

Ein Interview von Prof. Michael K. Hohl

Sind die meisten Ovarialkarzinome gar keine Ovarialkarzinome Herr Prof. Singer?



Prof. Dr. med. Gad Singer
 Facharzt FMH für Klinische Pathologie
 Chefarzt
 Institut für Pathologie, Kantonsspital Baden AG

1992	Abschluss Medizinstudium, Universität Zürich
1993–1994	Assistenzarzt, Chirurgie, Kantonsspital Frauenfeld
1994–1998	Assistenzarzt, Institut für Pathologie, Kantonsspital Baden
1995	Promotion, Universität Zürich
1999–2000	Assistenzarzt, Institut für Pathologie, Kantonsspital St. Gallen
2000	Facharzttitel FMH für Klinische Pathologie

2000–2002	Research Fellow, Department of Pathology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA (Prof. Robert Kurman)
2002–2005	Oberarzt, Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel
2005	Habilitation zum Privatdozent für Allgemeine und Klinische Pathologie, Universität Basel Habilitationsthema: Molecular signatures in ovarian carcinoma
2005–2007	Leitender Arzt, Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel
2007	Wahl zum Chefarzt des Instituts für Pathologie, Kantonsspital Baden AG
2007	Ernennung zum Professor für Pathologie
2009	Weiterbildungstitel Schwerpunkt für Molekularpathologie FMH

Forschungsschwerpunkt:

Gynäkopathologie, insbesondere Ovarialkarzinom

Forschungsgrant der Schweizerischen Krebsliga (Oncosuisse) für das Projekttabb

„Identification of drug resistance genes in ovarian carcinoma“, 2004-2006

Preis “Young Investigator Award of the International Society of Gynecological Pathologists”, 2003

Auslandsstipendium des Schweizerischen Nationalfonds, 2000–2002 zur Erforschung der low-grade serösen Ovarialkarzinome

Mitglied der Fakultätsversammlung der Universität Basel

Vorlesungsauftrag für Pathologie an der Universität Basel

Tab 1. Dualistisches Modell der Karzinogenese (basierend auf klinikopathologischen und molekulargenetischen Merkmalen)

	Histologisch	Vorstufen	Klinische Merkmale	Molekulargenetische Merkmale
Typ I	<ul style="list-style-type: none"> • low grade seröse Ca (LGSC) • low grade endometroide Ca • klarzellige Ca • muzinöse Ca 	<ul style="list-style-type: none"> • „Borderline Tumoren“ • Endometriosezyste • Endometriosezyste • Walthard Zellnester (Übergangsepithel) 	<ul style="list-style-type: none"> • Oft grosse Tumoren • Oft auf Ovar beschränkt (Stadium Ia) • Relativ gutartiger Verlauf • Gute Prognose 	<ul style="list-style-type: none"> • Genetisch stabiler als high-grade Ca • KRAS und BRAF Mutationen (s. Abb. 1) • Keine TP53 Mutationen
Typ II	<ul style="list-style-type: none"> • high grade seröse Ca • maligne mesodermale Mischtumoren (Karzi- sarkome) • undifferenzierte Ca 	<ul style="list-style-type: none"> • p53 Signatur • Seröse tubare intraepitheliale Karzinome in den Fimbrien („STIC“) 	<ul style="list-style-type: none"> • In 75% Stadium III und IV • Schnell wachsend • Aggressiv • Praktisch unheilbar trotz radikaler Chirurgie und adjuvanter Chemotherapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Chromosomal sehr instabil • TP 53 Mutationen in ca. 95%I • BRCA Inaktivierung bei 40–50%

Frauenheilkunde aktuell: In den letzten Jahren haben neue Forschungserkenntnisse unser Verständnis über die Natur und Genese der Ovarialkarzinome radikal verändert. Welches waren die wichtigsten Erkenntnisse?

Prof. Gad Singer: Seit längerem weiss man, dass Ovarialkarzinome kein einheitliches Krankheitsbild darstellen, sondern aus verschiedenen Entitäten bestehen. In den vergangenen Jahren hat man gerade, was die Pathogenese dieser verschiedenen Erscheinungsbilder betrifft, grosse Fortschritte gemacht. Man weiss z.B., dass diese Karzinome ganz unterschiedliche pathogenetische Hintergründe (unterschiedliche Entstehungswege) haben und vermutlich auch ätiologisch sich voneinander unterscheiden. Ätiologisch, d.h. welche Faktoren die Tumoren initiieren.

Frauenheilkunde aktuell: Heute unterscheidet man die Ovarialkarzinome in Typ I und Typ II Karzinome, was bedeutet das?

