

Histologische Klassifikation maligner und potenziell maligner Ovarialtumoren¹, Stadieneinteilung und Prognosefaktoren

D. Mayr, P. Dettmar, J. Dorn, H. Schmalzried, E. Schmoeckel

Histologische Klassifikation maligner und potenziell maligner Ovarialtumoren¹ nach WHO [1, 2] mit relativen Häufigkeiten [3]

Eine neue histomorphologische Klassifikation (WHO) von Ovarialkarzinomen sowie eine ergänzende TNM-Klassifikation stehen unmittelbar bevor und werden für Anfang 2014 erwartet.

Im Oktober 2012 wurde die neue FIGO-Klassifikation in Rom verabschiedet und anschließend der UICC und AJCC präsentiert. Diese Daten werden vermutlich so oder leicht abgewandelt in die für 2014 angekündigte WHO-Klassifikation aufgenommen werden (personal communication Jaime Prat, for the FIGO Gyn Onco Committee. Präsentation I. Meinhold-Heerlein).

Mit größter Wahrscheinlichkeit wird es zu folgenden Änderungen kommen:

Aufgrund der gemeinsamen Histomorphologie und Tumorgenese werden Karzinome des Ovars, der Tube und des Peritoneums in einer Gruppe zusammengefasst, wobei der Tumorursprung als Suffix in die TNM-Klassifikation mit eingehen soll:

pT (ov) für das primäre Ovarialkarzinom
 pT (ft) für das primäre Tubenkarzinom
 pT (p) für das primäre Peritonealkarzinom
 pT (x) für Karzinome unklaren Ursprungs

Die molekularen Ähnlichkeiten von serösen Borderlinetumoren und gut differenzierten serösen Karzinomen (z. B. KRAS- oder BRAF-Mutationen) im Gegensatz zu den schlecht differenzierten serösen Karzinomen mit der typischen p53-Mutation werden vermutlich dazu führen, dass innerhalb der histologischen Subklassifikation invasiver seröser Karzinome zwischen einem low- und einem high-

grade serösem Karzinom (LGS versus HGS) unterschieden werden wird. Diese Unterscheidung sollte sich auch durch das klassische Grading erreichen lassen, sodass es in der nahen Zukunft vermutlich sinnvoll sein wird, ein zweistufiges Graduierungssystem (s. u.) anzuwenden.

Die Änderungen der FIGO-Klassifikationen (s. u.) werden sich vermutlich nur im Stadium III auch in der TNM-Klassifikation niederschlagen. Geplante Änderungen sind:

- | | |
|-------------|---|
| Stadium IC | Die Ursache der Kapselruptur beim Ovar wird aufgenommen, ebenso ein positiver zytologischer Befund. |
| Stadium III | Retroperitoneale Lymphknotenmetastasen, ob zytologisch oder histologisch diagnostiziert, werden noch unter IIIA1 (je nach Größe) klassifiziert. IIIA2 umfasst Fälle mit mikroskopisch diagnostizierten extrapelvinalen Peritonealmetastasen, mit oder ohne positiven retroperitonealen Lymphknoten. IIIB die makroskopisch diagnostizierten Peritonealmetastasen ≤ 2 cm und IIIC die > 2 cm. |
| Stadium IV | Es erfolgt eine Unterteilung in IVA bei positiver Zytologie im Pleurapunktat und IVB bei extraabdominellen Organmetastasen. |

¹ Die vorliegende Wiedergabe der WHO-Klassifikation beschränkt sich auf maligne und potenziell maligne Tumoren des Ovars. Hier nicht aufgeführte Gliederungsziffern betreffen benigne Tumoren.

Da zum jetzigen Zeitpunkt weder die neue Klassifikation vorliegt, noch die oben beschriebenen Daten veröffentlicht wurden, bezieht sich die anschließende sowohl histologische als auch TNM-Klassifikation auf die momentan noch gültigen Daten.

