Menschliches ovariell Oberflächenepithel bildet *in vitro* bei einer Behandlung mit karzinogenen Substanzen maligne, ovarielle Karzinome ähnelnde Tumoren [21]. Ob die neoplastische Transformation auch *in vivo* direkt aus ovariell Oberflächenepithel hervorgehen kann, ist letztlich nicht geklärt. Denn *in vivo* werden metaplastische Veränderungen des ovariellen Oberflächenepithels hauptsächlich in Inklusionszysten und in Invaginationen (Krypten) vorgefunden. Letztere können sich von der Oberfläche abschnürende Zysten sein.

Welche Indizien stützen das Konzept der Entstehung seröser Karzinome im distalen Tubenepithel?

Indizien für eine Entstehung schlecht differenzierter seröser Karzinome im distalen Ovidukt lieferten erstmals Untersuchungen der resektierten Gewebe von prophylaktisch vorgenommenen Salpingo-Oophorektomien bei Frauen mit Breast Cancer (BRCA)-Mutatio-

nen. Die Entdeckung von Dysplasien und Karzinoma *in situ* im Epithel der Fimbrien, nicht zugleich aber im ovariellen Oberflächenepithel führten zu dem Konzept, dass schlecht differenzierte seröse Karzinome im distalen Ovidukt entstehen können und dann ovarielle Metastasen absiedeln [13, 22].

Die Häufigkeit, mit der frühe Tubenkarzinome im Rahmen einer prophylaktischen Salpingo-Oophorektomie vorgefunden wurden, variiert in verschiedenen Studien, in denen das Gewebematerial allerdings zum Teil auch unterschiedlich rigoros untersucht worden ist. Insgesamt wird der Tube bei BRCA-Mutation-positiven Frauen ein größeres Risiko für die Entwicklung von serösem Krebs zugeschrieben als den Ovarien:

Medeiros et al. (2006) identifizierten die Fimbrien als häufigsten Ort früher seröser Karzinome in einer kleinen Serie von Gewebeproben aus prophylaktischen Salpingo-Oophorektomien bei BRCA-Mutation-positiven Patientinnen. Von 13 operierten Frauen wiesen vier die Neoplasien im Epithel der Fimbrien und eine in dem der Ampulla auf. In keinem Fall waren die Ovarien betroffen [10].

Powell et al. (2005) fanden auf Serienschnitten von Ovarien und Tuben in sieben von 67 prophylaktischen Salpingo-Oophorektomien (10,4 %) okkulte Karzinome – vier in der Tube und drei im Ovar. In keinem Fall waren beide betroffen [23].

Im Gegensatz dazu fanden Finch et al. (2006a) bei 490 prophylaktischen Salpingo-Oophorektomien elf okkulte Fälle (2,2%) von Krebs, von denen sieben im Ovar lokalisiert waren [24].

Finch et al. (2006b) entdeckten bei der pathohistologischen Untersuchung der Adnexe nach 159 Salpingo-Oophorektomien bei BRCA1- und BRCA2-Mutation positiven Frauen sieben okkulte Karzinome (4,4 %). Drei davon betrafen die Tube und nicht die Ovarien [12].

Auch Callahan et al. (2007) halten die distale Tube für den hauptsächlichsten Entstehungsort schlecht

differenzierter seröser Tumoren. Sie entdeckten okkulte Neoplasien bei 5,7 % der Frauen (n=122), die sich einer Operation zur Risikoreduktion von Ovarialkrebs unterzogen hatten [25].