Prof. Gad Singer: Man unterscheidet zwei grosse Gruppen (Tabelle 1), Typ I sind die sog. indolenten low-grade Tumoren, dies sind die muzinösen Karzinome, die endo-

metroiden und klarzelligen Karzinome und bei den serösen Karzinomen die low-grade serösen, auch mikropapillär genannte Karzinome. Dem gegenüber stehen die Typ II Karzinome. Das sind dann die aggressiven Tumoren. Dies umfasst die high grade serösen Karzinome, die Müller’schen Mischtumoren, und die sog. undifferenzierten Karzinome. Alle sind durch aggressive Verläufe charakterisiert. Die Tumoren reagieren auch unterschiedlich auf eine Chemotherapie, die aggressiven Tumoren sprechen initial besser auf die Chemotherapie an, während metastasierte low-grade Karzinome schlechter reagieren.

Frauenheilkunde aktuell: Heute weiss man, dass die meisten epithelialen Ovarialkarzinome Vorstufen aufweisen, die nicht alle im Ovar selbst zu finden sind.

Prof. Gad Singer: Ja, beispielsweise entstehen die klarzelligen und endometroiden Ovarialkarzinome in einer pathologischen Läsion, nämlich der Endometriosezyste in den Ovarien. Die am häufigsten vorkommenden serösen Karzinome (über 70%!) haben ihren Ursprung wahrscheinlich gar nicht in den Ovarien, sondern in den Eileitern.