1 Oberflächenepithel-Stromatumoren (bis 90 %)¹

- 1.1 Seröse Tumoren
 - 1.1.2 Borderline-Malignität (mit niedrigmalignem Potenzial)
 - 1.1.2.1 Zystischer Tumor und papillär-zystischer Tumor
 - 1.1.2.2 Oberflächlich-papillärer Tumor
 - 1.1.2.3 Adenofibrom und Zystadenofibrom
- 1.1.3 Maligne Tumoren
 - 1.1.3.1 Adenokarzinom
 - Papilläres Adenokarzinom
 - Papilläres Zystadenokarzinom
 - 1.1.3.2 Oberflächlich-papilläres Adenokarzinom
 - 1.1.3.3 Adenokarzinofibrom und Zystadenokarzinofibrom (malignes Adenofibrom und Zystadenofibrom)
- 1.2 Muzinöse Tumoren, endozervikale und intestinale Typen
 - 1.2.2 Borderline-Malignität (mit niedrigmalignem Potenzial)
 - 1.2.2.1 Zystischer Tumor
 - 1.2.2.2 Adenofibrom und Zystadenofibrom
 - 1.2.3 Maligne Tumoren
 - 1.2.3.1 Adenokarzinom und Zystadenokarzinom
 - 1.2.3.2 Adenokarzinofibrom und Zystadenokarzinofibrom (malignes Adenofibrom und Zystadenofibrom)
- 1.3 Endometroide Tumoren
 - 1.3.2 Borderline-Malignität (mit niedrigmalignem Potenzial)
 - 1.3.2.1 Zystischer Tumor
 - 1.3.2.2 Zystischer Tumor mit plattenepithelialer Differenzierung
 - 1.3.2.3 Adenofibrom und Zystadenofibrom
 - 1.3.2.4 Adenofibrom und Zystadenofibrom mit plattenepithelialer Differenzierung
 - 1.3.3 Maligne Tumoren
 - 1.3.3.1 Adenokarzinom und Zystadenokarzinom
 - 1.3.3.2 Adenokarzinom und Zystadenokarzinom mit plattenepithelialer Differenzierung
 - 1.3.3.3 Adenokarzinofibrom und Zystadenokarzinofibrom (malignes Adenofibrom und Zystadenofibrom)

- 1.3.3.4 Adenokarzinofibrom und Zystadenokarzinofibrom mit plattenepithelialer Differenzierung (malignes Adenofibrom und Zystadenofibrom mit plattenepithelialer Differenzierung)
- 1.3.4 Epithel-Stroma-Tumoren und Stroma-Tumoren
 - 1.3.4.1 Adenosarkom, homolog; heterolog
 - 1.3.4.2 Maligner mesodermaler (Müller-)Misch-tumor (Karzosarkom), homolog; heterolog
 - 1.3.4.3 Stromasarkom
- 1.4 Klarzellige Tumoren
 - 1.4.2 Borderline-Malignität (mit niedrigmalignem Potenzial)
 - 1.4.2.1 Zystischer Tumor
 - 1.4.2.2 Adenofibrom und Zystadenofibrom
 - 1.4.3 Maligne Tumoren
 - 1.4.3.1 Adenokarzinom
 - 1.4.3.2 Adenokarzinofibrom und Zystadenokarzinofibrom (malignes Adenofibrom und Zystadenofibrom)
- 1.5 Transitionalzellige Tumoren
 - 1.5.2 Brenner-Tumor von Borderline-Malignität (proliferierend)
 - 1.5.3 Maligner Brenner-Tumor
 - 1.5.4 Transitionalzellkarzinom (nicht vom Brenner-Typ)
- 1.6 Plattenepithelkarzinome
- 1.7 Epitheliale Mischtumoren (Formen spezifiziert)
 - 1.7.2 Borderline-Malignität
 - 1.7.3 Maligne
- 1.8 Undifferenzierte Karzinome
- 2 Keimstrangstromatumoren (5 bis 8 %)*
 - 2.1 Granulosa-Stromazelltumoren
 - 2.1.1 Granulosazelltumor
 - 2.1.1.1 Adulter Typ
 - 2.1.1.2 Juveniler Typ
 - 2.1.2 Thekom-Fibrom-Gruppe
 - 2.1.2.4 Fibrosarkom
 - 2.2 Sertoli-Stromazelltumoren; Androblastom
 - 2.2.2 Sertoli-Leydig-Zelltumor mit intermediärer Differenzierung
 - 2.2.2.1 Variante – mit heterologen Elementen
 - 2.2.3 Sertoli-Leydig-Zelltumor mit schlechter Differenzierung (sarkomatös)
 - 2.2.3.1 Variante – mit heterologen Elementen
 - 2.2.4 Retiform
 - 2.2.4.1 Variante – mit heterologen Elementen