Aufgrund der identischen Histologie von peritonealen und hochgradigen serösen Ovarialkarzinomen ist vielfach eine Unterscheidung von Primärtumor und Metastase schwer zu treffen. In Fällen massiver Tumormast im Peritoneum, dem Omentum und den Mesenterien bei nur geringer Beteiligung der Ovarien liegt der Verdacht nahe, dass sich ein peritoneales Karzinom auf den Ovarien abgesiedelt hat. Nach den Ergebnissen einer prospektiven Studie von Finch et al. (2006) haben Frauen mit einer Mutation im *BRCA1*- oder *BRCA2*-Gen, die sich prophylaktisch einer bilateralen Salpingo-Oophorektomie unterziehen, ein kumulatives Risiko für ein primäres peritoneales Karzinom von 4,3 % [24]. Es wurden insgesamt sieben Fälle registriert, die im Mittel fünf Jahre nach der Salpingo-Oophorektomie auftraten. Allerdings wurden drei der peritonealen Karzinome bereits innerhalb von nur drei Jahren diagnostiziert, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass es sich um Metastasen einer zum Zeitpunkt der Salpingo-Oophorektomie übersehenen subklinischen Krankheit handelte. Das hätte zur Folge, dass das Risiko für primäre peritoneale Karzinome unter Umständen doch geringer wäre.

Sind Theorien über ovarielle und tubare Karzinogenese von Ovarialkrebs nur unterschiedliche Sichtweisen desselben Phänomens?

Die ovarielle Tumorigenese betrachten Auersperg et al. (2008) aus entwicklungsbiologischer Sicht anhand des gemeinsamen Ursprungs von extraovariell Peritoneum, ovariell Oberflächenepithel und Epithel des Eileiters [26]. Denn alle drei Gewebe stammen vom mesodermalen Zölomepithel ab, das die primitive Leibeshöhle auskleidet noch bevor

sich die Ovarien entwickeln. Die aus dem Zölomepithel entstandenen Epithelien bleiben bei der erwachsenen Frau trotz unterschiedlicher Strukturen und Funktionen als kontinuierliche Auskleidung bestehen, wobei die Kontinuität zwischen ovariellern Oberflächenepithel und der Tuba uterina auf ein schmales Epithelband beschränkt ist, das sich von den Fimbrien auf das Ovar erstreckt.

Im frühest erkennbaren Entwicklungsstadium (Primordium) bilden das ovarielle Oberflächenepithel und andere sich vom Zölomepithel (Müller-Epithel) ableitende Gewebe ein nicht determiniertes, multipotentes, embryonales Feld. Als Reaktion auf spezifische, induktive Signale erfolgt die

scharfe Grenzen verläuft. Übergänge bei der Expression von Markern wie Calretinin, einem Vitamin-D-abhängigen Kalzium-bindenden Protein, finden sich sowohl auf dem ovariellen Oberflächenepithel als auch auf den Fimbrien. Ähnliche Verschiebungen sind auch für E-Cadherin nachgewiesen.

Die Autoren verweisen darauf, dass Übergangsbereiche von einer Epithelart in eine andere – wie beispielsweise von Platten- in Säulenepithel in der zerviko-uterinen Region – verstärkt zu neoplastischer Transformation neigen. *jfs* ◀

Literatur

- [1] Kurman RJ, Visvanathan K, Roden R, et al. 2008. Early detection and treatment of ovarian cancer: shifting from early stage to minimal volume of disease based on a new model of carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 198:351-356. **Burger RA, 2008.** Editorial: A new model of ovarian carcinogenesis may influence early detection strategies. *Am J Obstet Gynecol* 198:35349-350.
- [2] Crum CP, Drapkin R, Miron A, et al. 2007. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19:3-9.
- [3] 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.
- [4] Vang R, Shih I-M, Salani R, et al. 2004. Subdividing ovarian and peritoneal serous carcinoma into moderately differentiated and poorly differentiated does not have biologic validity based on molecular genetic and in vitro drug resistance data. *Am J Surg Pathol* 32:1667-1674.
- [5] Santillan A, Kim YW, Zahurak ML, et al. 2007. Differences of chemoresistance assay between invasive micropapillary/low-grade serous ovarian carcinoma and high-grade serous ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 17:601-606.
- [6] Farley J, Ozbun LL, Birrer MJ, 2008. Genomic analysis of epithelial ovarian cancer. *Cell Research* 18:538-548.
- [7] Jarboe EA, Folkins AK, Drapkin R, et al. 2008. Tubal and ovarian pathways to pelvic epithelial cancer: a pathological perspective. *Histopathology* 53:127-138.
- [8] Salani R, Kurman RJ, Giuntoli R, II, et al. 2008. Assessment of TP53 mutation using purified tissue samples of ovarian serous carcinomas reveals a higher mutation rate than previously reported and does not correlate with drug resistance. *Int J Gynecol Cancer* 18:487-491.
- [9] Folkins AK, Jarboe EA, Saleemuddin A, et al. 2008. A candidate precursor to pelvic serous cancer (p53 signature) and its prevalence in ovaries and fallopian tubes from women with BRCA mutations. *Gynecol Oncol* 109:168-173.
- [10] 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.