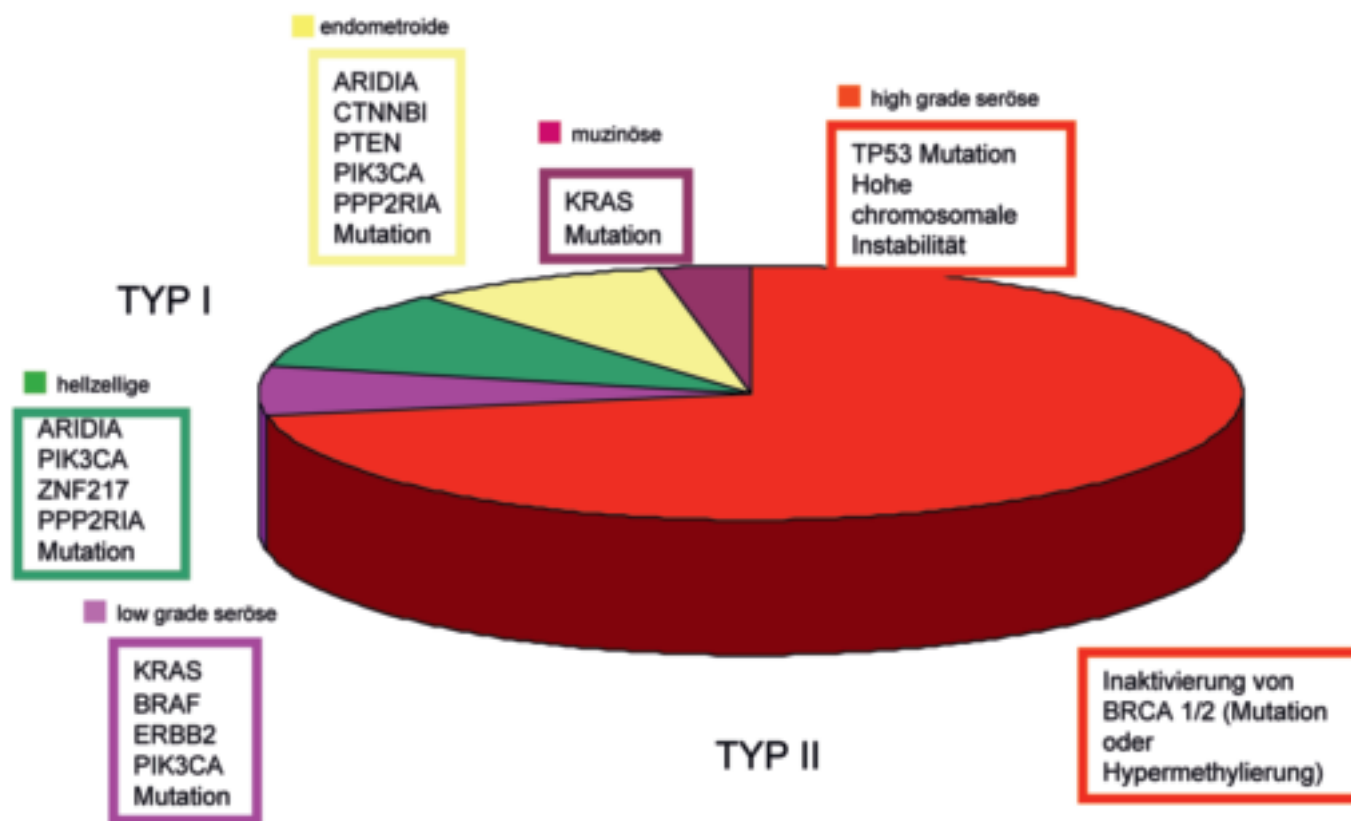


Abb 1. Prävalenz der histologischen Typen der Ovarial-Ca (Typ I und Typ II) und der damit assoziierten genetische Veränderungen
 Rot = Typ II
 Rosa, Grün, Gelb, Violett = Typ I

Frauenheilkunde aktuell: Wie ist man auf diese doch überraschende Erkenntnis gestossen?

Prof. Gad Singer: Die ersten Erkenntnisse kamen eigentlich aus Studien über familiäre Ovarialkarzinome. Man hat die Eileiter und Ovarien aus prophylaktischen Salpingo-Oophorektomien von Patienten mit BRCA 1 und BRCA 2 Mutationen untersucht, Man hat hier kleine Karzinome am Fimbrienende und auch auf der Ovaroberfläche gefunden. Da man bis anhin ja nie richtige Vorstufen auf der Ovaroberfläche gefunden hat, hat man an-

gefangen die Tuben genauer anzuschauen und auch, das Fimbrienende für die Untersuchung in toto und längs einzubetten. So hat man bei >50% der serösen Karzinome Vorläuferlaesionen am Fimbrienende finden können.

Frauenheilkunde aktuell: Wenn man dies bei 50% gefunden hat, woher kommen dann die anderen 50%?

Prof. Gad Singer: Man geht davon aus, dass Tubenepithel, auch normales oder bereits schon verändertes Tubenepithel sich im Ovar implantiert.

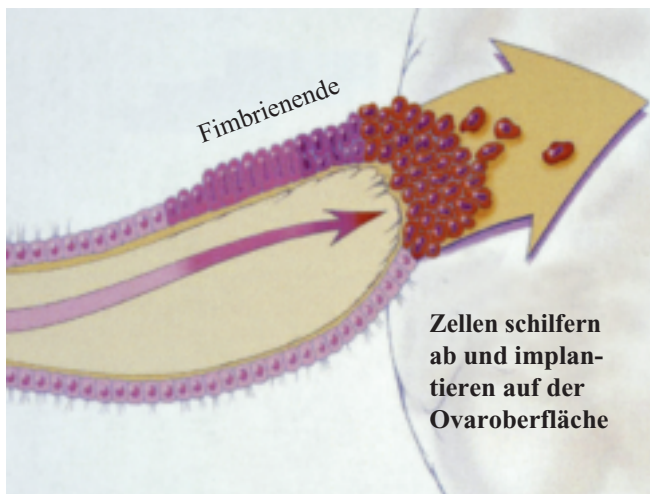


Abb 2. Ausbreitung von Vorstufen des serösen Ovarialkarzinoms, STIC (= seröse tubare intraepitheliale Karzinome) vom Fimbrienende auf die Ovaroberfläche

Frauenheilkunde aktuell: Am Ort der Ovulationsstellen?

Prof. Gad Singer: Ja. Weil dort Reparaturvorgänge stattfinden. Es kommt zu Entzündungsreaktionen und es können sich dort Fragmente von Tubenepithel implantieren, unter Umständen sog. Inklusionszysten ausbilden und in diesen Inklusionszysten können sich später auch seröse Karzinome entwickeln. (Abb. 2).

Frauenheilkunde aktuell: Das heisst, dass möglicherweise die molekulargenetischen Veränderungen (p53-Signatur) in diesen quasi auf das Ovar transplantierten Fimbrienepithelien bereits stattgefunden haben (Abb. 3).