- 2.3 Keimstrangtumoren mit annulären Tubuli
- 2.4 Gynandroblastom
- 2.5 Unklassifizierbar
- 2.6 Steroid-(Lipid-)Zelltumoren
- 2.6.3 Nichtklassifiziert (nicht anderweitig spezifiziert)
- 3 *Keimzelltumoren (3 bis 5 %)*
- 3.1 Dysgerminom
- 3.1.1 Variante – mit Synzytiotrophoblastzellen
- 3.2 Dottersacktumor (endodermaler Sinustumor)
- 3.2.1 Variante – polyvesikulärer vitelliner Tumor
- 3.2.2 Variante – hepatoid
- 3.2.3 Variante – glandulär
- 3.3 Embryonales Karzinom
- 3.4 Polyembryom
- 3.5 Chorionkarzinom
- 3.6 Teratom
- 3.6.1 Unreif
- 3.6.2 Reif
- 3.6.2.3 Mit sekundärem Tumor
- 3.6.3 Monodermal
- 3.6.3.1 Struma ovarii
- 3.6.3.1.1 Variante – mit sekundärem Tumor
- 3.6.3.2 Karzinoid
- 3.6.3.2.1 Insulär
- 3.6.3.2.2 Trabekulär
- 3.6.3.3 Strumales Karzinoid
- 3.6.3.4 Becherzellkarzinoid
- 3.6.3.5 Neuroektodermale Tumoren
- 3.6.3.6 Talgdrüsentumoren
- 3.6.3.7 Andere
- 3.7 Gemischte Keimzelltumoren
- 4 *Gonadoblastom (selten)*
- 4.1 Variante – mit Dysgerminom oder anderem Keimzelltumor
- 5 *Keimzell-Keimstrangstroma-Tumor (selten)*
- 5.1 Variante – mit Dysgerminom oder anderem Keimzelltumor
- 6 *Tumoren des Rete ovarii*
- 6.2 Karzinom
- 7 *Mesotheliale Tumoren*
- 7.2 Mesotheliom
- 8 *Tumoren unsicherer Histogenese und verschiedene Tumoren*
- 8.1 Kleinzelliges Karzinom
- 8.3 Hepatoides Karzinom

- 8.5 Andere
- 9 *Gestationale trophoblastische Erkrankungen*
- 10 *Weichgewebstumoren, nicht ovarspezifisch*
- 11 *Maligne Lymphome, Leukämien und Plasmozytome*
- 12 *Unklassifizierbare Tumoren*
- 13 *Metastasen*

Histopathologische Graduierung

Ein spezielles Graduierungssystem für Ovarialkarzinome ist bis heute nicht etabliert [4].

Nach UICC [3] und WHO [5] wird nach wie vor ein dreistufiges Graduierungssystem empfohlen (z. B. nach Silverberg, s. u.), wobei zu vermuten ist, dass in der bevorstehenden Aktualisierung der WHO- und TNM-Klassifikation einerseits ein typenspezifisches (serös, endometrioid, muzinös, klarzellig) und andererseits, zumindest für das häufige seröse Karzinom, ein nur zweistufiges Graduierungssystem empfohlen werden wird (z. B. nach Malpica, s. u.). Es ist zu erwarten, dass mithilfe weiterer molekularer Marker im Laufe der nächsten Jahre eine exaktere histomorphologische und molekularpathologische Subklassifikation der invasiven Karzinome erfolgen wird.