- [11] Piek JM, Kenemans P, Verheijen RH, 2004. Intraepithelial serous adenocarcinoma: a critical appraisal of three hypotheses on its cause. *Am J Obstet Gynecol* 191:718-732.
- [12] Finch A, Shaw P, Rosen B, et al. 2006. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 100:58-64.
- [13] Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. 2007. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 31:161-169.
- [14] Cass I, Holschneider C, Datta N, et al. 2005. BRCA-mutation-associated fallopian tube carcinoma: a distinct clinical phenotype? *Obstet Gynecol* 106:1327-1334.
- [15] Lee Y, Madeiros F, Kindelberger D, et al. 2006. Advances in the recognition of tubal intraepithelial carcinoma: applications to cancer screening and the pathogenesis of ovarian cancer. *Adv Anat Pathol* 13:1-7.
- [16] Salvador S, Rempel A, Soslow WA, et al. 2008. Chromosomal instability in fallopian tube precursor lesions of serous carcinoma and frequent monoclonality of synchronous ovarian and fallopian tube mucosal serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 110:408-417.
- [17] Jordan SJ, Green AC, Whitman DC, et al. and the Australian Ovarian Cancer Study Group. 2008. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. *Int J Cancer* 122:1598-1603.
- [18] Flavin RJ, Smyth PC, Laios A, et al. 2008. Potentially important microRNA cluster on chromosome 17p13.1 in primary peritoneal carcinoma. *Mod Pathol* doi:10.1038/modpathol.2008.135
- [19] Auersperg N, Wong AST, Choi K-C, et al. 2001. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr Rev* 22:255-288.
- [20] Woo MM, Gilks CB, Verhage HG, et al. 2004. Oviductal glycoprotein, a new differentiation-based indicator present in early ovarian epithelial neoplasia and cervical inclusion cysts. *Gynecol Oncol* 93:315-319.
- [21] Liu J, Yang G, Thompson-Lanza JA, et al. 2004. A genetically defined model for human ovarian cancer. *Cancer Res* 64:1655-1663.
- [22] Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, et al. 2001. Dysplastic changes in prophylactically removed fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 195:451-456.
- [23] Powell CB, Kenley E, Chen L-m, et al. 2005. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 23:127-132.
- [24] Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. for the Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. 2006. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA* 296:185-192.
- [25] Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. 2007. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 25:3985-3990.
- [26] Auersperg N, Woo MMM, Gilks CB, 2008. Letter to the Editor. The origin of ovarian carcinomas: A developmental view. *Gynecol Oncol* 110:452-454.

Aus entwicklungsbiologischer Sicht neigen die nicht voll determinierten Epithelien auf den Ovarien und den distalen Fimbrien verstärkt zu neoplastischer Transformation.

eindeutige Determinierung des Eileiterepithels, des Endometriums und des Zervikalepithels. Das ovarielle Oberflächenepithel verbleibt hingegen in einem primitiveren, multipotenten Zustand – vermutlich aufgrund fehlender Induktionssignale auf einer entscheidenden Stufe der Embryonalentwicklung. Während also das extraovarielle Peritoneum und das Epithel der Ampulla bei der erwachsenen Frau voll ausdifferenziert zu sein scheinen, verbleiben das ovarielle Oberflächenepithel und das mit ihm verbundene Epithel der distalen Fimbrien auf einer nicht voll determinierten Entwicklungsstufe.

Histochemische Vergleiche zwischen ovariellern Oberflächenepithel, Fimbrien und Ampulla lassen einen klaren Übergang vom ovariellen Oberflächenepithel auf das Epithel der Fimbrien erkennen, das aber bezüglich der Differenzierung ohne