Prof. Gad Singer: Davon geht man heute aus. Man vermutet, dass mindestens bei den serösen high-grade (Typ II) Karzinomen die Übergangszone zwischen dem Peritoneum und dem Tubenepithel am Fimbrienende eine Transformationszone darstellt, so wie man sie von der Zervix her kennt (Abb. 4). Das heisst, vergleichbar den Zervixdysplasien finden Veränderungen in dieser Über-

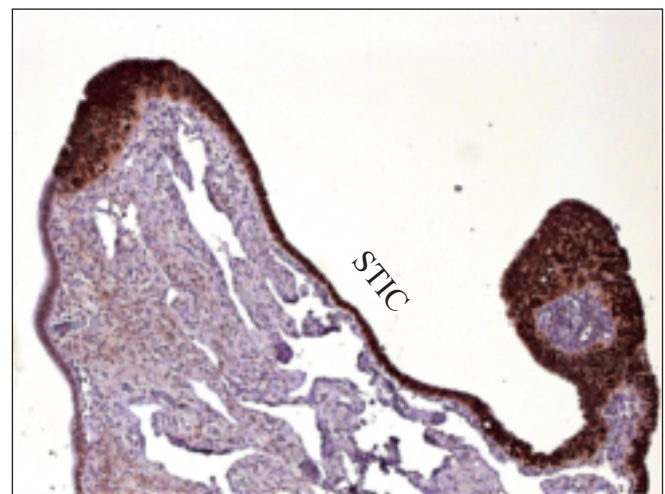


Abb 3. Vorläuferläsion am Fimbrienende der Tube mit starker immunhistochemischer Expression von p53 Protein (STIC) sog. p53 Signaturen

gangszone statt und nicht in der Tubenschleimhaut und entsprechend nicht in proximalen Abschnitten der Eileiter.

Frauenheilkunde aktuell: Das heisst krebsauslösende Faktoren würden ähnlich dem HPV an der Zervix an diesen Stellen ansetzen?

Prof. Gad Singer: Das könnte sein, aber man kennt die auslösenden Faktoren noch nicht. Sind es Viren, Chlamydien oder anderes? Hingegen stammen interessanterweise low-grade Vorstufen vermutlich aus Veränderungen die weiter proximal in der Tube sind (sog. papilläre Hyperplasien).

Frauenheilkunde aktuell: Auch molekulargenetisch bestehen offenbar grosse Unterschiede zwischen Typ I und Typ II Tumoren?

Prof. Gad Singer: Ja, Typ I Tumoren zeigen typischerweise KRAS und BRAF Mutationen. Insgesamt ist die sog. chromosomale Instabilität, das heisst die Anzahl von

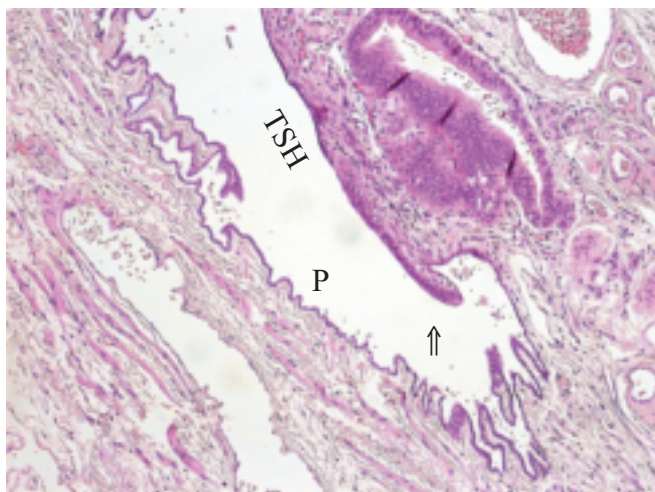


Abb 4. „Transformationszone“ (↑) zwischen Tubenschleimhaut (TSH) und Peritoneum (P) am Fimbrienende der Tube

Verlusten an chromosomalen Abschnitten, was hinweisend ist auf verlorene regulierende Gene, deutlich geringer wie in Typ II Karzinomen, die chromosomal äusserst instabil sind. Dies korreliert mit dem weniger aggressiven klinischen Verlauf der low-grade Karzinome

Frauenheilkunde aktuell: Noch ein Wort zu den Borderlinetumoren. Ist dieser Begriff überhaupt noch zeitgemäss?

Prof. Gad Singer: Boderlinetumoren sind ein Begriff, den man nicht mehr verwenden soll, weil es eben ein Spektrum von Tumoren erfasst. Man spricht (Tab. 2) von

sog. atypisch proliferierenden serösen Tumoren, die einen gutartigen Verlauf zeigen und assoziiert sind mit nicht-invasiven peritonealen Ablegern (sog nicht-invasive Implants). Andererseits findet sich in dieser Gruppe in ca 20% der Fälle sog low-grade in situ seröse Karzinome (auch nicht-invasive mikropapilläre Karzinome genannt) die eine Progression zu invasiven low-grade Karzinomen (Typ I) und entsprechend zu einer invasiven peritonealen Aussaat zeigen können.