Für das spezielle Grading von Ovarialkarzinomen schlug *Silverberg* 1998 [6] erstmals gut definierte Kriterien vor, die unabhängig vom histologischen Typ angewendet werden können. Die prognostische Aussagekraft dieser Richtlinien konnte er zeigen [7] und diese ließ sich auch an einem Münchener Kollektiv von Ovarialkarzinompatientinnen reproduzieren [8]. Das Gradingssystem von *Silver-*

Tabelle 1. Histopathologisches Grading [5].

G	Beschreibung
GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
GB	Tumoren von Borderline-Malignität
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3	schlecht differenziert oder undifferenziert

Tabelle 2. Gradingssystem von *Silverberg* [7].

Punktwerte	1	2	3
Architektur	glandulär	papillär	solide
Kernpleomorphie	relativ uniforme vesikuläre Kerne; Kerngrößenvariation $\leq 2 : 1$; keine prominenten Nukleolen	Kerngrößenvariation zwischen $2 : 1$ und $4 : 1$; kleine Nukleolen; keine bizarren Kerne	Kerngrößenvariation $4 : 1$; große eosinophile Nukleolen; evtl. bizarre Kerne
Mitosezahl			
Sehfeldzahl 20	0–7	8–18	≥ 19
Sehfeldzahl 26	8–18	10–24	≥ 25

Tabelle 3. Differenzierungsgrad.

Punkte	Differenzierung	Grad
3–5	gut differenziert	1
6–7	mäßig differenziert	2
8–9	schlecht differenziert	3

berg besteht aus einem Punkte-Score, der auf der Analyse der histologischen Parameter Architektur, Kernpleomorphie und Mitosezahl beruht, und bei dem maximal 9 Punkte erreicht werden können (Tab. 2). Nach Addition der drei Punktwerte für Architektur, Kernpleomorphie und Mitosezahl ergibt sich aus dem Gesamtscore der Differenzierungsgrad (Tab. 3).

Das seit vielen Jahren von *Malpica et al.* [36–38] vorgeschlagene Graduierungssystem ist hingegen zweistufig (low- und high-grade), offenbar nur zuverlässig geeignet für die serösen Karzinome und beschränkt sich primär auf die Zytologie der Tumorzellen, unterstützt von der Anzahl der Mitosen.

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung ist entscheidend vom intraoperativen makroskopischen Befund und seiner histologischen Bestätigung abhängig. Deshalb ist eine größere Anzahl von Biopsien auch aus scheinbar nicht befallenen Arealen des Peritoneums erforderlich. Es empfiehlt sich dazu eine Standardisierung des operativen Vorgehens und dessen entsprechende Dokumentation (siehe Kapitel „Operative Primärtherapie“).

Die Tabelle 4 gibt die Stadieneinteilung nach dem TNM-System der UICC (International Union

against Cancer) von 2009 wieder, die sich mit der Einteilung der FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d’Obstétrique) deckt.

Anmerkungen

Regionäre Lymphknoten sind die Lymphknoten an den Aa. iliacae internae (hypogastrische einschließlich Obturatorius-Lymphknoten), communes und externae sowie die lateralen sakralen, paraaortalen (einschließlich parakavaler und interaortokavaler) und inguinalen Lymphknoten. Für eine adäquate Absicherung eines N-Stadiums ist es notwendig, dass mindestens zehn regionäre Lymphknoten gewonnen und histologisch untersucht werden.

Leberkapselmetastasen sind als T3 bzw. FIGO III zu klassifizieren, Leberparenchymmetastasen als M1 bzw. FIGO IV.