Frauenheilkunde aktuell: Kommen wir nun zur Therapie der Ovarialkarzinome. Bei Typ I Karzinomen ist ja bekannt, dass sie eigentlich sehr schlecht auf Chemotherapie ansprechen, der Typ II ist mit wenigen Ausnahmen unheilbar. Typisch ist, dass nach einer gewissen Zeit eine Resistenz gegen Chemotherapien auftritt. In wie fern können die neuen molekularbiologischen Erkenntnisse diese Situation eventuell ändern?

Prof. Gad Singer: Bei den Typ I, z.B. den genannten serös papillären Karzinomen vom low-grade Typ, die langsam wachsen und wenig empfindlich sind auf Chemotherapie gibt es Ansätze bei der Gruppe mit KRAS, bzw. BRAF Mutationen in Richtung MAPKinaschemmer, welche hier wirksam sein könnten. Bei den hoch aggressiven Typ II serösen Karzinomen werden in Zukunft wahrscheinlich Antikörper eine grössere Rolle spielen. Olaparib, welches zwar bei den triple-negativen Mammakarzinomen von Patientin mit BRCA Mutationen nicht wirkt, ist offenbar bei den high-grade Ovarialkarzinomen dieser Patientinnen wirksam. Wir stehen hier aber wohl erst am Anfang.

Tab 2. Sogenannte „seröse Borderlinetumoren (SBT)“

Gruppe 1	Atypisch proliferierender seröser Tumor (APST)	<ul style="list-style-type: none"> • Gutartiger Verlauf • Häufig
Gruppe 2	„Nichtinvasives“ low grade seröses Ca oder Mikropapilläres seröses Karzinom (MPSC)	<ul style="list-style-type: none"> • Seltener (in ca. 20% der „SBT“) • Vorläufer von LGSC

Frauenheilkunde aktuell: Man sagt immer die beste Therapie sei die Prophylaxe, hier gäbe es ja auch Ansätze. Nehmen wir zuerst Frauen mit BRCA 1 und 2 Mutationen, die auch ein hohes Life-time Ovarialkarzinomrisiko haben. Hier empfiehlt man bisher die Entfernung der Ovarien und Eileiter, müsste man eventuell stattdessen nur die Eileiter entfernen?

Prof. Gad Singer: Dazu weiss man noch zu wenig. Falls die Vorläuferläsion nur in der Tube ist, dann reicht wahrscheinlich eine Salpingektomie. Aber wenn sich dieses atypische Epithel bereits auf der Ovaroberfläche implantiert hat, z.B. im Rahmen einer Ovulation, kann ja auch sich ein Tumor entwickeln. Ich habe einige Male solche prophylaktisch entfernten Adnexe untersucht und wir haben dann auch auf der Ovaroberfläche kleine Karzinome gefunden. Das heisst in diesen Fällen hätte dann eine Salpingektomie nicht gereicht. Aber auf jeden Fall kann man sagen, bei dieser Hochrisikogruppe (Junge Frauen mit BRCA 1 und 2 Mutationen) eine Adnexektomie einer Ovariektomie natürlich vorzuziehen wäre.

Frauenheilkunde aktuell: Im Lichte dieser neuen Erkenntnisse über die Pathogenese böten sich zwei weitere Gruppen an. Sollten alle Frauen, die man hysterektomiert, grundsätzlich die Eileiter mit entfernt werden (sog. Salpingohysterektomie)?

Prof. Gad Singer: Im Lichte der neuen Erkenntnisse spricht eigentlich alles für dieses Vorgehen. Bei Frauen, die eine Tubensterilisation haben, muss man einfach daran denken, dass etwa 2 % diesen Eingriff bereuen. Hier spielt sicher auch das Alter der Patientinnen eine Rolle. Bei Patientinnen mit sicher abgeschlossener Familienplanung könnte man die Salpingektomie bei der Tubensterilisation empfehlen.

Frauenheilkunde aktuell: Heute wissen wir, warum bisherige Massnahmen der Früherkennung der Ovarialkarzinome gescheitert sind.

Prof. Gad Singer: Leider sieht es nicht so aus, dass hier ein Durchbruch zu erwarten ist. Diese Vorstufen sind ja sehr örtlich begrenzt und führen wahrscheinlich nicht zu Veränderungen, die in Bluttests erkannt werden könnten. Das einzige, was man sich überlegen könnte wären Tubenabstriche. Dies ist jedoch kaum praktikabel, da dazu ja eine Laparoskopie nötig ist.

Frauenheilkunde aktuell: Herr Prof. Singer, ganz herzlichen Dank für dieses Gespräch.