Ein Pleuraerguss darf erst nach zytologischem Tumorzellnachweis als pM1 bzw. FIGO IV klassifiziert werden.

Anmerkung zu Stadium IC und IIC: Es ist hilfreich zu wissen, ob die Kapselruptur spontan war oder durch die Operation bedingt war und ob maligne Zellen im Aszites oder durch Peritonealspülung nachweisbar waren.

Prognosefaktoren

Klinische Prognosefaktoren

Die Prognose von Patientinnen mit Ovarialkarzinom wird in erster Linie durch klinische Indikatoren bestimmt.

Etablierte Prognosefaktoren sind [9, 10]:

Tabelle 4. Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms (nach [5]).

TNM	FIGO	Befundsituation
T – Tumor		
TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		kein Anhalt für Primärtumor
T1	I	Tumor begrenzt auf Ovarien
T1a	IA	Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt; kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars; keine malignen Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung
T1b	IB	Tumor auf beide Ovarien begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche beider Ovarien; keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T1c	IC	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur, Tumor an Ovaroberfläche oder maligne Zellen in Aszites oder bei Peritonealspülung
T2	II	Tumor befällt ein Ovar oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus
T2a	IIA	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n); keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T2b	IIB	Ausbreitung auf andere Beckengewebe; keine malignen Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T2c	IIC	Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) und maligne Zellen in Aszites oder Peritonealspülung
T3 u/o N1	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien mit mikroskopisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionären Lymphknotenmetastasen
T3a	IIIA	mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
T3b	IIIB	makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung 2 cm oder weniger
T3c u/o N1	IIIC	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung mehr als 2 cm, und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
M1	IV	Fernmetastasen (ausschließlich Peritonealmetastasen)
N – Regionäre Lymphknoten		
NX		regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0		keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		regionäre Lymphknotenmetastasen
M – Fernmetastasen		
MX		Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0		keine Fernmetastasen
M1		Fernmetastasen (ausschließlich Peritonealmetastasen)

- das Tumorstadium (TNM-Klassifikation),
- der postoperative Tumorrest,
- das Alter der Patientin,
- der Allgemeinzustand,
- der histologische Typ und
- das Tumorgrading (insbesondere in Frühstadien).

Die Tumorausbreitung bei Erstdiagnose ist entscheidend für die Prognose der Patientinnen. Pati-

entinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium FIGO I haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80–90 %. Im Stadium FIGO III liegt die 5-Jahres-Überlebensrate abhängig vom postoperativ verbliebenen Tumorrest bei 25–60 %, im Stadium FIGO IV beträgt diese nur noch 11–20 %. Der postoperativ verbliebene Tumorrest hat sich bei den fortgeschrittenen Tumorstadien als der stärkste, unabhängige prognostische Parameter erwiesen (siehe Kapitel

„Operative Primärtherapie“). Patientinnen, die tumorfrei operiert werden können, leben signifikant länger als Patientinnen, bei denen Tumorrest verbleibt. Bei einem Resttumor ≤ 1 cm besteht zwar gegenüber den Patientinnen mit einem Resttumor > 1 cm ein signifikanter Überlebensvorteil, der Gewinn ist jedoch im Vergleich zur Komplettresektion nur klein [9].

Bei der pathologischen Diagnostik spielt die Abgrenzung des Borderlinetumors von den invasiven Karzinomen eine entscheidende Rolle (siehe Kapitel „Borderlinetumoren“). Bezüglich des histologischen Subtyps weisen in fortgeschrittenen Stadien muzinöse und klarzellige Karzinome eine signifikant ungünstigere Prognose auf als die serös papillären Karzinome. Das histologische Grading hat eine Bedeutung vor allem in den frühen Tumorstadien FIGO I und II [11].

Weiterhin ist ein reduzierter präoperativer Allgemeinzustand (Karnofsky-Index unter 70 %, ECOG 2), ein höheres Erkrankungsalter (> 60 Jahre) sowie ein positiver retroperitonealer Lymphknotenstatus mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert [9, 10]. Die Halbwertszeit des Tumormarkers CA 125 lässt sowohl postoperativ als Ausdruck des Ansprechens auf die Chemotherapie als auch bei primärer Chemotherapie Rückschlüsse auf den weiteren Verlauf der Erkrankung zu [12–14]. In einer Studie war ein posttherapeutischer CA-125-Nadir von < 10 U/ml mit einem längeren rezidivfreien Intervall und einem längeren Gesamtüberleben assoziiert als Werte zwischen 10 und 20 U/ml [15]. Weiterhin wurde gezeigt, dass ein Hämoglobinwert über 12 g/dl vor und unter Chemotherapie sich nicht nur günstig auf die Lebensqualität auswirkt, sondern auch mit einem verlängerten Überleben einhergeht [16].

Tumorbiologische Prognosefaktoren

Die Abschätzung der Prognose wird über die Analyse der Zellproliferation und Apoptose auf der einen Seite sowie der invasiven und metastatischen Kapazität auf der anderen Seite versucht. Einige dieser Faktoren können zusätzliche, vom histologischen Typ, dem Ausbreitungsstadium und Resttumorstatus unabhängige Informationen liefern.

Die Mehrzahl der Ovarialkarzinome weist ausgeprägte genetische Veränderungen auf. Mithilfe von

Microarray-Techniken konnten verschiedene Genexpressionsmuster identifiziert werden, die unabhängige prognostische und prädiktive Aussagekraft beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom aufweisen. So konnte in Studien gezeigt werden, dass bestimmte Genexpressionsmuster rezidivfreies und Gesamtüberleben, das Operationsergebnis sowie das Ansprechen auf Chemotherapie mit hoher Genauigkeit vorhersagen können [17–19]. Molekularpathologische Untersuchungen der letzten Jahre haben deutlich gemacht, dass sich die einzelnen histologischen Typen der Ovarialkarzinome auf molekularer Ebene voneinander unterscheiden. Damit kann zum Teil das unterschiedliche biologische Verhalten von serösen und muzinösen Karzinomen oder von invasiven Karzinomen und LMP-(Borderline-)Tumoren erklärt werden [20–22].

Als ein Beispiel ist der Funktionsverlust des Tumorsuppressorgens p53 zu erwähnen, der vor allem für die aggressiven Tumortypen (seröse Karzinome, fortgeschrittene endometrioiden Karzinome) charakteristisch und von prognostischer Relevanz ist [23].

Die Amplifikation des HER2/neu-Onkogens oder die Überexpression des HER2/neu-Proteins sowie eine Expression des Epidermal-Growth-Factor-Rezeptors (EGFR) können in 10–15 % der Ovarialkarzinome nachgewiesen werden. In einer Metaanalyse von Graeff et al. wurde sowohl für p53, HER2/neu und auch EGFR eine mäßige prognostische Relevanz nachgewiesen, die allerdings hinter etablierten prognostischen Markern wie Tumorstadium und Operationsergebnis deutlich zurückbleibt [24]. Im Gegensatz zum Mammakarzinom wird der Wert des Steroidhormonrezeptorstatus beim Ovarialkarzinom nicht einheitlich beurteilt, allerdings konnte in einer Studie an fast 3000 Patientinnen für die Subgruppe der endometrioiden und der high-grade serösen Tumoren eine prognostische Signifikanz nachgewiesen werden [25, 26].

Als Parameter der Invasivität und Metastasierungsneigung sind die Tumorproteasen zu nennen, die von malignem Ovarialgewebe im Vergleich zu benignem Ovarialgewebe vermehrt gebildet werden. Neben dem Plasminogenaktivator vom Urokinase-Typ (uPA), seinem spezifischer Inhibitor PAI-1 sowie der Matrixmetalloproteinase MMP-9, die vor allem beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom einen Einfluss auf die Prognose haben [27, 28], scheint die Familie der Kallikrein-ähnlichen Pepti-